



(21)申請案號：107128914

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D241/44 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D491/10 (2006.01)

C07D495/10 (2006.01)

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/502 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/21

歐洲專利局

17187100.7

(71)申請人：德商馬克專利公司(德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：譚瑟 伊娃 瑪麗亞 TANZER, EVA-MARIA (DE)；史奇曼 凱 SCHIEMANN, KAI (DE)；克蘭 馬可斯 KLEIN, MARKUS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 169 頁

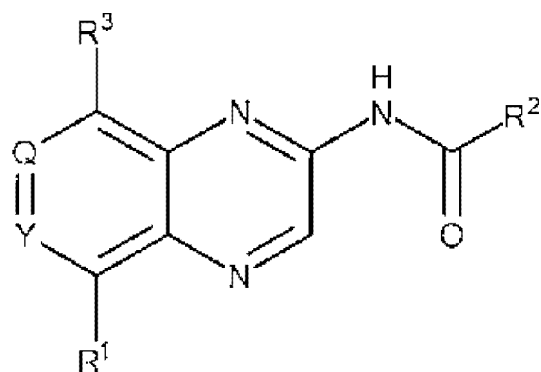
(54)名稱

作為腺苷受體拮抗劑之喹啉衍生物

QUINOXALINE DERIVATIVES AS ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS

(57)摘要

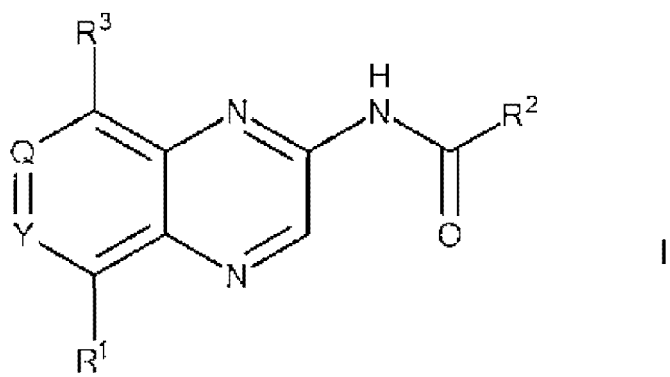
本發明係關於通式 I 之喹啉衍生物，



I

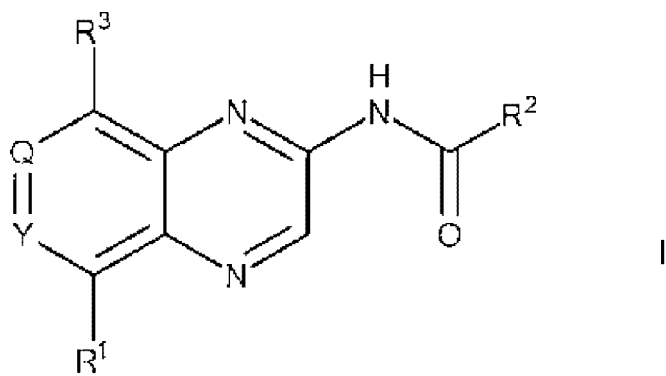
及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)之過度增生性或傳染性疾病及病症之用途及含有此化合物之醫藥組合物。

The invention relates to quinoxaline derivatives of the general formula I,



and the use of the compounds of the present invention for the treatment and/or prevention of hyperproliferative or infectious diseases and disorders in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compound.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

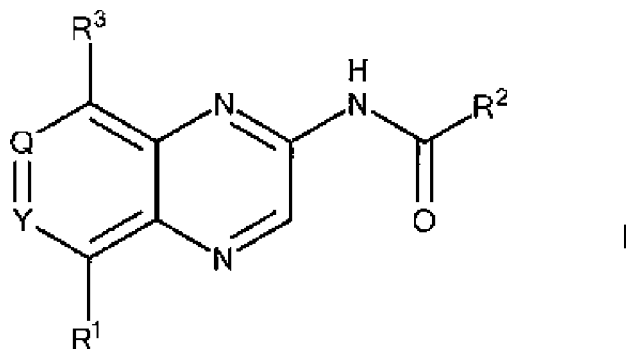
作為腺苷受體拮抗劑之喹啉衍生物

【英文發明名稱】

QUINOXALINE DERIVATIVES AS ADENOSINE RECEPTOR
ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於通式I之喹啉衍生物，



及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)之過度增生性或傳染性疾病及病症之用途，及含有此等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 腺苷為眾多生理活動(特定言之心血管、神經及免疫系統內之生理活動)之無處不在的調節劑。腺苷與生物活性核苷酸三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、單磷酸腺苷(AMP)及環狀單磷酸腺苷(cAMP)，與生物化學甲基化劑S-腺苷基-L-甲硫胺酸(SAM)結構上及代謝上均相關且與輔酶NAD、FAD及輔酶A及與RNA結構上相關。

【0003】 經由細胞表面受體，腺苷調節多種生理功能，包括誘導鎮靜、血管舒張、抑制心率及收縮率、抑制血小板聚集性、刺激糖質新生及抑制脂解。研究顯示腺苷能激活腺苷酸環化酶、打開鉀通道、減少通過鈣

通道的通量及經由受體介導機制抑制或刺激磷酸肌醇轉換(Muller C. E.及 Stein B., *Current Pharmaceutical Design*, 2: 501, 1996 ; Muller C. E., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7(5): 419, 1997)。

【0004】腺苷受體屬於G蛋白偶合受體(GPCR)之超家族。腺苷受體之四個主要亞型已經在藥理上、結構上及功能上表徵(Fredholm等人, *Pharm. Rev.*, 46: 143-156, 1994)且稱作A₁、A_{2A}、A_{2B}及A₃。雖然相同腺苷受體可與不同G蛋白偶合，但是腺苷A₁及A₃受體通常與稱作G_i及G_o之抑制G蛋白偶合，該等抑制G蛋白抑制腺苷酸環化酶且下調細胞cAMP水平。相反，腺苷A_{2A}及A_{2B}受體與稱作G_s之刺激G蛋白偶合，該等刺激G蛋白激活腺苷酸環化酶且增加cAMP之細胞內水平(Linden J., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 775-87 2001)。

【0005】根據本發明，「腺苷受體選擇性配位體」為選擇性結合至腺苷受體之一或多個亞型，因此模擬腺苷之作用(腺苷促效劑)或阻斷其作用(腺苷拮抗劑)之物質。根據其受體選擇性，可將腺苷受體選擇性配位體分成不同類別，例如，選擇性結合至A₁或A₂受體之配位體及亦於後者之情況下，例如，選擇性結合至A_{2A}或A_{2B}受體之彼等。亦可為選擇性結合至複數個腺苷受體亞型之腺苷受體配位體，例如，選擇性結合至A₁及A₂，但是不結合至A₃受體之配位體。上述受體選擇性可藉由物質對利用對應cDNA穩定轉染後表現討論中之受體亞型之細胞株的作用確定(Olah, M. E.等人, *J. Biol. Chem.*, 267: 10764-10770, 1992)。物質對此等細胞株之作用可藉由細胞內信使cAMP之生物化學量測來監測(Klotz, K. N.等人, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357: 1-9, 1998)。

【0006】已知A₁受體系統包括磷脂酶C之激活及鉀及鈣離子通道二

者之調節。 A_3 亞型(除了其與腺苷酸環化酶相關外)亦刺激磷脂酶C且亦激活鈣離子通道。

【0007】 A_1 受體(326至328個胺基酸)係自具有哺乳動物物種中之90至95%序列同一性之各種物種(犬、人類、大鼠、狗、雞、牛、幾內亞豬)選殖。 A_{2A} 受體(409至412個胺基酸)係自犬、大鼠、人類、幾內亞豬及小鼠選殖。 A_{2B} 受體(332個胺基酸)係自人類及小鼠選殖，其中人類 A_{2B} 與人類 A_1 及 A_{2A} 受體具有45%同源性。 A_3 受體(317至320個胺基酸)係自人類、大鼠、狗、兔及綿羊選殖。

【0008】 提議 A_1 及 A_{2A} 受體亞型於能量供給之腺苷調節中起著互補作用。腺苷(其為ATP之代謝產物)自細胞擴散且局部作用激活腺苷受體以減少氧需求(A_1 及 A_3)或增加氧供給(A_{2A})及因此使組織內之能量供給/需求之平衡恢復。兩種亞型之作用為增加組織可得氧之量及保護細胞免受由氧之短期不平衡造成之損傷。內源性腺苷之重要功能中之一者為防止創傷(諸如缺氧、缺血、低血壓及癲癇活動)期間之損傷。此外，已知腺苷受體促效劑與表現大鼠 A_3 受體之肥大細胞之結合導致增加之三磷酸肌醇及細胞內鈣濃度，其增強抗原誘導之發炎性介體之分泌。因此， A_3 受體於介導哮喘發作及其他過敏反應中起作用。

【0009】 此等腺苷受體藉由不同基因編碼且根據其對腺苷類似物及甲基黃嘌呤拮抗劑之親和力分類(Klinger等人，Cell Signal., 14 (2): 99-108, 2002)。

【0010】 關於腺苷對神經系統之作用，對最廣泛使用之所有精神活性藥物(為咖啡因)之作用作出第一次觀察。實際上，咖啡因為熟知腺苷受體拮抗劑，其能增強哺乳動物之意識及學習能力。腺苷 A_{2A} 受體路徑為此

等作用負責(Fredholm等人，Pharmacol. Rev., 51 (1): 83-133, 1999；Huang等人，Nat Neurosci., 8 (7): 858-9, 2005)，及咖啡因對腺苷A_{2A}受體信號傳導路徑之作用鼓勵高度特異性及強效腺苷A_{2A}拮抗劑之研究。

【0011】於哺乳動物中，腺苷A_{2A}受體於腦中具有有限分佈且發現於紋狀體、嗅結節及伏核中(Dixon等人，Br. J. Pharmacol., 118 (6): 1461-8, 1996)。高及中間水平之表現可於免疫細胞、心臟、肺及血管中觀察到。於外周系統中，G₃似乎為與腺苷A_{2A}受體相關之主要G蛋白，但是於紋狀體中，顯示紋狀體腺苷A_{2A}受體通過激活稱作G_{oif}之G蛋白介導其作用(Kull等人，Mol. Pharmacol., 58 (4): 772-7, 2000)，該G蛋白類似於G₃且亦與腺苷酸環化酶偶合。

【0012】迄今為止，對基因改造小鼠之研究及藥理學分析表明A_{2A}受體為用於治療以下疾病之有前景的治療靶：中樞神經系統(CNS)病症及疾病，諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、注意力缺陷多動症(ADHD)、中風(缺血性腦損傷)及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) (Fredholm等人，Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45: 385-412, 2005；Higgins等人，Behav. Brain Res. 185: 32-42, 2007；Dall' Igna等人，Exp. Neurol., 203 (1): 241-5, 2007；Arendash等人，Neuroscience, 142 (4): 941-52, 2006；Trends in Neurosci., 29 (11), 647-654, 2006；Expert Opinion Ther. Patents, 17, 979-991, 2007；Exp. Neurol., 184 (1), 285-284, 2003；Prog. Brain Res, 183, 183-208, 2010；J. Alzheimer Dis., 增刊1, 1 17-126, 2010；J. Neurosci., 29 (47), 14741-14751, 2009；Neuroscience, 166 (2), 590-603, 2010；J. Pharmacol. Exp. Ther., 330 (1), 294-303, 2009；Frontiers

Biosci., 13, 2614-2632, 2008)而且還用於治療有機體來源之各種精神病(Weiss等人, Neurology, 61 (11 增刊6): 88-93, 2003)。

【0013】 使用腺苷A_{2A}受體基因敲除小鼠已顯示，腺苷A_{2A}受體失活保護免於藉由缺血(Chen等人, J. Neurosci., 19 (21): 9192-200, 1999及Monopoli等人, Neuroreport, 9 (17): 3955-9, 1998)及線粒體毒素3-NP(Blum等人, J. Neurosci., 23 (12): 5361-9, 2003)誘導之神經元細胞死亡。彼等結果提供利用腺苷A_{2A}拮抗劑治療缺血及亨廷頓氏病之基礎。腺苷A_{2A}受體之阻斷亦具有抗抑鬱作用(El Yacoubi等人, Neuropharmacology, 40 (3): 424-32, 2001)。最後，此阻斷防止記憶功能障礙(Cunha等人, Exp. Neurol., 210 (2): 776-81, 2008；Takahashi等人, Front. Biosci., 13: 2614-32, 2008)及此可為用於治療及/或預防阿茲海默氏病之有前景的治療途徑。

【0014】 關於A_{2A}腺苷受體之評論參見(例如) Moreau等人(Brain Res. Reviews 31: 65-82, 1999)及 Svenningsson 等人 (Progress in Neurobiology 59: 355-396, 1999)。

【0015】 迄今為止，若干腺苷A_{2A}受體拮抗劑已顯示用於治療帕金森氏病之有前景的潛力。作為實例，在美國完成III期臨床試驗之KW-6002 (伊曲茶鹼(Istradefylline))於研究後證實其減輕該疾病症狀之功效(Bara-Himenez等人, Neurology, 61 (3): 293-6, 2003及Hauser等人, Neurology, 61 (3): 297-303, 2003)。SCH420814 (瑞德南特(Preladenant))，其現在在美國正在進行II期臨床試驗及於帕金森氏病之動物模型中(Neustadt等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (5): 1376-80, 2001)且亦於人類患者中(Hunter J. C, poster Boston 2006 -

http://www.a2apd.org/Speaker_abstracts/Hunter.pdf)產生運動功能之改善。

【0016】除了A_{2A}受體拮抗劑治療神經退行性疾病之受歡迎效用外，已認為彼等化合物用於互補症狀適應症。此等係基於以下證據：A_{2A}受體激活可有助於一系列神經精神病症及功能障礙(諸如抑鬱、白天睡眠過多、多動腿症候群、注意力缺陷多動症及認知疲勞)之病理生理學(Neurology, 61 (增刊6), 82-87, 2003；Behav. Pharmacol., 20 (2), 134-145, 2009；CNS Drug Discov., 2 (1), 1-21, 2007)。

【0017】一些作者建議應用A_{2A}拮抗劑來治療糖尿病(WO1999035147、WO2001002400)。其他研究表明A_{2A}腺苷受體涉及傷口癒合或心房顫動(Am. J. Path., 6, 1774- 1778, 2007；Arthritis & Rheumatism, 54 (8), 2632-2642, 2006)。

【0018】過去由醫藥公司發現之一些強效腺苷A_{2A}拮抗劑已推進入臨床試驗，其顯示積極結果且證實此化合物類別用於治療神經退行性病(如帕金森氏病、亨廷頓氏病或阿茲海默氏病)而且於其他CNS相關疾病(如抑鬱、躁動症候群、睡眠障礙及焦慮症)中之潛力(Clin. Neuropharmacol., 33, 55-60, 2010；J. Neurosci., 30 (48), 2010), 16284-16292；Parkinson Relat. Disord., 16 (6), 423-426, 2010；Expert Opinion Ther. Patents, 20(8), 987-1005, 2010；Current Opinion in Drug Discovery & Development, 13 (4), 466-480, 2010及其中的參考文獻；Mov. Disorders, 25 (2), S305, 2010)。

【0019】已知A_{2A}抑制劑為伊曲茶鹼(KW-6002)、瑞德南特(SCH420814)、SCH58261、CGS15943、托紮南特(Tozadenant)、維帕南

特(Vipadenant) (V-2006)、V-81444 (CPI-444)、HTL-1071、PBF-509、Medi-9447、PNQ-370、ZM-241385、ASO-5854、ST-1535、ST-4206、DT1133及DT-0926，於大多數情況下其經開發用於帕金森氏病。

【0020】 採用標準聚合酶鏈式反應技術利用經設計以識別大多數G蛋白偶合受體之保守區之簡併寡核苷酸引物，將腺苷A_{2B}受體自大鼠下丘腦(Rivkees及Repper，1992)、人類海馬體(Pierce等人，1992)及小鼠肥大細胞(Marquardt等人，1994)選殖。人類A_{2B}受體與大鼠及小鼠A_{2B}受體共用86至87%胺基酸序列同源性(Rivkees及Reppert，1992；Pierce等人，1992；Marquardt等人，1994)及與人類A₁及A_{2A}受體共用45%胺基酸序列同源性。如對於密切相關物種所預期，大鼠及小鼠A_{2B}受體共用96%胺基酸序列同源性。相比之下，來自各種物種之A₁受體之間之總胺基酸同一性為87% (Palmer及Stiles，1995)。A_{2A}受體在物種之間共用90%之同源性(Ongini及Fredholm，1996)，其中大多數差異發生在第二胞外環及長C-端域中(Palmer及Stiles，1995)。針對A₃受體序列觀察到最低(72%)程度之同一性(Palmer及Stiles，1995)。

【0021】 腺苷類似物NECA仍為最強效A_{2B}促效劑(Bruns，1981；Feoktistov及Biaggioni，1993, 1997；Brackett及Daly，1994)，其中產生用於刺激腺苷酸環化酶之半最大效應之濃度(EC₅₀)為約2 μM。然而，其係非選擇性且以甚至更高親和力激活其他腺苷受體，其中EC₅₀在低奈莫耳(A₁及A_{2A})或高奈莫耳(A₃)範圍內。因此，A_{2B}受體之表徵經常依靠於化合物之有效性之缺乏，該等化合物為其他受體類型之強效且選擇性促效劑。A_{2B}受體藉由排除方法(即，藉由特異性針對其他受體之促效劑之功效的缺乏)表徵。A_{2A}選擇性促效劑CGS-21680 (Webb等人，1992) (例如)可用於

A_{2A}與A_{2B}腺苷受體之間之區分(Hide等人，1992；Chern等人，1993；Feoktistov及Biaggioni，1995；van der Ploeg等人，1996)。兩種受體與腺苷酸環化酶積極偶合且藉由非選擇性促效劑NECA激活。CGS-21680對A_{2B}受體實際上無效但是於激活A_{2A}受體方面與NECA一樣強效，其中針對兩種促效劑之EC₅₀在低莫耳範圍內(Jarvis等人，1989；Nakane及Chiba，1990；Webb等人，1992；Hide等人，1992；Feoktistov及Biaggioni，1993；Alexander等人，1996)。A_{2B}受體亦對A₁選擇性促效劑R-PIA (Feoktistov及Biaggioni，1993；Brackett及Daly，1994)以及對A₃選擇性促效劑N⁶-(3-碘苄基)-N-甲基-5'-胺甲醯基腺苷(IB-MECA) (Feoktistov及Biaggioni，1997)具有非常低親和力。於A_{2B}介導之cAMP累積之人類紅血球性白血病(HEL)細胞中測定促效劑特性NECA > R-PIA = IB-MECA > CGS-21680。NECA與其餘促效劑之EC₅₀之間之差異為約兩個數量級。因此，藉由以低微莫耳範圍(1至10 μM)內之濃度下之NECA，但是非藉由R-PIA、IB-MECA或CGS-21680引起之反應為A_{2B}受體之特徵。

【0022】雖然A_{2B}受體相較於其他受體亞型具有(一般而言)對促效劑之更低親和力，但是此對於拮抗劑係不真的。雖然腺苷拮抗劑對A_{2B}受體之結構活性關係未經完全表徵，但是至少一些黃嘌呤為較其他亞型與A_{2B}受體亞型之拮抗劑一樣強效或更強效。特定言之，DPSPX (1,3-二丙基-8-磺苯基黃嘌呤)、DPCPX (1,3-二丙基-8c-基環戊基黃嘌呤)、DPX (1,3-二乙基苯基黃嘌呤)、平喘劑藥恩丙茶鹼(enprofylline) (3-正丙基黃嘌呤)及非黃嘌呤化合物2,4-二側氧基苯并喋啶(咯肼)具有中至高nM範圍內之親和力。

【0023】其他已知A_{2B}抑制劑為ATL801、PSB-605、PSB-1115、

ISAM-140、GS6201、MRS1706及MRS1754。

【0024】 本文中揭示腺苷受體藉由充當生理「停止」(終止機制)於活體內發炎之下調中起著非多餘作用，該「停止」可限制免疫反應及從而保護正常組織在不同疾病之發病期間免受過度免疫損傷。

【0025】 A_{2A} 受體拮抗劑藉由降低T細胞介導之抗原刺激耐受性、增強記憶T細胞之誘導及增強用於治療癌症及傳染性疾病之被動抗體投與之功效來提供免疫反應之長期增強，而 A_{2A} 受體促效劑藉由增強T細胞介導之抗原刺激耐受性來提供免疫反應之長期減少，特定言之以減少免疫抑制劑於某些病狀中之使用。

【0026】 免疫調節為治療許多疾病及病症之關鍵態樣。T細胞(特定言之)於抗感染中起著至關重要作用且具有識別及破壞癌細胞之能力。增強T細胞介導之反應為增強對治療劑之反應的關鍵組成部分。然而，於免疫調節中關鍵的是免疫反應之任何增強與防止自身免疫以及慢性發炎之需要平衡。慢性發炎及T細胞之自身識別為全身性病症(諸如類風濕性關節炎、多發性硬化及全身性紅斑狼瘡)發病之主要原因。此外，於防止移植器官或移植物排斥中需要長期免疫抑制。

【0027】 腫瘤誘導之免疫抑制為目前癌症療法之功效之主要障礙。因為其抗更寬範圍之癌症之顯著臨床功效，利用免疫檢查點阻斷抑制劑(諸如抗CTLA-4及抗PD-1/PDL1)之最近成功正在改革癌症治療。腺苷為於臨床前研究中顯示的新的有前景之免疫抑制靶中之一者。此代謝產物藉由在宿主抑制子細胞及腫瘤細胞上表現之胞外酶-CD73產生。CD73之增加之表現與患有許多癌症之患者之差的預後相關，該等癌症包括結腸直腸癌(Liu等人，J. Surgical Oncol, 2012)、胃癌(Lu等人，World J.

Gastroenterol., 2013)、膽囊癌(Xiong等人, Cell and Tissue Res., 2014)。臨床前研究證實可藉由腺苷介導之免疫抑制(至少部分)驅動CD73之促腫瘤效應。如上所揭示, 腺苷結合至四種已知受體A₁、A_{2A}、A_{2B}及A₃, 其中已知A_{2A}及A_{2B}受體之激活抑制許多免疫細胞之效應子功能(即, A_{2A}及A_{2B}受體誘導cAMP之腺苷酸環化酶依賴性累積, 從而導致免疫抑制)。因為拮抗A₁及A₃將抵消所需效應且A₁及A₃促效劑充當潛在心臟保護劑, 所以需達成對A₁及A₃之選擇性(Antonioli等人, Nat. rev. Cancer, 2013, Thiel等人, Microbes and Infection, 2003)。於腫瘤微環境中, 已證實A_{2A}及A_{2B}受體二者激活抑制抗腫瘤免疫且增加CD73腫瘤之擴散。此外, 利用小分子拮抗劑之A_{2A}或A_{2B}阻斷可減少腫瘤轉移。已發現A_{2A}受體之阻斷可克服包括失能及由腫瘤細胞造成之調節性T細胞誘導二者之腫瘤逃逸機制且造成對治療之長期腫瘤易感性。Ohta等人證實相較於正常小鼠中無排斥, 於A_{2A}受體缺失小鼠中之建立之CL8-1黑色素瘤之約60%的排斥(Ohta等人; PNAS 103 (35): 13132-7, 2006)。一致同意, 研究者亦顯示於利用A_{2A}受體拮抗劑治療後, 藉由抗腫瘤T細胞之改善之腫瘤生長之抑制、轉移酶之破壞及新生血管形成之預防。

【0028】 腫瘤已顯示藉由阻礙通過B7-CD28及TNF家族中之共刺激因子之抑制之T細胞激活以及藉由吸引抑制抗腫瘤T細胞反應之調節性T細胞來逃避免疫破壞(Wang, Cancer. Semin. Cancer. Biol. 16: 73-79, 2006; Greenwald等人, Ann. Rev. Immunol. 23: 515-48, 2005; Watts, Ann. Rev. Immunol. 23: 23-68, 2005; Sadum等人, Clin. Cane. Res. 13 (13): 4016-4025, 2007)。因為於激活後A_{2A}受體表現於淋巴細胞中增加, 釋放淋巴細胞效應子反應之療法(諸如抗CTLA-4及抗PD-1)亦可增加A_{2A}

介導之免疫抑制之效應。免疫檢查點阻斷與A_{2A}或雙重A_{2A/2B}拮抗劑組合增加對腫瘤及轉移之免疫反應之量級。因此，A_{2A}抑制與抗PD-1療法組合增強由與MC38腫瘤細胞共培養之T細胞之IFN- γ 產生，提高4T1乳腺癌模型中之小鼠生存及減少AT-3ova^{dim} CD73⁺腫瘤中之腫瘤生長(Beavis等人，Cancer Immunol. Res., 2015；Mittal等人，Cancer Res., 2014)。

【0029】此外，臨床前研究證實，A_{2B}抑制導致路易士肺癌、MB49膀胱癌、原發性4T1乳腺癌模型中之小鼠之減少之腫瘤生長及延長之生存期(Ryzhov等人，2009，Cekic等人，2012)及A_{2B}抑制與抗PD-1療法之組合減少B16-F10黑色素瘤之肺轉移且提高4T1乳腺癌模型中之小鼠生存。

【0030】WO 03/050241描述藉由投與抑制細胞外腺苷或抑制腺苷受體之藥劑增加對抗原之免疫反應、增加疫苗功效或增加對腫瘤抗原或免疫細胞介導之腫瘤破壞之免疫反應之方法。

【0031】WO 2004/089942、WO 2005/000842及WO 2006/008041揭示苯并噻唑衍生物，包括作為A_{2A}抑制劑用於治療帕金森氏病之托紮南特。WO 2004/092171及WO 2005/028484揭示亦作為A_{2A}抑制劑用於治療帕金森氏病之相似噻唑并吡啶及吡啶并噻唑衍生物。然而，此等化合物於大鼠(帕金森氏病動物模型)中但是非於小鼠(癌症動物模型)中不顯示顯著A_{2B}抑制活性且僅顯示良好藥物動力學性質。此外，該等化合物不顯示，其能防止免疫抑制及因此能支持抗腫瘤T細胞誘導之腫瘤生長之抑制，轉移酶之減少或破壞及新生血管形成之預防。

【0032】因此，仍需要提供對特定抗原之免疫反應之長期增強，特定言之用於治療及預防過度增生性及傳染性疾病及病症之療法及因此本發明之目標為提供治療方法，該等治療方法允許簡化治療方案及增強對某些

抗原之免疫反應。本發明之特定目標為提供預防或治療宿主之過度增生性及傳染性疾病及病症之改善的方法，尤其提供用於治療及預防此等疾病之有效A_{2A}或雙重A_{2A/2B}拮抗劑。

【發明內容】

【0033】 出人意料地，已發現根據本發明之喹啉衍生物為A_{2A}腺苷受體或A_{2A}及A_{2B}腺苷受體二者之高效抑制劑且同時具有超過A₁及A₃腺苷受體之高選擇性，及因此本發明化合物可用於治療過度增生性疾病及病症(諸如癌症)及傳染性疾病及病症。

【0034】 特定言之，與已知腺苷A_{2A}受體拮抗劑托紮南特及相似苯并噻唑衍生物相比，本發明化合物出人意料地顯示A_{2A}/A_{2B}雙重活性，其對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳或本發明化合物顯示至少高A_{2A}抑制活性連同本文中所揭示之其他出人意料的優點，其導致治療及/或預防過度增生性及傳染性疾病及病症之高功效性。

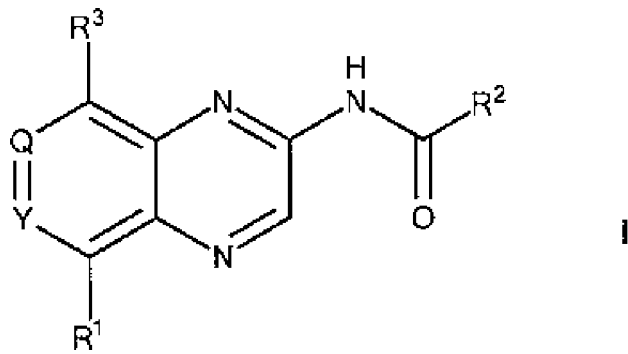
【0035】 此外，與已知腺苷A_{2A}受體拮抗劑托紮南特及相似苯并噻唑衍生物相比，本發明化合物出人意料地顯示於作為癌症相關之動物模型之小鼠中之更佳藥物動力學性質，其對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳。

【0036】 此外，如上所討論，腫瘤微環境中之腺苷可藉由通過A_{2A}受體之信號傳導抑制T細胞活性且藉由T細胞抑制細胞激素分泌。A_{2A}特異性促效劑(如CGS-21680)類似於腺苷抑制活體外及活體內之T細胞細胞激素分泌。相反，潛在A_{2A}拮抗劑或A_{2A}/A_{2B}雙重拮抗劑可營救T細胞免於此抑制。與已知腺苷A_{2A}受體拮抗劑托紮南特相比，本發明化合物顯示其能

營救T細胞免於抑制且能防止如藉由腺苷或A_{2A}特異性促效劑(如CGS-2168)誘導之細胞激素分泌之抑制，其對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳。因此，出人意料地，本發明化合物能防止免疫抑制及因此能支持抗腫瘤T細胞誘導之腫瘤生長之抑制，轉移酶之減少或破壞及新生血管形成之預防。

【實施方式】

【0037】 本發明係關於通式I之喹啉衍生物，



其中

Q、Y彼此獨立地為CH或N，

R¹為鹵素或含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至7個C原子之單環或雙環烷基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或經-CH=CH-基團置換及/或此外，1至

10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至14個碳原子及獨立地選自N、O及S之0至4個雜原子之單環或雙環雜芳基、雜環基、芳基或環烷基芳基(其未經取代或經 R^4 單取代、二取代或三取代)，

R^2 為含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經 R^4 單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至7個C原子之環烷基(其未經取代或經 R^4 單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或經-CH=CH-基團置換及/或此外，1至11個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至14個碳原子及獨立地選自N、O及S之0至4個雜原子之單環或雙環雜芳基、雜環基、芳基或環烷基芳基(其未經取代或經 R^4 單取代、二取代或三取代)，

R^3 為含有1至6個C原子之直鏈或分支鏈烷基或O-烷基或含有3至6個C原子之環烷基，其未經取代或經H、=S、=NH、=O、OH、含有3至6個C原子之環烷基、COOH、鹵素、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂或NO₂單取代、二取代或三取代，

R^4 為H、 R^5 、=S、=NR⁵、=O、OH、COOH、鹵素、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂、

NO₂或含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至7個C原子之單環或雙環環烷基(其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NRSO₂R⁴-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或經-CH=CH-基團置換及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至14個碳原子及獨立地選自N、O及S之0至4個雜原子之單環或雙環雜芳基、雜環基、芳基或環烷基芳基(其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代)，

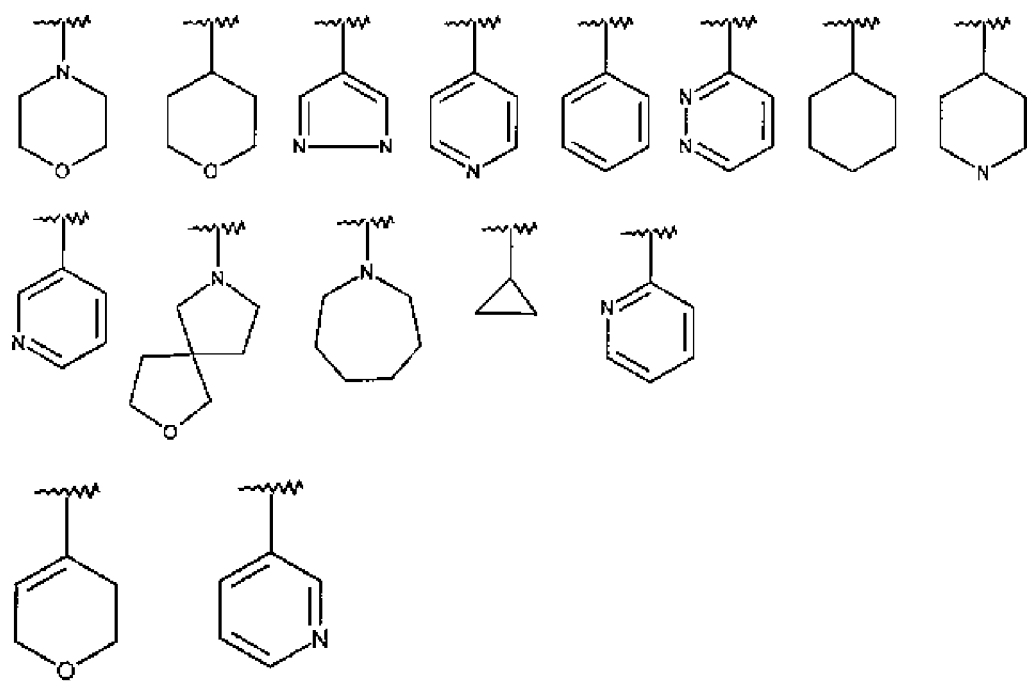
R⁵、R⁶彼此獨立地選自由以下組成之群：H、=S、=NH、=O、OH、COOH、鹵素、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂、NO₂及含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，

鹵素為F、Cl、Br或I，

及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構

體，包括其等依所有比率之混合物。

【0038】 較佳地，本發明係關於式I化合物，其中R¹為鹵素或含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或下列結構中之一者：



