202245779

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202245779 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111105463 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 15 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/517 (2006.01)* *A61K45/06 (2006.01)*
A61K9/00 (2006.01) *C07D239/94 (2006.01)*
C07D401/04 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/04 (2006.01) *C07D403/12 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
C12N9/14 (2006.01)

(30)優先權：2021/02/16 美國 63/150,011
2021/09/20 美國 63/246,181

(71)申請人：美商德洛斯股份有限公司 (美國) THERAS, INC. (US)
美國
美商雷多斯生物醫學研究有限公司 (美國) LEIDOS BIOMEDICAL RESEARCH, INC. (US)
美國
美商勞倫斯利弗莫爾國家安全有限公司 (美國) LAWRENCE LIVERMORE NATIONAL SECURITY, LLC (US)
美國

(72)發明人：王 彬 WANG, BING (US)；許如伊 XU, RUI (CN)；瓦拉斯 艾麗 WALLACE, ELI (US)；萊茲董 費利斯 LIGHTSTONE, FELICE (US)；楊岳 YANG, YUE (CN)；碧西納諾 寶拉 BISIGNANO, PAOLA (IT)；瑪西亞哥 安娜 艾爾貝塔 MACIAG, ANNA ELZBIETA (PL)；杜那 大衛 麥可 TURNER, DAVID MICHAEL (GB)；西曼許 德亥仁卓 庫瑪 SIMANSHU, DHIRENDRA KUMAR (US)；陳 艾伯特 亥 華 CHAN, ALBERT HAY WAH (US)；張 祖惠 ZHANG, ZUHUI (US)；布雷沙德 克里斯多福 強恩 BRASSARD, CHRISTOPHER JOHN (US)；廖桃 LIAO, TAO (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：0 共 582 頁

(54)名稱

用於抑制ＲＡＳ之組合物及方法

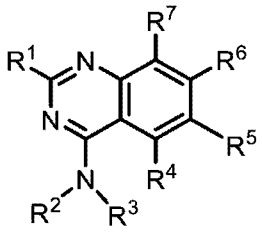
(57)摘要

本文提供化合物或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，以及包含上述之醫藥組合物。本文亦提供使用上述來調節(例如抑制) KRAS (例如具有 G12D 突變之 KRAS)及治療有需要之個體之疾病或病症(諸如癌症)的方法。

Provided herein are compounds, or salts, esters, tautomers, prodrugs, zwitterionic forms, or stereoisomers thereof, as well as pharmaceutical compositions comprising the same. Also provided herein

are methods of using the same in modulating (e.g., inhibiting) KRAS (e.g., KRAS having a G12D mutation) and treating diseases or disorders such as cancers in subjects in need thereof.

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於抑制RAS之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF RAS

【中文】

本文提供化合物或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，以及包含上述之醫藥組合物。本文亦提供使用上述來調節(例如抑制) KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)及治療有需要之個體之疾病或病症(諸如癌症)的方法。

【英文】

Provided herein are compounds, or salts, esters, tautomers, prodrugs, zwitterionic forms, or stereoisomers thereof, as well as pharmaceutical compositions comprising the same. Also provided herein are methods of using the same in modulating (e.g., inhibiting) KRAS (e.g., KRAS having a G12D mutation) and treating diseases or disorders such as cancers in subjects in need thereof.

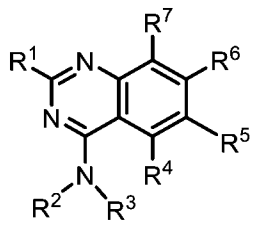
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制RAS之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF RAS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 RAS突變在約20-30%之人類癌症中發生，包括大多數胰管腺癌(PDAC)、一半結腸直腸癌及三分之一的所有肺癌。在美國癌症死亡之三大原因(肺癌、結腸直腸癌及胰臟癌)中觀察到最高RAS突變頻率下，開發抗RAS療法為癌症研究之主要優先事項及重大挑戰。RAS蛋白質似乎不提供除GDP/GTP結合位點以外藥物可結合之適合口袋。不幸地，RAS蛋白質以極高(皮莫耳)親和力結合至此等核苷酸，使得開發有效核苷酸類似物幾乎不可能。阻斷RAS下游路徑以期為罹患RAS驅動之癌症的患者提供臨床效益之嘗試普遍令人失望。最近，對偶基因特異性共價KRAS G12C抑制劑進入臨床試驗，且早期臨床數據至少在肺癌中顯示出一些有效性。

【0002】 三個RAS基因(*HRAS*、*NRAS*及*KRAS*)編碼四個188-189胺基酸蛋白質，其共享82%-90%胺基酸序列一致性及幾乎相同之結構及生物化學特性。然而，該等基因差異性地突變，且在癌症中以不同頻率發生突變。*KRAS*為癌症中最常發生突變之致癌基因，且*KRAS*突變通常與預後不良及對療法之抗性相關。RAS基因中存在顯著癌症類型偏好。*KRAS*突變在肺癌、結腸直腸癌及胰臟癌中占主導地位，而*NRAS*突變在皮膚黑色

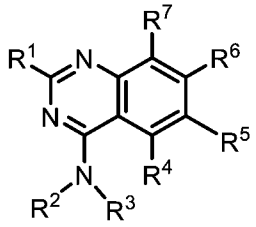
素瘤及急性骨髓性白血病中占主導地位，且*HRAS*突變在膀胱及頭頸部鱗狀細胞癌中發現。

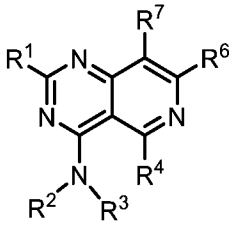
【0003】 KRAS在94%之胰臟癌中突變活化。胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))在2016年成為美國癌症死亡之第三大原因。隨著發病率持續增加，預計截至2020年，胰臟癌成為癌症死亡之第二大原因。鑒於不存在早期偵測之生物標誌物、在癌症已達到轉移狀態時出現遲發症狀及8%之5年存活率，胰臟癌為美國最致命之癌症。

【0004】 KRAS突變為胰臟癌之初始遺傳步驟；然而，需要持續突變KRAS功能以維持PDAC生長。在KRAS G12D驅動之PDAC中RNA干擾介導之KRAS失活顯示出腫瘤生長之快速消退。此等數據支持突變KRAS作為PDAC之治療標靶的重要性。由於40%之PDAC由KRAS G12D突變體驅動，因此極其需要針對此突變之抑制劑。KRAS G12D突變亦在肺癌及結腸直腸癌中高頻率發生，使得KRAS G12D成為直接G12D對偶基因特異性抑制劑之理想治療標靶。

【發明內容】

【0005】 在一個態樣中，本揭示案提供組合物，該等組合物包含由式I或式II表示之化合物：


(I)


(II)

或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如本文所提供。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構體、兩性離子形式或立體異構體可調節

KRAS蛋白質之活性，諸如具有G12D突變之KRAS蛋白質。

【0006】 在另一個態樣中，本揭示案提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含由式I或式II表示之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0007】 在又一個態樣中，本揭示案提供一種抑制人類或動物個體中之KRAS活性的方法，該方法係用於治療疾病，諸如癌症，包括胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))、結腸直腸癌及肺癌。

【0008】 在另一個態樣中，本揭示案提供本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構體、兩性離子形式或立體異構體之用途，其係用於製造用以治療藉由抑制KRAS (包括具有G12D突變之KRAS)而改善、治療、抑制或減輕之疾病、病症或疾患(例如癌症)的藥劑。在一些實施例中，疾病、病症或疾患為胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))、結腸直腸癌或肺癌。

【0009】 在又一個態樣中，本揭示案提供如本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構體、兩性離子形式或立體異構體，其係用作藥劑。在一些實施例中，藥劑係用於治療疾病、病症或疾患(例如癌症)。在一些實施例中，疾病、病症或疾患為胰臟癌(例如胰管腺癌(PDAC))、結腸直腸癌或肺癌。

【實施方式】

【0010】 本揭示案提供式I及式II化合物，該等化合物可具有適用之KRAS抑制活性，且可用於治療或預防其中KRAS發揮積極作用之疾病、病症或疾患。特別地，本文所提供之某些化合物可具有對具有G12D突變之KRAS適用之抑制活性，該KRAS蛋白質處於活性(GTP結合)或非活性(GDP結合)構形。本揭示案亦提供包含一或多種本文所提供之化合物以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，以及製備及使用該等化合物及組合

物之方法。本揭示案亦提供用於抑制KRAS (包括具有G12D突變之KRAS)之方法，該KRAS處於活性或非活性構形。在一個態樣中，本揭示案提供一種在有治療需要之個體中治療由KRAS (包括具有G12D突變之KRAS)介導之病症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之本文所提供之化合物或組合物。本文亦提供本文所提供之某些化合物之用途，其係用於製造用以治療藉由抑制KRAS (包括具有G12D突變之KRAS)而改善、治療、抑制或減輕之疾病、病症或疾患的藥劑。在一些實施例中，疾病、病症或疾患為癌症。

【0011】 當揭示值之範圍且使用「n_1...至n_2」或「在n_1...與n_2之間」(其中n_1及n_2為數字)的記法時，則除非另有規定，否則此記法意欲包括數字本身及其之間的範圍。此範圍可為在端值之間且包括端值之整數或連續的。舉例而言，「2至6個碳」之範圍意欲包括兩個、三個、四個、五個及六個碳，因為碳以整數單位出現。舉例而言，比較「1至3 μM (微莫耳)」之範圍(該範圍意欲包括1 μM、3 μM及其之間的所有數字)與有效數位之任何數字(例如1.255 μM、2.1 μM、2.9999 μM等)。

【0012】 如本文所用，「約」意欲限定其修飾之數值，將此種值表示為在誤差界限內之變數。當未敘述特定誤差界限，諸如與圖表或數據表中給出之平均值的標準偏差時，術語「約」應理解為意指將涵蓋所敘述值之範圍及考慮到有效數位將藉由四捨五入至彼數位亦包括之範圍。

【0013】 如本文所用，單獨或組合之「醯基」係指連接至烯基、烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環或任何其他部分之羰基，其中連接至羰基之原子為碳。「乙醯基」基團係指-C(O)CH_3基團。「烷基羰基」或「烷醯基」基團係指經由羰基連接至母體分子部分之烷基。此類基團之實

例包括甲基羰基及乙基羰基。醯基之實例包括甲醯基、烷醯基及芳醯基。

【0014】 如本文所用，單獨或組合之「烯基」係指具有一或多個雙鍵且含有2至20個碳原子之直鏈或支鏈烴基。在某些實施例中，該烯基將包含2至6個碳原子。術語「伸烯基」係指在兩個或更多個位置處連接之碳碳雙鍵系統，諸如伸乙烯基[(-CH=CH-),(-C::C-)]。適合烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基及其類似基團。除非另有規定，否則術語「烯基」可包括「伸烯基」基團。

【0015】 「炔基」係指具有至少2個碳原子及至少一個參鍵且具有指定碳原子數之直鏈或支鏈烴(亦即，C_{2-6}意指兩個至六個碳)。炔基可包括任何數目之碳，諸如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}及C_6。炔基之實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、異戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基及1,3,5-己三炔基。

【0016】 如本文所用，單獨或組合之「烷氧基」係指烷基醚基團，其中術語烷基如本文所述。適合烷基醚基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基及其類似基團。

【0017】 如本文所用，單獨或組合之「烷基」係指含有1至20個碳原子之直鏈或支鏈烷基(例如C_{1-20}烷基)。在某些實施例中，該烷基將包含1至10個碳原子(例如C_{1-10}烷基)。在進一步實施例中，該烷基將包含1至8個碳原子(例如C_{1-8}烷基)。在進一步實施例中，該烷基將包含1至6個碳原

子(例如C_{1-6}烷基)。在進一步實施例中，該烷基將包含1至3個碳原子(例如C_{1-3}烷基)。如本文所定義，烷基未經取代或經取代。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基、辛基、壬基及其類似基團。如本文所用，單獨或組合之術語「伸烷基」係指衍生自在兩個或更多個位置處連接之直鏈或支鏈飽和烴的飽和脂族基團，諸如亞甲基(-CH_2-)。除非另有規定，否則術語「烷基」可包括「伸烷基」基團。

【0018】 如本文所用，單獨或組合之「烷基胺基」係指經由胺基連接至母體分子部分之烷基。適合之烷基胺基可為單烷基化或二烷基化的，形成諸如N-甲基胺基、N-乙基胺基、N,N-二甲基胺基、N,N-乙基甲基胺基之基團及其類似基團。

【0019】 如本文所用，單獨或組合之「烷硫基」係指烷基硫醚(R-S-)基團，其中術語烷基如本文所述且其中硫可經單氧化或雙氧化。適合之烷基硫醚基團之實例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、甲烷磺醯基、乙烷亞磺醯基及其類似基團。

【0020】 如本文所用，單獨或組合之「醯胺基」及「胺甲醯基」係指經由羰基連接至母體分子部分之如本文所述之胺基，反之亦然。如本文所用，「醯胺基」基團包括「C-醯胺基」及「N-醯胺基」基團。如本文所用，單獨或組合之術語「C-醯胺基」係指-C(O)N(RR')基團，其中R及R'如本文所定義或由指定之具體列舉之「R」基團所定義。在一些實施例中，「醯胺基」基團包括-C(O)NH_2、C_{1-4}烷基醯胺基及二(C_{1-4}烷基)醯胺基。如本文所用，術語「C_{1-4}烷基醯胺基」係指-C(O)NH(C_{1-4}烷基)，其

中C_{1-4}烷基如本文所定義。如本文所用，單獨或組合之術語「N-醯胺基」係指RC(O)N(R')-基團，其中R及R'如本文所定義或由指定之具體列舉之「R」基團所定義。如本文所用，單獨或組合之術語「醯基胺基」包括經由胺基連接至母體部分之醯基。「醯基胺基」基團之一個實例為乙醯胺基($CH_3C(O)NH$-)。

【0021】 如本文所用，單獨或組合之「胺基」係指-NRR'，其中R及R'係獨立地選自氫、烷基、醯基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中任一者本身可未經取代或經取代。另外，R與R'可組合形成未經取代或經取代之雜環烷基。「胺基」基團可為一級胺(例如-NH_2)、二級胺或二取代胺(例如-NHR，其中R不為氫)，或三級胺或三取代胺(例如-NRR'，其中R及R'均不為氫)。

【0022】 如本文所用，單獨或組合之「芳基」意指含有一個、兩個或三個環之碳環芳族系統，其中此類多環系統稠合在一起。術語「芳基」涵蓋芳族基團，諸如苯基、萘基、蒽基及菲基。芳基部分可包括例如5至20個碳原子，諸如5至12個碳原子，諸如5或6個碳原子。

【0023】 如本文所用，單獨或組合之「芳基烯基」或「芳烯基」係指經由烯基連接至母體分子部分之芳基。

【0024】 如本文所用，單獨或組合之「芳基烷氧基」或「芳烷氧基」係指經由烷氧基連接至母體分子部分之芳基。

【0025】 如本文所用，單獨或組合之「芳基烷基」或「芳烷基」係指經由烷基連接至母體分子部分之芳基。

【0026】 如本文所用，單獨或組合之「芳氧基」係指經由氧基連接至母體分子部分之芳基。

【0027】 如本文所用，單獨或組合之「胺基甲酸酯」係指胺基甲酸之酯(-NHCOO-)，其可自氮或酸端連接至母體分子部分，且如本文所定義未經取代或經取代。

【0028】 如本文所用，單獨或組合之「O-胺甲醯基」係指-OC(O)NRR'基團，其中R及R'如本文所定義。

【0029】 如本文所用，單獨或組合之「N-胺甲醯基」係指ROC(O)NR'-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0030】 如本文所用，「羰基」在單獨出現時包括甲醯基[-C(O)H]且組合出現時為-C(O)-基團。

【0031】 如本文所用，「羧基(carboxyl/carboxy)」係指-C(O)OH或相應「羧酸根」陰離子，諸如在羧酸鹽中。「O-羧基」基團係指RC(O)O-基團，其中R如本文所定義。「C-羧基」基團係指-C(O)OR基團，其中R如本文所定義。

【0032】 如本文所用，單獨或組合之「氰基」係指-CN。

【0033】 如本文所用，單獨或組合之「環烷基」或替代地「碳環」係指飽和或部分飽和單環、雙環或三環烷基，其中各環狀部分含有3至12個碳原子環成員且其可視情況為苯并稠環系統，該系統如本文所定義未經取代或經取代。碳環可包含橋環系統及/或螺環系統(例如包括共享單個碳原子之兩個環的系統)。術語「環烯基」係指具有一個或兩個雙鍵之環烷基。在某些實施例中，該環烷基(或環烯基)將包含5至7個碳原子。此類基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、四氫萘基、二氫茚基、八氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基、金剛烷基及其類似基團。如本文所用，「雙環」及「三環」意欲包括

稠環系統，諸如十氫萘及八氫萘，以及多環(多中心)飽和或部分不飽和類型。後一種類型之異構體一般例示為雙環[1,1,1]戊烷、樟腦、金剛烷及雙環[3,2,1]辛烷。

【0034】 如本文所用，單獨或組合之「酯」係指橋接在碳原子處連接之兩個部分的羧基。

【0035】 如本文所用，單獨或組合之「醚」係指橋接在碳原子處連接之兩個部分的氧基。

【0036】 如本文所用，單獨或組合之「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

【0037】 如本文所用，單獨或組合之「鹵烷氧基」係指經由氧原子連接至母體分子部分之鹵烷基。

【0038】 如本文所用，單獨或組合之「鹵烷基」係指具有如本文所述之含義的烷基，其中一或多個氫經鹵素置換。具體涵蓋單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，單鹵烷基可在基團內具有碘、溴、氯或氟原子。二鹵烷基及多鹵烷基可具有兩個或更多個相同鹵原子或不同鹵基之組合。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。「鹵伸烷基」係指在兩個或更多個位置處連接之鹵烷基。實例包括氟亞甲基(-CFH-)、二氟亞甲基(-CF_2-)、氯亞甲基(-CHCl-)及其類似基團。

【0039】 如本文所用，單獨或組合之「雜烷基」係指穩定直鏈或支鏈烴鏈，完全飽和或含有1至3個不飽和度，由規定數目之碳原子及一至三個選自N、O及S之雜原子組成，且其中N及S原子可視情況經氧化且N雜

原子可視情況經四級化。雜原子可位於雜烷基之任何內部位置處。至多兩個雜原子可為連續的，諸如-CH_2-NH-OCH_3。

【0040】 如本文所用，單獨或組合之「雜芳基」係指3至15員芳族單環，或稠合單環、雙環或三環系統，其中至少一個稠環為芳族的，該環或環系統含有至少一個選自N、O及S之原子。在某些實施例中，該雜芳基將包含1至4個雜原子作為環成員。在進一步實施例中，該雜芳基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜芳基將包含5至7個原子。該術語亦涵蓋稠合多環基團，其中雜環與芳基環稠合，其中雜芳基環與其他雜芳基環稠合，其中雜芳基環與雜環烷基環稠合，或其中雜芳基環與環烷基環稠合。雜芳基之實例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯并三唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并哌喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、四氫喹啉基、四唑并噠嗪基、四氫異喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基及其類似基團。示例性三環雜環基包括咔唑基、啡啉基、二苯并呋喃基、吖啶基、啡啶基、二苯并哌喃基及其類似基團。

【0041】 如本文所用，單獨或組合之「雜環烷基」及可互換地「雜環」各自係指含有至少一個雜原子作為環成員之飽和、部分不飽和或完全不飽和(但非芳族)單環、雙環或三環雜環基，其中該雜原子各自可獨立地選自氮、氧及硫。在某些實施例中，該雜環烷基將包含1至4個雜原子作為

環成員。在進一步實施例中，該雜環烷基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至8個環成員。在進一步實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至7個環成員。在更進一步實施例中，該雜環烷基將在各環中包含5至6個環成員。雜環可包含橋環系統及/或螺環系統(例如包括共享單個原子，諸如單個碳原子之兩個環的系統)。「雜環烷基」及「雜環」意欲包括碸、亞碸、三級氮環成員之N-氧化物，以及碳環稠合及苯并稠合環系統；另外，兩個術語亦包括其中雜環稠合至如本文所定義之芳基或額外雜環基的系統。雜環基之實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、二氫異吲哚基、二氫異喹啉基、二氫噌啉基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二氫[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氫吲哚基、二氫吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、異吲哚啉基、嗎啉基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫吡啶基、哌啶基、硫代嗎啉基及其類似基團。除非特別禁止，否則雜環基未經取代或經取代。

【0042】 如本文所用，單獨或組合之「肼基」係指由單鍵連接之兩個胺基，亦即，-N-N-。

【0043】 如本文所用，單獨或組合之「羥基」係指-OH。

【0044】 如本文所用，單獨或組合之「羥烷基」係指經由烷基連接至母體分子部分之羥基。

【0045】 如本文所用，單獨或組合之「亞胺基羥基」係指=N(OH)及=N-O-。

【0046】 如本文所用，單獨或組合之「低級胺基」係指-NRR'，其中R及R'係獨立地選自氫及低級烷基，其中任一者未經取代或經取代。

【0047】 如本文所用，單獨或組合之「巰基」係指RS-基團，其中R如本文所定義。

【0048】 如本文所用，單獨或組合之「硝基」係指-NO_2。

【0049】 如本文所用，單獨或組合之「氧基」或「氧雜」係指-O-。

【0050】 如本文所用，單獨或組合之「側氧基」係指=O。

【0051】 「全鹵烷氧基」係指其中所有氫原子經鹵素原子置換之烷氧基。

【0052】 如本文所用，單獨或組合之「全鹵烷基」係指其中所有氫原子經鹵素原子置換之烷基。

【0053】 如本文所用，關於化學結構或其部分之「環(ring)」或等價地「環(cycle)」係指其中每個原子為共同環狀結構之成員的基團。除非另有規定，否則環可為飽和或不飽和的，包括芳族，且可具有3至9個成員。若環為雜環，則其可含有1至4個選自B、N、O、S、C(O)、$S(O)_m$之雜原子或含雜原子基團。除非特別禁止，否則環未經取代或經取代。兩個或更多個環可稠合在一起(例如，其可共享一鍵及兩個共同原子)。兩個或更多個環可呈螺式排列連接在一起，使得兩個環之間僅共享單個原子。兩個或更多個環亦可或替代地配置成橋式排列，使得兩個或更多個環之間共享三個或更多個原子。

