



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I532742 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：101106325

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D487/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/28 美國

61/447,405

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：童云松 TONG, YUNSONG (US)；潘寧 湯瑪士 D PENNING, THOMAS D. (US)；

佛羅堅西斯 艾倫 S FLORJANCIC, ALAN S. (US)；米野西羅 茱莉 MIYASHIRO

JULIE (US)；伍茲 凱西 W WOODS KEITH W. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2005/0070554A1

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 434 頁

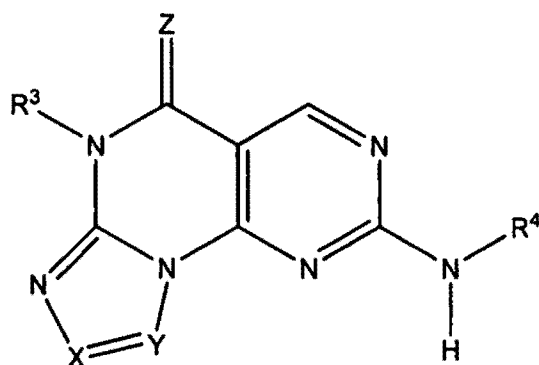
(54)名稱

激酶之三環抑制劑

TRICYCLIC INHIBITORS OF KINASES

(57)摘要

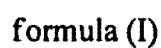
本發明係關於式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽，



式 (I)

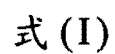
其中 X、Y、Z、R³ 及 R⁴ 如說明書中所定義。本發明亦關於含有該等化合物之組合物，其適用於抑制諸如 wee-1 之激酶，亦關於治療諸如癌症之疾病之方法。

The present invention relates to compounds of formula (I) or pharmaceutical acceptable salts,



wherein X, Y, Z, R³ and R⁴ are defined in the description. The present invention relates also to compositions containing said compounds which are useful for inhibiting kinases such as wee-1 and methods of treating diseases such as cancer.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101106325

※ 申請日：101.2.24

※IPC 分類：C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

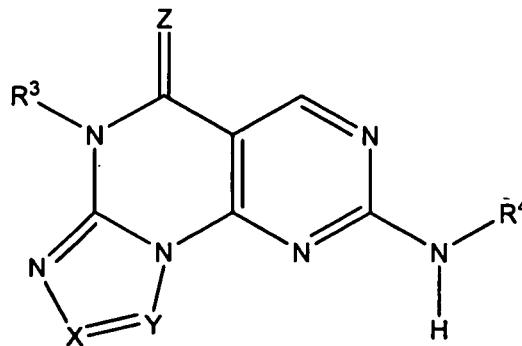
一、發明名稱：(中文/英文)

激酶之三環抑制劑

TRICYCLIC INHIBITORS OF KINASES

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽，

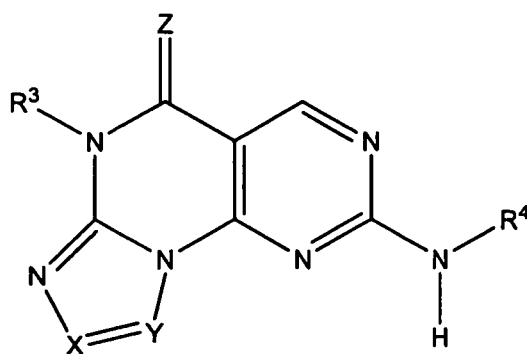


式(I)

其中X、Y、Z、R³及R⁴如說明書中所定義。本發明亦關於含有該等化合物之組合物，其適用於抑制諸如wee-1之激酶，亦關於治療諸如癌症之疾病之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula (I) or pharmaceutical acceptable salts,



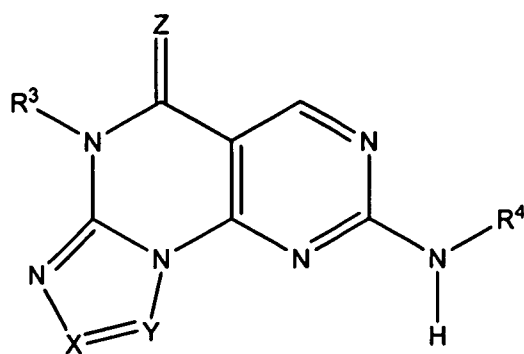
formula (I)

wherein X, Y, Z, R³ and R⁴ are defined in the description. The present invention relates also to compositions containing said compounds which are useful for inhibiting kinases such as wee-1 and methods of treating diseases such as cancer.

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制 Wee-1 激酶活性的化合物，製備該等化合物之方法，含有該等化合物之組合物及使用該等化合物之治療方法。

【先前技術】

為進行適當的細胞分裂，真核細胞必須精確地複製其基因組，隨後將其染色體正確地分離成兩個子細胞。此細胞分裂過程(亦稱作細胞週期)為由檢查點控制以確保基因組完整性之逐步過程。完成DNA複製(S期)後，細胞進入生長期(G2期)，隨後進行有絲分裂以進行染色體分離(M期)。有絲分裂之關鍵調節劑為激酶Cdk1(稱作Cdc2)(Nurse, P. (1990) Universal control mechanism regulating onset of M-phase. Nature 344, 503-508)。Cdk1活化可起始有絲分裂，且Cdk1隨後不活化引發有絲分裂終止。Cdk1藉由結合細胞週期素A或細胞週期素B而被活化。細胞週期素A-Cdk1與細胞週期素B-Cdk1複合物均用於引發有絲分裂(Lindqvist, A. 等人, (2009) The decision to enter mitosis: feedback and redundancy in the mitotic entry network. The Journal of cell biology 185, 193-202)。細胞週期素B降解引起Cdk1不活化，使得有絲分裂終止且進入生長(G1)期，隨後開始新一輪細胞週期(Glotzer, M. 等人, (1991) Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. Nature 349, 132-138)。

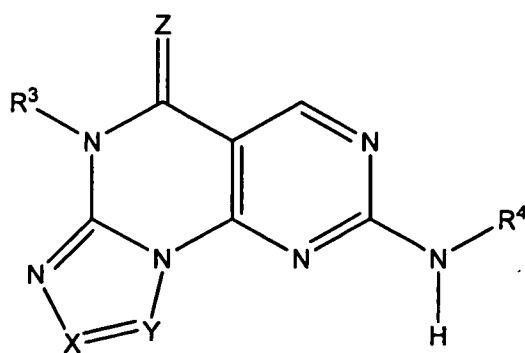
除細胞週期素以外，Cdk1亦由Wee1調節，Wee1為一種非典型酪胺酸激酶，其使Cdk1在酪胺酸15(Y15)上磷酸化且使Cdk1不活化(McGowan, C.H.等人, (1993) Human Wee1 kinase inhibits cell division by phosphorylating p34cdc2 exclusively on Tyr15. The EMBO journal 12, 75-85 ; Parker, L.L.等人, (1992) Inactivation of the p34cdc2-cyclin B complex by the human WEE1 tyrosine kinase. Science 257, 1955-1957)。Wee1為Cdk1之關鍵負調節劑且用於在G2-M期檢查點確保完成DNA複製且基因組在進入有絲分裂前不會受損(O'Connell等人, (1997) Chk1 is a wee1 kinase in the G2 DNA damage checkpoint inhibiting cdc2 by Y15 phosphorylation. The EMBO journal 16, 545-554)。Wee1缺失可造成過早進入有絲分裂，致使有絲分裂失敗及細胞死亡(Stumpff, J.等人, (2004) Drosophila Wee1 kinase regulates Cdk1 and mitotic entry during embryogenesis. Curr Biol 14, 2143-2148)。此外，許多癌症在其G1期檢查點存在缺陷，且依賴於G2-M期檢查點(Sancar, A.等人, (2004) Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. Annual review of biochemistry 73, 39-85)。實際上，Wee1表現缺失已展示造成G2-M期檢查點受損且使腫瘤細胞、尤其由於缺乏p53蛋白而缺失G1期檢查點的腫瘤對DNA損傷敏感(Wang, Y.等人, (2004) Knockdown of Chk1, Wee1 and Myt1 by RNA interference abrogates G2 checkpoint and induces apoptosis. Cancer

biology & therapy 3, 305-313)。

Wee1之抑制劑可選擇性地引起其他細胞週期檢查點存在缺陷之癌性細胞發生死亡，而不破壞可活化其他細胞週期檢查點之正常組織。由此，Wee1之小分子抑制劑可有利於癌症及其他細胞增殖病症中之治療性介入。

【發明內容】

本發明具有多個實施例。因此，本發明之一個實施例係關於具有式(I)之化合物



式(I)

其中X、Y、Z、R³、R⁴如下文及其中之子集所定義。

亦提供醫藥學上可接受之組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物及醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上適合載劑之組合。

一個實施例係關於一種治療哺乳動物之癌症的方法，其包含投與該哺乳動物治療上可接受之量的式(I)之化合物或醫藥學上可接受之鹽。另一實施例係關於一種減小哺乳動物之腫瘤體積的方法，其包含投與該哺乳動物治療上可接受之量的式(I)之化合物或醫藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

此詳細說明僅意欲使其他熟習此項技術者瞭解申請者之發明、其原理及其實際應用，從而使其他熟習此項技術者可修改本發明且以其許多形式應用，該等形式可非常適合特定用途之要求。此描述及其特定實例僅欲用於說明之目的。因此，本發明並不限於本專利申請案中所述之實施例，而可進行各種修改。

縮寫及定義

除非本文另外定義，否則與本發明關聯使用之科學及技術術語應具有一般技術者通常所瞭解之含義。術語之含義及範疇應為明確的，然而若存在任何潛在的含義不明確，則本文所提供之定義優先於任何詞典或外在定義。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(includes)」及「包括(included)」)並不具有限制性。對於在本專利申請案(包括申請專利範圍)中使用詞語「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「包含(comprising)」，申請者注意除非上下文要求，否則此等詞語在基於且明確瞭解此等詞語為包含性而非排他性說明的情況下使用，且申請者意欲在分析此專利申請案(包括以下申請專利範圍)時使各此等詞語均如此說明。對於在任何取代基或本發明化合物或本文之任何其他式中出现一次以上的變數，其在每次出現時之定義獨立於其在所有其他處出現時之定義。取代基之組合僅在該等組合產生穩定化合物時為允許的。穩定化合物為可以有純度自反應混

合物分離的化合物。

應瞭解本文之所有組合均維持正確原子價，具有一個以上原子之單價部分經由其左端連接，且二價部分自左向右繪製。

如在說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地規定，否則如下術語具有指定含義：

術語「烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂直鏈或分支鏈飽和烴基取代基，其通常含有1至約10個碳原子；或在另一實施例中，1至約8個碳原子；在另一實施例中，1至約6個碳原子；且在另一實施例中，1至約4個碳原子。該等取代基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基及己基及其類似基團。

術語「烯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂直鏈或分支鏈烴基取代基，其含有一或多個雙鍵及通常2至約10個碳原子；或在另一實施例中，2至約8個碳原子；在另一實施例中，2至約6個碳原子；且在另一實施例中，2至約4個碳原子。該等取代基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基及其類似基團。

術語「炔基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂直鏈或分支鏈烴基取代基，其含有一或多個參鍵及通常2至約10個碳原子；或在另一實施例中，2至約8個碳原子；在另一實施例中，2至約6個碳原子；且在另一實施例中，2至

約4個碳原子。該等取代基之實例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、2-丁炔基及3-丁炔基及其類似基團。

術語「碳環基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂飽和環狀(亦即「環烷基」)、部分飽和環狀(亦即「環烯基」)或完全不飽和(亦即「芳基」)烴基取代基，其含有3至14個碳環原子(「環原子」為結合在一起形成環狀取代基之環的原子)。碳環基可為單環或多環環結構。

碳環基可為單環結構，其通常含有3至8個環原子，更通常3至6個環原子且甚至更通常5至6個環原子。單環碳環基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基及苯基。或者，碳環基可為多環(亦即，可含有一個以上環)。多環碳環基之實例包括橋接、稠合及螺環碳環基。在螺環碳環基中，兩個不同環共有一個原子。螺環碳環基之一實例為螺戊基。在橋接碳環基中，環共用至少兩個共有不相鄰原子。橋接碳環基之實例包括雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚-2-烯基及金剛烷基。在稠環碳環基系統中，兩個或兩個以上環可稠合在一起，使得兩個環共用一個共有鍵。兩個或三個稠環碳環基之實例包括萘基、四氫萘基(萘滿基)、茛基、茛滿基(二氫茛基)、蒽基、菲基及十氫萘基。

術語「環烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有3至14個碳環原子之飽和環狀烴基取代基。環烷基可為單碳環，其通常含有3至8個碳環原子且更通常3至6個環原子。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環

己基。或者，環烷基可為多環或含有一個以上環。多環環烷基之實例包括橋接、稠合及螺環碳環基。

術語「芳基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有6至14個碳環原子之芳族碳環基。芳基可為單環或多環(亦即可含有一個以上環)。在多環芳族環之情況下，多環系統中僅一個環要求為不飽和，而剩餘環可為飽和、部分飽和或不飽和。芳基之實例包括苯基、萘基、茚基、茚滿基及四氫萘基。

在一些情況下，烴基取代基(例如烷基、烯基、炔基或環烷基)中之碳原子數由字首「C_x-C_y」表明，其中x為取代基中之碳原子的最小數目且y為最大數目。因此，例如，「C₁-C₆烷基」係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。為進一步說明，C₃-C₈環烷基意謂含有3至8個碳環原子之飽和烴基環。

術語「氫」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂氫基，且可描述為-H。

術語「羥基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-OH。

術語「羧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-C(O)-OH。

術語「胺基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-NH₂。

術語「鹵素」或「鹵」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂氟基(其可描述為-F)、氯基(其可描述為-Cl)、溴基(其可描述為-Br)或碘基(其可描述為-I)。

若取代基描述為「經取代」，則非氫基團置換取代基之

碳或氮上之氫基。因此，例如，經取代之烷基取代基為至少一個非氫基團置換烷基取代基上之氫基的烷基取代基。為進行說明，單氟烷基為經氟基取代之烷基，且二氟烷基為經兩個氟基取代之烷基。應認識到若取代基上存在一個以上取代，則各非氫基團可相同或不同(除非另外說明)。

若取代基描述為「視情況經取代」，則取代基可(1)未經取代或(2)經取代。若取代基描述為視情況經至多特定數目之非氫基團取代，則該取代基可(1)未經取代；或(2)經至多該特定數目之非氫基團取代或經至多該取代基上可取代位置之最大數目的非氫基團取代，即兩個數目中之任一較小者。因此，例如，若取代基描述為視情況經至多3個非氫基團取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基應視情況經數目至多僅與雜芳基具有之可取代位置數相同的非氫基團取代。為進行說明，四唑基(其僅具有一個可取代位置)應視情況經至多一個非氫基團取代。為進一步說明，若胺基氮描述為視情況經至多2個非氫基團取代，則一級胺基氮視情況經至多2個非氫基團取代，而第二胺基氮視情況經至多僅1個非氫基團取代。

本專利申請案可互換使用術語「取代基」與「基團」。

字首「鹵」表明該字首所連接之取代基經一或多個獨立選擇之鹵素基團取代。舉例而言，鹵烷基意謂至少一個氫基經鹵素基團置換之烷基取代基。鹵烷基之實例包括氟甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1,1,1-三

氟乙基。應認識到若取代基經一個以上鹵素基團取代，則此等鹵素基團可相同或不同(除非另外說明)。

字首「全鹵」表明該字首所連接之取代基上的各氫基經獨立選擇之鹵素基團置換，亦即，取代基上之各氫基經鹵素基團置換。若所有鹵素基團均相同，則該字首通常鑑別鹵素基團。因此，例如，術語「全氟」意謂該字首所連接之取代基上的各氫基經氟基取代。為進行說明，術語「全氟烷基」意謂氟基置換各氫基之烷基取代基。

術語「羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 。

術語「胺基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-NH_2 。

術語「側氧基(oxo)」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 $(=\text{O})$ 。

術語「氧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂醚取代基，且可描述為 -O- 。

術語「烷基羥基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-烷基 -OH 。

術語「烷基胺基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-烷基 -NH_2 。

術語「烷氧基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂烷基醚取代基，亦即 -O- 烷基。該取代基之實例包括甲氧基 (-O-CH_3) 、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

術語「烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意

謂 -C(O)- 烷基。

術語「胺基烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 烷基- NH_2 。

術語「烷氧基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-O- 烷基。

術語「碳環基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 碳環基。

類似地，術語「雜環基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 雜環基。

術語「碳環基烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 烷基-碳環基。

類似地，術語「雜環基烷基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)- 烷基-雜環基。

術語「碳環氧基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-O- 碳環基。

術語「碳環基烷氧基羰基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂 -C(O)-O- 烷基-碳環基。

術語「硫基」或「硫雜」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂硫醚取代基，亦即二價硫原子置換醚氧原子之醚取代基。該取代基可描述為 -S- 。此例如「烷基-硫基-烷基」意謂烷基- S- 烷基(烷基-硫基-烷基)。

術語「硫氫基」或「氫硫基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂氫硫基取代基且可描述為 -SH 。

術語「(硫基羰基)」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂

氧原子經硫置換之羰基。該取代基可描述為-C(S)-。

術語「磺醯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-S(O)₂-。

術語「胺基磺醯基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-S(O)₂-NH₂。

術語「亞磺醯基」或「亞碲基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂-S(O)-。

術語「雜環基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂總共含有3至14個環原子之飽和(亦即「雜環烷基」)、部分飽和(亦即「雜環烯基」)或完全不飽和(亦即「雜芳基」)環結構。至少一個環原子為雜原子(亦即氧、氮或硫)，剩餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。雜環基可為單環或多環環結構。

雜環基可為單環，其通常含有3至7個環原子，更通常3至6個環原子且甚至更通常5至6個環原子。單環雜環基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基(硫代呋喃基)、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻二唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基(呋咕基)或1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑

基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基或1,3,4-二噁唑基)、噁噻唑基、氧硫唑基(oxathioly)、氧硫雜環戊烷基、哌喃基、二氫哌喃基、硫代哌喃基、四氫噻喃基、吡啶基(吡嗪基)、哌啶基、二嗪基(包括噻嗪基(1,2-二嗪基)、嘧啶基(1,3-二嗪基)或吡嗪基(1,4-二嗪基))、哌嗪基、三嗪基(包括1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基及1,2,3-三嗪基)、噁嗪基(包括1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基或1,4-噁嗪基)、噁噻嗪基(包括1,2,3-噁噻嗪基、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括1,2,3-噁二嗪基、1,2,4-噁二嗪基、1,4,2-噁二嗪基或1,3,5-噁二嗪基)、嗎啉基、氮呋基、氧呋基、硫呋基(thiepinyl)及二氮呋基。

或者，雜環基可為多環(亦即，可含有一個以上環)。多環雜環基之實例包括橋接、稠合及螺環雜環基。在螺環雜環基中，兩個不同環共有一個原子。在橋接雜環基中，環共用至少兩個共有不相鄰原子。在稠環雜環基中，兩個或兩個以上環可稠合在一起，使得兩個環共用一個共有鍵。含有兩個或三個環之稠環雜環基之實例包括吲嗪基、哌喃吡咯基、4H-喹嗪基、嘌呤基、哌啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)及喋啶基。稠環雜環基之其他實例包括與苯稠合之雜環基，諸如吲哚基、異吲哚基(異苯并呋基、假異吲哚基)、假吲哚基(indoleninyl/pseudoindolyl)、異吲唑基(苯并吡唑基)、苯并嗪基(包括喹啉基(1-苯并嗪基)或異喹啉基(2-苯并嗪基))、呋嗪基、喹啉基、喹唑啉基、

苯并二嗪基(包括吡啶基(1,2-苯并二嗪基)或喹啉基(1,3-苯并二嗪基))、苯并哌喃基(包括吡喃基或異吡喃基)、苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基、1,4,2-苯并噁嗪基、2,3,1-苯并噁嗪基或3,1,4-苯并噁嗪基)及苯并異噁嗪基(包括1,2-苯并異噁嗪基或1,4-苯并異噁嗪基)。

術語「雜環烷基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂飽和雜環基。

術語「雜芳基」(單獨或與另一(其他)術語組合)意謂含有5至14個環原子之芳族雜環基。雜芳基可為單環或2個或3個稠環。雜芳基取代基之實例包括6員環取代基，諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基；5員環取代基，諸如咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基；6/5員稠環取代基，諸如苯并硫代呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基及鄰胺基苯甲醯基(anthranilyl)；及6/6員稠環，諸如苯并哌喃基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基及苯并噁嗪基。

連接於多組分取代基之字首僅適用於第一組分。為進行說明，術語「烷基環烷基」含有兩種組分：烷基及環烷基。因此， C_1 - C_6 烷基環烷基上之 C_1 - C_6 字首意謂烷基環烷基之烷基組分含有1至6個碳原子； C_1 - C_6 字首不描述環烷基組分。為進一步進行說明，鹵烷氧基烷基上之字首「鹵」表明僅烷氧基烷基取代基之烷氧基組分經一或多個

鹵素基團取代。若或者或另外鹵素取代可出現在烷基組分上，則取代基替代地描述為「經鹵素取代之烷氧基烷基」而非「鹵烷氧基烷基」。且最終，若鹵素取代可僅出現在烷基組分上，則取代基替代地描述為「烷氧基鹵烷基」。

術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」係指減輕或去除疾病及/或其伴隨症狀的方法。

術語「預防(prevent)」、「預防(preventing)」及「預防(prevention)」係指預防疾病及/或其伴隨症狀發作或阻礙個體獲得疾病的方法。如本文所用之「預防(prevent)」、「預防(preventing)」及「預防(prevention)」亦包括延遲疾病及/或其伴隨症狀發作及降低個體獲得疾病之風險。

術語「治療有效量」係指所投與足以預防所治療病狀或病症之發展或在某種程度上減輕其一或多個症狀的化合物之量。

術語「調節」係指化合物提高或降低激酶之功能或活性的能力。如本文所用之各種形式的「調節」意欲涵蓋拮抗、促效、部分拮抗及/或部分促效與激酶有關之活性。激酶抑制劑為例如進行結合；部分或完全阻斷刺激；降低、阻礙、延遲活化；不活化；減敏；或下調信號轉導的化合物。激酶活化劑為例如進行結合；進行刺激；提高、開放、活化、促進、提高活化；敏化；或上調信號轉導的化合物。

如本文中所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含規定量之

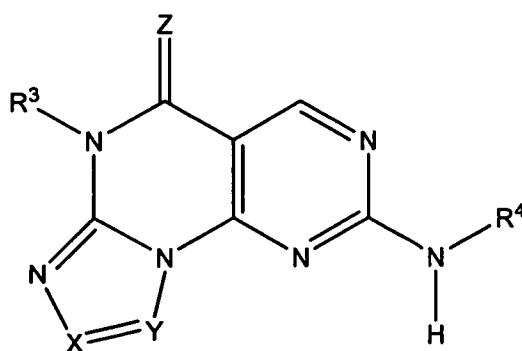
規定成分之產品以及直接或間接由規定量之規定成分之組合產生的任何產品。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

「個體」在本文中定義為包括動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似物。在較佳實施例中，個體為人類。

化合物

式(I)之實施例

在一個實施例中，本發明部分關於具有式(I)結構之化合物類別



式(I)

其中

X為N或CR¹；

Y為N或CR²；

Z為O、S或NH；

R¹為H或C₁₋₆烷基；

R²為H或C₁₋₆烷基；

R^3 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基，其中 (a) 該 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 烯基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NHSO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^bNR^c$ ；且 (b) 該 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NHSO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ 及 $-SO_2NHN^eR^e$ ；

R^4 為

(a) 苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基視情況經一或多個 R^5 取代；或

(b) 5-16 員單環、雙環或三環雜環基，其中該雜環基視情況經一或多個 R^6 取代；

R^5 在每次出現時獨立地為 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： CN 、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

烷基)₂；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個R⁷取代；

R⁶在每次出現時獨立地為CN、NO₂、鹵基、C₃₋₈環烷基、OR^j、SR^j、C(O)R^j、C(O)NR^kR^l、C(O)OR^j、NR^kR^l、NR^kC(O)R^j、S(O)₂R^j、NR^kS(O)₂R^j或S(O)₂NR^kR^l，其中該C₁₋₆烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及C₁₋₆烷基之取代基取代；

R⁷在每次出現時獨立地為CN、NO₂、鹵基、側氧基、C₁₋₆烷基、芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基、雜環烷基、OR^m、SR^m、C(O)R^m、C(O)NRⁿR^o、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NRⁿR^o、NRⁿR^o、NRⁿC(O)R^m、S(O)R^m、S(O)NRⁿR^o、S(O)₂R^m、NRⁿS(O)₂R^m或S(O)₂NRⁿR^o，其中該C₁₋₆烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及C₁₋₆烷基之取代基取代；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基及雜環烷

基；

R^b 及 R^c 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；

R^d 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；

R^e 及 R^f 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；

R^g 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ；

R^h 及 R^i 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基

取代：CN、鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、雜環烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆羥基烷基、羥基、側氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、-C(O)C₁₋₆烷基、-S(O)₂C₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、N(C₁₋₆烷基)₂及-N(C₁₋₆烷基)(C₃₋₈環烷基)；

R^j在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₆烷基、芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該C₁₋₆烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂，且其中該芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆羥基烷基、羥基、側氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)及N(C₁₋₆烷基)₂；

R^k及R^l在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₆烷基、芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該C₁₋₆烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂，且其中該芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆羥基烷基、羥基、

側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 及 $N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ；

R^m 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： H 、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ，且其中該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 及 $N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ；

R^n 及 R^o 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： H 、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ，且其中該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 及 $N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

其限制條件為該化合物不為6-(2,6-二甲基苯基)-2-((4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮。

在式(I)之一個實施例中，X為 CR^1 且Y為 CR^2 。在式(I)之另一實施例中，X為 CR^1 ，Y為 CR^2 ， R^1 為H且 R^2 為H。在式(I)之另一實施例中，X為 CR^1 ，Y為 CR^2 ， R^1 為 C_{1-6} 烷基且 R^2 為H。在式(I)之另一實施例中，X為 CR^1 ，Y為 CR^2 ， R^1 為H且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。在式(I)之另一實施例中，X為 CR^1 ，Y為 CR^2 ， R^1 為 C_{1-6} 烷基且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。

在式(I)之另一實施例中，X為N且Y為 CR^2 。在式(I)之另一實施例中，X為N，Y為 CR^2 且 R^2 為H。在式(I)之另一實施例中，X為N，Y為 CR^2 且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。

在式(I)之另一實施例中，X為N且Y為N。

在式(I)之一個實施例中，Z為O。

在式(I)之一個實施例中， R^3 為 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 烯基，其中該 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 烯基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^bNR^c$ 。在式(I)之另一實施例中， R^3 為 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 烯基，其中該 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 烯基未經取代。在式(I)之另一實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 或 $-CH_2CH_2CH=CH_2$ 。

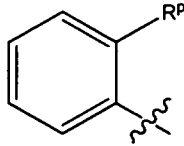
在式(I)之一個實施例中， R^3 為 C_{3-8} 環烷基，其中該 C_{3-8} 環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、

-C(O)OR^d、-OC(O)R^d、-SR^d、-S(O)R^d、-SO₂R^d、-NR^eR^f、-NHC(O)R^e、-NHC(O)NHR^e、-NHC(O)OR^e、-NH₂SO₂R^d、-C(O)NHR^e及-SO₂NHNR^e。在式(I)之另一個實施例中，R³視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、雜環烷基、芳基、鹵素、氰基及-OR^d。在另一實施例中，R³為C₃₋₈環烷基，其未經取代。

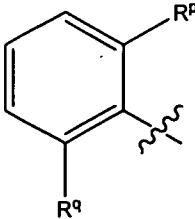
在式(I)之一個實施例中，R³為雜芳基，其中該雜芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、-OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-OC(O)R^d、-SR^d、-S(O)R^d、-SO₂R^d、-NR^eR^f、-NHC(O)R^e、-NHC(O)NHR^e、-NHC(O)OR^e、-NH₂SO₂R^d、-C(O)NHR^e及-SO₂NHNR^e。在另一實施例中，R³為雜芳基，其中該雜芳基為吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、吡嗪基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基或三唑基。

在式(I)之一個實施例中，R³為芳基，其中該芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、-OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-OC(O)R^d、-SR^d、-S(O)R^d、-SO₂R^d、-NR^eR^f、-NHC(O)R^e、-NHC(O)NHR^e、-NHC(O)OR^e、-NH₂SO₂R^d、-C(O)NHR^e及-SO₂NHNR^e。在式(I)之另一實施例中，R³為芳基，其中該芳基選自由苯基、萘基、茚基、二氫茚基及四氫萘基組

成之群。在式(I)之另一實施例中， R^3 為苯基。在式(I)之另一實施例中， R^3 為苯基，其視情況經一或多個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。在式(I)之另一實施例中， R^3 經一個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。在式(I)之另一實施例中，

R^3 為 ，其中 R^P 選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(I)之另一

實施例中， R^P 為鹵素。在式(I)之另一實施例中， R^3 為

，其中 R^P 及 R^Q 獨立地選自由以下組成之群鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基。在式

(I)之另一實施例中， R^P 與 R^Q 均為鹵素。

在式(I)之一個實施例中， R^4 為苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基視情況經一或多個 R^5 取代；及CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$

烷基及 $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： CN 、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN 、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(I)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基未經取代。在式(I)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代： CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 及 $S(O)_2NR^hR^i$ 。

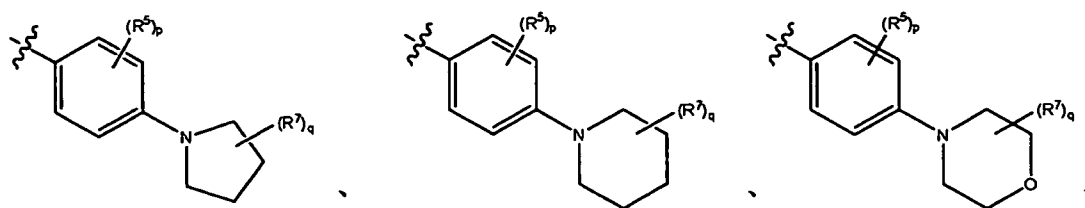
在式(I)之一個實施例中， R^4 為苯基。在式(I)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基未經取代。在式(I)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基經一個、兩個或三個 R^5 取

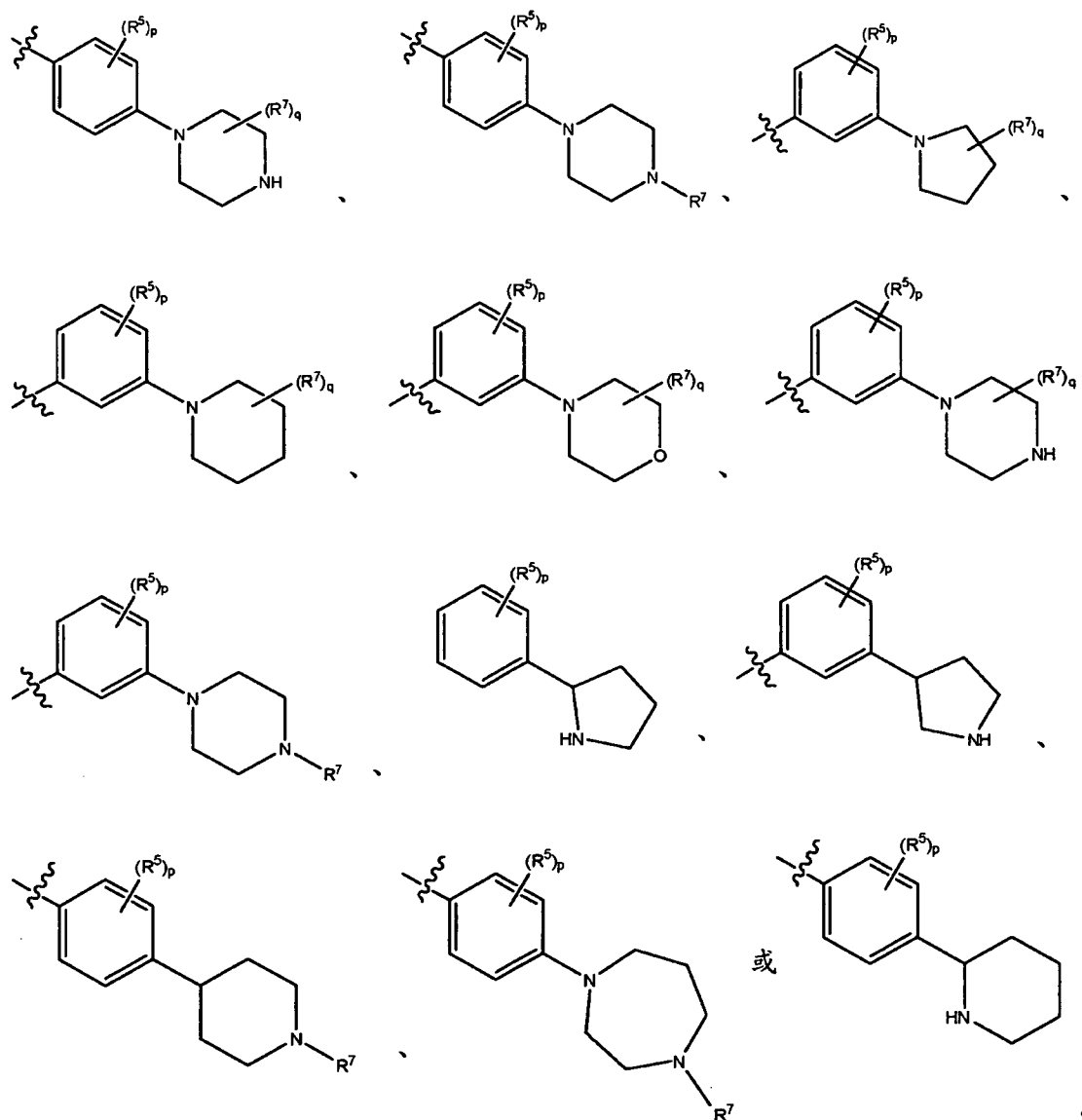
代，且 R^5 為 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： CN 、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： CN 、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN 、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式 (I) 之另一實施例中， R^7 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 $C(O)R^m$ ；且 R^m 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基。

在式 (I) 之一個實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基經雜環烷基取代且視情況經一或兩個 R^5 取代，其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ，其中該雜環烷基視情況經一

個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 C(O)R^m 、 $\text{C(O)NR}^n\text{R}^o$ 、 C(O)OR^m 、 OC(O)R^m 、 $\text{OC(O)NR}^n\text{R}^o$ 、 NR^nR^o 、 $\text{NR}^n\text{C(O)R}^m$ 、 S(O)R^m 、 $\text{S(O)NR}^n\text{R}^o$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^n\text{S(O)}_2\text{R}^m$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^n\text{R}^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(I)之另一實施例中， R^5 雜環烷基為哌嗪基、二氮雜環庚烷基、哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、側氧基哌嗪基、(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基、八氫-2H-喹嗪基、3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、噻唑啶-2-基、4-側氧基-1,3-噻唑啶-2-基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基或硫代嗎啉基。

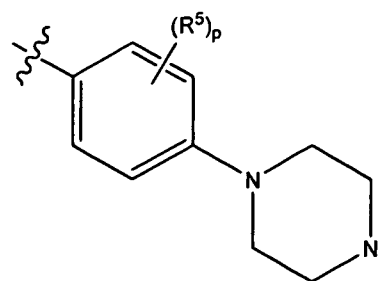
在式(I)之另一實施例中， R^4 為





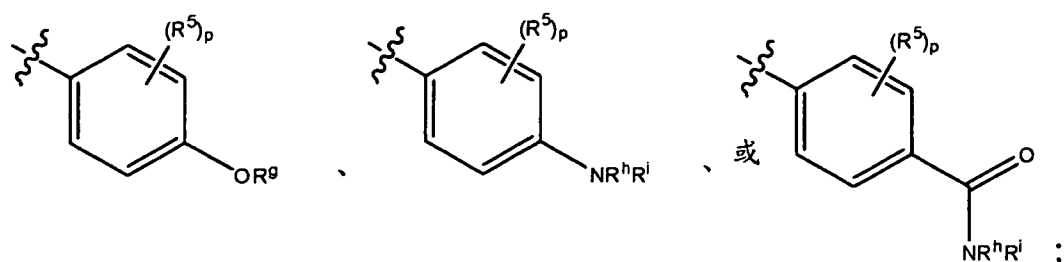
其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； p 為 0 或 1； R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^0$ 、 $C(O)OR^m$ 、 NR^nR^0 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^0$ ；且 q 為 0 或 1。

在式(I)之一個實施例中， R^3 為苯基，其中該苯基經一個選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素及 $-OR^d$ 組成之群的取代基取代；



R^4 為 R^7 ； R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ；且 p 為 0 或 1。

在式(I)之一個實施例中， R^4 為



其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； R^g 選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ；且 R^h 及 R^i 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥

基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ； p 為0、1或2。

在式(I)之一個實施例中， R^4 為5-16員單環、雙環或三環雜環基，其中該雜環基視情況經一或多個 R^6 取代，且 R^6 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{3-8} 環烷基、 OR^j 、 SR^j 、 $C(O)R^j$ 、 $C(O)NR^kR^l$ 、 $C(O)OR^j$ 、 NR^kR^l 、 $NR^kC(O)R^j$ 、 $S(O)_2R^j$ 、 $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}烷基$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

在式(I)之一個實施例中， R^4 為4-8員單環雜環基。在另一實施例中， R^4 為4-8員雜環烷基或雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為5-7員雜芳基。在式(I)之另一實施例中， R^4 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啉基、吡唑啉基、哌啉基、二氮雜環庚烷基、四氫哌喃基、哌嗪基、

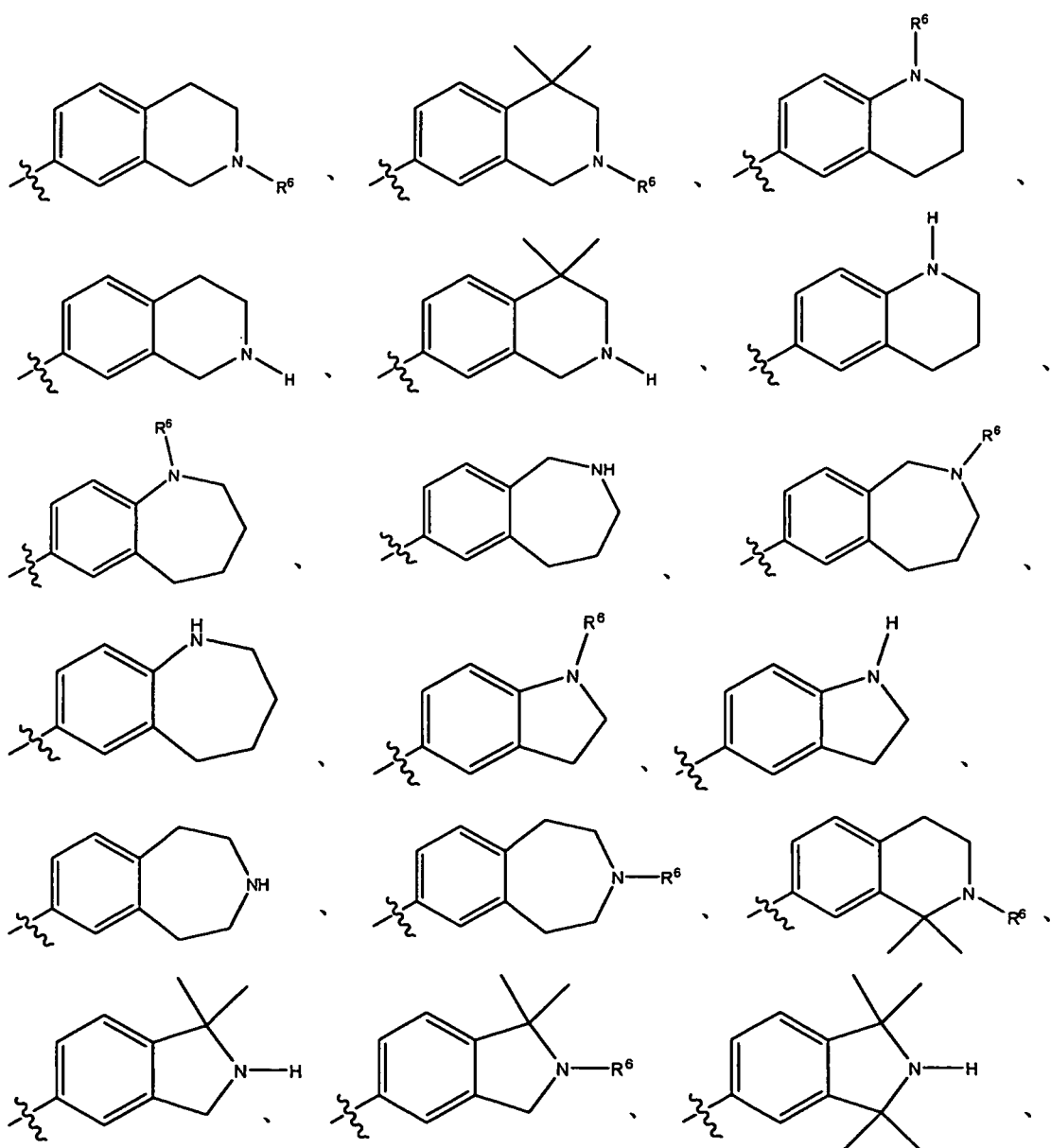
二氧雜環己烷基、噻唑啉-2-基、嗎啉基、2-側氧基吡咯啉基、4-側氧基-1,3-噻唑啉-2-基、硫代嗎啉基、2,5-二側氧基吡咯啉基、2-側氧基哌啉基、4-側氧基哌啉基或2,6-二側氧基哌啉基。在式(I)之另一實施例中， R^4 為吡啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基或異噻唑基。在一個實施例中， R^4 未經取代。在另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

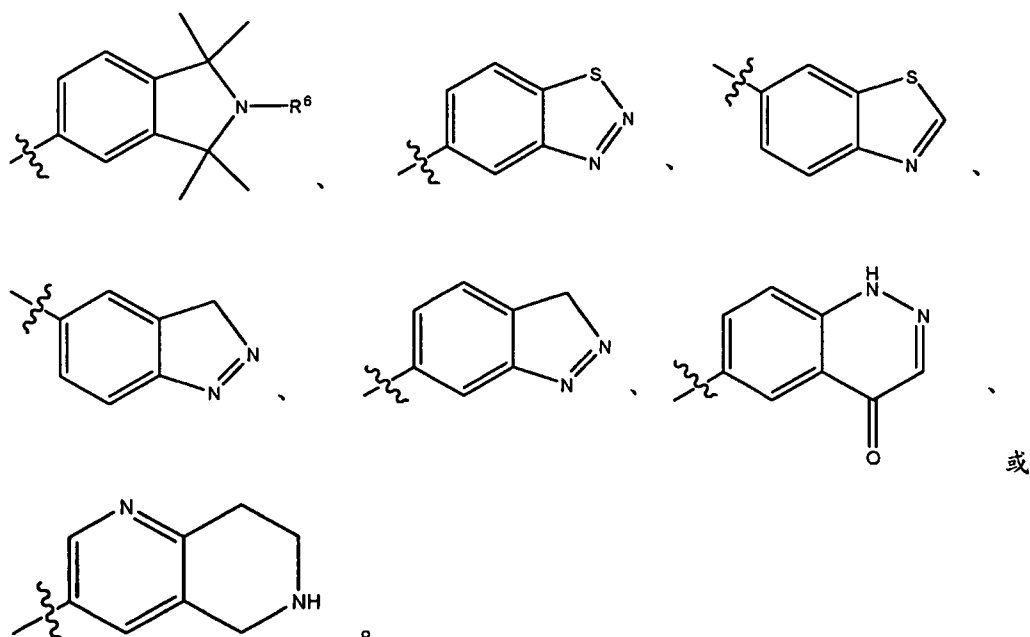
在式(I)之一個實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環烷基或雙環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜芳基。在另一實施例中， R^4 為2,3-二氫-2-側氧基-1H-吲哚基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、吡啶基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、二氫喹啉基、3,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基、八氫-2H-噻嗪基、3,7-二氫雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并硫代哌喃基、八氫-2H-吡



其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

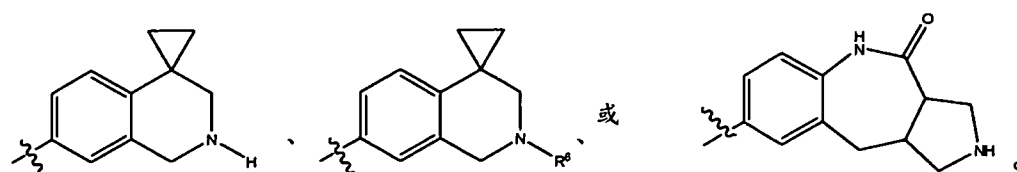
在式(I)之一個實施例中， R^4 為





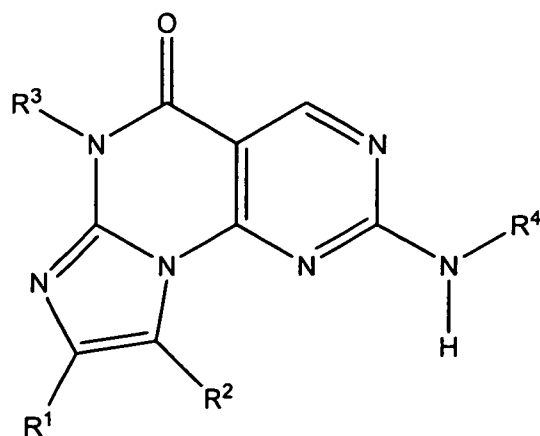
在式(I)之一個實施例中， R^4 為10-15員三環雜環基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜環烷基或三環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜芳基。在式(I)之一個實施例中， R^4 為5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶基-2-基或2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基。在式(I)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(I)之另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

在式(I)之一個實施例中， R^4 為



式(II)之實施例

在一個實施例中，本發明部分關於具有式(II)結構之化合物類別，



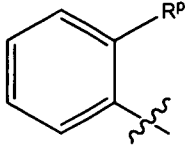
式(II)

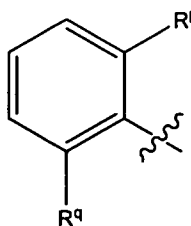
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如式(I)所述，其限制條件為該化合物不為 6-(2,6-二甲基苯基)-2-((4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮。

在式(II)之一個實施例中， R^1 為 H 且 R^2 為 H。在式(II)之另一實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基且 R^2 為 H。在式(II)之另一實施例中， R^1 為 H 且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。在式(II)之另一實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。