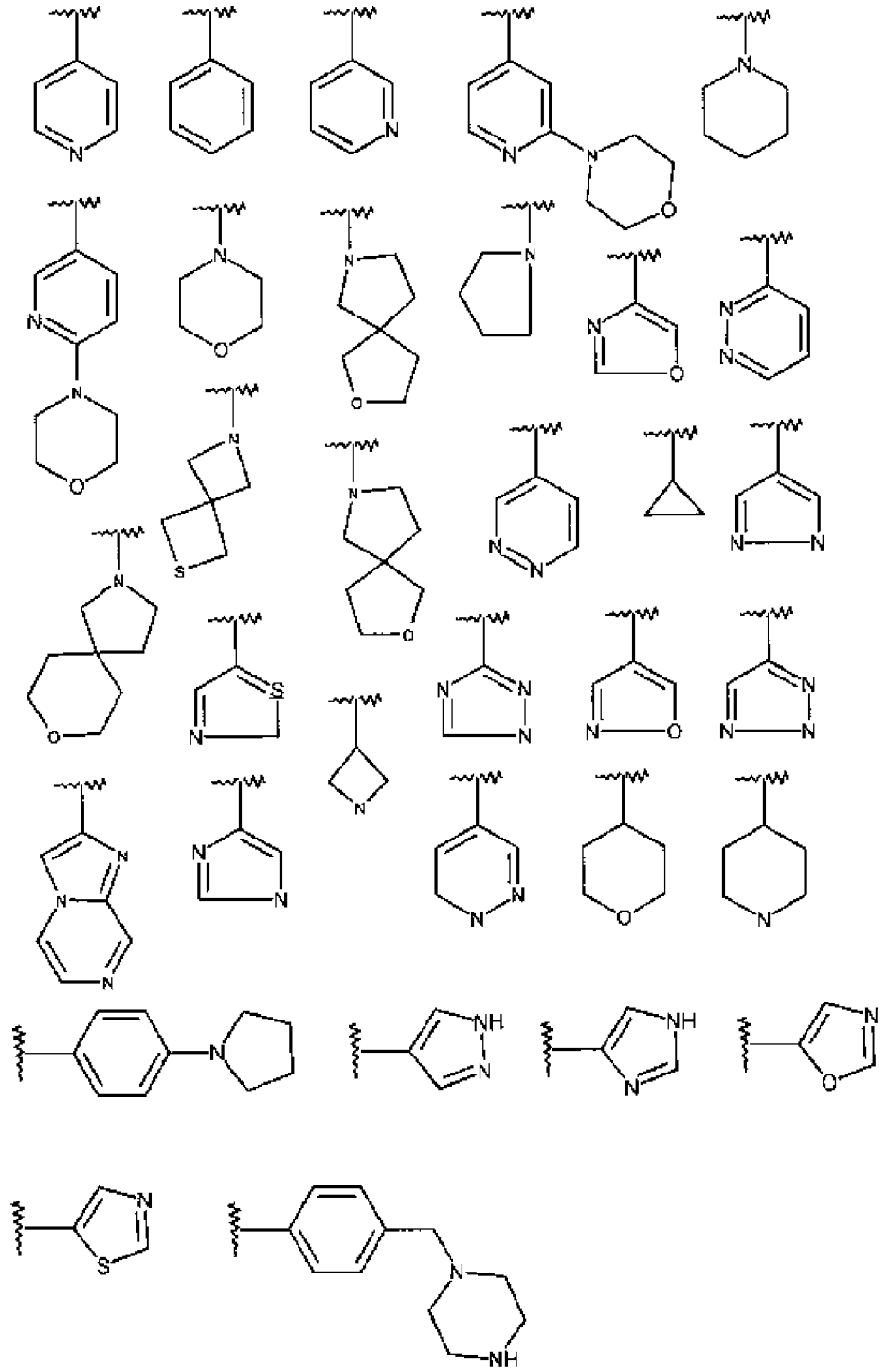
其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代
且其中Q、Y、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶具有以上所揭示之含義。

【0039】 較佳地，本發明係關於式I化合物，其中
Q為CH或N
Y為CH

且其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶具有如技術方案1中所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，

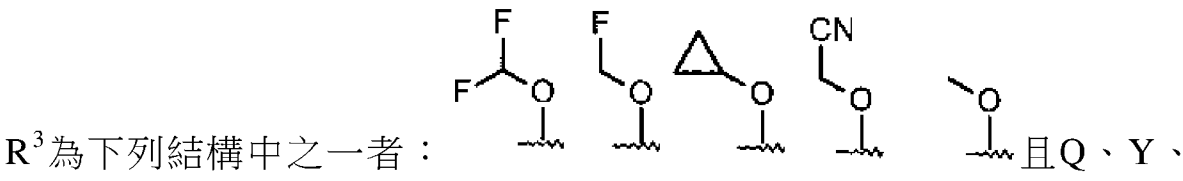
包括其等依所有比率之混合物。

【0040】 特別佳地，本發明係關於式I化合物，其中R²為下列結構中之一者：



其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代
且其中Q、Y、R¹、R³、R⁴、R⁵及R⁶具有以上所揭示之含義。

【0041】較佳地，本發明係關於式I化合物，其中



R¹、R²、R⁴、R⁵及R⁶具有以上所揭示之含義。

【0042】較佳地，本發明係關於式I化合物，其中

R³為含有1至6個C原子之O-烷基，其未經取代或經F單取代、二取代或三取代

且Q、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵及R⁶具有以上所揭示之含義。

【0043】較佳地，本發明係關於式I化合物，其中

R³為OMe

且Q、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵及R⁶具有以上所揭示之含義。

【0044】特別佳地，本發明係關於一種化合物，其選自由以下組成之群：

編號	IUPAC-名稱
1	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
2	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
3	3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啶-1-甲醯胺
4	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
5	4-(羥甲基)-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
6	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2,2-二側氧基-2,6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
7	6-甲氧基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]噻嗪-3-甲醯胺

8	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-甲醯胺
9	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲醯胺
10	3-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
11	4-(羥甲基)-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
12	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
13	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
14	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2,2-二側氧基-2λ6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
15	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
16	3-羥基-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
17	4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
18	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
19	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]乙醯胺
20	2,2,2-三氟-N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]乙醯胺
21	4-二甲胺基甲基-N-(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-苯甲醯胺
22	4-羥基-4-丙-2-炔基-哌啶-1-甲酸 (5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
23	4-甲氧基甲基-N-(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-苯甲醯胺

24	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
25	6-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]噻嗪-4-甲醯胺
26	8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-胺
27	(3S)-3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
28	(3R)-3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
29	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(2-甲基苯基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
30	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
31	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
32	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺
33	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)環丙烷甲醯胺
34	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺
35	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺
36	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

37	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
38	N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
39	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
40	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
41	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(6-甲基-嗒嗪-3-基)-喹啉-2-基]-醯胺
42	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(6-甲基-嗒嗪-3-基)-喹啉-2-基]-醯胺
43	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉-2-基)-醯胺
44	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
45	異呋唑-4-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
46	4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
47	3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺

48	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(2-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
49	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(4-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
50	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(3-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
51	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(2-氧雜-7-氮雜-螺[4.4]壬-7-基)-喹啉-2-基]-醯胺
52	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-3-基-喹啉-2-基)-醯胺
53	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-氮雜環庚烷-1-基-8-甲氧基-喹啉-2-基)-醯胺
54	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)-醯胺
55	異喹啉-4-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
56	1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
57	5-甲基-異喹啉-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
58	5-環丙基-異喹啉-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
59	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺

60	1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
61	1-氰基-環丙烷甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
62	環丙烷磺酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
63	[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-胺基甲酸異丙酯
64	2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
65	噻唑-5-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
66	2-甲基-噻唑-5-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
67	1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
68	2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
69	咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
70	氮雜環丁烷-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺

71	氮雜環丁烷-3-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
72	咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
73	2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
74	(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-胺基甲酸異丙酯
75	環丙烷磺酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
76	1-氟基-環丙烷甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
77	1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
78	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
79	5-環丙基-異噁唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
80	5-甲基-異噁唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
81	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
82	6-側氧基-1,6-二氫-嗒嗪-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺

83	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸 (5-丁基-8-甲氧基-喹啉-2-基)-醯胺
84	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(1-丙基-環丙基)-喹啉-2-基]-醯胺
85	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(1-甲氧基甲基-環丙基)-喹啉-2-基]-醯胺
86	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(3-胺基-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
87	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-2-基-喹啉-2-基)-醯胺
88	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-鄰甲苯基-喹啉-2-基)-醯胺
89	1-氰基-環丙烷甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
90	環丙烷甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
91	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
92	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
93	3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
94	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
95	4-(羥甲基)-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

96	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2,2-二側氧基-2λ6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
97	6-甲氧基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]吡嗪-3-甲醯胺
98	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
99	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲醯胺
100	3-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-3-甲基吡咯啶-1-甲醯胺
101	4-(羥甲基)-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
102	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
103	4-羥基-4-丙-2-炔基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
104	4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
105	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-呋唑-5-甲醯胺
106	環丙烷甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
107	N-(8-丁基-5-甲氧基喹啉-2-基)-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

108	N-(5-丁基-8-甲氧基喹啉-2-基)-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
109	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
110	N-[8-(3-氟苯基)-5-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
111	N-[8-(2-氟苯基)-5-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
112	4-羥基-N-[5-甲氧基-8-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
113	6-甲氧基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)嗒嗪-3-甲醯胺
114	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-{1-[(吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
115	4-{2-[(4-羥基-4-甲基哌啶-1-羰基)胺基]-8-甲氧基喹啉-5-基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺
116	3-(4-{2-[(4-羥基-4-甲基哌啶-1-羰基)胺基]-8-甲氧基喹啉-5-基}-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯
117	4-羥基-N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
118	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-{3-[(2-甲氧乙氧基)甲基]苯基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

119	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
120	N-[5-(2-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
121	N-[8-甲氧基-5-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
122	N-[5-(氮雜環庚烷-1-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
123	N-[5-(2,3-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
124	N-[5-(2,5-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
125	N-[5-(2,3-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
126	N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
127	N-[8-甲氧基-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
128	N-[5-(2,5-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
129	N-[5-(2-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺

130	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
131	N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
132	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
133	N-{5-[1-(氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
134	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺
135	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺
136	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1,2-噻唑-4-甲醯胺
137	1-胺基-N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷-1-甲醯胺
138	N-[8-甲氧基-5-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
139	2-胺基-N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺
140	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-5-(氧雜環戊烷-3-基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺

141	N-[5-(2,5-二氫呋喃-3-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
142	5-(胺基甲基)-N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]呋喃-3-甲醯胺
143	5-([5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]胺甲醯基)胺基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯
144	N'1-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-N1,N1-二甲基環丙烷-1,1-二甲醯胺
145	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1-[(二甲基胺基)甲基]環丙烷-1-甲醯胺
146	N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺
147	N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}環丙烷甲醯胺
148	N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺
149	N'1-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-N1,N1-二甲基環丙烷-1,1-二甲醯胺
150	1-[(二甲基胺基)甲基]-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)環丙烷-1-甲醯胺
151	N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

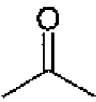
152	N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺
153	4-羥基-N-{8-甲氧基-5-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]喹啉-2-基}-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
154	N-[8-甲氧基-5-(6-甲基嗒嗪-3-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
155	N-[8-甲氧基-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
156	N-[8-甲氧基-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
157	N-{5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
158	N-{5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
159	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1H-咪唑-5-甲醯胺
160	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺
161	N-[8-甲氧基-5-(1,4-氧雜環庚烷-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺

及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【0045】 式I化合物之以上自由基之所有上述較佳、特別佳及極佳含

義應以如下方式理解，使得此等較佳、特別佳及極佳含義或實施例可以任何可能組合彼此組合以得到式I化合物及此類型之較佳、特別佳及極佳式I化合物同樣明確揭示於本文中。

【0046】 鹵素表示氟、氯、溴及碘，特定言之氟、溴或氯。

【0047】 $-(C=O)-$ 或 $=O$ 表示羰基氧且代表  或藉助雙鍵鍵結至碳原子之氧原子。

【0048】 烷基為飽和未分支(直鏈)或分支烴鏈且含有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個C原子。烷基較佳地表示烯基甲基，此外乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，此外亦戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基、直鏈或分支鏈庚基、辛基、壬基或癸基，另外較佳地，例如，三氟甲基。

【0049】 環狀烷基或環烷基為飽和環烴鏈且含有3至10個、較佳地3至7個C原子且較佳地表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。環烷基亦表示部分不飽和環狀烷基，諸如例如，環己烯基或環己炔基。

【0050】 烯基表示不飽和未分支(直鏈)或分支烴鏈且含有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個C原子。

【0051】 O-烷基或OA表示含有1至6個C原子之直鏈或分支鏈烷氧基，且較佳地為甲氧基，此外亦(例如)乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基或第三丁氧基。

【0052】 烷氧羰基係指本發明之羧酸衍生物之直鏈或分支鏈酯，

即，甲氧羰基(MeOCO-)、乙氧羰基或丁氧羰基。

【0053】 烷基羰基係指直鏈或分支鏈烷基及羧酸基團。

【0054】 芳基、Ar或芳族環表示單環或多環芳族或完全不飽和環烴鏈，例如，未經取代之苯基、萘基或聯苯基，此外較佳地苯基、萘基或聯苯基，其各者(例如)經以下單取代、二取代或三取代：A、氟、氯、溴、碘、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、硝基、氰基、甲醯基、乙醯基、丙醯基、三氟甲基、胺基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、苄氧基、磺胺基、甲基磺胺基、乙基磺胺基、丙基磺胺基、丁基磺胺基、二甲基磺胺基、苯基磺胺基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、胺基羰基。

【0055】 雜環及雜環基係指含有選自O、S及N (其另外包含S之氧化形式，即，SO及SO₂)之至少一個雜原子之飽和或不飽和非芳族環或環系。雜環之實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二噁茂烷、咪唑啉、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啉、四氫哌喃、二氫哌喃、噁噻茂烷、二噻茂烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、噁噻烷、硫嗎啉及類似者。

【0056】 雜芳基意指含有選自O、S及N之至少一個環雜原子之芳族或部分芳族雜環。因此雜芳基包括稠合至其他種類之環(諸如芳基、環烷基及非芳族雜環)之雜芳基。雜芳基之實例包括：吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氫苯并呋喃基、吲唑啉基、噻嗪基、吲唑基、異噁唑基、異吲哚基、二氫苯并噻吩基、吲哚基、

噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、苯并二噁英、苯并二茂、
喹啉基、嘌呤基、呔嗪基、苯硫基、異苣基呔喃基、苯并咪唑基、苯并
呔喃基、苯并噻吩基、噻吩基、吲哚基、異噻吩基、二苯并呔喃基及類似
者。針對形成1至3個環之雜環基及雜芳基，包括含有3至15個原子之環及
環系。

【0057】 單環或雙環飽和、不飽和或芳族雜環較佳地表示未經取代或經單取代、二取代或三取代之2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2-、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-異噁唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-異噻唑基、2-、3-或4-吡啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基，此外較佳地1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-嗒嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、4-或5-異吡啶基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7-苯并異噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并異噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-噻唑啉基、5-或6-噻噁啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噻嗪基，另外較佳地1,3-苯并二茂-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

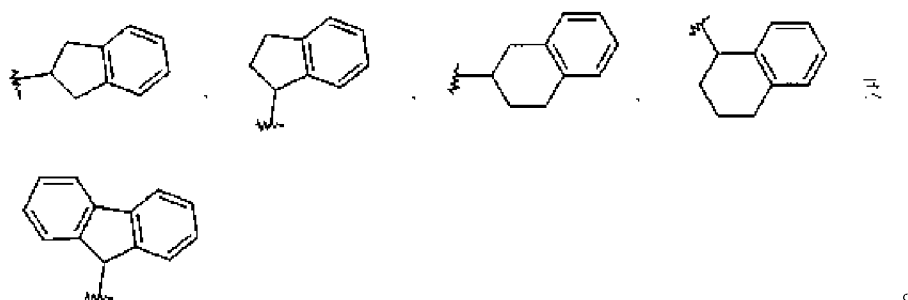
【0058】 雜環自由基亦可經部分或完全氫化且亦表示(例如) 2,3-二

氫-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2,5-二氫-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、四氫-2-或-3-呋喃基、1,3-二噁茂烷-4-基、四氫-2-或-3-噻吩基、2,3-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、2,5-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、1-、2-或3-吡咯啉基、四氫-1-、-2-或-4-咪唑基、2,3-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基、四氫-1-、-3-或-4-吡唑基、1,4-二氫-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基、1-、2-、3-或4-哌啶基、2-、3-或4-嗎啉基、四氫-2-、-3-或-4-哌喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基、六氫-1-、-3-或-4-嗒嗪基、六氫-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基、1-、2-或3-哌嗪基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-異喹啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-3,4-二氫-2H-苯并-1,4-噁嗪基，另外較佳地2,3-亞甲基二氧基苯基、3,4-亞甲基二氧基苯基、2,3-伸乙基二氧基苯基、3,4-伸乙基二氧基苯基、3,4-(二氟亞甲基二氧基)苯基、2,3-二氫苯并呋喃-5-或6-基、2,3-(2-側氧基亞甲基二氧基)苯基或亦3,4-二氫-2H-1,5-苯并二噁呋喃-6-或-7-基，此外較佳地2,3-二氫苯并呋喃基或2,3-二氫-2-側氧基呋喃基。

【0059】 此外雜環表示(例如) 2-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基吡咯啉-1-基、2-側氧基-1H-吡啶-1-基、3-側氧基嗎啉-4-基、4-側氧基-1H-吡啶-1-基、2,6-二側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌嗪-1-基、2,6-二側氧基哌嗪-1-基、2,5-二側氧基吡咯啉-1-基、2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基、3-側氧基-2H-嗒嗪-2-基、2-己內醯胺-1-基(= 2-側氧基氮雜環庚烷-1-基)、2-羥基-6-側氧基哌嗪-1-基、2-甲氧基-6-側氧基哌嗪-1-基或2-氮雜二環[2.2.2]辛-3-酮-2-基。

【0060】本文中雜環烷基表示完全氫化或飽和雜環，雜環烯基(一或多個雙鍵)或雜環炔基(一或多個三鍵)表示部分或不完全氫化或不飽和雜環，雜芳基表示芳族或完全不飽和雜環。

【0061】與本發明有關之環烷基芳基意指一或兩個芳族環Ar縮合至未經取代或經單取代或二取代之環烷基中，其中一或兩個CH₂基團及/或此外，1至11個H原子可經置換，(諸如例如)於下述自由基中：



【0062】此外，以下縮略語具有下列含義：

Boc	第三丁氧羰基
CBZ	苄氧羰基
DNP	2,4-二硝基苯基
FMOC	9-芴基甲氧羰基
imi-DNP	於咪唑環中之1位置中之2,4-二硝基苯基
OMe	甲酯
POA	苯氧乙醯基
DCCI	二環己基碳二亞胺
HOBt	1-羥基苯并三唑

【0063】因此本發明係關於一種醫藥製劑，其包含根據本發明化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)。

【0064】 本發明亦關於此類型之根據本發明之醫藥製劑，其另外包含賦形劑及/或佐劑。

【0065】 此外，本發明係關於以上根據本發明之醫藥製劑，其包含至少一種其他藥物活性化合物。

【0066】 醫藥上或生理學上可接受之衍生物意指(例如)本發明化合物之鹽及亦所謂之前藥化合物。前藥化合物意指已藉助(例如)烷基或醯基(亦參見以下胺基保護基及羥基保護基)、糖或寡肽修飾且於生物體中快速裂解或釋放以形成有效分子之本發明化合物的衍生物。此等亦包括本發明化合物之可生物降解聚合物衍生物，如(例如)於Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67中所述。

【0067】 本發明化合物可呈其最終非鹽形式使用。另一方面，本發明亦涵蓋使用呈其醫藥上可接受之鹽形式之胃蛋白酶抑制素(pepstatin)，該等鹽可藉由此項技術中已知程序，自各種有機鹼及無機鹼衍生。胃蛋白酶抑制素之醫藥上可接受之鹽形式大部分藉由習知方法製備。若本發明化合物含有羧基，則其一種適宜鹽可藉由本發明化合物與適宜鹼反應形成，得到對應鹼加成鹽。此等鹼為(例如)鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋇及氫氧化鈣；鹼金屬醇鹽，例如，乙醇鉀及丙醇鈉；及各種有機鹼，諸如吡啶、二乙醇胺及N-甲基-羰胺鹽胺。同樣包括胃蛋白酶抑制素之鋁鹽。

【0068】 此外，本發明化合物之鹼式鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵(III)鹽、亞鐵(II)鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(III)鹽、亞錳(II)鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽，但是無意代表限制。

【0069】 上述鹽中，較佳為銨鹽、鹼金屬鈉及鉀鹽及鹼土金屬鈣及

鎂鹽。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼之本發明化合物之鹽包括以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺，亦包括自然產生之經取代之胺、環胺及鹼性離子交換劑樹脂，例如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺(苳星)、二環己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、胺基葡萄糖、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、利多卡因(lidocaine)、離胺酸、甲葡胺、N-甲基-D-葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌吟、可哥鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及三(羥甲基)甲胺(胺丁三醇)，但是此不旨在表示限制。

【0070】 如所提及，利用金屬或胺(諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成胃蛋白酶抑制素之醫藥上可接受之鹼加成鹽。較佳金屬為鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺為N,N'-二苳基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺及普魯卡因。

【0071】 藉由使游離酸形式與足夠量之所需鹼接觸，以習知方式造成鹽之形成來製備本發明化合物之鹼加成鹽。游離酸可藉由使鹽形式與酸接觸且以習知方式單離該游離酸再生。關於某些物理性質(諸如於極性溶劑中之溶解度)，游離酸形式於某方面不同於其對應鹽形式；然而，出於本發明之目的，鹽原本對應於其各自游離酸形式。

【0072】 鑑於上述情況，可看出於本聯繫中術語「醫藥上可接受之鹽」意指活性化合物，其包括呈其鹽中之一者之形式之本發明化合物，特定言之若與活性化合物之游離形式或更早使用之活性化合物之任何其他鹽形式相比，此鹽形式賦予活性化合物之改善之藥物動力學性質。活性化合

物之醫藥上可接受之鹽形式亦可第一次提供具有所需藥物動力學性質之此活性化合物，該活性化合物早期不具有該性質且甚至可關於其於體內之療效對此活性化合物之藥物動力學產生積極影響。

【0073】 本發明化合物之溶劑化物意指惰性溶劑分子胃蛋白酶抑制素之加合物，該等加合物由於其相互吸引力而形成。溶劑化物為(例如)水合物(諸如一水合物或二水合物)或醇化物(即，與醇(諸如例如，與甲醇或乙醇)之加成化合物)。

【0074】 此等化合物之所有生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)亦與本發明一致。

【0075】 通式I之化合物可含有一或多個對掌性中心，使得本發明亦主張通式I化合物之所有立體異構體、對映異構體、非對映異構體等。

【0076】 本發明亦關於此等化合物之光學活性形式(立體異構體)、對映異構體、外消旋體、非對映異構體及水合物及溶劑化物。

【0077】 由於其分子結構，根據本發明之式I化合物可係對掌性及因此可呈各種對映異構形式出現。因此其可呈外消旋或光學活性形式。因為根據本發明化合物之外消旋體或立體異構體之醫藥功效可不同，所以可期望使用對映異構體。於此等情況下，可藉由為熟習此項技術者已知或已於合成中如此採用之化學或物理措施將不僅最終產物而且甚至中間體分離成對映異構化合物。

【0078】 醫藥上或生理上可接受之衍生物意指(例如)根據本發明化合物之鹽及亦所謂之前藥化合物。前藥化合物意指已利用(例如)烷基或醯基(亦參見以下胺基保護基及羥基保護基)、糖或寡肽修飾且於生物體中快速裂解或釋放以形成根據本發明之有效化合物之式I化合物。此等亦包括

根據本發明化合物之可生物降解聚合物衍生物，如(例如)於Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67中所述。

【0079】 適宜酸加成鹽為所有生理學上或醫藥上可接受之酸之無機或有機鹽，例如，鹵化物(特定言之鹽酸鹽或氫溴酸鹽)、乳酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、草酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽、甲基磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

【0080】 極佳為根據本發明之化合物之鹽酸鹽、三氟乙酸鹽或雙三氟乙酸鹽。

【0081】 式I化合物之溶劑化物意指式I化合物上之惰性溶劑分子之加合物，該加合物由於其相互吸引力形成。溶劑化物為(例如)水合物(諸如一水合物或二水合物)或醇化物(即，與醇(諸如例如，與甲醇或乙醇)之加成化合物)。

【0082】 此外，期望式I化合物包括其同位素標記形式。式I化合物之同位素標記形式與此化合物相同，不同在於以下事實：化合物之一或多個原子已經具有不同於通常自然出現之原子之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換。容易市面上購得且可藉由熟知方法併入式I化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如，各自為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素中之一或多者及/或其他原子之其他同位素之式I化合物、其前藥或醫藥上可接受之鹽意在為本發明之部分。可以許多有益方式使用同位素標記之式I化合物。例如，已併入(例如)放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)之式I之同位素標記化合物適用於藥劑及/或受質組織分佈檢定。此等放射性同位素，即，氚(^3H)及碳-14 (^{14}C)係特別佳的，由於其簡單製備及

優異可探測性。較重同位素(例如，氘(^2H))併入式I化合物具有治療性優點，由於此同位素標記化合物之更高代謝穩定性。更高代謝穩定性直接轉化成增加之活體內半衰期或更低劑量，其在大多數情況下將代表本發明之較佳實施例。同位素標記之式I化合物通常可藉由進行於合成反應圖及相關描述中、於本文之實例部分及製備部分中所揭示之程序，利用容易購得之同位素標記之反應物替換非同位素標記之反應物製備。

【0083】 為藉由主要動力學同位素效應操縱化合物之氧化代謝，亦可將氘(^2H)併入式I化合物中。主要動力學同位素效應為由同位素核之交換引起之化學反應速率的變化，其繼而由用於此同位素交換後之共價鍵形成必需之基態能量的變化造成。較重同位素之交換通常導致化學鍵之基態能量之降低及因此造成速率限制鍵斷裂中之速率降低。若鍵斷裂發生於沿著多產物反應之坐標之鞍點區域或於其附近，則可大體上更改產物分佈比率。關於解釋：若於非可交換位置將氘鍵結至碳原子，則 $k_M/k_D = 2-7$ 之速率差異係典型。若將此速率差異成功地應用至易氧化之式I化合物，則活體內此化合物之特性從而可大幅修改且導致改善之藥物動力學性質。

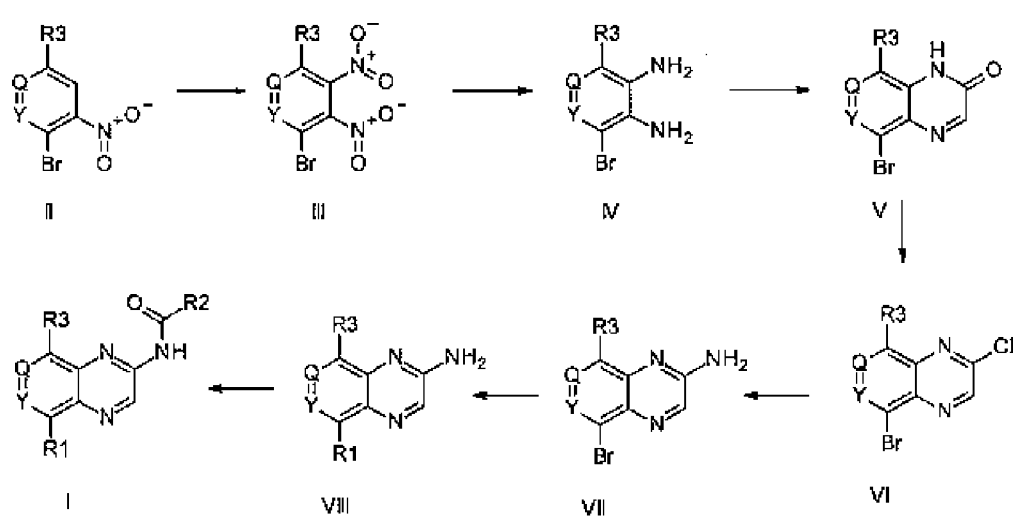
【0084】 當發現及開發治療劑時，熟習此項技術者試圖最佳化藥物動力學參數，同時保留所需活體外性質。合理假定具有差的藥物動力學特性之許多化合物易於氧化代謝。現有活體外肝微粒體檢定在此類型之氧化代謝過程中提供有價值資訊，其繼而允許通過對此氧化代謝之抗性合理設計具有提高穩定性之氘化式I化合物。從而獲得式I化合物之藥物動力學特性之顯著改善且可根據活體內半衰期($T/2$)之增加、最大療效下之濃度($C_{\max}$)、劑量反應曲線下面積(AUC)及F；及根據降低之清除率、劑量及材料成本定量表示。

【0085】 下列意欲說明上述：將具有多個氧化代謝之潛在攻擊位點(例如，苺氫原子及鍵結至氮原子之氫原子)之式I化合物製備為一系列類似物，其中各種組合之氫原子經氘原子置換，使得此等氫原子中之大多數或所有經氘原子置換。半衰期測定使能有利且精確測定對氧化代謝之抗性之改善改善之程度。以此方式，確定母體化合物之半衰期可由於此類型之氘-氫交換而延長多達100%。

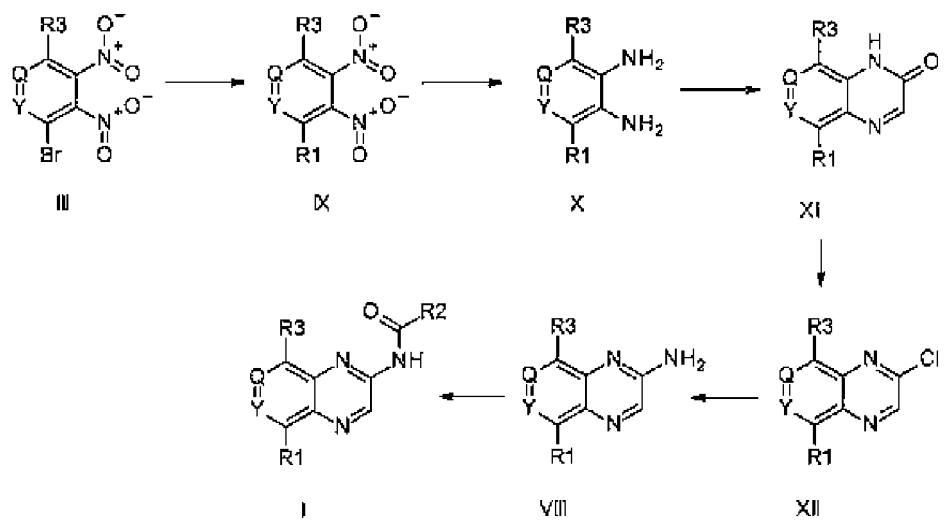
【0086】 亦可使用於式I化合物中氘置換氫以達成起始化合物之代謝光譜之有利修改以減少或消除非所需毒性代謝產物。例如，若毒性代謝產物通過氧化碳-氫(C-H)鍵斷裂產生，則可合理假定氘化類似物將極大減少或消除非所需代謝產物之產生，即使特定氧化為非速率決定步驟。例如，於Hanzlik等人，J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990；Reider等人，J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987；Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985；Gillette等人，Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994及Jarman等人，Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993中提供關於氘-氫交換之申請專利當時之技術水平之其他資訊。

【0087】 本發明亦關於根據本發明之式I化合物之混合物，例如，兩種非對映異構體例如以1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000之比率之混合物。此等為兩種立體異構化合物之特別佳混合物。然而，亦較佳為兩種或更多種式I化合物之混合物。

【0088】 此外，本發明係關於一種製備式I化合物之方法，其特徵在於：

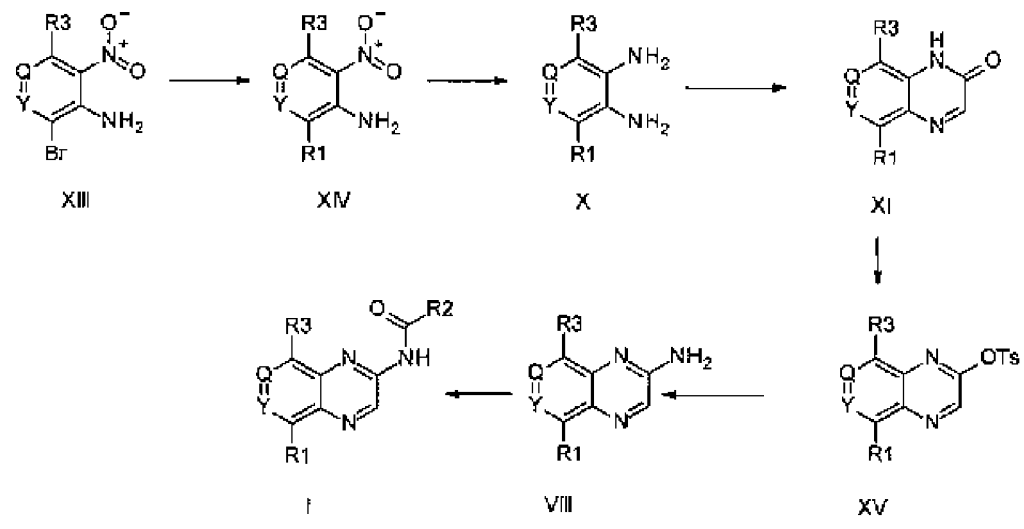


a)使式II化合物經歷硝化反應，接著還原以得到式IV化合物，將式IV化合物環化以得到式V化合物，將式V化合物氯化，接著銅催化胺化反應以得到化合物VII，採用觸酶及鹼使式VII化合物於鈴木型反應中反應成為式VIII化合物，藉由標準醯胺化或脲形成條件將式VIII化合物轉化成式I化合物，其中Q、Y、R¹、R²及R³具有如上所揭示之含義，



b)在鈴木型反應條件下，使式III化合物與二羥基硼酸酯或酸反應以得到式IX化合物或在提高溫度下於親核取代反應中與胺反應以形成式IX化合物，將式IX化合物還原為式X化合物並環化為式XI化合物，將式XI化合物氯化，接著銅催化胺化以得到化合物VIII及最終在標準醯胺化或脲形成條件下使化合物VIII反應成為式I化合物且其中Q、Y、R¹、R²及R³具有