【0054】 如本文所用，單獨或組合之「磺酸酯」、「磺酸」及「磺酸基」係指-SO_3H基團及其陰離子，此時磺酸用於鹽形成。

【0055】 如本文所用，單獨或組合之「硫烷基」係指-S-。

【0056】 如本文所用，單獨或組合之「亞磺醯基」係指-S(O)-。

【0057】 如本文所用，單獨或組合之「磺醯基」係指-$S(O)_2$-。

【0058】「N-磺醯胺基」係指$RS(=O)_2NR'$-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0059】「S-磺醯胺基」係指$-S(=O)_2NRR'$基團，其中R及R'如本文所定義。

【0060】如本文所用，單獨或組合之「互變異構體」係指快速互變之兩種或更多種異構體之一。一般而言，此種互變足夠快，使得個別互變異構體在不存在另一種互變異構體之情況下不會分離。互變異構體之量的比率可取決於溶劑組成、離子強度及pH，以及其他溶液參數。互變異構體之量的比率在特定溶液中及在該溶液中生物分子結合位點之微環境中可不同。此項技術中熟知之互變異構體之實例包括酮/烯醇、烯胺/亞胺及內醯胺/內醯亞胺互變異構體。此項技術中熟知之互變異構體之實例亦包括2-羥基吡啶/2(1*H*)-吡啶酮及2-胺基吡啶/2(1*H*)-亞胺基吡啶酮互變異構體。

【0061】如本文所用，單獨或組合之「硫雜」及「硫基」係指-S-基團或其中氧經硫置換之醚。硫基之氧化衍生物，亦即，亞磺醯基及磺醯基，包括於硫雜及硫基之定義中。

【0062】如本文所用，單獨或組合之「硫醇」係指-SH基團。

【0063】如本文所用，「硫羰基」在單獨出現時包括硫甲醯基-C(S)H且組合出現時為-C(S)-基團。

【0064】「N-硫胺甲醯基」係指$ROC(S)NR'$-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0065】「O-硫胺甲醯基」係指$-OC(S)NRR'$基團，其中R及R'如本文所定義。

【0066】「氰硫基」係指-CNS基團。

【0067】本文中之任何定義可與任何其他定義結合使用來描述複合結構基團。按照慣例，任何此類定義之尾隨元素為連接至母體部分之元素。舉例而言，複合基團烷基醯胺基將代表經由醯胺基連接至母體分子之烷基，且術語烷氧基烷基將代表經由烷基連接至母體分子之烷氧基。

【0068】如本文所述，基團可經取代或未經取代(例如「視情況經取代」)。除非另有規定，否則任何基團可經一或多個取代基，諸如本文所提供之一或多個取代基取代。可取代基團之取代基之實例包括但不限於一或多個獨立地選自單獨或組合之以下基團或特別指定組之基團的取代基：烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)、炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)、烷醯基 (例如C_{1-20}烷醯基，諸如C_{1-10}烷醯基，諸如C_{1-6}烷醯基)、雜烷基 (例如包括1-20個碳原子及1-6個雜原子之雜烷基部分，諸如包括1-6個碳原子及1-3個雜原子之雜烷基部分)、鹵烷基(例如鹵基取代之C_{1-20}烷基，諸如鹵基取代之C_{1-10}烷基、鹵基取代之C_{1-6}烷基)、鹵烯基 (例如鹵基取代之C_{2-20}烯基，諸如鹵基取代之C_{2-6}烯基)、鹵炔基(例如鹵基取代之C_{2-20}炔基，諸如鹵基取代之C_{2-6}炔基)、全鹵烷基(例如C_{1-20}全鹵烷基，諸如C_{1-6}全鹵烷基，諸如C_{1-3}全鹵烷基)、全鹵烷氧基 (例如C_{1-20}全鹵烷氧基，諸如C_{1-6}全鹵烷氧基)、苯基、芳基(例如C_{5-20}芳基，諸如C_{5-10}芳基，諸如C_{5-6}芳基)、芳氧基(例如C_{5-20}芳氧基，諸如C_{5-10}芳氧基，諸如C_{5-6}芳氧基)、烷氧基(例如C_{1-20}烷氧基，諸如C_{1-10}烷氧基，諸如C_{1-6}烷氧基)、鹵烷氧基(例如C_{1-20}鹵烷氧基，諸如C_{1-10}鹵烷氧基，諸如C_{1-6}鹵烷氧基)、側氧基、醯氧基(例如包括1-20個碳原子，諸如1-10個

碳原子，諸如1-6個碳原子之醯氧基)、羰基(例如C(O)或C=O)、羧基(例如C(O)O)、烷基羰基(例如C_{1-20}烷基羰基，諸如C_{1-10}烷基羰基，諸如C_{1-6}烷基羰基，諸如C_{1-3}烷基羰基)、羧基酯(例如C(O)OR，其中R為例如烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代)、羧醯胺基、氰基(例如CN)、氫、鹵素(例如碘、溴、氯或氟)、羥基、胺基(例如NR'R"，其中R'及R"獨立地為例如氫、烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代)、烷基胺基(例如NR'R"，其中R'為烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)且R"為例如氫、烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代)、芳基胺基(例如NR'R"，其中R'為芳基(例如C_{5-20}芳基，諸如C_{5-10}芳基，諸如C_{5-6}芳基)且R"為例如氫、烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代)、醯胺基(例如C(O)NR'R"，其中R'及R"獨立地為例如氫、烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-}

$_{20}$炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代)、硝基(例如NO_2)、硫醇(例如SH)、烷硫基(例如經硫醇基取代之C_{1-20}烷基，諸如經硫醇基取代之C_{1-10}烷基，諸如經硫醇基取代之C_{1-6}烷基，諸如經硫醇基取代之C_{1-3}烷基)、鹵烷硫基(例如C_{1-20}鹵烷硫基，諸如C_{1-10}鹵烷硫基，諸如C_{1-6}鹵烷硫基，諸如C_{1-3}鹵烷硫基)、全鹵烷硫基(例如C_{1-20}全鹵烷硫基，諸如C_{1-10}全鹵烷硫基，諸如C_{1-6}全鹵烷硫基，諸如C_{1-3}全鹵烷硫基)、芳基硫醇(例如C_{5-20}芳基硫醇，諸如C_{5-10}芳基硫醇，諸如C_{5-6}芳基硫醇)、磺酸酯(例如$S(O)_2OR$，其中R為例如烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代)、磺酸(例如$S(O)_2OH$)、三取代之矽基(例如SiR'R"R*，其中R'、R"及R*係獨立地選自例如烷基(例如C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可經本文所提供之任何基團取代；在一些情況下，三取代之矽基可為三甲基矽基)、N_3、SCH_3、$C(O)CH_3$、CO_2CH_3、CO_2H、吡啶基、噻吩、呋喃基、胺基甲酸酯及脲。亦可涵蓋額外基團。在結構上可行之情況下，兩個取代基可連接在一起以形成由零至三個雜原子(例如N、O、S等)組成之稠合五員、六員或七員碳環或雜環，例如形成亞甲二氧基或伸乙二氧基。未經取代或經取代之基團可未經取代(例如$-CH_2CH_3$)、經完全取代(例如$-CF_2CF_3$)、經單取代(例如$-CH_2CH_2F$)或在完全取代與單取代之間的水準上經取代(例如$-CH_2CF_3$)。在敘述取代基而不限定取代之情況下，涵蓋經取代及未經取代

之形式。在取代基限定為「經取代」之情況下，特別預期經取代之形式。另外，可根據需要定義特定部分之視情況存在之取代基的不同組；在此等情況下，視情況存在之取代將按照定義，通常緊跟在片語「未經取代或經取代」之後。

【0069】 除非另有定義，否則單獨出現且無數字標識之術語R、R'、R"、R*等係指選自氫、烷基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基之部分，其中任一者未經取代或經取代(例如，如本文所述)。此類R及R'基團應理解為如本文所定義未經取代或經取代。無論R基團是否具有數字標識，每個R基團，包括R、R'及R^n (其中n=(1、2、3、...n))、每個取代基及每個術語應理解為在自組中選擇方面相互獨立。若任何變數、取代基或術語(例如芳基、雜環、R等)在式或通用結構中出現一次以上，則其在每次出現時之定義獨立於每次其他出現時之定義。熟習此項技術者將進一步認識到，某些基團可連接至母體分子或可自所寫之任一端佔據元素鏈中之位置。舉例而言，諸如-C(O)N(R)-之不對稱基團可在碳或氮處連接至母體部分。

【0070】 「鍵」係指兩個原子之間的共價鍵，或當由鍵連接之原子視為較大子結構之一部分時係指兩個部分之間的共價鍵。除非另有規定，否則鍵可為單鍵、雙鍵或參鍵。分子圖中兩個原子之間的虛線表示在彼位置處可能存在或不存在額外鍵。

【0071】 本文所揭示之化合物中可能存在不對稱中心。此等中心由符號「R」或「S」指定，取決於掌性碳原子周圍之取代基的構型。應了解，本揭示案涵蓋所有立體化學異構體形式，包括非對映異構體、對映異構體、阻轉異構體及差向異構體形式，以及d-異構體及1-異構體，及其混

合物。化合物之個別立體異構體可自含有掌性中心之市售起始材料以合成方式製備，或藉由製備對映異構體產物之混合物繼之以分離，諸如轉化為非對映異構體之混合物繼之以分離或再結晶、層析技術、在掌性層析管柱上直接分離對映異構體或此項技術中已知之任何其他適當方法來製備。特定立體化學之起始化合物為市售的，或可藉由此項技術中已知之技術製備及拆分。另外，本文所揭示之化合物可能以幾何異構體形式存在。本揭示案包括所有順式、反式、同向、反向、異側(E)及同側(Z)異構體以及其適當混合物。另外，化合物可能以互變異構體形式存在；本揭示案提供所有互變異構體。另外，本文所提供之化合物可包含構形異構體，該等化合物包含可相對於另一個部分以不同構形定向之基團。另外，本文所揭示之化合物可能以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑，諸如水、乙醇及其類似物之溶劑化形式存在。一般而言，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

【0072】「組合療法」意指投與兩種或更多種治療劑以治療本揭示案中所述之治療性疾患或病症。此種投藥涵蓋以實質上同時之方式共同投與此等治療劑，諸如以具有固定比率之活性成分的單個劑量單位(例如膠囊)或對於各活性成分以多個單獨劑量單位(例如膠囊)。另外，此種投藥亦涵蓋以順序方式使用各類型之治療劑。在任一種情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文所述之疾患或病症中之有益作用。

【0073】「KRAS抑制劑」在本文中用於指關於KRAS活性展現不超過約100 μM且更典型地不超過約50 μM之IC_{50}的化合物，如在本文一般描述之檢定中所量測，諸如表面電漿子共振KRAS-G12D蛋白質結合檢定及/或KRAS G12D蛋白質-效應蛋白質相互作用破壞檢定。「IC_{50}」為將酶

(例如KRAS)之活性降至最大水準之一半的抑制劑濃度。已發現本文所揭示之某些化合物展現對KRAS之抑制。在某些實施例中，化合物關於KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)將展現不超過約50 μM之IC_{50}；在進一步實施例中，化合物關於KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)將展現不超過約10 μM之IC_{50}；在更進一步實施例中，化合物關於KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)將展現不超過約1 μM之IC_{50}；在更進一步實施例中，化合物關於KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)將展現不超過約200 nM之IC_{50}，如本文所述之KRAS檢定中所量測。在一些實施例中，化合物關於KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)將展現小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、5 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM或更小之IC_{50}。在某些實施例中，化合物關於KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)將展現小於約1 μM之IC_{50}。在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS的抑制活性超過其對具有另一突變，諸如G12C、G12R、G12S、G12A或G12V突變之KRAS的抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS的抑制活性相對於具有另一突變，諸如G12C、G12R、G12S、G12A或G12V突變，諸如G12C突變之KRAS為至少兩倍、五倍、十倍、二十倍或更高。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之活性KRAS的抑制活性大於對具有G12D突變之非活性KRAS的抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之活性KRAS的抑制活性小於對具有G12D突變之非活性KRAS的抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之活性及非活性KRAS具有類似抑制活性。在一些實施例中，

本文所提供之KRAS抑制劑具有針對K-RAS4a剪接變異體之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑具有針對K-RAS4b剪接變異體之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑具有針對K-RAS4a及K-RAS4b剪接變異體之抑制活性。

【0074】「治療有效量」係指適用於治療或改善已鑑定之疾病、病症或疾患或者展現可偵測之治療或抑制作用之化合物或醫藥組合物的量。確切量將取決於治療目的，且將由熟習此項技術者使用已知技術可確定(參見例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0075】術語「治療學上可接受」係指適合用於與患者組織接觸而無過度毒性、刺激及過敏反應，與合理效益/風險比相匹配，且對其預期用途有效之彼等化合物(或鹽、前藥、互變異構體、兩性離子形式等)。

【0076】「治療」、「正治療」及「治療法」係指治療或改善損傷、病態或疾患之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕；緩解；減少症狀或使損傷、病態或疾患對患者而言更易耐受；減緩退化或衰退之速率；使最終退化點不太衰弱；及/或改善患者之身體或心理健康。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數，包括身體檢查、神經精神病學檢查及/或精神病學評估之結果。治療亦可為本質上超前的；亦即，其可包括預防疾病、病症或疾患，預防疾病、病症或疾患之一或多種症狀發作，及/或預防疾病、病症或疾患之升級。疾病、病症或疾患之預防可

涉及完全防範疾病，及/或預防疾病進展(例如進展至疾病、病症或疾患之較後期)。舉例而言，疾病之預防可能並不意謂在任何水準上完全排除與疾病相關之任何影響，而可能意謂預防疾病、病症或疾患之症狀達到臨床上顯著或可偵測之水準。

【0077】「患者」或「個體」係指罹患或易患上可藉由投與如本文所提供之化合物或醫藥組合物而治療之疾病、病症或疾患的活生物體。非限制性實例包括人、大鼠、小鼠、兔、倉鼠、天竺鼠、倉鼠、貓、狗、非人靈長類動物(例如猴)、山羊、豬、綿羊、牛、鹿、馬及其他非哺乳類動物。可藉由投與本文所提供之化合物或醫藥組合物而治療之哺乳動物之實例包括例如嚙齒動物(例如大鼠、小鼠、松鼠、天竺鼠、倉鼠等)、兔類動物(例如兔、野兔等)、靈長類動物(例如猴、猿等)、牛類(例如牛)、奇蹄類有蹄動物(例如馬)、偶蹄類有蹄動物(例如牛類(諸如牛)、綿羊類(諸如綿羊)、山羊類(諸如山羊)、豬類(諸如豬)等)及有袋動物(諸如袋鼠、小袋鼠、大袋鼠、蜜袋鼯等)。在一些實施例中，患者或個體為人。在一些實施例中，患者或個體為伴侶動物，諸如貓或狗。在一些實施例中，患者或個體為農場動物，諸如山羊、綿羊、牛、豬或馬。在一些實施例中，患者或個體為外來動物，諸如靈長類動物(例如猴)、有袋動物(例如袋鼠、小袋鼠、大袋鼠、蜜袋鼯等)，或非馴養或雜交貓或狗。

【0078】如本文所用，「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產品，以及直接或間接由指定量之指定成分之組合產生的任何產品。「醫藥學上可接受」意指載劑、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。

【0079】「醫藥學上可接受之賦形劑」係指有助於向個體投與活性

劑且由個體吸收之物質。適用於本揭示案之醫藥賦形劑包括但不限於黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及著色劑。熟習此項技術者將認識到其他醫藥賦形劑適用於本揭示案。

【0080】 術語「前藥」係指活體內更具活性之化合物。本文所揭示之某些化合物亦可作為前藥存在。本文所述之化合物的前藥為化合物之結構上經修飾之形式，其在生理條件下易經歷化學變化以提供化合物。另外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化為化合物。舉例而言，當將前藥置於帶有適合之酶或化學試劑之透皮貼片儲集器中時，前藥可緩慢轉化為化合物。前藥通常為適用的，此係因為在一些情況下，其可能比化合物或母體藥物更容易投與。舉例而言，前藥藉由經口投與可具有生物利用度，而母體藥物則不然。前藥相比母體藥物在醫藥組合物中亦可具有改善之溶解度。

【0081】 本文所揭示之化合物可作為治療學上可接受之鹽存在。本揭示案包括呈鹽形式之本文所提供之化合物，包括酸加成鹽。適合之鹽包括與有機酸及無機酸形成之彼等。此類酸加成鹽通常將為醫藥學上可接受的。然而，非醫藥學上可接受之鹽的鹽可在製備及純化所討論之化合物中具有效用。亦可形成鹼性加成鹽且為醫藥學上可接受的。

【0082】 如本文所用，術語「治療學上可接受之鹽」表示本文所揭示之化合物的鹽或兩性離子形式，其為水溶性或油溶性或可分散的且如本文所定義為治療學上可接受的。鹽可在化合物之最終分離及純化期間製備，或者單獨地藉由使游離鹼形式之適當化合物與適合之酸反應來製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、L-抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、硫酸氫鹽、

丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、DL-杏仁酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、膦酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦麩胺酸鹽、丁二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽(para-toluenesulfonate/p-tosylate)及十一烷酸鹽。此外，本文所揭示之化合物中之鹼性基團可用以下進行四級化：甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；以及苯甲基溴及苯乙基溴。可用於形成治療學上可接受之加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，諸如草酸、順丁烯二酸、丁二酸及檸檬酸。鹽亦可藉由化合物與鹼金屬或鹼土離子之配位而形成。因此，本揭示案預期本文所揭示之化合物之鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽及其類似物。

【0083】 鹼性加成鹽可在化合物之最終分離及純化期間藉由使羧基與適合之鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級胺、二級胺或三級胺反應來製備。治療學上可接受之鹽的陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、*N*,*N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因

(procaine)、二苯甲胺、*N*,*N*-二苯甲基苯乙胺、1-二苯羥甲胺(1-ephenamine)及*N*,*N*′-二苯甲基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

【0084】 化合物之鹽可藉由使呈游離鹼形式之適當化合物與適當酸反應來製備。

【0085】 「KRAS G12D陽性癌症」係指以KRAS G12D突變為特徵之癌症。

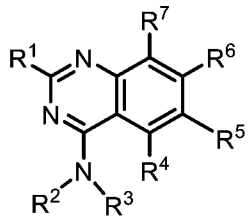
【0086】 如本文所用，「聯合治療有效量」意指當單獨(以時間順序交錯之方式，尤其順序特定方式)給與溫血動物，尤其待治療之人時，治療劑顯示(相加，但較佳為協同)相互作用(聯合治療作用)之量。情況是否如此尤其可藉由跟踪血液水準來確定，此顯示至少在某些時間間隔期間，兩種化合物均存在於待治療之人的血液中。

【0087】 如本文所用，「協同作用」係指至少兩種治療劑之作用：如本文所定義之KRAS G12D抑制劑及額外劑，該額外劑可為經配置以治療疾病、病症或疾患或其症狀之劑。作用可為例如減緩增生性疾病之症狀進展，諸如癌症，尤其肺癌，或其症狀。類似地，「協同有效量」係指獲得協同效應所需之量

【0088】 「一」、「一個」或「一種」當在本文中用於提及一組取代基或「取代基組」時，意指至少一個。舉例而言，在化合物經「一個」烷基或芳基取代之情況下，該化合物未經取代或經至少一個烷基及/或至少一個芳基取代，其中各烷基及/或芳基視情況為不同的。在另一個實例中，在化合物經「一個」取代基組取代之情況下，該化合物經至少一個取代基組取代，其中各取代基組視情況為不同的。

化合物

【0089】 在一個態樣中，本揭示案提供一種由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基及苯基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環、雜環、雜芳基及苯基未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為苯基、單環雜芳基、雙環芳基或雙環雜芳基，其中任何苯基、單環雜

芳基、雙環芳基及雙環雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自H、雜環及烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN、-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN、-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵

素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基、3-6員雜環及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、鹵素及3-6員碳環；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

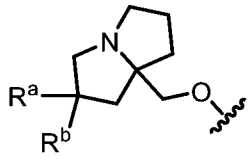
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0090】 在一些實施例中，本揭示案提供式I化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0091】 在一些實施例中，R^1為-OR^8。在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環，其中該烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子(例如1-2個雜原子)。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之4-8員雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環經一或多個R^{16}取代。在一些實施例中，至少一個R^{16}為-OR^{12}，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為-OCH_3。在一些實施例中，至少一個R^{16}為鹵素(例如F)。在一些實施例中，至少一個R^{16}為未經