在式(II)之一個實施例中， R^3 為芳基，其中該芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NHSO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ 及 $-SO_2NHR^e$ 。在式(II)之另一實施例中， R^3 為芳基，其中該芳基選自由以下組成之群：苯基、萘基、茚基、二氫茚基及四氫萘基。在式(II)之另一實施例中， R^3 為苯基。在式(II)之另一實施例中， R^3 為苯基，其視情況經一或多

個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。在式(II)之另一實施例中， R^3 為苯基，其經一個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。

在式(II)之另一實施例中， R^3 為 ，其中 R^p 選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(II)之另一實施例中， R^p 為鹵素。在式(I)

之另一實施例中， R^3 為 ，其中 R^p 及 R^q 獨立地選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(I)之另一實施例中， R^p 與 R^q 均為鹵素。

在式(II)之一個實施例中， R^4 為苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基視情況經一或多個 R^5 取代；及CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}烷基$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、

兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 C(O)R^m 、 $\text{C(O)NR}^n\text{R}^o$ 、 C(O)OR^m 、 OC(O)R^m 、 $\text{OC(O)NR}^n\text{R}^o$ 、 NR^nR^o 、 $\text{NR}^n\text{C(O)R}^m$ 、 S(O)R^m 、 $\text{S(O)NR}^n\text{R}^o$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^m$ 、 $\text{NR}^n\text{S(O)}_2\text{R}^m$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^n\text{R}^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(II)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基未經取代。在式(II)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^g 、 SR^g 、 C(O)R^g 、 $\text{C(O)NR}^h\text{R}^i$ 、 C(O)OR^g 、 NR^hR^i 、 $\text{NR}^h\text{C(O)R}^g$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^h\text{S(O)}_2\text{R}^g$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^h\text{R}^i$ 。

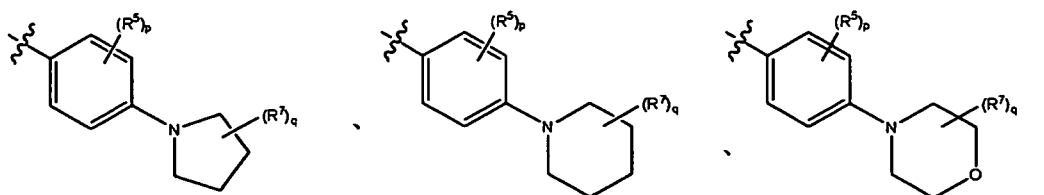
在式(II)之一個實施例中， R^4 為苯基。在式(II)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基未經取代。在式(II)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基經一個、兩個或三個 R^5 取代，且 R^5 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 C(O)R^g 、 $\text{C(O)NR}^h\text{R}^i$ 、 C(O)OR^g 、 NR^hR^i 、 $\text{NR}^h\text{C(O)R}^g$ 、

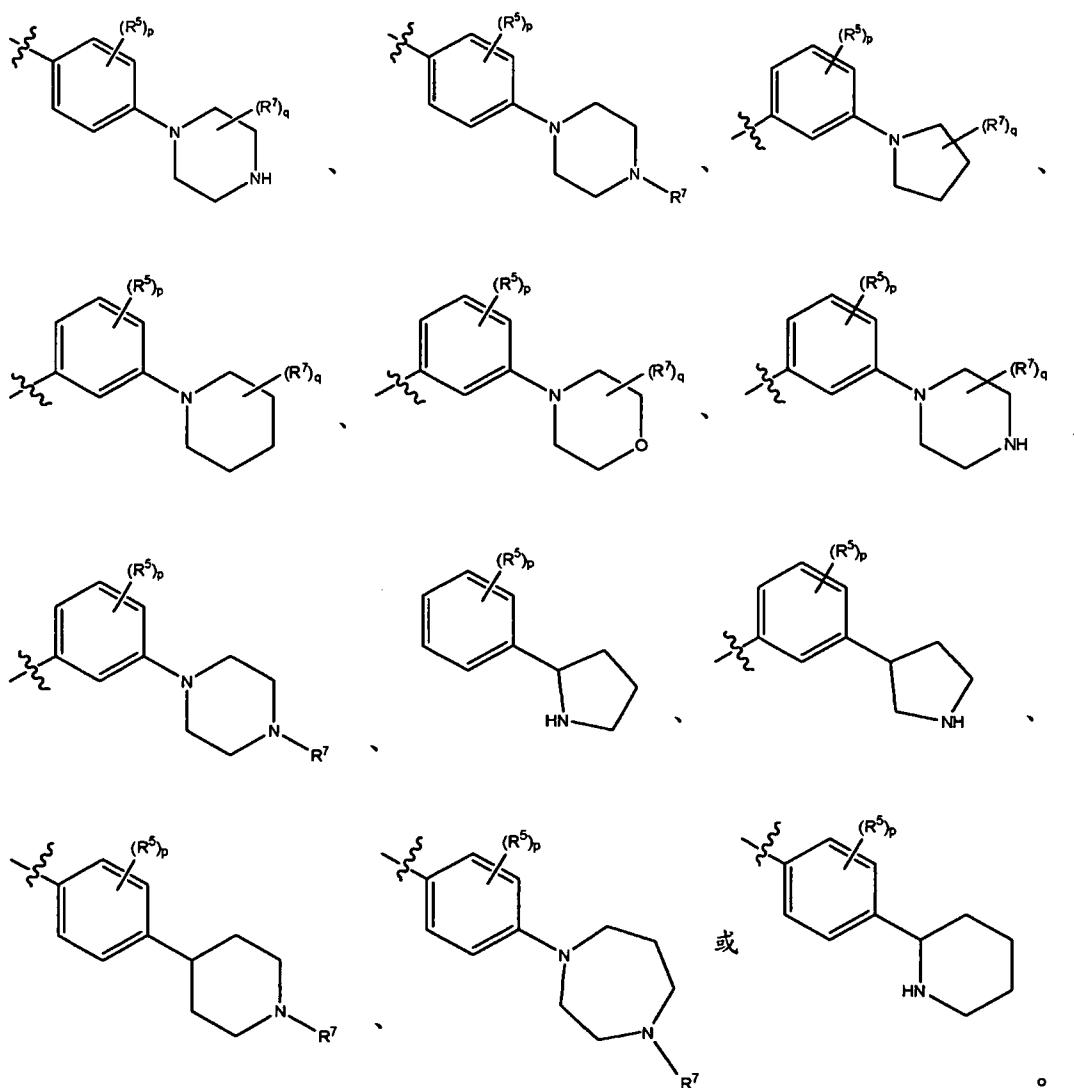
$S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為 CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式 (II) 之另一實施例中， R^7 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 $C(O)R^m$ ；且 R^m 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基。

在式 (II) 之一個實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基為經雜環烷基取代且視情況經一或兩個 R^5 取代，其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ，其中該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為 CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷

基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(II)之另一實施例中， R^5 雜環烷基為哌嗪基、二氮雜環庚烷基、哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、六氮吡咯并[1,2-a]吡嗪基、側氧基哌嗪基、(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、6-側氧基-1,4,5,6-四氮噻嗪-3-基、八氮-2H-喹嗪基、3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氮吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氮-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、噻唑啶-2-基、4-側氧基-1,3-噻唑啶-2-基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基或硫代嗎啉基。

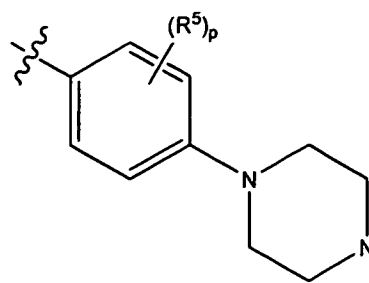
在式(II)之另一實施例中， R^4 為





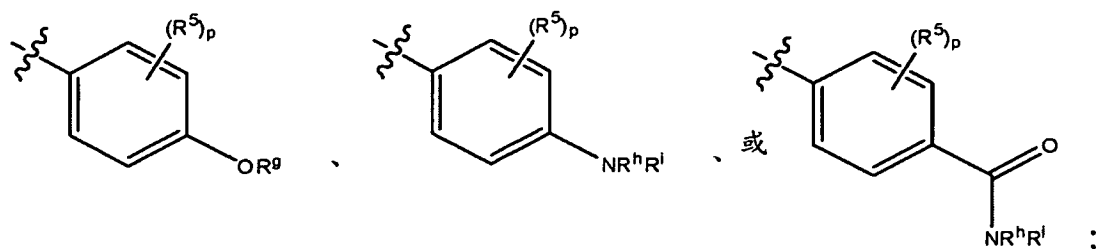
其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； p 為 0 或 1； R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$ ；且 q 為 0 或 1。

在式 (II) 之一個實施例中， R^3 為苯基，其中該苯基經一個選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素及 $-OR^d$ 組成之群的取代基取代；



R^4 為
 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵
 烷基或 OR^g ；且 p 為 0 或 1。

在式 (II) 之一個實施例中， R^4 為



其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； R^g 選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})(C_{3-8} \text{ 環烷基})$ ；且 R^h 及 R^i 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥

基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ； p 為0、1或2。

在式(II)之一個實施例中， R^4 為5-16員單環、雙環或三環雜環基，其中該雜環基視情況經一或多個 R^6 取代，且 R^6 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{3-8} 環烷基、 OR^j 、 SR^j 、 $C(O)R^j$ 、 $C(O)NR^kR^l$ 、 $C(O)OR^j$ 、 NR^kR^l 、 $NR^kC(O)R^j$ 、 $S(O)_2R^j$ 、 $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}烷基$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

在式(II)之一個實施例中， R^4 為4-8員單環雜環基。在另一實施例中， R^4 為4-8員雜環烷基或雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為5-7員雜芳基。在式(II)之另一實施例中， R^4 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啉基、吡唑啉基、哌啉基、二氫雜環庚烷基、四氫哌喃基、哌嗪基、

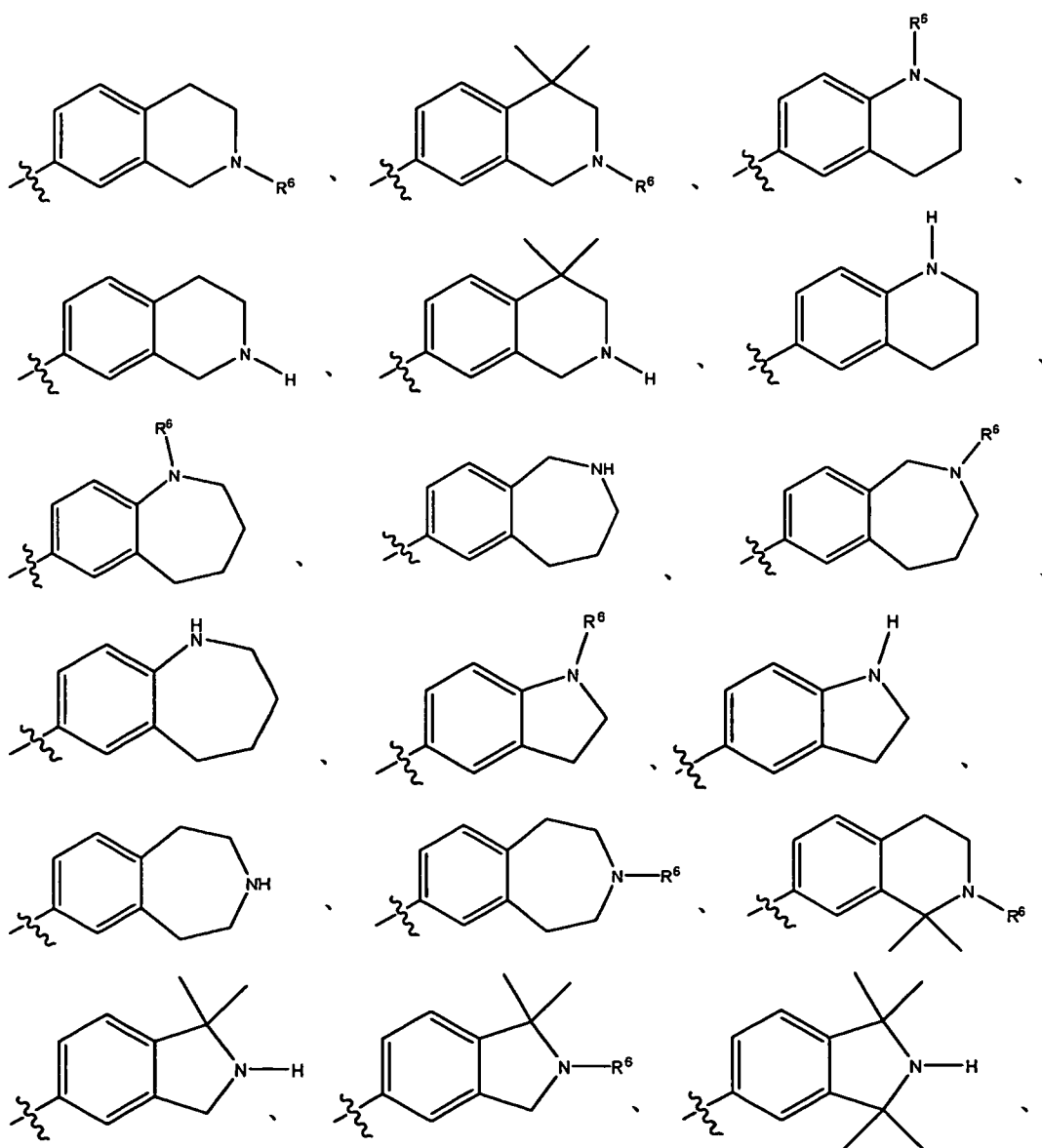
二氧雜環己烷基、噻唑啉-2-基、嗎啉基、2-側氧基吡咯啉基、4-側氧基-1,3-噻唑啉-2-基、硫代嗎啉基、2,5-二側氧基吡咯啉基、2-側氧基哌啉基、4-側氧基哌啉基或2,6-二側氧基哌啉基。在式(I)之另一實施例中， R^4 為吡啉基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基或異噻唑基。在一個實施例中， R^4 未經取代。在另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

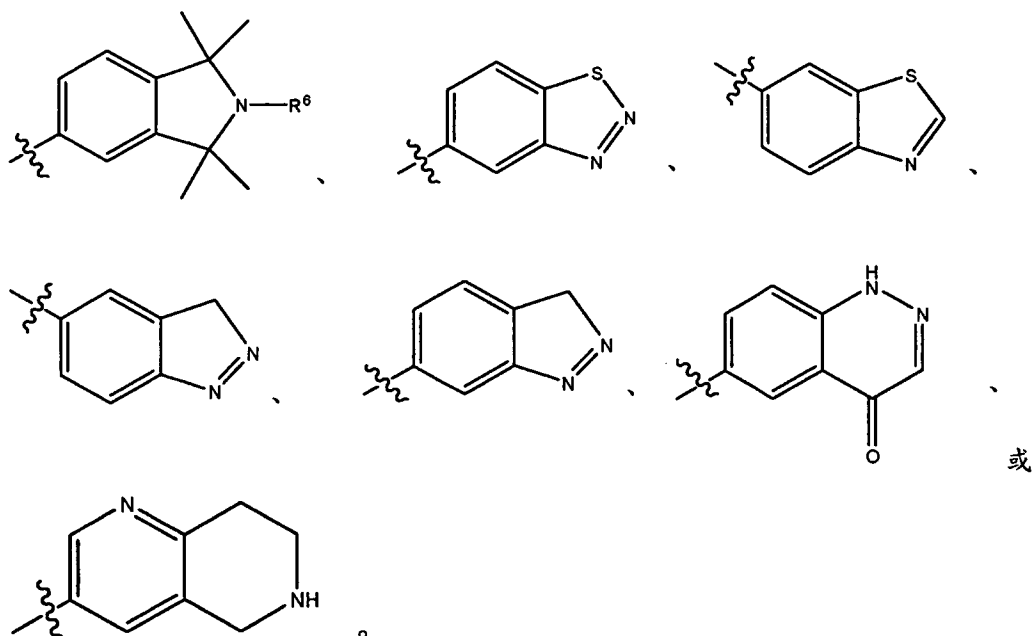
在式(II)之一個實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環烷基或雙環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜芳基。在另一實施例中， R^4 為2,3-二氫-2-側氧基-1H-吲哚基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、吡啶基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、二氫喹啉基、3,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基、八氫-2H-喹啉基、3,7-二氫雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并硫代哌喃基、八氫-

2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、苯并三唑基、苯并吡唑基、
 1,3-苯并二氧雜環戊烯基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-
 基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并硫代呋
 喃基、二氫苯并硫代呋喃基砜、二氫苯并呋喃基、二氫苯
 并噁嗪基、3-側氧基-3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪基、吲哚啉
 基、吲唑基、4-側氧基-1,4-二氫吡啶-6-基、異吡啶基、異
 吲哚啉基、噻啶基、酞嗪基、向日葵基、嘌呤基、吡啶并
 吡啶基、吡咯并三嗪基、喹啉基、1,2,3-苯并噻二唑基-
 5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、四氫喹啉基、噻吩并呋喃基、
 噻吩并吡啶基、[1,2-a]吡啶-2-基、2,3-二氫咪唑[2,1-
 b][1,3]噻唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基、3-側氧
 基-2,3-二氫-1H-吲唑-7-基、5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-基、
 2,7-二氫雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氫雜螺[3.3]庚-2-基、
 2,6-二氫雜螺[3.4]辛-2-基、2,7-二氫雜螺[3.5]壬-2-基、
 3,0-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基、(3aR,6aR)-六氫吡咯并
 [3,4-b]吡咯-1(2H)-基、2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基、
 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-
 基、1,2,3,4-四氫喹啉基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-
 7-基、2,3-二氫-1H-吲哚-5-基、吲哚啉基、2,3-二氫-1H-吲
 唑基、異吲哚啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基或噻吩并噻
 吩基。在式(I)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(II)之
 另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為
 CN、 NO_2 、鹵基、 C_{3-8} 環烷基、 OR^j 、 SR^j 、 C(O)R^j 、
 $\text{C(O)NR}^k\text{R}^l$ 、 C(O)OR^j 、 NR^kR^l 、 $\text{NR}^k\text{C(O)R}^j$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^j$ 、

$\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

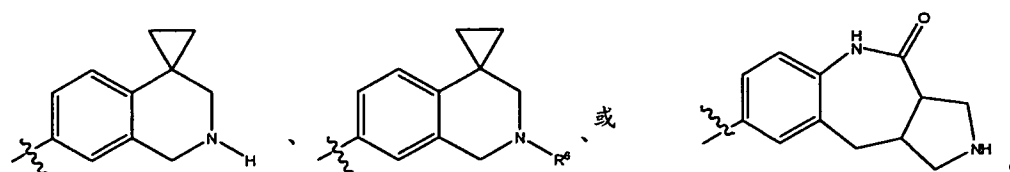
在式(II)之一個實施例中， R^4 為



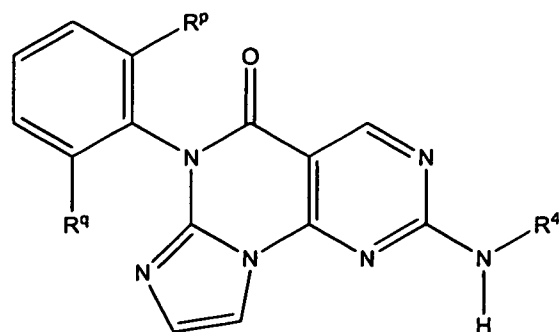


在式(II)之一個實施例中， R^4 為10-15員三環雜環基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜環烷基或三環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜芳基。在式(II)之一個實施例中， R^4 為5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶基-2-基或2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基。在式(II)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(II)之另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

在式(II)之一個實施例中， R^4 為



在一個實施例中，本發明部分關於具有式(IIa)結構之化合物類別，

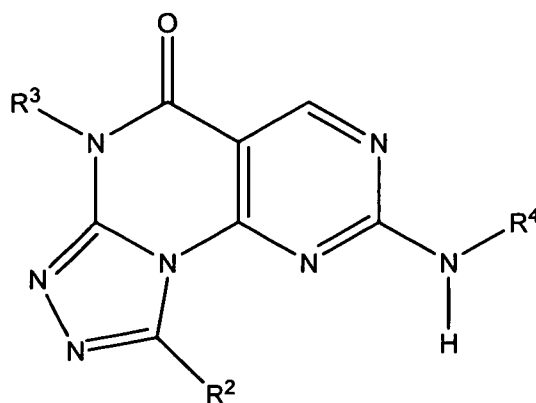


式 (IIa)

其中 R^4 如式 (II) 所述，且 R^q 及 R^p 獨立地為鹵基或氫。

式 (III) 之實施例

在一個實施例中，本發明部分關於具有式 (III) 結構之化合物類別，



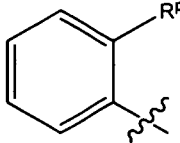
式 (III)

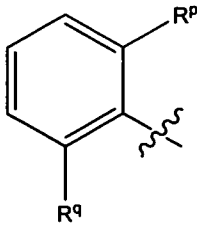
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如式 (I) 所述。

在式 (III) 之一個實施例中， R^2 為 H。在式 (III) 之另一實施例中， R^2 為 C_{1-6} 烷基。

在式 (III) 之一個實施例中， R^3 為芳基，其中該芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$

、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^e$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^e$ 及 $-\text{SO}_2\text{NHN}\text{R}^e$ 。在式(III)之另一實施例中， R^3 為芳基，其中該芳基選自由苯基、萘基、茛基、二氫茛基及四氫萘基組成之群。在式(III)之另一實施例中， R^3 為苯基。在式(III)之另一實施例中， R^3 為苯基，其視情況經一或多個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{OC}_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。在式(III)之另一實施例中， R^3 為苯基，其經一個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{OC}_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。

在式(III)之另一實施例中， R^3 為 ，其中 R^P 選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{OC}_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(III)之另一實施例中， R^P 為鹵素。在式(III)之另一實施例中， R^P 為鹵素。在式(I)之另一實施例

中， R^3 為 ，其中 R^P 及 R^Q 獨立地選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{OC}_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(III)之另一實施例中， R^P 與 R^Q 均為鹵素。

在式(III)之一個實施例中， R^4 為苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基視情況經一或多個 R^5 取代；及 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 NR^hR^i 、 $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^h\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、

$S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為 CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(III)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基未經取代。在式(III)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 及

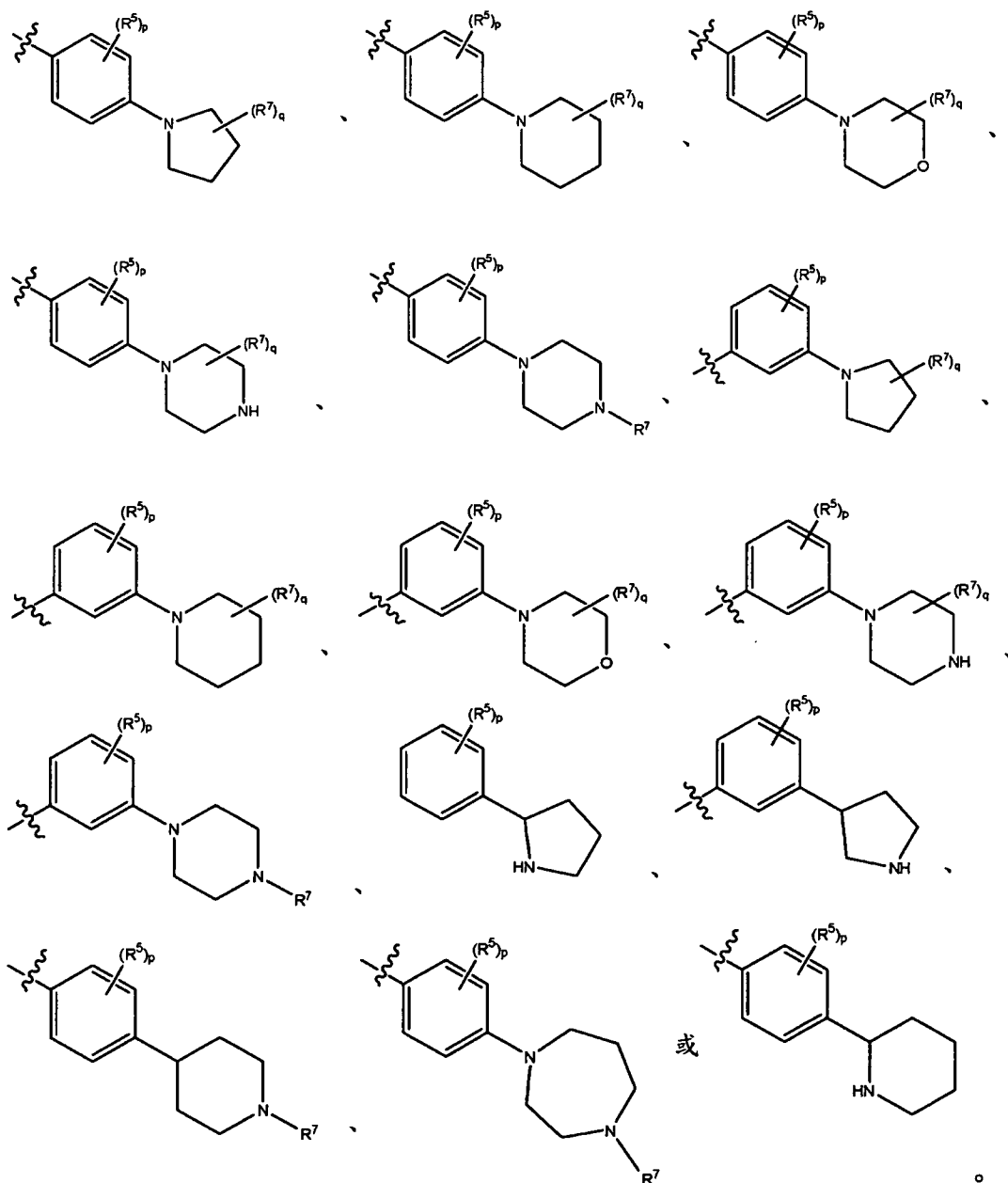
$S(O)_2NR^hR^i$ 。

在式(III)之一個實施例中， R^4 為苯基。在式(III)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基未經取代。在式(III)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基經一個、兩個或三個 R^5 取代，且 R^5 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(II)之另一實施例中， R^7 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷

基或 $C(O)R^m$ ；且 R^m 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基。

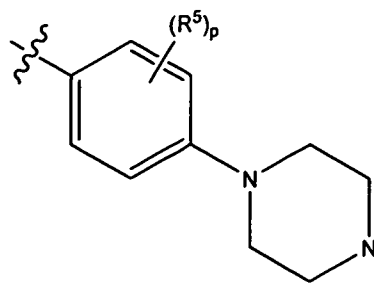
在式(III)之一個實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基為經雜環烷基取代且視情況經一或兩個 R^5 取代，其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ，其中該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： CN 、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN 、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(III)之另一實施例中， R^5 雜環烷基為哌嗪基、二氮雜環庚烷基、哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、六氮吡咯并[1,2-a]吡嗪基、側氧基哌嗪基、(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、6-側氧基-1,4,5,6-四氮噻嗪-3-基、八氮-2H-喹嗪基、3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氮吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氮-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、噻唑啶-2-基、4-側氧基-1,3-噻唑啶-2-基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基或硫代嗎啉基。

在式(III)之另一實施例中， R^4 為



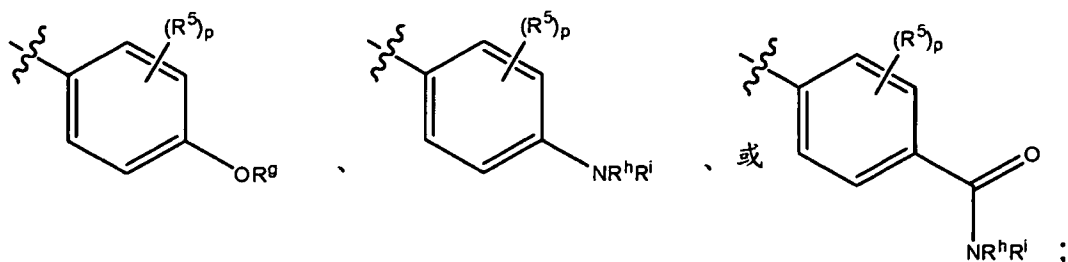
其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； p 為 0 或 1； R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$ ；且 q 為 0 或 1。

在式 (III) 之一個實施例中， R^3 為苯基，其中該苯基經一個選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素及 $-OR^d$ 組成之群的取代基取代；



R^4 為 R^7 ； R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ；且 p 為 0 或 1。

在式 (III) 之一個實施例中， R^4 為



其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； R^g 選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})(C_{3-8} \text{ 環烷基})$ ；且 R^h 及 R^i 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥

基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ； p 為0、1或2。

在式(III)之一個實施例中， R^4 為5-16員單環、雙環或三環雜環基，其中該雜環基視情況經一或多個 R^6 取代，且 R^6 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{3-8} 環烷基、 OR^j 、 SR^j 、 $C(O)R^j$ 、 $C(O)NR^kR^l$ 、 $C(O)OR^j$ 、 NR^kR^l 、 $NR^kC(O)R^j$ 、 $S(O)_2R^j$ 、 $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}烷基$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

在式(III)之一個實施例中， R^4 為4-8員單環雜環基。在另一實施例中， R^4 為4-8員雜環烷基或雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為5-7員雜芳基。在式(III)之另一實施例中， R^4 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啉基、吡唑啉基、哌啉基、二氫雜環庚烷基、四氫哌喃基、哌嗪基、

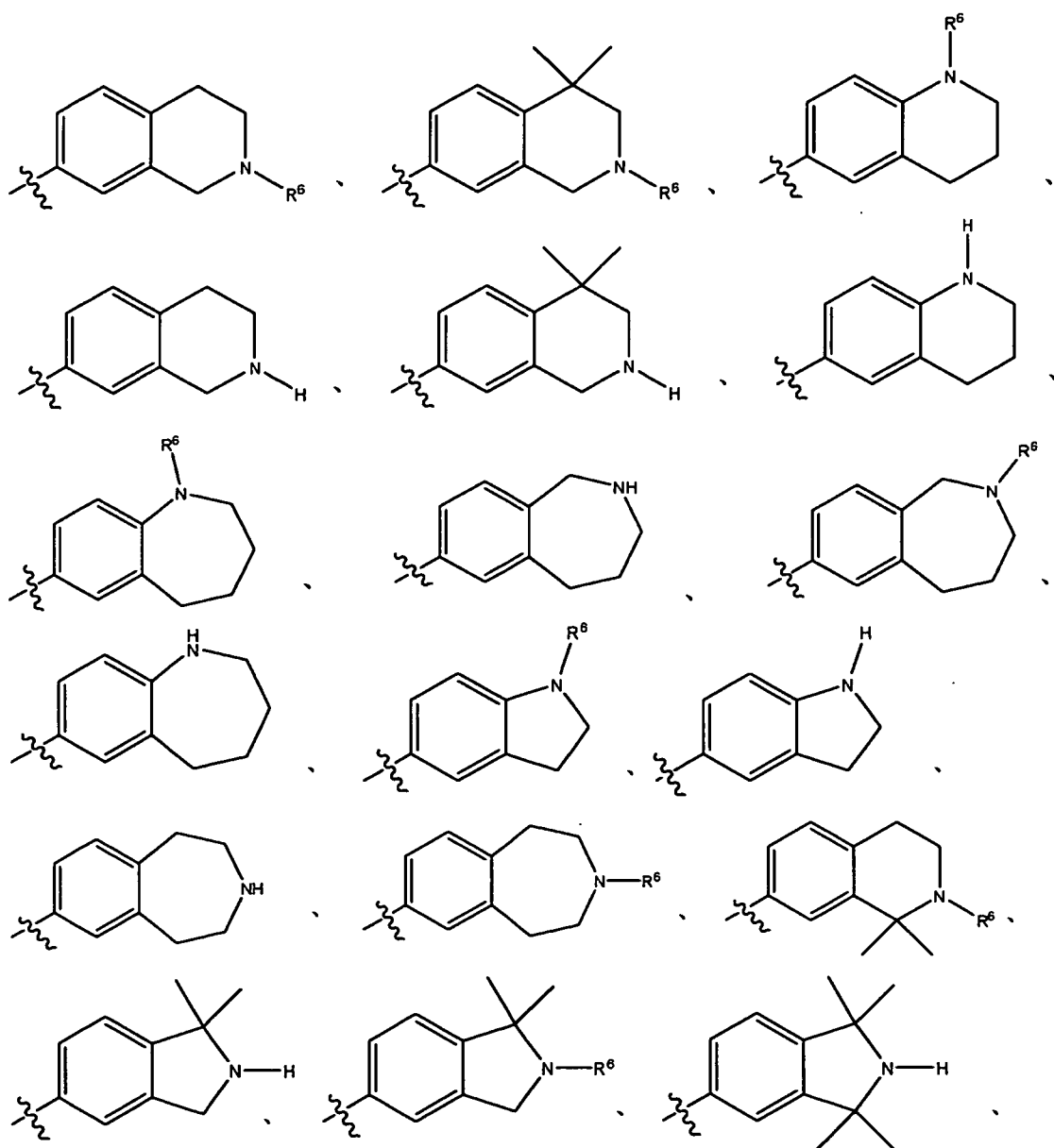
二氧雜環己烷基、噻唑啉-2-基、嗎啉基、2-側氧基吡咯啉基、4-側氧基-1,3-噻唑啉-2-基、硫代嗎啉基、2,5-二側氧基吡咯啉基、2-側氧基哌啉基、4-側氧基哌啉基或2,6-二側氧基哌啉基。在式(I)之另一實施例中， R^4 為吡啉基、吡唑基、吡啉基、嘧啉基、噻吩基、1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基或異噻唑基。在一個實施例中， R^4 未經取代。在另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

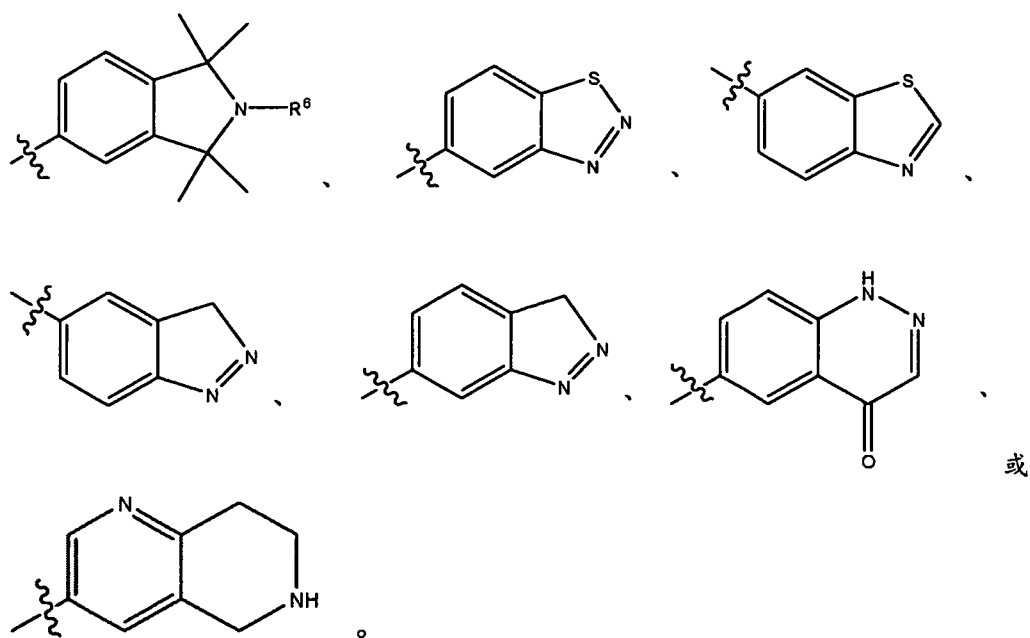
在式(III)之一個實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環烷基或雙環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜芳基。在另一實施例中， R^4 為2,3-二氫-2-側氧基-1H-吡啶基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吡啶嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、吡啶基、喹啉基、吡啶基、吡咯并吡啉基、呋喃并吡啉基、二氫異吡啶基、二氫喹啉基、3,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻吩-3-基、八氫-2H-喹啉基、3,7-二氫雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并硫代哌喃基、八氫-

2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、苯并三唑基、苯并吡唑基、
 1,3-苯并二氧雜環戊烯基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-
 基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并硫代呋
 喃基、二氫苯并硫代呋喃基砜、二氫苯并呋喃基、二氫苯
 并噁嗪基、3-側氧基-3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪基、吲哚啉
 基、吲唑基、4-側氧基-1,4-二氫吡啶-6-基、異吡啶基、異
 吲哚啉基、噻啶基、酞嗪基、向日葵基、嘌呤基、吡啶并
 吡啶基、吡咯并三嗪基、喹啉基、1,2,3-苯并噻二唑基-
 5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、四氫喹啉基、噻吩并呋喃基、
 噻吩并吡啶基、[1,2-a]吡啶-2-基、2,3-二氫咪唑[2,1-
 b][1,3]噻唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基、3-側氧
 基-2,3-二氫-1H-吲唑-7-基、5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-基、
 2,7-二氫雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氫雜螺[3.3]庚-2-基、
 2,6-二氫雜螺[3.4]辛-2-基、2,7-二氫雜螺[3.5]壬-2-基、
 3,0-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基、(3aR,6aR)-六氫吡咯并
 [3,4-b]吡咯-1(2H)-基、2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基、
 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-
 基、1,2,3,4-四氫喹啉基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-
 7-基、2,3-二氫-1H-吲哚-5-基、吲哚啉基、2,3-二氫-1H-吲
 唑基、異吲哚啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基或噻吩并噻
 吩基。在式(I)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(II)之
 另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為
 CN、 NO_2 、鹵基、 C_{3-8} 環烷基、 OR^j 、 SR^j 、 C(O)R^j 、
 $\text{C(O)NR}^k\text{R}^l$ 、 C(O)OR^j 、 NR^kR^l 、 $\text{NR}^k\text{C(O)R}^j$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^j$ 、

$\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

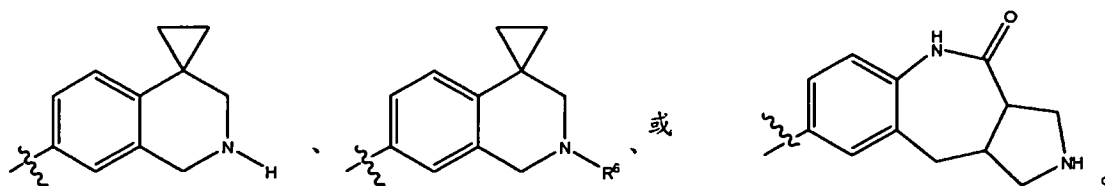
在式(III)之一個實施例中， R^4 為



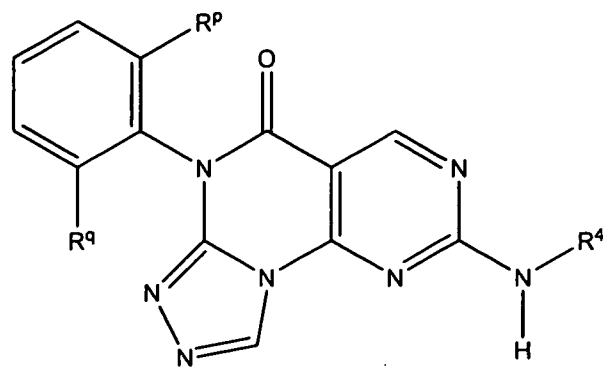


在式(III)之一個實施例中， R^4 為10-15員三環雜環基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜環烷基或三環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜芳基。在式(III)之一個實施例中， R^4 為5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[[5,4-e]嘧啶基-2-基或2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基。在式(III)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(III)之另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

在式(III)之一個實施例中， R^4 為



在一個實施例中，本發明部分關於具有式(IIIa)結構之化合物類別，

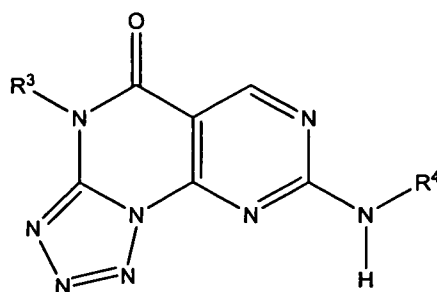


式 (IIIa)

其中 R^4 如式 (III) 所述，且 R^p 及 R^q 獨立地為鹵基或氫。

式 (IV) 之實施例

在一個實施例中，本發明部分關於具有式 (IV) 結構之化合物類別，

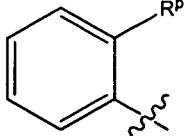


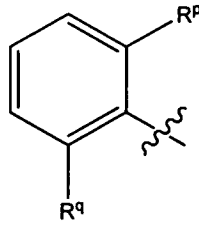
式 (IV)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如式 (I) 所述。

在式 (IV) 之一個實施例中， R^3 為芳基，其中該芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NHSO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ 及 $-SO_2NHNH^e$ 。在式 (IV) 之另一實施例中， R^3 為芳基，其中該芳基選自由苯基、萘基、茚基、二氫茚基及四氫萘基

組成之群。在式(IV)之另一實施例中， R^3 為苯基。在式(IV)之另一實施例中， R^3 為苯基，其視情況經一或多個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。在式(IV)之另一實施例中， R^3 為苯基，其經一個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。在式

(IV)之另一實施例中， R^3 為 ，其中 R^P 選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(IV)之另一實施例中， R^P 為鹵素。在式(IV)之另一實施例中， R^P 為鹵素。在式(IV)之另一實施例中，

，其中 R^P 及 R^Q 獨立地選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群。在式(IV)之另一實施例中， R^P 與 R^Q 均為鹵素。

在式(IV)之一個實施例中， R^4 為苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該苯基、萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基視情況經一或多個 R^5 取代；及CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之

群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(IV)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基未經取代。在式(IV)之另一實施例中， R^4 為萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基，其中該萘基、四氫萘基、茛基或二氫茛基經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 及 $S(O)_2NR^hR^i$ 。

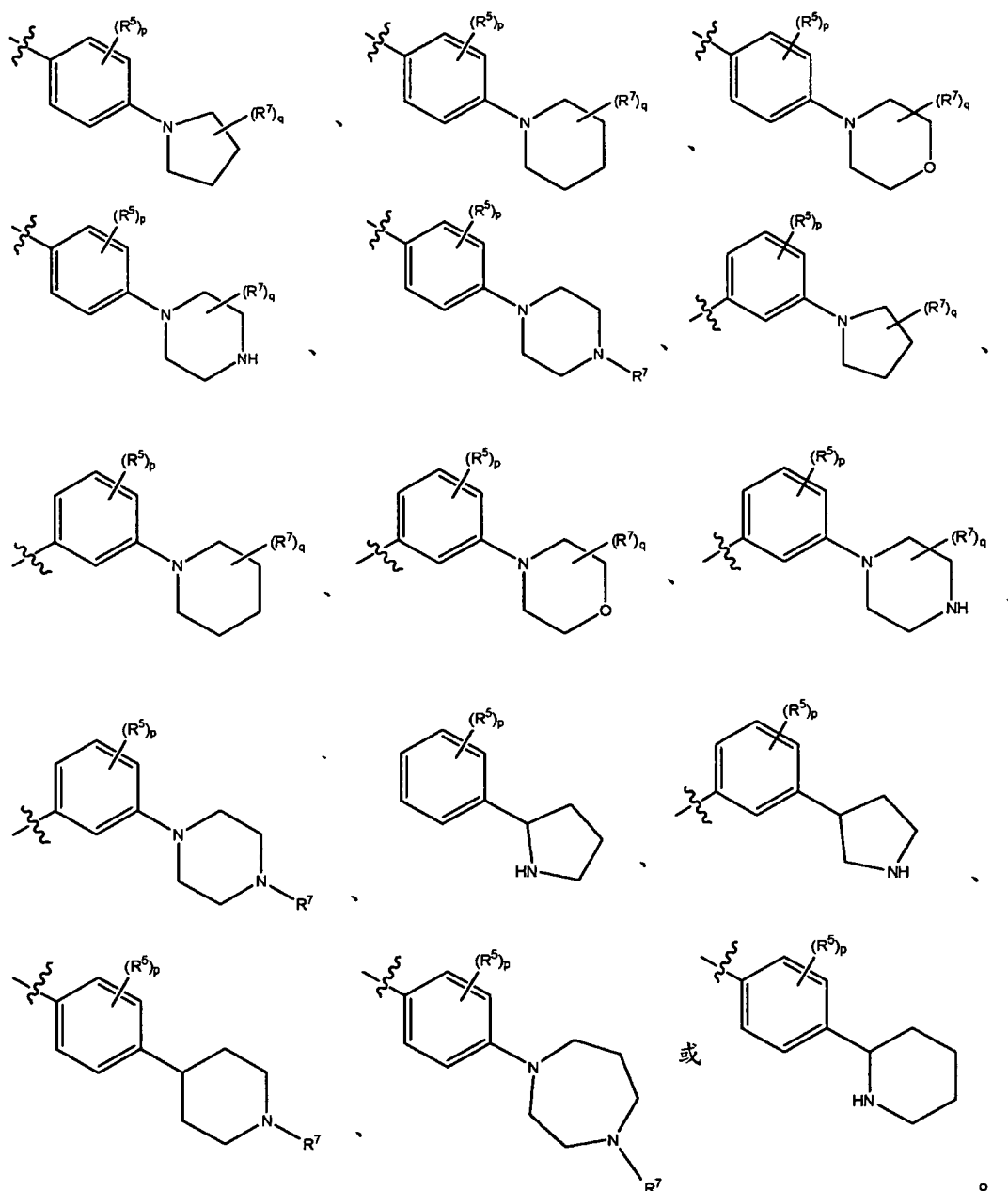
在式(IV)之一個實施例中， R^4 為苯基。在式(IV)之另一

實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基未經取代。在式(IV)之另一實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基經一個、兩個或三個 R^5 取代，且 R^5 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、 $C(O)OR^g$ 、 NR^hR^i 、 $NR^hC(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^hS(O)_2R^g$ 、 $S(O)_2NR^hR^i$ 、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(IV)之另一實施例中， R^7 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 $C(O)R^m$ ；且 R^m 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基。

在式(IV)之一個實施例中， R^4 為苯基，其中該苯基為經

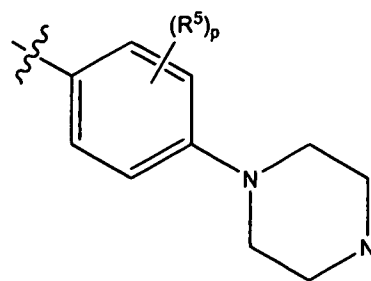
雜環烷基取代且視情況經一或兩個 R^5 取代，其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^6 ，其中該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在式(IV)之另一實施例中， R^5 雜環烷基為哌嗪基、二氮雜環庚烷基、哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、側氧基哌嗪基、(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基、八氫-2H-喹嗪基、3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、噻唑啶-2-基、4-側氧基-1,3-噻唑啶-2-基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基或硫代嗎啉基。