如上所揭示之含義，



c)在鈴木型反應條件下，使式XIII化合物與二羥基硼酸酯或酸反應以得到式XIV化合物，將式XIV化合物還原為式X化合物並環化為式XI化合物，將式XI化合物甲苯磺酸酯化，接著金屬催化胺化以得到化合物VIII及最終在標準醯胺化或脲形成條件下使化合物VIII反應成為式I化合物且其中Q、Y、R¹、R²及R³具有如上所揭示之含義，

d)藉由用酸處理將式I化合物之鹼轉化成其鹽中之一者，或

e)藉由用鹼處理將式I化合物之酸轉化成其鹽中之一者。

【0089】亦可於各種情況下進行逐步反應及適應保護基觀念以修改構建塊之聯接反應之順序。

【0090】起始物質或起始化合物一般係已知。若其係新穎的，則其可藉由本身已知方法製備。

【0091】若所需，則起始物質亦可藉由不將其自反應混合物單離，但是代之以立即將其進一步轉化成式I化合物而原位形成。

【0092】較佳地，式I化合物藉由溶解分解，特定言之藉由水解或藉由氫解將其自其含官能基之衍生物釋放獲得。用於溶劑分解或氫解之較佳起始物質為含有代替一或多個游離胺基、羧基及/或羥基之對應保護胺

基、羧基及/或羥基之彼等，較佳地攜帶代替與N原子連接之H原子之胺基保護基之彼等。此外較佳為攜帶代替羥基之H原子之羥基保護基之起始物質。亦較佳為攜帶代替游離羧基之經保護羧基之起始物質。複數個相同或不同經保護胺基、羧基及/或羥基亦可存在於起始物質之分子中。若存在之保護基彼此不同，則可將其於許多情況下選擇性地裂解除去。

【0093】術語「胺基保護基」一般係已知及關於適用於保護(阻止)胺基避免化學反應但是可於分子中其他地方進行所需化學反應後容易移除之基團。此等基團之典型為(特定言之)未經取代或經取代之醯基，此外未經取代或經取代之芳基(例如，2,4-二硝基苯基)或芳烷基(例如，苄基、4-硝基苄基、三苯基甲基)。因為胺基保護基於所需反應或反應順序後移除，所以此外其類型及大小係不關鍵，但是較佳為含有1至20個，特定言之1至8個C原子之彼等。應以與本方法有關之最廣泛意義上理解術語「醯基」。其涵蓋衍生自脂族、芳脂族(araliphatic)、芳族或雜環羧酸或磺酸之醯基，及特定言之，烷氧羰基、芳氧羰基及尤其芳烷氧羰基。此等醯基之實例為烷醯基(諸如乙醯基、丙醯基、丁醯基)、芳烷醯基(諸如苯乙醯基)、芳醯基(諸如苯甲醯基或甲苯甲醯基)、芳氧基烷醯基(諸如，苯氧基乙醯基)、烷氧羰基(諸如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、BOC、2-碘乙氧羰基)、芳烷氧基羰基(諸如CBZ、4-甲氧基苄氧羰基或FMOC)。較佳醯基為CBZ、FMOC、苄基及乙醯基。

【0094】術語「酸保護基」或「羧基保護基」同樣一般係已知及關於適用於保護-COOH基團避免化學反應但是可於分子中其他地方進行所需化學反應後容易移除之基團。使用酯代替游離酸，例如，使用經取代及未經取代之烷基酯(諸如甲基、乙基、第三丁基及其經取代之衍生物)，使

用經取代及未經取代之苄基酯或甲矽烷基酯係典型。酸保護基之類型及大小係不關鍵，但是較佳為含有1至20個，特定言之1至10個C原子之彼等。

【0095】術語「羥基保護基」同樣一般係已知及關於適用於保護羥基避免化學反應但是可於分子中其他地方進行所需化學反應後容易移除之基團。此等基團之典型為上述未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，此外亦烷基。羥基保護基之其類型及大小係不關鍵，但是較佳為含有1至20個，特定言之1至10個C原子之彼等。羥基保護基之實例為(尤其)苄基、對硝基苯甲醯基、對甲苯磺醯基及乙醯基，其中苄基及乙醯基係較佳。

【0096】胺基保護基、酸保護基及羥基保護基之其他典型實例見於(例如)「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第四版，Wiley-Interscience，2007。

【0097】可藉由如(例如)於該等標準著作及專利申請案中所述之胺基酸及肽合成之已知方法製備待用作起始物質之式I化合物之含官能基衍生物。

【0098】取決於使用之保護基，例如，藉助強酸，不僅有利地使用三氟乙酸或高氯酸，而且使用其他強無機酸(諸如鹽酸或硫酸)、強有機酸(諸如三氟乙酸或磺酸(諸如苯甲醯基磺酸或對甲苯磺酸))，將式I化合物自其含官能基衍生物釋放。額外惰性溶劑及/或觸媒之存在係可能，但是不總是必要。

【0099】取決於各自合成途徑，起始物質可視情況在惰性溶劑之存在下反應。

【0100】適宜惰性溶劑為(例如)庚烷、己烷、石油醚、DMSO、苯、甲苯、二甲苯、三氯乙烯、1,2-二氯乙烷-四氯化碳、氯仿或二氯甲

烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚(較佳地在吡啶氮上之取代)、四氫呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚、乙二醇二甲基-1醚(二甘醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮(NMP)或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，諸如乙腈；酯，諸如乙酸乙酯；羧酸或酸酐，諸如，例如，諸如乙酸或乙酸酐；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯，視情況亦該等溶劑彼此之混合物或與水之混合物。

【0101】 溶劑之量係不關鍵；較佳地每克待反應之式I化合物可添加10 g至500 g溶劑。

【0102】 可有利地添加酸結合劑，例如，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽或弱酸之其他鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，較佳地鉀鹽、鈉鹽或鈣鹽，或添加有機鹼，諸如例如，三乙胺、二甲胺、吡啶或喹啉，或過量胺組分。

【0103】 所得根據本發明之化合物可自對應溶液分離，其中其可製備(例如，藉由離心及洗滌)且可於分離後儲存於另一組合物中，或其可直接保留於製備溶液中。所得根據本發明之化合物亦可溶於期望溶劑中用於特定用途。

【0104】 反應持續時間取決於所選之反應條件。一般而言，反應持續時間為0.5小時至10天，較佳地1至24小時。使用微波時，反應時間可減少至1至60分鐘之值。

【0105】 此外，藉由如文獻(例如，標準著作，諸如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化學方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所述之已知方法，(例如)在已知且適用於該等反應之

反應條件下製備式I化合物及亦用於其製備之起始物質。本文中亦可使用本身已知之變型，本文中未更詳細描述該等變型。

【0106】 習知處理步驟，諸如例如，添加水至反應混合物中及萃取使於移除溶劑後能獲得化合物。對於產物之進一步純化，隨後利用蒸餾或結晶或進行層析法純化可係有利的。

【0107】 使用鹼，例如，藉由等量酸及鹼於惰性溶劑(諸如乙醇)中之反應及包括蒸發將式I之酸轉化成相關加成鹽。用於此反應之適宜鹼為(特定言之)提供生理學上可接受之鹽之彼等。因此，可使用鹼(例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉或碳酸鉀)將式I之酸轉化成對應金屬鹽(特定言之鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽)或對應銨鹽。提供生理學上可接受之鹽之有機鹼(諸如，例如，乙醇胺)亦適用於此反應。

【0108】 另一方面，可使用酸，例如，藉由等量鹼及酸於惰性溶劑(諸如乙醇)中之反應，隨後蒸發將式I之鹼轉化成相關酸加成鹽。用於此反應之適宜酸為(特定言之)提供生理學上可接受之鹽之彼等。因此，可使用無機酸，例如，硫酸、硝酸、氫鹵酸(諸如鹽酸或氫溴酸)、磷酸(諸如正磷酸)、胺基磺酸，此外有機酸，特定言之脂族、脂環族、芳脂族、芳族或雜環單羧酸或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如，甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、葡糖酸、抗壞血酸、菸酸、異菸酸、甲磺酸或乙磺酸、乙烷二磺酸、2-羥基磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘單磺酸及二磺酸或月桂基硫酸。可使用含有生理學上不可接受之酸之鹽(例如，苦味酸鹽)用於式I化合物之單離及/或純化。

【0109】 已發現式I化合物係良好耐受且具有有價值之藥理性質。

【0110】 因為顯示腺苷受體(諸如A_{2A}及A_{2B})下調發炎期間之免疫反應及保護組織免受免疫損傷，所以可使用通過腺苷受體之信號傳導之抑制以增強且延長免疫反應。

【0111】 本文中提供增加免疫反應之方法。於一實例中，該方法增加所需及靶向組織損傷，諸如腫瘤(例如，癌症)損傷。本文中揭示抑制有助於細胞外腺苷之產生及腺苷觸發之通過腺苷受體之信號傳導之一或多個過程的方法。例如，藉由以下實現免疫反應、局部組織發炎及靶向組織破壞之增強：抑制或減少腺苷產生之局部組織缺氧；降解(或使失活)累積之細胞外腺苷；防止或減少免疫細胞上之腺苷受體之表現；及/或抑制/拮抗藉由腺苷配位體通過腺苷受體之信號傳導。本文中揭示之結果證實，藉由對患有各種疾病(例如，癌症及敗血症)之個體活體內投與擾亂「缺氧->腺苷累積->免疫抑制腺苷受體向免疫細胞之信號傳導」路徑之藥劑可導致腫瘤之活體內治療或提高之免疫。

【0112】 於一實例中，該方法包括投與細胞外腺苷之一或多種抑制劑及/或腺苷受體抑制劑(諸如腺苷受體拮抗劑)。為增加疫苗之功效，可聯合疫苗投與一或多種腺苷受體抑制劑及/或細胞外腺苷之抑制劑。於一實例中，投與一或多種腺苷受體抑制劑或細胞外腺苷之抑制劑以增加免疫反應/發炎。於另一實例中，提供一種方法以達成靶向組織損傷，諸如用於腫瘤破壞。

【0113】 因此，本發明此外係關於根據本發明化合物用於製備用於治療及/或預防由腺苷或其他A_{2A}及/或A_{2B}受體促效劑引起、促進及/或傳播之疾病之藥劑的用途。

【0114】 因此本發明亦關於(特定言之)一種藥劑，其包含至少一種

根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)，其用於治療及/或預防生理學及/或病理生理學狀態。

【0115】 特別佳為(特定言之)與腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體相關之生理學及/或病理生理學狀態。

【0116】 生理學及/或病理生理學狀態意指醫學相關之生理學及/或病理生理學狀態，諸如例如，疾病或病及醫學病症、疾患、症狀或併發症及類似者，特定言之疾病。

【0117】 此外本發明係關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)，其用於治療及/或預防選自由過度增生性及傳染性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理生理學狀態。

【0118】 本發明另外關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)，其用於治療及/或預防選自由過度增生性及傳染性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理生理學狀態，其中該過度增生性疾病或病症為癌症。

【0119】 因此本發明特別佳地關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)，其中該癌症係選自由以下組成之群：急性及慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、子宮頸增生、絨膜

癌、慢性粒細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、泌尿生殖道癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性胰臟胰島素瘤、骨髓性甲狀腺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、骨髓性及淋巴細胞性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰癌、真性紅血球增多症、原發性腦癌、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏瘤(Wilms' tumor)。

【0120】 本發明另外較佳地關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)，其用於治療及/或預防選自由過度增生性及傳染性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理生理學狀態，其中該過度增生性疾病或病症係選自由以下組成之群：年齡相關之黃斑部變性、克羅恩氏病(Crohn's disease)、肝硬化、慢性發炎相關病症、增生性糖尿病視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病變、肉芽腫病、與器官或組織移植相關之免疫過度增生及選自由發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、繼發於視網膜缺氧及血管炎之血管過度增生組成之群之免疫增生性疾病或病症。

【0121】 本發明另外較佳地關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)，其用於治療及/或預

防選自由過度增生性及傳染性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理生理學狀態，其中該傳染性疾病或病症係選自由以下組成之群：

a)由逆轉錄病毒、嗜肝DNA病毒、疱疹病毒、黃病毒科及/或腺病毒引起之病毒誘導之傳染性疾病，其中該逆轉錄病毒係選自慢病毒或致癌逆轉錄病毒，其中該慢病毒係選自由HIV-1、HIV-2、FIV、BIV、SIV、SHIV、CAEV、VMV及EIAV組成之群及該致癌逆轉錄病毒係選自由HTLV-I、HTLV-II及BLV組成之群，該嗜肝DNA病毒係選自由HBV、GSHV及WHV組成之群，該疱疹病毒係選自由HSV I、HSV II、EBV、VZV、HCMV或HHV 8組成之群及該黃病毒科係選自由HCV、西尼羅河(West nile)熱及黃熱病(Yellow Fever)組成之群，

b)由革蘭氏陽性細菌引起之細菌傳染性疾病，其中該革蘭氏陽性細菌係選自由以下組成之群：甲氧西林(methicillin)易感及甲氧西林抗藥性葡萄球菌(staphylococci) (包括金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)、腐生性葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)及凝固酶陰性葡萄球菌)、糖肽中間體易感性金黃色葡萄球菌(GISA)、盤尼西林(penicillin)易感及盤尼西林抗藥性鏈球菌(streptococci) (包括肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、鳥鏈球菌(*Streptococcus avium*)、牛鏈球菌(*Streptococcus bovis*)、乳鏈球菌(*Streptococcus lactis*)、血鏈球菌(*Streptococcus sanguis*)及鏈球菌C組(GCS)、鏈球菌G組(GGS)及草綠色鏈球菌(*viridans streptococci*)、腸球菌(*enterococci*) (包括萬古黴素(vancomycin)易感及萬古黴素抗藥性株(諸如

糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)及屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)、艱難梭菌(*Clostridium difficile*)、單核細胞增生性李斯特氏菌(*listeria monocytogenes*)、傑氏棒狀桿菌(*Corynebacterium jeikeium*)、衣原體屬(*Chlamydia spp*) (包括肺炎衣原體(*C. pneumoniae*))及結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)，

c)由革蘭氏陰性細菌引起之細菌傳染性疾病，其中該革蘭氏陰性細菌係選自由腸桿菌屬(*Genus Enterobacteriaceae*)組成之群，該腸桿菌屬包括埃希氏菌屬(*Escherichia spp.*) (包括大腸桿菌(*Escherichia coli*))、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella spp.*)、腸桿菌屬(*Enterobacter spp.*)、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter spp.*)、沙雷氏菌屬(*Serratia spp.*)、變形桿菌屬(*Proteus spp.*)、普羅威登斯菌屬(*Providencia spp.*)、沙門氏菌屬(*Salmonella spp.*)、志賀氏菌屬(*Shigella spp.*)、假單胞菌屬(*genus Pseudomonas*) (包括綠膿桿菌(*P. aeruginosa*))、莫拉氏菌屬(*Moraxella spp.*) (包括卡他莫拉菌(*M. catarrhalis*))、嗜血桿菌屬(*Haemophilus spp.*)及奈瑟氏菌屬(*Neisseria spp.*)，

d)由選自由以下組成之群之細胞內活性寄生蟲誘導之傳染性疾病：頂複門(*Apicomplexa*)或肉足鞭毛門(*Sarcomastigophora*) (包括錐蟲屬(*Trypanosoma*)、瘧原蟲屬(*Plasmodia*)、利什曼原蟲屬(*Leishmania*)、巴貝蟲屬(*Babesia*)或泰勒原蟲屬(*Theileria*))、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidia*)、肉孢子蟲科(*Sacrocytida*)、變形蟲屬(*Amoebia*)、球蟲屬(*Coccidia*)及毛滴蟲屬(*Trichomonadia*)。

【0122】 預期以上所揭示之藥劑包括根據本發明化合物用於製備用於治療及/或預防以上生理學及/或病理生理學狀態之藥劑的對應用途。

【0123】 此外預期以上所揭示之藥劑包括用於治療及/或預防以上生理學及/或病理生理學狀態之對應方法，其中對有需要此治療之患者投與至少一種根據本發明之化合物。

【0124】 根據本發明化合物較佳地展示有利生物活性，其於如實例中所述之酵素檢定及動物實驗中可容易地證實。於此等基於酵素之檢定中，根據本發明化合物較佳地展示且引起抑制作用，該抑制作用通常藉由適宜範圍(較佳地微莫耳範圍及更佳地奈莫耳範圍)之IC₅₀值記錄在案。

【0125】 根據本發明化合物可對人類或動物(特定言之哺乳動物，諸如猿、狗、貓、大鼠或小鼠)投與且可用於人類或動物體之治療性治療且用於防治上述疾病。此外其可用作診斷劑或用作試劑。

【0126】 此外，根據本發明化合物可用於單離及研究腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體之活性或表現。此外，其特定言之適用於與擾亂之腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體活性相關之疾病之診斷方法中。因此，此外本發明關於根據本發明化合物用於單離及研究腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體之活性或表現或作為腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體之結合劑及抑制劑的用途。

【0127】 出於診斷目的，根據本發明化合物(例如)可經放射性標記。放射性標記之實例為³H、¹⁴C、²³¹I及¹²⁵I。較佳標記方法為碘原法(Fraker等人，1978)。此外，根據本發明化合物可藉由酵素、螢光團及化學團標記。酵素之實例為鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶及葡萄糖氧化酶，螢光團之實例為螢光素，化學團之實例為魯米諾(luminol)及(例如)於US 4,125,828及US 4,207,554中描述(例如)用於螢光染色之自動檢測系統。

【0128】 本發明另外關於含有本發明化合物之醫藥組合物及其用於治療及/或預防疾病及病症之用途，其中腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體之部分或完

全失活可係有益的。

【0129】 式I化合物可用於製備醫藥製劑，特定言之藉由非化學方法製備。於此情況下，將其與至少一種固體、液體及/或半液體賦形劑或佐劑及視情況與一或多種其他活性化合物組合一起進入適宜劑型中。

【0130】 因此，本發明另外關於醫藥製劑，其包含至少一種式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。特定言之，本發明亦關於另外包含賦形劑及/或佐劑之醫藥製劑，及亦關於包含至少一種其他藥物活性化合物之醫藥製劑。

【0131】 特定言之，本發明亦關於一種製備醫藥製劑之方法，其特徵在於將式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物及立體異構體中之一者(包括其等依所有比率之混合物)與固體、液體或半液體賦形劑或佐劑一起及視情況與其他藥物活性化合物一起進入適宜劑型中。

【0132】 根據本發明之醫藥製劑可用作人類或獸醫醫學中之藥劑。患者或宿主可屬於任何哺乳動物物種，例如，靈長類動物，特定言之人類；齧齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔子；馬；牛；狗；貓等。動物模型係受關注用於實驗研究，其中其提供用於治療人類疾病之模型。

【0133】 適宜載劑物質為適用於經腸(例如，口服)、非經腸或局部投與且不與新穎化合物反應之有機或無機物質，例如，水、植物油(諸如向日葵油或魚肝油)、苧醇、聚乙二醇、明膠、碳水化合物(諸如乳糖或澱粉)、硬脂酸鎂、滑石、羊毛脂或凡士林。由於其專門知識，熟習此項技術者熟悉哪些佐劑適用於所需藥劑調配物。除了溶劑(例如，水、生理鹽水溶液或醇(諸如例如，乙醇、丙醇或甘油)、糖溶液(諸如葡萄糖或甘露

醇溶液)或該等溶劑之混合物)、凝膠形成物、錠劑助劑及其他活性成分載劑外，亦可使用(例如)潤滑劑、穩定劑及/或潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、抗氧化劑、分散劑、消泡劑、緩衝物質、調味劑及/或香味或風味矯味劑、防腐劑、增溶劑或染料。若所需，則根據本發明之製劑或藥劑可包含一或多種其他活性化合物，例如，一或多種維生素。

【0134】 若所需，則根據本發明之製劑或藥劑可包含一或多種其他活性化合物及/或一或多種作用增強劑(佐劑)。

【0135】 出於本發明之目的，術語「醫藥調配物」及「醫藥製劑」作為同義詞使用。

【0136】 如本文中所用，「醫藥上耐受的」係指促進對哺乳動物投與由此獲得之醫藥製劑而無非所需生理副作用(諸如例如，惡心、頭暈、消化問題或類似者)之藥劑、沈澱劑、賦形劑、佐劑、穩定劑、溶劑及其他藥劑。

【0137】 於用於非經腸投與之醫藥製劑中，要求調配物之等滲性、水合正常及耐受性及安全性(低毒性)、採用之佐劑之安全性及初級包裝之安全性。出人意料地，根據本發明化合物較佳地具有可直接使用之優點及因此在醫藥調配物中使用根據本發明化合物之前用於移除毒理學上不可接受之物劑(諸如例如，高濃度有機溶劑)或其他毒理學上不可接受之佐劑之進一步純化步驟係不必要。

【0138】 特別佳地，本發明亦關於醫藥製劑，其包含呈沈澱非晶型、沈澱晶型或呈溶解或懸浮形式之至少一種根據本發明之化合物及視情況賦形劑及/或佐劑及/或其他醫藥活性化合物。

【0139】 較佳地根據本發明化合物使能製備高濃度調配物而無根據

本發明化合物之不利、非所需聚集發生。因此，可藉助根據本發明化合物與水性溶劑或於水性介質中製備具有高活性成分含量之即用型溶液。

【0140】亦可將化合物及/或其生理學上可接受之鹽及溶劑化物凍乾及所得凍乾物用於(例如)製備注射製劑。

【0141】可藉由將根據本發明化合物溶解或懸浮於水溶液中及視情況添加佐劑製備水性製劑。為此，將包含限定濃度之該等其他佐劑之限定體積之儲備溶液有利地添加至含有限定濃度之根據本發明化合物之溶液或懸浮液中，及視情況將該混合物用水稀釋至預先計算之濃度。或者，可呈固體形式添加佐劑。隨後可將於各者情況下必要之儲備溶液及/或水之量添加至獲得之水溶液或懸浮液中。亦可有利地將根據本發明化合物直接溶解或懸浮於包含所有其他佐劑之溶液中。

【0142】可有利地製備包含根據本發明化合物且具有4至10之pH，較佳地具有5至9之pH，及250至350 mOsmol/kg之滲透壓之溶液或懸浮液。因此可將醫藥製劑經靜脈內、經動脈內、經關節內、經皮下或經皮實質上無痛直接投與。此外，亦可將製劑添加至輸注溶液(諸如例如，葡萄糖溶液、等滲鹽水溶液或林格氏溶液(Ringer's solution))中，該等輸注溶液亦可含有其他活性化合物，因此亦使能投與相對較大量之活性化合物。

【0143】根據本發明之醫藥製劑亦可包含複數種根據本發明化合物之混合物。

【0144】根據本發明之製劑係生理學上良好耐受，易於製備，可精確分配且較佳地關於在儲存及運輸期間及在多個冷凍及解凍製程期間之檢定、分解產物及聚集係穩定。較佳地在冰箱溫度(2至8℃)及在室溫(23至27℃)及60%相對大氣濕度(R.H.)下將其以適宜方式儲存至少三個月至兩

年之時間。

【0145】 例如，可藉由乾燥將根據本發明化合物以適宜方式儲存且必要時，藉由溶解或懸浮將其轉化成即用型醫藥製劑。可能乾燥方法為(例如)(不限於此等實例)氮氣乾燥、真空烘箱乾燥、冷凍乾燥、用有機溶劑洗滌及隨後空氣乾燥、液態床乾燥、流化床乾燥、噴霧乾燥、滾筒乾燥、分層乾燥、在室溫下空氣乾燥及其他方法。

【0146】 術語「有效量」表示於組織、系統、動物或人類中引起(例如)藉由研究者或醫師尋求或期望之生物或醫學反應之藥劑或醫藥活性化合物的量。

【0147】 此外，術語「治療上有效量」表示相較於尚未接受此量之對應個體具有下列結果之量：改善之疾病、症候群、疾病狀態、疾患、病症之治療、治癒、預防或消除或副作用之預防或亦疾病、疾患或病症之進展之減少。術語「治療上有效量」亦涵蓋有效增加正常生理功能之量。

【0148】 使用根據本發明之製劑或藥劑時，一般類似於已知、可市面上購得之製劑或藥劑使用根據本發明化合物及/或其生理學上可接受之鹽及溶劑化物，較佳地以每使用單位0.1與500 mg之間，特定言之5與300 mg之間之劑量。較佳地每日劑量係在0.001與250 mg/kg體重之間，特定言之0.01與100 mg/kg體重之間。可每天一或多次(例如，每天兩次、三次或四次)投與製劑。然而，患者之個別劑量取決於許多個別因素，諸如例如，取決於所使用之特定化合物之功效，取決於年齡、體重、一般健康狀態、性別、營養，取決於投與時間及方法，取決於排洩率，取決於與其他藥劑之組合及取決於特定疾病之嚴重度及持續時間。

【0149】 藥劑活性化合物於生物體中之攝入之量度為其生物可利用

率。若以注射溶液之形式將藥劑活性化合物經靜脈內遞送至生物體，則其絕對生物可利用率(即，以不變形式到達全身血液(即，主要循環)之醫藥比例)為100%。於治療活性化合物之口服投與之情況下，活性化合物於調配物中一般呈固體形式且因此必須首先溶解以便其能克服進入障壁(例如，胃腸道、口腔黏膜、鼻膜或皮膚，特定言之角質層)或可藉由身體吸收。可類似於J. Shaffer等人，J. Pharm. Sciences，88 (1999)，313-318之方法獲得關於藥物動力學(即，關於生物可利用率)之資料。

【0150】 此外，可藉助一般於醫藥技術中已知之方法中之一者製備此類型之藥劑。

【0151】 藥劑可適於經由任何所需適宜途徑，例如，藉由經口(包括頰或舌下)、直腸、肺、鼻、局部(包括頰、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內及特定言之關節內)途徑之投與。可藉助醫藥技術中已知之所有方法藉由(例如)活性化合物與賦形劑或佐劑組合製備此類型之藥劑。

【0152】 較佳地非經腸投與適用於根據本發明之藥劑之投與。於非經腸投與之情況下，關節內投與係特別佳的。

【0153】 因此，較佳地，本發明亦關於用於關節內投與之根據本發明之醫藥製劑於治療及/或預防選自由骨關節炎、創傷性軟骨損傷、關節炎、疼痛、異常性疼痛或痛覺過敏組成之群之生理學及/或病理生理學狀態中的用途。

【0154】 關節內投與具有以下優點：根據本發明化合物可直接投至關節軟骨附近之滑液中且亦可自滑液處擴散至軟骨組織。因此，根據本發明之醫藥製劑亦可直接注射入關節間隙中且因此直接在所期望作用位點上

發展其作用。根據本發明化合物亦適用於製備具有活性化合物之緩慢、持續及/或可控釋放之待非經腸投與之藥劑。因此，其亦適用於製備延遲釋放調配物，該等調配物對患者有利，因為僅在相對較大的時間間隔必要投與。

【0155】 適於非經腸投與之藥劑包括包含抗氧化劑、緩衝劑、抗菌劑及溶質之水性及非水性無菌注射溶液，藉助該等物劑使調配物與所治療之接受者之血液或滑液等滲；以及水性及非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮介質及增稠劑。調配物可於單一劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)中遞送且以凍乾(冷凍乾燥)狀態儲存，使得在使用之前出於注射目的僅立即添加無菌載液(例如，水)係必要的。可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備按照調配物製備之注射溶液及懸浮液。

【0156】 根據本發明化合物亦可呈脂質體遞送系統(諸如，例如，小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡)之形式投與。脂質體可自各種磷脂(諸如，例如，膽固醇、硬脂醯胺或卵磷脂)形成。

【0157】 根據本發明化合物亦可與作為靶向藥劑賦形劑之可溶性聚合物偶合。此等聚合物可涵蓋聚乙炔吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基異丁烯醯胺基苯酚、聚羥乙基天門冬醯胺基苯酚或經棕櫚醯基自由基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外根據本發明化合物可與以下適用於達成藥劑之緩慢釋放之一類可生物降解聚合物偶合：例如，聚乳酸、聚- ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚乙縮醛、聚二氫基哌喃、聚氰基丙烯酸酯、聚乳酸共乙醇酸、諸如在右旋糖苷與甲基丙烯酸酯之間共軛物之聚合物、聚磷酸酯、各種多醣及聚胺及聚- ϵ -己內酯、白蛋白、殼聚糖、膠原蛋白或改質明膠及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

【0158】適用於經腸投與(口或直腸)為(特定言之)錠劑、糖衣丸、膠囊、糖漿、果汁、滴劑或栓劑，及適用於局部用途為軟膏、乳霜、膏劑、洗液、凝膠、噴霧、泡沫、氣溶膠、溶液(例如，醇溶液(諸如乙醇或異丙醇)、乙腈、DMF、二甲基乙醯胺、1,2-丙二醇或其彼此及/或與水之混合物)或粉末。特定言之亦適用於局部使用為脂質體製劑。

【0159】於調配物為軟膏之情況下，可用石蠟或水可混溶乳霜基採用活性化合物。或者，可將活性化合物用水包油乳霜基或油包水基調配成乳霜。

【0160】適於經皮投與之藥劑可作為與接受者之表皮廣泛密切接觸之獨立膏藥遞送。因此，例如，活性化合物可藉助如於Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986)中概括所述之離子電滲療法自膏藥供給。

【0161】毋庸贅言，除了以上特別提及之成分外，根據本發明之藥劑亦可包含通常於關於醫藥調配物之特定類型之技術中之其他物劑。

【0162】本發明亦關於一種套組，其由以下分開包裝組成：

a)有效量之式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)，及

b)有效量之其他藥物活性化合物。

【0163】套組包含適宜容器，諸如盒或硬紙盒、個別瓶、包或安瓿。套組可(例如)包含分開安瓿，該等安瓿各者含有有效量之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)，及有效量之呈溶解或凍乾形式之其他藥物活性化合物。

【0164】此外，可使用根據本發明之藥劑以於某些已知療法中提供

附加或協同效應及/或可使用根據本發明之藥劑以恢復某些現有療法之功效。

【0165】 除了根據本發明化合物外，根據本發明之醫藥製劑亦可包含(例如)用於治療癌症之其他藥物活性化合物(其他抗腫瘤藥劑)。用於治療提及之其他疾病，除了根據本發明化合物外，根據本發明之醫藥製劑亦可包含為熟習其治療技術者已知之其他藥物活性化合物。

【0166】 於一主要實施例中，提供增強有需要之宿主之免疫反應的方法。免疫反應可藉由降低T細胞耐受(包括藉由增加IFN- γ 釋放、藉由減少調節性T細胞產生或激活或藉由增加宿主中之抗原特異性記憶T細胞產生)增強。於一實施例中，該方法包括與抗體組合或交替對宿主投與本發明化合物。於特定實施例中，該抗體為治療性抗體。於一特定實施例中，提供一種增強被動抗體療法之功效之方法，其包括與一或多種被動抗體組合或交替投與本發明化合物。該方法可增強用於治療異常細胞增生性病徵(諸如癌症)之抗體療法之功效或可增強治療或預防傳染性疾病之療法之功效。可與抗體(諸如例如，利妥昔單抗(rituximab)、赫賽汀(herceptin)或愛必妥(erbitux))組合或交替投與本發明化合物。

【0167】 於另一主要實施例中，提供一種治療或預防異常細胞增生之方法，其包括在另一抗癌劑實質上不存在下，對有需要之宿主投與本發明化合物。

【0168】 於另一主要實施例中，提供一種治療或預防有需要之宿主之異常細胞增生之方法，其包括首先對該宿主投與本發明化合物實質上與第一抗癌劑組合及隨後投與第二A_{2A}及/或A_{2B}受體拮抗劑。於一子實施例中，在另一抗癌劑不存在下投與該第二拮抗劑。於另一主要實施例中，提

供一種治療或預防有需要之宿主之異常細胞增生之方法，其包括對該宿主實質上與第一抗癌劑組合投與本發明化合物及隨後在拮抗劑不存在下投與第二抗癌劑。

【0169】 因此，可作為利用本發明化合物之療法或與手術、照射或化療組合進行本文中所揭示之癌症治療。此類型之化療可包括使用下列類別之抗腫瘤活性化合物中之一或多種活性化合物：

(i)如腫瘤內科中所用之抗增生性/抗腫瘤性/DNA損傷活性化合物及其組合，諸如烷基化活性化合物(例如，順鉑(cis-platin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)及亞硝基脲)、抗代謝物(例如抗葉酸劑，諸如氟嘧啶，諸如5-氟尿嘧啶及替加氟(tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、甲胺喋呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基脲及吉西他濱(gemcitabine))、抗腫瘤抗生素(例如，蔥環類，諸如阿黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、更生黴素(dactinomycin)及光神黴素(mithramycin))、抗有絲分裂活性化合物(例如，長春花生物鹼(諸如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine))及紫杉烷(taxoid)(諸如紫杉酚(taxol)及紫杉特爾(taxotere)))、拓撲異構酶抑制劑(例如，表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)，諸如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)及喜樹鹼(camptothecin))及細胞分化活性化合物(例如，全反