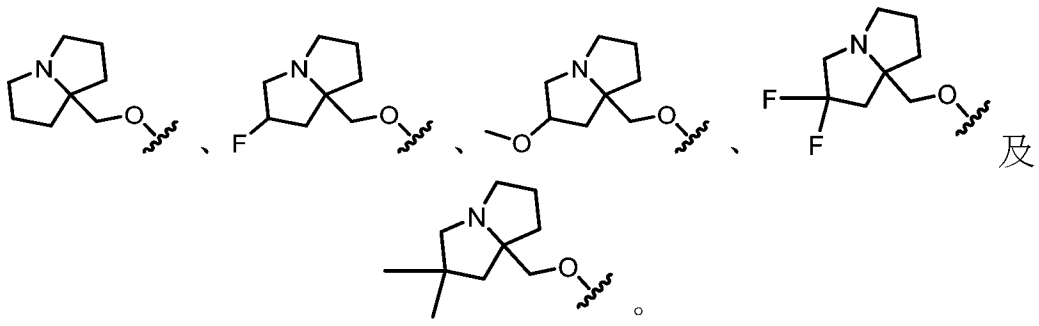
取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^{16}係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，各R^{16}係獨立地選自-F、-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CH_2CN、-OCH_3及-$OCHF_2$。

【0092】 在一些實施例中，R^1係選自：



，

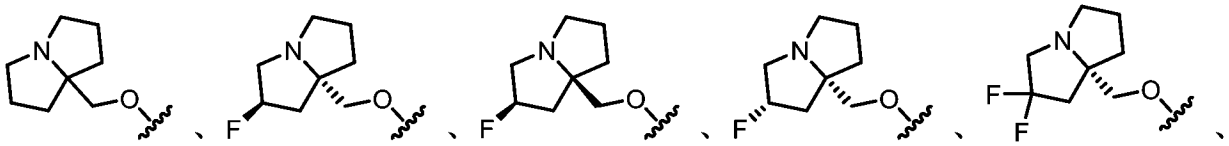
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：



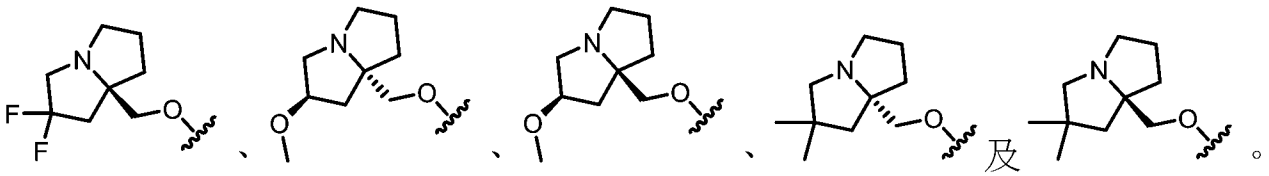
及

。

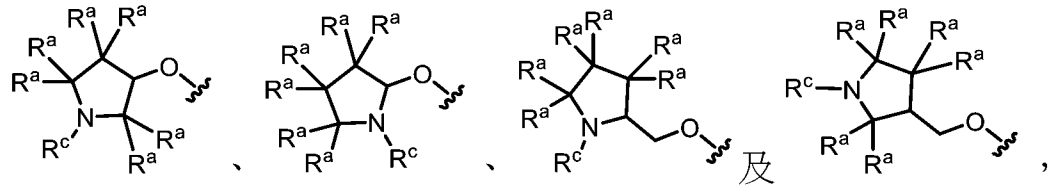
【0093】 在一些實施例中，R^1係選自：



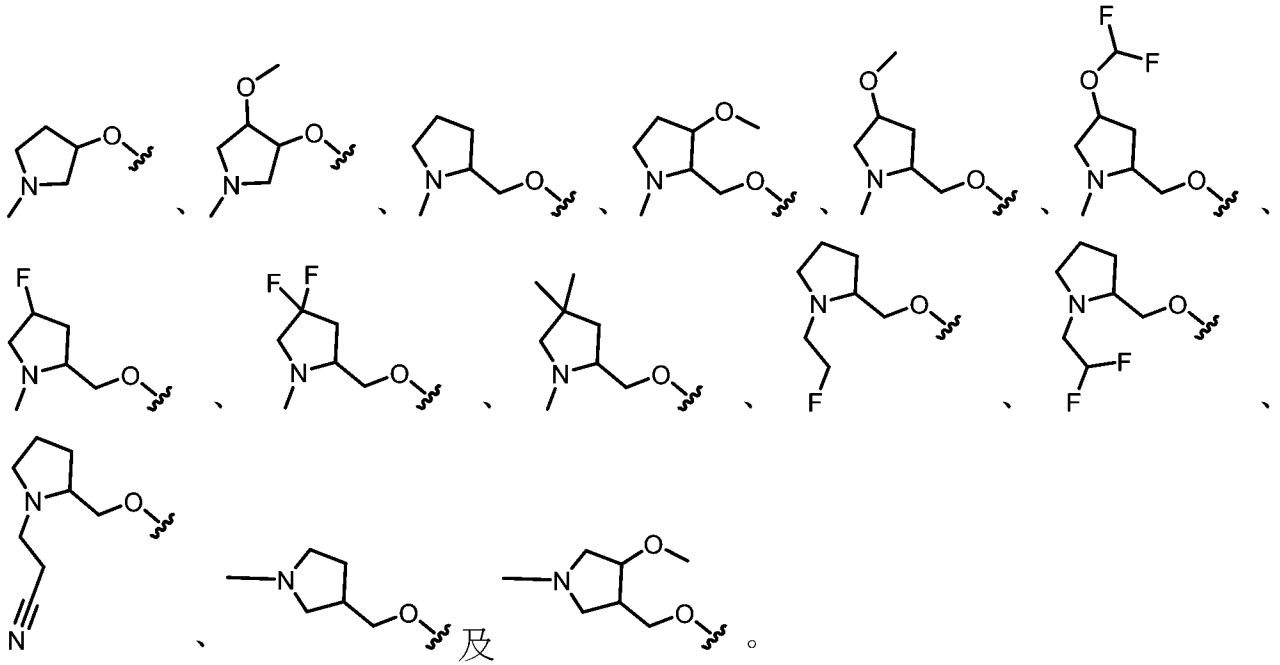
、



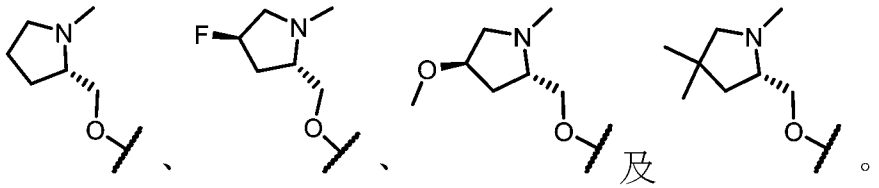
【0094】在一些實施例中，R^1係選自：



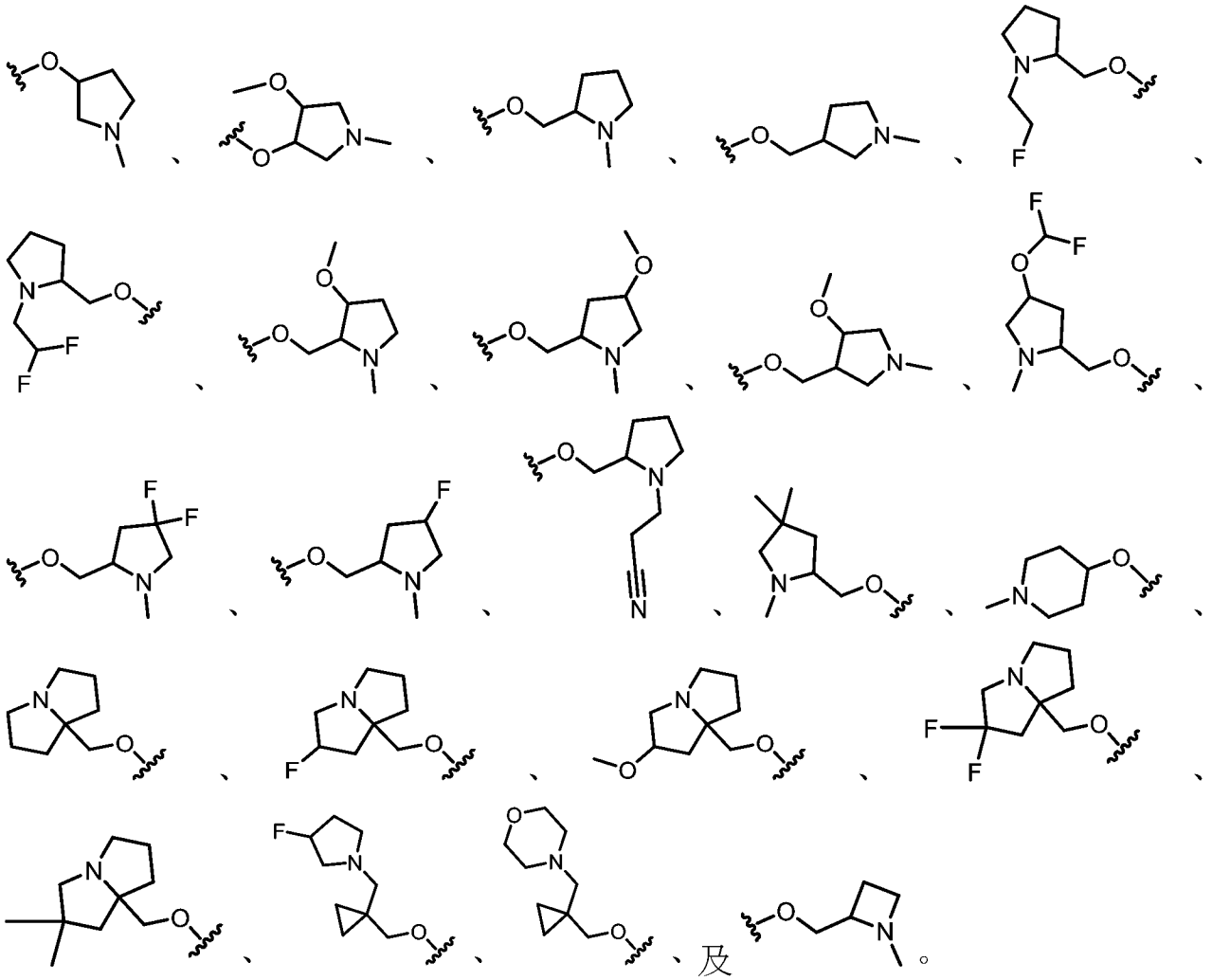
其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a係選自鹵素、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，且其他R^a為H。在一些實施例中，一個R^a為鹵素(例如F)。在一些實施例中，兩個R^a為鹵素(例如F)。在一些實施例中，一個R^a為$-OR^{12}$ (例如$-OCH_3$或$-CHF_2$)。在一些實施例中，一個R^a為C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，兩個R^a為C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^c係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$及$-CH_2CH_2CN$。在一些實施例中，R^1係選自：



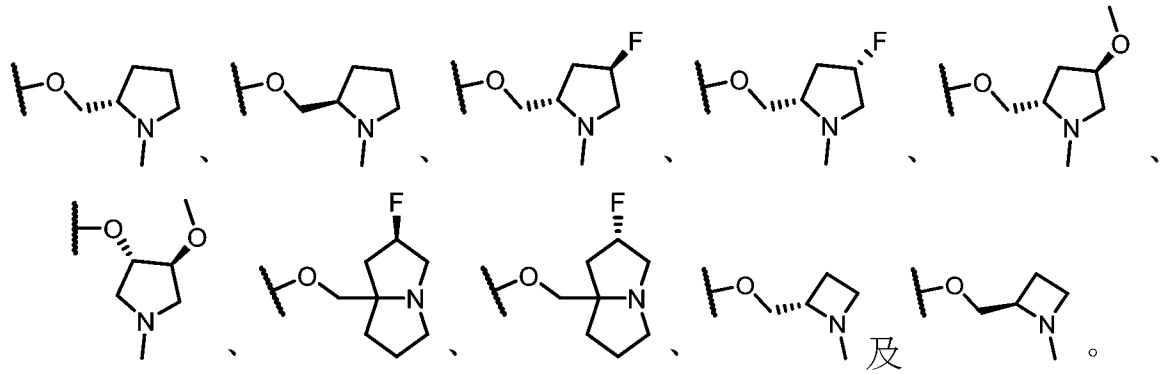
【0095】在一些實施例中，R^1係選自：



【0096】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0097】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0098】 在一些實施例中，R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環

未經取代或經一或多個R^{16}取代。在一些此類實施例中，R^{16}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及3-6員雜環。在一些實施例中，R^{16}為-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$，例如-$N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^{16}為C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{16}為具有1個氮原子之雙環6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：

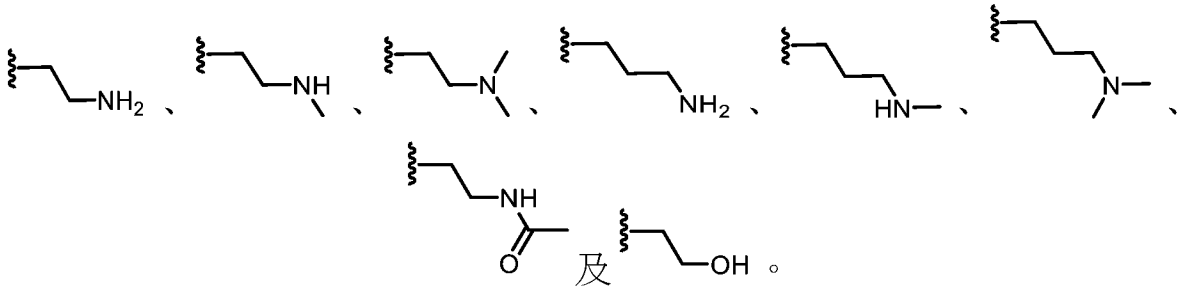


【0099】 在一些實施例中，R^1為H。

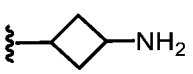
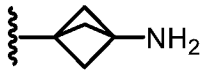
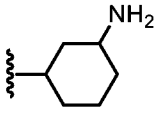
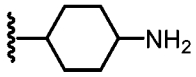
【0100】 在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些此類實施例中，各R^{13}係獨立地選自-OR^{22} (例如-OH)及-CN。在一些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2係選自-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2CN及-$CH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^2為3-6員碳環。在一些實施例中，R^2為環丙基。

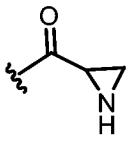
【0101】 在一些實施例中，R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{17})_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2、-$NH(CH_3)$或-$N(CH_3)_2$取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基(例如-$N(H)C(O)CH_3$)取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3為經-OR^{17}(例如-OH)取代之C_{1-6}烷基。

【0102】 在一些實施例中，R^3係選自：

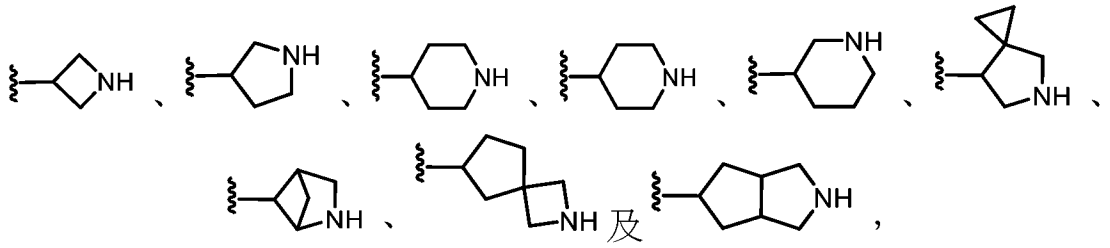


【0103】 在一些實施例中，R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為4-6員碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環碳環(例如5-6員雙環碳環)。在一些實施例中，R^3為單環碳環(例如4-6員單環碳環)。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之碳環。

【0104】 在一些實施例中，R^3係選自：  、  及  及  。

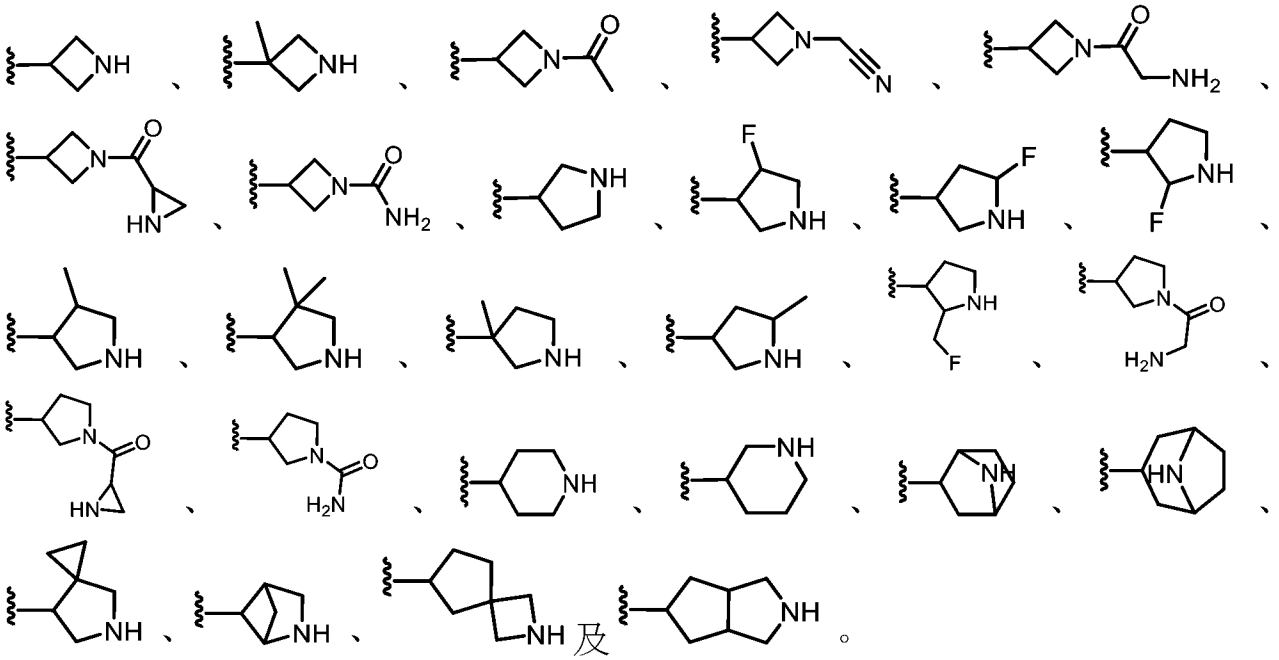
【0105】 在一些實施例中，R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-8員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環雜環(例如6-8員雙環雜環)。在一些實施例中，R^3為單環雜環(例如4-6員單環雜環)。在一些實施例中，雜環包括一或多個氮原子。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之雜環，其中各R^{10}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個選自-F、-CH_3、-CH_2F、-CH_2CN、-$C(O)CH_3$、-$C(O)CH_2NH_2$、-$C(O)NH_2$及  之基團取代之雜環。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之雜環。

【0106】 在一些實施例中，R^3係選自：

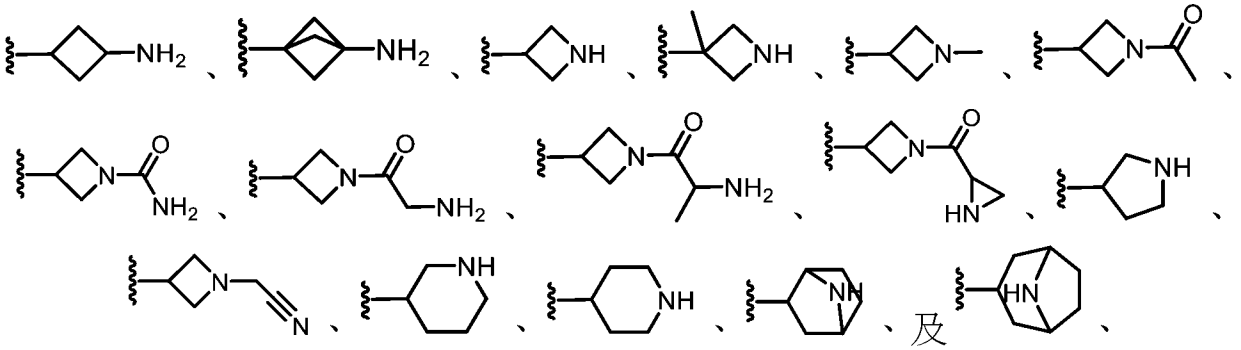


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0107】 在一些實施例中，R^3係選自：



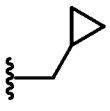
【0108】 在一些實施例中，R^3係選自：



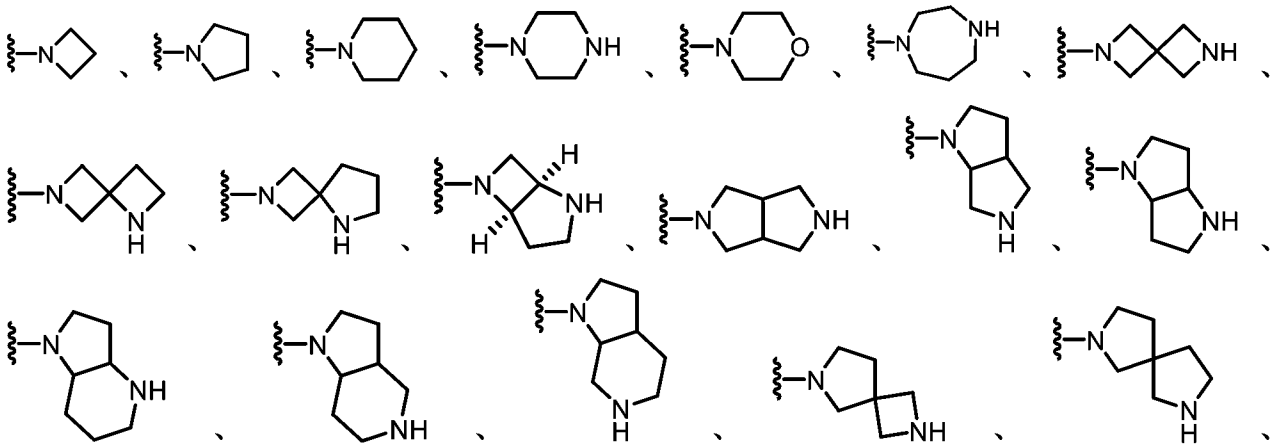
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