在式(IV)之另一實施例中， R^4 為



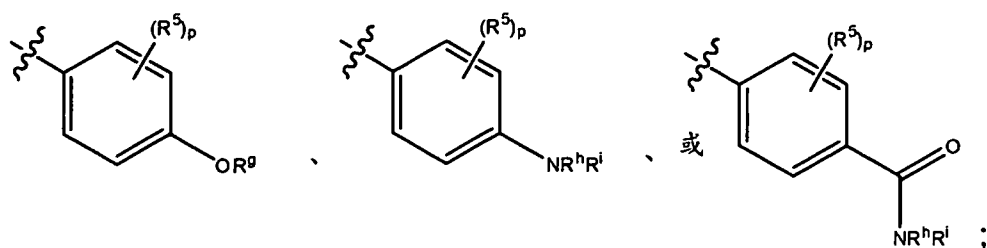
其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； p 為 0 或 1； R^7 為 CN 、 NO_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^mR^o$ ；且 q 為 0 或 1。

在式 (IV) 之一個實施例中， R^3 為苯基，其中該苯基經一個選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素及 $-OR^d$ 組成之群的取代基取代；



R^4 為
 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ；且 p 為 0 或 1。

在式 (IV) 之一個實施例中， R^4 為



其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^g ； R^g 選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ；且 R^h 及 R^i 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基

基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ； p 為0、1或2。

在式(IV)之一個實施例中， R^4 為5-16員單環、雙環或三環雜環基，其中該雜環基視情況經一或多個 R^6 取代，且 R^6 為CN、 NO_2 、鹵基、 C_{3-8} 環烷基、 OR^j 、 SR^j 、 $C(O)R^j$ 、 $C(O)NR^kR^l$ 、 $C(O)OR^j$ 、 NR^kR^l 、 $NR^kC(O)R^j$ 、 $S(O)_2R^j$ 、 $NR^kS(O)_2R^j$ 或 $S(O)_2NR^kR^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}烷基$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

在式(IV)之一個實施例中， R^4 為4-8員單環雜環基。在另一實施例中， R^4 為4-8員雜環烷基或雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為5-7員雜芳基。在式(IV)之另一實施例中， R^4 為吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啶基、吡唑啶基、哌啶基、二氫雜環庚烷基、四氫哌喃基、哌嗪基、

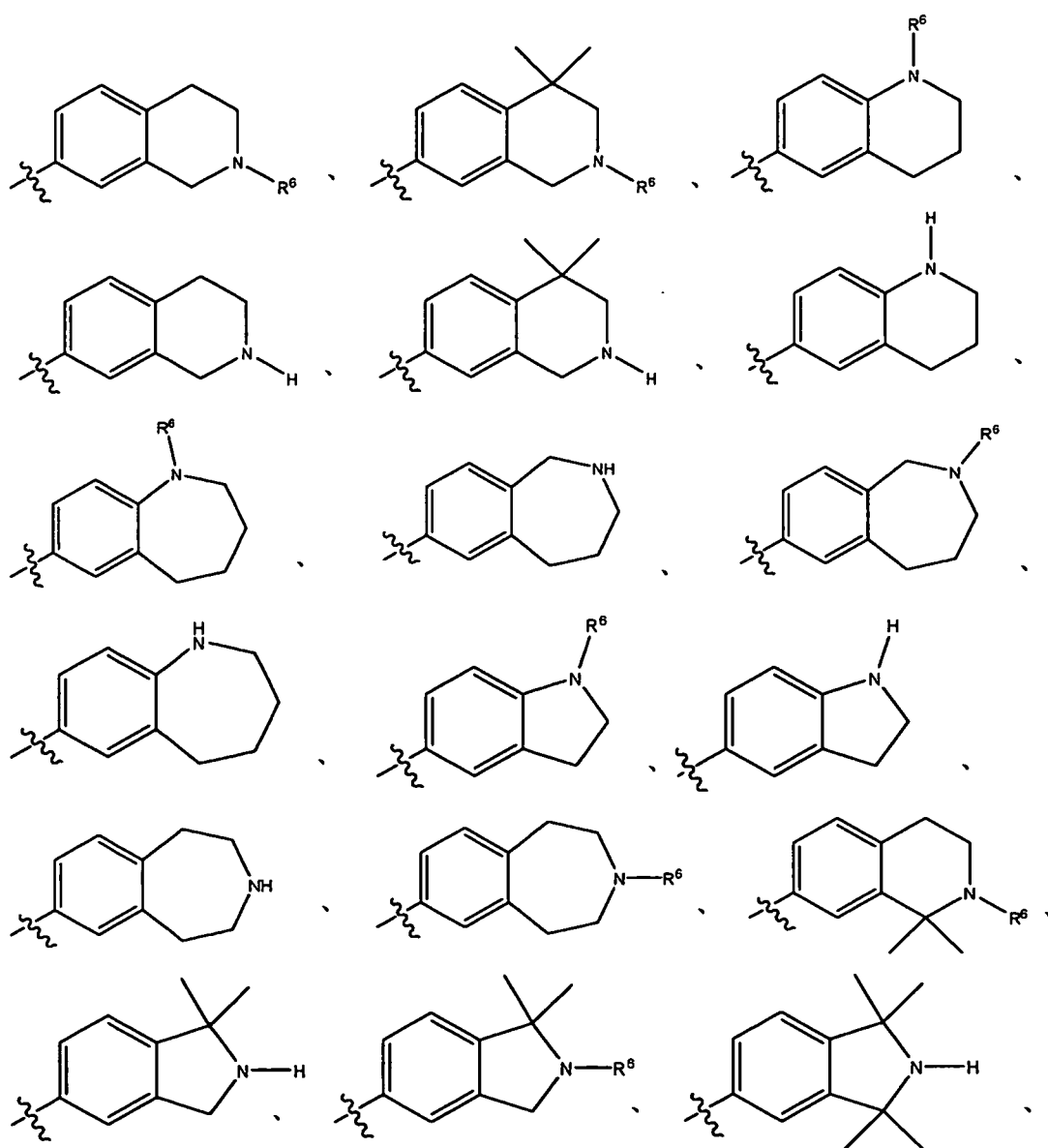
二氧雜環己烷基、噻唑啉-2-基、嗎啉基、2-側氧基吡咯啉基、4-側氧基-1,3-噻唑啉-2-基、硫代嗎啉基、2,5-二側氧基吡咯啉基、2-側氧基哌啉基、4-側氧基哌啉基或2,6-二側氧基哌啉基。在式(I)之另一實施例中， R^4 為吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基或異噻唑基。在一個實施例中， R^4 未經取代。在另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

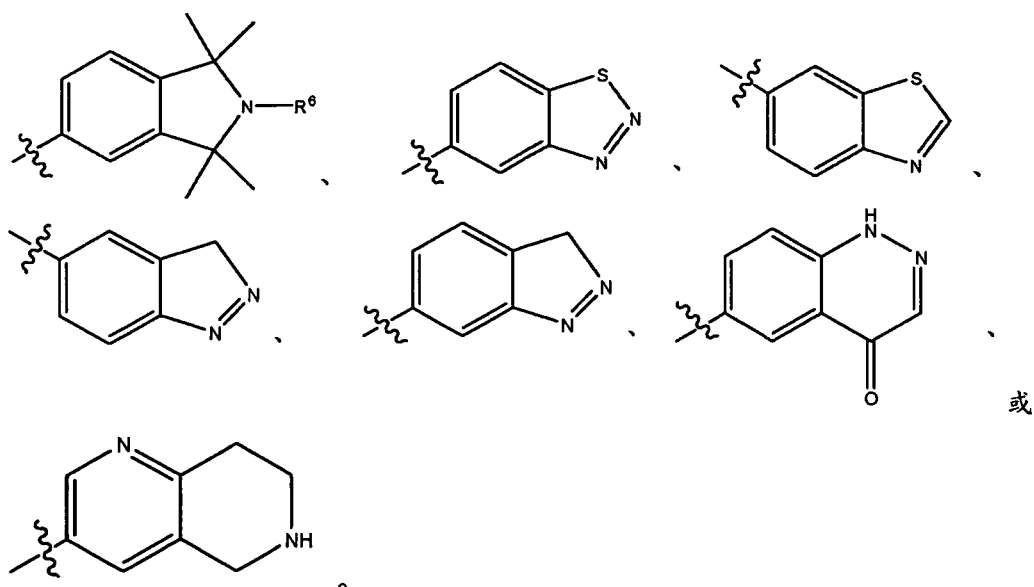
在式(IV)之一個實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜環烷基或雙環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為7-11員雙環雜芳基。在另一實施例中， R^4 為2,3-二氫-2-側氧基-1H-吡啶基、六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吡啶基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、吡啶基、喹啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吡啶基、二氫喹啉基、3,4-二氫-4-側氧基-喹啉基、6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基、八氫-2H-噻嗪基、3,7-二氫雜雙環[3.3.1]壬-3-基、(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并硫代哌喃基、八氫-

2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、苯并三唑基、苯并吡唑基、
 1,3-苯并二氧雜環戊烯基、(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-
 基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并硫代呋
 喃基、二氫苯并硫代呋喃基砜、二氫苯并呋喃基、二氫苯
 并噁嗪基、3-側氧基-3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪基、吲哚啉
 基、吲唑基、4-側氧基-1,4-二氫吡啶-6-基、異吲哚基、異
 吲哚啉基、噻啶基、酞嗪基、向日葵基、嘌呤基、吡啶并
 吡啶基、吡咯并三嗪基、喹啉基、1,2,3-苯并噻二唑基-
 5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、四氫喹啉基、噻吩并呋喃基、
 噻吩并吡啶基、[1,2-a]吡啶-2-基、2,3-二氫咪唑[2,1-
 b][1,3]噻唑-6-基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基、3-側氧
 基-2,3-二氫-1H-吲唑-7-基、5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-基、
 2,7-二氫雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氫雜螺[3.3]庚-2-基、
 2,6-二氫雜螺[3.4]辛-2-基、2,7-二氫雜螺[3.5]壬-2-基、
 3,0-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基、(3aR,6aR)-六氫吡咯并
 [3,4-b]吡咯-1(2H)-基、2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋基、
 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-
 基、1,2,3,4-四氫喹啉基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-
 7-基、2,3-二氫-1H-吲哚-5-基、吲哚啉基、2,3-二氫-1H-吲
 唑基、異吲哚啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基或噻吩并噻
 吩基。在式(I)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(II)之
 另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為
 CN、NO₂、鹵基、C₃₋₈環烷基、OR^j、SR^j、C(O)R^j、
 C(O)NR^kR^l、C(O)OR^j、NR^kR^l、NR^kC(O)R^j、S(O)₂R^j、

$\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^l$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該雜環烷基、環烷基、雜芳基、芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基、雜芳基、苯甲基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

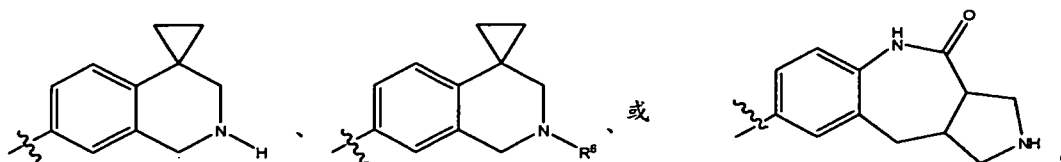
在式(IV)之一個實施例中， R^4 為



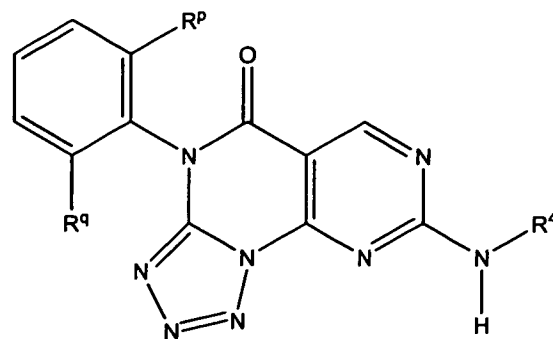


在式(IV)之一個實施例中， R^4 為10-15員三環雜環基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜環烷基或三環雜環烯基。在另一實施例中， R^4 為10-15員三環雜芳基。在式(IV)之一個實施例中， R^4 為5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[[5,4-e]嘧啶基-2-基或2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基。在式(IV)之一個實施例中， R^4 未經取代。在式(IV)之另一實施例中， R^4 經一個、兩個或三個 R^6 取代，且 R^6 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^kR^l 或 $S(O)_2R^j$ 。

在式(IV)之一個實施例中， R^4 為



在一個實施例中，本發明部分關於具有式(IVa)結構之化合物類別，



式 (IVa)

其中 R^4 如式 (IV) 所述，且 R^p 及 R^q 獨立地為鹵基或氫。

作為本發明之一部分涵蓋的特定實施例包括(但不限於)式 (I) 化合物，例如：

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-苯胺基-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-(吡啶-4-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-環己基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-[2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-甲氧基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

7-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯；

6-(2-氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-烯丙基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-環己基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮；

4-(2-氯苯基)-8-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e]四唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(環己基甲基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

3-{[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-

a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌嗪-1-基]甲基}苯甲腈；

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-環己基苯甲醯胺；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡啶-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{{6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}胺基}-N-(反-4-羥基環己基)苯甲醯胺；

4-{{6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}胺基}-N-乙基苯甲醯胺；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-羥基哌啶-1-基)羰基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{{6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}胺基}-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基胺基)丙氧基]-3-氯苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-氯-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{{2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(3-羥基-2-甲基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(4-胺基苯基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)乙醯胺；

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)環戊烷甲醯胺；

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-4-羥基環己烷甲醯胺；

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲醯胺；

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)吡啶-4-甲醯胺；

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-({4-[4-(3-氯苯甲基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(3-羥基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡咯啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡咯啶-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-吡咯啶-2-基甲氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({2-甲基-4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(丙-2-基胺基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({3-氯-4-[2-(丙-2-基胺基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-
7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-
基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)胺基]咪
唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-
吡啶-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-
酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]
胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚
烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-
7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪
唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(2-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-羥基-3-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基胺基)丙氧基]-3-甲基苯基]胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-(2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-7-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(環己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氫

雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-3-氟苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(環丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(1,4-二氫雜環庚烷-1-基)-3-甲

基苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基胺基)丙氧基]-3-氟苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-({4-[(1S,4S)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯基}胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4,4-二氯哌啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3,3-二氯哌啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-({2-[(1-苯甲基哌啶-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2'-乙酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基)胺基]-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(4-环己基苯基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-(吡咯啶-3-基)苯基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-(吗啉-4-基)苯基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{{2'-(环丙基羰基)-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-7'-基}胺基}-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[2'-(甲基磺酰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(2-側氧基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-({4-[(1R,4R)-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯基}胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

(3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-2,3,3a,5,10,10a-六氫吡咯并[3,4-c][1]苯并氮呋-4(1H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-(1,2,3-苯并噻二唑-5-基胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-(1,3-苯并噻唑-6-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-({4-[雙(2-甲氧基乙基)氨基]苯基}氨基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(3-環丙基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呸-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(2,2-二氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呸-7-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[2-(二甲基氨基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(嗎啉-4-基)丙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]氨基}苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸4-(二甲基胺基)環己酯；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡唑-5-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{1-[1-(二甲基胺基)-3-甲基丁基]環丁基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-甲基-2-(甲基胺基)-1,3-噻唑-5-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡唑-6-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸(1R)-八氫-2H-喹嗪-1-基酯；

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸2-[環丙基(甲基)胺基]乙酯；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{{(1R,5S)-7-乙基-3,7-二氮雜雙

環 [3.3.1] 壬 -3- 基] 羰基 } 苯基) 胺基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯基)-2- { [3,5- 二 氯 -4-(哌 嗪 -1- 基) 苯基] 胺基 } 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯基)-2- ({ 4- [(8aR)- 六 氫 吡 咯 并 [1,2-a] 吡 嗪 -2(1H)- 基] 苯基 } 胺基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2-(2',3'- 二 氫 -1'H- 螺 [環 丙 烷 -1,4'- 異 喹 啉]-7'- 基 胺基)-6-(4- 羥 基 苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2,6- 二 氯 苯基)-2- { [2'-(甲 基 磺 醯 基)-2',3'- 二 氫 -1'H- 螺 [環 丙 烷 -1,4'- 異 喹 啉]-7'- 基] 胺基 } 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

2- [(2'- 乙 醯 基 -2',3'- 二 氫 -1'H- 螺 [環 丙 烷 -1,4'- 異 喹 啉]-7'- 基) 胺基]-6-(2,6- 二 氯 苯基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯基)-2- { [4-(八 氫 -2H- 吡 啶 并 [1,2-a] 吡 嗪 -2- 基) 苯基] 胺基 } 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟 苯基)-2- [(1,1,2- 三 甲 基 -2,3- 二 氫 -1H- 異 吡 啶 -5- 基) 胺基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 -6- 氟 苯基)-2- [(1,1,2,3,3- 五 甲 基 -2,3- 二 氫 -1H- 異 吡 啶 -5- 基) 胺基] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2- 氯 苯基)-2- ({ 4- [4-(氧 雜 環 丁 烷 -3- 基) 哌 嗪 -1- 基] 苯基 } 胺基) 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶并 [5,4-e] 嘧啶 -5(6H)- 酮 ;

6-(2,6- 二 氯 -4- 氟 苯基)-2- [(2,4,4- 三 甲 基 -1,2,3,4- 四 氫 異

喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-側氧基-1,4-二氫吡啶-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸甲酯；

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-側氧基-3-(丙-2-基)-1,3-噻唑啶-2-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(2,3-二氫咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(5-甲基-4-側氧基-1,3-噻唑啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-7-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二乙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二乙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(環丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(環丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

3-[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌嗪-1-基]丙腈；

3-[(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)(環丙基)胺基]丙腈；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌啶-4-甲醯胺；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-[4-(二甲基胺基)環己基]苯甲醯胺；

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(環丙基羰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(甲基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

2-({4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吡咯啖-1-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡啖-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯啖-1-基甲基)吡咯啖-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基胺基)丙基]哌嗪-1-基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啖-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮；

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲醯胺；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-

5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基胺基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(二甲基胺基)丙基](甲基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](乙基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-甲基丙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(環戊基羰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基胺基)乙基]胺基}
苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧
啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌啶-3-甲醯胺；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺
基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2-甲基丙醯基)-2',3'-二氫-1'H-
螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[2'-(環丙基羧基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹
啉]-7'-基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-
e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙醯基)-2',3'-二氫-
1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶
并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-基胺基)咪
唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-3-羥基苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-
異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-
酮；

2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)-6-
(4-羥基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[2'-(環丙基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(丙-2-基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(2,7-二氫雜螺[3.5]壬-7-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺

基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基氧基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-侧氧基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-N-甲基甲烷磺酰胺；

4-{[6-(2-氯苯基)-5-侧氧基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N,N-二乙基苯磺酰胺；

2-{[2-(环丙基胺基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)胺基]-2,3-二氢-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(丙基胺基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(2-乙酯基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(甲基磺酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

7'-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-侧氧基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]

嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-甲基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲醯胺；

7'-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-(丙-2-基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲醯胺；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[6-(甲基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(吡咯啉-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基胺基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2-乙醯基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(環丙基羰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(羥基乙醯基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

7-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-磺醯胺；

2-[(2-乙醯基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(乙基磺酰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-({4-[(1-乙基磺基哌啶-4-基)胺基]苯基}胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[6-(甲基磺酰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](乙基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-

酮；

2-[(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-[(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮；

6-(2-氯苯基)-5-亞胺基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺；

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮；

6-(2-氯苯基)-5-亞胺基-N-(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺；

6-(3-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(3-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸；

2-[(4-溴苯基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(1,4-二氫雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,8-噻啉-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-{[3-氯-4-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮；

2-{[7-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}苯甲脒；

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4-丙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-[(2R)-2-甲基吡咯啉-1-基]乙基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮；及

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(6-甲基喹啉-2-基)乙基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮。

本發明化合物可含有呈R或S構型的不對稱取代碳原子，其中術語「R」及「S」如Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10中所定義。具有等量R構型及S構型的不對稱取代碳原子之化合物在此等原子處為外消旋。一種構型相較於另一種構型過量之原子指定為該構型過量，較佳過量約85%-90%，更佳過量約95%-99%且更佳過量大於約99%。因此，本發明意欲涵蓋外消旋混合物及其化合物之相對及絕對非對映異構體。

本發明化合物亦可含有呈E或Z構型之碳碳雙鍵或碳氮雙鍵，其中術語「E」表示較高級取代基在碳碳或碳氮雙鍵之對側，且術語「Z」表示較高級取代基在碳碳或碳氮雙鍵之同側，如由卡恩-英格爾-普雷洛格優先法則(Cahn-Ingold-Prelog Priority Rule)確定。本發明化合物亦可以「E」與「Z」異構體之混合物形式存在。

本發明化合物可以其他幾何異構體形式存在。舉例而言，本發明涵蓋由圍繞環烷基或雜環基團之取代基排列產生的各種幾何異構體及其混合物。圍繞環烷基或雜環的取代基稱作順式或反式構型。

本發明化合物亦可以互變異構體或其平衡混合物形式存在，其中化合物之質子自一個原子轉移至另一原子。互變異構體之實例包括(但不限於)酮-烯醇、酚-酮、肟-亞硝基、硝基-酸、亞胺-烯胺及其類似互變異構體。本發明之範疇預期包涵互變異構形式，即使可能僅描述一種互變異構形式。

本發明亦部分關於式(I)化合物之所有鹽。化合物鹽由於一或多個如下鹽特性可為有利的，諸如在不同溫度及濕度中之醫藥穩定性提高或在水中或其他溶劑中之溶解性適宜。若預期向患者投與(相較於例如用於活體外情形)鹽，則鹽較佳為醫藥學上可接受及/或生理學上相容。在本專利申請案中，術語「醫藥學上可接受」作為形容詞使用以意謂所修飾之名詞適用作醫藥產物或醫藥產物之一部分。醫藥學上可接受之鹽包括常用於形成鹼金屬鹽及形成游離酸或游離鹼之加成鹽的鹽。一般而言，此等鹽通常可藉由習知方法藉由使例如適當酸或鹼與本發明化合物反應來製備。

式(I)化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機或有機酸製備。通常適合之無機酸的實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適合有機酸一般包含例如脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類之有機酸。通常適合之有機酸的特定實例包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、羥基乙酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、杏仁酸鹽、思波酸鹽(雙羥萆酸鹽)、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、褐藻酸、 β -羥基丁

酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、2-萘磺酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

醫藥學上可接受之式(I)化合物之鹼加成鹽包括例如金屬鹽及有機鹽。較佳金屬鹽包括鹼金屬(第Ia族)鹽、鹼土金屬(第IIa族)鹽及其他生理學上可接受之金屬鹽。該等鹽可由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製成。較佳有機鹽可由胺(諸如緩血酸胺、二乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因)製成。鹼性含氮基團可用以下試劑四級銨化，諸如低碳烷基(C₁-C₆)鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基鹵化物(例如，苯甲基溴及苯乙基溴)及其他物質。

具有任何純度水準(包括純及實質上純)之式(I)化合物(及其鹽)屬於申請者之發明的範疇。在提及化合物/鹽/異構體時，術語「實質上純」意謂含有該化合物/鹽/異構體之製劑/組合物含有大於約85重量%化合物/鹽/異構體，較佳大於約90重量%化合物/鹽/異構體，較佳大於約95重量%化合

物/鹽/異構體，較佳大於約97重量%化合物/鹽/異構體且較佳大於約99重量%化合物/鹽/異構體。

化合物之製備

本發明化合物可藉由合成化學製程來製備，其實例展示於本文中。應瞭解，該等製程中步驟之次序可改變，試劑、溶劑及反應條件可替代特別提及之試劑、溶劑及反應條件，且視需要，易受攻擊之部分可進行保護及去保護。

C(O)OH部分之保護基包括(但不限於)乙醯氧基甲基、烯丙基、苯甲醯基甲基、苯甲基、苯甲氧基甲基、第三丁基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基、環丁基、環己基、環戊基、環丙基、二苯基甲基矽烷基、乙基、對甲氧基苯甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、甲基、甲基硫基甲基、萘基、對硝基苯甲基、苯基、正丙基、2,2,2-三氯乙基、三乙基矽烷基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三苯基甲基及其類似基團。

C(O)及C(O)H部分之保護基包括(但不限於)1,3-二氧基縮酮、二乙基縮酮、二甲基縮酮、1,3-二噻烷基縮酮、O-甲基肟、O-苯基肟及其類似基團。

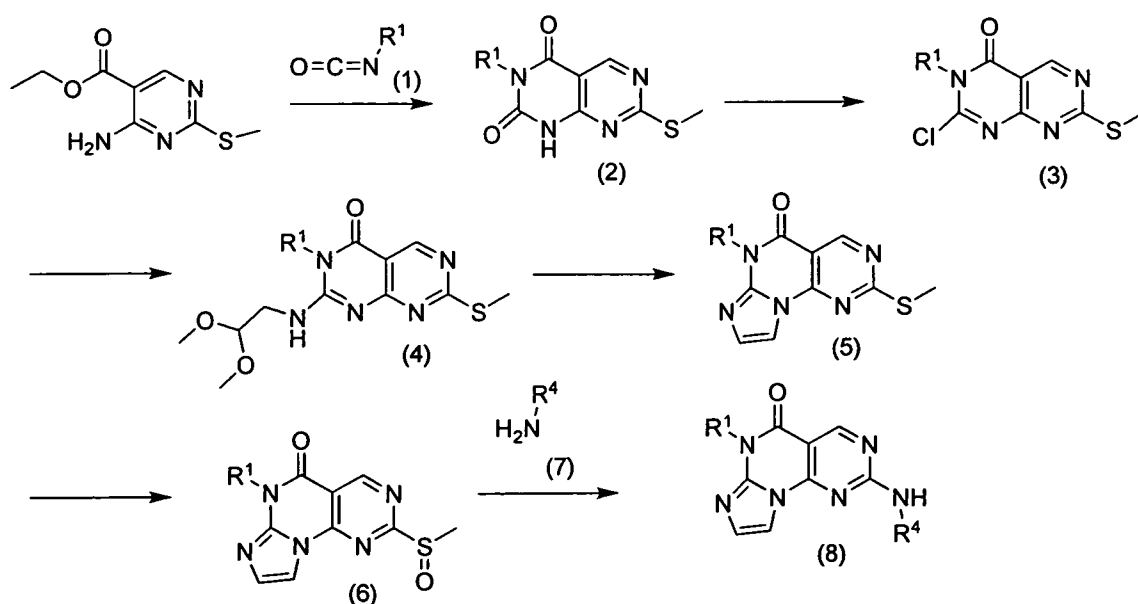
NH部分之保護基包括(但不限於)乙醯基、丙胺醯基、苯甲醯基、苯甲基(苯基甲基)、苯亞甲基、苯甲氧羰基(Cbz)、第三丁氧羰基(Boc)、3,4-二甲氧基苯甲氧羰基、二苯基甲基、二苯基磷醯基、甲醯基、甲烷磺醯基、對甲氧基苯甲氧羰基、苯基乙醯基、酞醯基、丁二醯基、三氯乙氧基羰基、三乙基矽烷基、三氯乙醯基、三甲基矽烷

基、三苯基甲基、三苯基矽烷基、對甲苯磺醯基及其類似基團。

OH及SH部分之保護基包括(但不限於)乙醯基、烯丙基、烯丙氧基羰基、苯甲氧基羰基(Cbz)、苯甲醯基、苯甲基、第三丁基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、3,4-二甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、1,1-二甲基-2-丙烯基、二苯基甲基、甲醯基、甲磺醯基、甲氧基乙醯基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、對甲氧基苯甲基、甲氧基羰基、甲基、對甲苯磺醯基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙基、三乙基矽烷基、三氟乙醯基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙基、三苯基甲基、2-(三苯基磷鎢基)乙氧基羰基及其類似基團。

流程

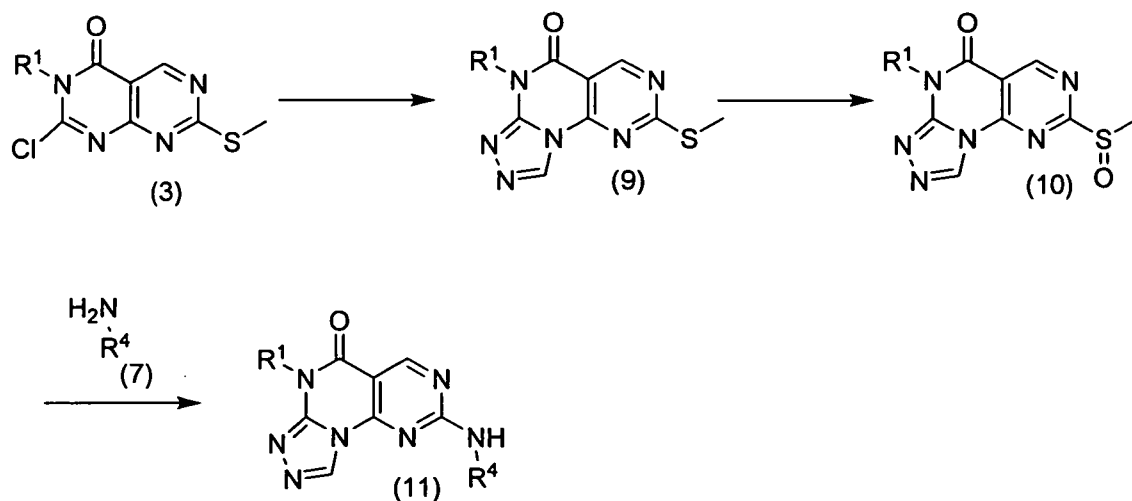
流程 1



如流程 1 所示，可使 4-胺基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-甲酸乙

酯(如 US 2005/0020590 所述製備)依序與鹼(諸如(但不限於)氫化鈉)及式(1)化合物(其中 R^1 如本文所述)反應, 提供式(2)化合物。通常在低溫下於溶劑(諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺)中執行反應。可在鹼(諸如(但不限於)N,N-二異丙基乙胺)存在下使式(2)化合物與氧氯化磷反應, 提供式(3)化合物。可在高溫下使 2,2-二甲氧基乙胺與式(3)化合物反應, 提供式(4)化合物。通常在溶劑(諸如(但不限於)乙腈)中執行反應。可使式(4)化合物與酸(諸如(但不限於)濃鹽酸)反應, 提供式(5)化合物。通常在高溫下於溶劑(諸如(但不限於)乙腈)中執行反應, 且可在單模微波爐中進行。式(6)化合物可藉由式(5)化合物與間氯過氧苯甲酸反應製備。通常在環境溫度下於溶劑(諸如(但不限於)二氯甲烷)中執行反應。可使式(6)化合物與式(7)化合物(其中 R^4 如本文所述)反應, 提供式(8)化合物, 其代表本發明化合物。通常在高溫下執行反應且可能不需要使用溶劑。

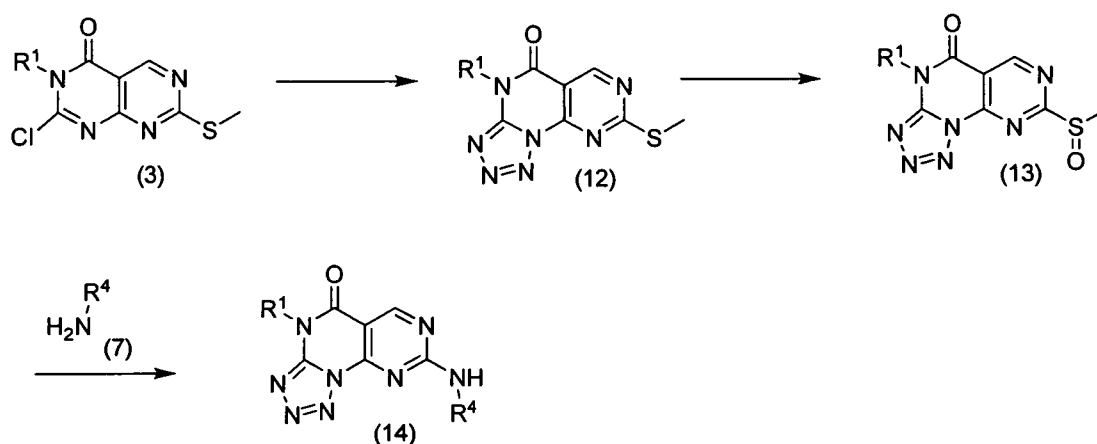
流程 2



可使式(3)化合物(其中 R^1 如本文所述)與甲醯肼反應, 提

供式(9)化合物。通常在高溫下於溶劑(諸如(但不限於)乙腈)中執行反應。另外，可在微波爐中執行反應。可使式(9)化合物與間氯過氧苯甲酸反應，提供式(10)化合物。通常在環境溫度下於溶劑(諸如(但不限於)二氯甲烷)中執行反應。可使式(10)化合物與式(7)化合物(其中 R^4 如本文所述)反應，提供式(11)化合物，其代表本發明化合物。通常在高溫下執行反應且可能不需要使用溶劑。

流程 3



如流程3所示，可使式(3)化合物(其中 R^1 如本文所述)與疊氮化鈉反應，提供式(12)化合物。通常在高溫下於溶劑(諸如(但不限於)N,N-二甲基甲醯胺)中執行反應。可使式(12)化合物與間氯過氧苯甲酸反應，提供式(13)化合物。通常在環境溫度下於溶劑(諸如(但不限於)二氯甲烷)中執行反應。可使式(13)化合物與式(7)化合物(其中 R^4 如本文所述)反應，提供式(14)化合物，其代表本發明化合物。通常在高溫下執行反應且可能不需要使用溶劑。

組合物

在另一態樣中，本發明提供調節人類及動物之激酶活性

的醫藥組合物，其通常含有式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑。

式(I)化合物可例如經頰、經眼、經口、以滲透方式、非經腸(肌肉內、腹膜內、胸骨內、靜脈內、皮下)、經直腸、局部、經皮、經陰道及動脈內以及藉由關節內注射、輸注及置於體內(諸如血管結構內)投與。

可在賦形劑存在或不存在下投與式(I)化合物。賦形劑包括(但不限於)囊封劑及添加劑，諸如吸收促進劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝液、塗佈劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、芳香劑、防腐劑、推進劑、釋放劑、殺菌劑、甜味劑、增溶劑、濕潤劑、其混合物及其類似物。

用於製備欲經口投與之包含式(I)化合物之組合物的賦形劑包括(但不限於)瓊脂、褐藻酸、氫氧化鋁、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、1,3-丁二醇、卡波姆(carbomer)、蓖麻油、纖維素、乙酸纖維素、可可脂、玉米澱粉、玉米油、棉籽油、交聯聚維酮(cross-povidone)、二酸甘油酯、乙醇、乙基纖維素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明膠、胚芽油、葡萄糖、甘油、落花生油、羥基丙基甲基纖維素、異丙醇、等滲性生理食鹽水、乳糖、氫氧化鎂、硬脂酸鎂、麥芽、甘露糖醇、單酸甘油酯、橄欖油、花生油、磷酸鉀鹽、馬鈴薯澱粉、聚維酮、丙二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)、紅花油、芝麻油、羧甲基纖維素鈉、磷酸鈉鹽、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇鈉、大豆油、硬脂

酸、反丁烯二酸硬脂基酯、蔗糖、界面活性劑、滑石、黃耆膠、四氫糠醇、三酸甘油酯、水、其混合物及其類似物。用於製備欲經眼或經口投與之包含式(I)化合物之組合物的賦形劑包括(但不限於)1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、脫水山梨糖醇脂肪酸酯、胚芽油、落花生油、甘油、異丙醇、橄欖油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油、水、其混合物及其類似物。用於製備欲以滲透方式投與之包含式(I)化合物之組合物的賦形劑包括(但不限於)氯氟烴、乙醇、水、其混合物及其類似物。用於製備欲非經腸投與之包含式(I)化合物之組合物的賦形劑包括(但不限於)1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、落花生油、脂質體、油酸、橄欖油、花生油、林格氏溶液、紅花油、芝麻油、大豆油(U.S.P.)或等滲性氯化鈉溶液、水、其混合物及其類似物。用於製備欲經直腸或經陰道投與之包含式(I)化合物之組合物的賦形劑包括(但不限於)可可脂、聚乙二醇、蠟、其混合物及其類似物。

本發明之醫藥組合物及方法可另外包含本文所述之通常應用於治療上述病理學病狀之其他治療活性化合物。

使用方法

在另一態樣中，本發明提供使用本發明之化合物或組合物治療或預防哺乳動物之涉及激酶介導、過度表現或調節異常的疾病或病狀的方法。詳言之，本發明化合物預期可用於治療表現蛋白質激酶(諸如任何或所有wee-1家族成員)之疾病或病狀。

在一組實施例中，人類或其他動物之可用激酶抑制劑治療的疾病及病狀包括(但不限於)聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病(單核細胞性、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前骨髓細胞性)、急性t細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓細胞性(顆粒球性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常變化(增殖異常及化生)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多、尤因氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝腫瘤、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及未霍奇金氏(non-Hodgkin's))、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性病徵及過度增殖病徵、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病徵、白血病、淋巴瘤、髓性癌、神經管母細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、非小細胞肺癌、少枝膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳突狀腺癌、乳突狀癌、松

果腺瘤、真性紅血球增多、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌及韋爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)。

在一組實施例中，人類或其他動物之可用激酶抑制劑治療的疾病及病狀包括(但不限於)缺乏p53蛋白之腫瘤。p53蛋白為人類之由TP53基因編碼之腫瘤抑制蛋白。p53蛋白調節細胞週期，因此充當參與預防癌症之腫瘤抑制劑。抑制Wee1激酶使腫瘤細胞、尤其由於缺乏p53蛋白而缺失G₁期檢查點的腫瘤對DNA損傷及/或細胞週期擾動敏感。

Wee1表現缺失及其與缺乏p53蛋白如何相關之論述可見於*Annual Review of Biochemistry*, 2004, 73:39-85中。

p53基因及人類腫瘤類型中包含突變可見於*Nature*, 1989, 342:705-708中。

缺乏Wee1激酶及p53之腫瘤細胞的論述可見於*Molecular Cancer Therapy*, 2009, 8:11中。

p53及Wee1激酶及抗癌療法之論述可見於*BMC Cancer* 2006, 6:292中。

缺乏Wee1激酶及p53之腫瘤細胞的論述可見於*Current Clinical Pharmacology*, 2010, 5:186-191中。

本發明方法通常涉及投與需要治療性處理之個體有效量

之式(I)化合物。式(I)化合物之治療有效量取決於治療接受者、所治療之疾病及其嚴重性、包含該化合物之組合物、投藥時間、投藥途徑、治療持續時間、效能、清除速率及是否共投與另一藥物。以單次劑量或分次劑量每天投與患者的用於製備組合物之式(I)化合物之量為每公斤體重約0.03 mg至約200 mg。單次劑量組合物含有此等量或其次倍數(submultiple)之組合。

組合療法

本發明另外提供使用本發明之化合物或組合物與一或多種其他活性劑之組合的方法。

預期式(I)化合物適合與以下藥劑一起使用且與一或多種此等藥劑組合使用：烷化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝物、抗有絲分裂劑、抗增殖劑、抗病毒劑、極光激酶(aurora kinase)抑制劑、細胞凋亡促進劑(例如 Bcl-xL、Bcl-w及 Bfl-1)抑制劑、死亡受體路徑活化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE(雙特異性T細胞接合劑(T cell Engager))抗體、抗體藥物結合物、生物反應調節劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、DVD、白血病毒致癌基因同源物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、激素療法、免疫藥物、細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)之抑制劑、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、Jak2抑制劑、哺乳動物之雷帕黴素抑制劑標靶(mammalian target of rapamycin inhibitor)、微

RNA、調節活化有絲分裂促進劑之細胞外信號的激酶之抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇消炎藥(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑化學治療劑、保羅樣激酶(polo-like kinase, Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、蛋白體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪胺酸激酶抑制劑、類視黃素/維生素D類似物(deltoid)、植物鹼、小型抑制性核糖核酸(siRNA)、拓撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑及其類似物。

BiTE抗體為藉由同時結合T細胞與癌細胞來引導T細胞攻擊癌細胞之雙特異性抗體。隨後T細胞攻擊標靶癌細胞。BiTE抗體之實例包括阿達木單抗(adecatumumab)(Micromet MT201)、布林莫單抗(blinatumomab)(Micromet MT103)及其類似物。在不受理論限制的情況下，T細胞引發標靶癌細胞凋亡之機制之一為藉由胞外分泌溶解細胞之顆粒組分，包括穿孔素及顆粒酶B。在此方面，Bcl-2已展示可削弱穿孔素與顆粒酶B二者所誘導之細胞凋亡。此等資料顯示抑制Bcl-2可提高T細胞靶向癌細胞時所引發的細胞毒性作用(V.R. Sutton, D.L. Vaux及J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783)。

siRNA為具有內源RNA鹼基或經化學修飾之核苷酸的分子。該等修飾不會消除細胞活性，反而提高穩定性及/或提高細胞效能。化學修飾之實例包括硫代磷酸酯基、2'-去氧核苷酸、含有2'-OCH₃之核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其組合及其類似物。

siRNA可具有不同長度(例如10-200 bp)及結構(例如髮夾狀、單/雙股、突起、缺口/間隙、錯配)且在細胞中經加工而提供活性基因沉默。雙股siRNA(dsRNA)可在各股上具有相同數目之核苷酸(鈍端)或具有不對稱末端(突出物)。具有1-2個核苷酸之突出物可存在於有義股及/或反義股上，以及存在於既定股之5'末端及/或3'末端上。

多價結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白。多價結合蛋白經工程改造而具有三個或三個以上抗原結合位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白」意謂能夠結合兩個或兩個以上相關或不相關標靶之結合蛋白。雙可變域(DVD)結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之四價或多價結合蛋白。該等DVD可具單特異性(亦即能夠結合一種抗原)或多特異性(亦即能夠結合兩種或兩種以上抗原)。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽的DVD結合蛋白稱作DVD Ig。DVD Ig每一半均包含重鏈DVD多肽、輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。各結合位點包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中每個抗原結合位點總計6個CDR參與抗原結合。多特異性DVD包括結合DLL4及VEGF、或C-met及EGFR、或ErbB3及EGFR之DVD結合蛋白。

烷化劑包括六甲蜜胺(altretamine)、AMD-473、AP-5280、阿帕茲酮(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、布洛利辛(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine, BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、

CLORETAZINE[®](拉莫司汀(laromustine)、VNP 40101M)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(decarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥N-氧化物、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、TREANDA[®](苯達莫司汀)、曲奧舒凡(treosulfan)、曲磷胺(rofosfamide)及其類似物。

血管生成抑制劑包括內皮特異性受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)抑制劑、凝血栓蛋白類似物、血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑及其類似物。

抗代謝物包括 ALIMTA[®](培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、LY231514、MTA)、5-阿紮胞苷(5-azacitidine)、XELODA[®](卡西他濱(capecitabine))、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT[®](克拉曲濱(cladribine))、克羅拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosphate)、胞嘧啶阿拉伯糖(cytosine arabinoside)、地西他濱(decitabine)、去鐵胺(deferoxamine)、

去氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲鹽胺)、依諾他濱(enocitabine)、乙炔胞苷(ethnlylcytidine)、氟達拉濱(fludarabine)、單獨或與甲鹽四氫葉酸(leucovorin)組合之5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))、羥基脲(hydroxyurea)、ALKERAN®(美法侖)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、6-巯嘌呤核糖苷、甲胺喋呤(methotrexate)、黴酚酸(mycophenolic acid)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鹽、培利曲索(pelitrexol)、噴司他汀(pentostatin)、雷替曲塞(raltitrexed)、病毒唑(Ribavirin)、三安平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、S-1、噻唑呋林(tiazofurin)、喃氟啉(tegafur)、TS-1、阿糖腺苷(vidarabine)、UFT及其類似物。

抗病毒劑包括利托那韋(ritonavir)、羥氯奎(hydroxychloroquine)及其類似物。

極光激酶抑制劑包括ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、極光A特異性激酶抑制劑、極光B特異性激酶抑制劑及全極光激酶抑制劑及其類似物。

Bcl-2蛋白抑制劑包括AT-101((-)-棉子酚)、GENASENSE®(G3139或奧利默森(oblimersen)(靶向Bcl-2之反義寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲鹽基)-4-(((1R)-3-(二甲基胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺鹽胺)(ABT-737)、N-

(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺 (ABT-263)、GX-070(奧巴拉西(obatoclastax))及其類似物。

Bcr-Abl 激酶抑制劑包括 DASATINIB[®](BMS-354825)、GLEEVEC[®](伊馬替尼(imatinib))及其類似物。

CDK 抑制劑包括 AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫比瑞多(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、斯立西利(seliciclib)(CYC-202、R-羅斯維汀(R-roscovitine))、ZK-304709及其類似物。

COX-2 抑制劑包括 ABT-963、ARCOXIA[®](依託昔布(etoricoxib))、BEXTRA[®](伐地昔布(valdecoxib))、BMS347070、CELEBREX[®](塞來昔布(celecoxib))、COX-189(羅美昔布(lumiracoxib))、CT-3、DERAMAXX[®](德拉昔布(deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依託昔布)、NS-398、帕瑞昔布(parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX[®](羅非昔布(rofecoxib))及其類似物。

EGFR 抑制劑包括 ABX-EGF、抗 EGFR 免疫脂質體、EGF 疫苗、EMD-7200、ERBITUX[®](西妥昔單抗(cetuximab))、HR3、IgA 抗體、IRESSA[®](吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA[®](埃羅替尼(erlotinib)或 OSI-774)、TP-38、EGFR 融合蛋

白、TYKERB[®](拉帕替尼(lapatinib))及其類似物。

ErbB2受體抑制劑包括CP-724-714、CI-1033(卡拉替尼(canertinib))、HERCEPTIN[®](曲妥珠單抗(trastuzumab))、TYKERB[®](拉帕替尼)、OMNITARG[®](2C4，帕妥珠單抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(洛那法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗HER/2neu雙特異性抗體、B7.her2IgG3、AS HER2三功能雙特異性抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1及其類似物。

組蛋白去乙酰酶抑制劑包括縮肽、LAQ-824、MS-275、曲泊辛(trapoxin)、辛二醯苯胺異羧肟酸(SAHA)、TSA、丙戊酸及其類似物。

HSP-90抑制劑包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格爾德黴素(geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB[®](針對HSP-90之人類重組抗體)、NCS-683664、PU24Fc1、PU-3、根赤殼菌素(radicalcol)、SNX-2112、STA-9090 VER49009及其類似物。