式視黃酸、13-順式視黃酸及芬維A胺(fenretinide))；

(ii)細胞生長抑制活性化合物，諸如抗雌激素(例如，他莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及iodoxyfene)、雌激素受體調節素(例如，氟維司群(fulvestrant))、抗雄激素(例如，比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙孕酮)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如，戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林(buserelin))、孕激素(例如，乙酸甲地孕酮)、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及5 α 還原酶抑制劑(諸如非那司提(finasteride))；

(iii)抑制癌症入侵之活性化合物，包括(例如)金屬蛋白酶抑制劑(如馬立馬司他(marimastat))及尿激酶纖溶酶原激活劑受體功能抑制劑；

(iv)生長因子功能抑制劑(例如，生長因子抗體、生長因子受體抗體，例如，抗erbb2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab) [HerceptinTM]及抗erbb1抗體西妥昔單抗(cetuximab) [C225])、法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑(例如，表皮生長因子家族抑制劑(例如，EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如，血小板源性生長因子家族抑制劑及例如，肝細胞生長因子家族抑制劑)；

(v)抗血管生成活性化合物，諸如貝伐單抗(bevacizumab)、血管抑素

(angiostatin)、內皮他丁(endostatin)、利諾胺(linomide)、巴馬司他(batimastat)、卡托普利(captopril)、軟骨源性抑制劑、染料木黃酮(genistein)、介白素12、熏草菌素(lavendustin)、乙酸甲羥孕酮、重組人類血小板因子4、特科加蘭(tecogalan)、凝血栓蛋白(thrombospondin)、TNP-470、抗VEGF單株抗體、可溶性VEGF受體嵌合蛋白、抗VEGF受體抗體、抗PDGF受體、整聯蛋白抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、反義寡核苷酸、反義寡脫氧核苷酸、siRNA、抗VEGF適體、色素上皮細胞衍生因子及已於國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中公開之化合物；

(vi)血管破壞劑，諸如考布他汀(combretastatin) A4及已於國際專利申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中公開之化合物；

(vii)反義療法，例如，彼等針對上述標靶者，諸如ISIS 2503(抗Ras反義)；

(viii)基因治療方法，包括(例如)替換異常改造基因(諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2)之方法、GDEPT方法(基因導向酵素前藥療法)(諸如彼等使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶酵素者)及提高患者對化療或放射療法之耐受性之方法(諸如多重藥物性療法)；及

(ix)免疫治療方法，包括(例如)增加患者之腫瘤細胞之免疫原性的離體及活體內方法(諸如利用細胞激素(諸如介白素2、介白素4或粒細胞巨噬細胞群落刺激因子)轉染)、減少T細胞失能之方法、使用經轉染免疫細胞(諸如經細胞激素轉染之樹突狀細胞)之方法、使用經細胞激素轉染之腫瘤細胞之方法及使用抗獨特型抗體之方法；

(x) 化療劑，包括(例如)阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維A酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬醯胺酶、注射用卡介苗(BCG live)、貝伐單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、博來黴素、硼替佐米(bortezomib)、白消安、卡魯甾酮(calusterone)、喜樹鹼、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、塞來考昔(celecoxib)、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素、達依泊汀(darbepoetin) α、道諾黴素、地尼白介素毒素連接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他奇(docetaxel)、多柔比星、屈他雄酮(dromostanolone)、表柔比星、阿法依泊汀(epoetin alfa)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷、依西美坦、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群及吉西他濱。

【0170】 來自表1之藥劑可較佳地(但非排他地)與式I化合物組合。

表1		
烷基化活性化合物	環磷醯胺 白消安 異環磷醯胺 美法侖 六甲蜜胺 噻替派(Thiotepa) 苯丁酸氮芥 達卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀(Lomustine) 普魯苳肼(Procarbazine) 六甲蜜胺 雌莫司汀磷酸鹽 甲氮芥(Mechloroethamine) 鏈佐星(Streptozocin) 替莫唑胺(Temozolomide) 司莫司汀(Semustine)
鉑活性化合物	順鉑 奧沙利鉑(Oxaliplatin) 螺鉑(Spiroplatin) 羧基酞酸鉑 四鉑	卡鉑 ZD-0473 (AnorMED) 洛鉑(Lobaplatin) (Aetema) 沙鉑(Satraplatin) (Johnson Matthey)

	奧米鉑(Ormiplatin) 異丙鉑	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	阿紮胞苷(Azacytidine) 吉西他濱 卡培他濱 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氟脫氧腺苷 6-巰嘌呤 6-硫鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脫氧胞苷 甲胺喋呤 伊達曲沙(Idatrexate)	拓優得(Tomudex) 曲麥克特(Trimetrexate) 去氧柯福黴素(Deoxycorformycin) 氟達拉濱 噴司他丁(Pentostatin) 雷替曲塞 經基脲 地西他濱(Decitabine) (SuperGen) 克羅拉濱(Clofarabine) (Bioenvision) 伊羅夫文(Irofulven) (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓撲異構酶 抑制劑	安吡啶 表柔比星 依託泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌(Mitoxantrone) 依立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羥基喜樹鹼 托泊替康 右雷佐生(TopoTarget) 匹杉瓊(Pixantrone) (Novuspharma) 蝴蝶黴素(Rebeccamycin)類似物(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	盧比替康(Rubitecan) (SuperGen) 依沙替康(Exatecan)甲磺酸鹽(Daiichi) 奎寧(Quinamed) (ChemGenex) 吉馬替康(Gimatecan) (Sigma- Tau) 二氟替康(Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙蘆星(Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗腫瘤抗生 素	更生黴素(放線菌素(Actinomycin) D) 多柔比星(阿黴素) 脫氧比星(Deoxyrubicin) 戊柔比星(Valrubicin) 道諾比星(道諾黴素) 表柔比星 替拉如比(Therarubicin) 伊達比星 如必達星(Rubidazon) 利卡美星(Plicamycinp) 紫菜黴素(Porfiromycin) 氰基嗎啉基多柔比星 米托蒽醌(Novantron)	胺蔡非特(Amonafide) 阿唑那非(Azonafide) 蒽吡唑 奧曲唑(Oxantrazole) 洛索蒽醌(Losoxantrone) 博來黴素硫酸鹽(Blenoxan) 博來黴素酸 博來黴素A 博來黴素B 絲裂黴素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有絲分裂 活性化合物	紫杉醇(Paclitaxel) 多西他奇 秋水仙鹼 長春鹼 長春新鹼	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer)

	長春瑞濱 長春地辛 朵拉司他汀(Dolastatin) 10 (NCI) 根黴素(Rhizoxin) (Fujisawa) 米伏布林(Mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多丁(Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博黴素(Epothilone) B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 念珠藻素(Cryptophycin) 52 (Eli Lilly) 長春氟寧(Vinflunine) (Fabre) 澳瑞他汀(Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 他索瑞星(Taxoprexin) (Protarga)	A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 考布他汀A4 (BMS) 異同源軟海綿素(Isohomohalichondrin)-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 阿紫埃博黴素(Azaepothilon B) (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-前藥(OXiGENE) 朵拉司他汀-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶抑制劑	胺魯米特(Aminoglutethimide) 來曲唑 阿那曲唑 福美坦(Formestan)	依西美坦 阿塔美坦(Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸合成酶抑制劑	培美曲塞(Pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉曲塞(Nolatrexed) (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗劑	曲貝替定(Trabectedin) (PharmaMar) 葡磷醯胺(Glufosfamide) (Baxter International) 白蛋白+ 32P (同位素溶液) 西美他星(Thymectacin) (NewBiotics) 依多曲肽(Edotreotid) (Novartis)	馬磷醯胺(Mafosfamide) (Baxter International) 阿哌喹酮(Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6-苄基鳥嘌呤(Paligent)
法尼基轉移酶抑制劑	阿格拉濱(Arglabin) (NuOncology Labs) 洛那法尼(Lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替匹法尼(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇(Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
泵抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 塔里奎達(Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	佐蘇奎達(Zosuquidar)三鹽酸鹽 (Eli Lilly) 比立考達(Biricodar)二檸檬酸鹽(Vertex)
組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑	泰克地那林(Tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	特戊醯氧基甲基丁酸鹽(Titan) 縮酚酸肽(Depsipeptide) (Fujisawa)
金屬蛋白酶抑制劑 核糖核苷還原酶抑制劑	新伐司他(Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬立馬司他(British Biotech) 麥芽酚鎂(Titan) Triapin (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替紫他濱(Tezacitabine) (Aventis) Didox (Molecules for Health)

TNF-α促效劑 /拮抗劑	維魯利秦(Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	雷維米德(Revimid) (Celgene)
內皮素 (Endothelin)- A受體拮抗劑	阿曲生坦(Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體促 效劑	芬維A胺(Johnson & Johnson) LGD-1550 (ligand)	阿利維A酸(Ligand)
免疫調節劑	干擾素 致癌噬菌體(Oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax疫苗(CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS疫苗(Gem-Vax)	右旋體(Dexosome)療法(Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素及抗激 素活性化合 物	雌激素 偶聯雌激素 乙炔基雌二醇 氯烯雌醚(Chlorotrianisene) 雙烯雌酚(Idenestrol) 己酸經孕酮 甲孕酮 羥酮 丙酸羥酮 氟經甲羥酮 甲羥酮 二乙基己烯雌酚 甲地孕酮(Megestrol) 他莫西芬 托瑞莫芬(Toremofin) 地塞米松(Dexamethasone)	潑尼松(Prednisone) 甲基潑尼松龍(Methylprednisolone) 潑尼松龍 胺魯米特 亮脯利特(Leuprolide) 戈舍瑞林 亮丙瑞林 比卡魯胺 氟他胺 奧曲肽(Octreotide) 尼魯米特 米托坦(Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(En_treMed) 阿唑西芬(Arzoifen) (Eli Lilly)
光動力學活 性化合物	他拉泊芬(Talaporfin) (Light Sciences) 西拉魯(Theralux) (Theratechnologies) 莫特沙芬(Motexafin)-釷(Pharmacyclics)	Pd細菌型綠膿桿菌(bacteriopheophorbide) (Yeda) 德賽卟啉(texaphyrin)鎳(Pharmacyclics) 金絲桃素(Hypericin)

酪胺酸激酶抑制劑	伊馬替尼(Imatinib) (Novartis) 來氟米特(Leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 埃羅替尼(Oncogene Science) 卡奈替尼(Canertinib) (Pfizer) 角鯊胺(Squalamine) (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼(Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	卡哈利得(Kahalide) F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 苯妥帝爾(Phenoxodiol) O 曲妥珠單抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各種其他活性化合物	SR-27897 (CCK-A抑制劑，Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(Tocladesine) (環狀AMP促效劑，Ribapharm) 阿昔迪布(Alvocidib) (CDK抑制劑，Aventis) CV-247 (COX-2抑制劑，Ivy Medical) P54 (COX-2抑制劑，Phytopharm) CapCell™ (CYP450刺激劑，Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3拮抗劑，GlycoGenesys) G17DT免疫原(胃泌素抑制劑，Apton) 乙丙昔羅(Efaproxiral) (氧合劑，Allos療法) PI-88 (類肝素酶抑制劑，Progen) 特米利芬(Tesmilifen) (組胺拮抗劑，YM BioSciences) 組胺(組胺H2受體促效劑，Maxim) 噻唑呋林(Tiazofurin) (IMPDH抑制劑，Ribapharm) 西侖吉肽(Cilengitide) (整聯蛋白拮抗劑，Merck KGaA) SR-31747 (IL-1拮抗劑，Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR激酶抑制劑，Wyeth) 依昔舒林(Exisulind) (PDE-V抑制劑，細胞路徑) CP-461 (PDE-V抑制劑，細胞路徑) AG-2037 (GART抑制劑，Pfizer) WX-UK1 (纖維溶酶原激活抑制劑，Wilex) PBI-1402 (PMN刺激劑，ProMetic LifeSciences) 硼替佐米(蛋白酶體抑制劑，Millennium) SRL-172 (T-細胞刺激劑，SR Pharma) TLK-286 (麩胱甘肽(glutathione)-S轉移酶抑制劑，Telik) PT-100 (生長因子促效劑，點療法) 米哌妥林(Midostaurin) (PKC抑制劑，Novartis)	BCX-1777 (PNP抑制劑，BioCryst) 豹蛙酶(Ranpirnase) (核糖核酸酶刺激劑，Alfacell) 加柔比星(Galarubicin) (RNA合成抑制劑，Dong-A) 替拉紫明(Tirapazamine) (還原劑，SRI International) N-乙醯半胱胺酸(還原劑，Zambon) R-氟比洛芬(Flurbiprofen) (NF-κB抑制劑，Encore) 3CPA (NF-κB抑制劑，Active Biotech) 西奧骨化醇(Seocalcitol) (維生素D受體促效劑，Leo) 131-I-TM-601 (DNA拮抗劑，TransMolecular) 依氟鳥胺酸(Eflornithin) (ODC抑制劑，ILEX Oncology) 米諾膦酸(Minodronic acid) (破骨細胞抑制劑，Yamanouchi) 尹地舒蘭(Indisulam) (p53刺激劑，Eisai) 阿利定(Aplidin) (PPT抑制劑，PharmaMar) 利托昔單抗(CD20抗體，Genentech) 吉姆單抗(Gemtuzumab) (CD33 抗體，Wyeth Ayerst) PG2 (造血作用促進劑，Pharmagenesis) Immunol™ (三氯生(triclosan)漱口劑，Endo) 三乙醯基尿苷(尿苷前藥，Wellstat) SN-4071 (肉瘤劑，Signature BioScience) TransMID-107™ (免疫毒素，KS Biomedix) PCK-3145 (細胞凋亡促進劑，Procyon) 朵拉硝唑(Doranidazole) (細胞凋亡促進劑，Pola) CHS-828 (細胞毒性劑，Leo)

	苔蘚抑素(Bryostatin)-1 (PKC刺激劑，GPC Biotech) CDA-II (細胞細胞凋亡促進劑，Everlife) SDX-101 (細胞細胞凋亡促進劑，Salmedix) 西法拓寧(Ceflatonin) (細胞細胞凋亡促進劑，ChemGenex)	反式視黃酸(分化劑，NIH) MX6 (細胞細胞凋亡促進劑，MAXIA) 阿波明(Apomine) (細胞細胞凋亡促進劑，ILEX Oncology) 烏斯定(Urocidin) (細胞細胞凋亡促進劑，Bioniche) Ro-31-7453 (細胞細胞凋亡促進劑，La Roche) 伯斯他素(Brostallicin) (細胞細胞凋亡促進劑，Pharmacia)

【0171】 即使無其他實施例，仍假定熟習此項技術者將能以最寬範圍使用以上描述。因此應僅將較佳實施例認作描述性揭示內容，其絕對不得以任何方式限制。

【0172】 因此下列實例意欲解釋本發明而非限制其。除非另有指明，否則數據%表示重量%。以攝氏度指示所有溫度。「習知處理」：若需要，則添加水，若需要，則將pH調整至2與10之間之值(取決於最終產物之構成)，將混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，分離相，將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發，及將產物藉由層析法在矽膠上純化及/或藉由結晶純化。

【0173】 矽膠上之Rf值；質譜法：EI (電子碰撞電離)：M⁺，FAB (快原子轟擊)：(M+H)⁺，THF (四氫呋喃)，NMP (N-甲基吡咯啉酮)，DMSO (二甲亞砜)，EA (乙酸乙酯)，MeOH (甲醇)，TLC (薄層層析法)。

【0174】

縮略語列表

AUC	血漿藥物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最大血漿濃度
CL	清除率
CV	變異係數

CYP	細胞色素P450
DMSO	二甲亞砜
F	生物可利用率
f _a	吸收分率
iv	靜脈內
LC-MS/MS	液相層析法串聯質譜法
LLOQ	定量下限
NC	尚未計算
ND	尚未測定
PEG	聚二乙醇
Pgp	滲透性醣蛋白
PK	藥物動力學
po	經口(口服)
t _{1/2}	半衰期
t _{max}	達到藥物之最大血漿濃度之時間
UPLC	超高效液相層析法
V _{ss}	分佈體積(在穩態下)
v/v	體積對體積

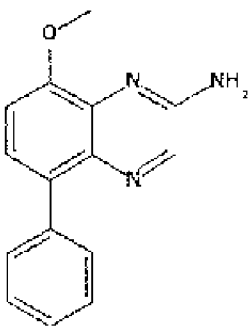
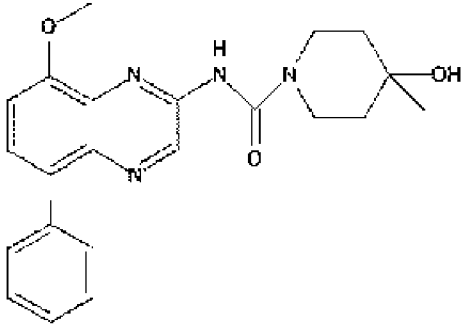
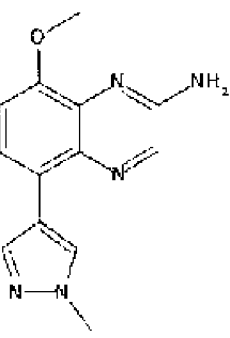
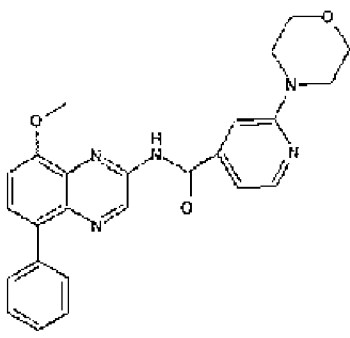
【0175】

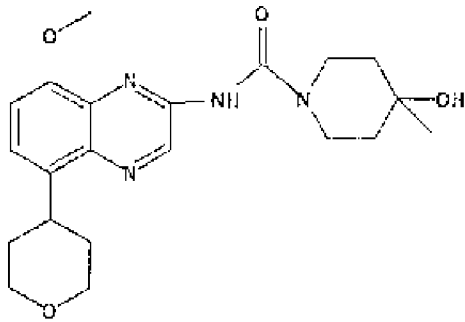
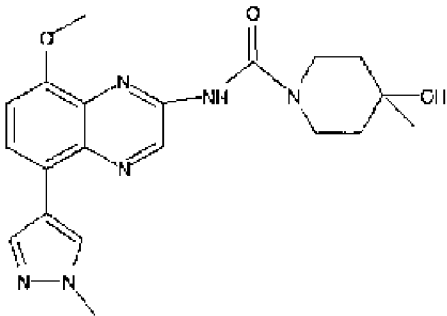
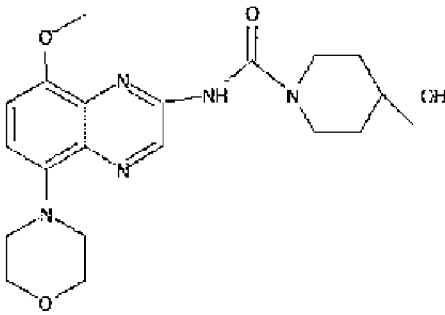
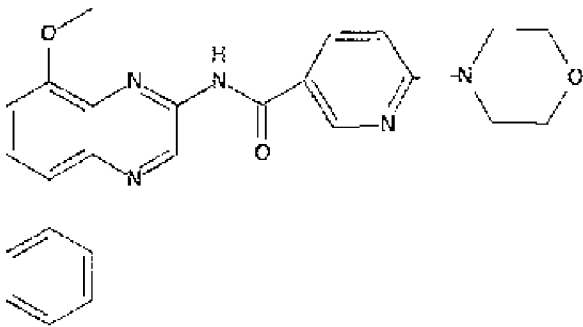
實例1：本發明化合物之實例

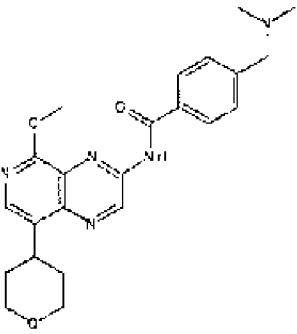
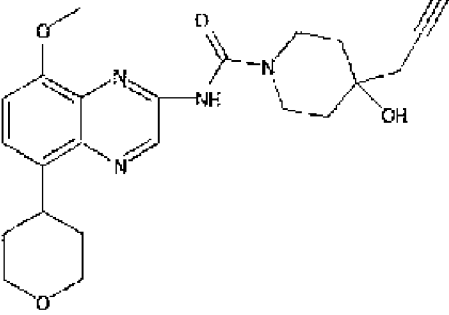
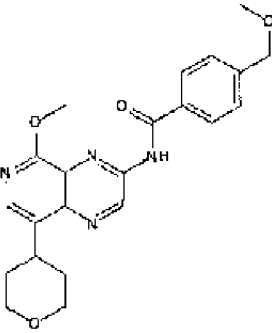
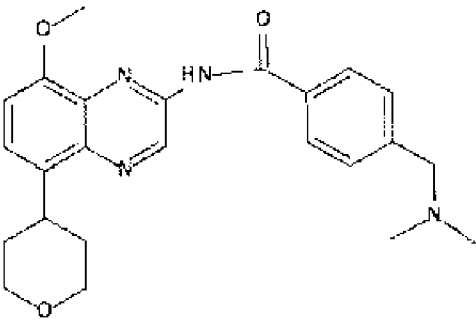
本發明尤其關於表2之化合物及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

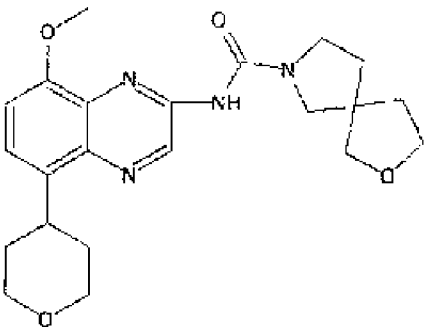
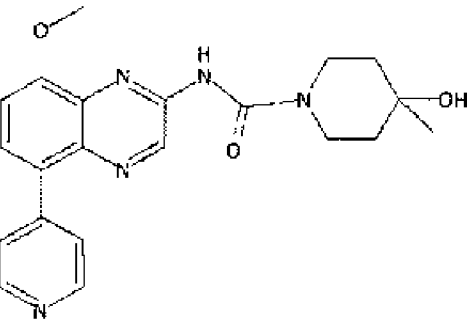
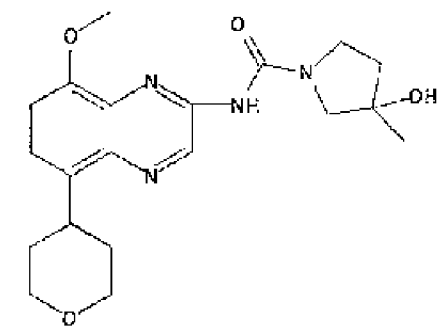
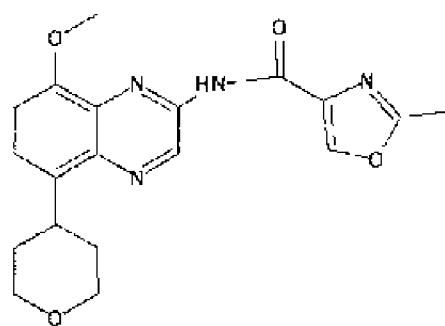
【0176】

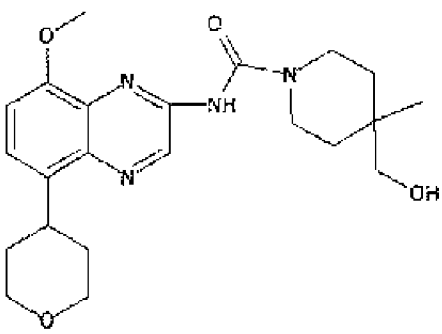
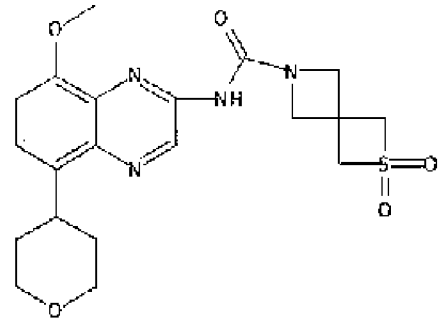
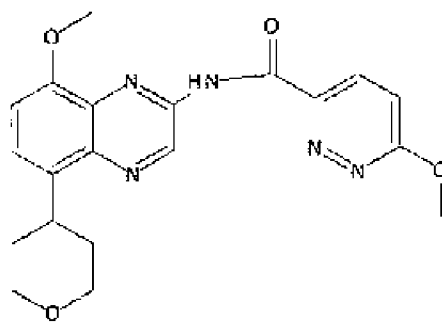
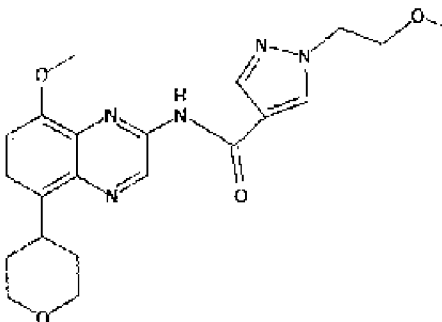
表2-本發明化合物之實例

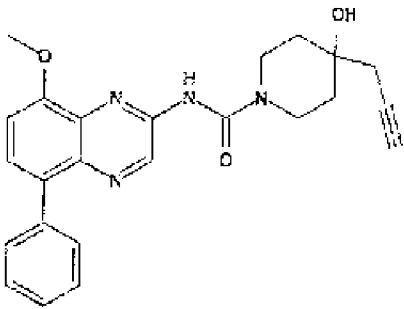
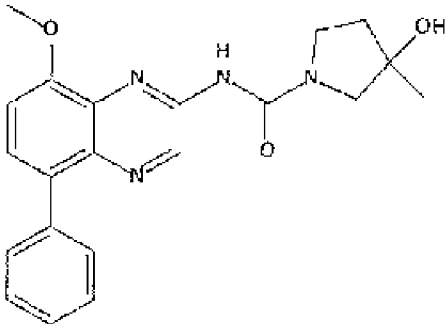
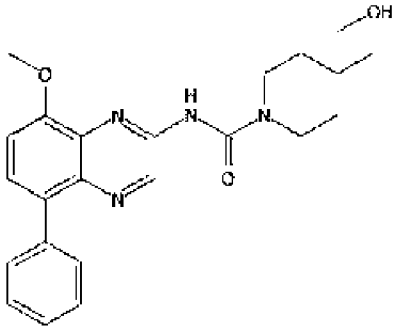
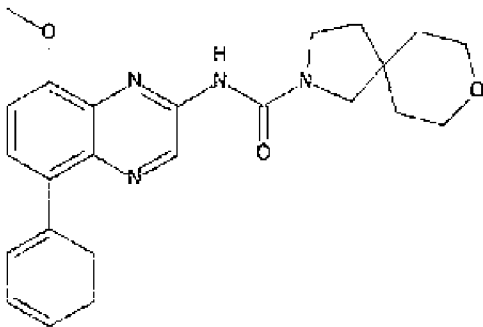
編號	結構	IUPAC-名稱
1		N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啶啉-2-基]-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
2		4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啶啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
3		3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啶啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
4		N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啶啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺

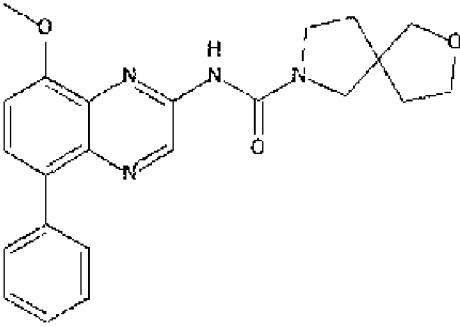
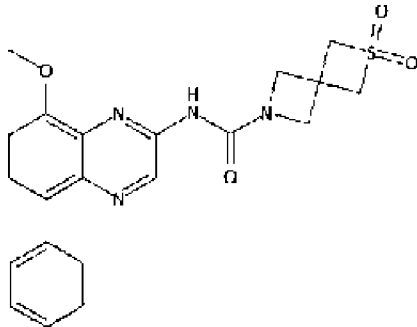
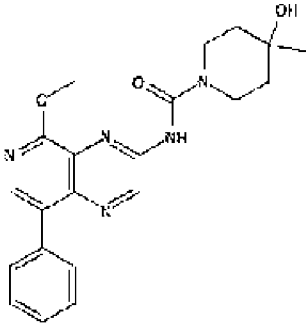
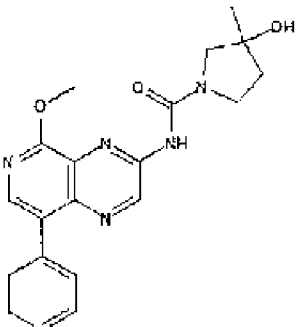
5		4-(羥甲基)-N-[8-甲氧基-5-(四氫-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
6		N-[8-甲氧基-5-(四氫-4-基)喹啉-2-基]-2,2-二側氧基-2,6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
7		6-甲氧基-N-[8-甲氧基-5-(四氫-4-基)喹啉-2-基]-3-甲醯胺
8		N-[8-甲氧基-5-(四氫-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

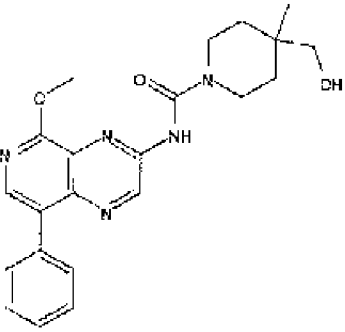
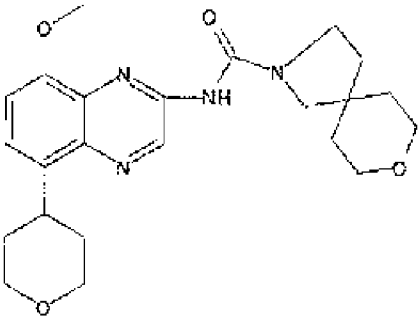
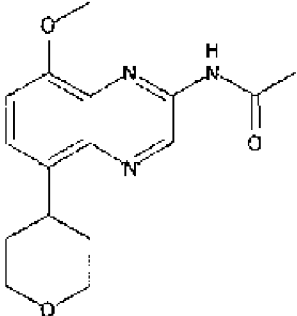
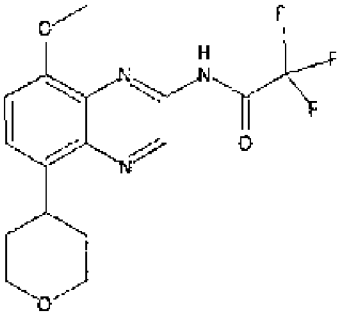
9		4-羟基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲酰胺
10		3-羟基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-3-甲基哌啶-1-甲酰胺
11		4-(羟基甲基)-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺
12		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺

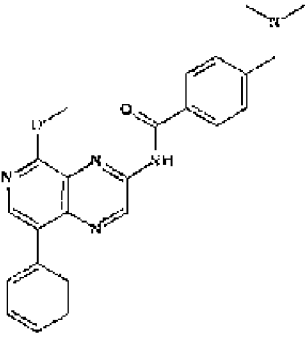
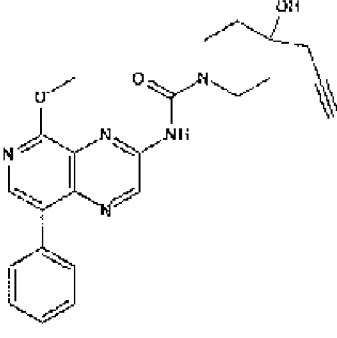
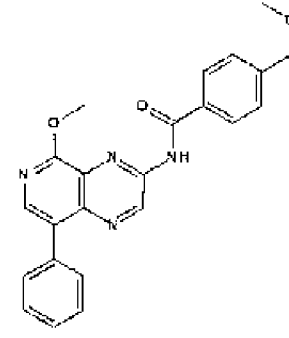
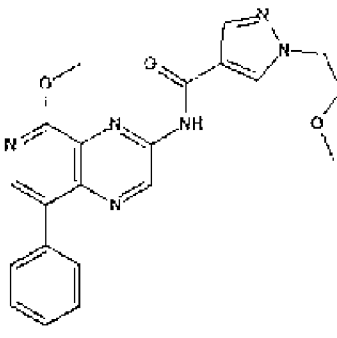
13		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2,2,7,7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
14		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2,2-二側氧基-2,6-噻 -6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
15		4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
16		3-羟基-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺

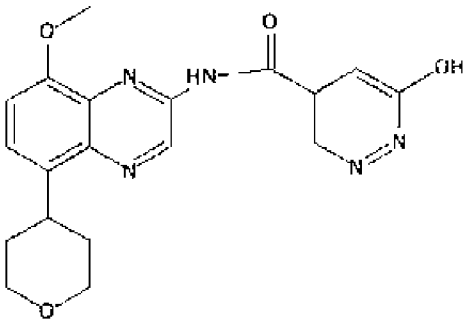
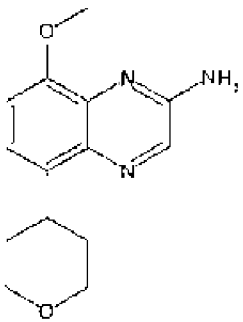
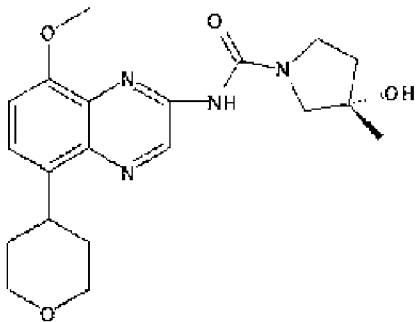
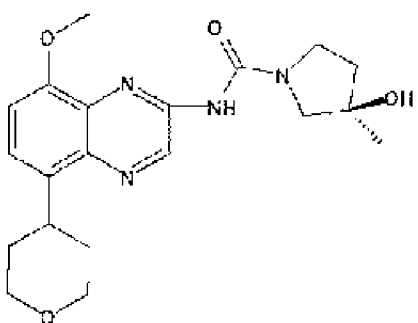
17		4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
18		N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
19		N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]乙醯胺
20		2,2,2-三氟-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]乙醯胺

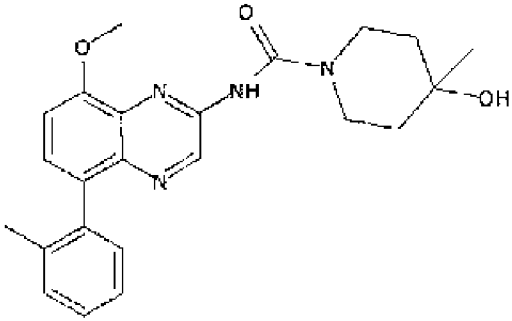
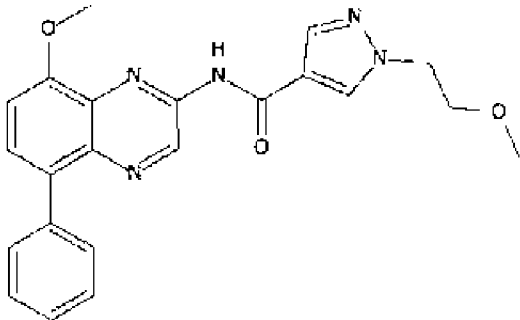
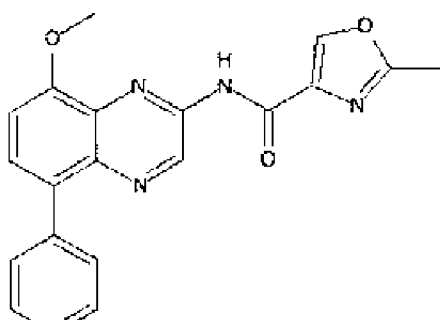
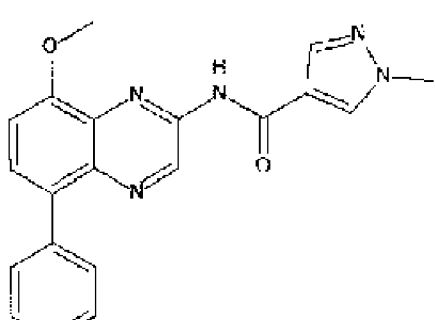
21		4-二甲胺基甲基-N-(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-苯甲醯胺
22		4-羟基-4-丙-2-炔基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
23		4-甲氧基甲基-N-(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-苯甲醯胺
24		1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺

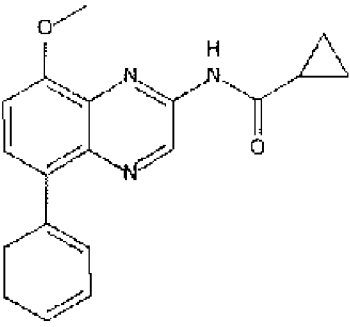
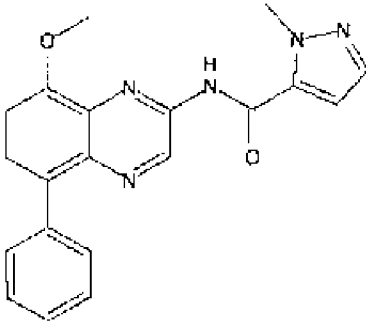
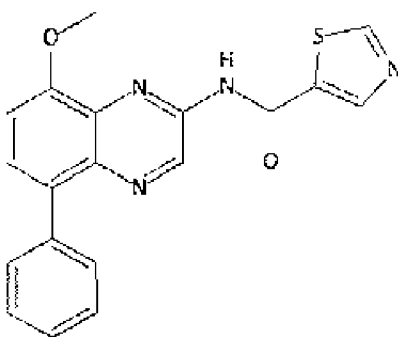
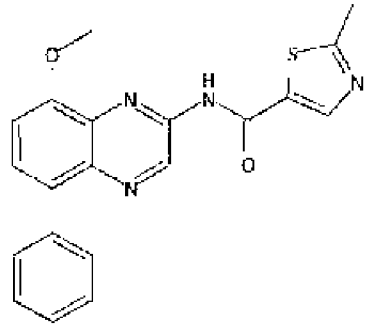
25		6-羟基-N-[8-甲氧基-5-(四氢-4-基)喹啉-2-基]吡嗪-4-甲酰胺
26		8-甲氧基-5-(四氢-4-基)喹啉-2-胺
27		(3S)-3-羟基-N-[8-甲氧基-5-(四氢-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲酰胺
28		(3R)-3-羟基-N-[8-甲氧基-5-(四氢-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲酰胺

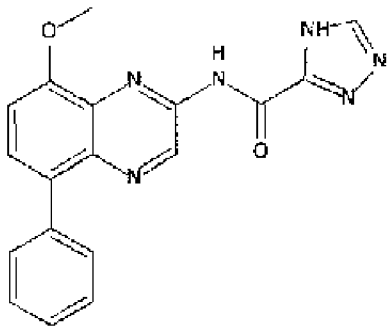
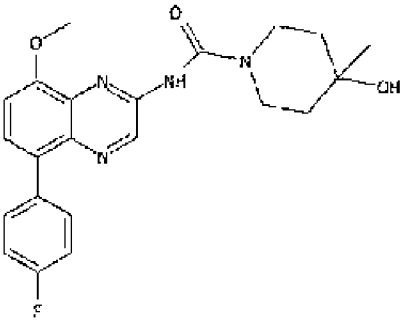
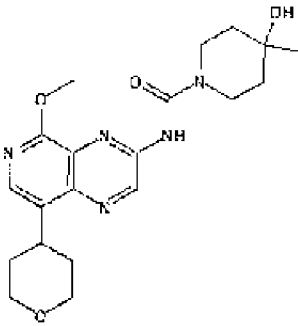
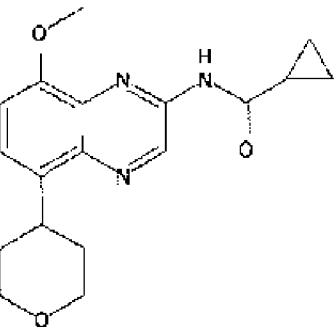
29		4-羟基-N-[8-甲氧基-5-(2-甲基苯基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲酰胺
30		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
31		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3- 吡唑-4-甲酰胺
32		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-甲基-1H- 吡唑-4-甲酰胺

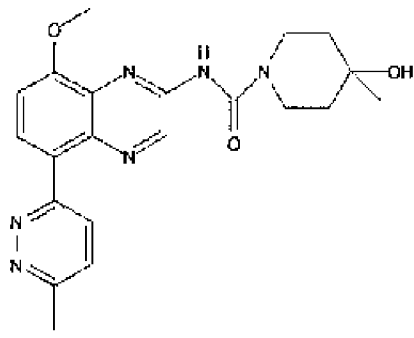
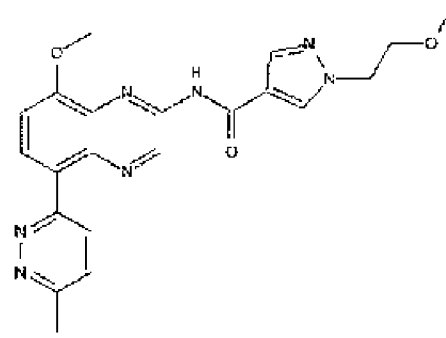
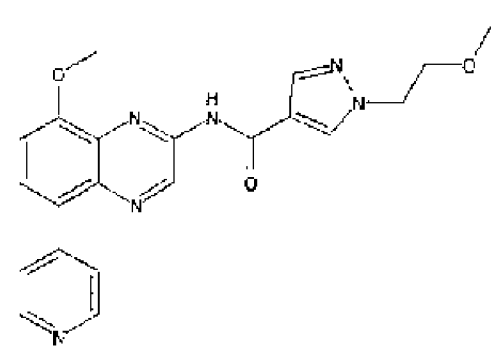
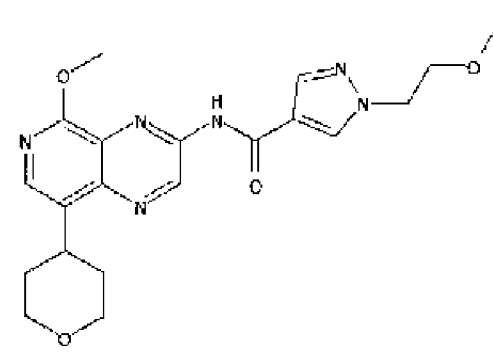
33		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)環丙烷甲醯胺
34		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺
35		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺
36		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

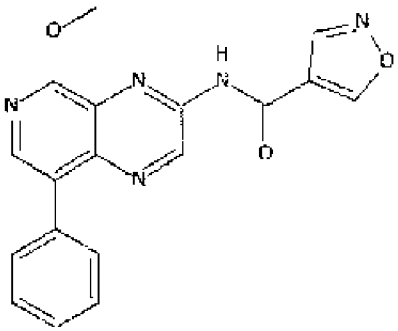
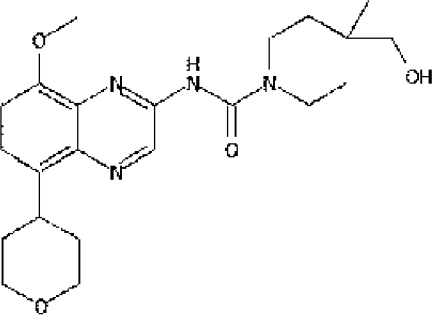
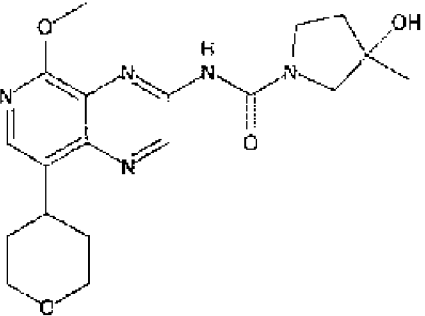
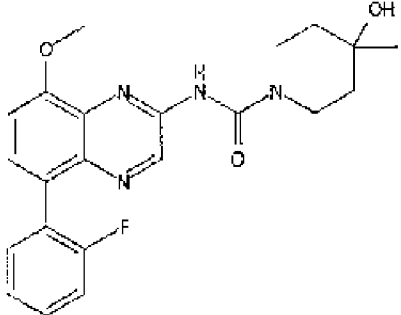
37		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
38		N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
39		4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氢-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
40		N-[8-甲氧基-5-(丙烷-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺

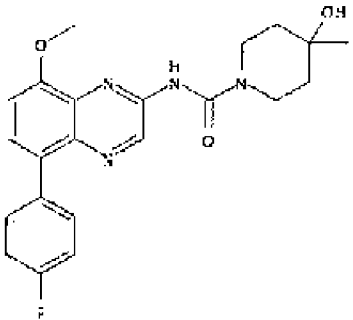
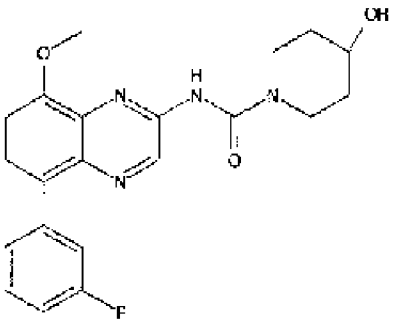
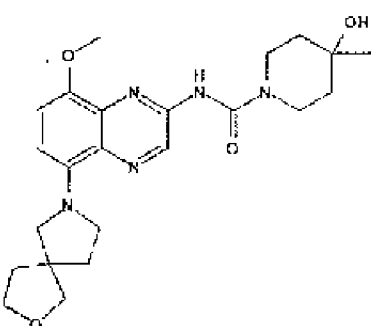
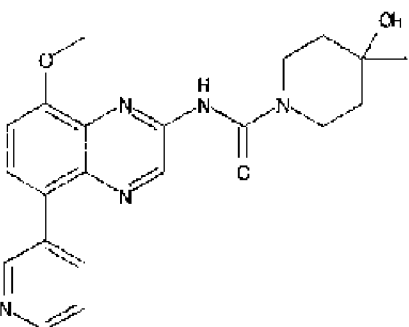
41		4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(6-甲基-嗒嗪-3-基)-喹啉-2-基]-醯胺
42		1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(6-甲基-嗒嗪-3-基)-喹啉-2-基]-醯胺
43		1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉-2-基)-醯胺
44		1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺

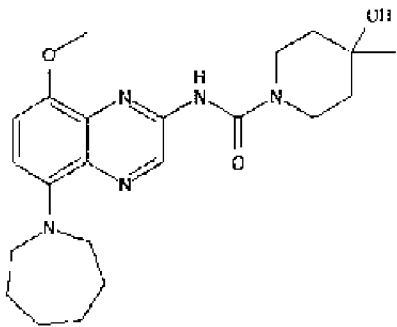
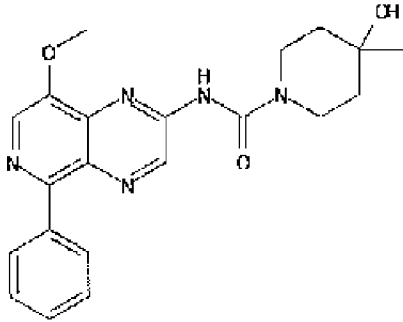
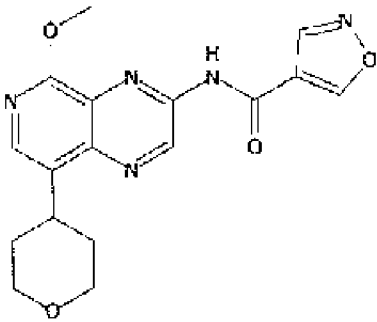
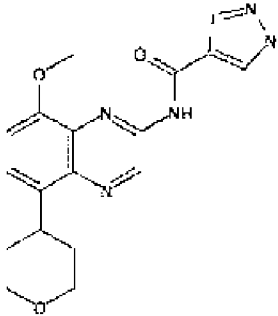
45		異噁唑-4-甲酸(5-甲氧基-8-苄基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
46		4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
47		3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
48		4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(2-氟-苄基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺

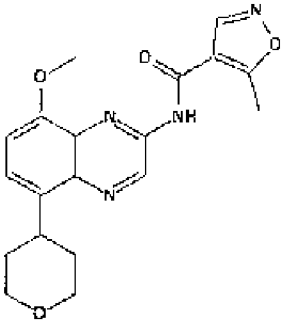
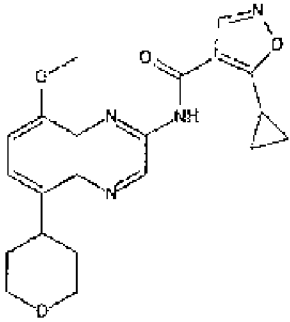
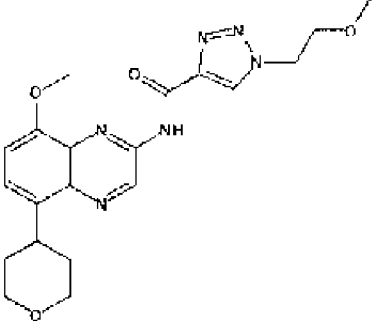
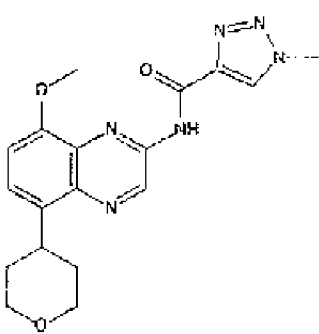
49	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C(NC(=O)N3C=NC=N3)C2=C(C=C2)C4=CC=CC=C4</chem>	4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(4-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
50	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(O)CC3)C2=C(C=C2)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(3-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
51	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(O)CC3)C2=C(C=C2)C4=CC=CC=C4</chem>	4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(2-氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-喹啉-2-基]-醯胺
52	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(O)CC3)C2=C(C=C2)C4=CC=CC=C4</chem>	4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-3-基-喹啉-2-基)-醯胺

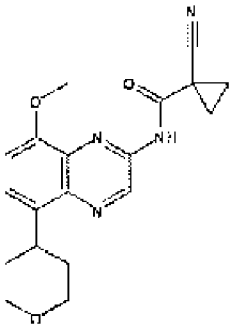
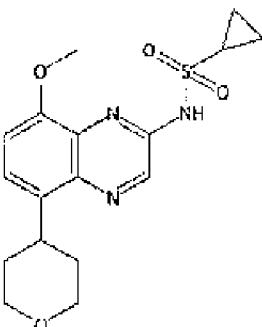
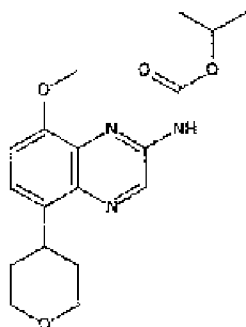
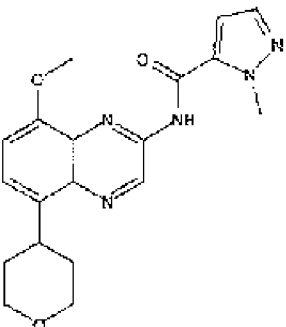
53		4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-氮杂环庚烷-1-基-8-甲氧基-喹啉-2-基)-醯胺
54		4-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)-醯胺
55		異喹啉-4-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
56		1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺

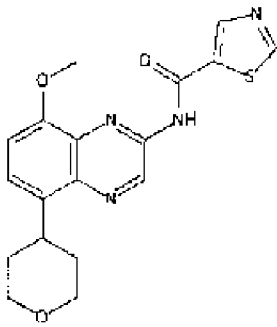
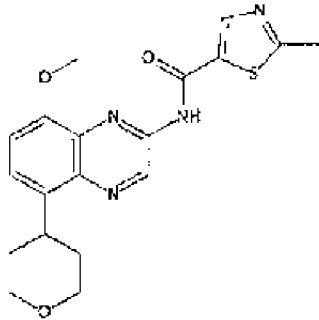
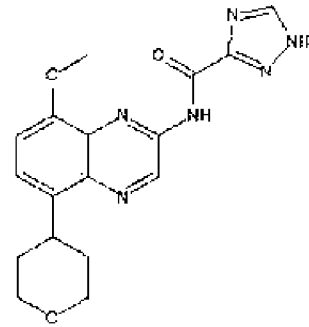
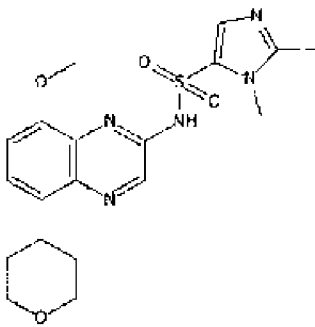
57		5-甲基-異噁唑-4-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
58		5-環丙基-異噁唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
59		1-(2-甲氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
60		1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺

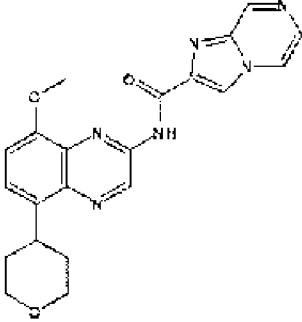
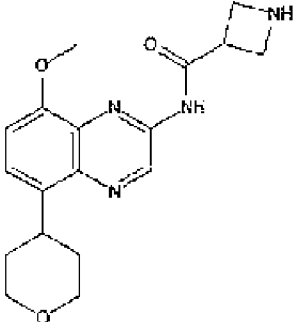
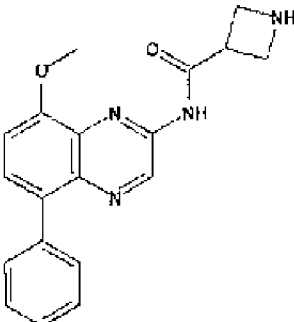
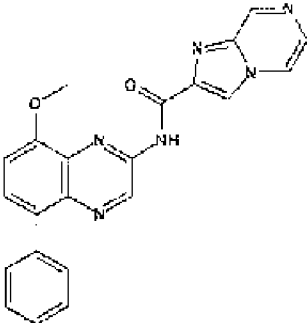
61		1-氟基-環丙烷甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
62		環丙烷磺酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
63		[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-胺基甲酸異丙酯
64		2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺

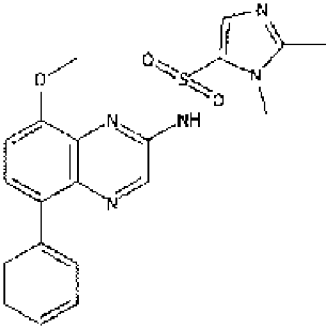
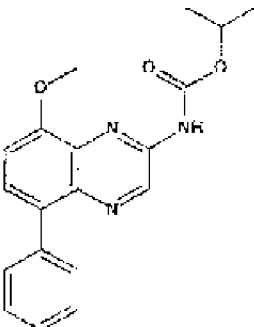
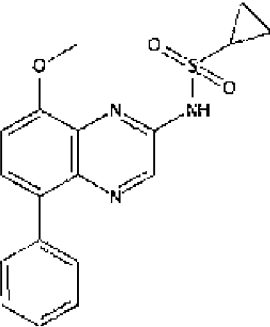
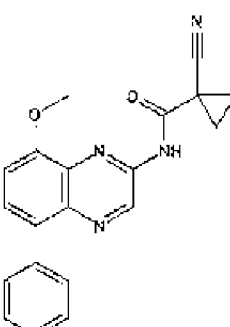
65		噻唑-5-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
66		2-甲基-噻唑-5-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
67		1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
68		2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺

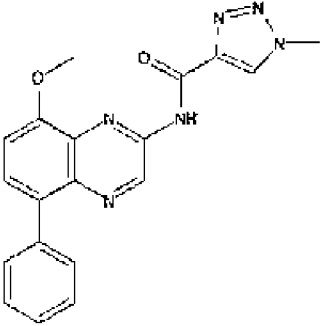
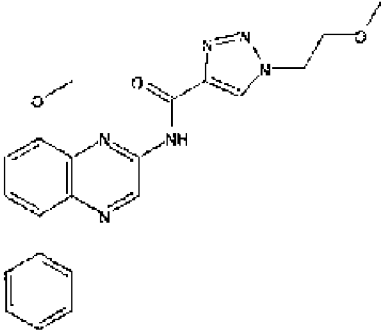
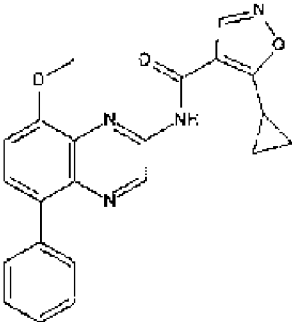
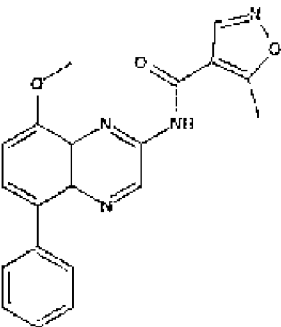
69		咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸[8-甲氧基-5-(四氢- 哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
70		氮雜環丁烷-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4- 基)-喹啉-2-基]-醯胺
71		氮雜環丁烷-3-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉- 2-基)-醯胺
72		咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹 啉-2-基)-醯胺

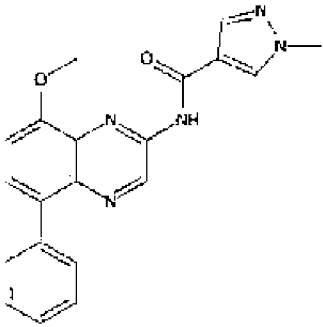
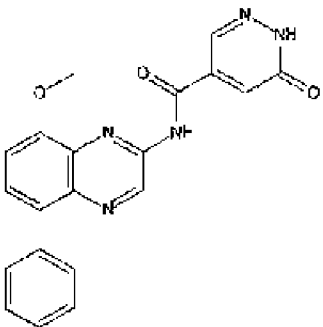
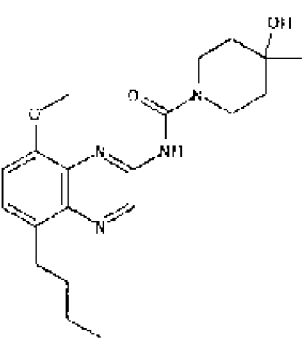
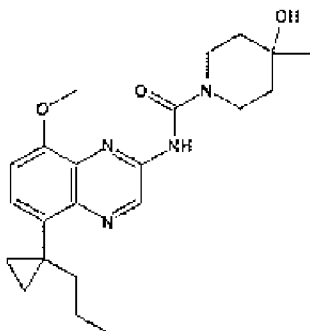
73		2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸(8-甲氧基-5-苯基- 喹啉-2-基)-醯胺
74		(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-胺基甲酸異丙 酯
75		環丙烷磺酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯 胺
76		1-氧基-環丙烷甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉- 2-基)-醯胺

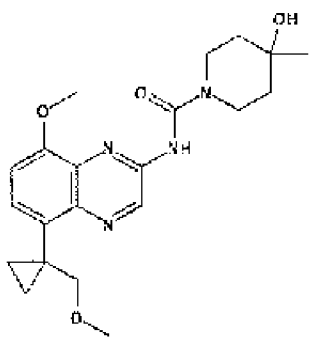
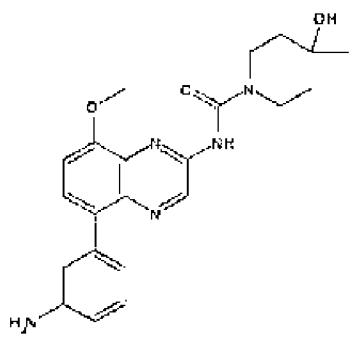
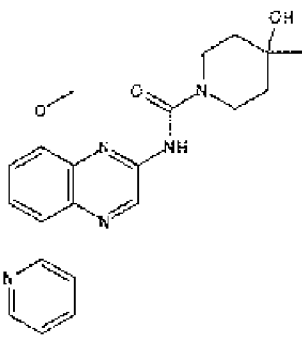
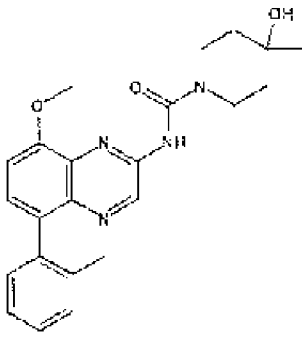
77		1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
78		1-(2-甲氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
79		5-環丙基-異噁唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
80		5-甲基-異噁唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺

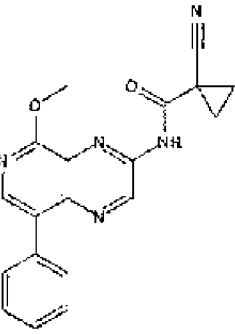
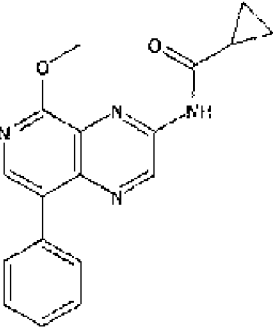
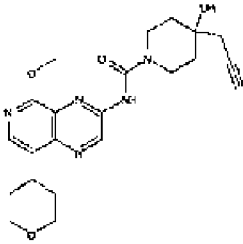
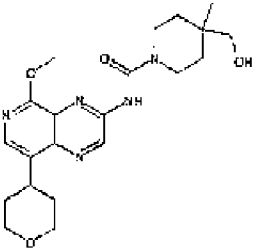
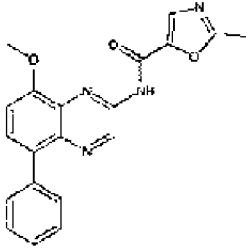
81		1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
82		6-Oxo-1,6-二氫-嗒嗪-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
83		4-羟基-4-甲基-吡啶-1-甲酸(5-丁基-8-甲氧基-喹啉-2-基)-醯胺
84		4-羟基-4-甲基-吡啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(1-丙基-2-苯基-1H-咪唑-2-基)-喹啉-2-基]-醯胺

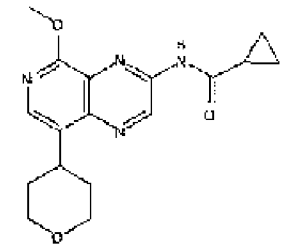
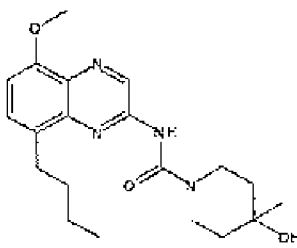
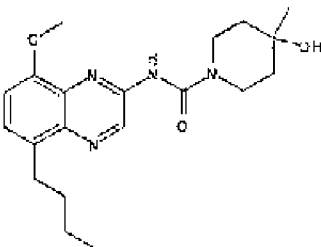
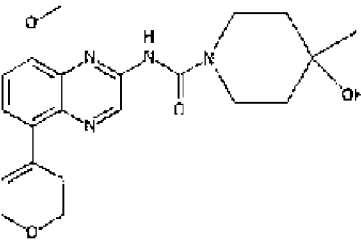
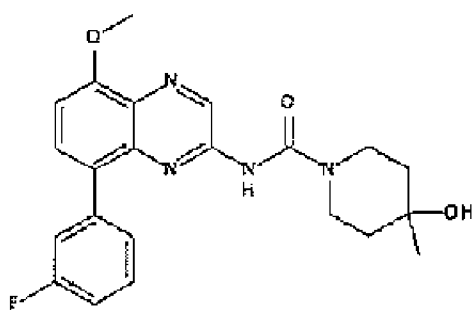
85		4-羟基-4-甲基-吡啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(1-甲氧基-1-甲基-2H-咪唑-2-基)-2-苯基]-酰胺
86		4-羟基-4-甲基-吡啶-1-甲酸[5-(3-氨基-苯基)-8-甲氧基-2-苯基]-酰胺
87		4-羟基-4-甲基-吡啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-2-基-2-苯基)-酰胺
88		4-羟基-4-甲基-吡啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-邻甲苯基-2-苯基)-酰胺

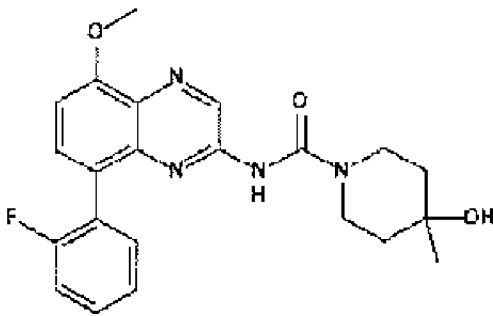
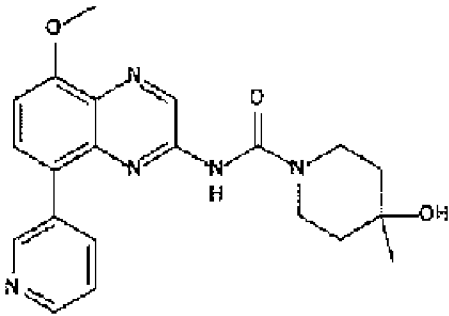
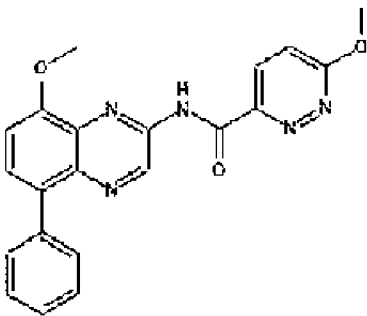
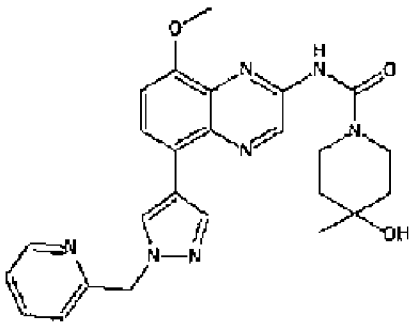
89		1-氧基-環丙烷甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
90		環丙烷甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
91		N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
92		4-羟基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基吡啶-1-甲醯胺