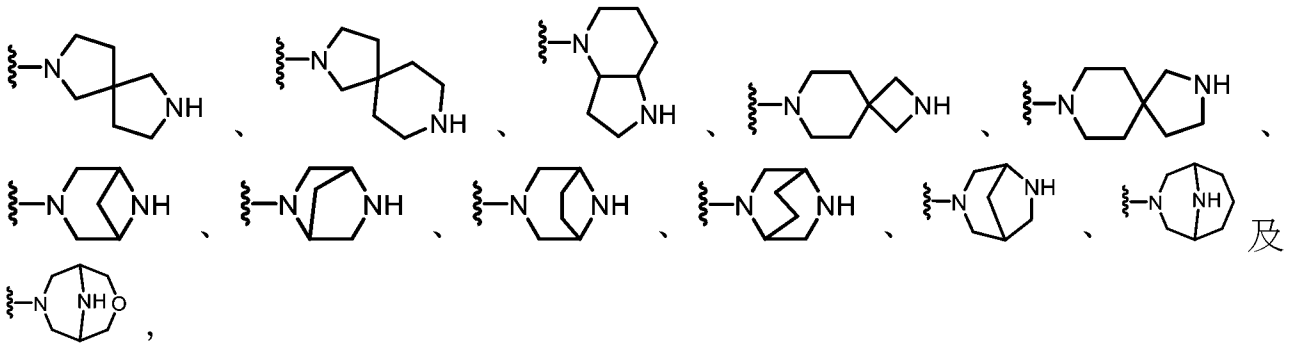
【0109】 在一些實施例中，R^2或R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，R^2或R^3經胺基部分(亦即，$-N(R^{17})_2$或$-N(R^{19})_2$)取代。

【0110】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)

一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的4-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成具有0-1個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的4-7員單環雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的7-9員雙環雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些此類實施例中，各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)CH_2NH_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CN$、$-CH_2C(O)NH_2$、$-C(NH)NHCN$、$-CH_2OH$及  。

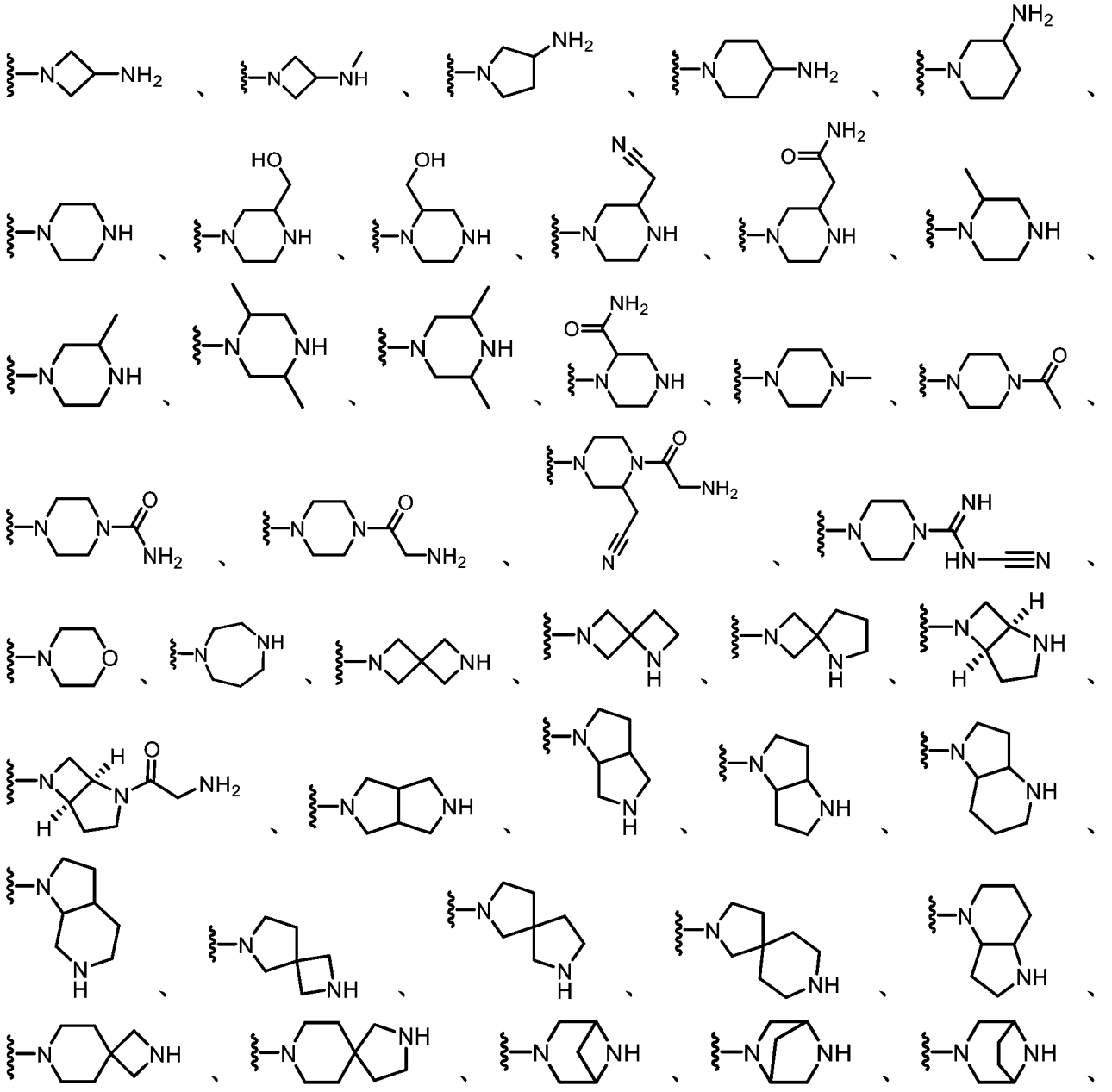
【0111】在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成選自以下之雜環：

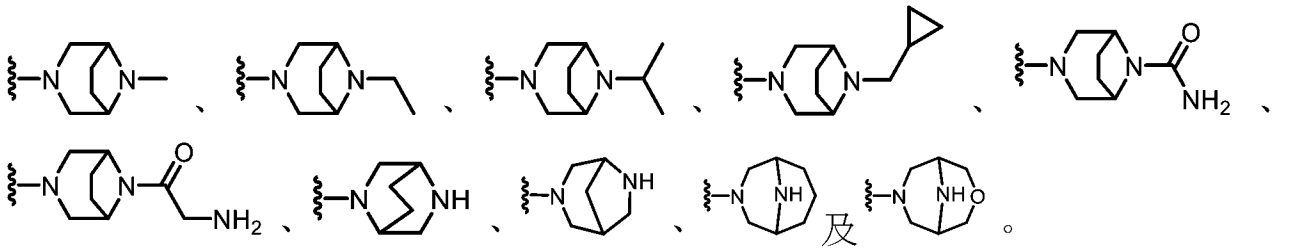




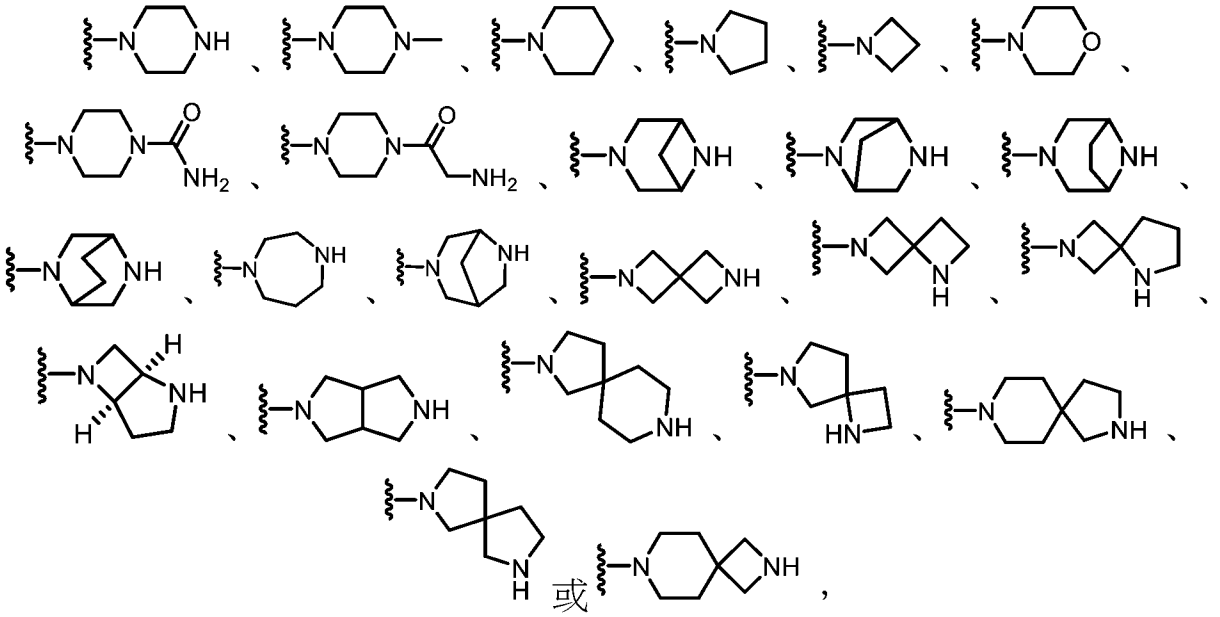
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0112】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成選自以下之雜環：

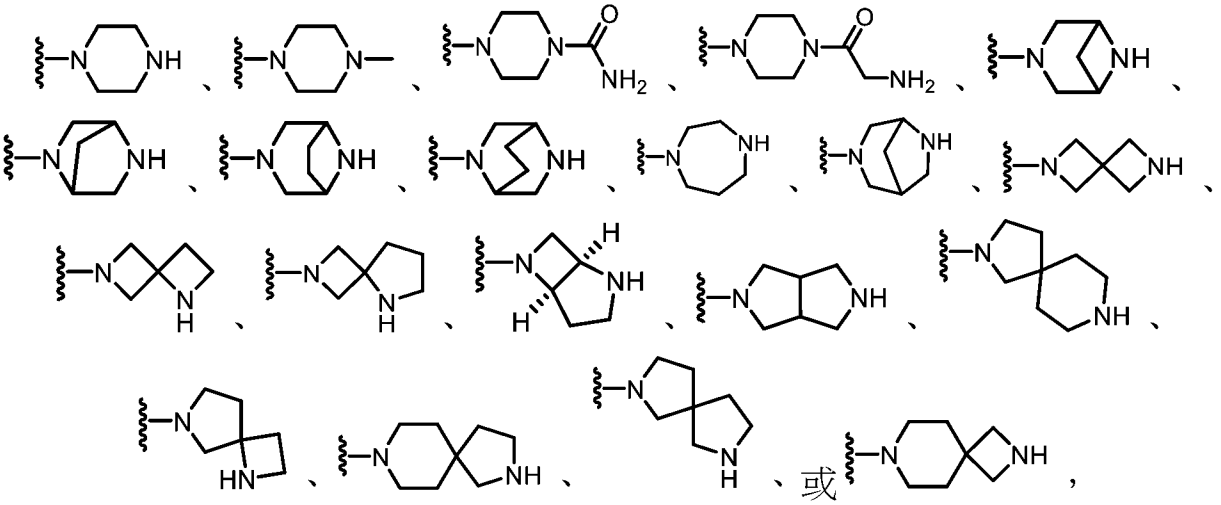




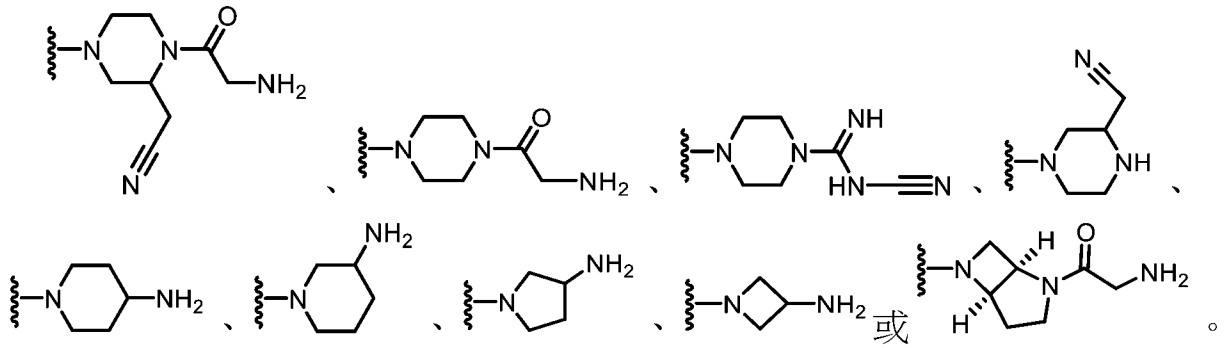
【0113】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



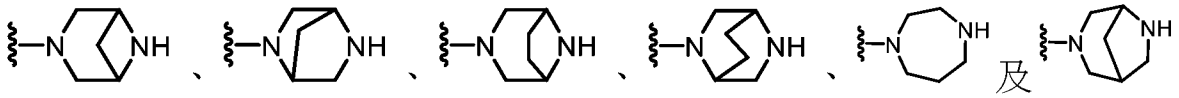
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：

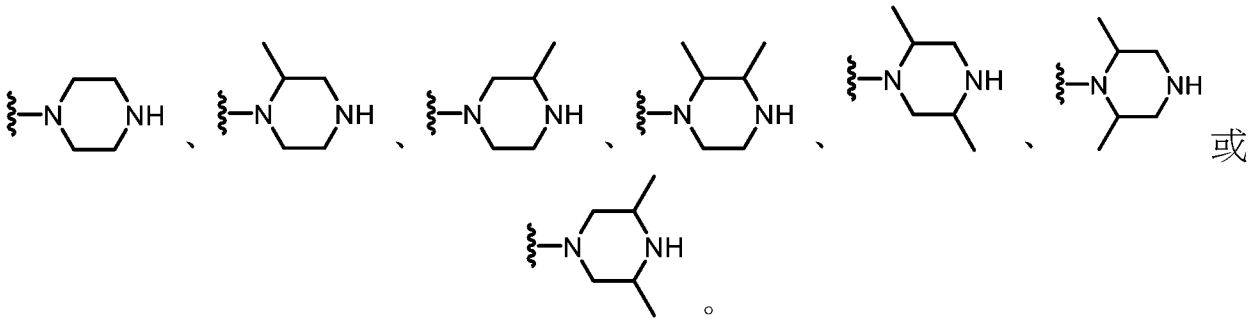


【0114】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0115】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【0116】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環，該雜環包括額外氮原子及/或經包括胺基部分(例如-$N(R^{19})_2$)之基團取代。

【0117】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。在一些實施例中，R^4為-OR^{12}。在一些實施例中，R^4為-OCH_3。

【0118】 在一些實施例中，R^5為未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為未經取代或經一或多個R^{14} (例如一或多個-OR^{12}或-CN)取代之3-4員碳環。在一些實施例中，R^5為未經取代或經

一或多個R^{14}取代之3-6員雜環(例如具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-6員雜環)。在一些實施例中，R^5為未經取代或經一或多個R^{14}取代之5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為苯基。在一些實施例中，R^5為未經取代或經一或多個R^{14} (例如C_{1-6}烷基)取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，R^5為吡啶基、呋喃基或咪唑基，各自未經取代或經一或多個R^{14} (例如C_{1-6}烷基)取代。在一些實施例中，R^5為呋喃基。

【0119】 在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自-CF_3、-CF_2H及-CH_2CN。在一些實施例中，R^5係選自-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_2H、-CF_3、-CF_2CH_3及-CH_2CN。

【0120】 在一些實施例中，R^5為C_{2-6}烯基。在一些實施例中，R^5為C_{2-6}炔基(例如乙炔基)。

【0121】 在一些實施例中，R^5係選自-OR^{12}，其中R^{12}係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為-OCH_3、-OCF_3或-OCF_2H。

【0122】 在一些實施例中，R^5為-CN。

【0123】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。

【0124】 在一些實施例中，R^5為氫。

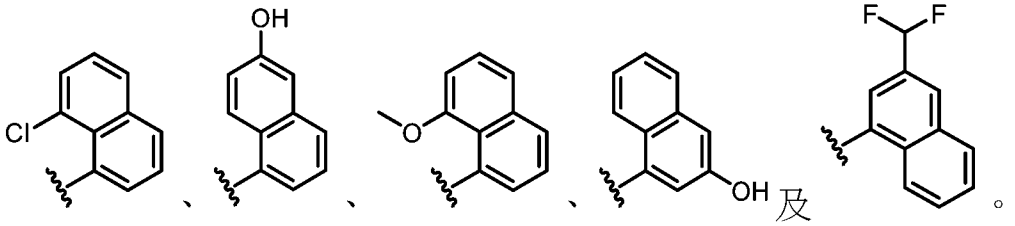
【0125】 在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^7為-OR^{12}，其中R^{12}係選自H及未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^7為-OH、-OCH_3或-

OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^7為-CN。在一些實施例中，R^7為氫。

【0126】 在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0127】 在一些實施例中，R^6為雙環芳基或雙環雜芳基，其中該芳基或雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6為雙環芳基或雙環雜芳基，其中該芳基或雜芳基經一或多個R^{15}取代。

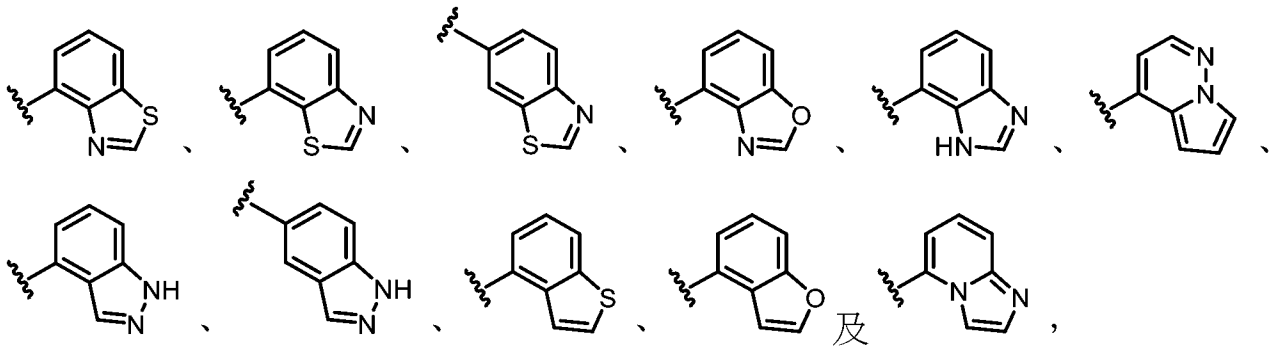
【0128】 在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環芳基。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之萘基。在一些實施例中，R^6係選自：



及。

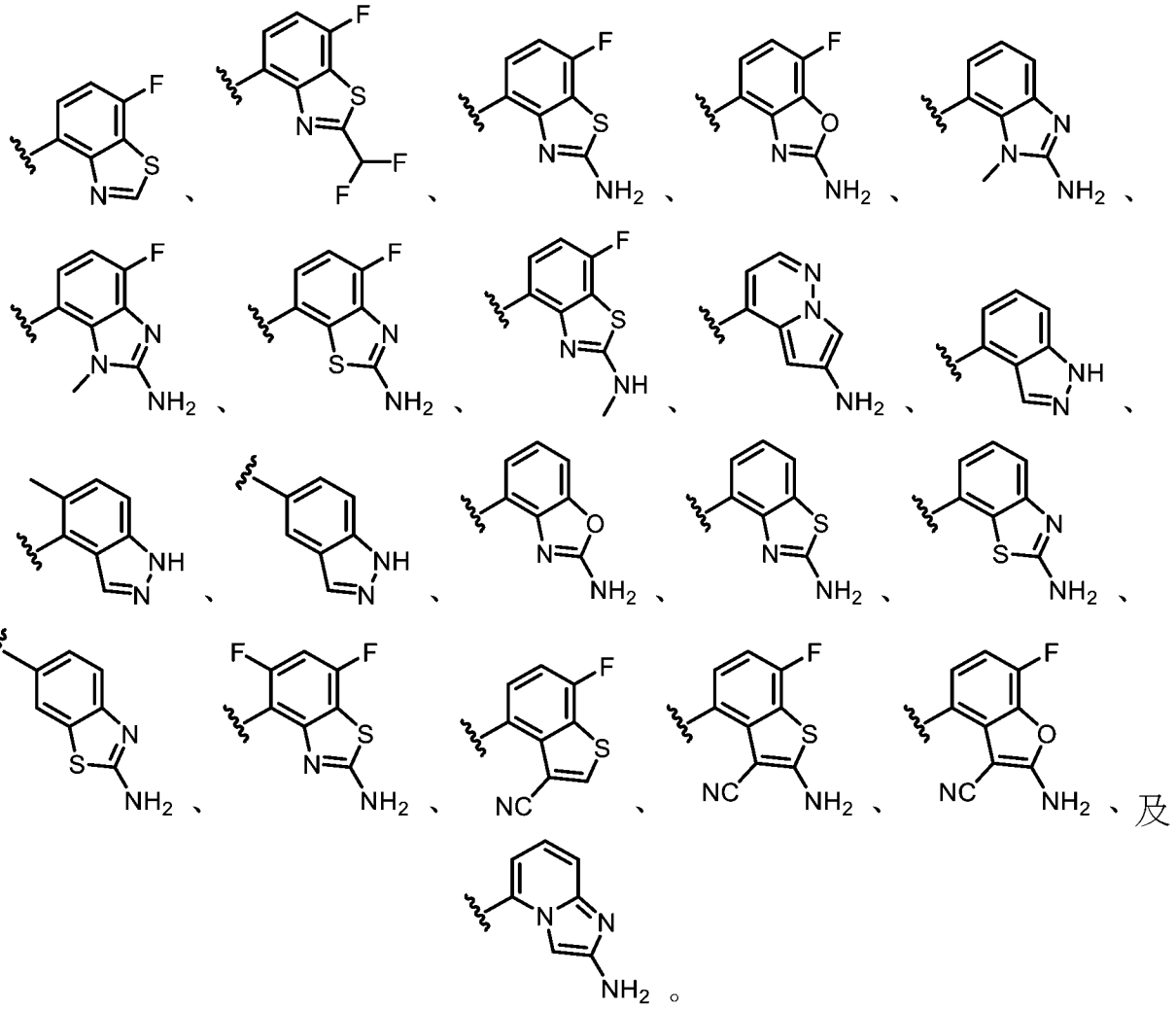
【0129】 在一些實施例中，R^6為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9-10員雜芳基，該雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子且經一或多個R^{15}取代之9員雜芳基。在一些此類實施例中，至少一個R^{15}為$-N(R^{12})_2$ (例如$-NH_2$)。在一些實施例中，至少一個R^{15}為鹵素(例如F)。在一些實施例中，各R^{15}係獨立地選自鹵素、-CN及$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6經至少兩個R^{15} (例如至少一個鹵素及$-NH_2$)取代。