細胞凋亡蛋白抑制劑之抑制劑包括HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242及其類似物。

抗體藥物結合物包括抗CD22-MC-MMAF、抗CD22-MC-MMAE、抗CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am、SGN-35、SGN-75及其類似物。

死亡受體路徑活化劑包括 TRAIL，靶向 TRAIL 或死亡受體（例如 DR4 及 DR5）之抗體或其他藥劑，諸如阿撲單抗 (Apomab)、康納木單抗 (conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145(來沙木單抗 (lexatumumab))、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762 及曲妥珠單抗。

驅動蛋白抑制劑包括 Eg5 抑制劑，諸如 AZD4877、ARRY-520；CENPE 抑制劑，諸如 GSK923295A；及其類似物。

JAK-2 抑制劑包括 CEP-701(來沙替尼 (lesaurtinib))、XL019 及 INCB018424 及其類似物。

MEK 抑制劑包括 ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059 及其類似物。

mTOR 抑制劑包括 AP-23573、CCI-779、依維莫司 (everolimus)、RAD-001、雷帕黴素、替羅莫司 (temsirolimus)、ATP 競爭性 TORC1/TORC2 抑制劑 (包括 PI-103、PP242、PP30、托林 (Torin)1) 及其類似物。

非類固醇消炎藥包括 AMIGESIC[®](雙水楊酸酯 (salsalate))、DOLOBID[®](二氟尼柳 (diflunisal))、MOTRIN[®](布洛芬 (ibuprofen))、ORUDIS[®](酮洛芬 (ketoprofen))、RELAFEN[®](萘丁美酮 (nabumetone))、FELDENE[®](吡羅昔康 (piroxicam))、布洛芬乳膏、ALEVE[®](萘普生 (naproxen)) 及 NAPROSYN[®](萘普生)、VOLTAREN[®](雙氯芬酸 (diclofenac))、INDOCIN[®](吲哚美辛 (indomethacin))、CLINORIL[®](舒林酸 (sulindac))、TOLECTIN[®](托美丁 (tolmetin))、LODINE[®](依託度酸

(etodolac))、TORADOL[®](酮洛酸(ketorolac))、DAYPRO[®](奧沙普嗪(oxaprozin))及其類似物。

PDGFR抑制劑包括C-451、CP-673、CP-868596及其類似物。

鉑化學治療劑包括順鉑(cisplatin)、ELOXATIN[®](奧沙利鉑(oxaliplatin))、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、PARAPLATIN[®](卡鉑(carboplatin))、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)及其類似物。

保羅樣激酶抑制劑包括BI-2536及其類似物。

磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑包括渥曼青黴素(wortmannin)、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765及其類似物。

凝血栓蛋白類似物包括ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1及其類似物。

VEGFR抑制劑包括AVASTIN[®](貝伐單抗(bevacizumab))、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME[™](抑制血管生成之核糖核酸酶(Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.)及Chiron (Emeryville, CA)))、阿西替尼(axitinib)(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(哌加他尼(pegaptamib))、NEXAVAR[®](索拉非尼(sorafenib)、BAY43-9006)、帕唑帕尼(pazopanib)(GW-786034)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT[®](舒尼替尼(sunitinib)、SU-11248)、VEGF捕獲劑、ZACTIMA[™](凡德

他尼 (vandetanib)、ZD-6474)、GA101、奧發圖母單抗 (ofatumumab)、ABT-806(mAb-806)、ErbB3特異性抗體、BSG2特異性抗體、DLL4特異性抗體及C-met特異性抗體及其類似物。

抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星 (aclarubicin)、放線菌素 D (actinomycin D)、胺柔比星 (amrubicin)、脂質體蒽環黴素 (annamycin)、阿德力黴素 (adriamycin)、BLENOXANE[®] (博萊黴素 (bleomycin))、道諾黴素 (daunorubicin)、CAELYX[®] 或 MYOCET[®] (脂質體小紅莓 (liposomal doxorubicin))、依沙黴素 (elsamitrucin)、表柔比星 (epirubicin)、格拉比星 (glarbuicin)、ZAVEDOS[®] (依達比星 (idarubicin))、絲裂黴素 C (mitomycin C)、奈莫柔比星 (nemorubicin)、新制癌菌素 (neocarzinostatin)、培洛黴素 (peplomycin)、吡柔比星 (pirarubicin)、蝴蝶黴素 (rebeccamycin)、司替拉姆 (stimalamer)、鏈佐星 (streptozocin)、VALSTAR[®] (伐柔比星 (valrubicin))、淨司他汀 (zinostatin) 及其類似物。

拓撲異構酶抑制劑包括阿柔比星、9-胺基喜樹鹼 (9-aminocamptothecin)、胺萘非特 (amonafide)、安吖啶 (amsacrine)、貝克卡林 (becatecarin)、貝洛替康 (belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR[®] (伊立替康鹽酸鹽 (irinotecan hydrochloride))、喜樹鹼 (camptothecin)、CARDIOXANE[®] (右雷佐生 (dexrazoxine))、二氟替康 (diflomotecan)、艾特卡林 (edotecarin)、ELLENC[®] 或 PHARMORUBICIN[®] (表柔比星 (epirubicin))、依託泊苷 (etoposide)、依喜替康

(exatecan)、10-羥喜樹鹼、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奧拉熱星(orathecin)、吡柔比星(pirarbucin)、派蒽醌(pixantrone)、魯比特康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、SN-38、塔呋泊苷(tafluposide)、拓朴替康(topotecan)及其類似物。

抗體包括 AVASTIN[®](貝伐單抗)、CD40 特異性抗體、chTNT-1/B、地諾單抗(denosumab)、ERBITUX[®](西妥昔單抗(cetuximab))、HUMAX-CD4[®](紫木單抗(zanolimumab))、IGF1R 特異性抗體、林妥珠單抗(lintuzumab)、PANOREX[®](依決洛單抗(edrecolomab))、RENCAREX[®](WX G250)、RITUXAN[®](利妥昔單抗(rituximab))、替西單抗(ticilimumab)、曲妥珠單抗(trastuzimab)、I型及II型CD20抗體及其類似物。

激素治療劑包括 ARIMIDEX[®](阿那曲唑(anastrozole))、AROMASIN[®](依西美坦(exemestane))、阿佐昔芬(arzoxifene)、CASODEX[®](比卡魯胺(bicalutamide))、CETROTIDE[®](西曲瑞克(cetrorelix))、地加瑞克(degarelix)、地洛瑞林(deslorelin)、DESOPAN[®](曲洛司坦(trilostane))、地塞米松(dexamethasone)、DROGENIL[®](氟他胺(flutamide))、EVISTA[®](雷洛昔芬(raloxifene))、AFEMA[™](法屈唑(fadrozole))、FARESTON[®](托瑞米芬(toremifene))、FASLODEX[®](氟維司群(fulvestrant))、FEMARA[®](來曲唑(letrozole))、福美司坦(formestane)、糖皮質激素、HECTOROL[®](度骨化醇(doxercalciferol))、RENAGEL[®](碳

酸司維拉姆(sevelamer carbonate)、拉索昔芬(lasofexifene)、醋酸亮丙立德(leuprolide acetate)、MEGACE[®](甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX[®](米非司酮(mifepristone))、NILANDRON[™](尼魯米特(nilutamide))、NOLVADEX[®](檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate))、PLENAXIS[™](阿倍瑞克(abarelix))、潑尼松(prednisone)、PROPECIA[®](非那雄安(finasteride))、利洛司坦(rilostane)、SUPREFACT[®](布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR[®](促黃體激素釋放激素(LHRH))、VANTAS[®](組胺瑞林植入物(Histrelin implant))、VETORYL[®](曲洛司坦或莫達司坦(modrastane))、ZOLADEx[®](福司瑞林(fosreltin))、戈舍瑞林(goserelin))及其類似物。

維生素 D 類似物及類視黃素包括西奧骨化醇(seocalcitol)(EB1089、CB1093)、來沙骨化三醇(lexacalcitrol)(KH1060)、芬維 A 胺(fenretinide)、PANRETIN[®](亞利崔托寧(aliretinoin))、ATRAGEN[®](脂質體維甲酸(liposomal tretinoin))、TARGRETIN[®](貝沙羅汀(bexarotene))、LGD-1550及其類似物。

PARP抑制劑包括ABT-888(維利帕尼(veliparib))、奧拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231及其類似物。

植物鹼包括(但不限於)長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及其類似物。

蛋白酶體抑制劑包括VELCADE[®](硼替佐米(bortezomib))、

MG132、NPI-0052、PR-171及其類似物。

免疫藥物之實例包括干擾素及其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、ACTIMMUNE[®](干擾素 γ -1b)或干擾素 γ -n1、及其組合及其類似物。其他藥劑包括ALFAFERONE[®](IFN- α)、BAM-002(經氧化穀胱甘肽)、BEROMUN[®](他索那明(tasonermin))、BEXXAR[®](托西莫單抗(tositumomab))、CAMPATH[®](阿倫單抗(alemtuzumab))、CTLA4(細胞毒性淋巴細胞抗原4)、達卡巴嗪、地尼介白素(denileukin)、依帕珠單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE[®](來格司亭(lenograstim))、香菇多糖(lentinan)、白血球 α 干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010(抗CTLA-4)、黑色素瘤疫苗、米妥莫單抗(mitumomab)、莫拉司亭(molgramostim)、MYLOTARG[™](吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin))、NEUPOGEN[®](非格司亭(filgrastim))、OncoVAC-CL、OVAREX[®](歐加單抗(oregovomab))、噴妥莫單抗(pemtumomab)(Y-muHMFG1)、PROVENGE[®](西普樂塞-T(sipuleucel-T))、沙加司亭(sargaramostim)、西佐非蘭(sizofilan)、替西介白素(teceleukin)、THERACYS[®](卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、烏苯美司(ubenimex)、VIRULIZIN[®](immunotherapeutic, Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(Specific Substance of Maruyama(SSM))、WF-10(四氯十氧化物(TCDO))、PROLEUKIN[®](阿地介白素(aldesleukin))、ZADAXIN[®](胸腺法新(thymalfasin))、ZENAPAX[®](達利珠

單抗 (daclizumab))、ZEVALIN[®](90Y-替坦伊莫單抗 (90Y-Ibritumomab tiuxetan))及其類似物。

生物反應調節劑為調節活生物體之防禦機制或組織細胞之生物反應(諸如存活、生長或分化)以使活有機體或組織細胞具有抗腫瘤活性的藥劑，且包括雲芝多醣(krestin)、香菇多糖、西佐喃(sizofiran)、畢西巴尼(picibanil)、PF-3512676(CpG-8954)、烏苯美司及其類似物。

嘧啶類似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷 C(Arabinoside C))、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、FLUDARA[®](氟達拉濱)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氟尿苷(floxuridine)、GEMZAR[®](吉西他濱)、TOMUDEX[®](雷替曲賽)、TROXATYL[™](三乙醯尿苷曲沙他濱(triacetyluridine troxacitabine))及其類似物。

嘌呤類似物包括 LANVIS[®](硫鳥嘌呤(thioguanine))及 PURI-NETHOL[®](巯基嘌呤)。

抗有絲分裂劑包括巴他布林(batabulin)、埃博黴素 D(epothilone D)(KOS-862)、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS 247550)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、TAXOTERE[®](多西他賽(docetaxel))、PNU100940(109881)、帕妥匹隆(patupilone)、XRP-9881(拉羅他賽(larotaxel))、長春氟寧(vinflunine)、ZK-EPO(合成埃博黴素)及其類似物。

泛素連接酶抑制劑包括MDM2抑制劑(諸如努特林(nutlin))、NEDD8抑制劑(諸如MLN4924)及其類似物。

本發明化合物亦可用作增強放射療法功效之放射增敏劑。放射療法之實例包括外束放射療法、遠距療法、近接療法及密封源放射療法、非密封源放射療法及其類似療法。

另外，式(I)化合物可與如下其他化學治療劑組合，諸如 ABRAXANE™(ABI-007)、ABT-100(法呢基轉移酶抑制劑)、ADVEXIN®(Ad5CMV-p53 疫苗)、ALTOCOR®或 MEVACOR®(洛伐他汀(lovastatin))、AMPLIGEN®(poly I:poly C12U，合成RNA)、APTOSYN®(依昔舒林(exisulind))、AREDIA®(帕米膦酸(pamidronic acid))、阿加拉濱(arglabin)、L-天冬醯胺酶、阿他美坦(atamestane)(1-甲基-3,17-二酮-雄甾-1,4-二烯)、AVAGE®(他紮羅汀(tazarotene))、AVE-8062(康普瑞汀(combrestatin)衍生物)、BEC2(mitumomab)、惡病質素或卡赤辛(cachexin)(腫瘤壞死因子)、坎瓦辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC®(癌症疫苗)、CELEUK®(西莫介白素)、CEPLENE®(組胺二鹽酸鹽)、CERVARIX®(人類乳突狀瘤病毒疫苗)、CHOP®(C：CYTOXAN®(環磷醯胺)；H：ADRIAMYCIN®(羥基小紅莓)；O：長春新鹼(ONCOVIN®)；P：潑尼松)、CYPAT™(乙酸環妊酮)、康普瑞汀A4P、DAB(389)EGF(經由His-Ala連接子與人類表皮生長因子融合的白喉毒素之催化及易位域)或TransMID-107R™(白喉毒素)、達卡巴嗪、放線菌素、5,6-二甲基吡啶酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶、EVIZON™(乳酸角鯊胺)、DIMERICINE®(T4N5脂質體洗

劑)、迪斯德莫來(discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依喜替康(exatecan mesylate))、恩雜他瑞(enzastaurin)、EPO906(埃博黴素B(epithilone B))、GARDASIL[®](四價人類乳突狀瘤病毒(6、11、16、18型)重組疫苗)、GASTRIMMUNE[®]、GENASENSE[®]、GMK(結合神經結醣脂之疫苗)、GVAX[®](前列腺癌疫苗)、鹵夫酮(halofuginone)、組胺瑞林(histerelin)、羥基碳醯胺、伊班膦酸(ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(介白素13與假單胞菌屬外毒素之重組蛋白)、IL-13-假單胞菌外毒素、干擾素 α 、干擾素 γ 、JUNOVAN[™]或MEPACT[™](米伐木肽(mifamurtide))、洛那法尼(lonafarnib)、5,10-亞甲基四氫葉酸、米替福新(miltefosine)(十六烷基磷酸膽鹼)、NEOVASTAT[®](AE-941)、NEUTREXIN[®](葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate))、NIPENT[®](噴司他汀)、ONCONASE[®](核糖核酸酶)、ONCOPHAGE[®](黑色素瘤疫苗治療)、ONCOVAX[®](IL-2疫苗)、ORATHECIN[™](魯比特康)、OSIDEM[®](基於抗體之細胞藥物)、OVAREX[®] MAb(鼠類單株抗體)、太平洋紫杉醇、PANDIMEX[™](來自人參之苷元皂素，包含20(S)原人參萜二醇(aPPD)及20(S)原人參萜三醇(aPPT))、盤尼圖單抗(panitumumab)、PANVAC[®]-VF(研究用癌症疫苗)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG干擾素A、苯妥帝爾(phenoxodiol)、丙卡巴肼(procarbazine)、瑞馬司他(rebimastat)、REMOVAB[®](卡妥瑪單抗(catumaxomab))、REVLIMID[®](來那度胺(lenalidomide))、RSR13(乙丙昔羅

(efaproxiral))、SOMATULINE[®] LA(蘭瑞肽(lanreotide))、SORIATANE[®](阿曲汀(acitretin))、星形孢菌素(staurosporine)(星狀孢鏈黴菌(*Streptomyces staurospores*))、他波司他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN[®](貝沙羅汀(bexarotene))、TAXOPREXIN[®](DHA-太平洋紫杉醇)、TELCYTA[®](康福胺(canfosfamide), TLK286)、特米芬尼(temilifene)、TEMODAR[®](替莫唑胺)、特斯芬尼(tesmilifene)、沙力度胺、THERATOPE[®](STn-KLH)、噻密太(thymitaq)(2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-側氧基-5-(4-吡啶基硫基)喹唑啉二鹽酸鹽)、TNFERADE[™](腺載體：含有腫瘤壞死因子 α 之基因的DNA載體)、TRACLEER[®]或ZAVESCA[®](波生坦(bosentan))、維甲酸(tretinoin)(蕾婷-A(Retin-A))、漢防己鹼(tetrandrine)、TRISENOX[®](三氧化二砷)、VIRULIZIN[®]、奧克蘭(ukrain)(來自白屈菜植物之生物鹼的衍生物)、維他欣(vitaxin)(抗 $\alpha\beta 3$ 抗體)、XCYTRIN[®](莫特沙芬釐(motexafin gadolinium))、XINLAY[™](阿曲生坦(atrasentan))、XYOTAX[™](聚穀胺酸紫杉醇(paclitaxel poliglumex))、YONDELIS[®](曲貝替定(trabectedin))、ZD-6126、ZINECARD[®](右雷佐生(dexrazoxane))、ZOMETA[®](唑來膦酸(zolendronic acid))、左柔比星及其類似物。

實例

實例 1

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 1A

3-(2-氯苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-
二酮

在 0°C 下向 4-胺基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯 (20.0 g, 94 mmol, US 2005/0020590) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (700 mL) 中之溶液中添加 NaH (5.26 g, 131 mmol)。10 分鐘後，向混合物逐滴添加 1-氯-2-異氰酸酯基苯 (15.9 mL, 131 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌 6 小時。用鹽水 (200 mL) 及水 (1000 mL) 稀釋反應混合物且用乙醚 (700 mL 2×) 萃取。用 5% 檸檬酸酸化水層 (直至 pH=4-5)，用鹽水處理且用乙酸乙酯 (2×) 萃取。用水 (2×) 洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮以移除大多數溶劑。過濾混合物，用冷乙酸乙酯洗滌固體且烘乾，得到標題化合物。

實例 1B

2-氯-3-(2-氯苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

在 90°C 下加熱實例 1A (15.9 g, 49.6 mmol) 於 POCl₃ (55 mL, 590 mmol) 及二異丙基乙胺 (55 mL, 315 mmol) 中之混合物 1.5 小時。濃縮反應混合物。用冰及飽和 NaHCO₃ 小心地處理殘餘物，隨後用乙酸乙酯萃取。過濾懸浮於兩個層中之不溶性物質，用乙醚及水洗滌且烘乾，得到標題化合物。分離濾液中之兩個層。用乙酸乙酯洗滌水層。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮且用乙酸乙酯/乙醚濕磨 (兩次)，提供額外標題化合物。

實例 1C

3-(2-氯苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)嘧啶
并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

在 80°C 下加熱 2,2-二甲氧基乙胺(0.744 g, 7.08 mmol)及實例 1B(1.20 g, 3.54 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物 40 分鐘。濃縮混合物，用 NaHCO₃ 處理且用乙酸乙酯(2×)萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 1D

4-(2-Chloro-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環
戊二烯并[a]萘-5-酮

用濃 HCl(0.10 mL)處理實例 1C(0.558 g)於乙腈(8 mL)中之溶液。在 Biotage 微波反應器中在 160°C 下加熱混合物 15 分鐘。移除溶劑。用飽和 NaHCO₃ 處理殘餘物且用乙酸乙酯(2×)萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮，且在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(4:6至3:7)溶離純化，得到標題化合物。

實例 1E

4-(2-氯-苯基)-8-甲烷亞磺醯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環
戊二烯并[a]萘-5-酮

攪拌間氯過氧苯甲酸(0.502 g, 2.24 mmol)及實例 1D(0.700 g, 2.04 mmol)於 CH₂Cl₂(40 mL)中之混合物 2 小時。用 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液及飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 1F

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

預混合實例 1E(45.0 mg, 0.125 mmol)及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(52.6 mg, 0.275 mmol)之混合物且在 90°C 下在小瓶中加熱 1 小時。冷卻後，用飽和 NaHCO₃/鹽水處理殘餘物且用乙酸乙酯(2×)萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮且藉由逆相 HPLC 在 Zorbax RX-C18 管柱(250×21.2 mm, 7 μm 粒徑)上以 15 毫升/分鐘之流速使用歷經 48 分鐘之 15% 至 100% 甲醇:0.1% 三氟乙酸水溶液之梯度純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.97 (s, 3 H), 3.08 (t, *J*=11.60 Hz, 2 H), 3.22-3.34 (m, 2 H), 3.61 (d, *J*=11.90 Hz, 2 H), 3.84 (d, *J*=12.51 Hz, 2 H), 6.95-7.17 (m, 3 H), 7.47-7.64 (m, 3 H), 7.64-7.88 (m, 4 H), 9.06 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 487.3 (M+H)⁺。

實例 2

2-苯胺基-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(70.0 mg, 0.195 mmol)及苯胺(39.1 μl, 0.428 mmol)之混合物 1 小時。冷卻後，用飽和 NaHCO₃/鹽水處理殘餘物且用乙酸乙酯(2×)萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯

(8:2 至 7:3) 溶離純化，得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.08 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.14 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J=7.63$ Hz, 2 H), 7.54-7.59 (m, 2 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.79-7.90 (m, 3 H), 9.14 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 389.2 (M+H) $^+$ 。

實例 3

6-(2-氯苯基)-2-(吡啶-4-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 100°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E (60.0 mg, 0.167 mmol) 及吡啶-4-胺 (34.5 mg, 0.367 mmol) 之混合物 3 小時。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化粗化合物，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.18 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.50-7.68 (m, 3 H), 7.69-7.80 (m, 1 H), 8.13 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 8.75 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 9.41 (s, 1 H), 12.11 (s, 1 H)。MS (APCI $^+$) m/z 390.2 (M+H) $^+$ 。

實例 4

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 4，但用 2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺 (WO 2009/151997) 替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

0.97-1.60 (m, 4 H), 3.09 (s, 3 H), 3.26 (d, $J=13.12$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J=12.21$ Hz, 1 H), 4.46-4.59 (m, 1 H), 4.72 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.52-7.61 (m, 3 H), 7.66-7.71 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 484.2 (M+H)⁺ 。

實例 5

6-(2-氯苯基)-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基胺基)咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 5，但用 5,6,7,8-四氫萘-2-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.63-1.90 (m, 4 H), 2.63-2.89 (m, 4 H), 7.05-7.12 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 4 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.69-7.75 (m, 2 H), 9.10 (s, 1 H), 10.64 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 443.3 (M+H)⁺ 。

實例 6

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E (60.0 mg, 0.167 mmol) 及 3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (65.4 mg, 0.342 mmol) 之混合物 40 分鐘。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化粗化合物，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.98 (s, 3 H), 3.11 (t, $J=12.51$ Hz, 2 H), 3.25-3.34 (m, 2 H), 3.63 (d, $J=11.60$ Hz, 2 H), 3.89 (d,

$J=13.12$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J=7.02$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 7.26-7.48 (m, 3 H), 7.53-7.61 (m, 3 H), 7.65-7.72 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 487.3 (M+H)⁺ 。

實例 7

6-(2-氯苯基)-2-[(4-環己基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶
并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 2 所述製備實例 7，但用 4-環己基苯胺替代苯胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35-1.50 (m, 4 H), 1.70-1.81 (m, 2 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 2.46-2.60 (m, 1 H), 7.08 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.46-7.51 (m, 3 H), 7.56-7.66 (m, 3 H), 7.71 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 471.3 (M+H)⁺ 。

實例 8

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 8，但用 4-(哌啶-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55-1.74 (m, 2 H), 1.79-1.98 (m, 4 H), 3.33-3.57 (m, 4 H), 7.10 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.53-7.61 (m, 4 H), 7.62-7.66 (m, 1 H), 7.72 (dd, $J=7.48, 1.98$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H), 9.16 (s, 1 H), 10.91 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 472.3 (M+H)⁺ 。

實例 9

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 9，但用 4-(吡咯啉-1-基甲基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.92-2.09 (m, 2 H), 2.12-2.36 (m, 2 H), 3.07-3.28 (m, 2 H), 3.41-3.64 (m, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 7.07 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.47-7.62 (m, 5 H), 7.66-7.72 (m, 1 H), 7.88 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H), 9.19 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 472.0 (M+H)⁺。

實例 10

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 10，但用 4-嗎啉基苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.09-3.20 (m, 4 H), 3.75-3.82 (m, 4 H), 7.00-7.12 (m, 3 H), 7.53-7.66 (m, 4 H), 7.70-7.83 (m, 3 H), 9.08 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 474.3 (M+H)⁺。

實例 11

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 110°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E (50.0 mg, 0.139 mmol) 及 3-(吡咯啉-1-基甲基)苯胺 (49.0 mg, 0.278 mmol) 之混合物 1 小時。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化粗物質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ ppm 1.96-2.10 (m, 2 H), 2.14-2.31 (m, 2 H), 3.18-3.28 (m, 2 H), 3.49-3.65 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 7.07 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.50-7.63 (m, 4 H), 7.66-7.73 (m, 1 H), 7.83-8.08 (m, 3 H), 8.01 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 472.2 (M+H)⁺。

實例 12

2-[(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(2-氯苯基)
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 Biotage 微波反應器中在 160°C 下加熱實例 1E (50.0 mg, 0.139 mmol)、1-(6-胺基吡啶-1-基)乙酮 (36.7 mg, 0.208 mmol) 及單水合對甲苯磺酸 (13 mg, 0.069 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之混合物 30 分鐘。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化反應混合物，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.13 (t, $J=8.39$ Hz, 2 H), 4.15 (t, $J=8.39$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J=6.41$ Hz, 1 H), 7.14-7.25 (m, 2 H), 7.51-7.60 (m, 2 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 7.72 (dd, $J=7.17, 1.98$ Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 472.3 (M+H)⁺。

實例 13

2-{[4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 13，但用 1-(4-(4-胺基苯基)哌嗪-1-基)乙酮替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.06 (s, 3 H), 3.15 (d, $J=27.16$ Hz, 4 H), 3.61 (s, brd, 4 H), 7.01-7.14 (m, 3 H), 7.50-7.66 (m, 4 H), 7.69-7.84 (m, 3 H), 9.08 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 515.3 (M+H)⁺。

實例 14

6-(2-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 14A

7-(甲基硫基)-3-鄰甲苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-
二酮

如實例 1A 所述製備實例 14A (0.15 g)，但用 1-異氰酸酯基-2-甲基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 301.1 (M+H)⁺。

實例 14B

2-氯-7-(甲基硫基)-3-鄰甲苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-
4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備實例 14B (0.25 g)，但用實例 14A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 319.0 (M+H)⁺。

實例 14C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)-3-鄰甲苯基嘧
啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備實例 14C (0.3 g)，但用實例 14B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 388.4 (M+H)⁺。

實例 14D

8-甲基硫基-4-鄰甲基基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯
并[a]萘-5-酮

如實例1D所述製備實例14D(0.15 g)，但用實例14C替代
實例1C。MS (ESI⁺) m/z 323.9 (M+H)⁺。

實例14E

8-甲烷亞磺基-4-(2-甲基苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-
環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備實例14E(0.1 g)，但用實例14D替代實
例1D。MS (ESI⁺) m/z 340.0 (M+H)⁺。

實例14F

6-(2-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備實例14G(0.1 g)，但用實例14E替代實
例1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.98-2.13 (m,
3 H) 2.79-3.05 (m, 5 H) 3.06-3.33 (m, 2 H) 3.83 (d, J=12.69
Hz, 2 H) 6.87-7.25 (m, 3 H) 7.21-7.53 (m, 5 H) 7.56-7.89
(m, 3 H) 8.87-9.23 (m, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 10.61 (s, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 340.0 (M+H)⁺。

實例15

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-[2-(三氟甲基)苯
基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例15A

7-(甲基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-
2,4(1H,3H)-二酮

如實例1A所述製備實例15A(0.2 g)，但用1-異氰酸酯基-2-(三氟甲基)苯替代1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 355.1 (M+H)⁺。

實例 15B

2-氯-7-(甲基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-4(3H)-酮

如實例1B所述製備實例15B(0.2 g)，但用實例15A替代實例1A。MS (ESI⁺) m/z 372.56 (M+H)⁺。

實例 15C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1C所述製備實例15C(0.28 g)，但用實例15B替代實例1B。MS (ESI⁺) m/z 442.4 (M+H)⁺。

實例 15D

8-甲基硫基-4-(2-三氟甲基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1D所述製備實例15D(0.1 g)，但用實例15C替代實例1C。MS (ESI⁺) m/z 378.2 (M+H)⁺。

實例 15E

8-甲烷亞磺醯基-4-(2-三氟甲基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備實例15E(0.05 g)，但用實例15D替代實例1D。MS (ESI⁺) m/z 393.99 (M+H)⁺。

實例 15F

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-[2-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 15F(0.02 g)，但用實例 15E 替代實例 1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 3.83 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 6.97-7.16 (m, 3 H) 7.49-7.84 (m, 6 H) 7.85-8.02 (m, 2 H) 9.08 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H) 10.68 (s, 5 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 521.2 (M+H)⁺。

實例 16

6-(2-甲氧基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 16A

3-(2-甲氧基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備實例 16A(0.22 g)，但用 1-異氰酸酯基-2-甲氧基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) *m/z* 317.1 (M+H)⁺。

實例 16B

2-氯-3-(2-甲氧基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備實例 16B(0.23 g)，但用實例 16A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) *m/z* 334.55 (M+H)⁺。

實例 16C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備實例 16C(0.28 g)，但用實例 16B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 404.3 (M+H)⁺。

實例 16D

4-(2-甲氧基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1D 所述製備實例 16D(0.1 g)，但用實例 16C 替代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 341.2 (M+H)⁺。

實例 16E

8-甲炔亞磺醯基-4-(2-甲氧基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備實例 16E(0.05 g)，但用實例 16D 替代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 356.03 (M+H)⁺。

實例 16F

6-(2-甲氧基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 16F(0.015 g)，但用實例 16E 替代實例 1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.80-3.04 (m, 5 H) 3.07-3.29 (m, 2 H) 3.54 (d, J=11.90 Hz, 2 H) 3.66-3.77 (m, 3 H) 3.83 (d, J=13.09 Hz, 2 H) 6.98-7.15 (m, 5 H) 7.23 (d, J=7.14 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=7.93, 1.59 Hz, 1 H) 7.44-7.54 (m, 1 H) 7.72 (s, 3 H) 9.05 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 10.61 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 483.3 (M+H)⁺。

實例 17

6-(2-氯苯基)-2-{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺

基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備實例17，但用2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.98 (s, 3 H), 3.10 (t, $J=12.51$ Hz, 2 H), 3.23-3.35 (m, 2 H), 3.63 (d, $J=11.60$ Hz, 2 H), 3.83-3.97 (m, 5 H), 6.68 (s, 1 H), 6.77 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.48-7.63 (m, 3 H), 7.66-7.72 (m, 1 H), 7.72-8.15 (m, 2 H), 9.07 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 517.3 (M+H)⁺。

實例 18

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在90°C下在加帽小瓶中加熱實例1E(60.0 mg, 0.167 mmol)及1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-胺(48.7 mg, 0.300 mmol)之混合物1小時。冷卻後，用二甲亞碸/甲醇(2 mL)處理殘餘物。過濾沈澱物，用甲醇及水洗滌且烘乾，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77-1.99 (m, 2 H), 2.69 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.11-3.28 (m, 2 H), 6.92 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.50-7.65 (m, 3 H), 7.69-7.74 (m, 2 H), 9.09 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 458.2 (M+H)⁺。

實例 19

6-(2-氯苯基)-2-[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在室溫下攪拌實例 1E (60.0 mg, 0.167 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.058 mL, 0.334 mmol) 及 6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (49.3 mg, 0.300 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 中之混合物 2 小時。用飽和 NaHCO₃/鹽水處理反應混合物且用乙酸乙酯 (2×) 萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮且如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.57 (s, 2 H), 6.99 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H), 7.08-7.13 (m, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 460.2 (M+H)⁺。

實例 20

7-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

在 90°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E (0.900 g, 2.501 mmol) 及 7-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯 (0.994 g, 4.00 mmol) 之混合物 1 小時。將反應混合物懸浮於乙酸乙酯中且於乙酸乙酯中攪拌。過濾固體且用乙酸乙酯洗滌。於飽和 NaHCO₃ 水溶液中攪拌濾餅，過濾，用水洗滌且烘乾，得到標題化合物。用乙酸乙酯稀釋濾液且用飽和 NaHCO₃ 洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾，濃縮，且在 80 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/

乙酸乙酯(6:4至5:5)溶離純化，得到標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 2.77 (t, $J=5.75$ Hz, 2 H), 3.58 (t, $J=5.75$ Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 7.07 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J=8.72$ Hz, 1 H), 7.53-7.66 (m, 5 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 7.76 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 544.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 21

6-(2-氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基胺基)咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在室溫下攪拌實例 20(0.357 g, 0.656 mmol)及三氟乙酸(0.506 mL, 6.56 mmol)於 CH_2Cl_2 (6 mL)中之混合物 6 小時。濃縮反應混合物且如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.14 (t, $J=6.35$ Hz, 2 H), 3.54 (t, $J=6.35$ Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 7.07 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.33$ Hz, 1 H), 7.52-7.63 (m, 3 H), 7.66-7.72 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 444.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 22

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 95°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(60.0 mg, 0.167 mmol)及 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(54.8 mg, 0.267 mmol)之混合物 1 小時。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化粗物

質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.96 (t, *J*=12.05 Hz, 2 H), 3.22 (d, *J*=11.29 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=11.29 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 7.53-7.65 (m, 4 H), 7.72 (dd, *J*=7.48, 1.98 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 501.2 (M+H)⁺。

實例 23

6-烯丙基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 23A

3-烯丙基-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-
二酮

如實例 1A 所述製備實例 23A (0.25 g)，但用異氰酸烯丙酯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) *m/z* 250.5 (M+H)⁺。

實例 23B

3-烯丙基-2-氯-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備實例 23B (0.3 g)，但用實例 23A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) *m/z* 269.2 (M+H)⁺。

實例 23C

3-烯丙基-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)嘧啶
并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備實例 23C (0.28 g)，但用實例 23B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) *m/z* 338.3 (M+H)⁺。

實例 23D

4-烯丙基-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并

[a]萘-5-酮

如實例 1D 所述製備實例 23D (0.05 g)，但用實例 23C 替代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 341.2 (M+H)⁺。

實例 23E

4-烯丙基-8-甲烷亞磺基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二

烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備實例 23E (0.04 g)，但用實例 23D 替代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 289.9 (M+H)⁺。

實例 23F

6-烯丙基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并

[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備實例 23F (0.02 g)，但用實例 23E 替代實例 1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.92 (d, 5 H) 3.18 (d, J=10.51 Hz, 2 H) 3.64-3.96 (m, 2 H) 4.51-4.88 (m, 2 H) 4.99-5.37 (m, 2 H) 5.75-6.16 (m, 1 H) 6.95-7.13 (m, 3 H) 7.18 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.52-7.90 (m, 3 H) 8.87-9.17 (m, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 10.52 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 417.2 (M+H)⁺。

實例 24

6-環己基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并

[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 24A

3-環己基-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-
二酮

如實例1A所述製備實例24A(0.22 g)，但用異氰酸環己酯替代1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 292.48 (M+H)⁺。

實例24B

2-氯-3-環己基-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1B所述製備實例24B(0.21 g)，但用實例24A替代實例1A。MS (ESI⁺) m/z 310.92 (M+H)⁺。

實例24C

3-環己基-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)嘧啶
并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1C所述製備實例24C(0.25 g)，但用實例24B替代實例1B。MS (ESI⁺) m/z 380.4 (M+H)⁺。

實例24D

4-環己基-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并
[a]萘-5-酮

如實例1D所述製備實例24D(0.137 g)，但用實例24C替代實例1C。MS (ESI⁺) m/z 315.1(M+H)⁺。

實例24E

4-環己基-8-甲烷亞磺基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二
烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備實例24E(0.14 g)，但用實例24D替代實例1D。MS (ESI⁺) m/z 332.3 (M+H)⁺。

實例24F

6-環己基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備實例24F(0.055 g)，但用實例24E替代實例1E。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07-1.52 (m, 4 H) 1.66 (s, 4 H) 1.83 (s, 2 H) 2.54-2.71 (m, 2 H) 2.79-3.04 (m, 5 H) 3.05-3.32 (m, 2 H) 3.81 (d, *J*=13.09 Hz, 2 H) 4.80-5.07 (m, 1 H) 6.89-7.14 (m, 3 H) 7.19 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.51-7.84 (m, 3 H) 8.87-9.14 (m, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 10.48 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 459.03 (M+H)⁺。

實例25

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例25A

3-(2-氯苯基)-7-(甲基硫基)-2-(2-側氧基丙基胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

在80℃下加熱1-胺基丙-2-酮(0.031 g, 0.425 mmol)及實例1B(0.120 g, 0.354 mmol)於乙腈(7 mL)中之混合物40分鐘。濃縮混合物，用飽和NaHCO₃水溶液處理且用乙酸乙酯(2×)萃取。經MgSO₄乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例25B

4-(2-氯-苯基)-1-甲基-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

用濃HCl(0.03 mL)處理實例25A(0.115 g)於乙腈(1.5 mL)

中之溶液，且在 Biotage MW 中在 160°C 下加熱混合物 40 分鐘。蒸發溶劑。用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理殘餘物且用乙酸乙酯 (2×) 萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯溶離純化，得到標題化合物。

實例 25C

4-(2-氯-苯基)-8-甲烷亞磺醯基-1-甲基-4H-3,4,7,9,9b-五
氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

攪拌間氯過氧苯甲酸 (0.021 g, 0.092 mmol) 及實例 25B (0.030 g, 0.084 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之混合物 2 小時。用二氯甲烷稀釋反應溶液且用飽和 NaHCO₃ 及 Na₂S₂O₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層且濃縮，得到標題化合物。

實例 25D

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺
基}咪唑并[1,2-a]嘓啶并[5,4-e]嘓啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在小瓶中加熱實例 25C (24.5 mg, 0.066 mmol) 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (27.6 mg, 0.144 mmol) 之混合物 1 小時。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化粗物質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.06 (t, *J*=12.82 Hz, 2 H), 3.24-3.33 (m, 2 H), 3.62 (d, *J*=11.90 Hz, 2 H), 3.85 (d, *J*=12.82 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.07 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H), 7.49-7.62 (m, 5 H), 7.63-7.72 (m, 1 H), 9.11 (s, 1 H)。MS

(ESI⁺) m/z 501.3 (M+H)⁺。

實例 26

6-(2-氯苯基)-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并
[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

實例 26A

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮雜-環戊
二烯并[a]萘-5-酮

在 Biotage 微波反應器中在 150°C 下加熱實例 1B(0.150 g, 0.442 mmol)及甲醯肼(0.066 g, 1.11 mmol)於乙腈(7 mL)中之混合物 15 分鐘。過濾固體。濃縮濾液，用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理且用乙酸乙酯(2×)萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(3:7 至 2:8)溶離純化，得到標題化合物。

實例 26B

4-(2-氯-苯基)-8-甲炔亞磺基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮雜-
環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物，但用實例 26A 替代實例 1D。

實例 26C

6-(2-氯苯基)-2-{{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并
[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在小瓶中加熱實例 26B(10.0 mg, 0.028 mmol)及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(11.7 mg, 0.061 mmol)之混合

物1小時。如實例1F所述藉由HPLC純化粗物質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.99 (s, 3 H), 3.03-3.16 (m, 2 H), 3.24-3.38 (m, 2 H), 3.50-3.71 (m, 2 H), 3.78-3.98 (m, 2 H), 7.02-7.19 (m, 2 H), 7.50-7.63 (m, 3 H), 7.63-7.81 (m, 3 H), 9.10-9.22 (m, 2 H)。MS (ESI⁺) m/z 488.3 (M+H)⁺。

實例 27

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

實例 27A

4-(2-氯-苯基)-1-甲基-8-甲基硫基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

在 Biotage 微波反應器中在 150°C 下加熱實例 1B (0.150 g, 0.442 mmol) 及乙醯肼 (0.072 g, 0.973 mmol) 於乙腈 (5 mL) 中之混合物 15 分鐘。過濾固體。濃縮濾液，用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理且用乙酸乙酯 (2×) 萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯 (3:7 至 2:8) 溶離純化，得到標題化合物。

實例 27B

4-(2-氯-苯基)-8-甲炔亞磺基-1-甲基-4H-2,3,4,7,9,9b-六氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物，但用實例 27A 替代實例 1D。

實例 27C

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在小瓶中加熱實例 27B(44.7 mg, 0.119 mmol) 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(50.2 mg, 0.262 mmol)之混合物 1 小時。如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化粗物質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.80 (s, 2 H), 2.98 (s, 4 H), 3.06 (t, *J*=12.66 Hz, 2 H), 3.25-3.34 (m, 2 H), 3.62 (d, *J*=10.68 Hz, 2 H), 3.86 (d, *J*=11.90 Hz, 2 H), 6.91-7.16 (m, 2 H), 7.46-7.65 (m, 5 H), 7.66-7.73 (m, 1 H), 9.12 (s, 1 H)。MS (APCI⁺) *m/z* 502.2 (M+H)⁺。

實例 28

4-(2-氯苯基)-8-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e]四唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮

實例 28A

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-1,2,3,4,7,9,9b-七氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

在 70°C 下加熱實例 1B(0.175 g, 0.516 mmol)及疊氮化鈉(0.037 g, 0.568 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物 1 小時。用水及鹽水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×)萃取。用鹽水(2×)洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(95:5 至 90:10)溶離純化，得到標

題化合物。

實例 28B

4-(2-氯-苯基)-8-甲烷亞磺醯基-4H-1,2,3,4,7,9,9b-七氮
雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物，但用實例 28A 替代實例 1D。

實例 28C

4-(2-氯苯基)-8-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并
[5,4-e]四唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮

在 90°C 下在小瓶中加熱實例 28B (65.4 mg, 0.181 mmol) 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (76 mg, 0.398 mmol) 之混合物 1 小時。冷卻後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液/鹽水處理殘餘物且用乙酸乙酯 (2×) 萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮且如實例 1F 所述藉由 HPLC 純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.87 (s, 3 H), 2.92-3.05 (m, 2 H), 3.11-3.24 (m, 2 H), 3.54 (d, *J*=12.29 Hz, 2 H), 3.75-3.94 (m, 2 H), 6.92-7.23 (m, 2 H), 7.51-7.72 (m, 4 H), 7.76-7.89 (m, 2 H), 9.58 (s, 1 H), 10.95-11.10 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 489.0 (M+H)⁺。

實例 29

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪
唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 1.43 (d, J=6.7 Hz, 6H), 3.07 (t, J=12.0 Hz, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.89 (d, J=12.8 Hz, 2H), 7.10-7.04 (m, 3H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.76-7.63 (m, 3H), 7.80-7.72 (m, 1H), 9.10 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 515.2 (M+H)⁺。

實例 30

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(環己基甲基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(4-(環己基甲基)哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.17-1.01 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 3H), 2.00-1.67 (m, 6H), 3.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J=11.1 Hz, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 3.67 (d, J=11.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J=13.4 Hz, 2H), 7.10-7.05 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.90-7.63 (m, 4H), 9.10 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 569.3 (M+H)⁺。

實例 31

3-{[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌嗪-1-基]甲基}苯甲脒

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-((4-(4-胺基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲脒替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.58-3.26 (m, 8H), 4.49 (s, 2H), 7.08-7.02 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.79-7.65 (m, 4H),

7.93-7.85 (m, 3H), 7.96 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 588.2 (M+H)⁺。

實例 32

2-([3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基)-6-(2-氯苯基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.00 (s, 3H), 3.21-3.07 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.83-7.64 (m, 3H), 8.01 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 521.2 (M+H)⁺。

實例 33

6-(2-氯苯基)-2-([3-氯-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基]胺

基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-氯-4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.43 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), 3.15 (t, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.71-3.53 (m, 5H), 7.07 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.75 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 533.2 (M+H)⁺。

實例 34

6-(2-氯苯基)-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

用三乙胺(0.124 ml, 0.893 mmol)及CH₃I(0.034 ml, 0.536 mmol)處理實例21(0.120, 0.179 mmol)於四氫呋喃(4 ml)中之溶液。攪拌反應混合物4小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。經MgSO₄乾燥有機層，過濾，濃縮且藉由逆相HPLC在Zorbax RX-C18管柱(250×21.2 mm, 7 μm粒徑)上以15毫升/分鐘之流速使用歷經48分鐘之15%至100%甲醇:0.1%三氟乙酸水溶液之梯度純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.09 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 458.1 (M+H)⁺。

實例35

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物，但用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.00 (s, 6H), 3.65-3.58 (m, 2H), 4.38 (t, J=4.7 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.82-7.65 (m, 4H), 9.11 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 476.2 (M+H)⁺。

實例36

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(2-嗎啉基乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.38-3.26 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 4H), 3.91-3.78 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.90-7.66 (m, 4H), 9.10 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 518.2 (M+H)⁺。

實例 37

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.30-2.14 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.51-3.25 (m, 3H), 3.68-3.54 (m, 3H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 515.2 (M+H)⁺。

實例 38

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.11 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.96-

1.86 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 7.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.90 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 9.20 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 486.0 (M+H)⁺。

實例 39

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 39A

7-(甲基硫基)-3-苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
如實例 1A 所述製備標題化合物(0.22 g)，但用異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 287.1 (M+H)⁺。

實例 39B

2-氯-7-(甲基硫基)-3-苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮
如實例 1B 所述製備標題化合物(0.20 g)，但用實例 39A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 304.8 (M+H)⁺。

實例 39C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)-3-苯基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮
如實例 1C 所述製備標題化合物(0.23 g)，但用實例 39B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 374.05 (M+H)⁺。

實例 39D

8-甲基硫基-4-苯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1D所述製備標題化合物(0.17 g)，但用實例39C替代實例1C。MS (ESI⁺) m/z 309.9 (M+H)⁺。

實例39E

8-甲烷亞磺醯基-4-苯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備標題化合物(0.17 g)，但用實例39D替代實例1D。MS (ESI⁺) m/z 325.9 (M+H)⁺。

實例39F

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物(0.075 g)，但用實例39E替代實例1E。使用製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上執行純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82-3.04 (m, 5 H) 3.06-3.30 (m, 2 H) 3.54 (d, J=11.87 Hz, 4 H) 7.01-7.14 (m, 3 H) 7.38-7.62 (m, 6 H) 7.74 (s, 2 H) 9.06 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 453.3 (M+H)⁺。

實例40

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例40A

3-(2-氯-4-甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-
2,4(1H,3H)-二酮 7

如實例 1A 所述製備標題化合物(0.54 g)，但用 2-氯-1-異
氰酸酯基-4-甲基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺)
m/z 335.1 (M+H)⁺。

實例 40B

2-氯-3-(2-氯-4-甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧
啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備標題化合物(0.30 g)，但用實例 40A 替
代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 353.0 (M+H)⁺。