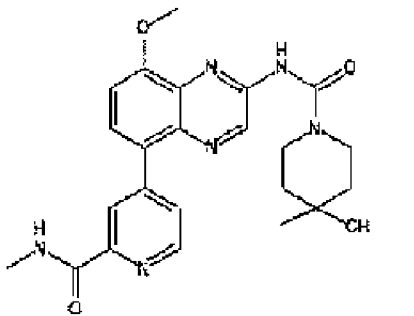
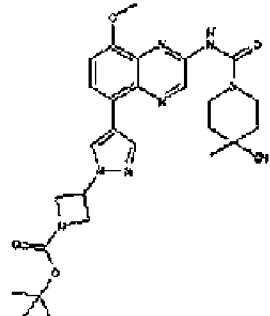
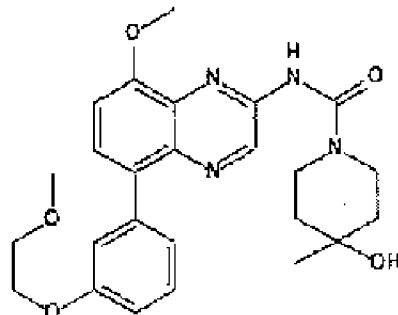
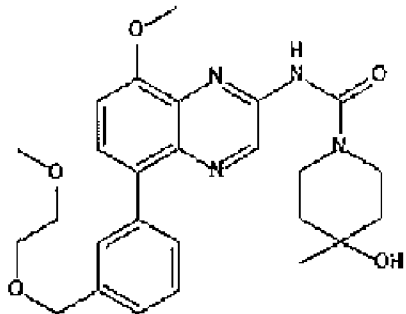
93		3-羟基-N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲酰胺
94		N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-吡唑-4-甲酰胺
95		4-(羟基甲基)-N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-吡唑-4-甲酰胺
96		N-[8-甲氧基-5-(吡咯烷-4-基)喹啉-2-基]-2,2-二侧氧基-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺

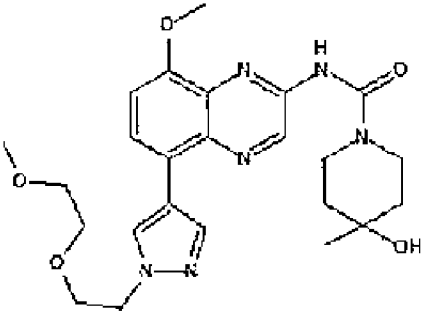
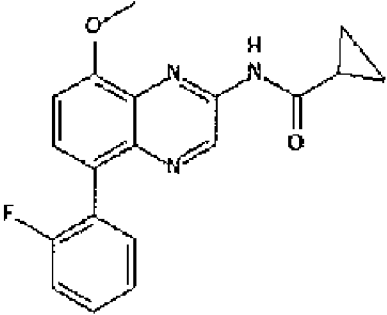
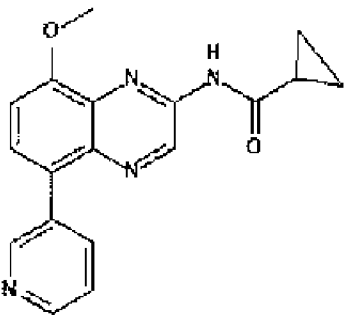
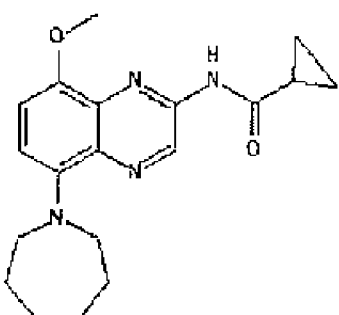
97		6-甲氧基-N-[8-甲氧基-5-(哌烷-4-基)喹啉-2-基]吡嗪-3-甲醯胺
98		N-[8-甲氧基-5-(哌烷-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
99		4-羟基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-甲醯胺
100		3-羟基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-3-甲基吡咯啶-1-甲醯胺

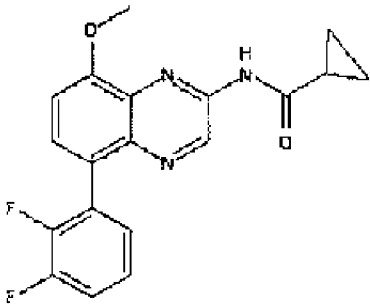
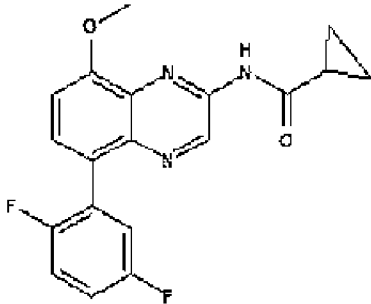
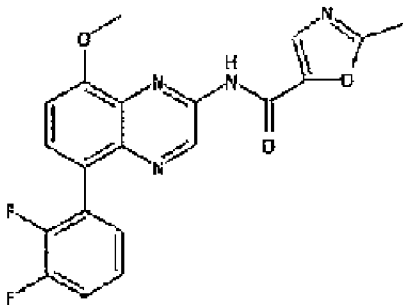
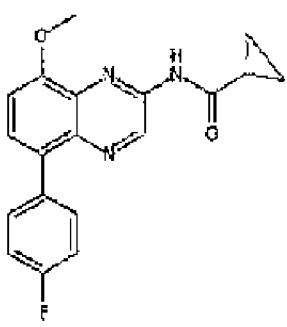
101		4-(羥甲基)-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
102		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
103		4-羥基-4-丙-2-炔基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
104		4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸 [5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
105		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺

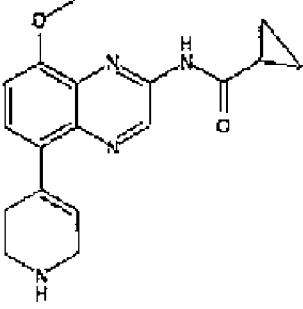
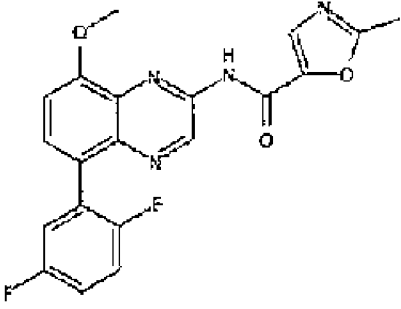
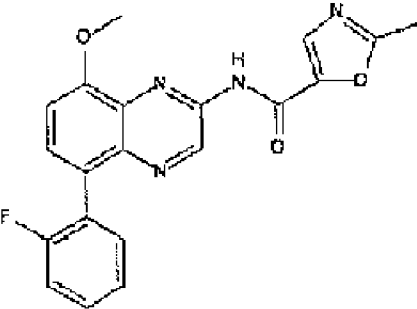
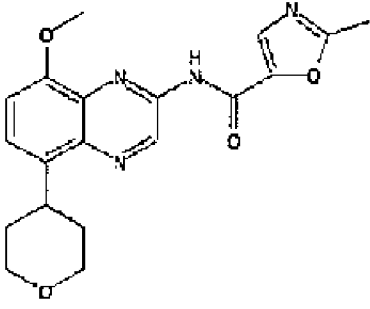
106		環丙烷甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
107		N-(8-丁基-5-甲氧基喹啶啉-2-基)-4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
108		N-(5-丁基-8-甲氧基喹啶啉-2-基)-4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
109		N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啶啉-2-基]-4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
110		N-[8-(3-氟苯基)-5-甲氧基喹啶啉-2-基]-4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

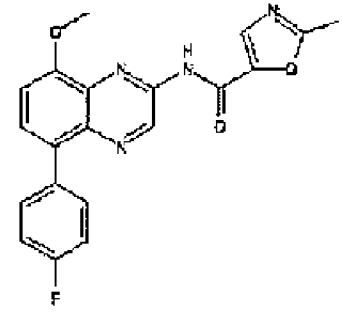
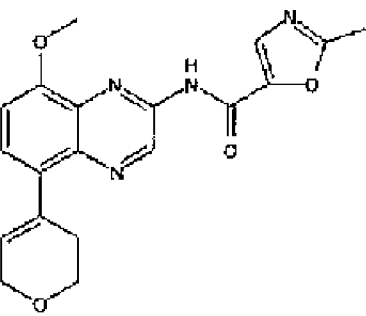
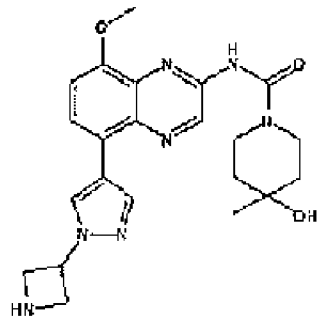
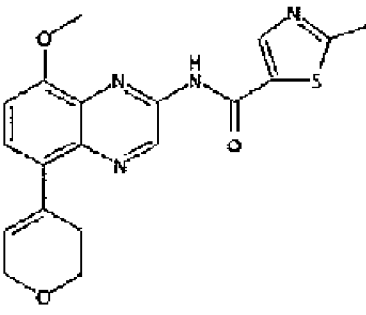
111		N-[8-(2-氟苯基)-5-甲氧基喹啉-2-基]-4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酰胺
112		4-羟基-N-[5-甲氧基-8-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲酰胺
113		6-甲氧基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)吡啶-3-甲酰胺
114		4-羟基-N-(8-甲氧基-5-{1-[(吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺

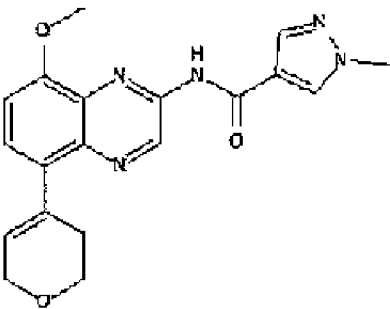
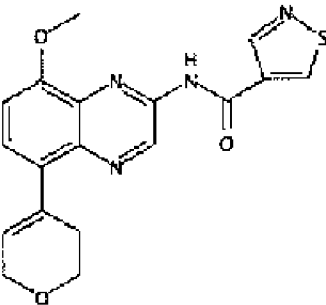
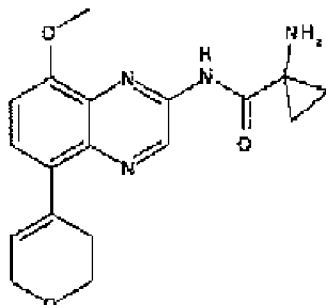
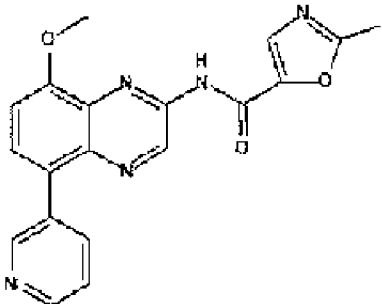
115		4-{2-[(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)胺基]-8-甲氧基喹啉-5-基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺
116		3-(4-{2-[(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)胺基]-8-甲氧基喹啉-5-基}-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯
117		4-羟基-N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]-喹啉-2-基}-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
118		4-羟基-N-(8-甲氧基-5-{3-[(2-甲氧乙氧基)甲基]-苯基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

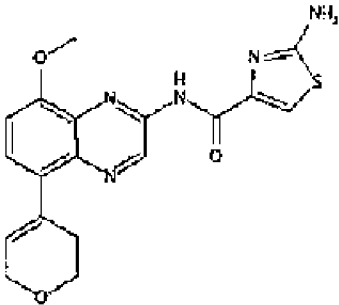
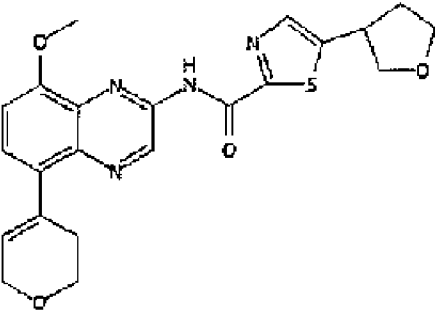
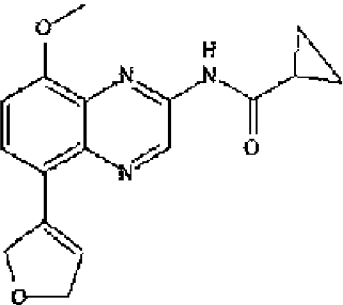
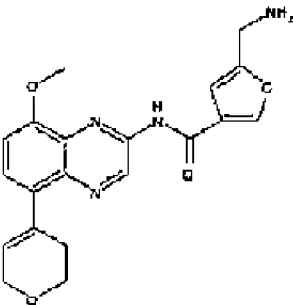
119		4-羥基-N-(8-甲氧基-5-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
120		N-[5-(2-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
121		N-[8-甲氧基-5-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
122		N-[5-(氮雜環庚烷-1-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺

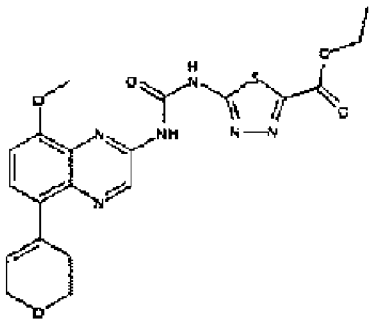
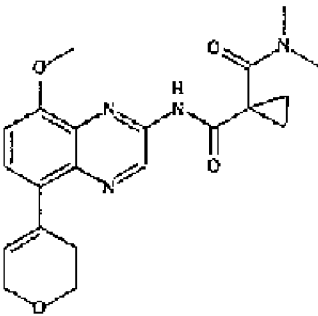
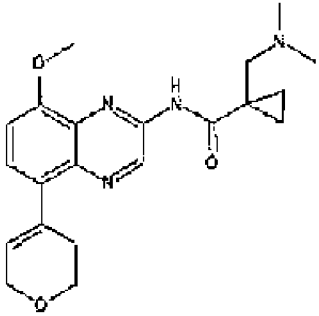
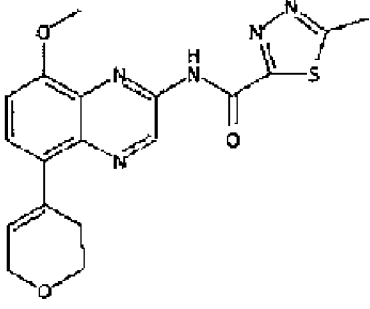
123		N-[5-(2,3-二氟苯基)-8-甲氧基喹啶啉-2-基]環丙烷甲醯胺
124		N-[5-(2,5-二氟苯基)-8-甲氧基喹啶啉-2-基]環丙烷甲醯胺
125		N-[5-(2,3-二氟苯基)-8-甲氧基喹啶啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
126		N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啶啉-2-基]環丙烷甲醯胺

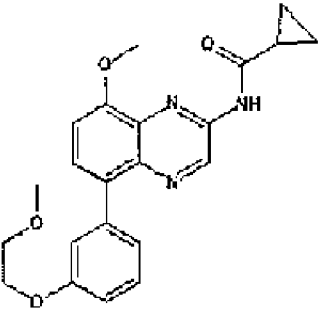
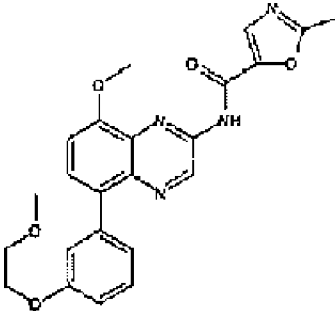
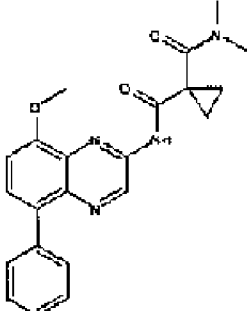
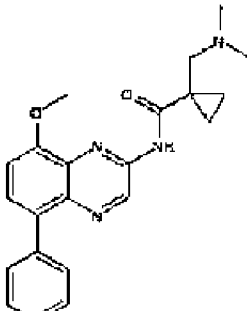
127		N-[8-甲氧基-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
128		N-[5-(2,5-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
129		N-[5-(2-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
130		N-[8-甲氧基-5-(四氫吡喃-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺

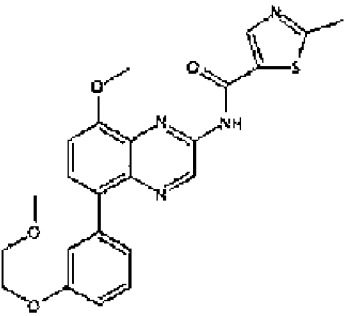
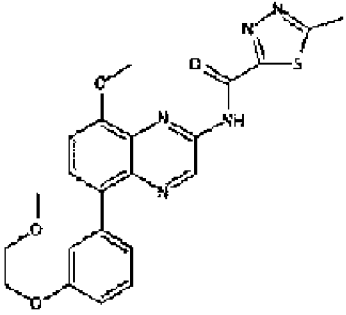
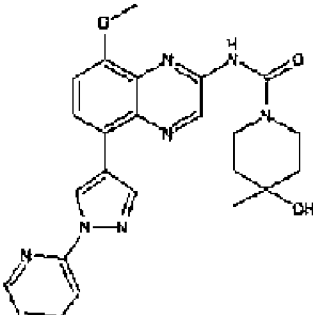
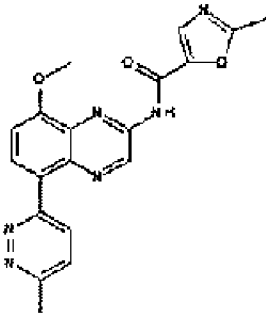
131		N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
132		N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
133		N-{5-[1-(氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
134		N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

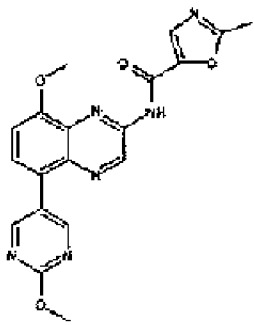
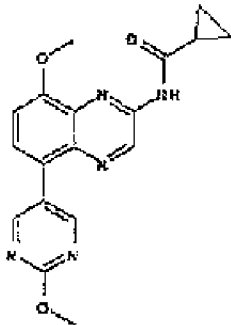
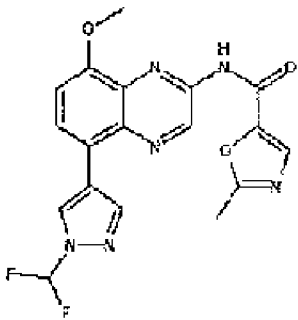
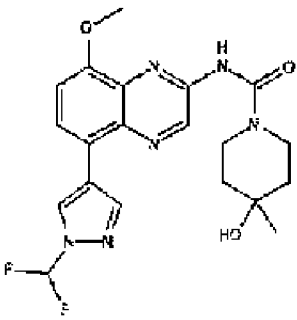
135		N-[5-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺
136		N-[5-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1,2-噻唑-4-甲醯胺
137		1-胺基-N-[5-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷-1-甲醯胺
138		N-[8-甲氧基-5-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

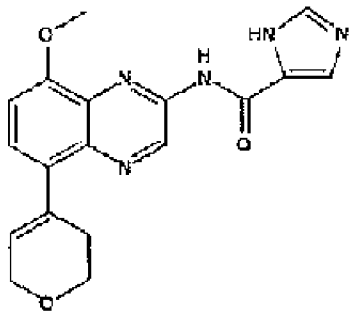
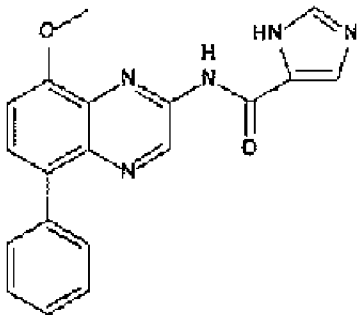
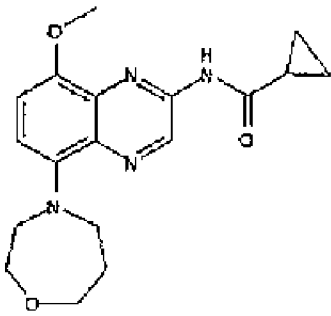
139		2-胺基-N-[5-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺
140		N-[5-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-5-(氧雜環戊烷-3-基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺
141		N-[5-(2,5-二氫呋喃-3-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
142		5-(胺甲基)-N-[5-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]呋喃-3-甲醯胺

143		5-({[5-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]胺甲硫基}胺基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯
144		N'-[5-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-N1,N1-二甲基環丙烷-1,1-二甲硫胺
145		N-[5-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1-[(二甲基胺基)甲基]-環丙烷-1-甲硫胺
146		N-[5-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲硫胺

147		N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}環丙烷甲醯胺
148		N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
149		N'1-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-N1,N1-二甲基環丙烷-1,1-二甲醯胺
150		1-[(二甲基胺基)甲基]-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)環丙烷-1-甲醯胺

151		N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺
152		N-{8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基}-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺
153		4-羥基-N-{8-甲氧基-5-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]喹啉-2-基}-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
154		N-[8-甲氧基-5-(6-甲基嗒嗪-3-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

155		N-[8-甲氧基-5-(2-甲氧基咪唑-5-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-咪唑-5-甲醯胺
156		N-[8-甲氧基-5-(2-甲氧基咪唑-5-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
157		N-{5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-2-甲基-1,3-咪唑-5-甲醯胺
158		N-{5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

159		N-[5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1H-咪唑-5-甲醯胺
160		N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺
161		N-[8-甲氧基-5-(1,4-氧雜環庚烷-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺

編號	MW	[M+H] +1
1	251,29	252
2	392,46	393
3	255,28	256
4	441,49	442
5	400,48	401
6	396,45	397
7	401,46	402

8	441,49	442
9	421,50	422
10	424,50	425
11	408,46	409
12	420,51	422
13	412,49	413
14	393,44	394
15	386,45	387
16	368,39	369
17	414,50	416
18	432,50	433
19	395,42	396
20	411,46	412
21	416,48	417
22	378,43	379
23	406,48	407
24	418,49	419
25	404,47	405
26	424,48	425
27	393,44	394
28	379,42	380
29	407,47	408
30	426,51	428
31	301,34	302

32	355,31	356
33	413,48	414
34	417,47	418
35	400,44	401
36	404,43	405
37	381,39	382
38	259,31	260
39	386,45	387
40	386,45	387
41	406,48	407
42	403,44	404
43	360,37	361
44	359,39	360
45	319,36	320
46	359,39	360
47	362,41	363
48	376,44	377
49	346,35	347
50	410,45	411
51	401,46	402
52	327,38	328
53	408,46	409
54	419,44	420
55	404,43	405

56	412,45	413
57	347,33	348
58	414,51	416
59	387,44	388
60	410,45	411
61	410,45	411
62	410,45	411
63	441,53	443
64	393,45	394
65	413,52	415
66	393,45	394
67	355,35	356
68	367,41	368
69	368,39	369
70	394,43	395
71	412,45	413
72	368,40	369
73	352,39	353
74	363,44	364
75	345,40	346
76	367,41	368
77	370,43	371
78	384,46	385
79	354,37	355

80	417,49	418
81	404,43	405
82	342,40	343
83	334,38	335
84	396,41	397
85	409,47	410
86	337,38	338
87	355,42	356
88	344,37	345
89	360,38	361
90	404,43	405
91	386,41	387
92	360,37	361
93	359,39	360
94	373,37	374
95	372,47	373
96	398,51	400
97	400,48	401
98	407,47	408
99	393,45	394
100	406,49	407
101	345,36	346
102	320,35	321
103	425,49	426

104	415,49	416
105	360,37	361
106	328,37	329
107	372,47	373
108	372,47	373
109	398,46	399
110	410,45	411
111	410,45	411
112	393,44	394
113	387,40	388
114	473,53	475
115	450,50	451
116	537,62	539
117	466,54	468
118	480,56	482
119	484,55	486
120	337,35	338
121	320,35	321
122	340,42	341
123	355,34	356
124	355,34	356
125	396,35	397
126	337,35	338
127	324,38	325

128	396,35	397
129	378,36	379
130	368,39	369
131	378,36	379
132	366,38	367
133	437,50	439
134	382,44	383
135	365,39	366
136	368,42	369
137	340,38	341
138	361,36	362
139	383,43	384
140	438,51	440
141	311,34	312
142	380,40	381
143	456,48	457
144	396,44	397
145	382,46	383
146	383,43	384
147	393,44	394
148	434,45	435
149	390,44	391
150	376,46	377
151	450,52	452

152	451,50	453
153	459,51	461
154	376,37	377
155	392,37	393
156	351,36	352
157	400,34	401
158	432,43	433
159	351,36	352
160	345,36	346
161	342,40	343

【0177】

表3-本發明化合物之NMR特性

本文中引用之編號對應於表2中所揭示之化合物之編號。

編號	NMR
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.94 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 4H), 1.16 (s, 3H)。
4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11.79 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 3.67 - 3.63 (m, 4H)。
6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 10.28 - 9.85 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H)。
7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 10.15 - 9.94 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 7H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.16 (s, 3H)。
8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11.48 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.88 - 8.87 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 4H)。
9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 11.65 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.38-7.92 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.98-1.64 (m, 4H)。
10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.98 - 9.85 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.55 (td, J = 11.5, 2.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.82 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.33

	(d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.66 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H) °
12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11.61 (s, 1H), 10.49 - 10.42 (m, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 4H) °
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.64 - 9.44 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 8H), 1.95 - 1.70 (m, 8H) °
14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 10.14 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.97 - 8.94 (m, 2H), 8.42 - 8.39 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (dt, J = 13.4, 4.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.55- 9.45 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.53- 8.36 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01- 3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92- 3.85 (m, 1H), 3.59- 3.40 (m, 6H), 1.88- 1.71 (m, 6H), 1.31 (s, 3H) °
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 10.57 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02- 3.96 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95- 3.88 (m, 1H), 3.56 (td, J = 11.3, 2.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.88- 1.72 (m, 4H) °
17	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.95- 9.86 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99- 3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91- 3.86 (m, 1H), 3.77- 3.73 (m, 2H), 3.56- 3.52 (m, 2H), 3.30- 3.25 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.83- 1.76 (m, 2H), 1.77- 1.71 (m, 2H), 1.50- 1.45 (m, 2H), 1.25- 1.21 (m, 2H), 0.92 (s, 3H) °
18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 10.13 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 4.33- 4.28 (m, 4H), 4.00- 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92- 3.86 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.5, 2.4 Hz, 2H), 1.84- 1.71 (m, 4H) °
19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 11.06 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03- 3.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97- 3.90 (m, 1H), 3.61- 3.53 (m, 2H), 1.89- 1.74 (m, 4H) °
20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11.20 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.58- 8.57 (m, 1H), 8.24- 8.23 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02- 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96- 3.90 (m, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.87- 1.73 (m, 4H).
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.98 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.82 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.67 (td, J = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H) °
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.55 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79 - 3.29 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.31 (s, 3H) °
23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.92 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (dt, J = 13.5, 4.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 0.92 (s, 3H) °
24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.62 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.68 - 3.41 (m, 8H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 4H) °
25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.69 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.40 (m, 6H), 1.97 - 1.82 (m, 4H) °

26	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.27 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 3.99 (s, 3H) °
27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.88 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83-3.36 (m, 4H), 2.01-1.73 (m, 2H), 1.32 (s, 3H) °
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.24 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 4.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.76 (dt, J = 13.5, 4.9 Hz, 2H), 3.31- 3.24 (m, 1H), 3.20 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.57-1.37 (m, 2H), 1.28-1.12 (m, 2H), 0.93 (s, 3H) °
30	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.65 - 9.51 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (tt, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 4H), 3.67 - 3.27 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 4H) °
31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 11.24 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01- 3.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93- 3.86 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86- 1.71 (m, 4H) °
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.08 - 7.69 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.51 (td, J = 11.6, 2.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H) °
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.44 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 3.52 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H) °
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.20 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.67 (td, J = 12.4, 11.4, 4.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.2 Hz, 2H) °
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (dt, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.54-7.42 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H) °
36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.47 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H) °
37	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13.38 - 13.34 (m, 1H), 11.96 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.57 (td, J = 11.5, 2.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 4H) °
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.02 - 9.90 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (dt, J = 13.2, 4.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 4H), 1.15 (s, 3H) °
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.24 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H) °
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.64 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.53 (s, 3H) °

44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.23 - 11.21 (m, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.59 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 4H) °
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.54 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.03 (s, 3H) °
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.92 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.39 - 9.37 (m, 1H), 9.03 - 9.00 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 4.04 (s, 3H) °
48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.79 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.73 (s, 3H) °
49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 14.99 - 14.73 (m, 1H), 10.75 - 10.59 (m, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 4.04 (s, 3H) °
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 10.03 - 9.90 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (dt, J = 13.1, 4.2 Hz, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
51	¹ H NMR (400MHz, DMSO, ppm) : 10.1 (s,1H), 9.39 (s,1H), 8.03 (s,1H), 4.36(s,1H), 4.04 (s,3H), 3.99-3.96 (m,2H), 3.82-3.79 (m,2H), 3.70-3.64 (m,1H), 3.55-3.50 (m,2H), 3.29-3.25 (m,2H), 1.91-1.73 (m,4H), 1.55-1.45 (m,4H), 1.15 (s,3H) °
52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 11.54 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 0.94 - 0.85 (m, 4H) °
56	¹ H NMR (400MHz, DMSO, ppm) : 11.41 (s,1H), 9.83 (s,1H), 8.58 (s,1H), 8.24 (s,1H), 8.11 (s,1H), 4.35 (t,J=5.2,2H), 4.06-3.97 (m,5H), 3.74-3.68 (m,3H), 3.57-3.52 (m,2H), 3.26 (s,3H), 1.95-1.75 (m,4H) °
60	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 10.13 - 9.88 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 4H), 1.15 (s, 3H) °
62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 10.15 - 9.91 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
64	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 10.13 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.22 - 9.20 (m, 1H), 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 11.87 - 11.24 (m, 1H), 10.29 - 10.21 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.16 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 - 3.66 (m, 6H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.79 - 1.72 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 - 11.18 (m, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.54 - 8.52 (m, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 4H) °

71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.56 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 4H) °
78	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 4H) °
86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.96 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H) °
88	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.85 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.74 (m, 2H) °
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 - 10.90 (m, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.04 (s, 3H) °
90	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 4.68 - 4.65 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.29 (s, 3H) °
94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.38 - 13.32 (m, 1H), 11.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 4.04 (s, 3H) °
102	¹ H NMR (400MHz,DMSO,ppm) : 11.82 (s,1H), 9.79 (s,1H), 8.25 (s,1H), 7.65 (t,J=0.8,2H), 7.51-7.42 (m,3H), 4.12 (s,3H), 2.09-2.19 (m,1H), 0.92-0.91 (m,4H) °
103	¹ H NMR (400MHz,DMSO,ppm) : 10.19 (s,1H), 9.40 (s,1H), 8.04 (s,1H), 4.67 (s,1H), 4.03 (s,3H), 4.01-3.88 (m,4H), 3.74-3.63 (m,1H), 3.58-3.45 (m,2H), 3.19 (t,J=12.4Hz,2H), 2.84 (t,J=2.6Hz,1H), 2.33 (d,J=2.7Hz,2H), 1.88 (dd,J=12.4,4.2Hz,2H), 1.78 (d,J=12.6Hz,2H), 1.66 (td,J=12.8,4.4Hz,2H), 1.54 (d,J=13.3Hz,2H) °
104	¹ H NMR (400MHz,DMSO,ppm) : 10.15 (s,1H), 9.40 (s,1H), 8.04 (s,1H), 4.56 (t,J=5.4Hz,1H), 4.03 (s,3H), 3.98 (dd,J=11.2,4.1Hz,2H), 3.74 (dd,J=11.9,6.9Hz,2H), 3.66 (d,J=11.9Hz,1H), 3.53 (d,J=2.2Hz,2H), 3.27 (d,J=10.3Hz,2H), 3.19 (d,J=5.5Hz,2H), 1.88 (dd,J=12.4,4.2Hz,2H), 1.79-1.76 (m,2H), 1.55-1.40 (m,2H), 1.31-1.17 (m,2H), 0.92 (s,3H) °
105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.66 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
106	¹ H NMR (400MHz,DMSO,ppm) : 11.74 (s,1H), 9.81 (s,1H), 8.09 (s,1H), 4.07 (s,3H), 4.00-3.96 (m,2H), 3.71-3.65 (m,1H), 3.56-3.50 (m,2H), 2.11-2.08 (m,1H), 1.92-1.76 (m,4H), 0.91-0.95 (m,4H) °
107	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 - 9.55 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (dt, J = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 4H), 1.33 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H) °
108	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 - 9.82 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (dt, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 4H), 1.33 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) °
110	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 - 9.56 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 4H), 1.14 (s, 3H) °

111	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 9.60 - 9.51 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 4H), 1.13 (s, 3H) °
112	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 9.91 (s, 1H), 9.37 - 9.36 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.89 - 8.87 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (s, 3H) °
113	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 11.12 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 3H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.05 (s, 3H) °
114	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.98 - 9.94 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.62 - 8.61 (m, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
115	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 10.05 - 10.02 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.80 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
116	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.95 - 9.92 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.55 - 8.54 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 3H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (s, 3H) °
117	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 10.00 - 9.95 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
118	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 10.00 - 9.95 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 4H), 1.15 (s, 3H) °
119	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 9.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
120	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 11.60 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 4H) °
121	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 11.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.21 - 9.19 (m, 1H), 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.82 (dt, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.13 (quint, J = 6.3 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.1 Hz, 4H) °
122	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 11.78 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 - 3.73 (m, 4H), 2.18 - 2.04 (m, 5H), 1.79 - 1.74 (m, 4H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 4H) °
123	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 11.65 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 0.92 - 0.86 (m, 4H) °
124	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 11.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 4H) °

125	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.73 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
126	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.61 - 11.58 (m, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 4H) °
127	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.60 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.28 - 9.21 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 - 5.96 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 4H) °
128	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.70 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
129	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.73 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
130	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.66 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.56 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 4H) °
131	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.72 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
132	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 - 6.02 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.54 (s, 3H) °
133	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.12 - 9.94 (m, 1H), 9.50 - 9.42 (m, 1H), 9.40 - 9.33 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (quint, J = 7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) °
134	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 - 11.76 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 2H).
135	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.54 - 8.53 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H) °
136	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.72 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.06 - 6.03 (m, 1H), 4.27 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H) °
137	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.88 - 8.80 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 - 6.00 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 2H) °
138	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.83 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.24 - 9.21 (m, 1H), 8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
139	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 - 10.47 (m, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.06 - 6.03 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H) °

140	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.80 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 - 6.02 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 - 3.79 (m, 6H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H) °
141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.58 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 2H), 4.80 - 4.76 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 4H) °
142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 - 11.39 (m, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.73 - 8.72 (m, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.05 - 6.02 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H) °
143	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 - 13.16 (m, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 - 6.03 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H) °
144	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 - 10.49 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.03 - 6.00 (m, 1H), 4.25 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.08 - 2.68 (m, 6H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 1.61 - 1.57 (m, 2H), 1.31 - 1.27 (m, 2H) °
145	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 9.68 - 9.59 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 - 6.00 (m, 1H), 4.26 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 1.60 - 1.56 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 2H) °
146	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.57 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.06 - 6.03 (m, 1H), 4.27 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 2H) °
147	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 4H) °
148	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.68 - 11.64 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °
149	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 - 10.51 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.09 - 2.85 (m, 6H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H) °
150	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 - 10.85 (m, 1H), 9.69 - 9.61 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.61 - 1.57 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 2H) °
151	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 - 11.77 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.73 (s, 3H) °
152	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.61 - 11.59 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.87 (s, 3H) °
153	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 - 9.95 (m, 1H), 9.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.35 - 9.32 (m, 1H), 8.54 - 8.52 (m, 1H), 8.50 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 4H), 1.17 (s, 3H) °

154	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H) .
156	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.64 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 4H) .
157	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ 11.72 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.55 (s, 3H) .
158	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 - 10.00 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 4H), 1.16 (s, 3H) .
160	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 - 10.66 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.37 - 8.17 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 4.04 (s, 3H) .
161	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.66 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.74 - 7.48 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 4H) .