【0130】 在一些實施例中，R^6係選自：

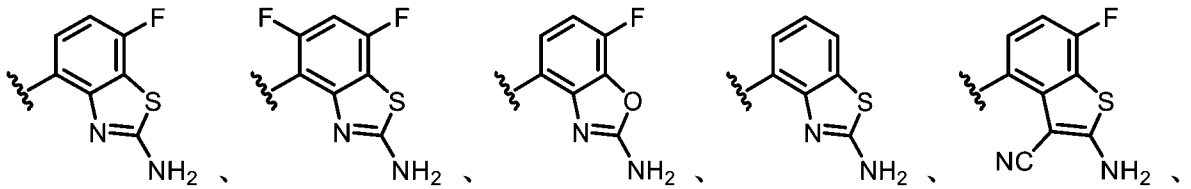


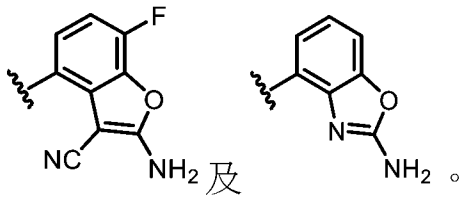
其中任一者未經取代或經一或多個R^{15}取代。

【0131】 在一些實施例中，R^6係選自：

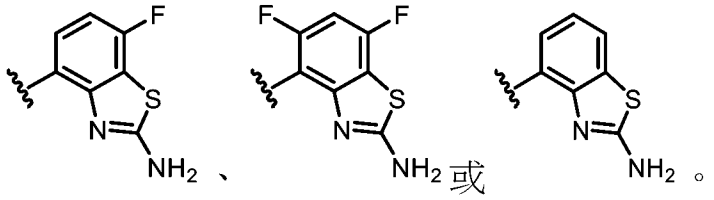


【0132】 在一些實施例中，R^6係選自：



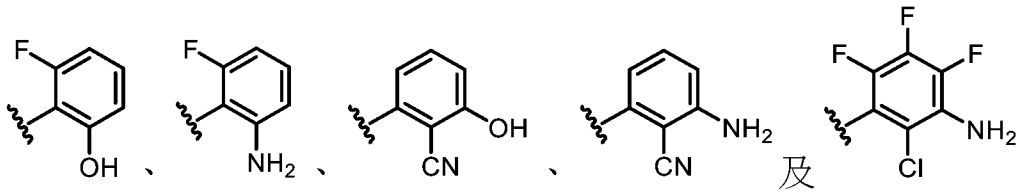

及 。

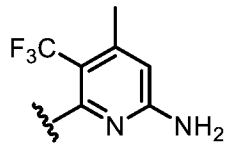
【0133】 在一些實施例中，R^6為：


、 或 。

【0134】 在一些實施例中，R^6為苯基或單環雜芳基，其中該苯基或雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。

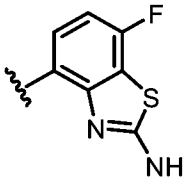
【0135】 在一些實施例中，R^6為未經取代或經一或多個R^{15}取代之苯基。在一些此類實施例中，各R^{15}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN及-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6係選自：


、 、 、 及 。

【0136】 在一些實施例中，R^6為未經取代或經一或多個R^{15}取代之單環5-6員雜芳基。在一些實施例中，R^6為未經取代或經一或多個R^{15}取代之吡啶基。在一些此類實施例中，各R^{15}係獨立地選自-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^6為  。

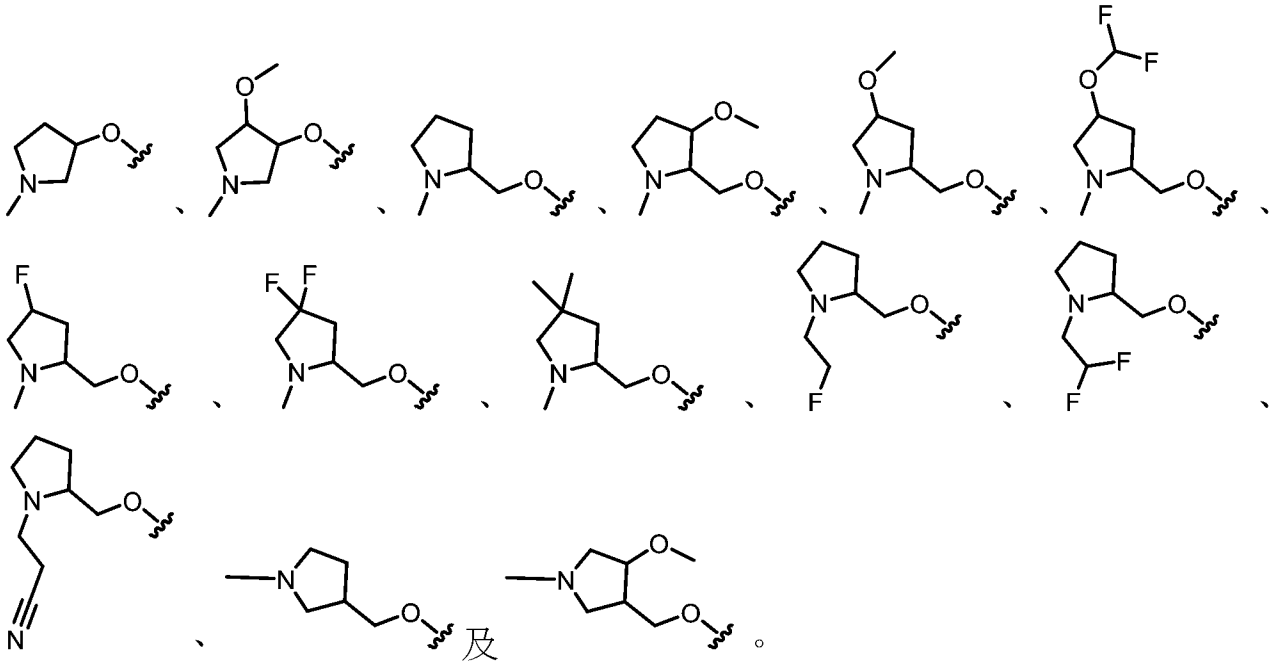
【0137】 在一些實施例中，(i) R^2係選自C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基及3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(ii) R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^7為鹵素(例如F)。在一些實施

例中，R^5係選自C_{1-6}烷基、鹵素、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6為：



。

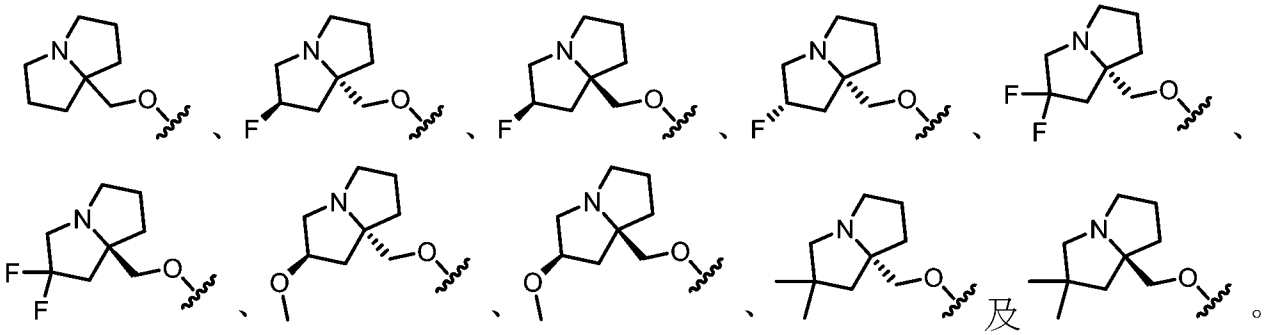
【0138】 在一些實施例中，R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環。在一些實施例中，R^1係選自：



及

。

【0139】 在一些實施例中，R^1係選自：



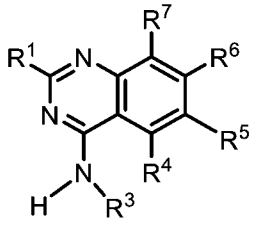
及

。

【0140】 在一些實施例中，(i) R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}

取代之C_{1-6}烷基(例如甲基或乙基)；及(ii) R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之碳環。在一些實施例中，(i) R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基(例如甲基或乙基)；及(ii) R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之雜環。在一些實施例中，(i) R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之3-6員碳環(例如環丙基)；及(ii) R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之碳環。在一些實施例中，(i) R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之3-6員碳環(例如環丙基)；及(ii) R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之雜環。

【0141】 在一個態樣中，本揭示案提供一種由式IA表示之化合物：



(IA)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述。在一些實施例中，本揭示案提供式IA化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0142】 在一些實施例中，本揭示案提供式IA化合物，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且

其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

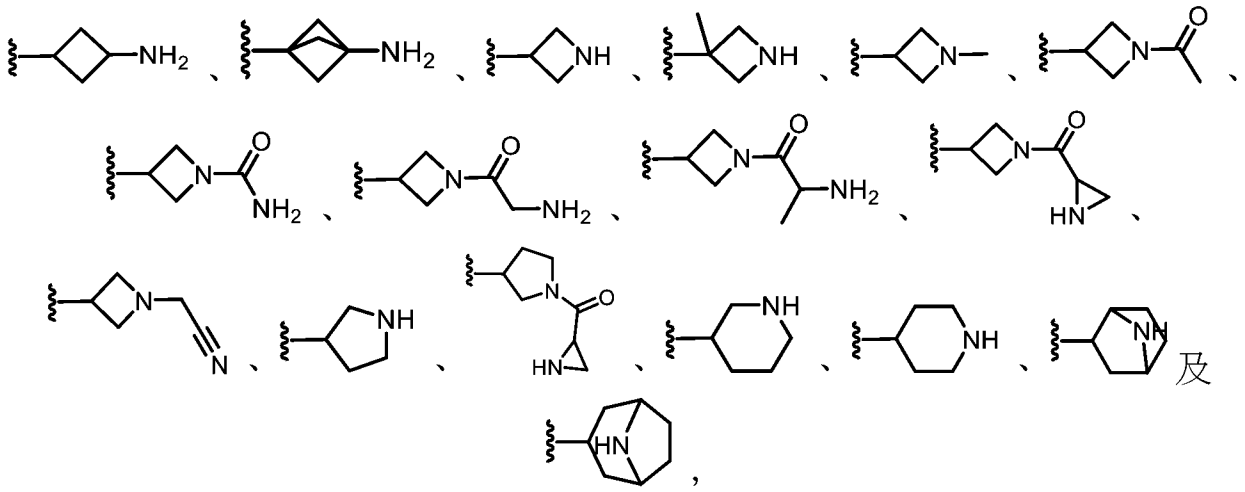
【0143】 在一些實施例中，R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-7員碳環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-7員雜環。

【0144】 在一些實施例中，R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環碳環。在一些實施例中，R^3為單環碳環。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之碳環。

【0145】 在一些實施例中，R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環雜環。在一些實施例中，R^3為單環雜環。在一些實施例中，雜環包括一或多個氮原子。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代

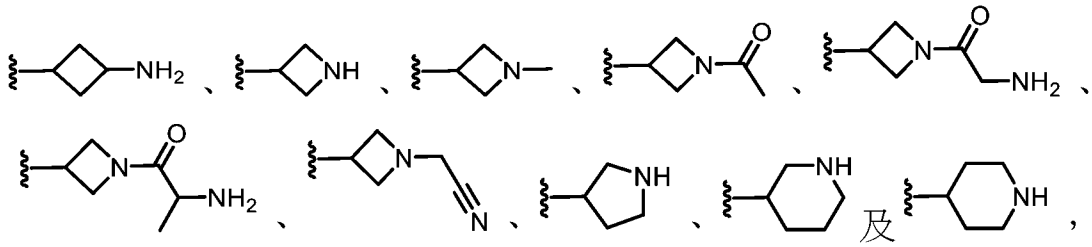
之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之雜環。

【0146】 在一些實施例中，R^3係選自：



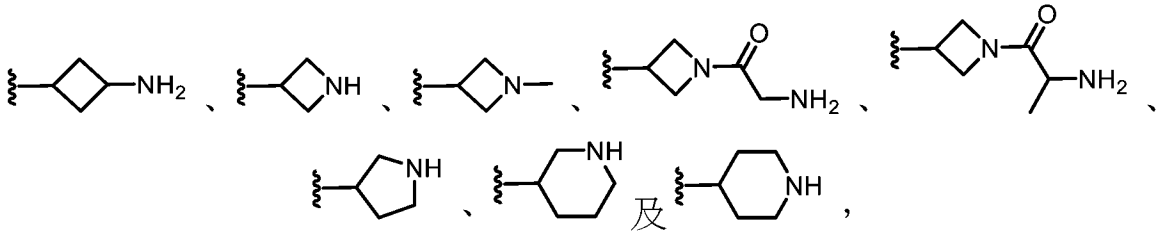
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0147】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

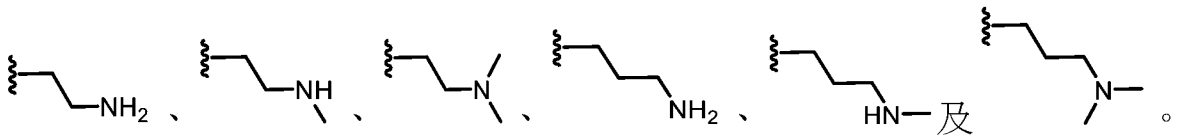
【0148】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0149】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

【0150】 在一些實施例中，R^3係選自：



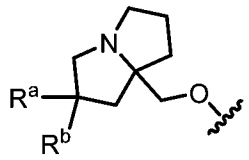
【0151】 在一些實施例中，R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，胺基部分為雜環之組分。在一些實施例中，胺基部分附接至碳環或雜環。在一些實施例中，胺基部分為一級胺(例如-NH_2)。在一些實施例中，胺基部分為二級胺(例如-NHR)。

【0152】 在一些實施例中，R^1為H。

【0153】 在一些實施例中，R^1為-OR^8。在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。

【0154】 在一些實施例中，R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-6員雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，雜環包含一或多個R^{16}取代基。在一些實施例中，至少一個R^{16}為-OR^{12}，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為-OCH_3。

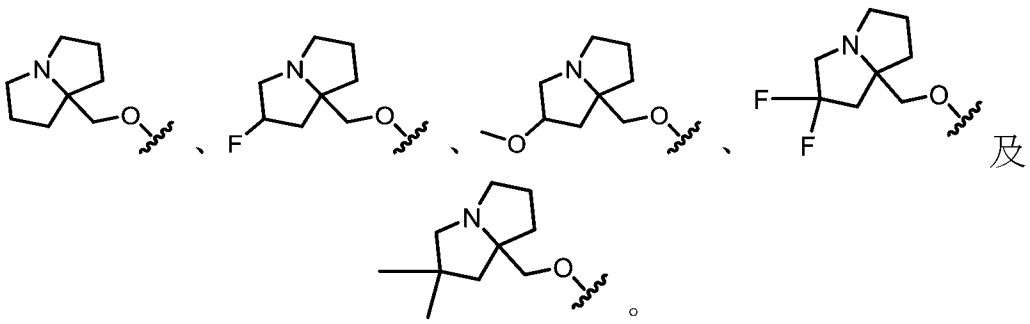
【0155】 在一些實施例中，R^1係選自：



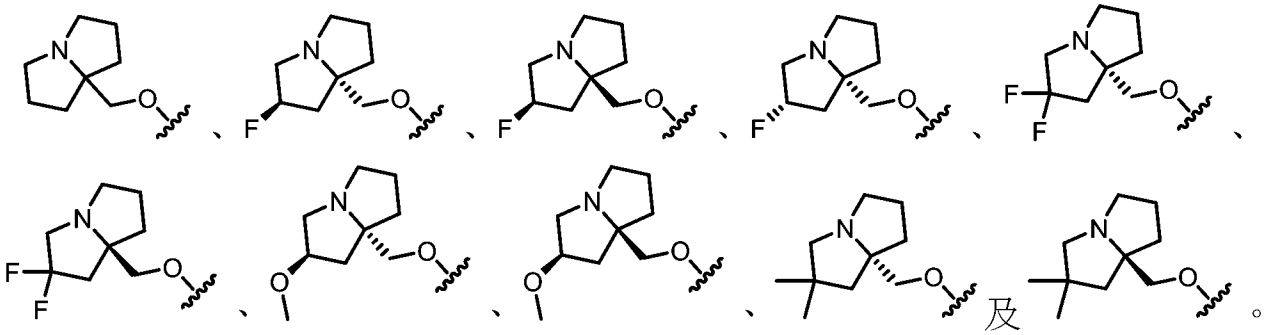
，

其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施

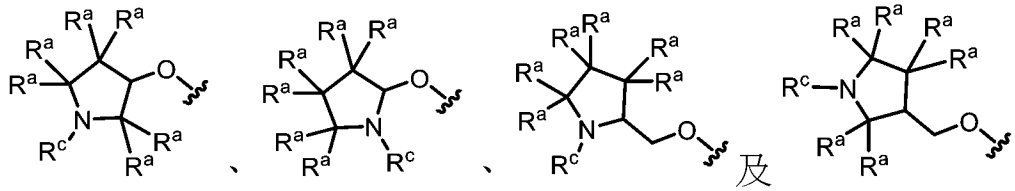
例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^1係選自：



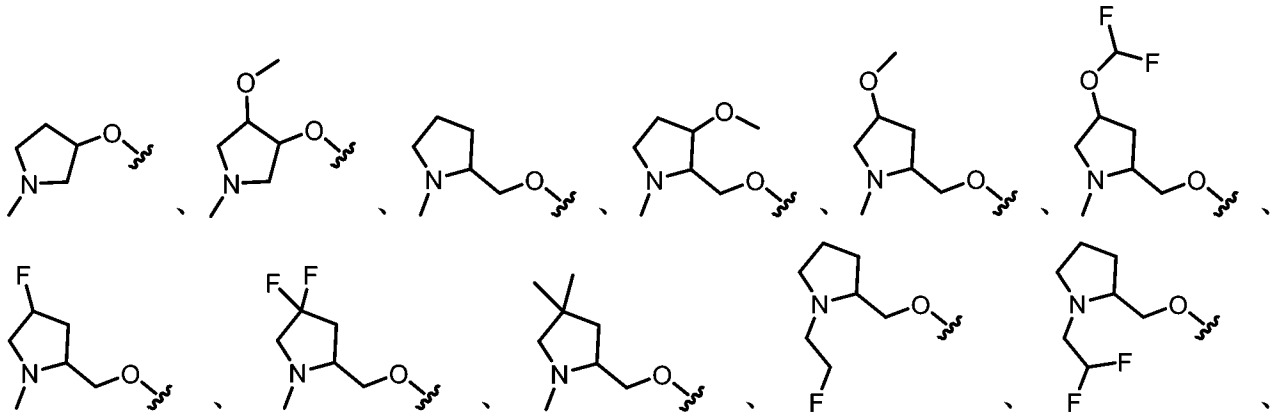
【0156】在一些實施例中，R^1係選自：

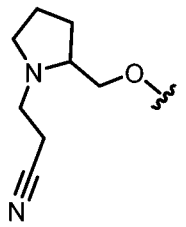
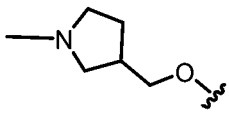
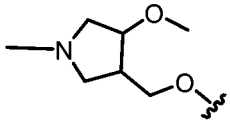


【0157】在一些實施例中，R^1係選自：

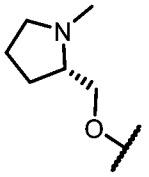
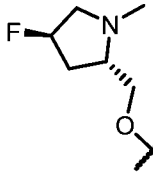
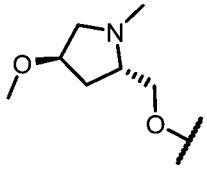
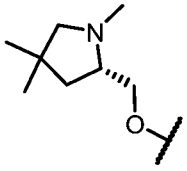