實例 40C

3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基
硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物(0.35 g)，但用實例 40B 替
代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 422.13 (M+H)⁺。

實例 40D

4-(2-氯-4-甲基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-
環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1D 所述製備標題化合物(0.29 g)，但用實例 40C 替
代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 358.12 (M+H)⁺。

實例 40E

4-(2-氯-4-甲基-苯基)-8-甲硫基-4H-3,4,7,9,9b-五
氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物(0.29 g)，但用實例 40D 替

代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 373.9 (M+H)⁺。

實例 40F

6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物 (0.2 g)，但用實例 40E 替代實例 1E。使用製備型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 管柱 (30 mm×75 mm) 上執行純化。以 50 mL/min 之流速使用乙腈 (A) 及 0.1% 三氟乙酸水溶液 (B) 之梯度 (0-0.5 分鐘 10% A，0.5-7.0 分鐘線性梯度 10-95% A，7.0-10.0 分鐘 95% A，10.0-12.0 分鐘線性梯度 95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3 H) 2.80-3.06 (m, 5 H) 3.08-3.31 (m, 2 H) 3.54 (d, *J*=11.87 Hz, 2 H) 3.69-3.93 (m, 2 H) 6.99-7.15 (m, 3 H) 7.34 (d, *J*=6.78 Hz, 1 H) 7.42-7.51 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.64-7.82 (m, 3 H) 9.08 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 501.2 (M+H)⁺。

實例 41

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-環己基苯甲醯胺

實例 41A

4-[4-(2-氯-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-8-基胺基]-苯甲酸

在 Biotage 微波反應器中在 160°C 下加熱實例 1E (200.0 mg, 0.556 mmol)、4-胺基苯甲酸第三丁酯 (129 mg, 0.667 mmol) 及濃 HCl (0.08 mL, 2.63 mmol) 之混合物 30 分鐘。傾

析溶劑。用水處理剩餘殘餘物，音波處理，過濾，用水洗滌且烘乾，得到鹽酸鹽形式之標題化合物。

實例 41B

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-環己基苯甲醯胺

攪拌實例 41A(60.0 mg, 0.128 mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(36.8 mg, 0.192 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(29.4 mg, 0.192 mmol)、三乙胺(0.071 mL, 0.511 mmol)及環己胺(0.022 mL, 0.192 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物24小時。向反應溶液中添加水。過濾固體，用水洗滌且烘乾，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.09 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 4H), 1.62 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.93-1.67 (m, 4H), 3.84-3.74 (m, 1H), 7.10 (t, J=3.8 Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.99-7.84 (m, 5H), 8.10 (d, J=7.9 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 514.2 (M+H)⁺。

實例 42

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例 41A(60.0 mg, 0.128 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基鎂六氟磷酸鹽(100 mg, 0.192 mmol)、三乙胺(0.071 mL, 0.511 mmol)及1-甲基哌嗪(0.021 mL, 0.192 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物5小時。用

20% 鹽水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(兩次)萃取。用 20% 鹽水洗滌經合併之有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化殘餘物，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.96 (s, 3H), 3.60-3.14 (m, 6H), 4.56-4.31 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 5H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.90 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 515.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 43

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 43A

8-(4-溴-苯基胺基)-4-(2-氯-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-
環戊二烯并[a]萘-5-酮

在 90°C 下加熱實例 1E(250.0 mg, 0.695 mmol)及 4-溴苯胺(191 mg, 1.112 mmol)之混合物 1 小時。在溫熱時，用飽和 NaHCO_3 水溶液處理殘餘物且用乙酸乙酯(兩次)萃取。經 MgSO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。用少量乙酸乙酯濕磨殘餘物。過濾固體，用乙酸乙酯/己烷洗滌且烘乾，得到標題化合物。

實例 43B

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 Biotage 微波反應器中在 150°C 下加熱實例 43A(45.0

mg, 0.096 mmol)、1-boc-吡啶-4-羧酸頻哪醇酯(31.1 mg, 0.106 mmol)、二氯化雙(三苯基膦)鉀(II)(3.38 mg, 4.81 μ mol)及1 M碳酸鈉(0.077 mL, 0.077 mmol)於二甲氧基乙烷/乙醇/水(7:2:3, 1.2 mL)中之混合物15分鐘。蒸發溶劑且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化殘餘物純化殘餘物, 得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.75-7.54 (m, 7H), 7.90-7.78 (m, 3H), 8.05 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 10.80 (bs, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 455.1 ($M+H$) $^+$ 。

實例 44

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物, 但用4-(2-(二乙基胺基)乙氧基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 1.44-1.29 (m, 6H), 3.45-3.33 (m, 4H), 3.66-3.60 (m, 2H), 4.38 (t, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.89-7.66 (m, 4H), 9.10 (bs, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 504.1 ($M+H$) $^+$ 。

實例 45

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡啶-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]

嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例43B所述製備標題化合物, 但用吡啶-3-基羧酸替代1-boc-吡啶-4-羧酸頻哪醇酯。 ^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.09 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.73-

7.67 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 8.16-8.06 (m, 3H), 8.78 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.93-8.87 (m, 1H), 9.19 (bs, 1H), 9.22 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 466.2 (M+H)⁺。

實例 46

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-(反-4-羥基環己基)苯甲醯胺

如實例 41B 所述製備標題化合物，但用反-4-胺基環己醇·HCl 替代環己胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (dq, $J=23.1, 10.3$ Hz, 4H), 1.84 (t, $J=13.1$ Hz, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 7.09 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.92 (q, $J=8.8$ Hz, 4H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 530.2 (M+H)⁺。

實例 47

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-乙基苯甲醯胺

如實例 41B 所述製備標題化合物，但用乙胺替代環己胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 4H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.98-7.87 (m, 4H), 8.39 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.97 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 460.2 (M+H)⁺。

實例 48

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(4-羥基哌啶-1-基)羰基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例42所述製備標題化合物，但用哌啶-4-醇替代1-甲基哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.63-1.44 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.99-7.86 (m, 3H), 9.19 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 516.2 (M+H)⁺。

實例 49

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺

攪拌實例41A(60.0 mg, 0.128 mmol)、吡啶-4-胺(18.05 mg, 0.192 mmol)、三乙胺(0.071 mL, 0.511 mmol)及O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(72.9 mg, 0.192 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物3.5小時。向混合物中添加水。過濾所形成之固體，用水洗滌且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.90 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 4H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.67-8.61 (m, 2H), 9.21 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 509.2 (M+H)⁺。

實例 50

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基胺基)丙氧基]-3-氯苯基}

胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(3-(二乙基胺基)丙氧基)-3-氟苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (t, J=7.3 Hz, 6H), 2.29-2.18 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 4.20 (t, J=5.6 Hz, 2H), 7.20-7.05 (m, 2H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.83-7.66 (m, 3H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 536.0 (M+H)⁺。

實例 51

6-(2-氯苯基)-2-({3-氟-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.90 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 6H), 3.44-3.35 (m, 4H), 4.31 (t, J=4.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.84-7.66 (m, 3H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 549.2 (M+H)⁺。

實例 52

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 65°C 下攪拌實例 21(0.050 g, 0.074 mmol)、三乙胺(0.070 ml)及 1-溴-2-甲氧基乙烷(40 μ l)於四氫呋喃(1.5 ml)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.27-3.08 (m, 2H), 3.45 (s,

3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.95-3.77 (m, 4H), 4.71-4.44 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 502.1 (M+H)⁺。

實例 53

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.58-3.34 (m, 4), 4.61-4.40 (m, 4H), 7.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.88 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 486.2 (M+H)⁺。

實例 54

6-(3-羥基-2-甲基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 54A

3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備實例 54A(0.48 g)，但用 1-異氰酸酯基-3-甲氧基-2-甲基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 331.1 (M+H)⁺。

實例 54B

2-氯-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-

d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備標題化合物 (0.5 g)，但用實例 54A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 349.0 (M+H)⁺。

實例 54C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物 (0.59 g)，但用實例 54B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 417.1 (M+H)⁺。

實例 54D

4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1D 所述製備標題化合物 (0.47 g)，但用實例 54C 替代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 354.2 (M+H)⁺。

實例 54E

8-甲炔亞磺醯基-4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物 (0.14 g)，但用實例 54D 替代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 370.18 (M+H)⁺。

實例 54F

如實例 1F 所述製備標題化合物 (0.075 g)，但用苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺，且用實例 54E 替代實例 1E。MS (ESI⁺) m/z 399.2 (M+H)⁺。

實例 54G

6-(3-羥基-2-甲基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例54F(70 mg, 0.176 mmol)於2 ml二氯甲烷中之懸浮液中添加三氟化硼-硫化二甲基(0.129 ml, 1.230 mmol)。攪拌反應物隔夜，用甲醇淬滅且濃縮。在Analogix 280上使用SF 12-24管柱用歷經30分鐘之35-100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68-1.97 (m, 3 H) 6.78 (d, *J*=6.74 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.07-7.20 (m, 2 H) 7.42 (t, *J*=7.93 Hz, 2 H) 7.71-7.98 (m, 3 H) 9.11 (s, 1 H) 9.64 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 385.2 (M+H)⁺。

實例 55

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 55A

3-(2,6-二氯苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例1A所述製備標題化合物(10 g)，但用1,3-二氯-2-異氰酸酯基苯替代1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) *m/z* 355.19 (M+H)⁺。

實例 55B

2-氯-3-(2,6-二氯苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1B所述製備標題化合物(5.4 g)，但用實例55A替

代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 372.54 (M+H)⁺。

實例 55C

3-(2,6-二氯苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫
基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物 (6.4 g)，但用實例 55B 替
代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 442.19 (M+H)⁺。

實例 55D

4-(2,6-二氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環
戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1D 所述製備標題化合物 (4.6 g)，但用實例 55C 替
代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 378.2 (M+H)⁺。

實例 55E

4-(2,6-二氯-苯基)-8-甲烩亞磺基-4H-3,4,7,9,9b-五氮
雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物 (0.5 g)，但用實例 55D 替
代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 370.18 (M+H)⁺。

實例 55F

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪
唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物 (0.06 g)，但用實例 55E 替
代實例 1E。使用製備型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5
μm 100Å AXIA 管柱 (30 mm×75 mm) 上執行純化。以 50
mL/min 之流速使用乙腈 (A) 及 0.1% 三氟乙酸水溶液 (B) 之梯
度 (0-0.5 分鐘 10% A，0.5-7.0 分鐘線性梯度 10-95% A，7.0-

10.0 分鐘 95% A，10.0-12.0 分鐘線性梯度 95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80-3.05 (m, 5 H) 3.19 (d, *J*=11.53 Hz, 2 H) 3.46-3.61 (m, 4 H) 6.88-7.29 (m, 3 H) 7.42-7.99 (m, 6 H) 9.12 (s, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 521.2 (M+H)⁺。

實例 56

2-[(4-胺基苯基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 56A

{4-[4-(2-氯-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-8-基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯

在 100°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(330.0 mg, 0.917 mmol)及 4-胺基苯基胺基甲酸第三丁酯(306 mg, 1.468 mmol)之混合物 1 小時。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾，濃縮，且在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯 (5:5 至 4:6) 溶離純化，得到標題化合物。

實例 56B

2-[(4-胺基苯基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 40°C 下攪拌實例 56A(0.260 g, 0.516 mmol)及三氟乙酸(0.397 mL, 5.16 mmol)於 CH₂Cl₂(5 mL)中之混合物 4 小時。濃縮反應混合物且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。用飽和 NaHCO₃

水溶液處理鹽，繼而過濾且乾燥，得到標題化合物之游離鹼形式。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.96 (s, 2H), 7.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 9.16 (s, 1H), 10.73-10.68 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 404.2 (M+H)⁺。

實例 57

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)乙醯胺

攪拌實例 56B (35.0 mg, 0.087 mmol)、乙酸 (7.44 μL, 0.130 mmol)、三乙胺 (0.048 mL, 0.347 mmol) 及 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽 (49.4 mg, 0.130 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之混合物 4 小時。濃縮反應混合物且藉由 HPLC (參見實例 1F 中之方案) 純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.13 (s, 3H), 7.11 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 446.2 (M+H)⁺。

實例 58

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)環戊烷甲醯胺

如實例 57 所述製備標題化合物，但用環戊烷甲酸替代乙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91-1.50 (m, 8H), 2.82-2.74 (m, 1H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.87-7.53 (m, 9H), 9.10 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.73 (bs, 1H)。MS (ESI⁺)

m/z 500.2 ($M+H$)⁺。

實例 59

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-4-羥基環己烷甲醯胺

如實例 57 所述製備標題化合物，但用 4-羥基環己烷甲酸替代乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.40-1.26 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 3H), 2.15-1.78 (m, 4H), 2.48-2.24 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 0.5H), 4.00-3.94 (m, 0.5H), 7.12 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 530.2 ($M+H$)⁺。

實例 60

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲醯胺

如實例 57 所述製備標題化合物，但用 1-甲基哌啶-4-甲酸替代乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.32-1.95 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 3H), 3.07 (td, $J=13.0, 3.1$ Hz, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.87-7.78 (m, 1H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 529.1 ($M+H$)⁺。

實例 61

N-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)吡啶-4-甲醯胺

如實例 57 所述製備標題化合物，但用異菸酸替代乙酸。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H),

7.67-7.52 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.98-7.69 (m, 7H), 8.87-8.81 (m, 2H), 9.14 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.82 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 509.2 (M+H)⁺。

實例 62

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 62A

3-(2,6-二甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備標題化合物 (0.21 g)，但用 1,3-二甲基-2-異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 315.14 (M+H)⁺。

實例 62B

2-氯-3-(2,6-二甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備標題化合物 (0.41 g)，但用實例 62A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 333.06 (M+H)⁺。

實例 62C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-3-(2,6-二甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物 (6.4 g)，但用實例 62B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 401.71。(M+H)⁺。

實例 62D

4-(2,6-二甲基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-
環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1D所述製備標題化合物(0.4 g)，但用實例62C替代實例1C。MS (ESI⁺) m/z 337.6(M+H)⁺。

實例62E

4-(2,6-二甲基-苯基)-8-甲基亞磺醯基-4H-3,4,7,9,9b-五
氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備標題化合物(0.17 g)，但用實例62D替代實例1D。MS (ESI⁺) m/z 354.17 (M+H)⁺。

實例62F

6-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙
烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧
啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物(0.07 g)，但用2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺，且用實例62E替代實例1E。使用製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上執行純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78-1.48 (m, 4 H) 1.86-2.12 (m, 6 H) 2.96 (d, J=4.36 Hz, 3 H) 3.14-3.36 (m, 1 H) 3.45-3.69 (m, 1 H) 4.41-4.87 (m, 2 H) 6.95 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=1.59 Hz, 1 H)

7.20-7.28 (m, 2 H) 7.27-7.39 (m, 1 H) 7.57-7.88 (m, 3 H)
9.14 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z
478.2 (M+H)⁺ 。

實例 63

2-({4-[4-(3-氯苯甲基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(4-(3-氯苯甲基)哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.60-3.10 (m, 8H), 4.42 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 7.61-7.46 (m, 7H), 7.87-7.62 (m, 4H), 9.07 (bs, 1H) 。 MS (ESI⁺) m/z 597.1 (M+H)⁺ 。

實例 64

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.22-3.09 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 5H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.77 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 3H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.90-7.65 (m, 4H), 9.08 (bs, 1H) 。 MS (ESI⁺) m/z 531.2 (M+H)⁺ 。

實例 65

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.05-6.97 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 9.11 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 517.1 (M+H)⁺。

實例 66

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, J=6.5 Hz, 6H), 2.56 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 5H), 7.11-6.97 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 1H), 7.66-7.40 (m, 4H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.41 bs, 1H), 10.72 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 545.2 (M+H)⁺。

實例 67

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-甲氧基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.91 (s, 3H), 3.43-3.33

(m, 10H), 3.91 (s, 3H), 4.28 (t, J=4.9 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 1H), 7.49 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.98-7.78 (m, 1H), 9.13 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 561.2 (M+H)⁺。

實例 68

6-(3-羥基苯基)-2-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮

實例 68A

3-(3-(烯丙氧基)苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-

2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備標題化合物(0.21 g)，但用 1-(烯丙氧基)-3-異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 341。(M-H)⁺。

實例 68B

3-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氯-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]

嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備標題化合物(0.09 g)，但用實例 68A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 361.14 (M+H)⁺。

實例 68C

3-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基氨基)-7-(甲

基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物(0.12 g)，但用實例 68B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 429.1。(M+H)⁺。

實例 68D

4-(3-烯丙氧基-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-
環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1D 所述製備標題化合物 (0.4 g)，但用實例 68C 替代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 366.17 (M+H)⁺。

實例 68E

4-(3-烯丙氧基-苯基)-8-甲基亞磺醯基-4H-3,4,7,9,9b-五
氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物 (0.75 g)，但用實例 68D 替代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 382.1 (M+H)⁺。

實例 68F

如實例 1F 所述製備標題化合物 (0.042 g)，但用苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺，且用實例 68E 替代實例 1E。MS (ESI⁺) m/z 411.1 (M+H)⁺。

實例 68G

6-(3-羥基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]
嘧啶-5(6H)-酮

如實例 54G 所述製備標題化合物 (0.03 g)，但用實例 68F 替代實例 54F。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.17 (s, 1 H) 6.77-6.96 (m, 3 H) 7.04-7.20 (m, 2 H) 7.27-7.48 (m, 3 H) 7.86 (d, J=8.33 Hz, 3 H) 9.12 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 371.2 (M+H)⁺。

實例 69

6-(2-氯苯基)-2-[(4-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(132.0 mg, 0.367 mmol)及對甲苯胺(86 mg, 0.807 mmol)之混合物 1 小時。冷卻後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水處理殘餘物且用乙酸乙酯(兩次)萃取。經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/乙酸乙酯(8:2 至 7:3)溶離純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (s, 3H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 1H), 9.24 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 403.2 (M+H)⁺。

實例 70

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 120°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(0.048 g, 0.133 mmol)及 2-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.059 g, 0.213 mmol)之混合物 1 小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂(2 mL)中且用三氟乙酸(0.103 ml, 1.334 mmol)處理。在 35°C 下攪拌混合物 5 小時，濃縮且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.89-1.72 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 4H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 5H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H),

9.19 (s, 1H) 。 MS (ESI⁺) m/z 472.2 (M+H)⁺ 。

實例 71

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡咯啉-2-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 130°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(0.048 g, 0.133 mmol)及 2-(4-胺基苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.056 g, 0.213 mmol)之混合物 30 分鐘。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂(2 mL)中且用三氟乙酸(0.103 ml, 1.334 mmol)處理。在 35°C 下攪拌混合物隔夜，濃縮且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.36-2.19 (m, 3H), 2.57-2.47 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 5H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.88 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 9.19 (s, 1H) 。 MS (ESI⁺) m/z 458.2 (M+H)⁺ 。

實例 72

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(吡咯啉-3-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(0.048 g, 0.133 mmol)及 3-(4-胺基苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.056 g, 0.213 mmol)之混合物 1 小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂(2 mL)中且用三氟乙酸

(0.103 ml, 1.334 mmol)處理。在35°C下攪拌混合物5小時，濃縮且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.24-2.05 (m, 1H), 2.49 (dtd, J=10.2, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=24.8, 13.8 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.73 (dd, J=11.4, 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 458.2 (M+H)⁺。

實例 73

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物(0.02 g)，但用2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺，且用實例55E替代實例1E。用1:1 DMSO/甲醇濕磨粗物質，過濾且在高真空下乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76-1.01 (m, 4 H) 2.27-2.38 (m, 3 H) 2.46 (s, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 6.77 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.56-7.69 (m, 2 H) 7.71-7.83 (m, 3 H) 9.14 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 518.1 (M+H)⁺。

實例 74

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚

烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物(0.04 g)，但用3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺，且用實例55E替代實例1E。使用製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上執行純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00-2.22 (m, 2 H) 2.21-2.42 (m, 5 H) 2.91 (d, J =4.76 Hz, 3 H) 3.10 (t, J =6.54 Hz, 2 H) 3.21-3.36 (m, 4 H) 6.97-7.38 (m, 2 H) 7.38-7.99 (m, 6 H) 9.14 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H) 10.76 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 549.1 (M+H)⁺。

實例75

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在130°C下在加帽小瓶中加熱實例1E(0.060 g，0.167 mmol)及4-(4-胺基-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.092 g，0.267 mmol)之混合物1小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。經MgSO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。在12 g管柱上使用ISCO Companion急驟系統用CH₂Cl₂/乙酸乙酯(9:1至7:3)溶離純化粗物質，得到所要中間物。將中間物溶解於CH₂Cl₂(2 mL)中且用三

氟乙酸(0.128 ml, 1.668 mmol)處理。在40°C下攪拌混合物4小時，濃縮且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.25-3.11 (m, 4H), 3.47-3.33 (m, 4H), 7.09 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.64-7.42 (m, 4H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.37 (bs, 1H), 9.21 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 541.1 (M+H)⁺。

實例 76

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-吡咯啉-2-基甲氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在90°C下在加帽小瓶中加熱實例1E(0.060 g, 0.167 mmol)及(S)-2-((4-胺基苯氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.078 g, 0.267 mmol)之混合物1小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。經MgSO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。在12 g管柱上使用ISCO Companion 急驟系統用CH₂Cl₂/乙酸乙酯(7:3至6:4)溶離純化粗物質，得到所要中間物。將中間物溶解於CH₂Cl₂(2 mL)中且用三氟乙酸(0.128 ml, 1.668 mmol)處理。在35°C下攪拌混合物5小時，濃縮且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.99-1.89 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 3.340-3.34 (m, 2H), 4.18-3.96 (m, 2H), 4.37 (dd, J=10.5, 3.3 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.87-7.64 (m, 4H), 9.12 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 488.1

$(M+H)^+$ 。

實例 77

6-(2-氯苯基)-2-({2-甲基-4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 2-甲基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.31-2.12 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 4H), 4.13 (t, J=5.8 Hz, 2H), 6.93-6.79 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 1H), 7.46-7.23 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 3.5H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 0.5H), 9.15-8.95 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 559.2 (M+H)⁺。

實例 78

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 90°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E (0.060 g, 0.167 mmol) 及 4-(嗎啉基甲基)苯胺 (0.051 g, 0.267 mmol) 之混合物 1 小時。藉由 HPLC (參見實例 1F 中之方案) 純化粗物質。用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理 TFA 鹽且用乙酸乙酯萃取。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾，濃縮，且在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用甲醇/乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 溶離純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.56-2.39 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 4H), 7.05 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H),

7.70-7.67 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 488.0 (M+H)⁺。

實例 79

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-咪唑-1-基)甲基]胺基}咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 100°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(0.060 g, 0.167 mmol) 及 4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯胺(0.046 g, 0.267 mmol)之混合物 1 小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮。在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用甲醇/乙酸乙酯(5:95 至 10:90)溶離純化粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.23 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.04 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 4H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 468.8 (M+H)⁺。

實例 80

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 3H), 7.93 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z

455.2 (M+H)⁺。

實例 81

6-(2-氯苯基)-2-{[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 100°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E(0.060 g, 0.167 mmol)及 4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.074 g, 0.267 mmol)之混合物 1 小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。乾燥有機層，過濾且濃縮。在 12 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯(2:8 至 1:9)溶離純化粗物質，得到所要中間物。將中間物溶解於 CH₂Cl₂(2 mL)中且用三氟乙酸(0.128 ml, 1.668 mmol)處理。在 40°C 下攪拌反應混合物 2.5 小時，濃縮且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.41-3.38 (m, 4H), 3.90-3.83 (m, 4H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 8.16 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 8.75-8.58 (m, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 474.2 (M+H)⁺。

實例 82

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.25-2.12

(m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.19 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.35-3.27 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 4H), 4.16 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 4H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 545.3 (M+H)⁺。

實例 83

6-(2-氯苯基)-2-({3-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 Biotage 微波反應器中在 170°C 下加熱實例 1E (0.060 g, 0.167 mmol) 及 3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯胺 (0.047 g) 及濃 HCl (3 滴) 於乙腈中之混合物 20 分鐘。濃縮反應混合物且藉由 HPLC (參見實例 1F 中之方案) 純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.91-1.45 (m, 4H), 1.98 (d, $J=14.6$ Hz, 2H), 2.27 (td, $J=11.3, 5.7$ Hz, 2H), 2.98 (dt, $J=12.6, 6.3$ Hz, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 4.24-4.04 (m, 2H), 6.75 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.65-7.40 (m, 4H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 530.2 (M+H)⁺。

實例 84

6-(2,6-二氯苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物 (0.025 g)，但用苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺，且用實例 55E 替代實例 1E。用

Analogix 280使用SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之15%至75%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.08-7.21 (m, 2 H) 7.43 (t, $J=7.80$ Hz, 2 H) 7.59-7.68 (m, 1 H) 7.72-7.79 (m, 2 H) 7.86 (s, 3 H) 9.17 (s, 1 H) 10.69-10.97 (m, $J=8.14$ Hz, 1 H)。MS (ESI+) m/z 423.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 85

6-(2-氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[2-(丙-2-基胺基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例81所述製備標題化合物，但用2-(4-胺基-2-甲氧基苯氧基)乙基(異丙基)胺基甲酸第三丁酯替代4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。急驟管柱之移動相為 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯(8:2至7:3)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.40 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 3.45 (t, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.30-4.24 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.80 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 520.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 86

6-(2-氯苯基)-2-({3-氯-4-[2-(丙-2-基胺基)乙氧基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例81所述製備標題化合物，但用2-(4-胺基-2-氯苯氧基)乙基(異丙基)胺基甲酸第三丁酯替代4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。急驟管柱之移動相為 CH_2Cl_2 /

乙酸乙酯(8:2至7:3)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.41 (d, J=6.5 Hz, 6H), 3.65-3.50 (m, 3H), 4.37 (t, J=4.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.79 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 524.1 (M+H)⁺。

實例 87

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用(4-胺基苯基)甲醇替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為120℃。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50 (s, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.81 (bs, 2H), 9.13 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 419.2 (M+H)⁺。

實例 88

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]胺基}咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為100℃。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.33 (s, 2H), 6.28 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.47 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.87-7.76 (m, 4H), 9.13 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 469.2 (M+H)⁺。

實例 89

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.55 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.75-7.71 (m, 2H), 8.04-7.86 (m, 5H), 8.46 (d, J=2.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.91 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 455.2 (M+H)⁺。

實例 90

6-(2-氯苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 100°C 下在加帽小瓶中加熱實例 1E (0.500 g, 1.390 mmol) 及 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯 (0.610 g, 2.224 mmol) 之混合物 1 小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾且濃縮。在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯 (4:6 至 3:7) 溶離純化粗物質，得到所要中間物。將中間物溶解於 CH₂Cl₂ (6 mL) 中且用三氟乙酸 (0.857 ml, 11.12 mmol) 處理。在 35°C 下攪拌反應混合物 2 小時，濃縮且藉由 HPLC (參見實例 1F 中之方案) 純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.17-1.12 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.99-6.91 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9

Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.87 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 470.2 (M+H)⁺。

實例 91

2-[(2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例 90(0.100 g, 0.143 mmol)、乙酸(0.012 mL, 0.215 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基鎂六氟磷酸鹽(0.112 g, 0.215 mmol)及三乙胺(0.100 mL, 0.716 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液隔夜。用乙酸乙酯稀釋所得懸浮液且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。過濾懸浮液且濃縮。用含有數滴三氟乙酸之 DMSO/甲醇(1:1)處理殘餘物。用飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋懸浮液，過濾，用水洗滌且烘乾，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-0.91 (m, 4H), 2.12 (s, 1.7H), 2.20 (s, 1.3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 4.89-4.79 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 7.14 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.87-7.57 (m, 7H), 9.18 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 512.2 (M+H)⁺。

實例 92

6-(2-氯苯基)-2-[(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.27-2.17 (m, 2H),

3.08-2.78 (m, 2H), 3.24, (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.50-7.29 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 458.2 (M+H)⁺。

實例 93

6-(2-氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 1-(2-(二甲基胺基)乙基)吡啶-5-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 6H), 3.12-3.02 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 6H), 6.78-6.72 (m, 1H), 7.05 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.42 (m, 5H), 7.88-7.66 (m, 2H), 9.08 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 501.2 (M+H)⁺。

實例 94

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-節-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 N²,N²-二甲基-2,3-二氫-1H-節-2,5-二胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.95 (s, 6H), 3.31-3.11 (m, 2H), 3.61-3.39 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 7.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 472.2 (M+H)⁺。

實例 95

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 95A

3-(2-氯-6-氟苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-
2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備標題化合物，但用 1-氯-3-氟-2-異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯(2 小時反應時間)。

實例 95B

2-氯-3-(2-氯-6-氟苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-
4(3H)-酮

在 90°C 下加熱實例 95A(0.960 g, 2.83 mmol)於 POCl₃(3.5 ml, 37.5 mmol)及二異丙基乙胺(DIEA)(3.5 ml, 20.04 mmol)於 POCl₃中之混合物 1.5 小時。濃縮反應混合物後，用冰及 NaHCO₃水溶液處理殘餘物且用乙酸乙酯萃取。經 MgSO₄乾燥有機層，過濾，濃縮，且在 40 g 二氧化矽管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯(7:3 至 6:4)溶離純化，得到標題化合物。

實例 95C

4-(2-氯-6-氟苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環
戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例 1C 及 1D 所述製備標題化合物，但在實例 1C 中用實例 95B 替代實例 1B。在第二步驟中經由使用乙酸乙酯濕磨而非經由急驟管柱純化標題化合物。

實例 95D

4-(2-氯-6-氟苯基)-8-甲炔亞磺醯基-4H-3,4,7,9,9b-五氮
雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備標題化合物，但用實例95C替代實例1D。

實例95E

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

混合實例95D(0.060 g, 0.159 mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.049 g, 0.254 mmol)之混合物且在100°C下加熱0.5小時。藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化粗物質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 7.17-6.95 (m, 3H), 7.38 (dd, J=12.8, 4.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97-7.57 (m, 4H), 9.08 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 505.2 (M+H)⁺。

實例96

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例95E所述製備標題化合物，但用3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.30-2.09 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.48-3.17 (m, 6H), 3.66-3.56 (m,

2H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.90-7.76 (m, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 533.2 (M+H)⁺。

實例 97

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 95E 所述製備標題化合物，但用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 4.64-4.37 (m, 2H), 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.75 (s, 2H), 7.89 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 504.2 (M+H)⁺。

實例 98

6-(2,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 98A

3-(2,6-二氟苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備標題化合物 (0.3 g)，但用 1,3-二氟異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 323.1 (M+H)⁺。

實例 98B

2-氯-3-(2,6-二氟苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-

4(3H)-酮

如實例1B所述製備實例98B(0.31 g)，但用實例98A替代實例1A。MS (ESI⁺) m/z 341.2 (M+H)⁺。

實例98C

3-(2,6-二氟苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1C所述製備標題化合物(0.3 g)，但用實例98B替代實例1B。MS (ESI⁺) m/z 409.4 (M+H)⁺。

實例98D

4-(2,6-二氟-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1D所述製備標題化合物(0.47 g)，但用實例98C替代實例1C。MS (ESI⁺) m/z 346.28 (M+H)⁺。

實例98E

4-(2,6-二氟-苯基)-8-甲基亞磺基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

如實例1E所述製備標題化合物(0.1 g)，但用實例98D替代實例1D。MS (ESI⁺) m/z 361.68 (M+H)⁺。

實例98F

6-(2,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物(0.015 g)，但用實例98E替代實例1E。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上純化粗物質。以50

mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A, 0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A, 7.0-10.0分鐘95% A, 10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80-3.04 (m, 5 H) 3.07-3.29 (m, 2 H) 3.83 (d, *J*=13.09 Hz, 4 H) 7.12 (d, *J*=1.59 Hz, 3 H) 7.40 (t, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.56-7.83 (m, 4 H) 9.09 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 489.2 (M+H)⁺。

實例 99

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(2-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物，但用2-(7-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙醇替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為100℃。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.75 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.97-2.84 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.81 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.48-7.13 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 5H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 1H), 9.13 (s, 1H)。MS (ESI⁺) *m/z* 488.3 (M+H)⁺。

實例 100

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 100A

(2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-硝基苯基)甲醇
使(2-氯-5-硝基苯基)甲醇(4.500 g, 26.3 mmol)、二異丙

基乙胺(6.89 mL, 39.4 mmol)及1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷(4.25 mL, 34.2 mmol)於乙腈(150 mL)中之混合物回流24小時。蒸發溶劑。用飽和NaHCO₃水溶液處理殘餘物且用乙酸乙酯(兩次)萃取。經MgSO₄乾燥經合併之有機層且過濾。使標題化合物自有機層結晶。

實例100B

(5-胺基-2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基)甲醇

在用N₂吹洗之燒瓶中向Pd/C(0.040 g, 0.038 mmol)中添加乙醇(30 mL)。向上述混合物中添加實例100A(0.400 g, 1.508 mmol)。在使用氣球獲得之H₂下攪拌反應物6小時。經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮，得到標題化合物。

實例100C

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1F所述製備標題化合物，但用實例100B替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為100°C達0.5小時。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.35-2.17 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.50-3.23 (m, 6H), 3.64-3.54 (m, 2H), 4.80 (bs, 2H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.95-7.87 (m, 1H), 8.16 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 531.2 (M+H)⁺。

實例101

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯

基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C 達 0.5 小時。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.39-2.07 (m, 4H), 3.18-2.89 (m, 3H), 3.59-3.36 (m, 4H), 3.86-3.69 (m, 1H), 4.18-3.89 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.64-7.48 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.95-7.77 (m, 1H), 9.09 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 513.3 (M+H)⁺。

實例 102

6-(2-氯苯基)-2-[(4-羥基-3-甲基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 4-胺基-2-甲基苯酚替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C 達 0.5 小時。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.24 (s, 3H), 6.84-6.76 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.79-7.65 (m, 1H), 9.09 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 419.3 (M+H)⁺。

實例 103

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基胺基)丙氧基]-3-甲基苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例 102(0.050 g, 0.119 毫莫耳)、聚合物支撐物上之 PPh₃(3 mmol/g, 0.213 g)、偶氮二甲酸二第三丁酯(0.147 g)及 3-(二乙基胺基)丙-1-醇(0.096 mL)於四氫呋喃(2.5 mL)中之混合物 2 天。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且經

由矽藻土過濾。藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化濃縮物，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.40-1.34 (m, 6H), 1.50-1.44 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 5H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 5H), 7.88-7.62 (m, 2H), 9.11 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 532.2 (M+H)⁺。

實例 104

6-(2-氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

遵循實例81中所述之通用程序製備標題化合物，但用4-(4-胺基-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.39 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 4H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 7.92-7.64 (m, 3H), 9.12 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 487.2 (M+H)⁺。

實例 105

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 105A

1-(2-甲基-4-硝基苯基)-1,4-二氮雜環庚烷

如實例100A所述製備標題化合物，但分別用1-氯-2-甲基-4-硝基苯及1,4-二氮雜環庚烷(多0.7當量)替代(2-氯-5-

硝基苯基)甲醇及1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷。

實例 105B

4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯胺

如實例 100B 所述製備標題化合物，但用實例 105B 替代實例 100A。

實例 105C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 70°C 下加熱實例 1E(0.075 g, 0.208 mmol)、實例 105B(0.051 g, 0.250 mmol)及4滴三氟乙酸於乙腈(4.5 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.08-1.99 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.77-7.69 (m, 2H), 8.78 (bs, 2H), 9.10 (s, 1H), 10.72-10.54 (m, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 501.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 106

6-(2-氯苯基)-2-(2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-7-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 105C 所述製備標題化合物，但用 2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-7-胺替代實例 105B。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 2.09-2.01 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.45-7.39 (m,

1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.87-7.77 (m, 2H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 458.2 (M+H)⁺。

實例 107

6-(2-氯苯基)-2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C 達 0.5 小時。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (d, J=4.5 Hz, 3H), 3.29-2.98 (m, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.75-7.52 (m, 7H), 7.79 (s, 1H), 9.96 (bs, 1H), 10.77 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 472.2 (M+H)⁺。

實例 108

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C 達 0.5 小時。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.77 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.32-3.13 (m, 2H), 3.83-3.51 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J=11.8 Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 3H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 486.1 (M+H)⁺。

實例 109

6-(2,6-二氯苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 109A

7'-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯

向實例 55D(1225 mg, 3.24 mmol)及間氯過氧苯甲酸(871 mg, 3.89 mmol)中添加 15 mL 二氯甲烷。攪拌反應物 15 分鐘且添加 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯(1066 mg, 3.89 mmol)。在室溫下攪拌反應物 25 分鐘，用乙酸乙酯稀釋，用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。用 Analogix 280 使用 SF 25-80 管柱以歷經 30 分鐘之 10% 至 60% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 604.2 (M+H)⁺。

實例 109B

6-(2,6-二氯苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例 109A(0.12 g, 0.2 mmol)於 3 mL 二氯甲烷中之溶液中添加過量 TFA。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。濃縮混合物且經高真空乾燥，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87-1.27 (m, 4 H) 3.18-3.38 (m, 2 H) 4.34-4.58 (m, 2 H) 6.94 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.39-8.01 (m, 6 H) 8.91-9.45 (m, 3 H) 10.88 (s, 1

H)。MS (ESI⁺) m/z 504.2 (M+H)⁺。

實例 110

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 110A

4-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸
第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.198 g)，但添加二異丙基乙胺(0.103 g，0.793 mmol)且用 4-(4-胺基-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。MS (ESI⁺) m/z 621.0 (M+H)⁺。

實例 110B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物(0.015 g)，但用實例 110A 替代實例 109A。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.21-2.39 (m, 3 H) 2.96-3.11 (m, J=4.76 Hz, 4 H) 3.19-3.35 (m, 4 H) 7.05-7.22 (m, 2 H) 7.53-7.70 (m, 2 H) 7.70-7.86 (m, 4 H) 8.71 (s, 2 H) 9.14 (s, 1 H) 10.79 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 521.2 (M+H)⁺。

實例 111

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基胺基)咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 111A

7-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧
啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第
三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.11 g)，但添加二異
丙基乙胺(0.103 g, 0.793 mmol)且用 7-胺基-3,4-二氫異喹
啉-2(1H)-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異
喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-
24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 60% 乙酸乙酯/己烷之梯
度執行層析。MS (ESI⁺) m/z 578.3 (M+H)⁺。

實例 111B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物(0.015 g)，但用實例
111A 替代實例 109A。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ
2.90-3.08 (m, 2 H) 3.32-3.52 (m, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 7.13 (d,
J=1.59 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.73 Hz, 1 H) 7.57-7.73 (m, 3
H) 7.73-7.80 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 9.00 (s, 2 H) 9.18 (s, 1
H) 10.90 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 478.2 (M+H)⁺。

實例 112

6-(2-氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺
基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 112A

1-甲基-4-(4-硝基-2-乙烯基苯基)哌嗪

將 1-(2-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (0.900 g, 3.00 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (0.104 g, 0.090 mmol) 及三丁基(乙烯基)錫 (0.964 mL, 3.30 mmol) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之混合物脫氣且在 105°C 下加熱隔夜。冷卻後，過濾懸浮液，濃縮且在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用甲醇/乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 溶離純化，得到標題化合物。

實例 112B

3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

在 50 ml 壓力瓶中向 5% Pd-C(濕)催化劑中添加實例 112A (0.558 g) 於乙醇 (20 mL) 及四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液，且在室溫下在 30 psi 氫氣下攪拌 16 小時。經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮，得到標題化合物。

實例 112C

6-(2-氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1F 所述製備標題化合物，但用實例 112B 替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。反應溫度設定為 100°C 達 0.5 小時。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.35-1.27 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.87-7.63 (m, 4H), 9.12

(s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 515.3 (M+H)⁺。

實例 113

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(環己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 113A

2-(環己基甲基)-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉向4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.600 g, 2.91 mmol)、乙酸(0.210 mL, 3.66 mmol)及環己烷甲醛(0.4 g, 3.57 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加氰基三氫硼化鈉(0.600 g, 9.55 mmol)。在35°C下加熱反應混合物16小時。用飽和碳酸氫鈉溶液中中和反應物且在減壓下濃縮混合物。用水稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。用矽膠管柱層析(3%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到標題化合物。

實例 113B

2-(環己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺向含Pd/C(10%, 0.1 g, 0.094 mmol)之甲醇(50 mL)中添加實例113A(0.7 g, 2.315 mmol)。將混合物脫氣且用氫氣吹洗。在氫氣下攪拌反應混合物5小時。用矽膠管柱層析(50:1 CH₂Cl₂/甲醇)純化粗物質，得到標題化合物。LC-MS: m/e=273 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.33

(d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 3.49 (br, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 2.32 (s, 2 H), 2.20 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.84 (d, $J=12.8$ Hz, 2 H), 1.66-1.72 (m, 3 H), 1.53-1.60 (m, 1 H), 1.24 (s, 6 H), 1.15-1.28 (m, 2 H), 0.83-0.92 (m, 2 H)。

實例 113C

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(環己基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 70°C 下加熱實例 1E(0.065 g, 0.181 mmol)、實例 113B(0.059 g, 0.217 mmol)及三氟乙酸(0.028 mL, 0.361 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物 1 小時。濃縮反應混合物且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36-1.04 (m, 3H), 1.54-1.35 (m, 8H), 1.87-1.71 (m, 5H), 2.12-2.04 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.73-3.58 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.88 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 568.3 (M+H)⁺。

實例 114

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.045 g)，但添加二異丙基乙胺(0.098 g, 0.53 mmol)且用 N²,N²-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹

啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。使用製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上執行純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A, 0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A, 7.0-10.0分鐘95% A, 10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.85 (d, J =4.41 Hz, 6 H) 3.00-3.48 (m, 4 H) 4.13 (dd, J =14.75, 7.29 Hz, 1 H) 7.00-7.21 (m, 1 H) 7.20-7.43 (m, 1 H) 7.45-7.99 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 10.86 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 506.2。 (M+H)⁺。

實例 115

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109A所述製備標題化合物(0.09 g)，但添加二異丙基乙胺(0.103 g, 0.79 mmol)且用4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯胺替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (d, J =6.44 Hz, 6 H) 2.54-2.66 (m, 5 H) 3.12 (s, 4 H) 7.63 (d, J =2.03 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.74 (s, 5 H) 7.76 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 549.2 (M+H)⁺。

實例 116

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{4-[4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109A所述製備標題化合物，但添加二異丙基乙胺 (0.103 g, 0.79 mmol) 且用 4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基) 苯胺替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (dd, *J*=10.91, 6.94 Hz, 1 H) 1.54-1.95 (m, 3 H) 1.97-2.17 (m, 2 H) 2.16-2.34 (m, 1 H) 2.41 (t, *J*=10.51 Hz, 1 H) 2.66-2.83 (m, 1 H) 2.97-3.13 (m, 2 H) 3.70 (dd, *J*=44.81, 11.10 Hz, 2 H) 7.02 (d, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.43-7.95 (m, 6 H) 9.10 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 547.3 (M+H)⁺。

實例 117

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 117A

2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺

如實例113A及實例113B所述製備標題化合物，但用2-乙基丁醛替代環己烷甲醛。LC-MS: *m/e*=261 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.53 (dd, *J*=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.32 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 3.48 (br, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 2.33 (s, 2 H), 2.24 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 1.50-1.53 (m, 1 H), 1.31-1.44 (m, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 0.87 (t, *J*=7.4 Hz, 6 H)。

實例 117B

6-(2-氯苯基)-2-([2-(2-乙基丁基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四
氫異喹啉-7-基]胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮

如實例 113C 所述製備標題化合物，但用實例 117A 替代
實例 113B。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (t, J=7.4
Hz, 6H), 1.69-1.37 (m, 10H), 2.04-1.99 (m, 1H), 3.29 (s,
3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 4.67-4.49 (m, 2H), 7.05 (d, J=1.9
Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.87 (d,
J=1.9 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 556.3
(M+H)⁺。

實例 118

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯基}
胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例 55D (75 mg, 0.198 mmol) 及間氯過氧苯甲酸 (51.1
mg, 0.228 mmol) 中添加 2 mL 二氯甲烷。攪拌反應物 15 分
鐘且濃縮。將粗物質溶解於 2 mL 乙腈中，繼而添加 4-(2-
(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯胺 (50.0 mg, 0.228 mmol) 及三氯
乙酸 (45 mg, 0.4 mmol)。加熱反應物至 50°C 後維持 1.5 小
時，隨後冷卻至室溫隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物且用飽
和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾
且濃縮。將粗物質溶解於甲醇中且用 2 M HCl 之乙醚溶液
處理。攪拌混合物直至固體開始形成，隨後用乙醚稀釋。
攪拌混合物 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.84 (s, 3 H) 3.05 (s, 2 H) 3.22-3.52 (m, 6 H) 3.59-3.75 (m, 4 H) 7.12 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.47-8.12 (m, 6 H) 9.17 (s, 1 H) 10.86 (s, 1 H) 11.61 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 549.3 (M+H) $^+$ 。

實例 119

6-(2,6-二氯苯基)-2-({1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例 55D(70.0 mg, 0.185 mmol)及間氯過氧苯甲酸(47.7 mg, 0.213 mmol)中添加CH₂Cl₂(2 mL)。攪拌反應物15分鐘。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙腈(2.000 mL)中且依序用1-(2-(二甲基胺基)乙基)吡啶-5-胺(43.7 mg, 0.213 mmol)及三氟乙酸(0.029 mL, 0.370 mmol)處理。在60°C下加熱混合物2小時。蒸發大多數溶劑。用乙酸乙酯稀釋所得混合物，用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌。經MgSO₄乾燥有機層，過濾，濃縮且藉由HPLC(參見實例 1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (d, $J=5.7$ Hz, 6H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.72-3.37 (m, 6H), 6.81-6.70 (m, 1H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.89-7.74 (m, 1H), 9.09 (s, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 535.2 (M+H) $^+$ 。

實例 120

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]

胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 119 所述製備標題化合物，但用實例 112B 替代 1-(2-(二甲基胺基)乙基)吡啶-5-胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.35-1.22 (m, 3H), 2.86-2.69 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.38-3.10 (m, 6H), 3.64-3.56 (m, 2H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.27-7.12 (m, 1H), 7.57 (dd, J=9.1, 7.0 Hz, 1H), 7.94-7.63 (m, 5H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 549.2 (M+H)⁺。

實例 121

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 119 所述製備標題化合物，但用實例 100B 替代 1-(2-(二甲基胺基)乙基)吡啶-5-胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.26-2.10 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.68-3.33 (m, 6H), 4.80-4.77 (m, 2H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.58 (dd, J=9.1, 7.0 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.94 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 565.2 (M+H)⁺。

實例 122

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.068 g)，但用 6-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-

螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。將粗物質溶解於少量二氯甲烷中且用TFA處理1小時。移除溶劑，將化合物溶解於少量甲醇中且用過量2 N HCl/乙醚處理1小時。用50 mL乙醚稀釋懸浮液，過濾固體且乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.98-3.16 (m, 2 H) 3.28-3.48 (m, 2 H) 4.18-4.31 (m, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.20-7.32 (m, 1 H) 7.54-7.87 (m, 6 H) 9.18 (s, 1 H) 9.25 (s, 3 H) 10.88 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 478.29 (M+H)⁺。

實例 123

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 123A

4-(2,6-二氯-4-氟苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

遵循實例 1A 至實例 1D 中所述之通用程序製備標題化合物，但在實例 1A 中用 1,3-二氯-5-氟-2-異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯，且縮短反應時間(2 小時)。使用通用技術修改反應物處理及純化製程。對實例 1A 之修改：在該處理期間，酸化水層且使產物沈澱。對實例 1B 之修改：在二氧化矽管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/己烷(90:10 至 95:5)溶離純化所要產物。對實例 1D 之修改：經由用乙酸乙酯濕磨繼而用 NaHCO₃ 水溶液洗滌分離所要產物。

實例 123B

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例123A(60.0 mg, 0.151 mmol)及間氯過氧苯甲酸(40.7 mg, 0.182 mmol)中添加1,2-二氯乙烷(2 mL)。攪拌反應混合物15分鐘。用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(34.8 mg, 0.182 mmol)及三氟乙酸(0.023 ml, 0.303 mmol)處理混合物且加熱至60°C後維持1.5小時。濃縮反應混合物且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化, 得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.63 (d, J=11.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J=12.5 Hz, 2H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.90-7.67 (m, 3H), 9.11 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 539.2 (M+H)⁺。

實例124

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例123B所述製備標題化合物, 但用3-甲基-4-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯胺替代4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理, 隨後進行HPLC。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.28-2.14 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.74-3.32 (m, 4H), 7.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.99-7.50 (m, 5H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 567.2 (M+H)⁺。

實例 125

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但用 2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48-1.08 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.35-3.22 (m, 1H), 3.67 (d, J=12.6 Hz, 1H), 4.76-4.52 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.89 (d, J=1.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 536.1 (M+H)⁺。

實例 126

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-節-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但用 N²,N²-二甲基-2,3-二氫-1H-節-2,5-二胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.96 (s, 6H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.56-3.41 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.90-7.78 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)。

實例 127

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}

胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例 55D (75 mg, 0.198 mmol) 及間氯過氧苯甲酸 (53.3 mg, 0.238 mmol) 中添加 2 mL 二氯甲烷。攪拌反應物 15 分鐘，此時依序添加 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺 (48.9 mg, 0.238 mmol) 及三氟乙酸 (0.031 mL, 0.397 mmol)。在 50°C 下攪拌混合物 1 小時且在室溫下隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物，用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗物質溶解於甲醇中且用 2 N HCl 之乙醚溶液處理 1 小時。用乙醚稀釋混合物且過濾。用 1:1 DMSO/甲醇溶液濕磨固體，用乙酸乙酯稀釋，過濾且經高真空乾燥，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ 2.53 (s, 2 H) 2.78 (s, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.19-3.50 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 7.09 (d, *J*=1.18 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.55-7.64 (m, 1 H) 7.66-7.74 (m, 2 H) 7.80 (d, *J*=1.66 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=8.06 Hz, 2 H) 9.16 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 534.9 (M+H)⁺。

實例 128

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-3-氟苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.09 g)，但用 4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-氟苯胺替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。將最終化合物溶解於 2 mL 甲醇中且用過量 2 M HCl/乙醚處理 1 小時。過濾固體物質且經高真空經，得到鹽酸鹽形式之標題

化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.41 (m, 6 H) 2.63-2.90 (m, 2 H) 3.35-3.55 (m, 4 H) 7.06-7.30 (m, 2 H) 7.51-7.85 (m, 6 H) 8.71 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 10.91 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 552.5.0 (M+H) $^+$ 。

實例 129

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 129A

4-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-2,6-二氯苯基)哌嗪-1-甲

酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.039 g)，但用 4-(4-胺基-2,6-二氯苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用乙酸乙酯濕磨粗反應混合物，得到標題化合物。MS (ESI $^+$) m/z 642.93 (M+H) $^+$ 。

實例 129B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物(0.03 g)，但用實例 129A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物且攪拌 10 分鐘，隨後過濾固體，得到標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.21 (d, 4 H) 3.29 (d,

4 H) 7.15 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.49-7.72 (m, 3 H) 7.71-7.90 (m, 3 H) 8.77 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H) 11.06 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 543.2 (M+H)⁺。

實例 130

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(環丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 130A

2-(環丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺

如實例 113A 及實例 113B 所述製備標題化合物，但用環丙烷甲醛替代環己烷甲醛。LC-MS: $m/e=231$ (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J=8.0$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.55 (br, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.46 (s, 2 H), 2.35 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 1.26 (s, 6 H), 0.88-1.00 (m, 1 H), 0.51-0.56 (m, 2 H), 0.15-0.18 (m, 2 H)。

實例 130B

6-(2-氯苯基)-2-{[2-(環丙基甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在 60°C 下加熱實例 1E (65.0 mg, 0.181 mmol)、實例 130A (49.9 mg, 0.217 mmol) 及 2,2,2-三氟乙酸 (0.028 mL, 0.361 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之混合物 1.5 小時。濃縮混合物，用乙酸乙酯稀釋剩餘溶液且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、

鹽水及水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾，濃縮且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0.54 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 0.86 (s, 2H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.44-3.11 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 1H), 4.68-4.44 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.63-7.44 (m, 4H), 7.82-7.63 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 526.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 131

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 131A

4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺如實例 113A 及實例 113B 所述製備標題化合物，但在實例 113A 中用 2-(吡啶-3-基)乙醛替代環己烷甲醛($T=10^\circ\text{C}$)。LC-MS: $m/e=268$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1 H), 8.45 (dd, $J=4.6$ Hz, 1.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 1 H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.48 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 1.16 (s, 6 H)。

實例 131B

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 131A 替代實例 130A。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.43 (s, 6H), 3.36-3.35 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 4H), 7.97-7.64 (m, 5H), 8.33-8.26 (m, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.88 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 563.1 (M+H)⁺。

實例 132

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮

實例 132A

4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺
如實例 113A 及實例 113B 所述製備標題化合物，但用噻吩-3-甲醛替代環己烷甲醛。LC-MS: m/e=273 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.12 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.50 (br, 2 H), 2.37 (s, 2 H), 1.23 (s, 6 H)。

實例 132B

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(噻吩-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 132A 替代實例 130A。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.44 (s, 6H), 3.48-3.30 (m, 2H), 4.62-4.39 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.87-7.63 (m, 6H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 568.2 (M+H)⁺。

實例 133

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺替代實例 130A。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.75 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.36-3.17 (m, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 4H), 7.88-7.66 (m, 4H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 486.2 (M+H)⁺。

實例 134

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯啶-2-基)苯基]氨基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 134A

2-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.012 g)，但用 2-(4-胺基苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。MS (ESI⁺) m/z

591.93 (M+H)⁺。

實例 134B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯啉-2-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.01 g)，但用實例 134A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88-2.21 (m, 3 H) 2.23-2.46 (m, 1 H) 3.18-3.43 (m, 2 H) 4.55 (s, 1 H) 7.14 (d, *J*=1.98 Hz, 2 H) 7.42-7.71 (m, 3 H) 7.70-7.82 (m, 2 H) 7.90 (s, 2 H) 8.56-9.09 (m, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 10.98 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 429.2 (M+H)⁺。

實例 135

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 135A

2-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.012 g)，但用 2-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。MS (ESI⁺) *m/z* 605.98 (M+H)⁺。

實例 135B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.095 g)，但用實例 135A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (d, *J*=15.47 Hz, 6 H) 2.95-3.19 (m, 1 H) 3.24-3.45 (m, *J*=7.01 Hz, 1 H) 4.22 (s, 1 H) 7.14 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.50-7.70 (m, 3 H) 7.71-7.81 (m, 2 H) 7.90 (d, *J*=7.93 Hz, 3 H) 8.98 (s, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 10.97 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 506.2 (M+H)⁺。

實例 136

2-{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 127 所述製備標題化合物 (0.075 g)，但用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (d, 4 H) 2.97 (d, 4 H) 7.13 (d, *J*=1.36 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H) 7.56-7.69 (m, 1 H) 7.71-7.83 (m, 3 H) 7.88 (d, *J*=2.37 Hz, 1 H) 9.04-9.27 (m, 1 H) 10.66-11.05 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 555.2 (M+H)⁺。

實例 137

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-甲氧基-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-

基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例127所述製備標題化合物(0.065 g)，但用4-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯胺替代4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89-1.10 (m, 6 H) 2.59 (s, 4 H) 2.65-2.77 (m, 1 H) 2.97 (s, 4 H) 3.71-3.93 (m, 3 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.47-7.56 (m, 1 H) 7.57-7.69 (m, 1 H) 7.72-7.84 (m, 3 H) 9.13 (s, 1 H) 10.74 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 642.93 (M+H)⁺。

實例138

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例130B所述製備標題化合物，但用1-(4-胺基苯基)哌啶-4-醇替代實例130A。在進行HPLC前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.09-1.92 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.92 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 9.22 (s, 1H)。MS (ESI⁺) *m/z* 488.3 (M+H)⁺。

實例139

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例130B所述製備標題化合物，但分別用實例95D及N²,N²-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-2,5-二胺替代實例1E及實例

130A。在進行HPLC前不使用水性處理。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.96 (s, 6H), 3.30-3.16 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 7.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.67-7.51 (m, 3H), 7.87-7.81 (m, 2H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI^+) m/z 490.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 140

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95D 及 2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺替代實例 1E 及實例 130A。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.13-1.04 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 1), 3.70-3.62 (m, 1H), 4.78-4.49 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.78-7.58 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 502.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 141

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(1,4-二氫雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95D 及實例 105B 替代實例 1E 及實例 130A。在進行HPLC前不使用水性處理。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.16 (dt, $J=11.5$, 5.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.18 (dt, $J=7.3$, 3.7 Hz, 2H), 3.40

(s, 4H), 3.52-3.43 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.38 (td, $J=8.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.67-7.47 (m, 4H), 7.89-7.68 (m, 1H), 9.12 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 519.2 (M+H)⁺。

實例 142

2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 142A

3-異丙基-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-

二酮

如實例 1A 所述製備標題化合物(0.4 g)，但用 2-異氰酸酯基丙烷替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。MS (ESI⁺) m/z 253.0 (M+H)⁺。

實例 142B

2-氯-3-異丙基-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備標題化合物(0.4 g)，但用實例 142A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 271.06 (M+H)⁺。

實例 142C

2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-3-異丙基-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物(0.45 g)，但用實例 142B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 340.3 (M+H)⁺。

實例 142D

2-(甲基硫基)-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧

啉-5(6H)-酮

如實例1D所述製備標題化合物(0.35 g)，但用實例142C替代實例1C。MS (ESI⁺) m/z 276.14 (M+H)⁺。

實例142E

2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(丙-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例127所述製備標題化合物(0.085 g)，但用實例142D替代實例55D且用2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺替代4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.72-1.01 (m, 4 H) 1.40-1.66 (m, 6 H) 2.25-2.40 (m, 3 H) 2.42-2.47 (m, 2 H) 3.53-3.71 (m, 2 H) 5.24-5.45 (m, 1 H) 6.74 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.69 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 10.48 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 416.2 (M+H)⁺。

實例143

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109A所述製備標題化合物(0.03 g)，但用4-(4-胺基苯基)哌嗪-2-酮替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.36-3.49 (m, 2 H) 3.63-3.80 (m, 2 H) 6.85-7.32 (m, 3 H) 7.45-7.96 (m, 6

H) 8.05 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 10.74 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 521.0 (M+H)⁺ 。

實例 144

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 144A

2-異丙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺

如實例 113A 及實例 113B 所述製備標題化合物，但用丙酮替代環己烷甲醛。LC-MS: m/e=219 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.48 (br, 2 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.39 (s, 2 H), 1.23 (s, 6 H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 。

實例 144B

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 144A 替代實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.51-1.48 (m, 12H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.76 (dt, J=13.2, 6.5 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.63-7.45 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.77 (bs, 2H), 7.89-7.88 (m, 1H), 9.16 (s, 1H) 。 MS (ESI⁺) m/z 514.2 (M+H)⁺ 。

實例 145

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]
嘧啶-5(6H)-酮

實例 145A

4,4-二甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺
如實例 113A 及實例 113B 所述製備標題化合物，但用
4,4,4-三氟丁醛替代環己烷甲醛。LC-MS: $m/e=287$
($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.09 (d, $J=8.4$ Hz,
1 H), 6.54 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H),
3.51 (br, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 2.48 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.36
(s, 2 H), 2.19-2.25 (m, 2 H), 1.77-1.81 (m, 2 H), 1.25 (s, 6
H)。

實例 145B

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]
嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 145A 替代
實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。 ¹H NMR
(400 MHz, CD₃OD) δ 1.50 (s, 6H), 2.18 (bs, 2H), 2.47-2.31
(m, 2H), 3.63-3.37 (m, 4H), 4.55 (bs, 2H), 7.05 (d, $J=1.9$
Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.88 (d,
 $J=1.9$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 582.3 ($M+H$)⁺。

實例 146

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-

基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例130B所述製備標題化合物，但用1,1,2-三甲基異吲哚啉-5-胺替代實例130A。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.55 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.91-4.77 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.89 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 472.2 (M+H)⁺。

實例147

6-(2-氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例130B所述製備標題化合物，但用1,1,2,3,3-五甲基異吲哚啉-5-胺替代實例130A。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.72-1.65 (m, 6H), 1.91-1.74 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 9.21 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 500.2 (M+H)⁺。

實例148

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例127所述製備標題化合物(0.105 g)，但用3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。將粗物質溶解於二氯甲烷及等量三氟乙酸中。攪拌1小時後，濃縮混合物。用甲醇溶解粗物質且用過量2

N HCl之乙醚溶液處理。進一步用乙醚稀釋混合物，攪拌且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77-2.89 (m, 3 H) 2.91-3.09 (m, 2 H) 3.11-3.32 (m, 2 H) 3.43-3.55 (m, 4 H) 3.80-3.90 (m, 3 H) 6.97-7.07 (m, *J*=2.71 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H) 7.37-7.49 (m, *J*=2.03 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.58-7.70 (m, 1 H) 7.71-7.84 (m, 3 H) 9.15 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 10.79 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 551.2。 (M+H)⁺。

實例 149

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[3-(二乙基胺基)丙氧基]-3-氟苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 127 所述製備標題化合物 (0.079 g)，但用 4-(3-(二乙基胺基)丙氧基)-3-氟苯胺替代 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺。將粗物質溶解於二氯甲烷及等量三氟乙酸中。攪拌混合物 1 小時且濃縮。用甲醇溶解粗物質且用過量 2 N HCl 之乙醚溶液處理。進一步用乙醚稀釋混合物，攪拌且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, 6 H) 2.14 (d, 2 H) 3.16 (d, 6 H) 4.16 (d, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.26 (t, *J*=8.93 Hz, 1 H) 7.55-7.70 (m, 2 H) 7.70-7.88 (m, 4 H) 9.18 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 10.89 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 570.3 (M+H)⁺。

實例 150

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例55D(75 mg, 0.198 mmol)及間氯過氧苯甲酸(53.3 mg, 0.238 mmol)中添加2 mL二氯甲烷。攪拌反應物15分鐘且依序添加1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺(45 mg, 0.238 mmol)及三氟乙酸(0.031 ml, 0.397 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上純化粗物質。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A, 0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A, 7.0-10.0分鐘95% A, 10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 (d, 3 H) 1.76 (d, 3 H) 2.83 (d, 3 H) 3.05 (d, 1 H) 3.32 (d, 1 H) 3.55 (d, 2 H) 7.14 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.73 Hz, 1 H) 7.57-7.91 (m, 6 H) 9.19 (s, 1 H) 10.61-11.08 (m, 2 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 520.2 (M+H)⁺。

實例151

2-({4-[(1*S*,4*S*)-2,5-二氯雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯基}胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6*H*)-酮

如實例109A所述製備標題化合物(0.11 g)，但用(1*S*,4*S*)-5-(4-胺基苯基)-2,5-二氯雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁

酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。將粗物質溶解於 1:1 二氯甲烷/TFA 中歷時 1 小時，且藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 管柱 (30 mm×75 mm) 上純化。以 50 mL/min 之流速使用乙腈(A)及 0.1% 三氟乙酸水溶液(B)之梯度 (0-0.5 分鐘 10% A，0.5-7.0 分鐘線性梯度 10-95% A，7.0-10.0 分鐘 95% A，10.0-12.0 分鐘線性梯度 95-10% A)。將所得 TFA 鹽溶解於甲醇中且用 2 N HCl 之乙醚溶液處理 20 分鐘。用乙醚稀釋沈澱物且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.83-2.23 (m, 2 H) 3.16-3.38 (m, 2 H) 3.49-3.73 (m, 2 H) 4.29-4.70 (m, 2 H) 6.61-6.83 (m, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.43-7.58 (m, 1 H) 7.58-7.68 (m, 1 H) 7.68-7.84 (m, 4 H) 8.71 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 519(M+H)⁺。

實例 152

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.095 g)，但用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.38 (m, 3 H) 1.42-1.47 (m, 3 H) 2.95-3.03 (m, 3 H) 3.13-3.34 (m, 2 H)

4.28-4.58 (m, 2 H) 7.07-7.19 (m, 1 H) 7.49-7.91 (m, 7 H)
9.18 (s, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 10.92 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z
520.2 (M+H)⁺ 。

實例 153

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4,4-二氯吡啶-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.08 g)，但用 4-(4,4-二氯吡啶-1-基)苯胺替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析純化。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-2.21 (m, 4 H) 3.33-3.40 (m, 4 H) 6.94-7.20 (m, 3 H) 7.48-7.96 (m, 6 H) 9.04-9.18 (m, 1 H) 10.60-10.83 (m, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 542.3 (M+H)⁺ 。

實例 154

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(3,3-二氯吡啶-1-基)苯基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.09 g)，但用 4-(3,3-二氯吡啶-1-基)苯胺替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析純化。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.71-1.92 (m, 2 H) 1.93-2.16 (m, 2 H) 3.22 (d, J=4.75 Hz, 2 H) 3.43 (q, J=12.09 Hz, 2 H) 6.94-7.22 (m, 3 H) 7.49-7.98 (m, 6 H)

9.11 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 542.3 (M+H)⁺。

實例 155

6-(2,6-二氯苯基)-2-({3-氟-4-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物(0.06 g)，但用 3-氟-4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯胺替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用乙酸乙酯濕磨粗物質，過濾且在高真空下乾燥，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (t, J=7.34 Hz, 6 H) 2.55-2.64 (m, 4 H) 2.65-2.75 (m, 1 H) 3.00 (s, 4 H) 6.93-7.29 (m, 2 H) 7.52-7.96 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.87 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 567.2 (M+H)⁺。

實例 156

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 156A

4-[4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.09 g)，但用 4-(4-胺基-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。

MS (ESI⁺) m/z 675.1 (M+H)⁺。

實例 156B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.08 g)，但用實例 156A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.09 (d, J=4.41 Hz, 4 H) 3.15-3.28 (m, 4 H) 7.16 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.52-7.72 (m, 2 H) 7.70-7.88 (m, 3 H) 8.17 (s, 2 H) 8.97 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 575.2 (M+H)⁺。

實例 157

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 157A

1-甲基-4-(4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯基)哌嗪

將 1-(2-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (0.810 g, 2.70 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (0.094 g, 0.081 mmol) 及三丁基(丙-1-烯-2-基)錫烷 (0.983 g, 2.97 mmol) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之混合物脫氣且在 105°C 下加熱隔夜。冷卻後，過濾懸浮液，濃縮且在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用甲醇/乙酸乙酯 (5:95 至 10:90) 溶離來純化，得到標題化合物。

實例 157B

3-異丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

在 50 ml 壓力瓶中向實例 157A (20 mg, 0.077 mmol) 中添加 Ra-Ni 水漿液 (10 mg) 及四氫呋喃 (10 ml) / 三氟乙醇 (10 mL)。在室溫下在 30 psi 氫氣下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且濃縮，得到標題化合物。

實例 157C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 157B 替代實例 130A。在進行 HPLC 純化前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.29 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.24-3.07 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 3H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.82 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 529.3 (M+H)⁺。

實例 158

2-{[4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及 1-(4-(4-胺基苯基)哌嗪-1-基)乙酮替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.18 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.87-3.74 (m, 4H), 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.57-7.47

(m, 1H), 7.63 (td, $J=8.3, 5.7$ Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 9.16 (s, 1H)。 $MS (ESI^+) m/z$ 533.3 ($M+H$)⁺。

實例 159

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 4.21-4.09 (m, 2H), 5.25-5.23 (m, 2H), 7.08 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.99 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J=5.0$ Hz, 1H)。 $MS (ESI^+) m/z$ 490.3 ($M+H$)⁺。

實例 160

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

實例 160A

7'-{[6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯

攪拌實例 123A (600.0 mg, 1.514 mmol) 及間氯過氧苯甲酸 (407 mg, 1.817 mmol) 於 CH₂Cl₂ (14 ml) 中之混合物 20 分

鐘。向反應混合物中添加 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯(499 mg, 1.817 mmol)。25分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾，濃縮，且在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯(6:4至4:6)溶離純化，得到標題化合物。

實例 160B

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例 160A(0.855 g, 1.374 mmol)於 CH₂Cl₂(10 ml)中之溶液中添加三氟乙酸(1.058 ml, 13.74 mmol)。攪拌反應混合物 7 小時且濃縮。將殘餘物溶解於 5 mL 甲醇中且用 2 M HCl 之乙醚溶液緩慢處理，直至開始形成沈澱物。添加乙醚且攪拌懸浮液 15 分鐘，過濾，用乙醚洗滌且烘乾，得到鹽酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (s, 4H), 3.27 (dd, J=4.4, 2.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82-7.63 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H), 10.90 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 522.3 (M+H)⁺。

實例 161

6-(2-氯苯基)-2-[(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 161A

2-乙基-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉

向 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (1.4 g, 6.79 mmol) 及 K_2CO_3 (2 g, 14.47 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (80 mL) 中之溶液中添加溴乙烷 (0.75 g, 6.88 mmol)。在 50°C 下攪拌混合物 4 小時。在真空下移除溶劑，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析用 10% 乙酸乙酯/庚烷溶離純化，得到標題化合物。

實例 161B

2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺

如實例 113B 所述製備標題化合物，但用實例 161A 替代實例 113A。LC-MS: $m/e=205$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.53 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.33 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.48 (s, 4 H), 2.49 (q, $J=6.8$ Hz, 14.0 Hz, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 1.25 (s, 6 H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

實例 161C

6-(2-氯苯基)-2-[(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 161B 替代實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.53-1.45 (m, 9H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.43 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 4.63-4.39 (m, 2H), 7.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.80-7.62 (m, 3H), 7.88 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ESI⁺)

m/z 500.2 (M+H)⁺。

實例 162

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 162A

4,4-二甲基-7-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

向 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.8 g, 3.88 mmol) 及碳酸氫鈉 (0.66 g, 7.86 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之溶液中添加三氯甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (1.8 g, 6.40 mmol)。在 60°C 下攪拌反應混合物 16 小時。濃縮混合物且向殘餘物中添加 CH₂Cl₂ (70 mL) 及水 (70 mL)。分離後，用 CH₂Cl₂ 再次萃取水層。用飽和 NaCl 水溶液 (1×150 mL) 洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 162B

4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺
如實例 113B 所述製備標題化合物，但用實例 161A 替代實例 113A。LC-MS: $m/e=259$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.30 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.51 (br, 2 H), 3.10 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 1.26 (s, 6 H)。

實例 162C

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 162B 替代實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.33 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.19 (d, J=43.2 Hz, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 554.3 (M+H)⁺。

實例 163

6-(2-氯苯基)-2-({2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 163A

2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯甲基)-4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉

如實例 113A 所述製備標題化合物，但用 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛替代環己烷甲醛。

實例 163B

2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺

向實例 163A (1.45 g, 4.00 mmol) 於 95% 乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加鋅 (2 g, 30.6 mmol) 及乙酸 (4 mL, 69.9 mmol)。在 50°C 下攪拌反應混合物 4 小時。向反應混合物中

添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) 及 CH_2Cl_2 (200 mL) 且過濾懸浮液。用 CH_2Cl_2 (200 mL) 萃取水層。用飽和 NaCl (1×300 mL) 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。使用 Chemflash 系統使用 120 g C18 管柱用 40-80% 甲醇於水 (0.8 g $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 於 1 L 水中之溶液) 中之溶液溶離純化粗物質，得到標題化合物。LC-MS: $m/e=333$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 8.25 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.41 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 1.15 (s, 6 H)。

實例 163C

6-(2-氯苯基)-2-({2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 163B 替代實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.45 (s, 6H), 3.42 (s, 2H), 4.56 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.81-7.66 (m, 4H), 7.94-7.85 (m, 5H), 8.13 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.48 (t, $J=1.4$ Hz, 1H)。MS (ESI^+) m/z 628.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 164

2-({2-[(1-苯甲基哌啶-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四

氮異喹啉-7-基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 164A

2-((1-苯甲基哌啶-4-基)甲基)-4,4-二甲基-7-硝基-
1,2,3,4-四氮異喹啉

如實例 113A 所述製備標題化合物，但用 1-苯甲基哌啶-4-甲醛替代環己烷甲醛。

實例 164B

2-((1-苯甲基哌啶-4-基)甲基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氮異
喹啉-7-胺

如實例 163B 所述製備標題化合物，但用實例 164A 替代實例 163A。LC-MS: $m/e=364$ ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.22-7.32 (m, 5 H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.53 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.48-3.51 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 2.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 2.32 (s, 2 H), 2.26 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.96 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.78 (d, $J=12.4$ Hz, 2 H), 1.52-1.62 (m, 1 H), 1.26-1.32 (m, 2 H), 1.23 (s, 6 H)。

實例 164C

2-({2-[(1-苯甲基哌啶-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1,2,3,4-四
氮異喹啉-7-基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 164B 替代實例 130A。在進行 HPLC 純化前不使用水性處理。 ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 1.50 (s, 6H), 1.69 (dd, $J=24.1, 12.1$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 2.41 (bs, 1H), 3.10 (t, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.63-7.39 (m, 9H), 7.81-7.64 (m, 3H), 7.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 659.2 (M+H)⁺。

實例 165

2-[(2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例 160B(0.080 g, 0.134 mmol)、乙酸(0.012 mL, 0.202 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(0.105 g, 0.202 mmol)及三乙胺(0.094 mL, 0.672 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層，過濾，濃縮，且在 4 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯(1:9)至 100% 乙酸乙酯溶離純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.10-0.98 (m, 4H), 2.17 (s, 1.7H), 2.23 (s, 1.3H), 3.63 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.90 (bs, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.63-7.45 (m, 4H), 7.86 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 564.2 (M+H)⁺。

實例 166

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}咪

唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109A所述製備標題化合物(0.02 g)，但用1-(4-胺基苯基)哌啶-4-醇替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用二氯甲烷/乙酸乙酯自粗反應混合物濕磨最終化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.32 (m, 1 H) 1.57 (s, 2 H) 1.86 (s, 2 H) 2.80-3.06 (m, 4 H) 7.11 (d, *J*=1.59 Hz, 2 H) 7.46-7.99 (m, 7 H) 9.12 (s, 1 H) 10.55-10.94 (m, *J*=27.77 Hz, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 522.2 (M+H)⁺。

實例167

2-[(4-環己基苯基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109A所述製備標題化合物(0.07 g)，但用4-環己基苯胺替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之10%至70%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31-1.51 (m, 5 H) 1.63-1.90 (m, 6 H) 7.11 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=7.80 Hz, 2 H) 7.49-7.95 (m, 6 H) 9.14 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 505.4 (M+H)⁺。

實例168

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯啶-3-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例168A

3-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

如實例109A所述製備標題化合物(0.09 g)，但用4-(4-胺基苯基)哌嗪-2-酮替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之10%至70%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 591.9 (M+H)⁺。

實例168B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(吡咯啉-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109B所述製備標題化合物(0.085 g)，但用實例168A替代實例109A。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.93 (d, 1 H) 2.37 (d, 1 H) 3.06 (d, 1 H) 3.17-3.34 (m, 3 H) 7.13 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.57-7.70 (m, 1 H) 7.70-7.98 (m, 5 H) 9.17 (s, 3 H) 10.89 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 492.2 (M+H)⁺。

實例169

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109A所述製備標題化合物(0.085 g)，但用4-嗎啉基苯胺替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲

酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.11 (s, 4 H) 3.65-3.83 (m, 4 H) 7.01 (s, 2 H) 7.11 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.45-7.96 (m, 6 H) 9.10 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 508.3 (M+H) $^+$ 。

實例 170

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.09 g)，但用 4,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (s, 6 H) 2.61-2.76 (m, 2 H) 3.33-3.49 (m, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 7.12 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.34-7.54 (m, $J=8.33$ Hz, 2 H) 7.58-7.70 (m, 2 H) 7.71-7.83 (m, 3 H) 9.15 (s, 1 H) 10.78 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 588.3 (M+H) $^+$ 。

實例 171

2-{[2'-(環丙基羰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 165 所述製備標題化合物，但用環丙烷甲酸替代

乙酸。藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化粗物質，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83-0.68 (m, 4H), 1.13-0.90 (m, 4H), 2.22-2.03 (m, 1H), 3.56 (s, 0.8H), 3.81 (s, 1.2H), 4.79 (s, 1.4H), 5.05 (s, 0.6H), 6.93-6.70 (m, 1H), 7.13 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 9.16 (s, 1H), 10.84 (bs, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 590.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 172

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[2'-(甲基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例160B(0.065 g, 0.109 mmol)、甲基磺醯氯(0.013 mL, 0.164 mmol)及三乙胺(0.076 mL, 0.546 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物2小時。向反應混合物中添加水。過濾所得固體，用水洗滌且進一步藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10-1.04 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.86 (bs, 1H), 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.84 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 600.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 173

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-{[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

遵循實例160A及實例160B中所述之通用程序製備標題

化合物，但在實例160A中用4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(64.9 mg, 0.233 mmol)替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。在35°C下操作去除保護基步驟隔夜且無需將最終三氟乙酸鹽轉化為鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.38 (t, J=13.1, 8.1 Hz, 4H), 3.89-3.81 (m, 4H), 7.16-7.07 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 8.71-8.55 (m, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 526.2 (M+H)⁺。

實例174

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(2-側氧基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例174A

4-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例109A所述製備標題化合物(0.011 g)，但用4-(4-胺基苯基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之50%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 621.4 (M+H)⁺。

實例174B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(2-側氧基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109B所述製備標題化合物(0.1 g)，但用實例174A替代實例109A。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.55 (d, 2 H) 3.90 (d, 4 H) 7.13 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.58-7.71 (m, 1 H) 7.73-7.80 (m, 2 H) 7.91 (s, 3 H) 9.19 (s, 1 H) 9.68 (s, 2 H) 10.96 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 521.3 (M+H)⁺。

實例175

2-({4-[(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯基}胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6*H*)-酮

實例175A

(1*R*,4*R*)-5-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氮咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯

如實例109A所述製備標題化合物(0.11 g)，但用(1*R*,4*R*)-5-(4-胺基苯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯替代7'-胺基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯。用Analogix 280使用SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。MS (ESI⁺) *m/z* 619.3 (M+H)⁺。

實例175B

2-({4-[(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]苯基}胺

基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮

如實例109B所述製備標題化合物(0.1 g)，但用實例175A替代實例109A。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (d, 2 H) 3.22 (d, 2 H) 3.64 (d, 2 H) 4.44 (d, 1 H) 4.61 (d, 1 H) 6.75 (d, *J*=8.72 Hz, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.41-7.93 (m, 6 H) 8.75 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 519.2 (M+H)⁺。

實例176

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(丙-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.05 g)，但用3-異丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.33 (m, 6 H) 2.73-2.94 (m, 3 H) 2.99-3.16 (m, 4 H) 3.16-3.30 (m, 2

H) 3.40-3.50 (m, 2 H) 6.96-7.37 (m, 2 H) 7.47-7.91 (m, 6 H) 9.15 (s, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 526.2 (M+H)⁺ 。

實例 177

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.062 g)，但用 3-異丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且藉由製備型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA 管柱 (30 mm×75 mm) 上純化。以 50 mL/min 之流速使用乙腈 (A) 及 0.1% 三氟乙酸水溶液 (B) 之梯度 (0-0.5 分鐘 10% A，0.5-7.0 分鐘線性梯度 10-95% A，7.0-10.0 分鐘 95% A，10.0-12.0 分鐘線性梯度 95-10% A)。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，提供標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55 (d, 6 H) 1.82 (d, 6 H) 2.86 (d, 3 H) 7.14 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.42-7.53 (m, 1 H) 7.58-7.69 (m, 1 H) 7.75 (t, J=8.13 Hz, 4 H) 7.82-7.98 (m, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 9.96 (d, J=3.97 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H) 。 MS (ESI⁺) m/z 534.2 (M+H)⁺ 。

實例 178

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.045 g)，但用1,1,2-三甲基異吡啶-5-胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA管柱(30 mm $\times$ 75 mm)上純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.54 (m, 3 H) 1.63-1.85 (m, 3 H) 2.81-3.00 (m, 3 H) 4.48-4.68 (m, 1 H) 4.68-4.86 (m, 1 H) 7.09-7.17 (m, 1 H) 7.45 (d, J =8.48 Hz, 1 H) 7.57-7.72 (m, 1 H) 7.71-7.81 (m, 3 H) 7.90 (d, J =12.21 Hz, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 10.78 (s, 1 H) 11.00 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 506.0 (M+H)⁺。

實例179

(3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-2,3,3a,5,10,10a-六氫吡咯并[3,4-c][1]苯并氮呋-4(1H)-酮

實例179A

(3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基-3,3a,4,5,10,10a-六氫吡咯并[3,4-c][1]苯并氮呋-2(1H)-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.1 g)，但用 (3aS,10aS)-8-胺基-4-側氧基-3,3a,4,5,10,10a-六氫苯并[b]吡咯并[3,4-e]氮呋-2(1H)-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 647.4 (M+H)⁺。

實例 179B

(3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-2,3,3a,5,10,10a-六氫吡咯并[3,4-c][1]苯并氮呋-4(1H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.09 g)，但用實例 179A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.57-2.80 (m, 1 H) 2.81-3.17 (m, 3 H) 3.18-3.47 (m, 2 H) 3.46-3.66 (m, 2 H) 6.90-7.31 (m, 2 H) 7.42-8.03 (m, 6 H) 8.92-9.31 (m, 3 H) 9.92 (s, 1 H) 10.85 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 547.2 (M+H)⁺。

實例 180

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(6-側氧基-1,4,5,6-四氫噻嗪-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.095 g)，但用 6-(4-胺基苯基)-4,5-二氫噻嗪-3(2H)-酮替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。

物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38-2.48 (m, 2 H) 2.97 (t, $J=8.13$ Hz, 2 H) 7.13 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.45-8.12 (m, 8 H) 9.20 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 642.93 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 181

2-(1,2,3-苯并噻二唑-5-基胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.04 g)，但用苯并[d][1,2,3]噻二唑-5-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.59-7.70 (m, 1 H) 7.78 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 8.08-8.32 (m, 1 H) 8.43 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 9.27 (d, $J=20.75$ Hz, 2 H) 11.32 (s, 1 H)。MS (ESI^+) m/z 480.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 182

2-(1,3-苯并噻唑-6-基胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.035 g)，但用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.54-7.71 (m, 1 H) 7.70-7.84 (m, 2 H) 7.92 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H) 8.12 (d, $J=8.73$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 9.32 (s,

1 H) 11.11 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 480.1 (M+H)⁺。

實例 183

2-({4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 183A

N,N-雙(2-甲氧基乙基)-4-硝基苯胺

在 70°C 下在 DMSO(2 mL)中攪拌 1-氯-4-硝基苯(133 mg, 0.94 mmol)、雙(2-甲氧基乙基)胺(125 mg, 0.94 mmol)及碳酸鉀(143 mg, 1.04 mmol)24小時。將反應混合物傾倒於水中且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取水相。用鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/e 255.1 (M+H)⁺。

實例 183B

N¹,N¹-雙(2-甲氧基乙基)苯-1,4-二胺

在 10 mL 旋轉壓力瓶(carousel pressure bottle)中向 5% Pd/C(濕, 13 mg)中添加實例 183A(130 mg, 0.51 mmol)於乙醇(1.5 mL)中之溶液。在 50°C 下在 30 psi 氫氣下攪拌混合物 1 小時。經由聚丙烯膜過濾混合物且濃縮，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/e 225.1 (M+H)⁺。

實例 183C

2-({4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在室溫下在乙腈(3 mL)中攪拌實例 1E(40 mg, 0.11 mmol)、實例 183B(25 mg, 0.11 mmol)及三氟乙酸(1 μL)24

小時。濃縮反應混合物。藉由 RP-HPLC(Sunfire 50×250 mm 5 μM)使用歷經30分鐘之10/90乙腈/0.1% TFA水溶液至50/50之梯度溶離在254 nm下純化粗混合物，得到TFA鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.14 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.79 (br, d, 2H), 3.57 (m, 8H), 3.29 (s, 6H)。MS (ESI⁺) m/e 520.1 (M+H)⁺。

實例 184

6-(2-氯苯基)-2-[(3-環丙基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用 3-環丙基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-7-胺替代實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.19-1.00 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 1H), 3.39-3.04 (m, 6H), 4.00-3.88 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 498.2 (M+H)⁺。

實例 185

6-(2-氯苯基)-2-{[3-(2,2-二氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用 3-(2,2-二氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-7-胺替代實例 130A。在進行 HPLC 前不使用水性處理。¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 3.32-3.21 (m, 5H), 3.67-3.50 (bs, 4H), 3.84 (td, J=14.7, 3.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.84 (d, J=0.7 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 522.2 (M+H)⁺。

實例 186

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 186A

4-(2-氯-4,6-二氟苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氮雜-環戊二烯并[a]萘-5-酮

遵循實例 1A 至實例 1D 中所述之通用程序製備標題化合物，但在實例 1A 中用 1-氯-3,5-二氟-2-異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯，且縮短反應時間(2 小時)。使用通用技術修改反應物處理及純化製程。對實例 1A 之修改：在該處理期間，酸化水層且使產物沈澱。對實例 1B 之修改：在二氧化矽管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用 CH₂Cl₂/己烷(90:10 至 95:5)溶離純化所要產物。對實例 1D 之修改：經由用乙酸乙酯濕磨繼而用 NaHCO₃ 水溶液及乙醚洗滌分離所要產物。

實例 186B

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但用實例 186A 替代實例 123A。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (s, 3H),

3.19-3.00 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.33 (td, $J=9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.94-7.62 (m, 3H), 9.14-9.08 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 523.2 (M+H)⁺。

實例 187

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 186A 及 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.43-3.30 (m, 1H), 3.67-3.45 (m, 1H), 4.63-4.38 (m, 2H), 7.10 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 522.1 (M+H)⁺。

實例 188

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 186A 及 N²,N²-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.96 (s, 6H), 3.32-3.18 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 9.13

(s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 508.1 (M+H)⁺。

實例 189

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 189A

N-(3-嗎啉基丙基)-4-硝基苯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N-(3-胺基丙基)嗎啉替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 266.1 (M+H)⁺。

實例 189B

N¹-(3-嗎啉基丙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 189A 替代實例 183A。MS (ESI⁺) m/e 236.2 (M+H)⁺。

實例 189C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 189B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (d, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 531.2 (M+H)⁺。

實例 190

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 190A

1-(4-硝基苯基)-4-(吡咯啉-1-基)哌啶

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 4-(1-吡咯啉基)哌啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 276.1 (M+H)⁺。

實例 190B

4-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 190A 替代實例 183A。MS (ESI⁺) m/e 236.2 (M+H)⁺。

實例 190C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 190B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.25 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (br d, 2H), 2.81 (m, 3H), 1.93 (m, 11H)。MS (ESI⁺) m/e 541.2 (M+H)⁺。

實例 191

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 191A

N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 4-(二甲基胺基)哌啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 250.1

(M+H)⁺。

實例 191B

1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 191A 替代實例 183A。MS (ESI⁺) m/e 220.1 (M+H)⁺。

實例 191C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 191B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.54 (m, 3H), 7.03 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.77 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 515.1 (M+H)⁺。

實例 192

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 192A

N-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基)-4-硝基苯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 2-(2-胺基乙基)-1-甲基吡咯啶替代雙(2-2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 250.2 (M+H)⁺。

實例 192B

N¹-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 192A 替代

實例 183A。MS (ESI⁺) m/e 220.2 (M+H)⁺。

實例 192C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C所述製備標題化合物，但用實例 192B替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.11 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 3.18 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 515.2 (M+H)⁺。

實例 193

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸4-(二甲基胺基)環己酯

如實例 150所述製備標題化合物(0.05 g)，但用4-胺基苯甲酸4-(二甲基胺基)環己酯鹽酸鹽替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且藉由製備型HPLC在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上純化。以50 mL/min之流速使用乙腈(A)及0.1%三氟乙酸水溶液(B)之梯度(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85 (t, 8 H) 2.73 (t, 6 H) 3.23 (t, 1 H) 7.15 (t,

$J=1.98$ Hz, 1 H) 7.58-7.70 (m, 1 H) 7.73-7.81 (m, 2 H) 7.87-8.29 (m, 5 H) 9.11-9.45 (m, 1 H) 10.11 (s, 1 H) 11.21 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 591.2 (M+H)⁺。

實例 194

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吡啶-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.095 g)，但用 5-氨基-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯替代 7'-氨基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。在 Analogix 280 上使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。將粗化合物溶解於二氯甲烷中且用過量 TFA 處理。攪拌混合物 30 分鐘且濃縮。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用 2 M HCl 之乙醚溶液處理 30 分鐘，用乙醚稀釋，過濾且在高真空下乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.12 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.36-8.02 (m, 6 H) 7.99-8.48 (m, 2 H) 9.16 (s, 1 H) 10.92 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 463.1 (M+H)⁺。

實例 195

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}氨基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 195A

(2S)-4-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]氨基}苯基)-2-(丙-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.06 g)，但用 (S)-4-(4-胺基苯基)-2-異丙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。在 Analogix 280 上使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到黃色標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 649.27 (M+H)⁺。

實例 195B

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.05 g)，但用實例 195A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95-1.20 (m, 6 H) 1.85-2.13 (m, 1 H) 2.66-3.27 (m, 4 H) 3.25-3.46 (m, 1 H) 3.77 (d, J=13.09 Hz, 2 H) 7.12 (d, J=1.59 Hz, 3 H) 7.36-8.04 (m, 6 H) 9.12 (s, 3 H) 10.78 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 549.2 (M+H)⁺。

實例 196

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{1-[1-(二甲基胺基)-3-甲基丁基]環丁基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.06 g)，但用 4-(1-(1-(二甲基胺基)-3-甲基丁基)環丁基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 40 分鐘之 0% 至 10% 甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析。將粗物質溶解於甲醇中，用 2 M HCl 之乙醚溶液處理且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (t, *J*=5.75 Hz, 6 H) 1.27-1.56 (m, 2 H) 1.60-2.03 (m, 3 H) 2.15 (d, *J*=4.76 Hz, 3 H) 2.34 (t, *J*=7.34 Hz, 2 H) 2.61 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H) 2.73-2.88 (m, 3 H) 3.75 (t, *J*=5.75 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.47-7.70 (m, 3 H) 7.71-7.82 (m, 2 H) 7.92 (d, *J*=1.59 Hz, 3 H) 9.00 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 10.98 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 589.9 (M+H)⁺。

實例 197

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-甲基-2-(甲基胺基)-1,3-噻唑-5-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物(0.09 g)，但用 5-(4-胺基苯基)-N,4-二甲基噻唑-2-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用二氯甲烷濕磨粗物質，得到標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19-2.31 (m, 3 H) 2.71-2.91 (m, 3 H) 7.12 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.33-7.53 (m, 3 H) 7.58-7.69 (m, 1 H) 7.72-7.80 (m, 2 H) 7.89 (s, 3 H) 9.18 (s, 1 H) 10.94 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 549.1 (M+H)⁺。

實例 198

6-(2,6-二氯苯基)-2-{{6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 198A

4-(5-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例109A所述製備標題化合物(0.095 g)，但用4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 608.31 (M+H)⁺。

實例 198B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]胺基}咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

如實例109B所述製備標題化合物(0.09 g)，但用實例198A替代實例109A。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.93-3.47 (m, 4 H) 3.82 (s, 4 H) 6.89-7.36 (m, 2 H) 7.43-8.00 (m, 5 H) 8.17 (s, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.98-9.47 (m, *J*=32.13 Hz, 3 H) 10.93 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 508.1(M+H)⁺。

實例 199

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1H-吲唑-6-基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

實例 199A

6-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯

如實例109A所述製備標題化合物(0.08 g)，但用6-胺基-1*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯替代7'-胺基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 563.2 (M+H)⁺。

實例 199B

6-(2,6-二氯苯基)-2-(1*H*-吡啶-6-基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6*H*)-酮

如實例109B所述製備標題化合物(0.08 g)，但用實例199A替代實例109A。將TFA鹽溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.19 (s, 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.92, 1.78 Hz, 1 H) 7.57-7.70 (m, 1 H) 7.71-7.82 (m, 3 H) 7.88-8.13 (m, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 463.1 (M+H)⁺。

實例 200

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸(1*R*)-八氫-2*H*-喹啉-1-基酯

如實例150所述製備標題化合物(0.055 g)，但用4-胺基苯

甲酸(1R)-八氫-1H-喹啉-1-基酯鹽酸鹽替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之0%至6%甲醇/二氯甲烷之梯度純化。將粗物質溶解於甲醇中，用2 M HCl之乙醚溶液處理20分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35-2.12 (m, 10 H) 2.10-2.33 (m, 1 H) 2.88-3.13 (m, 2 H) 3.41-3.53 (m, 2 H) 4.87-5.13 (m, 1 H) 7.15 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.59-7.71 (m, 1 H) 7.73-7.81 (m, 2 H) 8.06 (s, 4 H) 9.25 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 11.23 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 604.2 (M+H)⁺。

實例 201

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸2-[環丙基(甲基)胺基]

乙酯

如實例150所述製備標題化合物(0.055 g)，但用4-胺基苯甲酸2-(環丙基(甲基)胺基)乙酯替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之0%至7%甲醇/二氯甲烷之梯度純化。將粗物質溶解於甲醇中，用2 M HCl之乙醚溶液處理20分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.69-1.23 (m, 4 H) 2.83-3.12 (m, 4 H) 3.55-3.81 (m, 2 H) 4.55-4.77 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.49-7.88 (m, 3 H) 7.88-8.27 (m, 5 H) 9.26 (s, 1 H) 10.09 (s, 1 H) 11.23 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 564.0 (M+H)⁺。