【0178】

實例2：本發明化合物之製法及分析方法

使用之所有溶劑係可市面上購得且使用無需進一步純化。通常在氮氣之惰性氛圍下使用無水溶劑運行反應。一般使用矽膠60 (0.035至0.070 mm粒度)進行急驟管柱層析法。

【0179】 針對質子NMR，在配備有Bruker 400 BBFO探針的Bruker Mercury Plus 400 NMR光譜儀上在400 MHz下或針對質子NMR，在配備有Bruker 300 BBFO探針的Bruker Mercury Plus 300 NMR光譜儀上在300 MHz下記錄所有NMR實驗。所有氘化溶劑通常含有0.03%至0.05% v/v 四甲基矽烷，將其用作參考信號(針對¹H與¹³C二者設置在ppm =0.00)。

【0180】 在由UFLC 20-AD系統及LCMS 2020 MS檢測器或Agilent Technologies 1200系列組成之SHIMADZU LC-MS機器上進行LC-MS分

析。於不同HPLC方法中描述使用之管柱及條件。管柱溫度係在40℃，其中指定流量。二極體陣列檢測器自200至400 nm掃描。將質譜儀配備以正模式或負模式操作之電噴霧離子源(ES)。將質譜儀在m/z 90與900之間掃描，其中掃描時間為0.6 s。

【0181】

1. N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-甲醯胺

a. 1-溴-4-甲氧基-2,3-二硝基-苯

向250 mL三頸圓底燒瓶中放置含1-溴-4-甲氧基-2-硝基苯(50.0 g，205 mmol)之硫酸(100 mL)。在0℃下，在攪拌下逐滴添加硝酸(24 mL，530 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1小時及用1000 mL冰水中止。將溶液用1000 mL乙酸乙酯萃取兩次，將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥及濃縮至乾。將粗物質自乙酸乙酯/己烷(2:3)再結晶以得到20.0 g (32%)呈黃色固體之1-溴-4-甲氧基-2,3-二硝基苯。熔點：150至153℃。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。HPLC/MS (純度) 91%。Rt 1.73分鐘(方法A)。
[M+H]⁺ 276.8，278.9。

【0182】

鈴木反應之一般程序：

b. 4-(4-甲氧基-2,3-二硝基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡喃

向用氬氣之惰性氛圍淨化及維持之350-ml壓力罐式反應器中放置1-溴-4-甲氧基-2,3-二硝基苯，91% (15.7 g，51.4 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉，95% (13.7 g，61.7

mmol)、Pd(dppf)Cl₂二氯甲烷複合物，95% (4.42 g，5.14 mmol)、碳酸鉀(8.53 g，61.7 mmol，溶解於水(12 ml))中)、乙醇(31.6 ml)及甲苯(316 ml)。將混合物在100℃下攪拌1小時，冷卻至室溫及在真空下濃縮至乾。將殘餘物藉由管柱層析法(乙酸乙酯/石油醚：1/1)純化以得到13.0 g (86%)呈橙色固體之4-(4-甲氧基-2,3-二硝基苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃。HPLC/MS (純度) 95%。Rt 1.17分鐘(方法B)。[M+H]⁺ 281.2。

【0183】

c. 3-甲氧基-6-(四氫-哌喃-4-基)-苯-1,2-二胺

向250-ml圓底燒瓶中放置碳載鈀，10% (4.00 g，3.76 mmol)、甲醇(100 ml)及4-(4-甲氧基-2,3-二硝基苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃，95% (10.5 g，33.9 mmol)。在氫氣氛圍下，在35℃下，將混合物攪拌15小時。將固體過濾掉並丟棄。將濾液蒸發至乾及將殘餘物藉由管柱層析法(乙酸乙酯/己烷，70/30)純化以得到4.51 g (58%)呈黃色固體之3-甲氧基-6-(哌喃-4-基)-苯-1,2-二胺。熔點：116至117℃。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.18 -4.09 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 -3.53 (m, 2H), 3.46(s, 4H), 2.82 -2.64 (m, 1H), 1.93 -1.73 (m, 4H)。HPLC/MS (純度) 97%。Rt 1.01分鐘(方法C)。[M+H]⁺ 223.1。

【0184】

環化為喹啶環之一般程序

d. 8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-1H-喹啶-2-酮

將3-甲氧基-6-(四氫-哌喃-4-基)-苯-1,2-二胺，97% (3.41 g，15.8 mmol)溶解於甲醇(80 ml)中，添加50%乙醛酸乙酯之甲苯溶液(9.64 ml，94.7 mmol)及將混合物在80℃下攪拌2小時。將反應混合物蒸發至乾及將

粗物質用乙酸乙酯研磨。將形成之固體過濾掉及藉由急驟層析法(乙酸乙酯/環己烷，梯度)純化以得到1.62 g (31%)無色固體。HPLC/MS (純度) 80%。Rt 1.79分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 261.1。

【0185】

引入氯之一般程序

e. 2-氯-8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉

在室溫下，將8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-1H-喹啉-2-酮，80% (1.62 g， 4.98 mmol)溶解於磷醯氯(27.1 g， 177 mmol)中及將混合物在105℃下攪拌3小時。於冷卻至室溫後，將混合物分配在飽和NaHCO₃水溶液與二氯甲烷之間及在室溫下再攪拌1小時。分離有機層及將水相用二氯甲烷萃取三次。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及將濾液蒸發至乾，以得到1.74 g (100%)呈黃色固體之標題化合物。HPLC/MS (純度) 80%。Rt 2.36分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 279.1。

【0186】

合成胺基喹啉之一般程序

f. 8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基胺

於高壓管中，將2-氯-8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉，80% (1.74 g， 4.98 mmol)溶解於THF (20 ml)中。向此混合物中添加氨水溶液，32% (60 ml)及碘化銅(I) (500 mg， 2.62 mmol)，將容器密封及將混合物在140℃下攪拌4小時(最大21巴壓力)。於冷卻至室溫後，將混合物蒸發至乾及藉由急驟層析法(乙酸乙酯/環己烷，梯度)純化以得到1.00 g (60%)無色固體。HPLC/MS (純度) 79%。Rt 1.71分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 260.1。

【0187】

醯胺形成之一般程序

g. N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-甲醯胺

將8-甲氧基-5-(四氫-呋喃-4-基)-喹啉-2-基胺，79% (100 mg，0.305 mmol)、1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-甲酸(67.4 mg，0.396 mmol)、N-(3-二甲基胺丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(75.9 mg，0.396 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(53.5 mg，0.396 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5.00 ml)中。在室溫下，添加N-乙基二異丙胺(0.13 ml，0.762 mmol)及將混合物在室溫下攪拌3天。將反應混合物蒸發至乾及藉由急驟層析法用乙腈/水純化及將預純化溶離份用二氯甲烷/水再純化，以得到6.00 mg (5%)呈淺米色固體之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 11.20 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.58 - 8.57 (m, 1H), 8.24 - 8.23 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 4H)。HPLC/MS (純度) 100%。R_t 2.26分鐘(方法D)。 $[M+H]^+$ 272.1

【0188】

2. 4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

h. 4-(4-甲氧基-2,3-二硝基-苯基)吡啶

向用氬氣之惰性氛圍淨化及維持之350-ml壓力罐式反應器中放置1-

溴-4-甲氧基-2,3-二硝基苯，95% (5.00 g, 17.2 mmol)、4-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)吡啶，95% (4.44 g, 20.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂二氯甲烷複合物，90% (1.56 g, 1.72 mmol)、碳酸鉀(2.99 g, 20.6 mmol，溶解於水(2 ml)中)、乙醇(10 ml)及甲苯(100 ml)。將混合物在100℃下攪拌15小時及於冷卻後蒸發至乾。將殘餘物藉由管柱層析法(乙酸乙酯/己烷，80/20)純化以得到4.01 g (81%)呈黃色固體之4-(4-甲氧基-2,3-二硝基苯基)吡啶。HPLC/MS (純度) 95%。Rt 0.90分鐘(方法E)。[M+H]⁺ 276.1。

【0189】

硝基還原之一般程序

i. 3-甲氧基-6-吡啶-4-基-苯-1,2-二胺

向250-ml圓底燒瓶中放置碳載鈀，10% (2.13 g, 19.9 mmol)、甲醇(60 ml)及4-(4-甲氧基-2,3-二硝基苯基)吡啶，95% (4.00 g, 13.8 mmol)。在室溫下，在氫氣氛圍下，將混合物攪拌15小時。將固體過濾掉並丟棄。將濾液蒸發至乾及將殘餘物藉由管柱層析法(乙酸乙酯/MeOH，95/5)純化以得到2.0 g (52%)呈黃色固體之3-甲氧基-6-(吡啶-4-基)苯-1,2-二胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.78 (s, 3H)。熔點：165至166℃。HPLC/MS (純度) 91%。Rt 0.64分鐘(方法A)。[M+H]⁺ 216.0。

【0190】

j. 8-甲氧基-5-吡啶-4-基-1H-喹啉-2-酮

將3-甲氧基-6-吡啶-4-基-苯-1,2-二胺，91% (1.77 g, 7.48 mmol)及

3-甲氧基-6-吡啶-4-基-苯-1,2-二胺，93% (2.00 g，8.64 mmol)溶解於甲醇(80 ml)中，然後在室溫下添加50%乙醛酸乙酯之甲苯溶液(9.85 mL，96.7 mmol)及將反應混合物在80℃下攪拌3小時。將混合物蒸發至乾及將殘餘物用乙酸乙酯研磨以得到沈澱，於過濾後，將該沈澱進一步藉由急驟層析法(二氯甲烷/乙醇，梯度)純化以得到1.80 g (44%)呈無色固體之標題化合物。HPLC/MS (純度) 100%。Rt 1.43分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 254.1。

【0191】

k. 2-氯-8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉

在室溫下，將8-甲氧基-5-吡啶-4-基-1H-喹啉-2-酮(1.800 g，7.107 mmol)溶解於磷酰氯(32.7 g，213 mmol)中及將混合物在105℃下攪拌3小時。於冷卻至室溫後，將混合物分配在飽和NaHCO₃水溶液與二氯甲烷之間及在室溫下再攪拌1小時。將沈澱過濾掉以得到870 mg (34%)呈黃色固體之標題化合物。HPLC/MS (純度) 75%。Rt 1.89分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 254.1。

【0192】

1. 8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉-2-基胺

於高壓管中，將2-氯-8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉，75% (870 mg，2.40 mmol)溶解於THF (20 ml)中。向此混合物中添加32%氨水溶液(50 ml)及碘化銅(I) (229 mg，1.20 mmol)，將容器密封及將混合物在140℃下攪拌5小時(最大21巴壓力)。於冷卻至室溫後，將混合物蒸發至乾及藉由急驟層析法(乙酸乙酯/環己烷，梯度)純化，以得到140 mg (23%)無色固體。HPLC/MS (純度) 100%。Rt 1.33分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 253.1。

【0193】

脲形成之一般程序

m. 4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

將8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉-2-基胺(140 mg, 0.555 mmol)及1,1'-羰二咪唑(117 mg, 0.721 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 ml)中及在70℃下攪拌20小時。然後在70℃下添加4-甲基哌啶-4-醇(83.1 mg, 0.721 mmol)及將混合物在70℃下再攪拌3小時。將反應混合物蒸發至乾及藉由急驟層析法(水/乙腈, 梯度)直接純化。將幾滴1N HCl溶液添加至含產物之孔中以於蒸發至乾後得到21.0 mg (9%)呈黃色固體之標題化合物之鹽酸鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.14 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.97 - 8.94 (m, 2H), 8.42 - 8.39 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (dt, J = 13.4, 4.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (s, 3H)。HPLC/MS (純度) 100%。R_t 1.76 分鐘(方法D)。[M+H]⁺ 394.2。

【0194】

3. 4-羥基-N-[5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

n. 5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-胺

在0℃下, 在攪拌下將發煙硝酸(109 ml)及濃硫酸(160 mL)之混合物逐滴添加至含5-溴-2-甲氧基吡啶-4-胺(36.00 g, 177 mmol)之圓底燒瓶中。將混合物在室溫下攪拌12小時及用冰水(400 ml)中止。將混合物用DCM (4次, 每次500 ml)萃取。合併有機相, 用鹽水洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮及將殘餘物藉由急驟層析法

(EtOAc/石油醚，梯度)純化以得到呈黃色固體之5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-胺(5.54 g，13%)。MS：m/z = 249.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H)。

【0195】

o. 2-甲氧基-3-硝基-5-苯基吡啶-4-胺

在室溫下，向含於二噁烷(174 ml)中之5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-胺(4.95 g，20.0 mmol)之溶液中添加苯基二羥基硼酸(2.48 g，20.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (652 mg，0.80 mmol)、碳酸鉀(5.92g，42.9 mmol)及水(37 ml)。於向混合物中氮氣鼓泡5分鐘後，將混合物在80℃下攪拌16小時。將固體過濾掉。將濾液在減壓下濃縮及將殘餘物藉由急驟層析法(EtOAc/石油醚，梯度)純化以得到呈黃色固體之2-甲氧基-3-硝基-5-苯基吡啶-4-胺(3.96 g，81%)。MS：m/z = 246.3 [M+H]⁺。

【0196】

p. 2-甲氧基-5-苯基吡啶-3,4-二胺

向含於MeOH (138 ml)中之2-甲氧基-3-硝基-5-苯基吡啶-4-胺(3.96 g，16.2 mmol)之溶液中放置碳載鈀，10% (515 mg，4.84 mmol)。在H₂氛圍下，在室溫下，將混合物攪拌16小時。當反應完成時，將固體過濾掉。將濾液在真空下濃縮以得到呈黃色固體之2-甲氧基-5-苯基吡啶-3,4-二胺(3.37 g，97%)。MS：m/z = 216.3 [M+H]⁺。

【0197】

q. 5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-醇

在室溫下，向含於甲醇(181 ml)中之2-甲氧基-5-苯基吡啶-3,4-二胺(3.37 g，15.6 mmol)之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(10.86 g，106

mmol)。將混合物在80℃下攪拌3小時。於冷卻至室溫後，將其在減壓下濃縮及將殘餘物藉由急驟層析法(EtOAc/石油醚，梯度)純化。收集兩種區域異構體及將第一溶離份確定為呈黃色固體之5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-醇(750 mg，19%)。MS： $m/z = 254.0 [M+H]^+$ 。

【0198】

r. 4-甲基苯-1-磺酸5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基酯

在室溫下，向含於二氯甲烷(24 ml)中之5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-醇(750 mg，2.97 mmol)之溶液中添加4-甲基苯-1-磺醯氯 (616 mg，3.25 mmol)、4-二甲胺基吡啶(39 mg，0.28 mmol)及三乙胺(414 mg，4.14 mmol)。將溶液在室溫下攪拌2小時及然後用水(50 ml)中止。將混合物用二氯甲烷(150 ml，3次)萃取及合併有機相，用鹽水洗滌及經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑及將殘餘物藉由急驟層析法(EtOAc/石油醚，梯度)純化以得到呈綠色固體之4-甲基苯-1-磺酸5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基酯(806 mg，67%)。MS： $m/z = 408.2 [M+H]^+$ 。

【0199】

s. 5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-胺

向含於二噁烷(85 ml)中之4-甲基苯-1-磺酸5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基酯(806 mg，1.97 mmol)之溶液中添加胺基甲酸第三丁酯(463 mg，3.94 mmol)、Pd(OAc)₂ (47 mg，0.2 mmol)、XPhos (198 mg，0.39 mmol)及Cs₂CO₃ (966 mg，2.97 mmol)。於向混合物中氮氣鼓泡5分鐘後，將混合物在100℃下攪拌16小時。當反應完成時，將固體過濾掉。將濾液在減壓下濃縮及將殘餘物藉由急驟層析法(EtOAc/石油醚，梯度)純化以得到呈黑色固體之5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-胺

(185 mg, 37%)。MS: $m/z = 253.3 [M+H]^+$ 。

【0200】

t. N-[5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]胺基甲酸苯酯

在室溫下，向含於THF (50 ml)中之5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-胺(120 mg, 0.48 mmol)之溶液中添加碳酸鈉(252 mg, 2.38 mmol)、氯甲酸苯酯(744 mg, 4.76 mmol)及吡啶(188 mg, 2.38 mmol)。將混合物在50℃下攪拌6小時。當反應完成時，將固體過濾掉。將濾液在減壓下濃縮以得到呈白色固體之N-[5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]胺基甲酸苯酯(300 mg, 粗製物)。MS: $m/z = 373.2 [M+H]^+$ 。

【0201】

u. 4-羥基-N-[5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺

在室溫下，向含於THF (10 ml)中之N-[5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]胺基甲酸苯酯(100 mg, 粗製物)之溶液中添加4-甲基哌啶-4-醇(31 mg, 0.27 mmol)及二異丙基乙胺(34.0 mg, 0.27 mmol)。將溶液在60℃下攪拌12小時。於冷卻至室溫後，將反應藉由添加水(20 ml)中止。將混合物用DCM (50 ml, 3次)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮及將殘餘物藉由在下列條件下之製備型HPLC純化：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 x 150 mm 5 μm ；MeCN/水(含有10 mmol/l NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)，於8分鐘中30%至50%梯度；檢測器，UV 254/220 nm，以得到呈黃色固體之4-羥基-N-[5-甲氧基-8-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺(30.0 mg, 針對2個步驟為47%)。HPLC: 99.3%純度，室溫= 4.14分鐘。MS:

$m/z = 394.3 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.68-7.60 (m, 2 H), 7.54-7.38 (m, 3 H), 4.37 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.87-3.76 (m, 2 H), 3.34-3.24 (m, 2 H), 1.56-1.42 (m, 4 H), 1.16 (s, 3 H)。

【0202】

HPLC方法：

方法A：

Shimadzu LCMS-2020；管柱：Poroshell HPH-C18，3.0 x 50 mm，2.7 μm ；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3 ，流動相B：乙腈；流量：1.0 mL/min；梯度：於2.2分鐘中10% B至95% B，保持1.0分鐘；波長：254 nm

方法B：

Shimadzu LCMS-2020；管柱：Poroshell HPH-C18，3.0 x 50 mm，2.7 μm ；流動相A：水/5 mM NH_4HCO_3 ，流動相B：乙腈；流量：1.3 mL/min；梯度：於2.1分鐘中10% B至95% B，保持0.6分鐘；波長：254 nm

方法C：

Shimadzu LCMS-2020；管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0 x 50 mm，2.2 μm ；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：乙腈/0.05% TFA；流量：1.2 mL/min；梯度：於2.2分鐘中5% B至100% B，保持1.0分鐘；波長：254 nm

方法D：

Agilent Technologies 1200系列；管柱：Chromolith Performance

RP18e；100 x 3 mm；流動相A：水/0.1% TFA，流動相B：乙腈/0.1% TFA；梯度：1% B持續0.2分鐘，於3.8分鐘中1% B至100% B，保持0.4分鐘；流量：2 mL/min，波長：220 nm

方法E：

Shimadzu LCMS-2020；管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0 x 50 mm，2.2 μ m；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：乙腈/0.05% TFA；流量：1.2 mL/min；梯度：於2.0分鐘中5% B至100% B，保持0.5分鐘；波長254 nm。

【0203】

實例3：測試本發明化合物對重組細胞中之人類腺苷受體之抑制活性

藉由cAMP（為腺苷受體之第二信使）之定量測定人類A_{2A}、A_{2B}、A₁及A₃受體之功能活性。出於此目的，表現人類A_{2A}或A_{2B}受體（均為Gs偶合）之重組HEK293細胞接種至394-孔微量滴定盤中，添加測試化合物及促效劑（NECA）。於15分鐘培育後，添加HTRF試劑（cAMP動態2，Cis Bio）及使用ENVISION（Perkin Elmer）板讀取器測定細胞cAMP水平。

【0204】針對人類A₁及A₃受體，使用表現A₁或A₃受體之重組CHO細胞。因為受體均與Gi蛋白質偶合，所以適於以下檢定方案：

將細胞接種至384-孔板中，添加毛喉素（forskolin）、測試化合物及促效劑（針對A₁受體為CPA及針對A₃受體為IB-MECA）。於30分鐘培育後，添加HTRF試劑（cAMP動態2，Cis Bio）及使用ENVISION（Perkin Elmer）板讀取器測定細胞cAMP水平。

【0205】將獲得之原始數據對抑制劑對照及中性對照（DMSO）歸一化及使用GeneData軟體將經歸一化之數據擬合。

【0206】 本發明化合物顯示高的對腺苷A_{2A}及A_{2B}受體超過腺苷A₁及A₃受體之選擇性(參見例如，表4中本發明化合物之一些實例的資料)。

【0207】 特定言之，與已知腺苷A_{2A}受體拮抗劑托紮南特及相似苯并噻唑衍生物相比，本發明化合物出人意料地顯示A_{2A}/A_{2B}雙重活性(參見表4)，該雙重活性對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳或本發明化合物至少顯示高A_{2A}抑制活性連同本文中
所揭示之其他驚人優點，該等優點導致高效治療及/或預防過度增生性及傳染性疾病及病症。

表4

編號	功能性A2A受體活性，HEK293， cAMP，IC ₅₀ [μM]	功能性A2B受體活性，HEK293， cAMP，IC ₅₀ [μM]	功能性A1受體活性，CHO， cAMP，IC ₅₀ [μM]	功能性A3受體活性，CHO， cAMP，IC ₅₀ [μM]
1	B	D	D	D
2	B	D	D	D
5	B	D	D	D
10	B	D	C	D
13	B	D	D	D
14	B	D	D	D
15	B	D	D	
16	B	D	D	D
17	B	D	D	D
18	B		D	
20	A	D	D	
21	B	C	C	D
23	B	D	D	D
27	B	D	C	D
28	B	D	C	D
29	B	C	D	D
30	B	D	D	
31	A	C	D	D
32	B	D	D	D
34	B	C	C	D
36	A	C	C	D

37	A	D	D	D
38	B	D	D	D
39	B	D	D	D
40	B	D	D	D
42	A	C	D	D
43	B	D	D	C
44	A	C	C	D
45	A	B	B	C
46	B	C	D	C
47	A	B	B	D
48	A	B	C	D
50	A	D	D	D
51	A	D	D	
52	A	C	C	D
56	A	D	D	
60	B	D	D	
62	B	D	C	
64	B	D	D	
68	A	D	D	
78	A	C	D	
86	A	C	D	D
88	B	D	D	C
102	A	B	C	C
103	A	D	D	
104	A			
105	A	B	C	C
106	A	B	C	D
108	B	D	D	
109	A	D	C	
112	B		D	
114	B	D	C	
115	B			
116	B	D	C	
117	B	D	D	
118	B	D	D	D
119	B	D	D	
120	A	B	C	C
121	B	C	C	C
122	B		D	D
123	A	B	C	C
124	A	D	C	C
125	B		C	
126	A	B	C	C
128	B		D	C
129	A	B		
130	A	B	D	

131	A	B	C	C
132	A	B	C	
134	A	B	C	D
135	A	B	B	
136	A	B	C	D
137	A	D	C	
138	B	B	A	D
139	B	D	D	
140	A	B	C	
141	B	B	C	C
142	A	D	D	
143	B	D	D	
144	B		D	
145	B		D	
146	B		D	
147	A	B	C	C
148	A	B	C	D
149	B		D	C
151	B	D	C	D
152	B			D
156	B	D	C	D
158	B		D	
159	B	B	C	
160	B	B	D	
161	B		D	

A意指IC₅₀值係< 10 nM，B意指IC₅₀值係< 100 nM，C意指IC₅₀值係< 1 μM，D意指IC₅₀值係> 1 μM。

【0208】

實例4：測試本發明化合物對內源性人類A_{2A}受體之效應

於T細胞中量測Gs偶合之人類A_{2A}受體之內源性功能活性，T細胞中此受體高度表現。藉由cAMP之定量完成受體活性之測定，該cAMP為腺苷受體之第二信使。

【0209】簡言之，人類泛T細胞係自衍生自新鮮全血之人類PBMC單離(MACS泛T細胞單離套組，Miltenyi Biotec)。將該等T細胞接種於384-孔微量滴定盤中及用測試化合物處理。於室溫下培育10分鐘後，添加

A_{2A}腺苷受體促效劑CGS-21680，及將該等板再培育45分鐘。最後，將HTRF試劑(cAMP Femto套組，CisBio)添加至孔中，及於1小時後，使用ENVISION (Perkin Elmer)板讀取器測定細胞cAMP水平。

【0210】 將獲得之原始數據對抑制劑對照及中性對照(DMSO)歸一化及使用Genedata Screener軟體將歸一化之數據擬合。

【0211】 本發明化合物顯示，其能抑制於利用A_{2A}腺苷受體促效劑CGS-21680培育之人類T細胞中表現之A_{2A}受體(如藉由cAMP之定量所量測)，其對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳。因此，出人意料地，本發明化合物能預防免疫抑制及因此能支持抗腫瘤T細胞誘導之腫瘤生長之抑制，轉移酶之減少或破壞及新生血管形成之預防。

【0212】

實例5：測試本發明化合物於大鼠及小鼠中之藥物動力學性質

研究之目標為獲得關於本發明化合物於單一靜脈內及口服投與後於雌性Wistar大鼠/小鼠中之藥物動力學性質的資訊。

【0213】

材料及方法：

動物實驗(一生中階段)

雌性Wistar大鼠/小鼠(n=6)接受測試化合物之單一靜脈內(團式)注射或口服投與(藉由強飼法)。分別經靜脈內及經口提供0.2及10 mg/kg (每種化合物)之劑量，針對靜脈內投與呈含於DMSO (0.2%)/PEG 200 (40%)/水中之溶液及針對口服給藥呈含於甲基纖維素(Methocel) (0.5%)/Tween 20 (0.25%)/水中之懸浮液。於0.1 (僅靜脈內)、0.25 (僅經口)、0.5、1、2、

4、6及24小時後在異氟醚吸入下自3隻動物/投與途徑舌下採集連續血液樣品及進一步處理以獲得血漿。同樣，在0至24小時之時間間隔內收集3隻大鼠/投與途徑之尿及糞便樣品並匯總用於分析。

【0214】

生物分析：

使用UPLC方法利用「藥物代謝及藥物動力學研究所(Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics)」先前開發之串聯質譜法檢測(LC-MS/MS)定量血漿、糞便中之化合物之濃度。LC-MS/MS系統由耦合至AB Sciex質譜儀API 5500 Q-阱之Waters Acquity UPLC組成。在逆向管柱(HSS T3，1.8 μ M，2.1 $\times$ 50 mm)上使用流動相梯度利用0.1%甲酸及乙腈作為溶離劑進行UPLC分離。使用以正電離模式之多反應監測進行化合物之檢測。將內部標準(20 μ l)加料血漿樣品及使用第三丁基甲基醚(tBME)自基質提取分析物。在氮氣流下，將有機相蒸發至乾。將殘餘物溶解於乙腈/0.1%甲酸中用於LC-MS/MS分析。將糞便樣品用4倍於其體積之乙醇/水混合物(4:1，v/v)均質化。將內部標準加料水性乙醇性提取物之等分試樣，用乙腈/水(1:1，v/v)稀釋及直接注射入LC-MS/MS系統。

【0215】

藥物動力學評價：

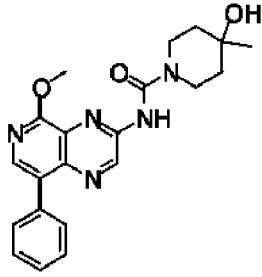
自觀察到之資料取得藥物動力學參數C_{max}及t_{max}。使用定製軟體「DDS-TOX」計算曲線下面積(AUC)、清除率(CL)、體積(V)、半衰期(t_{1/2})、F及所有劑量歸一化之值。針對若干化合物評價「DDS-TOX」值及顯示與藉由驗證軟體WinNonLin給定之值可相比。藉由非隔室分析使用線性上/對數下(linear up/log down)方法計算AUC值。將平均血漿濃度及

衍生之藥物動力學參數之數據四捨五入至3個有效數字用於提交。使用2個有效數字顯示表示為劑量之%之口服生物可利用率及排泄數據。

【0216】 與已知腺苷A_{2A}受體拮抗劑托紮南特及相似苯并噻唑衍生物相比，本發明化合物於作為癌症相關之動物模型之小鼠中出人意料地顯示更佳藥物動力學性質(參見表6)，其對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳。

表6-小鼠中之PK資料

名稱，編號	結構	CL [L/h/kg]	t1/2 [h]	Vss [L/kg]	糞便 iv [%]	在1 mg/kg下之 CMax (iv) [ng/ml]
托紫南特		88.68	0.184	2.03	在0.2下23	337
2		0.339	2.37	1.13	在0.2下12.5	732
5		1.18	0.92	1.24	在0.2下4.2	908
10		1.09	0.55	0.811	在0.2下1.8	1 090
20		1.55	0.338	0.715	在0.2下<1	1 220

27		0.227	2.56	0.82	在0.2下6.2	983
----	---	-------	------	------	----------	-----

【0217】

實例6：測試本發明化合物對小鼠T細胞之效應

背景：

腫瘤微環境中之腺苷(Ado)可抑制藉由通過A_{2A}受體信號傳導之T細胞活性及抑制藉由T細胞之細胞激素分泌。A_{2A}特異性促效劑(如CGS-21680)類似抑制活體外及活體內T細胞細胞激素分泌。潛在A_{2A}拮抗劑或A_{2A}/A_{2B}雙重拮抗劑可自此抑制營救T細胞。本文中，吾人描述吾人使用來自小鼠脾臟之泛T細胞建立之活體外系統以針對其活性篩選潛在A_{2A}拮抗劑或A_{2A}/A_{2B}雙重拮抗劑。描述之方法涉及使用CD3/CD28預塗覆珠粒以刺激自小鼠脾細胞純化之泛T細胞，與添加A_{2A}促效劑連同潛在A_{2A}或A_{2A}/A_{2B}雙重拮抗劑組合以評價T細胞細胞激素產生之增強。

【0218】

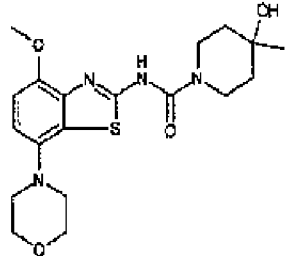
檢定描述：

簡言之，根據製造商之協定，使用泛T細胞單離套組小鼠II (MACS Miltenyi biotech目錄號訂單號130-095-130)將小鼠泛T細胞自BALB/c小鼠之脾臟純化。將經純化之T細胞接種於Nunc™ 96-孔聚苯乙烯圓底微孔板中之含有10%熱滅活胎牛血清之RPMI培養基。使細胞在37℃下靜置1小時，然後用CD3/CD28預塗覆之珠粒(Dynabeads™ 小鼠T-激活劑CD3/CD28；目錄號11456D)激活。於30分鐘後，將細胞用變化劑量之測試拮抗劑處理。將細胞在37℃下再培育30分鐘，然後用A_{2A}促效劑CGS-

21680 (1 μ M)或中性對照(DMSO)處理。根據製造商之協定，藉由ELISA量測於24小時培育後上清液中之IL-2水平及於48小時培育後上清液中之IFN- γ 水平(R&D Systems目錄號DY402 (IL-2)；DY485 (IFN- γ))。一旦計算出濃度，就計算DMSO對照及促效劑單獨對照之細胞激素濃度之差異(稱作 Δ)及使用Microsoft Excel計算藉由各濃度之拮抗劑營救之百分比。將細胞激素營救以拮抗劑之劑量依賴性方式之此等百分比於GraphPad Prism軟體中作圖並計算IC₅₀。

【0219】 與已知腺苷A_{2A}受體拮抗劑托紮南特相比，本發明化合物顯示其能營救T細胞免於抑制且能預防如由腺苷或A_{2A}特異性促效劑(如CGS-2168)所誘導之細胞活性分泌之抑制(參見表7)，其對於治療及/或預防如上所揭示之過度增生性及傳染性疾病及病症而言較佳。因此，出人意料地，本發明化合物能預防免疫抑制及因此能支持抗腫瘤T細胞誘導之腫瘤生長之抑制，轉移酶之減少或破壞及新生血管形成之預防。

表7

編號	名稱	結構	小鼠T-細胞IL-2 [nM]	小鼠IFN- γ [nM]
	托紮南特		NA (< 50%營救)	NA (< 50%營救)

2	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺		400	600
27	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺		375	333

【0220】

實例7：注射小瓶

使用2N鹽酸將含於3 l再蒸餾水中之100 g本發明化合物及5 g磷酸氫二鈉之溶液調整至pH 6.5，在無菌條件下過濾，轉移至注射小瓶中，在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各注射小瓶含有5 mg本發明化合物。

【0221】

實例8：溶液

自1 g本發明化合物、9.38 g NaH₂PO₄·2H₂O、28.48 g Na₂HPO₄·12H₂O及0.1 g苯紮氯銨(benzalkonium chloride)於940 ml再蒸餾水中製備溶液。將pH調整至6.8，及使溶液補足至1 l及藉由照射滅菌。

【0222】

實例9：安瓿

將含於60 l再蒸餾水中之1 kg本發明化合物之溶液在無菌條件下過濾，轉移至安瓿，在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各安瓿含有10 mg本發明化合物。



201920123

【發明摘要】

【中文發明名稱】

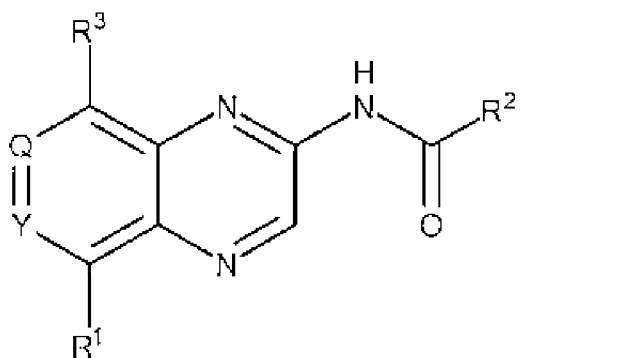
作為腺苷受體拮抗劑之喹啉衍生物

【英文發明名稱】

QUINOXALINE DERIVATIVES AS ADENOSINE RECEPTOR
ANTAGONISTS

【中文】

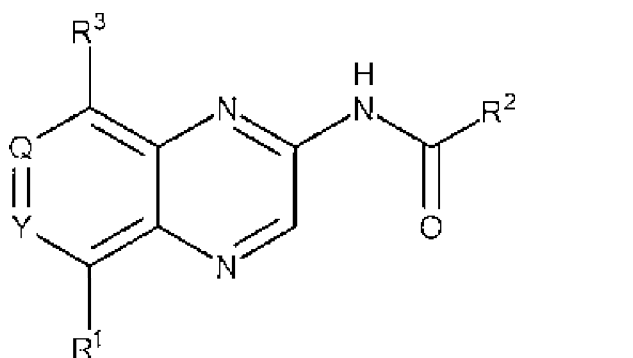
本發明係關於通式I之喹啉衍生物，



及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)之過度增生性或傳染性疾病及病症之用途及含有此化合物之醫藥組合物。

【英文】

The invention relates to quinoxaline derivatives of the general formula I,



and the use of the compounds of the present invention for the treatment and/or prevention of hyperproliferative or infectious diseases and disorders in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compound.