其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

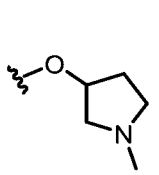
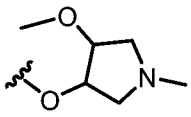
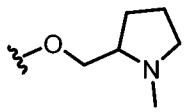
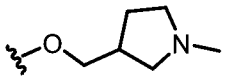
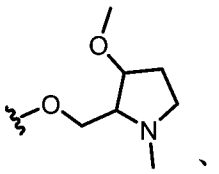
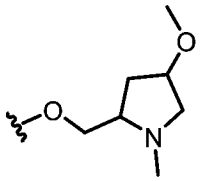
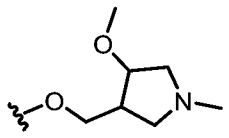
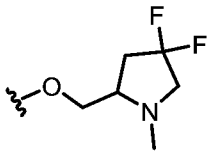
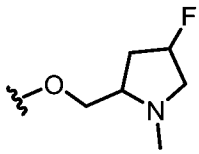
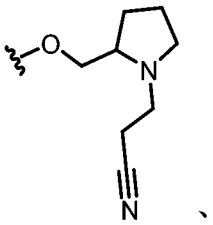
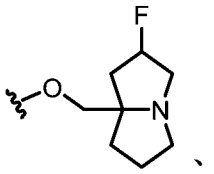
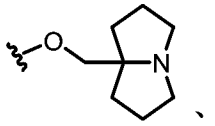
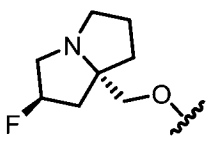
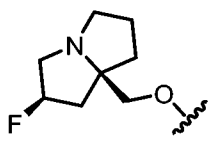
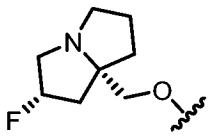
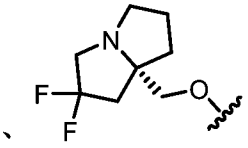
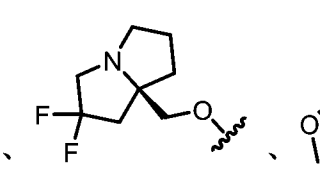
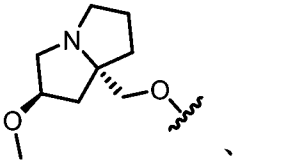


 、  及  。

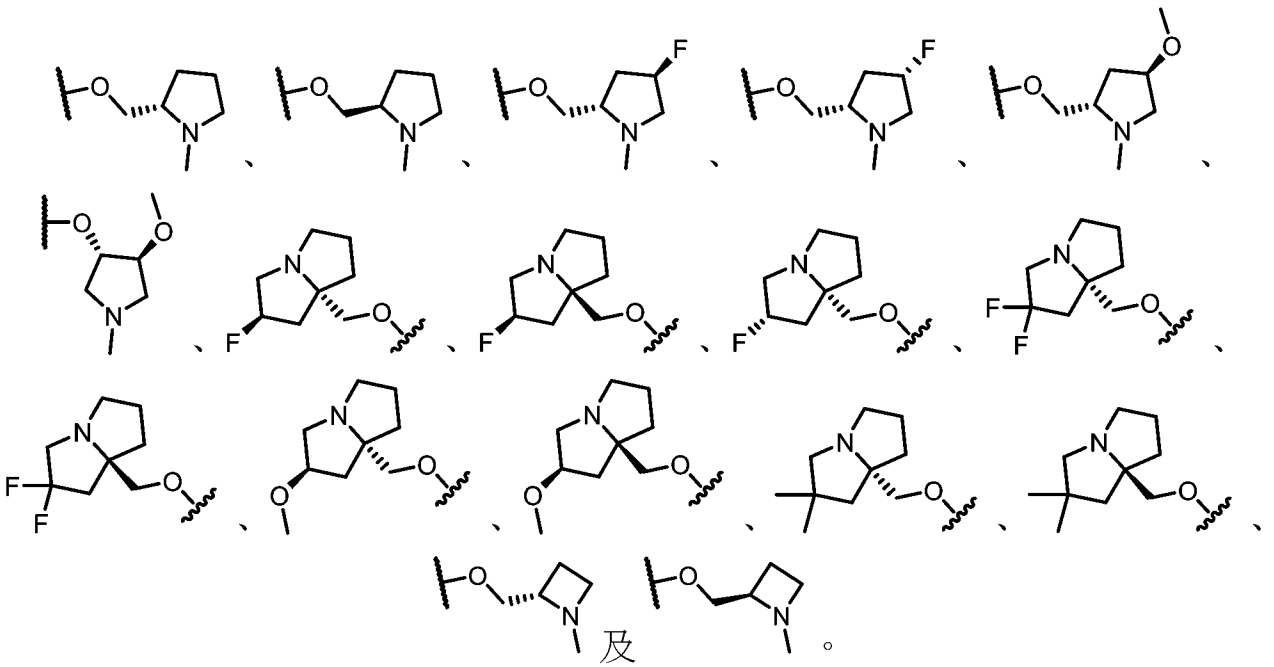
【0158】在一些實施例中，R^1係選自：

 、  、  及  。

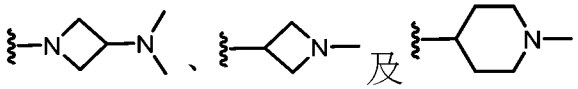
【0159】在一些實施例中，R^1係選自：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、及。

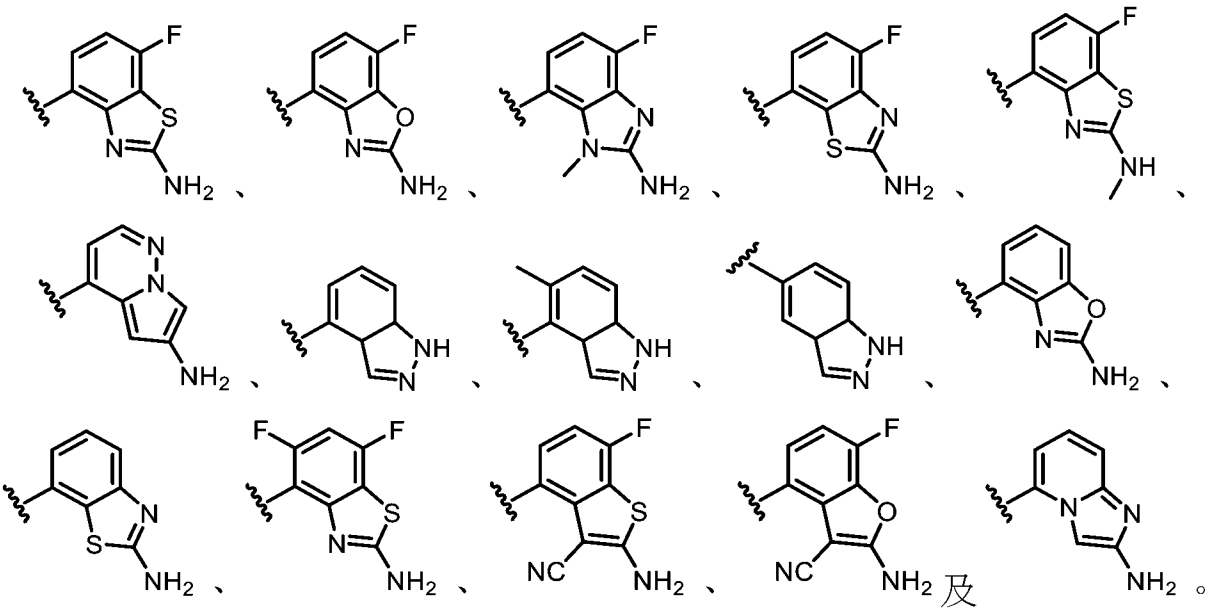
【0160】在一些實施例中，R^1係選自：



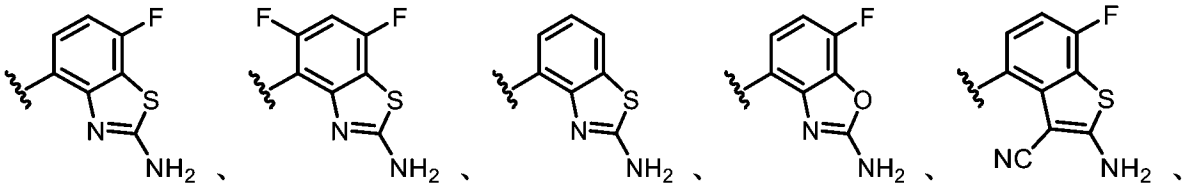
【0161】 在一些實施例中，R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

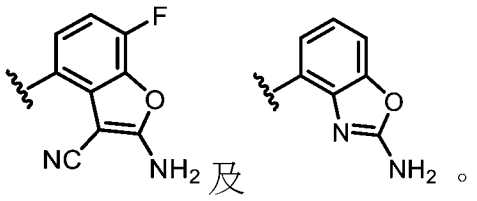


【0162】 在一些實施例中，R^6係選自：

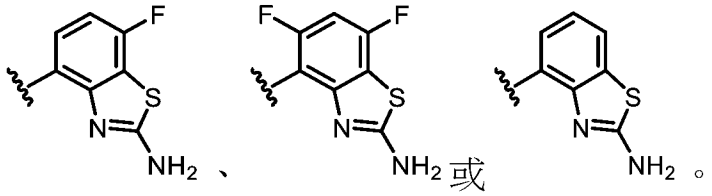


【0163】 在一些實施例中，R^6係選自：




及 。

【0164】 在一些實施例中，R^6為：

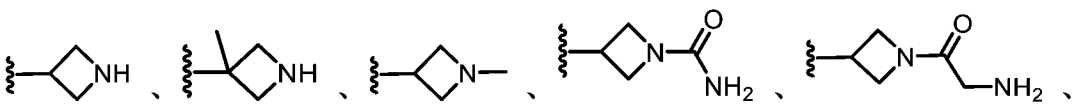

、 或 。

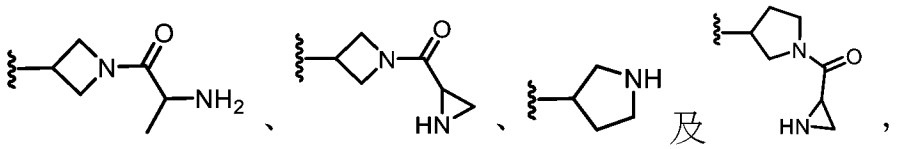
【0165】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0166】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

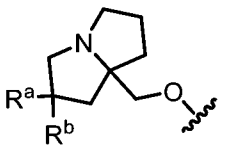
【0167】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0168】 在一些實施例中，(i) R^3為包括單個氮原子之4或5員雜環(例如氮雜環丁烷)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統(例如8員環系統或5員環系統)。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，(iv) R^7為鹵素。在一些實施例中，R^3係選自：

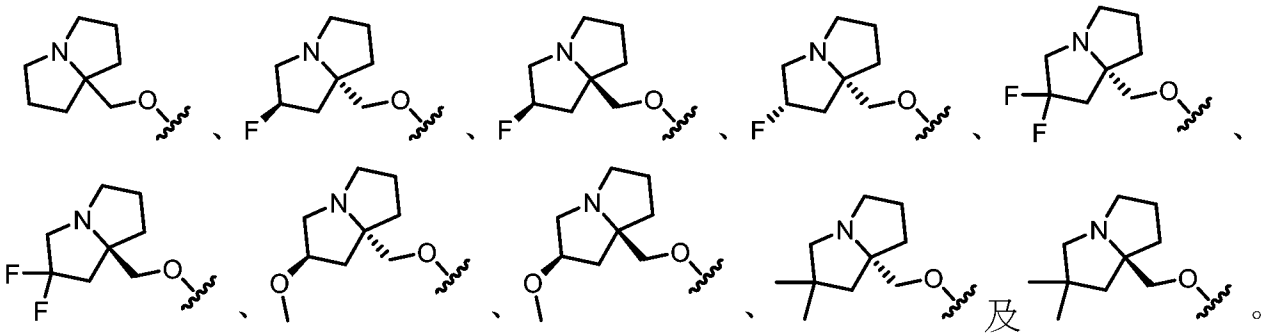




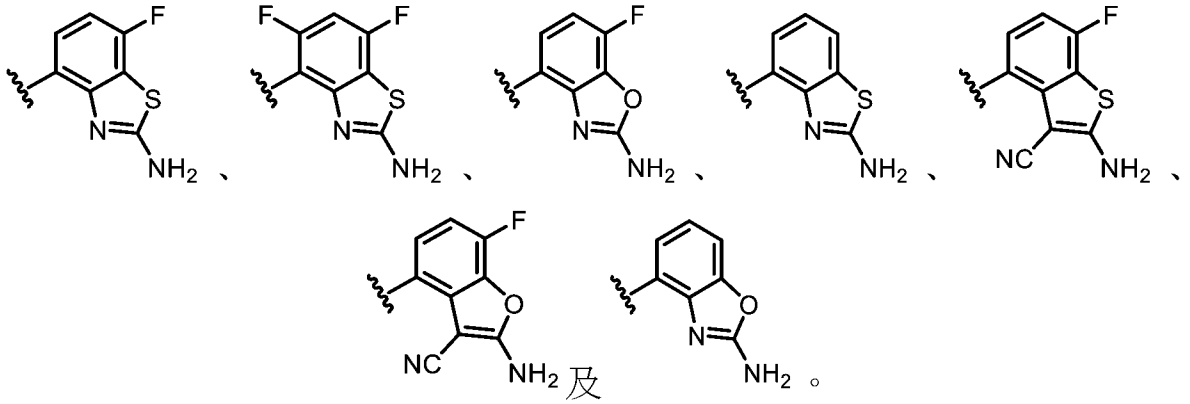
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^1係選自：



其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H。在一些實施例中，R^1係選自：



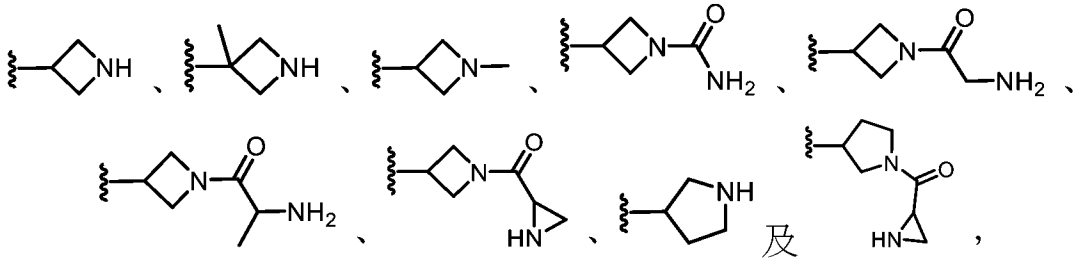
【0169】在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^6係選自：



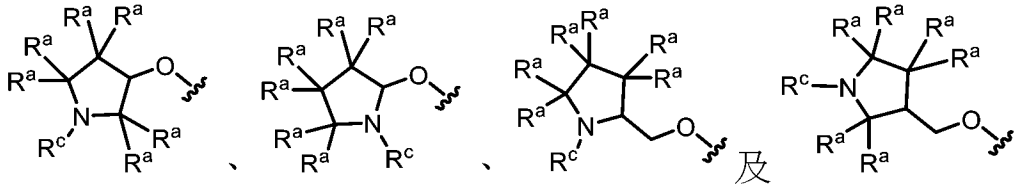
【0170】在一些實施例中，R^5係選自-CF_3、-Cl、-CH_2CN、呋喃及苯基。在一些實施例中，(i) R^3為包括單個氮原子之4員雜環(例如氮雜環丁烷)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之8員環系統；(iii) R^4為H；及(iv) R^7為鹵素。在一些實施例中，(i) R^3為包括單個氮原子之5員雜環(例

如氮雜環丁烷)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之8員環系統；(iii) R^4為H；及(iv) R^7為鹵素。

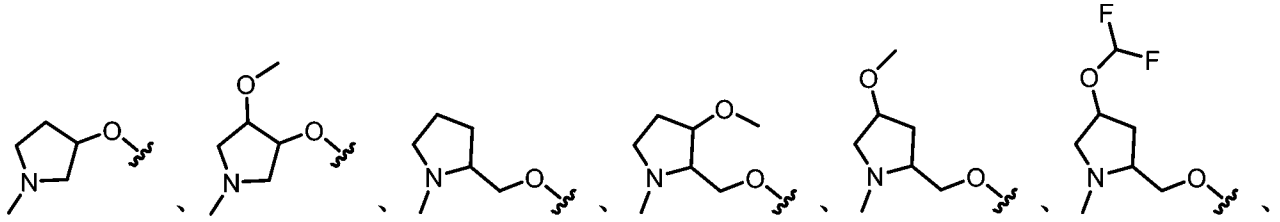
【0171】 在一些實施例中，(i) R^3為包括單個氮原子之4或5員雜環(例如氮雜環丁烷)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統，諸如5員環系統。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，(iv) R^7為鹵素。在一些實施例中，R^3係選自：

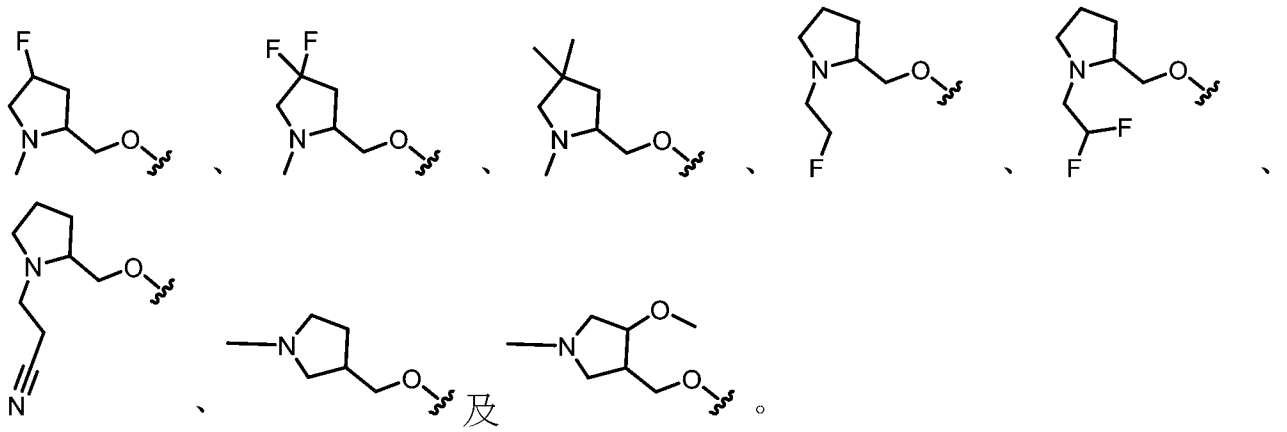


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

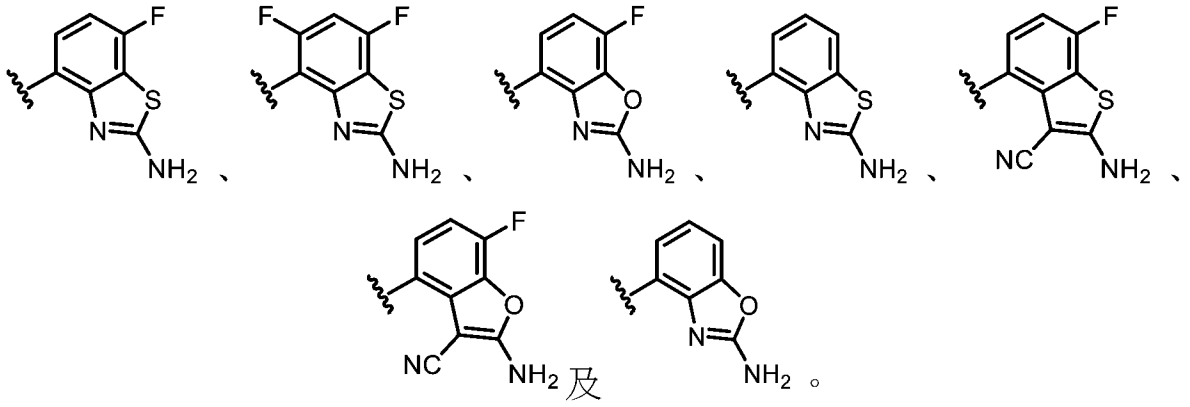


其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^1係選自：





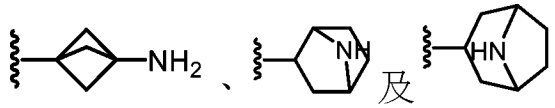
【0172】 在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^6係選自：



【0173】 在一些實施例中，R^5係選自-CF_3、-Cl、呋喃及苯基。在一些實施例中，(i) R^3為包括單個氮原子之4員雜環(例如氮雜環丁烷)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之5員環系統；(iii) R^4為H；及(iv) R^7為鹵素。在一些實施例中，(i) R^3為包括單個氮原子之5員雜環(例如吡咯啶)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之5員環系統；(iii) R^4為H；及(iv) R^7為鹵素。

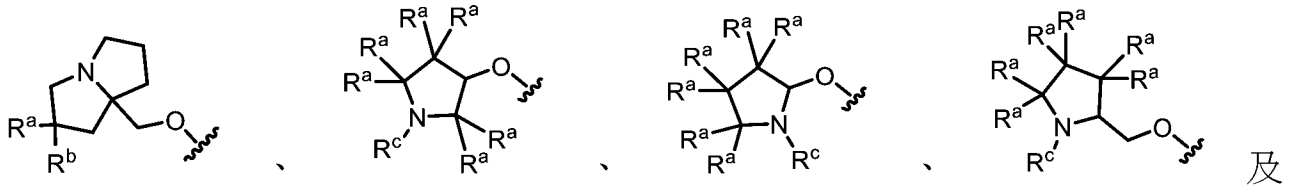
【0174】 在一些實施例中，(i) R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋式碳環或雜環系統；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，(iv) R^7為鹵素。在一些實施例