實例 202

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[(1R,5S)-7-乙基-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]羰基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.065 g)，但用 (4-胺基苯基)((1R,5S)-7-乙基-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)甲酮替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺，且用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 0% 至 7% 甲醇/二氯甲烷之梯度純化。將粗物質溶解於甲醇中，用 2 M HCl 之乙醚溶液處理 20 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.39 (m, 3 H) 1.60-1.98 (m, 2 H) 2.12-2.41 (m, 2 H) 3.14 (d, 7 H) 3.68 (d, 2 H) 4.03 (d, 2 H) 7.15 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.32-8.11 (m, 7 H) 8.30 (d, *J*=11.50 Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 603.1 (M+H)⁺。

實例 203

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 203A

4-(2,6-二氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 3,4,5-三氯硝基苯替代 1-氯-4-硝基苯，且用 1-boc-哌嗪替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) *m/e* 344.1 (M+H)⁺。

實例 203B

4-(4-胺基-2,6-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例183A替代實例203A。MS (ESI⁺) m/e 314.1 (M+H)⁺。

實例203C

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪

唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

在室溫下在乙腈(3 mL)中攪拌實例1E(40 mg, 0.11 mmol)及實例203B(41 mg, 0.13 mmol)24小時。濃縮反應混合物且溶解於4 mL 1:1 TFA:二氯甲烷中。18小時後，濃縮反應物且藉由RP-HPLC(Sunfire 50×250 mm 5 μM)使用歷經30分鐘之5/95乙腈/0.1% TFA水溶液至40/60之梯度分離在254 nm下純化，得到TFA鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.67 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.22 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 509.1 (M+H)⁺。

實例204

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-

2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-

5(6H)-酮

實例204A

(R)-2-(4-硝基苯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪

如實例183A所述製備標題化合物，但用(R)-1,4-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 248.2 (M+H)⁺。

實例 204B

(R)-4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 204A 替代實例 183A。MS (ESI⁺) m/e 218.0 (M+H)⁺。

實例 204C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 204B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.55 (m, 3H), 7.04 (m, 3H), 3.50 (m, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 513.2 (M+H)⁺。

實例 205

2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)-6-(4-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 205A

3-(4-(烯丙氧基)苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例 1A 所述製備標題化合物(0.95 g)，但用 1-(烯丙氧基)-4-異氰酸酯基苯替代 1-氯-2-異氰酸酯基苯。過濾處理中之固體物質，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 343.2 (M+H)⁺。

實例 205B

3-(4-(烯丙氧基)苯基)-2-氯-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1B 所述製備標題化合物(0.97 g)，但用實例 205A 替代實例 1A。MS (ESI⁺) m/z 361.19 (M+H)⁺。

實例 205C

3-(4-(烯丙氧基)苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例 1C 所述製備標題化合物(1 g)，但用實例 205B 替代實例 1B。MS (ESI⁺) m/z 430.28 (M+H)⁺。

實例 205D

2-(甲基硫基)-6-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1D 所述製備標題化合物(0.975 g)，但用實例 205C 替代實例 1C。MS (ESI⁺) m/z 366.1 (M+H)⁺。

實例 205E

2-(甲基亞磺醯基)-6-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 1E 所述製備標題化合物(0.95 g)，但用實例 205D 替代實例 1D。MS (ESI⁺) m/z 382.2 (M+H)⁺。

實例 205F

7'-({5-側氧基-6-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基}胺基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯

向實例 205E(125 mg, 0.328 mmol)於 4 mL 乙腈中之溶液

中 添 加 7'-胺 基 -1'H-螺 [環 丙 烷 -1,4'-異 喹 啉]-2'(3'H)-甲 酸 第 三 丁 酯 (108 mg, 0.393 mmol)。加 熱 反 應 物 至 60°C 隔 夜，冷 卻，用 乙 酸 乙 酯 稀 釋，用 飽 和 NaHCO₃ 水 溶 液、水 及 鹽 水 洗 滌，經 MgSO₄ 乾 燥，過 濾 且 濃 縮。藉 由 層 析 用 Analogix 280 使 用 SF 24-40 管 柱 且 使 用 歷 經 30 分 鐘 之 20% 至 100% 乙 酸 乙 酯 / 己 烷 之 梯 度 純 化 粗 物 質，得 到 標 題 化 合 物。MS (ESI⁺) m/z 592.36 (M+H)⁺。

實 例 205G

2-(2',3'-二 氫 -1'H-螺 [環 丙 烷 -1,4'-異 喹 啉]-7'-基 胺 基)-6-(4-羥 基 苯 基)咪 唑 并 [1,2-a]嘓 啶 并 [5,4-e]嘓 啶 -5(6H)-酮

如 實 例 54G 所 述 製 備 標 題 化 合 物 (0.035 g)，但 用 實 例 205F 替 代 實 例 54F。藉 由 製 備 型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA 管 柱 (30 mm×75 mm) 上 純 化 粗 物 質。以 50 mL/min 之 流 速 使 用 乙 腈 (A) 及 0.1% 三 氟 乙 酸 水 溶 液 (B) 之 梯 度 (0-0.5 分 鐘 10% A，0.5-7.0 分 鐘 線 性 梯 度 10-95% A，7.0-10.0 分 鐘 95% A，10.0-12.0 分 鐘 線 性 梯 度 95-10% A)。將 TFA 鹽 溶 解 於 甲 醇 中，用 過 量 2 M HCl 之 乙 醚 溶 液 處 理 且 攪 拌 直 至 固 體 開 始 形 成。用 乙 醚 稀 釋 混 合 物，攪 拌 10 分 鐘 且 過 濾，得 到 標 題 化 合 物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (s, 4 H) 3.19-3.34 (m, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 6.90 (t, J=9.32 Hz, 3 H) 7.08 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.72 Hz, 2 H) 7.49-7.98 (m, 3 H) 9.09 (s, 1 H) 9.42 (s, 2 H) 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 542.1 (M+H)⁺。

實 例 206

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(甲基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例109B(75 mg, 0.149 mmol)於2 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中依序添加二異丙基乙胺(0.130 ml, 0.744 mmol)及甲烷磺醯氯(0.017 ml, 0.223 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後用乙酸乙酯稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。用乙酸乙酯濕磨粗物質，過濾且經高真空乾燥，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-1.12 (m, 4 H) 1.99 (s, 2 H) 2.86-3.02 (m, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 6.90 (d, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.44-7.94 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 582.1 (M+H)⁺。

實例 207

2-[(2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例109B(200 mg, 0.397 mmol)於5 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中依序添加二異丙基乙胺(0.346 ml, 1.983 mmol)及乙酸酐(0.041 ml, 0.436 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後用乙酸乙酯稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由層析用Analogix 280使用SF 25-40管柱且使用歷

經30分鐘之0%至4%甲醇/二氯甲烷之梯度純化粗物質，得到標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (d, $J=8.14$ Hz, 4 H) 2.10 (d, $J=21.70$ Hz, 3 H) 3.46-3.64 (m, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 6.75-7.04 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.44-7.90 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 546.2 (M+H) $^+$ 。

實例 208

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 208A

2-(4-硝基苯基)八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪

如實例183A所述製備標題化合物，但用(+/-)-1,4-二氫雜雙環[4.4.0]癸烷替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI $^+$) m/e 262.2 (M+H) $^+$ 。

實例 208B

4-(二氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-基)苯胺

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例208A替代實例183A。MS (ESI $^+$) m/e 232.1 (M+H) $^+$ 。

實例 208C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例183C所述製備標題化合物，但用實例208B替代實例183B。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) δ 10.29

(s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.54 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.56 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 527.2 (M+H)⁺。

實例 209

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2-三甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及 1,1,2-三甲基異吲哚啉-5-胺替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.55 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 4.90-4.77 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.63 (td, J=8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.90 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 490.1 (M+H)⁺。

實例 210

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(1,1,2,3,3-五甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及 1,1,2,3,3-五甲基異吲哚啉-5-胺替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.67 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.98 (s, 3H),

7.10 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.63 (td, $J=8.4, 5.8$ Hz, 1H), 7.87 (bs, 2H), 9.22 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 518.1 (M+H)⁺。

實例 211

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 211A

4-(哌嗪-1-基)苯基胺基甲酸第三苯甲酯

向 4-(4-胺基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (2.1 g, 7.6 mmol) 於二噁烷 (20 ml) 中之溶液中依序添加 K₂CO₃ (1.1 g, 8 mmol) 及 氯甲酸苯甲酯 (1.38 ml, 9.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機相且溶解於 CH₂Cl₂ (20 ml) 中，繼而添加三氟乙酸 (2 ml)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物且藉由急驟層析 (10% 甲醇之二氯甲烷溶液) 純化，得到標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 312 (M+H)⁺。

實例 211B

4-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯胺

向實例 211A (1.0 g, 3.21 mmol) 於甲醇 (20 ml) 中之溶液中添加氧雜環丁烷-3-酮 (278 mg, 3.8 mmol) 且在 50°C 下攪拌混合物 3 小時。用 NaCNBH₃ (248 mg, 4.0 mmol) 處理反應混合物且在 50°C 下攪拌三天。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機相且溶解於三氟乙酸 (2 ml) 中。在 50°C 下攪拌混合物隔夜。藉由急驟層析 (20% 甲醇之二氯甲

烷溶液)純化殘餘物，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.41-2.57 (m, 4 H), 2.98-3.09 (m, 4 H), 3.47-3.65 (m, 1 H), 4.62 (t, $J=6.27$ Hz, 2 H), 4.70 (q, $J=6.33$ Hz, 2 H), 6.64-6.75 (m, 2 H), 6.77-6.90 (m, 2 H)。
MS (DCI/NH₃) m/z 234 (M+H)⁺。

實例 211C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 130B 所述製備標題化合物，但用實例 211B 替代實例 130A。在進行 HPLC 純化前不進行水性處理。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.60-3.26 (m, 8H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.95-4.84 (m, 4H), 7.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.84-7.66 (m, 4H), 9.09 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 529.2 (M+H)⁺。

實例 212

6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.66-3.31 (m, 2H), 4.64-4.38 (m, 2H), 7.10 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.90 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 538.2 (M+H)⁺。

實例 213

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-側氧基-1,4-二氫吡啶-6-基)胺基]

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物(0.055 g)，但用 6-胺基吡啶-4(1H)-酮替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。

用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 0% 至 6% 甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19 (s, 1 H) 7.51-7.85 (m, 6 H) 7.94 (s, 1 H) 8.19 (dd, *J*=9.32, 2.58 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 11.24 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 491.1 (M+H)⁺。

實例 214

2-{[4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.045 g)，但用 1-(4-(4-胺基苯基)哌嗪-1-基)乙酮替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 0% 至 5% 甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-2.10 (m, 3 H) 3.01-3.24 (m, 4 H) 3.50-3.67 (m, 4 H) 6.86-7.27 (m, 3 H) 7.43-7.97 (m, 6 H) 9.11 (s, 1 H) 10.74 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 549.2 (M+H)⁺。

實例 215

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯

基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.06 g)，但用3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-25 管柱，使用歷經30分鐘之0%至10%甲醇/二氯甲烷之梯度且在10%甲醇下30分鐘執行層析，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.63 (m, 2 H) 1.84 (s, 2 H) 2.14-2.35 (m, 7 H) 2.57-2.80 (m, 2 H) 3.71 (d, *J*=12.21 Hz, 2 H) 6.82-7.20 (m, 3 H) 7.43-8.00 (m, 6 H) 9.09 (s, 1 H) 10.56-10.89 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 549.1 (M+H)⁺。

實例216

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸甲酯

如實例109A所述製備標題化合物(0.6 g)，但用4-胺基苯甲酸甲酯替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用二氯甲烷濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67-3.99 (m, 3 H) 7.14 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H) 7.49-7.90 (m, 3 H) 8.04 (s, 5 H) 9.24 (s, 1 H) 11.19 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 481.2 (M+H)⁺。

實例217

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例217A

4-(2,6-二氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

如實例183A所述製備標題化合物，但用3,5-二氯-4-氟硝

基苯替代1-氟-4-硝基苯，且用1-boc-哌嗪替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 276.0 (M+H)⁺。

實例 217B

4-(4-胺基-2,6-二氯苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在N₂流下在四氫呋喃(10 mL)中攪拌劇烈實例217A(216 mg, 0.57 mmol)。向攪拌溶液中添加氧化鉑(IV)(44 mg)。在室溫下在H₂氣球下攪拌反應物24小時。經由矽藻土過濾反應物以移除催化劑且濃縮，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/e 346.1 (M+H)⁺。

實例 217C

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例203C所述製備標題化合物，但用實例217B替代實例203B。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 3.36 (m, 4H), 3.22 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 543.1 (M+H)⁺。

實例 218

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例183C所述製備標題化合物，但用4-咪唑并[1,2-A]嘧啶-2-基苯胺替代實例183B。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.89 (d, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.73 (m,

1H), 7.62 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.12 (s, 1H) 。 MS (ESI⁺) m/e 505.2 (M+H)⁺ 。

實例 219

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-側氧基-3-(丙-2-基)-1,3-噻唑啉-2-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用 2-(4-胺基苯基)-3-異丙基噻唑啉-4-酮替代實例 183B。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 1.20 (d, 3H), 0.90 (d, 3H) 。 MS (ESI⁺) m/e 532.2 (M+H)⁺ 。

實例 220

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(2,3-二氫咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用 4-(2,3-二氫咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯胺替代實例 183B。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.73 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.08 (t, 2H) 。 MS (ESI⁺) m/e 513.2 (M+H)⁺ 。

實例 221

6-(2-氯苯基)-2-{{4-(5-甲基-4-側氧基-1,3-噻唑啉-2-基)苯基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 221A

5-甲基-2-(4-硝基苯基)噻唑-4-醇

加熱 4-硝基苯甲腈(5 g, 33.8 mmol)、硫乙酸(4.73 g, 44.6 mmol)及吡啶(0.8 mL)之混合物至 100°C 後維持 2 小時。向部分冷卻之混合物中添加乙醇且冷卻至室溫。收集沈澱物且用乙醇及乙醚沖洗，得到標題化合物。

實例 221B

2-(4-氨基苯基)-5-甲基噻唑啶-4-酮

在 30 psi 下用氫氣處理含有實例 221A(2.3 g, 1 mmol)及 5% Pd/C(2 g)之甲醇(100 mL)4 小時。經由矽藻土過濾混合物。濃縮濾液且藉由急驟層析(1% CH₃OH/CH₂Cl₂)純化，得到標題化合物。

實例 221C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(5-甲基-4-側氧基-1,3-噻唑啶-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 221B 替代實例 183B。¹H NMR (400 Mz, DMSO-d₆) δ 10.82 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.95 (s, 1H) 7.86 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 1.45 (m, 3H)。MS (ESI⁺) m/e 504.1(M+H)⁺。

實例 222

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用 4-(咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)苯胺替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95

(m, 6H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 511.2 (M+H)⁺。

實例 223

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-7-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 223A

3-溴-2-氯苯甲酸甲酯

向3-溴-2-氯苯甲酸(10 g, 0.045 mol)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中逐滴添加碘甲烷(5 mL)。加熱反應物至50°C後維持24小時。冷卻反應物且用水(500 mL)稀釋後，添加乙酸乙酯(200 mL)。分離有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 223B

4'-胺基-2-氯聯苯-3-甲酸甲酯

向實例223A(3.1 g, 13 mmol)於二甲氧基乙烷(25 mL)中之溶液中依序添加(4-胺基苯基)酮酸(2.77 g, 16 mmol)、Na₂CO₃(3.38 g, 31.2 mmol)於水(6 mL)中之溶液及二氯化1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈹(II):二氯甲烷錯合物(652 mg, 0.8 mmol)。加熱混合物至85°C後維持10小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。依序用水及鹽水洗滌有機相，隨後經硫酸鎂乾燥。過濾且濃縮後，藉由急驟層析(1%-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到標題化合物。

實例 223C

7-(4-胺基苯基)-1H-吡啶-3(2H)-酮

在 200°C 下在微波小瓶中照射實例 223B(255 mg, 1.04 mmol)、單水合對甲苯磺酸(98 mg, 0.51 mmol)及胍(1.1 mL)20分鐘。藉由 RP-HPLC 純化粗混合物，得到標題化合物。

實例 223D

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-7-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 223C 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.60 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 521.2 (M + H)⁺。

實例 224

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 224A

2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺

向 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯(0.350 g, 1.276 mmol)於 CH₂Cl₂(8 ml)中之溶液中添加三氟乙酸(0.983 ml, 12.76 mmol)。攪拌反應物隔夜且濃縮，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

實例 224B

2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺

向實例 224A(245 mg, 0.850 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(587 mg, 4.25 mmol)。15分鐘後，添加 1,1-二氟-2-碘乙烷(0.150 mL, 1.700 mmol)且在 80°C 下在加帽小瓶中加熱反應混合物 5 小時。冷卻後，過濾懸浮液。濃縮濾液，且在 40 g 管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用甲醇/乙酸乙酯(1:99)溶離純化，得到標題化合物。

實例 224C

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2,2-二氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 224B 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.31-1.21 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.66-6.35 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.54 (dt, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.93-7.57 (m, 4H), 9.19-9.12 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 552.2 (M+H)⁺。

實例 225

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 225A

2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺

如實例 224B 所述製備標題化合物，用 1-氟-2-碘乙烷替代 1,1-二氟-2-碘乙烷。

實例 225B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2-氟乙基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 225A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45-1.15 (m, 4H), 3.57 (bs, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 4.74 (bs, 2H), 5.07-4.87 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.54 (dt, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.57 (m, 3H), 7.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 534.1 (M+H)⁺。

實例 226

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二乙基胺基)-2,3-二氫-1H-節-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 226A

N,N-二乙基-2,3-二氫-1H-節-2-胺

向 1H-節-2(3H)-酮(6.00 g, 45.4 mmol)於甲醇(100 ml)中之溶液中添加二乙胺(6.64 g, 91 mmol)、氰基三氫硼化鈉(5.71 g, 91 mmol)及乙酸(5.45 g, 91 mmol)。攪拌反應混

合物隔夜且濃縮。用二氯甲烷稀釋殘餘物，用飽和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 50 \text{ mL}$) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物溶解於 1 M HCl 水溶液 (100 mL) 中且用二氯甲烷 ($2 \times 50 \text{ mL}$) 萃取。用 6 N NaOH 水溶液處理水層直至 $\text{pH}=14$ ，且用二氯甲烷 ($4 \times 100 \text{ mL}$) 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 226B

N,N-二乙基-5-硝基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺

在 0°C 下向實例 226A (2.0 g , 10.57 mmol) 於三氟乙酸 (80 mL , 1038 mmol) 中之溶液中逐滴添加硝酸 (0.726 mL , 10.57 mmol)。在 $0-15^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物 5 小時。將溶液傾倒於冰/水 (20 mL) 中且用 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 調節 pH 值至 10。用二氯甲烷 ($4 \times 50 \text{ mL}$) 萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例 226C

N^2, N^2 -二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺

向實例 226B (2.0 g , 8.54 mmol) 於甲醇 (50 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (10% , 2 g)。用氫氣使混合物鼓泡且攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾反應混合物且濃縮。藉由 HPLC (C18 管柱，移動相 A: $10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液，移動相 B: 乙腈，50-75% B) 純化粗產物，得到標題化合物。
 MS m/z : $205 (\text{M}+\text{H})^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3): δ 6.95 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.46 (dd, $J=7.6, 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 2 H), 2.83-2.73 (m, 2

H), 2.64 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 1.05 (t, J=6.8 Hz, 6 H)。

實例 226D

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(二乙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 226C 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46-1.32 (m, 6H), 3.54-3.17 (m, 8H), 4.39-4.31 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.47-7.22 (m, 2H), 7.68-7.45 (m, 3H), 7.88-7.77 (m, 2H), 9.12 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 518.2 (M+H)⁺。

實例 227

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(環丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 227A

N²-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺

如實例 226A、實例 226B 及實例 226C 所述製備標題化合物，但用環丙胺替代二乙胺。MS m/z: 221 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.32 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.28-5.25 (m, 0.5 H), 5.14-5.11 (m, 0.5 H), 4.77 (s, 2 H), 2.98-2.91 (m, 1 H), 2.86-2.77 (m, 4 H), 2.71-2.56 (m, 3 H), 2.20-2.05 (m, 1 H), 1.94-1.79 (m, 1 H)。

實例 227B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(環丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 227A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.02-0.82 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.70-7.47 (m, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 502.2 (M+H)⁺。

實例 228

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 160A 及實例 160B 所述製備標題化合物，但用實例 95C 替代實例 123A。

實例 229

2-{[4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 229A

1'-(4-硝基苯基)-1,4'-聯哌啶

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 4-哌啶并哌啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 290.1 (M + H)⁺。

實例 229B

4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 229A 替代

實例 183A。MS (ESI⁺) m/e 260.2 (M+H)⁺。

實例 229C

2-{[4-(1,4'-聯吡啶-1'-基)苯基]胺基}-6-(2-氯苯基)咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 229B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.07 (m, 3H), 3.87 (M, 2H), 3.47 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.78 (m, 6H), 1.42 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 555.2 (M + H)⁺。

實例 230

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 230A

(R)-N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)吡咯啶-3-胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用(R)-N,N-二甲基吡咯啶-3-胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 236.2 (M+H)⁺。

實例 230B

(R)-1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基吡咯啶-3-胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 230A 替代實例 183A。

實例 230C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]苯基}

基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 230B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 501.2 (M+H)⁺。

實例 231

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 231A

1-(4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)哌啶

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 3-(三氟甲基)哌啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 275.1 (M+H)⁺。

實例 231B

4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 231A 替代實例 183A。

實例 231C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 231B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.65 (m, 7H), 7.07 (m, 3H), 3.74 (m, 2H),

2.71 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.46 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 540.3 (M+H)⁺。

實例 232

3-[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌嗪-1-基]丙腈

實例 232A

3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)丙腈

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 3-(哌嗪-1-基)丙腈替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 261.2 (M+H)⁺。

實例 232B

3-(4-(4-胺基苯基)哌嗪-1-基)丙腈

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 232B 替代實例 183B。

實例 232C

3-[4-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌嗪-1-基]丙腈

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 232B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H) 7.64 (m, 7H), 7.07 (m, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.07 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 526.3 (M+H)⁺。

實例 233

3-[(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)(環丙基)胺基]丙腈

實例 233A

3-(環丙基(4-硝基苯基)胺基)丙腈

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 3-(環丙基胺基)丙腈替代雙(2-甲氧基乙基)胺。

實例 233B

3-((4-胺基苯基)(環丙基)胺基)丙腈

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 233A 替代實例 183A。

實例 233C

3-[(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)(環丙基)胺基]丙烯

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 233B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.64 (m, 7H), 7.09 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 497.2 (M+H)⁺。

實例 234

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 234A

N¹,N¹-二甲基-N²-(4-硝基苯基)乙-1,2-二胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N¹,N¹-二甲基乙-1,2-二胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 210.1 (M+H)⁺。

實例 234B

N^1 -(2-(二甲基胺基)乙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 234A 替代實例 183A。

實例 234C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 234B 替代實例 183B。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (br s, 1H) 9.04 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (s, 6H)。MS (ESI $^+$) m/e 475.2 (M+H) $^+$ 。

實例 235

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌啶-4-甲醯胺

實例 235A

1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲醯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用哌啶-4-甲醯胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。

實例 235B

1-(4-胺基苯基)哌啶-4-甲醯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 235A 替代實例 182A。

實例 235C

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧

啖并[5,4-e]嘧啖-2-基]胺基}苯基)哌啖-4-甲醯胺

如實例183C所述製備標題化合物，但用實例235B替代實例183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.89 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 515.2 (M+H)⁺。

實例236

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(嗎啶-4-基)哌啖-1-基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮

實例236A

4-(1-(4-硝基苯基)哌啖-4-基)嗎啶

如實例183A所述製備標題化合物，但用4-(哌啖-4-基)嗎啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 292.1 (M+H)⁺。

實例236B

4-(4-嗎啶基哌啖-1-基)苯胺

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例236A替代實例183A。

實例236C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(嗎啶-4-基)哌啖-1-基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啖并[5,4-e]嘧啖-5(6H)-酮

如實例183C所述製備標題化合物，但用實例236B替代實例183B。使粗產物自1:1 DMSO:CH₃OH再結晶，得到游離鹼形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120°C) δ 10.02 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.59 (m, 7H), 7.01

(s, 1H), 6.95 (d, 2H), 3.68 (m, 2H) 3.59 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.51 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)。

實例 237

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 237A

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸

向實例 216(0.6 g, 1.24 mmol)於 10 mL 甲醇及 3 mL 水中之懸浮液中添加 KOH(0.28 g, 4.99 mmol)。在 50 度下加熱反應物隔夜且在 60 度下加熱 1.5 小時。冷卻反應混合物且濃縮。將粗物質懸浮於乙酸乙酯中，用 1 M HCl 水溶液酸化且用二氯甲烷(2×)萃取水層。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。過濾水層中之物質且乾燥固體，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 467.2 (M+H)⁺。

實例 237B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

向實例 237A(100 mg, 0.214 mmol)於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中依序添加 1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(61.5 mg, 0.321 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(49.2 mg, 0.321 mmol)、二異丙基乙胺

(0.075 ml, 0.428 mmol)及N,N-二甲基哌啶-4-胺(0.036 ml, 0.257 mmol)。將反應混合物保持在室溫下隔夜，隨後用乙酸乙酯稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌有機層，隨後經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。自粗反應混合物濕磨化合物，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.55 (m, 2 H) 1.63-1.98 (m, 2 H) 2.13-2.43 (m, 6 H) 2.73-3.12 (m, 2 H) 7.14 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.73 Hz, 2 H) 7.58-7.81 (m, 4 H) 7.86-8.02 (m, 3 H) 9.06-9.33 (m, 1 H) 11.04 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 477.1 (M+H)⁺。

實例 238

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-[4-(二甲基胺基)環己基]苯

甲醯胺

如實例237B所述製備標題化合物(0.03 g)，但用N¹,N¹-二甲基環己-1,4-二胺替代N,N-二甲基哌啶-4-胺。用乙酸乙酯自粗反應混合物濕磨化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (t, 4 H) 2.03 (t, 4 H) 2.57-2.78 (m, 6 H) 3.08 (t, 1 H) 3.78 (t, 1 H) 7.14 (t, *J*=1.86 Hz, 1 H) 7.52-7.72 (m, 1 H) 7.70-7.83 (m, 2 H) 7.93 (d, *J*=1.70 Hz, 5 H) 8.22 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 11.05 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 591.1 (M+H)⁺。

實例 239

4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧

啉并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺

如實例237B所述製備標題化合物(0.015 g)，但用1-甲基哌啶-4-胺替代N,N-二甲基哌啶-4-胺。用乙酸乙酯自粗反應混合物濕磨化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.82 (d, *J*=54.75 Hz, 4 H) 3.19-3.28 (m, 3 H) 3.77-4.05 (m, 2 H) 7.14 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.53-7.72 (m, 1 H) 7.71-7.85 (m, 2 H) 7.84-8.07 (m, 6 H) 8.16-8.42 (m, 1 H) 9.14-9.28 (m, 1 H) 11.06 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 563.1 (M+H)⁺。

實例240

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.07 g)，但用4-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用乙酸乙酯自粗反應混合物濕磨化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39-1.62 (m, 2 H) 1.60-1.78 (m, 4 H) 1.81-1.99 (m, 3 H) 2.04-2.24 (m, 1 H) 2.59-2.84 (m, 2 H) 3.47-3.74 (m, 2 H) 6.77-7.20 (m, 3 H) 7.35-7.93 (m, 6 H) 9.09 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 575.2 (M+H)⁺。

實例241

2-[(2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例228(0.075 g, 0.134 mmol)、乙酸(0.011 mL，

0.201 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(0.104 g, 0.201 mmol)及三乙胺(0.093 ml, 0.669 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之溶液隔夜。向反應混合物中緩慢添加水。過濾所得固體，用水洗滌且進一步藉由逆相HPLC在Zorbax RX-C18管柱(250×21.2 mm, 7 μm粒徑)上以15毫升/分鐘之流速使用歷經35分鐘之10%至95%乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液之梯度純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.10-0.98 (m, 4H), 2.17 (s, 1.7H), 2.23 (s, 1.3H), 3.62 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.94-6.85 (m, 1H), 7.07 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.70-7.46 (m, 4H), 7.84 (bs, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 530.2 (M+H)⁺。

實例 242

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(環丙基羰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241所述製備標題化合物，但用環丙烷甲酸替代乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.08-0.80 (m, 8H), 2.14-1.98 (m, 1H), 3.64 (s, 0.8H), 3.84 (s, 1.2H),), 4.88 (s, 1.2 H), 5.09 (s, 0.8H), 6.93-6.86 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.70-7.46 (m, 4H), 7.89-7.77 (m, 1H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 556.2 (M+H)⁺。

實例 243

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(甲基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-

螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例172所述製備標題化合物，但用實例228替代實例160B。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.17-0.99 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.94-6.81 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.70-7.47 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 9.16 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 566.2 (M+H)⁺。

實例244

6-(2-氯-6-氯苯基)-2-({4-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例123B所述製備標題化合物，但分別用實例95C及(R)-4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺替代實例123A及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行HPLC純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.42-1.72 (m, 4H), 3.20-2.86 (m, 2H), 4.19-3.22 (m, 7H), 7.11-7.04 (m, 3H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.90-7.56 (m, 4H), 9.09 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 531.2 (M+H)⁺。

實例245

2-({4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例245A

(R)-N-(4-硝基苯基)吡啶-3-胺

如實例183A所述製備標題化合物，但用(R)-吡啶-3-胺替代雙(甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 248.2 (M+H)⁺。

實例 245B

(R)-N¹-(吡啶-3-基)苯-1,4-二胺

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例245A替代實例183A。

實例 245C

2-({4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]苯基}胺基)-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例183C所述製備標題化合物，但用實例245B替代實例183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/e 513.3 (M+H)⁺。

實例 246

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 246A

4-硝基-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯胺

如實例183A所述製備標題化合物，但用2-(吡咯啶-1-基)乙胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 236.2 (M+H)⁺。

實例 246B

N^1 -(2-(吡咯啉-1-基)乙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 246A 替代實例 183B。

實例 246C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(吡咯啉-1-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 246B 替代實例 183B。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 10.14 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.02 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 1.98 (m, 4H)。MS (ESI $^+$) m/e 501.2 (M+H) $^+$ 。

實例 247

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 247A

1-(4-硝基苯基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 1-(吡啶-2-基)哌嗪替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI $^+$) m/e 285.1 (M+H) $^+$ 。

實例 247B

4-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 247A 替代實例 183A。

實例 247C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 247B 替代實例 183B。使粗產物自 1:1 DMSO:CH₃OH 再結晶，得到游離鹼形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.24 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.54 (m, 4H), 7.03 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.27 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 550.3 (M+H)⁺。

實例 248

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 248A

N-(2-嗎啉基乙基)-4-硝基苯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 2-嗎啉基乙胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 252.2 (M+H)⁺。

實例 248B

N¹-(2-嗎啉基乙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 248A 替代實例 183A。

實例 248C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 248B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (br s,

1H), 9.04 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.31 (m, 4H)。
MS (ESI⁺) m/e 517.2 (M+H)⁺。

實例 249

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯啉-1-基甲基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 249A

(S)-1-(4-硝基苯基)-2-(吡咯啉-1-基甲基)吡咯啉

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 (S)-1,2'-亞甲基二吡咯啉替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 276.2 (M+H)⁺。

實例 249B

(S)-4-(2-(吡咯啉-1-基甲基)吡咯啉-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 249A 替代實例 183A。

實例 249C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(吡咯啉-1-基甲基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 249B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.20 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.59 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.45 (m, 5H), 3.25 (m, 3H), 2.05 (m, 8H)。MS (ESI⁺) m/e 541.1 (M+H)⁺。

實例 250

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基胺基)丙基]哌嗪-1-基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 250A

N,N-二甲基-3-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)丙-1-胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N,N-二甲基-3-(哌嗪-1-基)丙-1-胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 293.2 (M+H)⁺。

實例 250B

4-(4-(3-(二甲基胺基)丙基)哌嗪-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 250A 替代實例 183A。

實例 250C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[3-(二甲基胺基)丙基]哌嗪-1-基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 250B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.64 (m, 7H), 7.09 (m, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.16 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.11 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 558.2 (M+H)⁺。

實例 251

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 251A

(R)-2-(甲氧基甲基)-1-(4-硝基苯基)吡咯啶

如實例183A所述製備標題化合物，但用(R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 237.1 (M+H)⁺。

實例251B

(R)-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)苯胺

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例251A替代實例183A。

實例251C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例183C所述製備標題化合物，但用實例251B替代實例183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.63 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.95 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 502.2 (M+H)⁺。

實例252

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲醯胺

實例252A

N,N-二乙基-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-甲醯胺

如實例183A所述製備標題化合物，但用N,N-二乙基哌啶-3-甲醯胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 306.1 (M+H)⁺。

實例 252B

1-(4-胺基苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲醯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 252A 替代實例 183A。

實例 252C

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲醯胺

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 252B 替代實例 183B。使粗產物自 1:1 DMSO:CH₃OH 再結晶，得到游離鹼形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.10 (m, 5H)。MS (ESI⁺) m/e 571.2 (M+H)⁺。

實例 253

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 253A

1-(3-(4-硝基苯基胺基)丙基)吡咯啶-2-酮

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 1-(3-胺基丙基)吡咯啶-2-酮替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 264.2 (M+H)⁺。

實例 253B

1-(3-(4-胺基苯基胺基)丙基)吡咯啉-2-酮

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 253A 替代實例 183B。

實例 253C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 253B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (br, s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.59 (m, 3H), 7.06 (m, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 529.2 (M+H)⁺。

實例 254

6-(2-氯苯基)-2-({4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 254A

1-(4-氯苯基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 1-(4-氯苯基)哌嗪替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 302.1 (M+H)⁺。

實例 254B

4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 254A 替代實例 183A。

實例 254C

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 254B 替代

實例 183B。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.67 (m, 7H), 7.08 (m, 7H), 3.38 (m, 8H)。 MS (ESI $^+$) m/e 567.3 (M+H) $^+$ 。

實例 255

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及 1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.00-1.86 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 8H), 3.40 (tt, $J=12.1$, 3.9 Hz, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 3H), 7.39 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94-7.57 (m, 4H), 9.13 (s, 1H)。 MS (ESI $^+$) m/z 533.1 (M+H) $^+$ 。

實例 256

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 256A

2-((S)-3-氟吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-5-胺

如實例 226A、實例 226B 及實例 226C 所述製備標題化合物，但用 (S)-3-氟吡咯啶替代二乙胺。 MS m/z : 221 (M+H) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H),

6.40 (s, 1 H), 6.32 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.28-5.25 (m, 0.5 H), 5.14-5.11 (m, 0.5 H), 4.77 (s, 2 H), 2.98-2.91 (m, 1 H), 2.86-2.77 (m, 4 H), 2.71-2.56 (m, 3 H), 2.20-2.05 (m, 1 H), 1.94-1.79 (m, 1 H)。

實例 256B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 256A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.69-2.12 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 4.11-3.64 (m, 2H), 4.26 (bs, 1H), 5.58-5.41 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.47-7.24 (m, 2H), 7.69-7.45 (m, 3H), 7.91-7.76 (m, 2H), 9.13 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 534.2 (M+H)⁺。

實例 257

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 257A

N²-(2-氟乙基)-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺

如實例 226A、實例 226B 及實例 226C 所述製備標題化合物，但用 2-氟乙胺替代二乙胺。MS m/z: 195 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H),

6.39 (s, 1 H), 6.35 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.51 (t, $J=4.8$ Hz, 1 H), 4.39 (t, $J=4.8$ Hz, 1 H), 3.46-3.41 (m, 1 H), 2.93-2.84 (m, 3 H), 2.78 (t, $J=4.2$ Hz, 1 H), 2.49-2.43 (m, 2 H)。

實例 257B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-({2-[(2-氟乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-茛-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 257A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 3.27-3.09 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 4H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.73 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 2H), 7.69-7.46 (m, 3H), 7.91-7.78 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 258

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 258A

N^2 -丙基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺

如實例 226A、實例 226B 及實例 226C 所述製備標題化合物，但用丙-1-胺替代二乙胺。MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.33-6.30 (m, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.39 (dt, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1 H), 2.87 (dt, $J=14.8, 7.2$ Hz, 2 H), 2.45-2.42 (m, 4

H), 1.45-1.36 (m, 2 H), 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

實例 258B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 258A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.81-1.69 (m, 2H), 3.24-3.01 (m, 4H), 3.56-3.38 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.47-7.26 (m, 2H), 7.70-7.45 (m, 3H), 7.92-7.74 (m, 2H), 9.13 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 504.2 (M+H)⁺。

實例 259

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 259A

2-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-5-胺

如實例 226A、實例 226B 及實例 226C 所述製備標題化合物，但用吡咯啶替代二乙胺。MS m/z: 203 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.48 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.03-2.97 (m, 3 H), 2.96-2.92 (m, 2 H), 2.61-2.57 (m, 4 H), 1.86-1.80 (m, 4 H)。

實例 259B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-

5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例123B所述製備標題化合物，但分別用實例95C及實例259A替代實例123A及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行HPLC純化。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.12-2.02 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.56-3.38 (m, 2H), 3.72 (bs, 2H), 4.21-4.11 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.68-7.45 (m, 3H), 7.91-7.74 (m, 2H), 9.11 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 516.2 (M+H)⁺。

實例260

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基胺基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例260A

N,N-二甲基-2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙胺

如實例183A所述製備標題化合物，但用N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 279.2 (M+H)⁺。

實例260B

4-(4-(2-(二甲基胺基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例260A替代實例183A。

實例260C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{4-[2-(二甲基胺基)乙基]哌嗪-1-基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 260B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.64 (m, 7H), 7.07 (m, 3H), 3.61 (m, 8H), 3.41 (m, 4H), 2.85 (s, 6H)。MS (ESI⁺) m/e 544.2 (M+H)⁺。

實例 261

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(二甲基胺基)丙基](甲基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 261A

N¹,N¹,N³-三甲基-N³-(4-硝基苯基)丙-1,3-二胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N¹,N¹,N³-三甲基丙-1,3-二胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 238.1 (M+H)⁺。

實例 261B

N¹-(3-(二甲基胺基)丙基)-N¹-甲基苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 261A 替代實例 183A。

實例 261C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(二甲基胺基)丙基](甲基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 261B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.65 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 1.88 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 503.2 (M+H)⁺。

實例 262

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](乙基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 262A

N^1 -乙基- N^2,N^2 -二甲基- N^1 -(4-硝基苯基)乙-1,2-二胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N^1 -乙基- N^2,N^2 -二甲基乙-1,2-二胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 238.2 (M+H)⁺。

實例 262B

N^1 -(2-(二甲基胺基)乙基)- N^1 -乙基苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 262A 替代實例 183A。

實例 262C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](乙基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 262B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (br, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.57 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.08 (m, 3H)。MS (ESI⁺) m/e 503.1 (M+H)⁺。

實例 263

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 263A

N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(4-硝基苯基)乙-1,2-二胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N^1, N^1, N^2 -三甲基乙-1,2-二胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 224.1 (M+H)⁺。

實例 263B

N^1 -(2-(二甲基胺基)乙基)- N^1 -甲基苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 263A 替代實例 183A。

實例 263C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 263B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (s, 6H)。MS (ESI⁺) m/e 489.1 (M+H)⁺。

實例 264

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 264A

(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 (S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 237.1 (M+H)⁺。

實例 264B

(S)-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 264A 替代實例 183A。

實例 264C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 264B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.12 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 1.98 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 502.3 (M+H)⁺。

實例 265

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-([2'-(2-甲基丙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241 所述製備標題化合物，但用乙酸替代異丁酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-0.91 (m, 10H), 3.12-2.92 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 4.90-4.74 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76-7.47 (m, 5H), 7.83-7.77 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 558.2 (M+H)⁺。

實例 266

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙酰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241 所述製備標題化合物，但用乙酸替代特戊酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-0.90 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 3.64 (bs, 2H), 4.87 (bs, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.75-7.48 (m, 5H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.75 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 572.2 (M+H)⁺。

實例 267

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2'-(環戊基羰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241 所述製備標題化合物，但用乙酸替代環戊烷甲酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04-0.94 (m, 4H), 1.81-1.52 (m, 8H), 3.20-3.02 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 4.87-4.77 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.75-7.47 (m, 5H), 7.86-7.72 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.80 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 584.2 (M+H)⁺。

實例 268

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 268A

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-4-硝基苯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 233.2 (M+H)⁺。

實例 268B

N¹-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 268A 替代實例 183A。

實例 268C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 268B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.10 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.95 (t, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 498.2 (M+H)⁺。

實例 269

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 269A

N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-4-硝基苯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 247.1 (M+H)⁺。

實例 269B

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例269A替代實例183A。

實例269C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例183C所述製備標題化合物，但用實例269B替代實例183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.10 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.56 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.14 (t, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 512.2 (M+H)⁺。

實例270

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例270A

4-(4-硝基苯基)硫代嗎啉

如實例183A所述製備標題化合物，但用硫代嗎啉替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 225.1 (M+H)⁺。

實例270B

4-硫代嗎啉基苯胺

如實例183B所述製備標題化合物，但用實例270A替代實例183A。

實例270C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 270B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.64 (m, 7H), 7.07 (m, 3H), 3.54 (m, 4H), 2.74 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 490.2 (M+H)⁺。

實例 271

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 271A

N¹,N²-二異丙基-N¹-(4-硝基苯基)乙-1,2-二胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 N¹,N²-二異丙基乙-1,2-二胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 266.2 (M+H)⁺。

實例 271B

N¹-異丙基-N¹-(2-(異丙基胺基)乙基)苯-1,4-二胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 271A 替代實例 183A。

實例 271C

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 271B 替代實例 183B。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.65 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.23 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 531.2 (M+H)⁺。

實例 272

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌啶-3-甲醯胺

實例 272A

1-(4-硝基苯基)哌啶-3-甲醯胺

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用哌啶-3-甲醯胺替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 250.2 (M+H)⁺。

實例 272B

1-(4-胺基苯基)哌啶-3-甲醯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 272A 替代實例 183A。

實例 272C

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)哌啶-3-甲醯胺

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 272B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.29 9 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.54 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.71 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 515.2 (M+H)⁺。

實例 273

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物(0.07 g)，但用 N¹-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基)苯-1,4-二胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管

柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之5%甲醇/二氯甲烷執行層析。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.56 (m, 2 H) 1.55-1.74 (m, 2 H) 1.82-1.97 (m, 2 H) 2.00-2.17 (m, 2 H) 2.17-2.27 (m, 3 H) 2.83-3.14 (m, 3 H) 5.38-5.68 (m, 1 H) 6.47-6.72 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.37 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.50-7.68 (m, 3 H) 7.69-7.84 (m, 3 H) 9.05 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 549.2 (M+H) $^+$ 。

實例 274

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2-甲基丙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 207 所述製備標題化合物(0.075 g)，但用異丁醯氯替代乙酸酐。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77-1.14 (m, 10 H) 2.91-3.17 (m, 1 H) 3.49-3.75 (m, 2 H) 4.61-4.99 (m, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.40-8.06 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 574.2 (M+H) $^+$ 。

實例 275

2-{[2'-(環丙基羰基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 207 所述製備標題化合物(0.065 g)，但用環丙烷羰基氯替代乙酸酐。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.74 (d, 4 H) 1.00

(d, 4 H) 2.13 (d, 1 H) 3.46-3.92 (m, 2 H) 4.51-5.20 (m, 2 H)
6.90 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.42-8.08 (m, 6 H)
9.16 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 572.2 (M+H)⁺。

實例 276

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(2,2-二甲基丙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶
并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 207 所述製備標題化合物 (0.055 g)，但用特戊醯基氯替代乙酸酐。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 50% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87-1.09 (m, 4 H) 1.15-1.33 (m, 9 H) 3.62 (d, 2 H) 4.86 (d, 2 H) 6.87 (d, $J=6.71$ Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.48-7.72 (m, 3 H) 7.70-7.86 (m, 3 H) 9.15 (s, 1 H) 10.61-10.98 (m, $J=10.99$ Hz, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 588.3 (M+H)⁺。

實例 277

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-基胺基)咪
唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 277A

3-[4-(2-氯-6-氟-苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-3,4,7,9,9b-五
氫雜-環戊二烯并[a]萘-8-基胺基]-7,8-二氫-5H-[1,6]噻啶-
6-甲酸第三丁酯

攪拌實例 95C (70.0 mg, 0.193 mmol) 及間氯過氧苯甲酸
(52.0 mg, 0.232 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 ml) 中之混合物 20 分

鐘。向反應混合物中添加3-胺基-7,8-二氫-1,6-啉啉-6(5H)-甲酸第三丁酯(57.9 mg, 0.232 mmol)。5小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。經MgSO₄乾燥有機層，過濾，濃縮，且在12 g管柱上使用ISCO Companion急驟系統用乙酸乙酯溶離純化，得到標題化合物。

實例 277B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-1,6-啉啉-3-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

攪拌實例277A(54.6 mg, 0.097 mmol)及三氟乙酸(0.075 mL, 0.970 mmol)於CH₂Cl₂(3 mL)中之混合物隔夜。過濾固體，用CH₂Cl₂沖洗且乾燥，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.29-3.26 (m, 2H), 3.68 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.11 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.91 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 463.2 (M+H)⁺。

實例 278

6-(2-氯-3-羥基苯基)-2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 278A

1-(烯丙氧基)-2-氯-3-硝基苯

向2-氯-3-硝基苯酚(1.5 g, 8.64 mmol)於丙酮中之溶液

中添加碳酸鉀(1.194 g, 8.64 mmol)。5分鐘後，添加烯丙基溴(0.823 ml, 9.51 mmol)且加熱溶液至回流隔夜。冷卻反應混合物，過濾且濃縮。用 Analogix 280 使用 SF 40-80 管柱且使用歷經30分鐘之0%至10%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (DCI⁺) m/z 231.1 (M+NH₄)⁺。

實例 278B

3-(烯丙氧基)-2-氯苯胺

向實例 278A(2 g, 10.35 mmol)於乙酸乙酯(60 ml)中之溶液中添加氯化錫(II)二水合物(8.18 g, 36.2 mmol)，且在65°C下加熱混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，用100 mL 乙酸乙酯稀釋且添加1 M Na₂CO₃水溶液直至沈澱停止。經由矽藻土墊過濾固體。將過濾墊懸浮於乙酸乙酯中，攪拌數分鐘且用乙酸乙酯沖洗。用飽和NaCO₃水溶液、水及鹽水洗滌濾液，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。用 Analogix 280 使用 SF 40-80 管柱且使用歷經30分鐘之0%至5%甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (DCI⁺) m/z 164.1 (M+H)⁺。