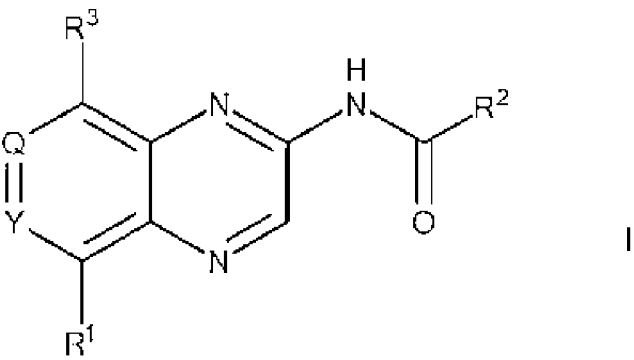
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

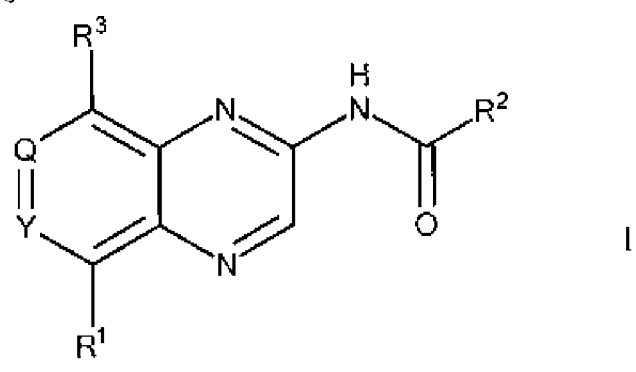
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物，



其中

Q、Y彼此獨立地為CH或N，

R¹為鹵素或含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至7個C原子之單環或雙環環烷基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或經-CH=CH-基團置換及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至14個碳原子及獨立地選自N、O及S之0至4個雜原子之單環或雙環雜芳基、雜環基、芳基或環烷基芳基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代)，

R²為含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁴

單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至7個C原子之環烷基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或經-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至11個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至14個碳原子及獨立地選自N、O及S之0至4個雜原子之單環或雙環雜芳基、雜環基、芳基或環烷基芳基(其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代)，

R³為含有1至6個C原子之直鏈或分支鏈烷基或O-烷基或含有3至6個C原子之環烷基，其未經取代或經H、=S、=NH、=O、OH、含有3至6個C原子之環烷基、COOH、鹵素、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂或NO₂單取代、二取代或三取代，

R⁴為H、R⁵、=S、=NR⁵、=O、OH、COOH、鹵素、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂、NO₂或含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-

C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至7個C原子之單環或雙環烷基(其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NRSO₂R⁴-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或經-CH=CH-基團置換及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或含有3至14個碳原子及獨立地選自N、O及S之0至4個雜原子之單環或雙環雜芳基、雜環基、芳基或環烷基芳基(其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代)，

R⁵、R⁶彼此獨立地選自由以下組成之群：H、=S、=NH、=O、OH、COOH、鹵素、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂、NO₂及含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，

鹵素為F、Cl、Br或I，

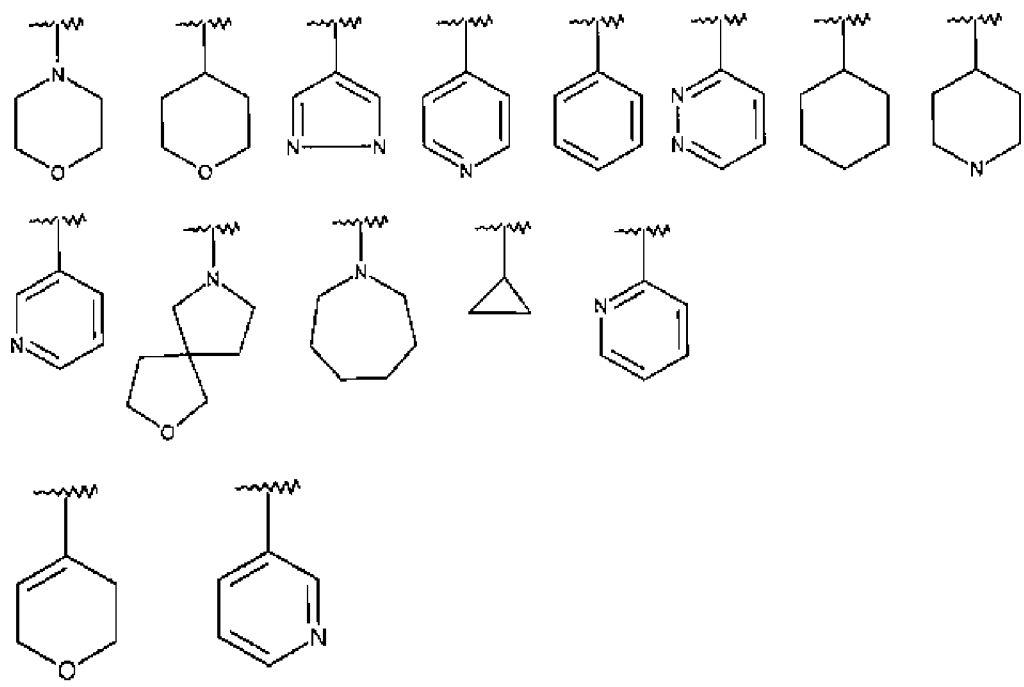
及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R¹為含有1至10個C原子之直鏈或分支鏈烷基(其未經取代或經R⁴單取

代、二取代或三取代且其中1至4個C原子可彼此獨立地經O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NR⁵SO₂R⁶-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基團及/或-CH=CH-基團置換，及/或此外，1至10個H原子可經F及/或Cl置換)，或下列結構中之一者：



其未經取代或經R⁴單取代、二取代或三取代

且其中Q、Y、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶具有如請求項1中所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中

Q為CH或N

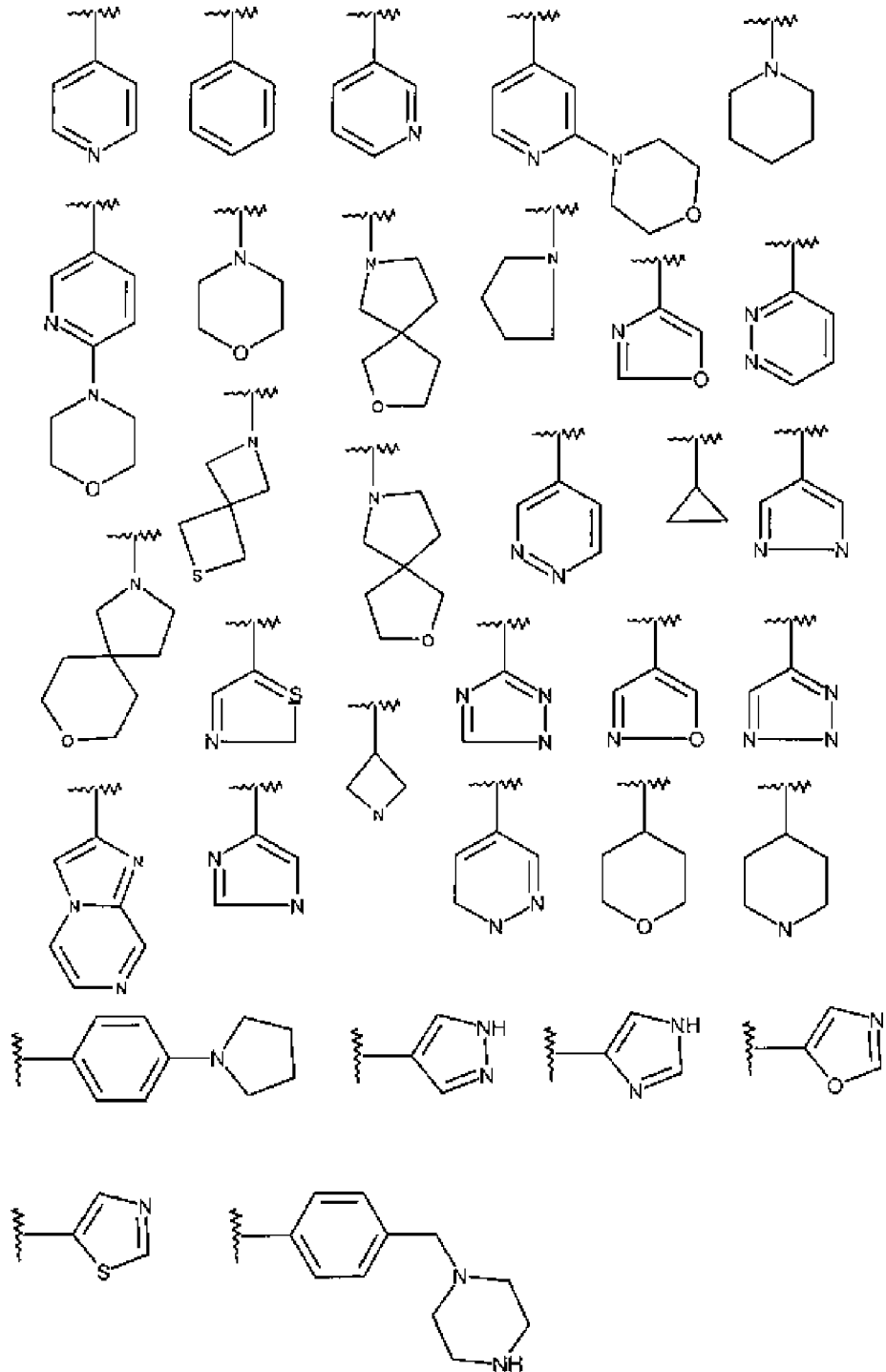
Y為CH

且其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶具有如請求項1中所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括

其等依所有比率之混合物。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R²為下列結構中之一者：



其未經取代或經R⁵單取代、二取代或三取代

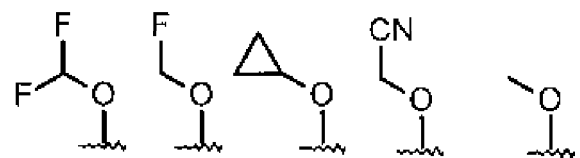
且其中Q、Y、R¹、R³、R⁴、R⁵及R⁶具有如請求項1中所揭示之含

義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中

R³為下列結構中之一者



且Q、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵及R⁶具有如請求項1中所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中

R³為OMe

且Q、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵及R⁶具有如請求項1中所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第7項】

一種化合物，其選自由以下組成之群：

編號	IUPAC-名稱
1	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
2	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
3	3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啶-1-甲醯胺
4	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
5	4-(羥甲基)-N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
6	N-[8-甲氧基-5-(呋喃-4-基)喹啉-2-基]-2,2-二側氧基-2λ6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺

7	6-甲氧基-N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]噻嗪-3-甲醯胺
8	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
9	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲醯胺
10	3-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
11	4-(羥甲基)-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
12	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
13	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
14	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2,2-二側氧基-2λ6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
15	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
16	3-羥基-3-甲基-吡咯啉-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
17	4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
18	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
19	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]乙醯胺
20	2,2,2-三氟-N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]乙醯胺
21	4-二甲胺基甲基-N-(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-苯甲醯胺
22	4-羥基-4-丙-2-炔基-哌啶-1-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
23	4-甲氧基甲基-N-(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-苯甲醯胺
24	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
25	6-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]噻嗪-4-甲醯胺
26	8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-胺
27	(3S)-3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
28	(3R)-3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
29	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(2-甲基苯基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
30	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
31	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺
32	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺
33	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)環丙烷甲醯胺
34	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺
35	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺
36	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺
37	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
38	N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
39	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
40	N-[8-甲氧基-5-(呋烷-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺

41	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(6-甲基-噻嗪-3-基)-喹啉-2-基]-醯胺
42	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(6-甲基-噻嗪-3-基)-喹啉-2-基]-醯胺
43	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-4-基-喹啉-2-基)-醯胺
44	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
45	異噁唑-4-甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
46	4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
47	3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
48	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(2-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
49	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(4-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
50	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(3-氟-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
51	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(2-氧雜-7-氮雜-螺[4.4]壬-7-基)-喹啉-2-基]-醯胺
52	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-3-基-喹啉-2-基)-醯胺
53	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(5-氮雜環庚烷-1-基-8-甲氧基-喹啉-2-基)-醯胺
54	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)-醯胺
55	異噁唑-4-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
56	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
57	5-甲基-異噁唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
58	5-環丙基-異噁唑-4-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
59	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
60	1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 [8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
61	1-氟基-環丙烷甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
62	環丙烷磺酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
63	[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-胺基甲酸異丙酯
64	2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
65	噻唑-5-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
66	2-甲基-噻唑-5-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
67	1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
68	2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
69	咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
70	氮雜環丁烷-3-甲酸[8-甲氧基-5-(四氫-哌喃-4-基)-喹啉-2-基]-醯胺
71	氮雜環丁烷-3-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
72	咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺

73	2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
74	(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-胺基甲酸異丙酯
75	環丙烷磺酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
76	1-氟基-環丙烷甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
77	1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
78	1-(2-甲氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
79	5-環丙基-異噁唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
80	5-甲基-異噁唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
81	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
82	6-側氧基-1,6-二氫-嗒嗪-4-甲酸(8-甲氧基-5-苯基-喹啉-2-基)-醯胺
83	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸 (5-丁基-8-甲氧基-喹啉-2-基)-醯胺
84	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(1-丙基-環丙基)-喹啉-2-基]-醯胺
85	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[8-甲氧基-5-(1-甲氧基甲基-環丙基)-喹啉-2-基]-醯胺
86	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-(3-胺基-苯基)-8-甲氧基-喹啉-2-基]-醯胺
87	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-吡啶-2-基-喹啉-2-基)-醯胺
88	4-羥基-4-甲基-哌啶-1-甲酸(8-甲氧基-5-鄰甲苯基-喹啉-2-基)-醯胺
89	1-氟基-環丙烷甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
90	環丙烷甲酸(5-甲氧基-8-苯基-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基)-醯胺
91	N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯胺
92	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-(吡啶-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
93	3-羥基-N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
94	N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
95	4-(羥甲基)-N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
96	N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-2,2-二側氧基-2λ6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺
97	6-甲氧基-N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]嗒嗪-3-甲醯胺
98	N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
99	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲醯胺
100	3-羥基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-3-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
101	4-(羥甲基)-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
102	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
103	4-羥基-4-丙-2-炔基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
104	4-羥甲基-4-甲基-哌啶-1-甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺

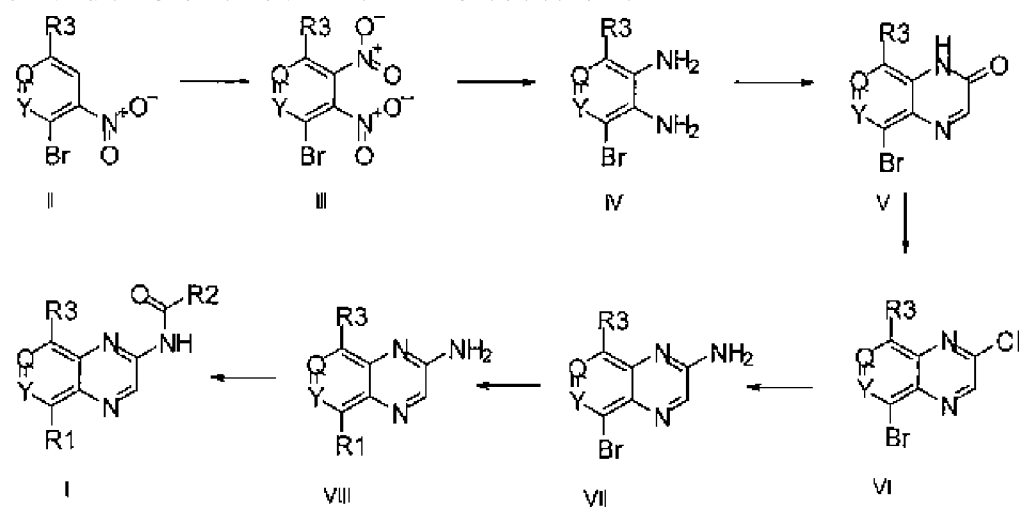
105	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
106	環丙烷甲酸[5-甲氧基-8-(四氫-哌喃-4-基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪-3-基]-醯胺
107	N-(8-丁基-5-甲氧基喹啉-2-基)-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
108	N-(5-丁基-8-甲氧基喹啉-2-基)-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
109	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
110	N-[8-(3-氟苯基)-5-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
111	N-[8-(2-氟苯基)-5-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
112	4-羥基-N-[5-甲氧基-8-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
113	6-甲氧基-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)嗒嗪-3-甲醯胺
114	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-{1-[(吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
115	4-{2-[(4-羥基-4-甲基哌啶-1-羰基)胺基]-8-甲氧基喹啉-5-基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺
116	3-(4-{2-[(4-羥基-4-甲基哌啶-1-羰基)胺基]-8-甲氧基喹啉-5-基}-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯
117	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
118	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-[3-[(2-甲氧乙氧基)甲基]苯基]喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
119	4-羥基-N-(8-甲氧基-5-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}喹啉-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
120	N-[5-(2-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
121	N-[8-甲氧基-5-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
122	N-[5-(氮雜環庚烷-1-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
123	N-[5-(2,3-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
124	N-[5-(2,5-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
125	N-[5-(2,3-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
126	N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
127	N-[8-甲氧基-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
128	N-[5-(2,5-二氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
129	N-[5-(2-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
130	N-[8-甲氧基-5-(噁烷-4-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
131	N-[5-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
132	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
133	N-{5-[1-(氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基}-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
134	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺

135	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺
136	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1,2-噻唑-4-甲醯胺
137	1-胺基-N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷-1-甲醯胺
138	N-[8-甲氧基-5-(吡啶-3-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
139	2-胺基-N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺
140	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-5-(氧雜環戊烷-3-基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺
141	N-[5-(2,5-二氫呋喃-3-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
142	5-(胺基甲基)-N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]呋喃-3-甲醯胺
143	5-([5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]胺甲醯基)胺基)-1,3,4-噻二唑-2-甲 酸乙酯
144	N'1-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-N1,N1-二甲基環丙烷-1,1-二甲醯胺
145	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1-[(二甲基胺基)甲基]環丙烷-1-甲醯 胺
146	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺
147	N-[8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
148	N-[8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
149	N'1-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-N1,N1-二甲基環丙烷-1,1-二甲醯胺
150	1-[(二甲基胺基)甲基]-N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)環丙烷-1-甲醯胺
151	N-[8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺
152	N-[8-甲氧基-5-[3-(2-甲氧乙氧基)苯基]喹啉-2-基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺
153	4-羥基-N-[8-甲氧基-5-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]喹啉-2-基]-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
154	N-[8-甲氧基-5-(6-甲基嗒嗪-3-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
155	N-[8-甲氧基-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
156	N-[8-甲氧基-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺
157	N-[5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基]-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺
158	N-[5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-8-甲氧基喹啉-2-基]-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲醯胺
159	N-[5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲氧基喹啉-2-基]-1H-咪唑-5-甲醯胺
160	N-(8-甲氧基-5-苯基喹啉-2-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺
161	N-[8-甲氧基-5-(1,4-氧雜環庚烷-4-基)喹啉-2-基]環丙烷甲醯胺

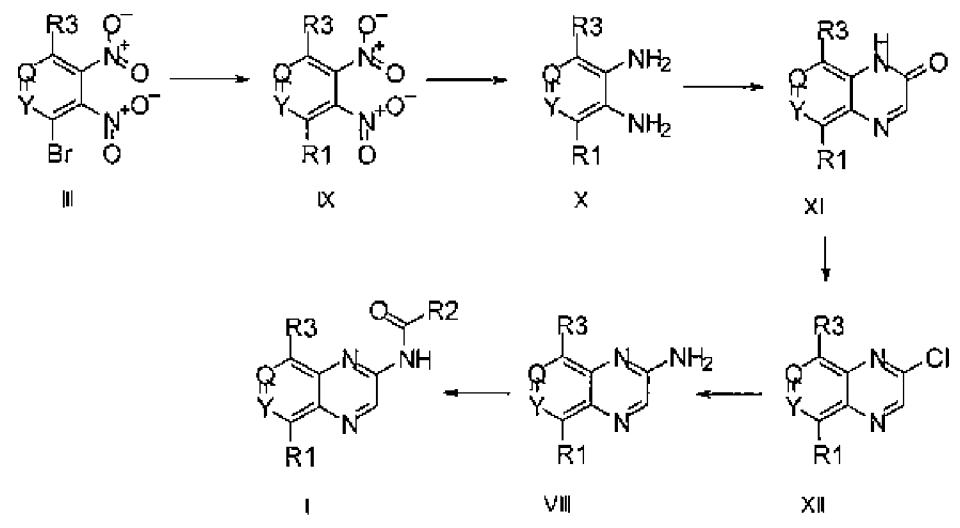
及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第8項】

一種製備式I化合物之方法，其特徵在於

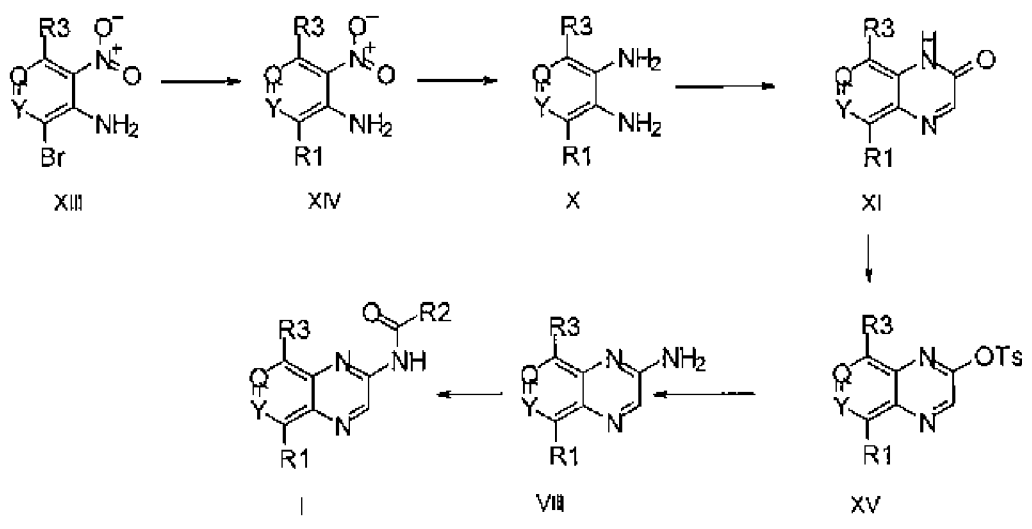


a)使式II化合物經歷硝化反應，接著還原以得到式IV化合物，將式IV化合物環化以得到式V化合物，將式V化合物氯化，接著銅催化胺化反應以得到化合物VII，採用觸酶及鹼使式VII化合物於鈴木型反應中反應成為式VIII化合物，藉由標準醯胺化或脲形成條件將式VIII化合物轉化成式I化合物，其中Q、Y、R¹、R²及R³具有如上所揭示之含義，



b)在鈴木型反應條件下，使式III化合物與二羥基硼酸酯或酸反應以得到式IX化合物，或在提高溫度下於親核取代反應中與胺反應以形成式IX化合物，將式IX化合物還原為式X化合物並環化為式XI化合物，將式XI化合物氯化，接著銅催化胺化以得到化合物VIII，及最終在標準醯胺化或脲形成條件下使化合物VIII反應成為式I化合物且其中Q、Y、R¹、R²及

R³具有如上所揭示之含義，



c)在鈴木型反應條件下，使式XIII化合物與二羥基硼酸酯或酸反應以得到式XIV化合物，將式XIV化合物還原為式X化合物並環化為式XI化合物，將式XI化合物甲苯磺酸化，接著金屬催化胺化以得到化合物VIII及最終在標準醯胺化或脲形成條件下使化合物VIII反應成為式I化合物且其中Q、Y、R¹、R²及R³具有如上所揭示之含義，

- d)藉由用酸處理將式I化合物之鹼轉化成其鹽中之一者，或
- e)藉由用鹼處理將式I化合物之酸轉化成其鹽中之一者。

【第9項】

如請求項1至7中任一項之化合物及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物，其作為腺苷A_{2A}及/或A_{2B}受體抑制劑。

【第10項】

一種醫藥製劑，其包含至少一種如請求項1至7中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物。

【第11項】

如請求項10之醫藥製劑，其另外包含賦形劑及/或佐劑。

【第12項】

一種醫藥製劑，其包含至少一種如請求項1至7中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)及至少一種其他藥物活性化合物。

【第13項】

一種製備醫藥製劑之方法，其特徵在於將如請求項1至7中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)中之一者與固體、液體或半液體賦形劑或佐劑一起形成適宜劑型。

【第14項】

一種藥劑，其包含至少一種如請求項1至7中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)中之一者，其用於治療及/或預防生理及/或病理生理狀態。

【第15項】

一種藥劑，其包含至少一種如請求項1至7中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體(包括其等依所有比率之混合物)中之一者，其用於治療及/或預防選自由過度增生性及傳染性疾病及病症組成之群之生理及/或病理生理狀態。

【第16項】

如請求項15之藥劑，其中該過度增生性疾病或病症為癌症。

【第17項】

如請求項16之藥劑，其中該癌症係選自由以下組成之群：急性及慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、子宮頸增生、絨膜癌、慢性粒細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、泌尿生殖道癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性胰臟胰島素瘤、骨髓性甲狀腺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、骨髓性及淋巴細胞性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰癌、真性紅血球增多症、原發性腦癌、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏瘤(Wilms' tumor)。

【第18項】

如請求項15之藥劑，其中該過度增生性疾病或病症係選自由以下組成之群：年齡相關之黃斑部變性、克羅恩氏病(Crohn's disease)、肝硬化、慢性發炎相關病症、增生性糖尿病視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病變、肉芽腫病、與器官或組織移植相關之免疫過度增生及選自由發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、繼發於視網膜缺氧及血管炎之血管過度增生所組成之群之免疫增生性疾病或病症。

【第19項】

如請求項15之藥劑，其中該傳染性疾病或病症係選自由以下組成之

群：

a)由逆轉錄病毒、嗜肝DNA病毒、疱疹病毒、黃病毒科及/或腺病毒引起之病毒誘導之傳染性疾病，其中該逆轉錄病毒係選自慢病毒或致癌逆轉錄病毒，其中該慢病毒係選自由HIV-1、HIV-2、FIV、BIV、SIV、SHIV、CAEV、VMV及EIAV組成之群及該致癌逆轉錄病毒係選自由HTLV-I、HTLV-II及BLV組成之群，該嗜肝DNA病毒係選自由HBV、GSHV及WHV組成之群，該疱疹病毒係選自由HSV I、HSV II、EBV、VZV、HCMV或HHV 8組成之群及該黃病毒科係選自由HCV、西尼羅河(West nile)熱及黃熱病(Yellow Fever)組成之群，

b)由革蘭氏陽性細菌引起之細菌傳染性疾病，其中該革蘭氏陽性細菌係選自由以下組成之群：甲氧西林(methicillin)易感性及甲氧西林抗藥性葡萄球菌(staphylococci) (包括黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)、腐生性葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)及凝固酶陰性葡萄球菌)、糖肽中間體易感性金黃色葡萄球菌(GISA)、盤尼西林(penicillin)易感性及盤尼西林抗藥性鏈球菌(streptococci) (包括肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、鳥鏈球菌(*Streptococcus avium*)、牛鏈球菌(*Streptococcus bovis*)、乳鏈球菌(*Streptococcus lactis*)、血鏈球菌(*Streptococcus sanguis*)及鏈球菌C組(GCS)、鏈球菌G組(GGS)及草綠色鏈球菌(*viridans streptococci*))、腸球菌(*enterococci*) (包括萬古黴素(vancomycin)易感性及萬古黴素抗藥性株(諸如糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)及屎腸球菌(*Enterococcus faecium*))、艱難

梭菌 (*Clostridium difficile*)、單核細胞增生性李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、傑氏棒狀桿菌 (*Corynebacterium jeikeium*)、衣原體屬 (*Chlamydia* spp.) (包括肺炎衣原體 (*C. pneumoniae*)) 及結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)，

c) 由革蘭氏陰性細菌引起之細菌傳染性疾病，其中該革蘭氏陰性細菌係選自由以下組成之群：腸桿菌屬 (Genus *Enterobacteriaceae*)，該腸桿菌屬包括埃希氏菌屬 (*Escherichia* spp.) (包括大腸桿菌 (*Escherichia coli*))、克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella* spp.)、腸桿菌屬 (*Enterobacter* spp.)、檸檬酸桿菌屬 (*Citrobacter* spp.)、沙雷氏菌屬 (*Serratia* spp.)、變形桿菌屬 (*Proteus* spp.)、普羅威登斯菌屬 (*Providencia* spp.)、沙門氏菌屬 (*Salmonella* spp.)、志賀氏菌屬 (*Shigella* spp.)、假單胞菌屬 (genus *Pseudomonas*) (包括綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*))、莫拉氏菌屬 (*Moraxella* spp.) (包括卡他莫拉菌 (*M. catarrhalis*))、嗜血桿菌屬 (*Haemophilus* spp.) 及奈瑟氏菌屬 (*Neisseria* spp.)，

d) 由選自由以下組成之群之細胞內活性寄生蟲誘導之傳染性疾病：頂複門 (*Apicomplexa*) 或肉足鞭毛門 (*Sarcomastigophora*) (包括錐蟲屬 (*Trypanosoma*)、瘧原蟲屬 (*Plasmodia*)、利什曼原蟲屬 (*Leishmania*)、巴貝蟲屬 (*Babesia*) 或泰勒原蟲屬 (*Theileria*))、隱孢子蟲屬 (*Cryptosporidia*)、肉孢子蟲科 (*Sacrocytista*)、變形蟲屬 (*Amoebia*)、球蟲屬 (*Coccidia*) 及毛滴蟲屬 (*Trichomonadia*)。

【第20項】

一種套組 (set/kit)，其由以下之分開包裝組成：

a) 有效量之如請求項1至7中任一項之化合物及/或其生理學上可接受

之鹽、衍生物、溶劑化物、前藥及立體異構體，包括其等依所有比率之混合物，及

b)有效量之其他藥物活性化合物。