中，(i) R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋式雜環系統；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。在一些實施例中，(i) R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之 橋式碳環系統；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。在一些實施例中，R^3係選自：

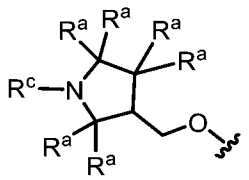


及 。

【0175】 在一些實施例中，R^1係選自：

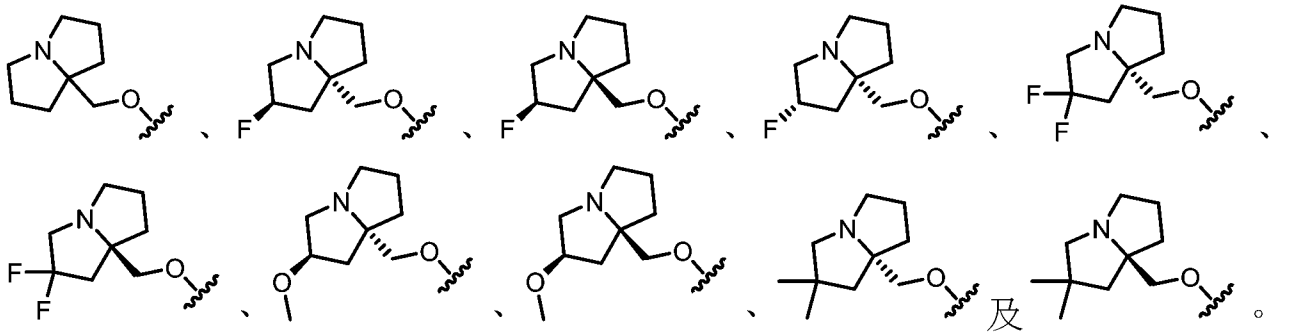


及



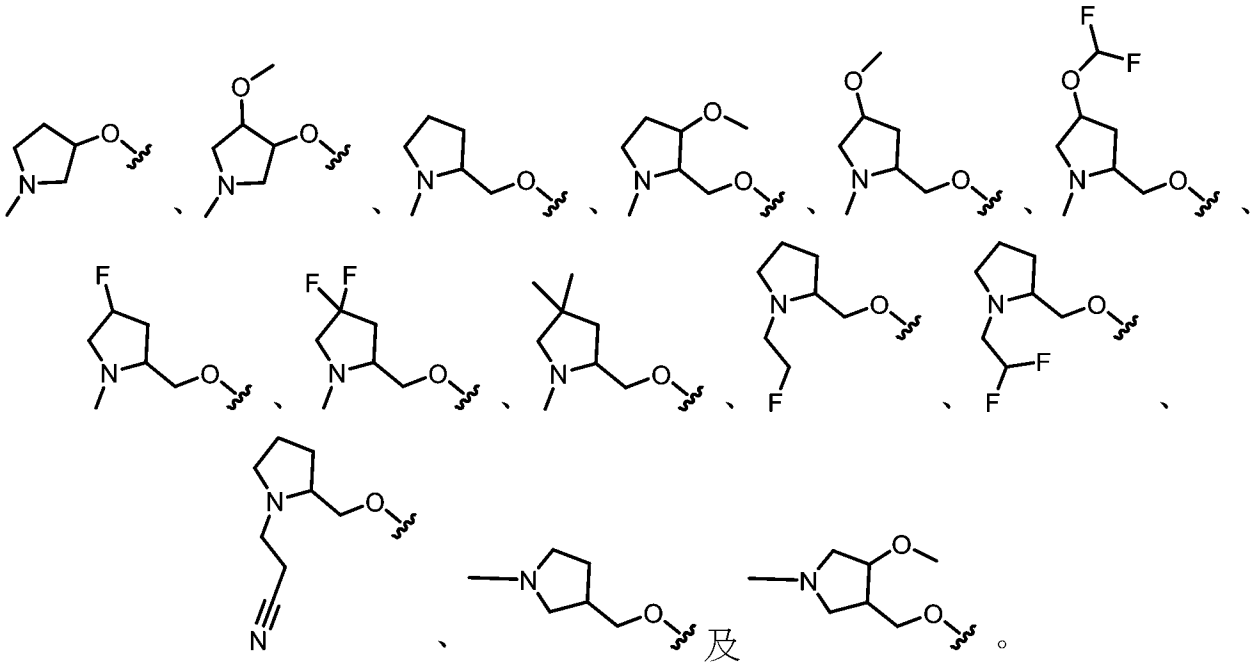
，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

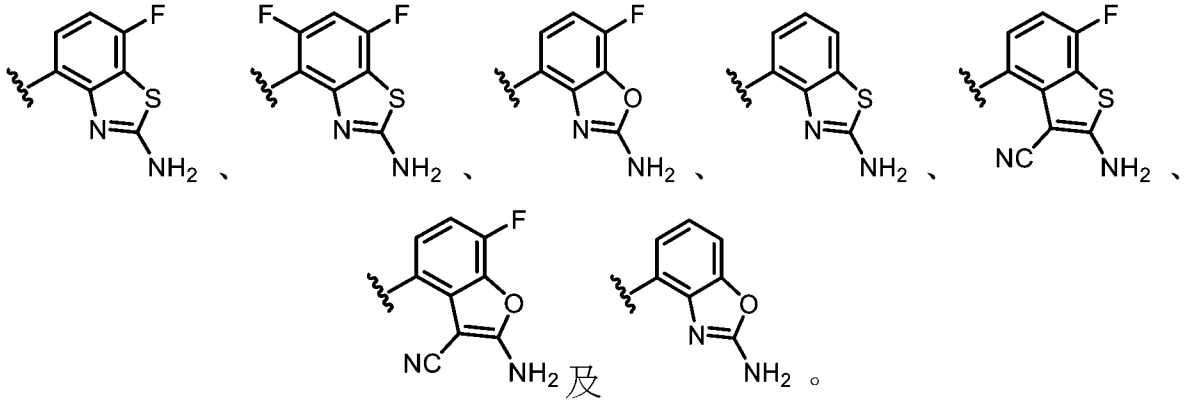


及 。

【0176】 在一些實施例中，R^1係選自：

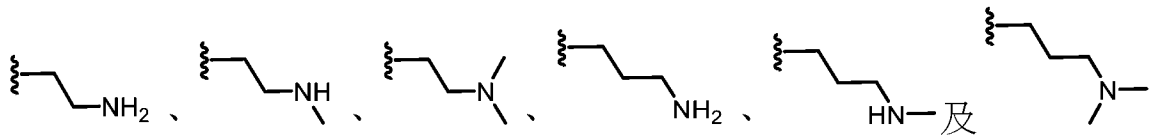


【0177】 在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^5係選自-CF_3。在一些實施例中，R^6係選自：

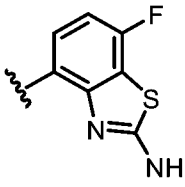


【0178】 在一些實施例中，(i) R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋式雜環系統；(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統；(iii) R^4為H；及(iv) R^7為鹵素。

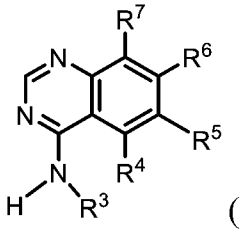
【0179】 在一些實施例中，(i) R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，(iv) R^7為鹵素。在一些實施例中，R^3係選自：



【0180】 在一些實施例中，(i) R^3係選自C_2烷基-$N(R^{17})_2$；(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為烷基雜環，其中該雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統；(iii) R^4為H；及(iv) R^7為鹵素。在一些實施例中，R^6為：



【0181】 在一些實施例中，本揭示案提供根據式IA1之化合物：



(IA1)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述。在一些實施例中，本揭示案提供式IA1化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0182】 在一些實施例中，本揭示案提供根據式IA1之化合物，其中：

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環

及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN及H；

各R^9係獨立地選自$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及$-OR^{17}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多

個R^{21}取代；

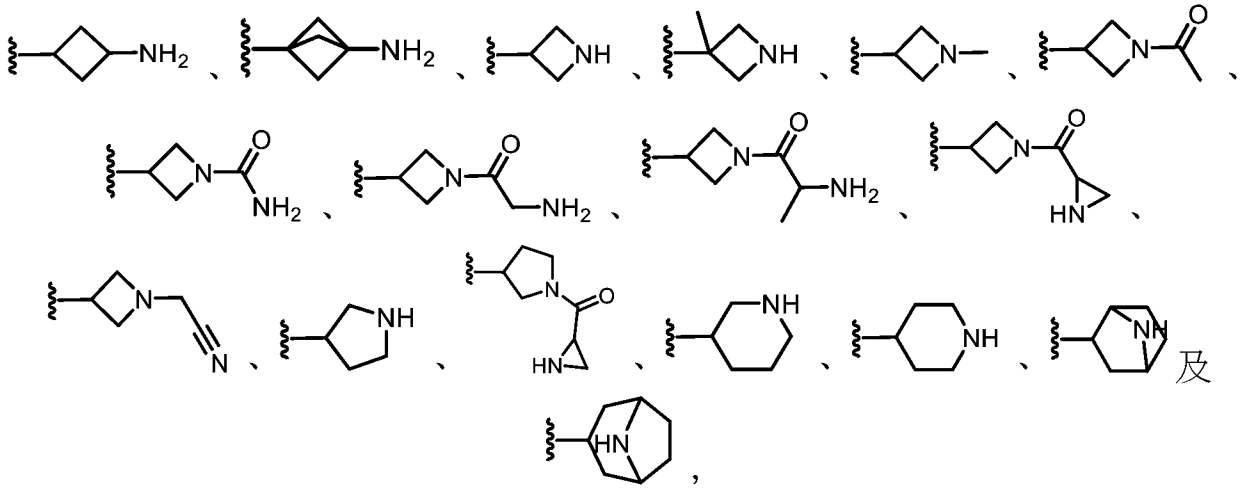
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

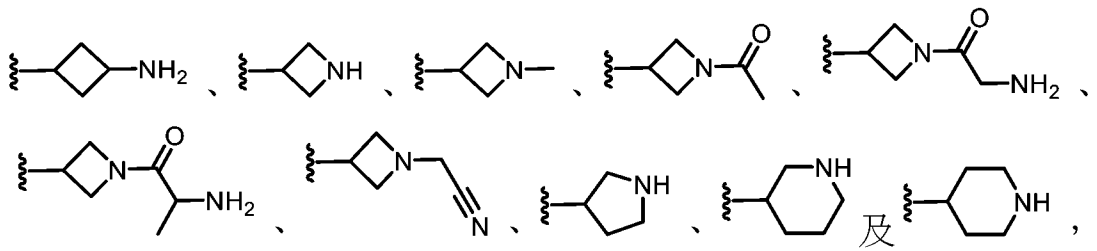
【0183】 在一些實施例中，R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-7員碳環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-7員雜環。

【0184】 在一些實施例中，R^3係選自：



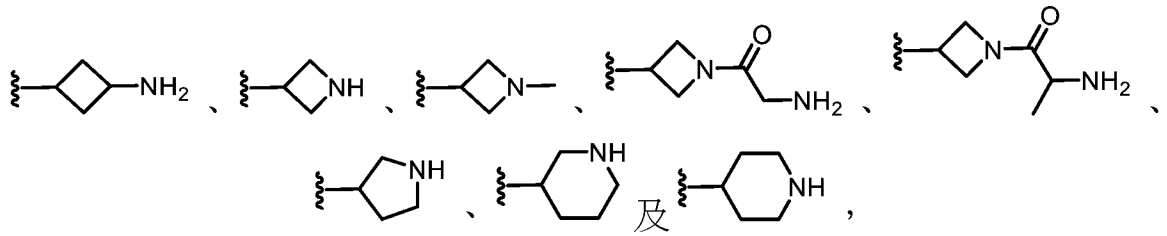
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0185】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

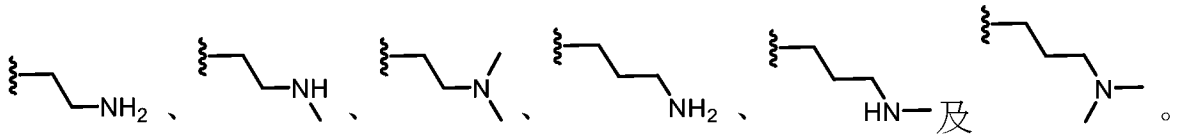
【0186】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

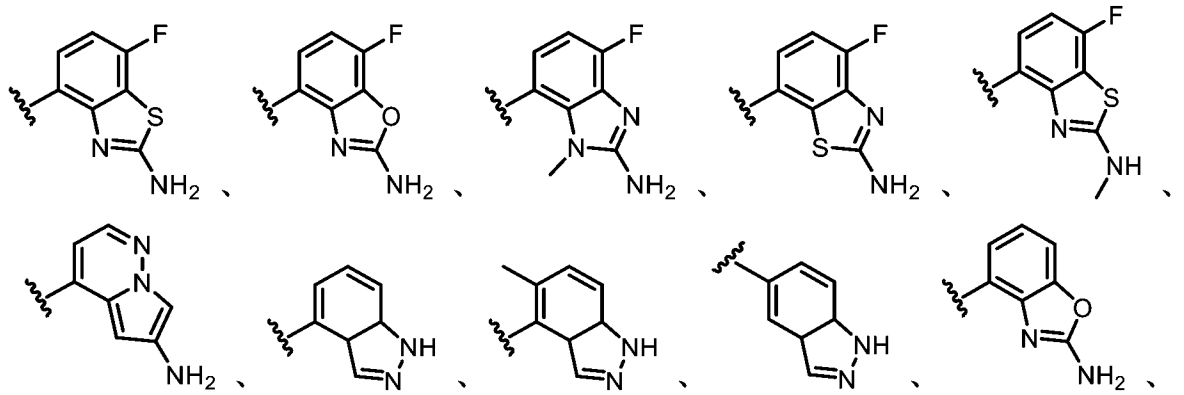
【0187】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

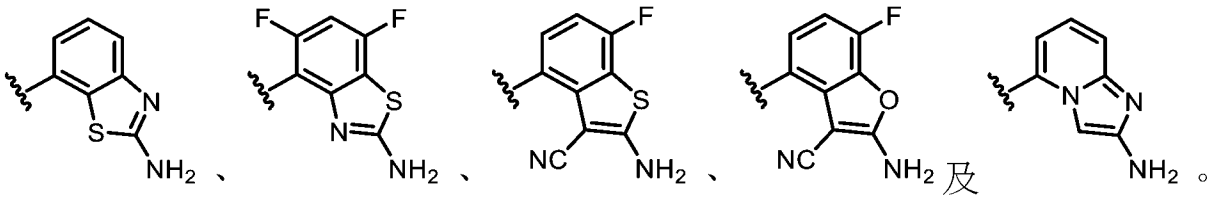
【0188】 在一些實施例中，R^3係選自：



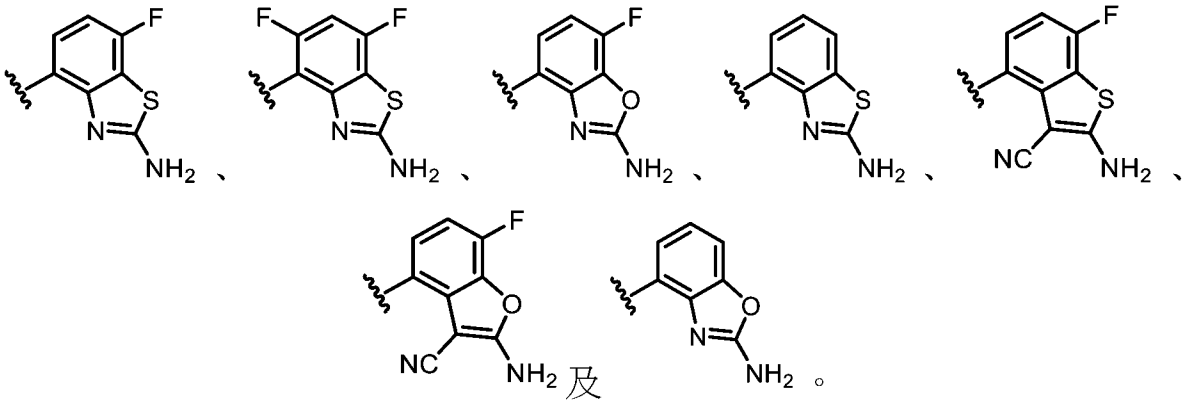
【0189】 在一些實施例中，R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，胺基部分為雜環之組分。在一些實施例中，胺基部分附接至碳環或雜環。在一些實施例中，胺基部分為一級胺(例如-NH_2)。在一些實施例中，胺基部分為二級胺(例如-NHR)。

【0190】 在一些實施例中，R^6係選自：

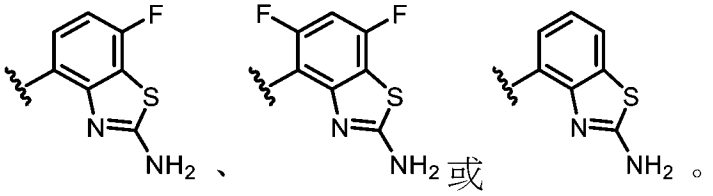




【0191】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0192】 在一些實施例中，R^6為：

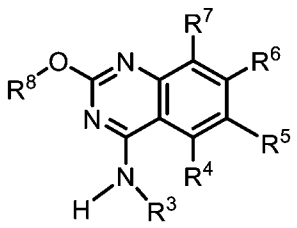


【0193】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0194】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0195】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0196】 在一些實施例中，本揭示案提供根據式IA2之化合物：



(IA2)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述。在一些實施例中，本揭示案提供式IA2化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0197】 在一些實施例中，本揭示案提供式IA2化合物，其中：

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其

中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

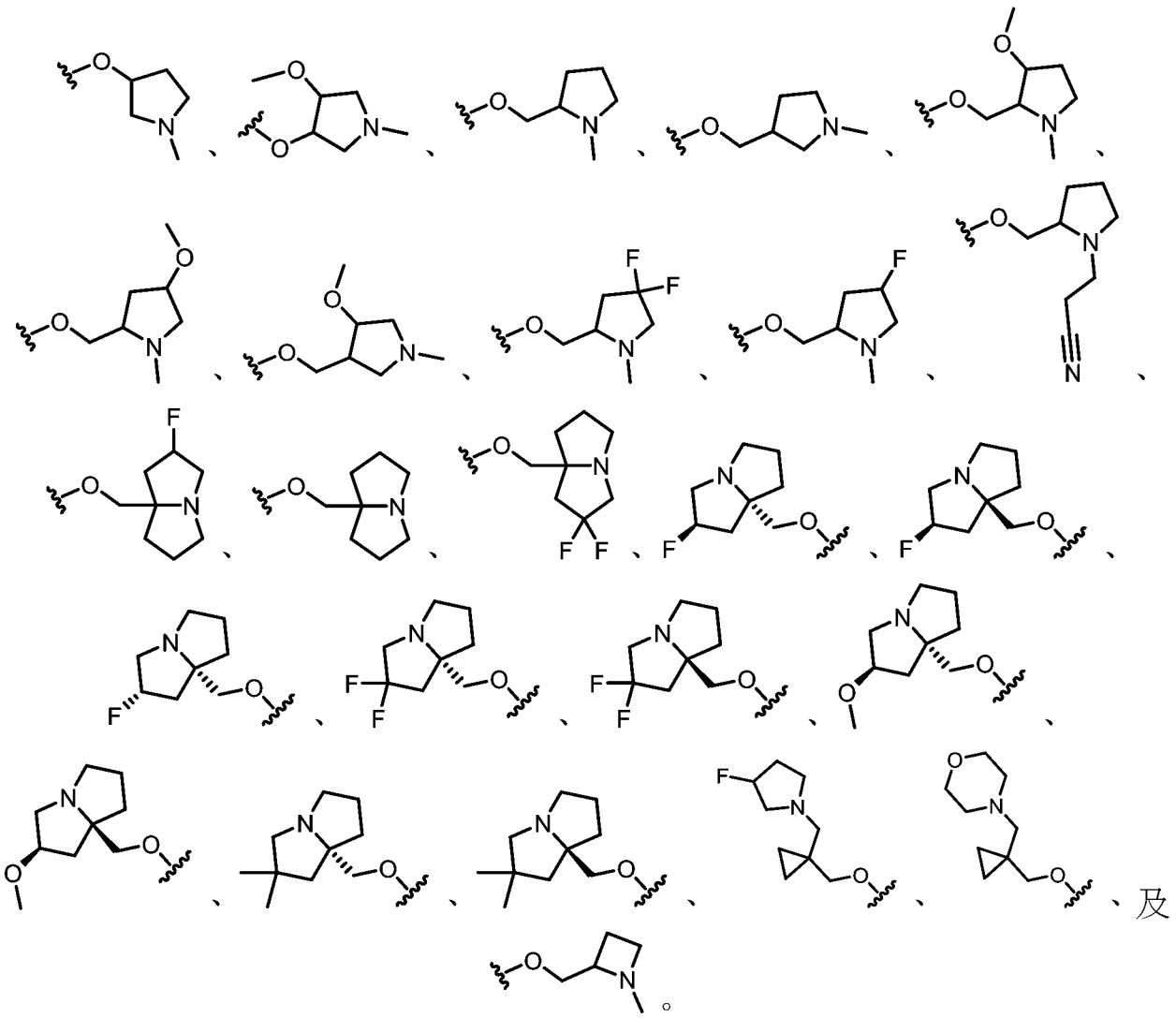
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