實例 278C

1-(烯丙氧基)-2-氯-3-異氰酸酯基苯

向三光氣(0.593 g, 1.999 mmol)於40 mL 甲苯中之溶液中緩慢添加三乙胺(1.290 ml, 9.26 mmol)及3-(烯丙氧基)-2-氯苯胺(1 g, 5.45 mmol)溶解於10 mL 甲苯中之溶液。加熱混合物至70°C隔夜，過濾且濃縮。用100 mL 乙酸乙酯稀

釋殘餘物，且用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。標題化合物不經進一步純化即快速用於下一步驟中。

實例 278D

3-(3-(烯丙氧基)-2-氯苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例1A所述製備標題化合物(1.36 g)，但用實例278C替代1-氯-2-異氰酸酯基苯。用 Analogix 280 使用 SF 40-80 管柱且使用歷經30分鐘之20%至60%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 377.0 (M+H)⁺。

實例 278E

3-(3-(烯丙氧基)-2-氯苯基)-2-氯-7-(甲基硫基)嘧啶并
[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1B所述製備標題化合物(1.7 g)，但用實例278D替代實例1A。MS (ESI⁺) m/z 361.19 (M+H)⁺。

實例 278F

3-(3-(烯丙氧基)-2-氯苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-
7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1C所述製備標題化合物(1.3 g)，但用實例278E替代實例1B。MS (ESI⁺) m/z 464.4 (M+H)⁺。

實例 278G

6-[2-氯-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-2-(甲基硫基)咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1D所述製備標題化合物(1 g)，但用實例278F替

代實例 1C。用 Analogix 280 使用 SF 40-120 管柱且使用歷經 30 分鐘之 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 400.22 (M+H)⁺。

實例 278H

7'-({6-[2-氯-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基}胺基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.2 g)，但用實例 278G 替代實例 55D。粗物質不經純化即用於下一步驟。MS (ESI⁺) m/z 625.85 (M+H)⁺。

實例 278I

6-[2-氯-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-2-(2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6*H*)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.2 g)，但用實例 278H 替代實例 109A，其例外為用乙酸乙酯稀釋反應物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到游離鹼形式之標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 526.2 (M+H)⁺。

實例 278J

6-(2-氯-3-羥基苯基)-2-(2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6*H*)-酮

如實例 54G 所述製備標題化合物 (0.025 g)，但用實例

278I 替代實例 54F。使用製備型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA 管柱 (30 mm×75 mm) 上執行純化。以 50 mL/min 之流速使用乙腈 (A) 及 0.1% 三氟乙酸水溶液 (B) 之梯度 (0-0.5 分鐘 10% A, 0.5-7.0 分鐘線性梯度 10-95% A, 7.0-10.0 分鐘 95% A, 10.0-12.0 分鐘線性梯度 95-10% A)。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 378.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (d, $J=2.37$ Hz, 4 H) 3.28 (s, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 6.86-7.20 (m, 4 H) 7.32 (t, $J=8.14$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=32.21$ Hz, 3 H) 9.12 (s, 1 H) 9.38 (s, 2 H) 10.55 (s, 1 H) 10.78 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 457.1 (M+H)⁺。

實例 279

2-(2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)-6-(4-羥基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 279A

4-(烯丙氧基)-1-異氰酸酯基-2-甲基苯

如實例 278C 所述製備標題化合物 (0.075 g)，但用 4-(烯丙氧基)-2-甲基苯胺替代實例 278B，且不經純化即用於下一步驟中。

實例 279B

3-(4-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-

d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

如實例1A所述製備標題化合物(1.7 g)，但用實例279A替代1-氯-2-異氰酸酯基苯。化合物不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁺) m/z 357.19 (M+H)⁺。

實例279C

3-(4-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)-2-氯-7-(甲基硫基)嘧啶并
[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1B所述製備標題化合物(1.7 g)，但用實例279B替代實例1A。化合物不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁺) m/z 375.11 (M+H)⁺。

實例279D

3-(4-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)-2-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-7-(甲基硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(3H)-酮

如實例1C所述製備標題化合物(1.5 g)，但用實例279C替代實例1B。MS (ESI⁺) m/z 444.4 (M+H)⁺。

實例279E

6-[2-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-2-(甲基硫基)咪唑
并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例1D所述製備標題化合物(1.3 g)，但用實例279D替代實例1C。用 Analogix 280 使用 SF 40-120 管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 380.33 (M+H)⁺。

實例279F

7'-({6-[2-甲基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-5-側氧基-5,6-

二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基}胺基)-1'*H*-螺
[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.085 g)，但用實例 279E 替代實例 55D。粗物質不經純化即用於下一步驟。MS (ESI⁺) *m/z* 625.85 (M+H)⁺。

實例 279G

2-(2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基胺基)-6-(4-羥基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6*H*)-酮

如實例 54G 所述製備標題化合物 (0.076 g)，但用實例 279F 替代實例 54F。使用製備型 HPLC 在 Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA 管柱 (30 mm×75 mm) 上執行純化。以 50 mL/min 之流速使用乙腈 (A) 及 0.1% 三氟乙酸水溶液 (B) 之梯度 (0-0.5 分鐘 10% A，0.5-7.0 分鐘線性梯度 10-95% A，7.0-10.0 分鐘 95% A，10.0-12.0 分鐘線性梯度 95-10% A)。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97-1.27 (m, 4 H) 1.82-2.07 (m, 3 H) 3.13-3.40 (m, 2 H) 4.33-4.58 (m, 2 H) 6.66-6.82 (m, 2 H) 6.86-6.96 (m, 1 H) 7.04-7.13 (m, 2 H) 7.51-7.91 (m, 3 H) 9.10 (s, 1 H) 9.54 (s, 2 H) 10.73 (s, 2 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 466.19 (M+H)⁺。

實例 280

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]
嘧啶-5(6H)-酮

實例 280A

2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺
如實例 224B 所述製備標題化合物，但用 4,4-二甲基-
1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺替代實例 224A 且使用 2.5 當量
 K_2CO_3 。

實例 280B

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2,2-二氟乙基)-4,4-二甲基-
1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]
嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及
實例 280A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行
水性處理，隨後進行 HPLC 純化(參見實例 241 中之 HPLC 方
案)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.48 (s, 6H), 3.43 (s,
2H), 3.75 (td, $J=14.7, 3.8$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.48 (tt,
 $J=54.0, 3.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.39 (td,
 $J=9.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H),
7.81-7.67 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI $^+$)
 m/z 554.2 (M+H) $^+$ 。

實例 281

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-
四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮

實例 281A

2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺

如實例 224B 所述製備標題化合物，但分別用 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺及 1-溴-2-氟乙烷替代實例 224A 及 1,1-二氟-2-碘乙烷且使用 2.5 當量 K_2CO_3 。

實例 281B

6-(2-氟-6-氟苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 123B 所述製備標題化合物，但分別用實例 95C 及實例 281A 替代實例 123A 及 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行 HPLC 純化(參見實例 241 中之 HPLC 方案)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50 (s, 6H), 3.56 (bs, 2H), 3.88-3.67 (m, 2H), 4.62 (bs, 2H), 5.06-4.93 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.68-7.47 (m, 3H), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ESI^+) m/z 536.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 282

2-{[4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物(0.075 g)，但用 4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)苯胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.49 (d, 9 H) 1.81 (d, 2 H) 2.32 (d,

1 H) 2.56-2.75 (m, 3 H) 3.70 (d, 2 H) 7.00 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H) 7.10 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.47-7.87 (m, 6 H) 9.09 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 589.2 (M+H)⁺。

實例 283

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.08 g)，但用(R)-1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之4%甲醇/二氯甲烷執行層析。將經純化物質溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (d, 2 H) 2.83 (d, 6 H) 3.27 (d, 1 H) 3.59 (d, 4 H) 6.72 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.10 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.44-7.96 (m, 6 H) 9.08 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 535.2 (M+H)⁺。

實例 284

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.05 g)，但用3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之4%甲醇/二氯甲烷執行層析。將經

純化物質溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, 6 H) 3.23 (d, 2 H) 3.45 (d, 2 H) 6.75 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53-7.72 (m, 3 H) 7.69-7.84 (m, 3 H) 9.08 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 509.2 (M+H)⁺。

實例 285

2-{[2'-(環丙基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 206 所述製備標題化合物(0.048 g)，但用環丙烷磺醯氯替代甲磺醯氯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (d, 8 H) 2.61 (d, 1 H) 3.39 (d, 2 H) 4.58 (d, 2 H) 6.88 (d, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.46-7.99 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.83 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 608.2 (M+H)⁺。

實例 286

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2'-(丙-2-基磺醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 206 所述製備標題化合物(0.04 g)，但用丙烷-2-磺醯氯替代甲磺醯氯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱

且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (d, 4 H) 1.25 (d, 6 H) 3.43 (d, 2 H) 4.57 (d, 2 H) 6.88 (d, *J*=9.12 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.41-7.96 (m, 6 H) 9.15 (s, 1 H) 10.83 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 610.2 (M+H)⁺。

實例 287

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.07 g)，但用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之5%甲醇/二氯甲烷執行層析。將經純化物質溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (d, 4 H) 2.78 (d, 4 H) 2.97-3.17 (m, 2 H) 7.12 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.21-7.40 (m, 2 H) 7.51-8.09 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H) 10.87 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 520.3 (M+H)⁺。

實例 288

2-{[4-(2,7-二氯雜螺[3.5]壬-7-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 288A

7-(4-硝基苯基)-2,7-二氯雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯

向1-氟-4-硝基苯(0.155 ml, 1.458 mmol)於DMSO中之溶液中依序添加N,N-二異丙基乙胺(0.926 ml, 5.30 mmol)及2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.326 mmol)。加熱反應混合物至100°C隔夜且冷卻至室溫。用75 mL水淬滅反應混合物，過濾，用水洗滌且經高真空乾燥，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 348.1 (M+H)⁺。

實例 288B

7-(4-胺基苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯
將實例 288A(350 mg, 1.007 mmol)及49 mg 10% Pd/C饋入100 mL燒瓶中，繼而饋入5 mL甲醇。隨後藉由自氣球真空循環向燒瓶饋入氫氣。攪拌反應物隔夜，用二氯甲烷稀釋，經由矽藻土過濾且濃縮，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 318.4 (M+H)⁺。

實例 288C

7-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氮咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯

如實例 109A所述製備標題化合物(0.12 g)，但用實例 288B替代7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280使用 SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。MS (ESI⁺) m/z 647.35 (M+H)⁺。

實例 288D

2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二

氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.11 g)，但用實例 135A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01 (d, 4 H) 3.25 (d, 4 H) 3.80 (d, 4 H) 7.12 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.26 (s, 2 H) 7.51-8.01 (m, 6 H) 8.90 (s, 2 H) 9.14 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 547.2 (M+H)⁺。

實例 289

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 289A

1-(4-硝基苯基)-2-(三氟甲基)吡咯啶

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 2-(三氟甲基)吡咯啶替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) *m/e* 261.1 (M+H)⁺。

實例 289B

4-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 289A 替代實例 183A。

實例 289C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 289B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.19 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.59 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.61 (M, 1H), 3.23 (q, 1H), 2.11 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 526.3 (M+H)⁺。

實例 290

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基氧基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 203C 所述製備標題化合物，但用 4-(4-胺基苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例 203B。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.33 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.55 (m, 3H), 7.04 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 488.2 (M+H)⁺。

實例 291

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基甲基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 203C 所述製備標題化合物，但用 4-(4-胺基苯甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例 203B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.39 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.58 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.58 (d, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.39 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/e 486.3 (M+H)⁺。

實例 292

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 292A

5-(4-硝基苯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯替代雙(2-甲氧基乙基)胺。

實例 292B

5-(4-胺基苯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 292A 替代實例 183B。

實例 292C

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 203C 所述製備標題化合物，但用實例 292B 替代實例 203B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 10.18 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.60 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (d, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 499.3 (M+H)⁺。

實例 293

1-(4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用 N-(4-胺基苯甲

基) 甲烷磺醯胺鹽酸鹽替代實例183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (br d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.59 (d, 3H)。MS (ESI⁺) m/e 496.1(M+H)⁺。

實例294

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N,N-二乙基苯磺醯胺

如實例183C所述製備標題化合物，但用4-胺基-N,N-二乙基苯磺醯胺替代實例183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 3.18 (q, 4H), 1.05 (t, 6H)。MS (ESI⁺) m/e 524.2 (M+H)⁺。

實例295

2-{[2-(環丙基胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.07 g)，但用實例227A替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280使用 SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之4%甲醇/二氯甲烷執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.15-0.50 (m, 4 H) 2.04-2.20 (m, 1 H) 2.58-2.87 (m, 2 H) 2.92-3.22 (m, 2 H) 3.52-3.72 (m, 1 H) 7.05-7.17 (m, 1 H) 7.14-7.31 (m, 1 H) 7.49-7.71 (m, 3 H) 7.70-7.88 (m, 3 H) 9.13 (s, 1 H) 10.63-10.80 (m, 1 H)。MS

(ESI⁺) m/z 518.2 (M+H)⁺。

實例 296

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(2-氯乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-節-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.075 g)，但用實例 257A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之含有少量氫氧化銨之 4% 甲醇/二氯甲烷執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.67 (d, 2 H) 2.87 (d, 2 H) 3.09 (d, 2 H) 3.58 (d, 1 H) 4.44 (d, 2 H) 7.11 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.52-7.70 (m, 3 H) 7.69-7.86 (m, 3 H) 9.14 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 524.2 (M+H)⁺。

實例 297

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(丙基胺基)-2,3-二氫-1H-節-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.075 g)，但用實例 258A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之含有少量氫氧化銨之 4% 甲醇/二氯甲烷執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73-1.01 (m, 3 H) 1.29-1.56 (m, 2 H) 2.52-2.62 (m, 2 H) 2.58-2.79 (m, 2 H) 2.87-3.21 (m, 2 H) 3.42-3.63 (m, 1 H) 6.97-7.29 (m, 2 H) 7.37-7.85 (m, 7 H) 9.14 (s, 1 H) 10.48-10.94 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 520.2 (M+H)⁺。

實例 298

2- {[4-(2-乙醯基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)苯基]胺基}-
6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 207 所述製備標題化合物 (0.05 g)，但用實例 288D 替代實例 109B。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66-1.94 (m, 7 H) 3.02-3.22 (m, 4 H) 3.47-3.63 (m, 2 H) 3.77-3.90 (m, 2 H) 6.81-7.26 (m, 3 H) 7.40-8.01 (m, 6 H) 9.10 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 589.3 (M+H)⁺。

實例 299

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[2-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺
[3.5]壬-7-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-酮

如實例 206 所述製備標題化合物 (0.025 g)，但用實例 288D 替代實例 109B。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.94 (m, 4 H) 2.95-3.09 (m, 3 H) 3.07-3.18 (m, 4 H) 3.58-3.74 (m, 4 H) 6.74-7.27 (m, 3 H) 7.37-8.01 (m, 6 H) 9.10 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 625.2 (M+H)⁺。

實例 300

7'-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-5,6-二氮咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-甲基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-
異喹啉]-2'(3'H)-甲醯胺

在室溫下攪拌實例 228 (0.075 g, 0.134 mmol)、甲基胺基

甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(0.035 g, 0.201 mmol)及三乙胺(0.093 ml, 0.669 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.5 ml)中之溶液隔夜。向反應混合物中緩慢添加水。過濾所得固體，用水洗滌且藉由HPLC(參見實例241中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.07-0.95 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.93-6.85 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.38 (td, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.70-7.47 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 545.2 (M+H)⁺。

實例301

7'-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-N-(丙-2-基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲醯胺

如實例300所述製備標題化合物，但用2-異氰酸酯基丙烷替代甲基胺基甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (s, 4H), 1.17 (d, J=6.6 Hz, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.92-6.84 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.84 (bs, 1H), 9.13 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 573.2 (M+H)⁺。

實例302

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(2-氟乙基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.015 g)，但用實例281A替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用Analogix 280使用SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (d, 6 H) 2.79 (d, 2 H) 3.67 (d, 2 H) 4.59 (d, 2 H) 7.12 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.27-7.55 (m, 2 H) 7.53-7.87 (m, 5 H) 9.14 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 552.2 (M+H)⁺。

實例303

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[6-(甲基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例206所述製備標題化合物(0.07 g)，但用實例304D替代實例109B。用二氯甲烷濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.99 (d, 3 H) 3.96 (d, 4 H) 4.09 (d, 4 H) 6.53 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 7.09 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.42-7.98 (m, 6 H) 9.08 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 597.2 (M+H)⁺。

實例304

2-{{4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基}胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例304A

6-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯
如實例288A所述製備標題化合物(0.4 g)，但用2,6-二氮

雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯單草酸鹽替代2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯。MS (ESI⁺) m/z 320.1 (M+H)⁺。

實例 304B

6-(4-胺基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯
如實例 288B 所述製備標題化合物 (0.35 g)，但用實例 304A 替代實例 288A。MS (ESI⁺) m/z 290.1 (M+H)⁺。

實例 304C

6-(4-{[6-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-側氧基-5,6-二氮咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.08 g)，但用實例 304B 替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。MS (ESI⁺) m/z 619.3 (M+H)⁺。

實例 304D

2-{[4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5,6-二氮咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.07 g)，但用實例 304C 替代實例 109A，其例外為用 100 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85-4.04 (m, 4 H) 4.04-4.24 (m, 4 H) 6.54 (d, J=8.33 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=1.98 Hz, 1 H)

7.38-7.92 (m, 7 H) 9.08 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 519.2 (M+H)⁺。

實例 305

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(吡咯啉-1-基)-2,3-二氫-1H-節-5-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.085 g)，但用實例 259A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之含有少量氫氧化銨之 4% 甲醇/二氯甲烷執行層析。將化合物溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.99 (d, 4 H) 3.10 (d, 2 H) 3.33 (d, 5 H) 4.10 (d, 1 H) 7.13 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.45-8.04 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.89 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 532.2 (M+H)⁺。

實例 306

6-(2,6-二氯苯基)-2-({2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]-2,3-二氫-1H-節-5-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.085 g)，但用實例 256A 替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之含有少量氫氧化銨之 4% 甲醇/二氯甲烷執行層析。將化合物溶

解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.99-2.44 (m, 2 H) 3.19-3.64 (m, 6 H) 3.63-3.80 (m, 2 H) 4.05-4.35 (m, 1 H) 5.34-5.69 (m, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.51-7.99 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.89 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 550.2 (M+H)⁺。

實例 307

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 307A

7-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.42 g)，但用 7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用二氯甲烷/乙酸乙酯自粗反應混合物濕磨最終化合物。MS (ESI⁺) m/z 606.01 (M+H)⁺。

實例 307B

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物(0.4 g)，但用實例 307A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl

之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (d, 6 H) 3.22 (d, 2 H) 4.28 (d, 2 H) 7.14 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 7.42-8.02 (m, 7 H) 9.17 (s, 1 H) 9.48-9.70 (m, 2 H) 10.93 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 506.2 (M+H)⁺。

實例 308

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基胺基)苯基]胺基}咪唑
并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

實例 308A

4-[(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯基)胺基]哌啶-1-甲酸第
三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.15 g)，但用 4-(4-胺基苯基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用二氯甲烷/乙酸乙酯自粗反應混合物濕磨最終化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 620.95 (M+H)⁺。

實例 308B

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(哌啶-4-基胺基)苯基]胺基}咪唑
并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物(0.14 g)，但用實例 308A 替代實例 109A。將 TFA 鹽溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀

釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46-1.75 (m, 2 H) 1.96-2.17 (m, 2 H) 2.84-3.14 (m, 2 H) 3.21-3.38 (m, 2 H) 6.92 (s, 2 H) 7.11 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.41-7.91 (m, 6 H) 8.69 (d, $J=38.48$ Hz, 2 H) 9.10 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI $^+$) m/z 521.3 (M+H) $^+$ 。

實例309

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}

咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例123B所述製備標題化合物，但分別用實例95C及4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺替代實例123A及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。進行水性處理，隨後進行HPLC純化。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.12-1.89 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 4H), 3.23-3.09 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.46-7.22 (m, 3H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.90-7.71 (m, 3H), 9.14 (bs, 1H)。MS (ESI $^+$) m/z 504.3 (M+H) $^+$ 。

實例310

2-[(2-乙醯基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例310A

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-[(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 160A 及實例 160B 所述製備標題化合物，但在實例 160A 中分別用實例 95C 及 7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯替代實例 123A 及 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。

實例 310B

2-[(2-乙醯基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241 所述製備標題化合物，但用實例 310A 替代實例 228。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 3H), 3.63-3.54 (m, 2H), 4.80-4.78 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.71-7.54 (m, 3H), 7.85 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 532.3 (M+H)⁺。

實例 311

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[2-(環丙基羰基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241 所述製備標題化合物，但分別用實例 310A 及環丙烷甲酸替代實例 228 及乙酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-0.70 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 6H), 2.20-2.05 (m, 1H), 3.54 (s, 0.7H), 3.74 (s, 1.3H), 4.71 (s, 1.3H), 4.99 (s, 0.7H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.91-7.15 (m, 7H), 9.15 (s, 1H), 10.80 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 558.3

(M+H)⁺。

實例 312

6-(2-氯-6-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 172 所述製備標題化合物，但用實例 310A 替代實例 160B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.88-7.22 (m, 7H), 9.15 (s, 1H), 10.83 (bs, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 568.2 (M+H)⁺。

實例 313

2-{[4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 313A

2-(4-硝基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯

如實例 288A 所述製備標題化合物(0.48 g)，但用 2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯替代 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯。MS (ESI⁺) m/z 334.1 (M+H)⁺。

實例 313B

2-(4-胺基苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯

如實例 288B 所述製備標題化合物(0.4 g)，但用實例 313A 替代實例 288A。MS (ESI⁺) m/z 304.1 (M+H)⁺。

實例 313C

2-(4-{[6-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-

a]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物 (0.12 g)，但用實例 313B 替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 25-40 管柱且使用歷經 30 分鐘之 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 635.4 (M+H)⁺。

實例 313D

2-{[4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物 (0.1 g)，但用實例 313C 替代實例 109A 且用 100 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物。用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到游離鹼形式之標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.18 (d, 2 H) 3.16 (d, 4 H) 3.79 (d, 4 H) 6.54 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.38-7.92 (m, 7 H) 8.98-9.16 (m, 1 H) 10.66 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 533.3 (M+H)⁺。

實例 314

2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

實例 314A

2-(4-硝基苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

如實例 288A 所述製備標題化合物 (0.5 g)，但用 2,7-二氮

雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯替代2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯。MS (ESI⁺) m/z 348.1 (M+H)⁺。

實例 314B

2-(4-胺基苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯
如實例 288B 所述製備標題化合物(0.4 g)，但用實例 314A 替代實例 288A。MS (ESI⁺) m/z 317.9 (M+H)⁺。

實例 314C

2-(4-{[6-(2,6-二氮苯基)-5-側氧基-5,6-二氮咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-2-基]胺基}苯基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

如實例 109A 所述製備標題化合物(0.12 g)，但用實例 314B 替代 7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-甲酸第三丁酯。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之 40% 至 100% 乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。MS (ESI⁺) m/z 647.26 (M+H)⁺。

實例 314D

2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)苯基]胺基}-6-(2,6-二氮苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶并[5,4-*e*]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 109B 所述製備標題化合物(0.12 g)，但用實例 314C 替代實例 109A，其例外為用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌有機層。過濾所得乳液且保留固體。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。向其中添加過濾步驟之固體且經高真空乾燥該物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.93 (d,

4 H) 3.02 (d, 4 H) 3.61 (d, 4 H) 6.51 (d, $J=8.48$ Hz, 2 H) 7.09 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H) 7.36-8.01 (m, 6 H) 8.48 (s, 2 H) 9.08 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 547.3 (M+H)⁺。

實例 315

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.08 g)，但用 (S)-1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經 30 分鐘之含有少量氫氧化銨之 4% 甲醇/二氯甲烷執行層析。將經純化化合物溶解於甲醇中，用過量 2 M HCl 之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌 10 分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (d, 2 H) 2.82 (d, 6 H) 3.26 (d, 1 H) 3.65 (d, 2 H) 3.99 (d, 1 H) 6.72 (d, $J=8.33$ Hz, 2 H) 7.10 (d, $J=1.59$ Hz, 1 H) 7.43-7.91 (m, 6 H) 9.08 (s, 1 H) 10.52-10.80 (m, 2 H)。MS (ESI⁺) m/z 535.3 (M+H)⁺。

實例 316

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-{{2-(羥基乙醯基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 241 所述製備標題化合物，但分別用實例 310A 及 2-羥基乙酸替代實例 228 及乙酸。

實例 317

7-{[6-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-磺醯胺

向實例310A(0.070 g, 0.124 mmol)於CH₂Cl₂(6 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.069 mL, 0.497 mmol)及(第三丁氧基羰基){[4-(二甲基亞胺基)吡啶-[(4H)-基]磺醯基}氯化物(US2007/0149512, 0.037 g, 0.124 mmol)。攪拌反應混合物隔夜且用三氟乙酸(0.5 mL, 6.49 mmol)處理。4小時後，濃縮反應混合物且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

實例318

2-[(2-乙醯基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例207所述製備標題化合物(0.075 g)，但用實例307B替代實例109B。用Analogix 280使用SF 25-40管柱且使用歷經30分鐘之0%至6%甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.36 (m, 6 H) 2.04-2.22 (m, 3 H) 3.39-3.59 (m, 2 H) 4.51-4.92 (m, 2 H) 7.01-7.20 (m, 1 H) 7.30-8.06 (m, 7 H) 9.05-9.32 (m, 1 H) 10.51-11.00 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) m/z 548.3 (M+H)⁺。

實例319

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮

如實例206所述製備標題化合物(0.07 g)，但用實例307B替代實例109B。用 Analogix 280使用 SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (d, 6 H) 3.00 (d, 3 H) 3.16 (d, 2 H) 4.38 (d, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.35-7.95 (m, 7 H) 9.16 (s, 1 H) 10.82 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 584.2 (M+H)⁺。

實例320

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(乙基磺醯基)-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]

嘧啶-5(6H)-酮

如實例206所述製備標題化合物(0.07 g)，但用實例307B替代實例109B且用乙烷磺醯氯替代甲烷磺醯氯。用 Analogix 280使用 SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之40%至70%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.46 (m, 9 H) 3.16 (d, 4 H) 4.44 (d, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.28-8.05 (m, 7 H) 9.16 (s, 1 H) 10.82 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 598.2 (M+H)⁺。

實例321

2-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]苯基}胺基)-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例207所述製備標題化合物(0.025 g)，但用實例308B替代實例109B。用 Analogix 280使用 SF 25-40管柱且

使用歷經30分鐘之0%至6%甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (d, 2 H) 1.95 (d, 4 H) 2.78 (d, 1 H) 3.16 (d, 1 H) 3.49 (d, 1 H) 3.81 (d, 1 H) 4.23 (d, 1 H) 5.52 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.09 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.48-7.68 (m, 3 H) 7.71-7.82 (m, 3 H) 9.05 (s, 1 H) 10.56 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 563.4 (M+H)⁺。

實例 322

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例206所述製備標題化合物(0.02 g)，但用實例308B替代實例109B。用 Analogix 280 使用 SF 12-24 管柱且使用歷經30分鐘之40%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.64 (m, 2 H) 1.74-2.19 (m, 2 H) 2.81-3.01 (m, 5 H) 3.35-3.51 (m, 1 H) 3.44-3.65 (m, 2 H) 5.56 (s, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.33 Hz, 2 H) 7.09 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.50-7.69 (m, 2 H) 7.69-7.83 (m, 3 H) 9.06 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 599.2 (M+H)⁺。

實例 323

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[4-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.11 g)，但用4-(9-甲

基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用 Analogix 280 使用 SF 25-40 管柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之4%甲醇/二氯甲烷執行層析。將經純化物質溶解於甲醇中，用過量2 M HCl之乙醚溶液處理且攪拌直至固體開始形成。用乙醚稀釋混合物，攪拌10分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (d, 10 H) 2.74 (d, 3 H) 3.06 (d, 2 H) 3.27 (d, 2 H) 7.13 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.40-8.11 (m, 9 H) 9.17 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 10.91 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 589.4 (M+H)⁺。

實例 324

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[6-(甲基磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 206 所述製備標題化合物 (0.045 g)，但用實例 313D 替代實例 109B。用二氯甲烷濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17 (d, 2 H) 2.94 (d, 3 H) 3.46 (d, 2 H) 3.79 (d, 4 H) 6.54 (d, *J*=8.73 Hz, 2 H) 7.09 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.36-7.89 (m, 6 H) 9.08 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 611.3 (M+H)⁺。

實例 325

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8a*S*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 325A

(S)-2-(4-硝基苯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪

如實例 183A 所述製備標題化合物，但用 (S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪替代雙(2-甲氧基乙基)胺。MS (ESI⁺) m/e 248.2 (M+H)⁺。

實例 325B

(S)-4-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺

如實例 183B 所述製備標題化合物，但用實例 325A 替代實例 183B。MS (ESI⁺) m/e 218.2 (M+H)⁺。

實例 325C

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 183C 所述製備標題化合物，但用實例 325B 替代實例 183B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°) δ 10.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.53 (m, 3H), 3.51 (m, 9H), 2.14 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/e 513.3 (M+H)⁺。

實例 326

6-(2,6-二氯苯基)-2-({4-[(3aR,6aR)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基]苯基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150 所述製備標題化合物 (0.025 g)，但用 4-((3aR,6aR)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)苯胺雙鹽酸鹽替代 1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。用

Analogix 280使用 SF 12-24管柱且使用歷經30分鐘之含有少量氫氧化銨之4%甲醇/二氯甲烷執行層析。將化合物溶解於甲醇中，用2 M HCl之乙醚溶液處理20分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85-2.36 (m, 3 H) 2.71-2.90 (m, 3 H) 3.03-3.21 (m, 1 H) 3.21-3.40 (m, 2 H) 3.98-4.48 (m, 3 H) 6.48-6.87 (m, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.43-7.93 (m, 7 H) 9.09 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 547.3 (M+H)⁺。

實例 327

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](乙基)胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 150所述製備標題化合物(0.025 g)，但用N¹-(2-(二甲基胺基)乙基)-N¹-乙基苯-1,4-二胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。使用 Analogix 280 SF 15-12管柱(歷經30分鐘之0%至4%甲醇/二氯甲烷之梯度)純化粗物質。將固體溶解於甲醇中，用2 M HCl之乙醚溶液處理20分鐘且過濾。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (d, 3 H) 2.86 (d, 6 H) 3.20 (d, 2 H) 3.37 (d, 2 H) 3.64 (d, 2 H) 6.89 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.38-8.03 (m, 6 H) 9.09 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 10.43-10.81 (m, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 537.2 (M+H)⁺。

實例 328

6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-{丙-2-基[2-(丙-2-基胺基)乙基]胺基}苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例150所述製備標題化合物(0.025 g)，但用N¹-異丙基-N¹-(2-(異丙基胺基)乙基)苯-1,4-二胺替代1,1,2-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺。使用 Analogix 280 SF 15-12管柱(歷經30分鐘之0%至4%甲醇/二氯甲烷之梯度)純化粗物質。將經純化化合物溶解於甲醇中，用2 M HCl之乙醚溶液處理20分鐘且過濾，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.42 (m, 12 H) 3.11-3.31 (m, 2 H) 3.39-3.57 (m, 4 H) 6.72 (s, 2 H) 7.10 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.55-7.72 (m, 3 H) 7.70-7.85 (m, 3 H) 9.08 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 565.3 (M+H)⁺。

實例 329

2-[(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例207所述製備標題化合物(0.085 g)，但用實例111B替代實例109B。用 Analogix 280使用SF 25-40管柱且使用歷經30分鐘之0%至7%甲醇/二氯甲烷之梯度執行層析。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.04-2.16 (m, 3 H) 2.66-2.96 (m, 2 H) 3.55-3.78 (m, 2 H) 4.51-4.79 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.52-7.92 (m, 6 H) 9.16 (s, 1 H) 10.82 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 520.3 (M+H)⁺。

實例 330

6-(2,6-二氯苯基)-2-{[2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例206所述製備標題化合物(0.09 g)，但用實例122

替代實例 109B。用乙酸乙酯濕磨粗物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.86-3.08 (m, 5 H) 3.46 (t, *J*=5.95 Hz, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 7.12 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.73 Hz, 1 H) 7.54-7.91 (m, 6 H) 9.17 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 556.2 (M+H)⁺。

實例 331

2-[(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基]-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

如實例 207 所述製備標題化合物(0.085 g)，但用實例 122 替代實例 109B。過濾來自處理之固體物質，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (s, 3 H) 2.65-3.04 (m, 2 H) 3.68 (t, *J*=5.93 Hz, 2 H) 4.61 (d, *J*=15.60 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 7.51-7.70 (m, 3 H) 7.71-7.84 (m, 3 H) 9.12 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H)。MS (ESI⁺) *m/z* 520.3 (M+H)⁺。

實例 332

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

實例 332A

4-(2-氯-苯基)-8-甲基硫基-4H-3,4,7,9,9b-五氫雜-環戊二烯并[a]萘-5-硫酮

加熱實例 1D(0.730 g, 2.123 mmol)及拉爾森氏試劑(Lawesson's reagent)(0.515 g, 1.274 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液至回流後維持4小時。濃縮反應混合物且在40 g

管柱上使用 ISCO Companion 急驟系統用己烷/乙酸乙酯(1:1 至 4:6)溶離純化，得到標題化合物。

實例 332B

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

在 Biotage 微波反應器中在 180°C 下加熱實例 332A(100.0 mg, 0.278 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(106 mg, 0.556 mmol)及 1 滴 N,N-二甲基甲醯胺於乙腈(4 mL)中之混合物 180 分鐘。濃縮反應混合物且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.99 (s, 3H), 3.19-3.00 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.79-7.62 (m, 3H), 7.98-7.83 (m, 1H), 9.51 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 503.1 (M+H)⁺。

實例 333

6-(2-氯苯基)-5-亞胺基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-
5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺

在 25 mL 不鏽鋼反應器中向實例 332B(4.98 mg, 6.81 μmol)中添加 7 M NH₃之甲醇溶液(10 mL)。在 120°C 下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且藉由 HPLC(參見實例 1F 中之方案)純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.99 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H),

7.22-7.07 (m, 3H), 7.80-7.64 (m, 5H), 7.86-7.83 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 9.46-9.43 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 486.3 (M+H)⁺。

實例 334

6-(2-氯苯基)-2-[(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)氨基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-硫酮

在140°C下以純形式加熱實例332A(126 mg, 0.35 mmol)及2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺(133 mg, 0.70 mmol)之混合物4.5小時。用乙酸乙酯處理反應混合物且用飽和NaHCO₃洗滌。經MgSO₄乾燥有機層，過濾，濃縮，且在12 g管柱上使用ISCO Companion急驟系統用甲醇/乙酸乙酯(5:95至10:90)溶離繼而進行HPLC(參見實例1F中之方案)來純化，得到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.49 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.40-3.23 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 7.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z 502.1 (M+H)⁺。

實例 335

6-(2-氯苯基)-5-亞胺基-N-(2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-2-胺

在25 mL不鏽鋼反應器中向實例334(10.5 mg)中添加7 M NH₃之甲醇溶液(12 mL)。在75°C下攪拌混合物8小時。濃縮反應混合物且藉由HPLC(參見實例1F中之方案)純化，得

到三氟乙酸鹽形式之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.43 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.64-3.27 (m, 2H), 4.68-4.40 (m, 2H), 7.22 (bs, 1H), 7.82-7.57 (m, 5H), 7.87-7.84 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 9.55-9.48 (m, 1H)。MS (ESI^+) m/z 485.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

使用類似於實例1-335中所述之方法製備如下化合物。

實例 336

6-(3-氟苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 337

6-(3-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 338

6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺
基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 339

6-(2-氯苯基)-2-{[5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基}
咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 340

6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯
基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 341

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-[2-(三氟甲氧基)
苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 342

4-{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶
并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}苯甲酸

實例 343

2-[(4-溴苯基)胺基]-6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 344

6-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(苯基胺基)咪唑并[1,2-a]嘧
啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 345

2-{[4-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基苯基]胺基}-6-
(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 346

2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-6-(丙-2-基)咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 347

6-(2-氯苯基)-2-{[3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺
基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 348

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]
嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 349

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 350

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 351

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(1,8-噻啉-2-基)苯基]胺基}咪唑并
[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 352

6-(2-氯苯基)-2-({4-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基]苯
基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 353

2-{{[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]胺基}-
6-(2-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 354

6-(2-氯苯基)-2-{{[3-氯-4-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]
胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 355

6-(2-氯苯基)-2-[(2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-
異喹啉]-7'-基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-
5(6H)-硫酮

實例 356

2-{{[7-{{[6-(2-氯苯基)-5-側氧基-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]嘧
啶并[5,4-e]嘧啶-2-基]胺基}-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-
2(1H)-基]甲基}苯甲腈

實例 357

6-(2-氯苯基)-2-{[4,4-二甲基-2-(4-丙氧基苯甲基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基]胺基}咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]
嘧啶-5(6H)-酮

實例 358

6-(2-氯苯基)-2-({2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-4,4-二甲
基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基}胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并
[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 359

6-(2-氯苯基)-2-[(4-{2-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]乙基}苯
基)胺基]咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 360

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}
胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 361

6-(2-氯苯基)-2-({4-[2-(6-甲基喹啉-2-基)乙基]苯基}胺
基)咪唑并[1,2-a]嘧啶并[5,4-e]嘧啶-5(6H)-酮

實例 362

Weel 分析：

使用時差式螢光平衡結合分析來分析 Weel 激酶，該分
析監測競爭性 Weel 抑制劑對快速可逆俄勒岡綠 (Oregon
Green) 標記之 ATP 競爭性激酶探針 (N-(2-(2-(2-(4-(4-(5-氯-
4-(2-(1-羥基環丁基)噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-
基)苯基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2',7'-二氟-3',6'-
二羥基-3-側氧基-3H-螺[異苯并呋喃-1,9'-吡啶]-5-甲醯胺)

的置換。將 GST 標記之 Wee1 激酶 (Carnabio #05-177, 2 nM 最終濃度) 與螢光探針 (300 nM 最終濃度, $K_d=137$ nM) 及鈇標記之抗 GST 抗體 (1 nM 最終濃度, Invitrogen #PV3551) 及隨後抑制劑 (0.003 至 10 微莫耳濃度) 在最終體積為 18 μ l 的激酶緩衝液 (20 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 100 μ M Na_3VO_4 , 0.0075% Triton X-100, 1mM DTT, 2% DMSO) 中混合, 培育 (1 小時) 以獲得平衡且使用 Envision 板讀取器 (Perkin Elmer; $ex=337$ nM, $em=495/520$ nM) 量測時差式螢光。

表 1 描述例示性化合物之酶抑制資料 (K_i)。在表 1 中, 「A」表示 K_i 小於 10 nM, 「B」表示 K_i 介於 10 nM 與 100 nM 之間, 且 「C」表示 K_i 大於 100 nM。

實例	Wee-1抑制	實例	Wee-1抑制
1	A	182	A
2	B	183	B
3	C	184	A
4	A	185	A
5	B	186	A
6	A	187	A
7	B	188	A
8	A	189	B
9	A	190	A
10	A	191	A
11	B	192	B
12	A	193	A
13	A	194	A
14	A	195	A
15	B	196	A
16	B	197	A
17	C	198	A
18	B	199	A
19	B	200	A
20	B	201	A

21	A	202	A
22	A	203	A
23	C	204	A
24	C	205	A
25	A	206	A
26	B	207	A
27	B	208	A
28	B	209	A
29	A	210	A
30	A	211	B
31	B	212	A
32	A	213	A
33	A	214	A
34	A	215	A
35	A	216	A
36	B	217	B
37	A	218	B
38	A	219	A
39	B	220	B
40	A	221	B
41	B	222	B
42	B	223	A
43	B	224	A
44	A	225	A
45	B	226	A
46	B	227	A
47	B	228	A
48	B	229	A
49	B	230	A
50	A	231	B
51	A	232	B
52	A	233	B
53	A	234	A
54	B	235	A
55	A	236	A
56	B	237	A
57	B	238	A
58	B	239	A
59	B	240	A
60	A	241	A
61	A	242	A
62	A	243	A
63	B	244	A
64	A	245	A

65	A	246	A
66	A	247	A
67	A	248	A
68	B	249	A
69	B	250	A
70	A	251	A
71	A	252	A
72	A	253	A
73	A	254	B
74	A	255	A
75	A	256	A
76	A	257	A
77	C	258	A
78	A	259	A
79	A	260	A
80	B	261	A
81	A	262	A
82	B	263	A
83	B	264	B
84	A	265	A
85	A	266	A
86	A	267	A
87	B	268	A
88	A	269	A
89	B	270	A
90	A	271	A
91	A	272	B
92	A	273	A
93	A	274	A
94	A	275	A
95	A	276	A
96	A	277	B
97	A	278	A
98	B	279	A
99	A	280	B
100	A	281	A
101	A	282	A
102	A	283	A
103	A	284	A
104	A	285	A
105	A	286	A
106	A	287	A
107	A	288	A
108	A	289	B

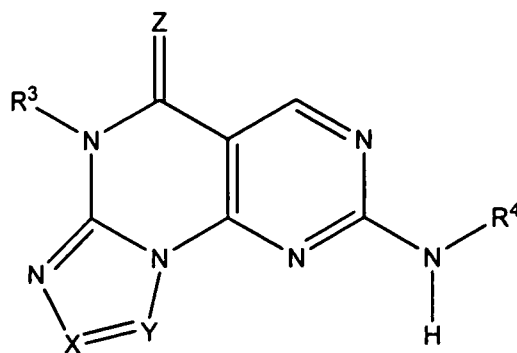
109	A	290	A
110	A	291	A
111	A	292	A
112	A	293	B
113	A	294	B
114	A	295	A
115	A	296	A
116	A	297	A
117	B	298	A
118	A	299	A
119	A	300	A
120	A	301	A
121	A	302	A
122	A	303	A
123	A	304	A
124	A	305	A
125	A	306	A
126	A	307	A
127	A	308	A
128	A	309	A
129	A	310	A
130	A	311	A
131	A	312	A
132	A	313	A
133	A	314	A
134	A	315	A
135	A	316	A
136	A	317	A
137	A	318	A
138	A	319	A
139	A	320	A
140	A	321	A
141	A	322	A
142	B	323	A
143	A	324	A
144	A	325	A
145	A	326	A
146	A	327	A
147	A	328	A
148	A	329	A
149	A	330	A
150	A	331	A
151	A	332	A
152	A	333	A

153	A	334	A
154	A	335	A
155	A	336	B
156	A	337	C
157	A	338	C
158	A	339	C
159	B	340	C
160	A	341	C
161	A	342	C
162	B	343	B
163	A	344	C
164	A	345	B
165	A	346	B
166	A	347	C
167	B	348	C
168	A	349	B
169	A	350	B
170	B	351	B
171	A	352	B
172	A	353	C
173	A	354	C
174	A	355	A
175	A	356	B
176	A	357	B
177	A	358	B
178	A	359	B
179	A	360	B
180	A	361	B
181	B		

本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案均以引用的方式併入本文中，如同各個別公開案或專利申請案被特別及個別地規定以引用的方式併入一般。儘管已出於清晰瞭解之目的經由說明及實例之方式相當詳細地描述以上發明，但根據本發明之教示對於一般技術者顯而易知，可在不背離隨附申請專利範圍之精神或範疇的情況下對本發明進行某些變化及修改。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

其中

X為N；

Y為CR²；

Z為O；

R²為H或C₁₋₆烷基；

R³為芳基，其中該芳基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵素、側氧基、氰基、硝基、-OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-OC(O)R^d、-SR^d、-S(O)R^d、-SO₂R^d、-NR^eR^f、-NHC(O)R^e、-NHC(O)NHR^e、-NHC(O)OR^e、-NH-SO₂R^d、-C(O)NHR^e及-SO₂NHR^e；

R⁴為苯基，其視情況經一或多個R⁵取代；

R⁵在每次出現時獨立地為CN、NO₂、鹵基、C₁₋₆烷基、OR^g、SR^g、C(O)R^g、C(O)NR^hRⁱ、C(O)OR^g、NR^hRⁱ、NR^hC(O)R^g、S(O)₂R^g、NR^hS(O)₂R^g、S(O)₂NR^hRⁱ、芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基，其

中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 $S(O)_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個 R^7 取代；

R^7 在每次出現時獨立地為 CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自 CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代；

R^d 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；

R^e 及 R^f 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；

R^g 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ；

R^h 及 R^i 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，且其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、羥基、側氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}環烷基)$ ；

R^m 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該

C₁₋₆烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂，且其中該芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆羥基烷基、羥基、側氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)及N(C₁₋₆烷基)₂；

Rⁿ及R^o在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C₁₋₆烷基、芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基及雜環烷基；其中該C₁₋₆烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基及-N(C₁₋₆烷基)₂，且其中該芳基、C₃₋₈環烷基、雜芳基或雜環烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆羥基烷基、羥基、側氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)及N(C₁₋₆烷基)₂；

其中該雜環烷基意謂含有3至14個環原子之飽和環結構，其中至少一個環原子為選自氧、氮及硫之雜原子，剩餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群；

其中該雜環烯基意謂含有3至14個環原子之部分飽和環結構，其中至少一個環原子為選自氧、氮及硫之雜原子，剩餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群；且

其中該雜芳基意謂含有5至14個環原子且含有單環或2

個或3個稠環之完全不飽和環結構，其中至少一個環原子為選自氧、氮及硫之雜原子，剩餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為苯基，其中該苯基視情況經一或兩個選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-OC_{1-6}$ 鹵烷基組成之群的取代基取代。
3. 如請求項1之化合物，其中

R^4 為苯基，其中該苯基經雜環烷基取代且視情況經一或兩個 R^5 取代，其中 R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 OR^6 ，其中該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個 R^7 取代；其中 R^7 為CN、 NO_2 、鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 OR^m 、 SR^m 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^nR^o$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^nR^o$ 、 NR^nR^o 、 $NR^nC(O)R^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^nR^o$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 $NR^nS(O)_2R^m$ 或 $S(O)_2NR^nR^o$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：CN、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基、雜芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中單獨或作為另一部分體之一部分的該芳基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基及雜環烷基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自CN、鹵基及 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

4. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

6-(2-氯苯基)-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶

并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮；及

6-(2-氯苯基)-9-甲基-2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}嘧啶并[5,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5(6H)-酮。

5. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。