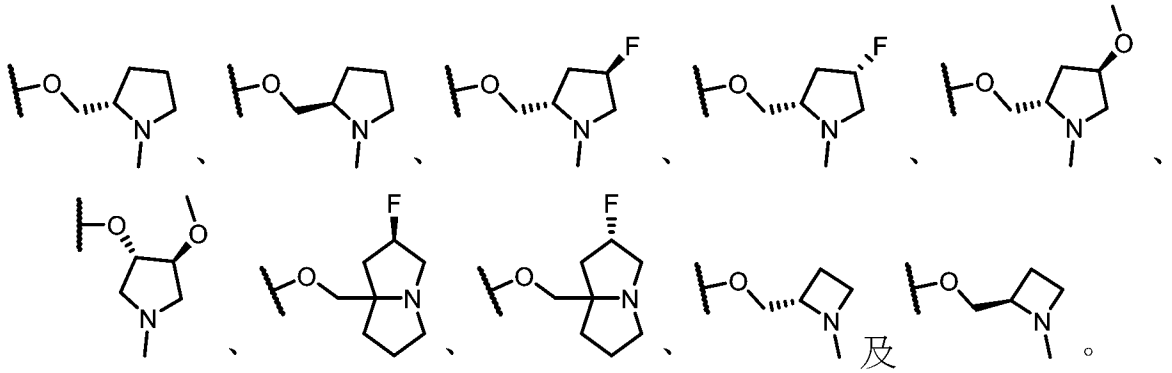
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0198】 在一些實施例中，R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-6員雜環。

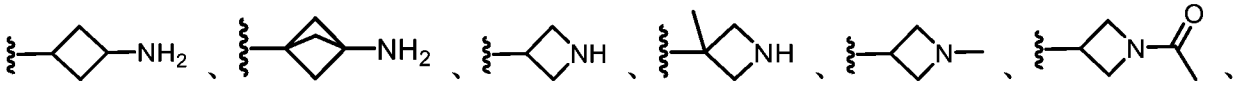
【0199】 在一些實施例中，$-OR^8$係選自：

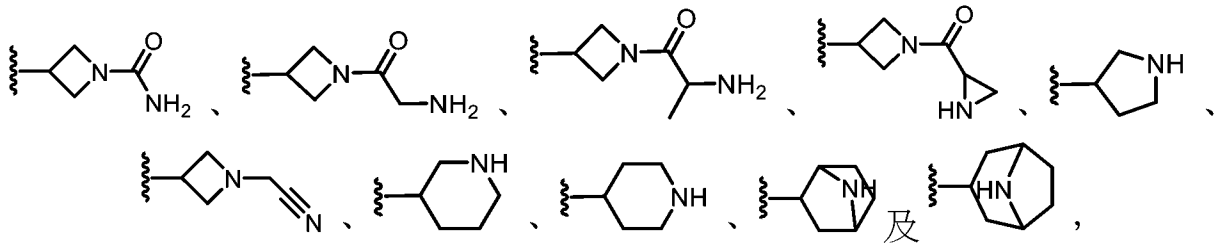


【0200】 在一些實施例中，-OR[8]係選自：



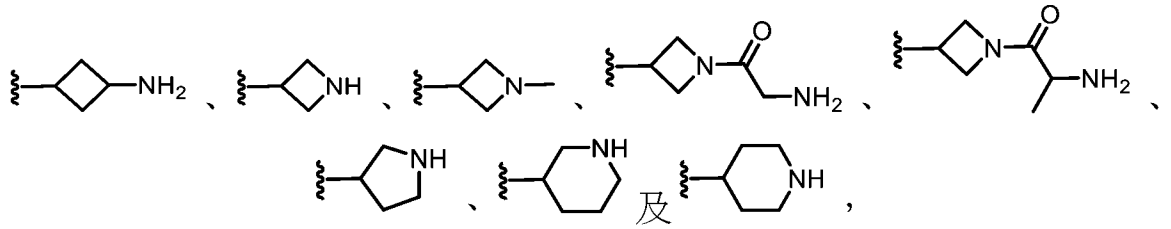
【0201】 在一些實施例中，R[3]係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R[10]取代。在一些實施例中，R[3]為未經取代或經一或多個R[10]取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，R[3]係選自：





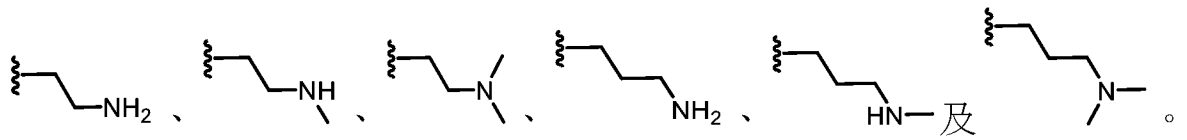
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0202】 在一些實施例中，R^3係選自：



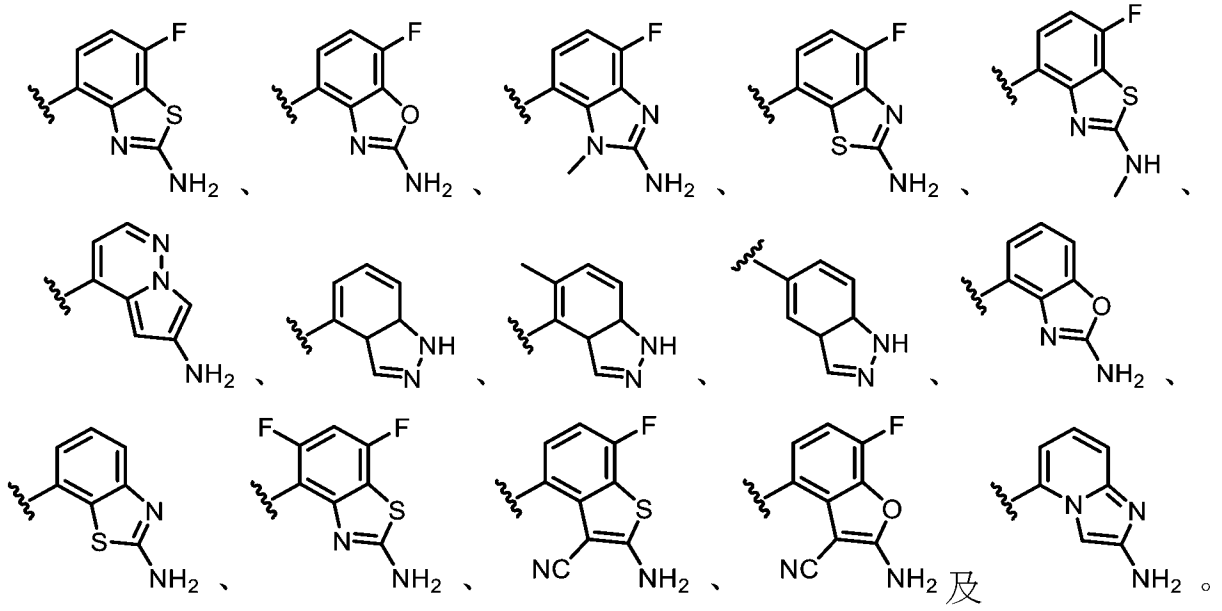
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0203】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$。在一些實施例中，R^3係選自：

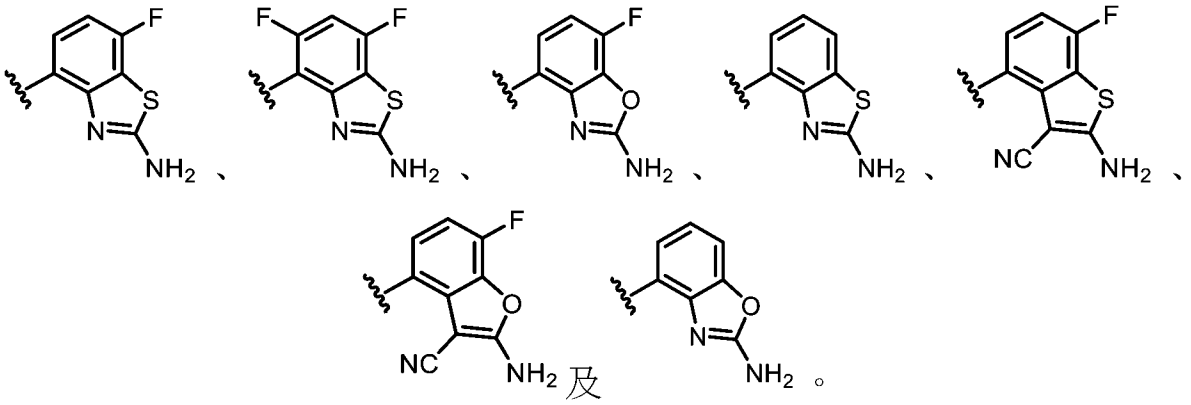


【0204】 在一些實施例中，R^3包括胺基部分(例如-NRR')。

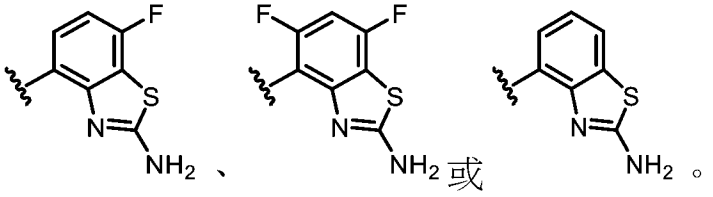
【0205】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0206】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0207】 在一些實施例中，R^6為：

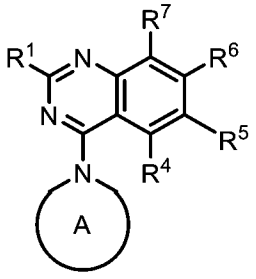


【0208】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0209】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0210】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0211】 在另一個態樣中，本揭示案提供根據式IB之化合物：



(IB)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^1、R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述；且環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。在一些實施例中，本揭示案提供式IB化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0212】 在一些實施例中，本揭示案提供式IB化合物，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

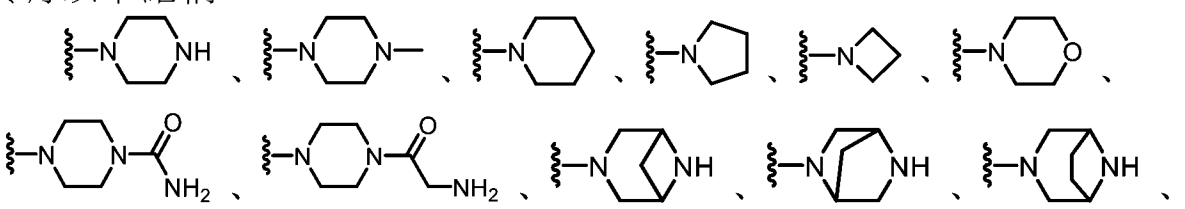
各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

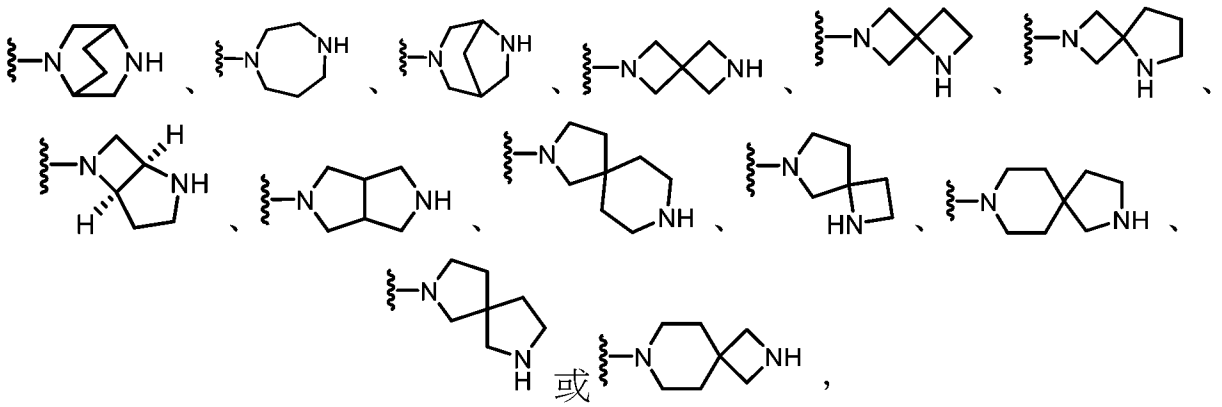
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

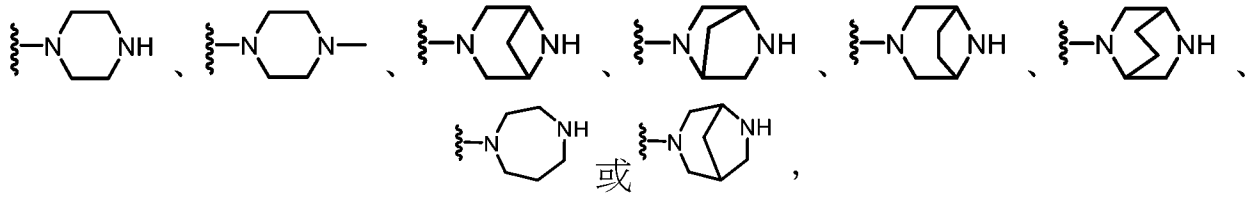
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0213】 在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之單環雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之多環雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，環A包括至少一個氮原子。在一些實施例中，環A具有以下結構：

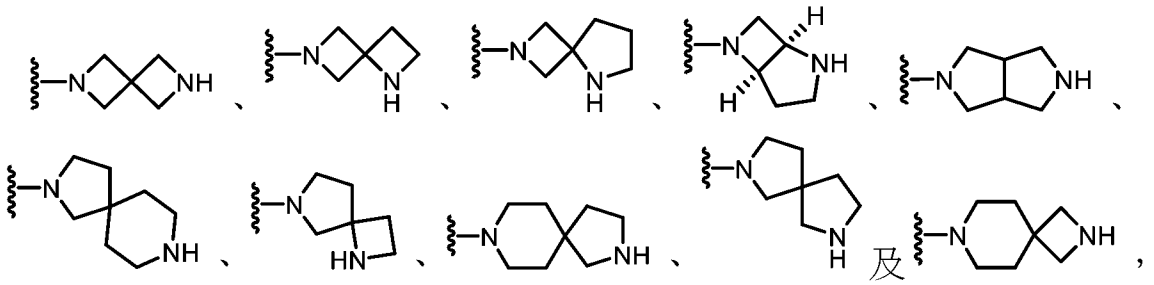




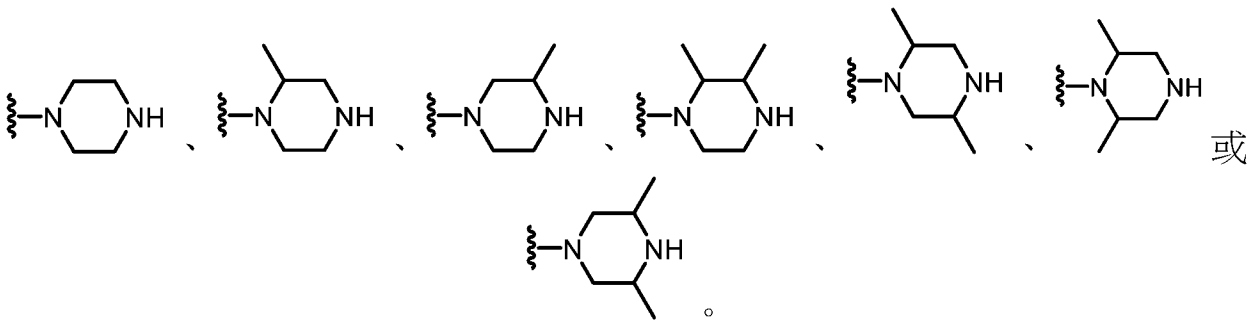
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



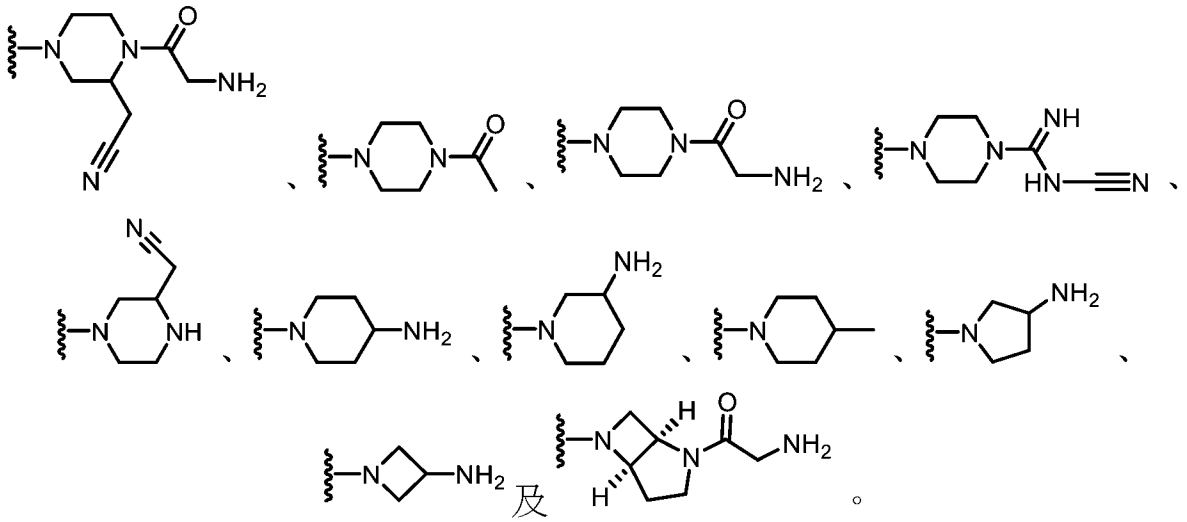
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



【0214】 在一些實施例中，環A具有以下結構：

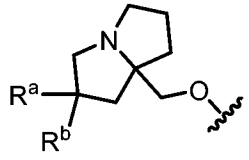


【0215】 在一些實施例中，環A為包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-10員雜環。在一些實施例中，環A為包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-6員雜環。

【0216】 在一些實施例中，R^1為H。

【0217】 在一些實施例中，R^1為-OR^8。在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之4-8員雜環。在一些實施例中，雜環包含一或多個R^{16}取代基。在一些實施例中，至少一個R^{16}為-OR^{12}，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為-OCH_3。

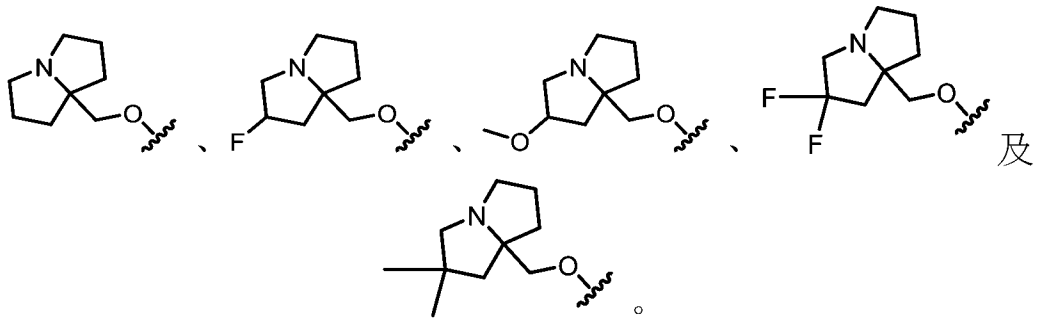
【0218】 在一些實施例中，R^1係選自：



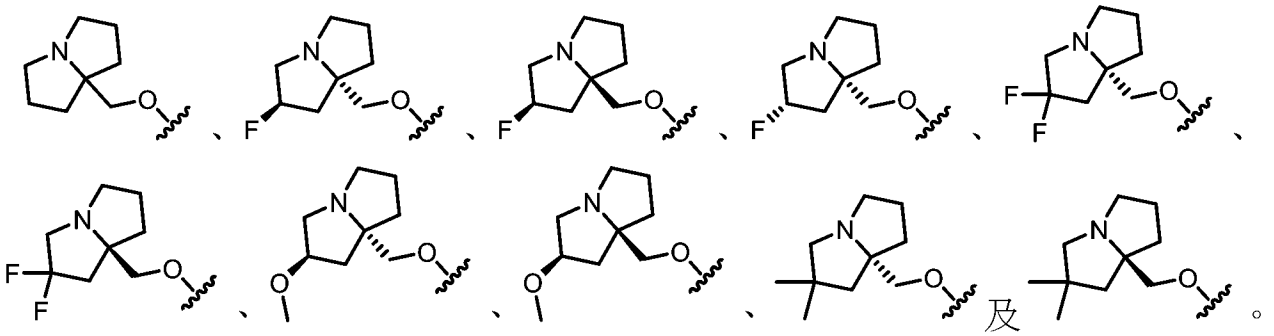
，

其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷

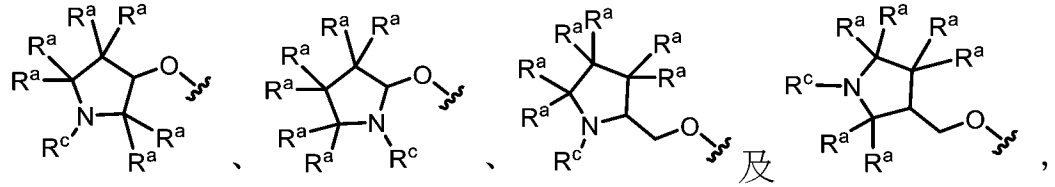
基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^1係選自：



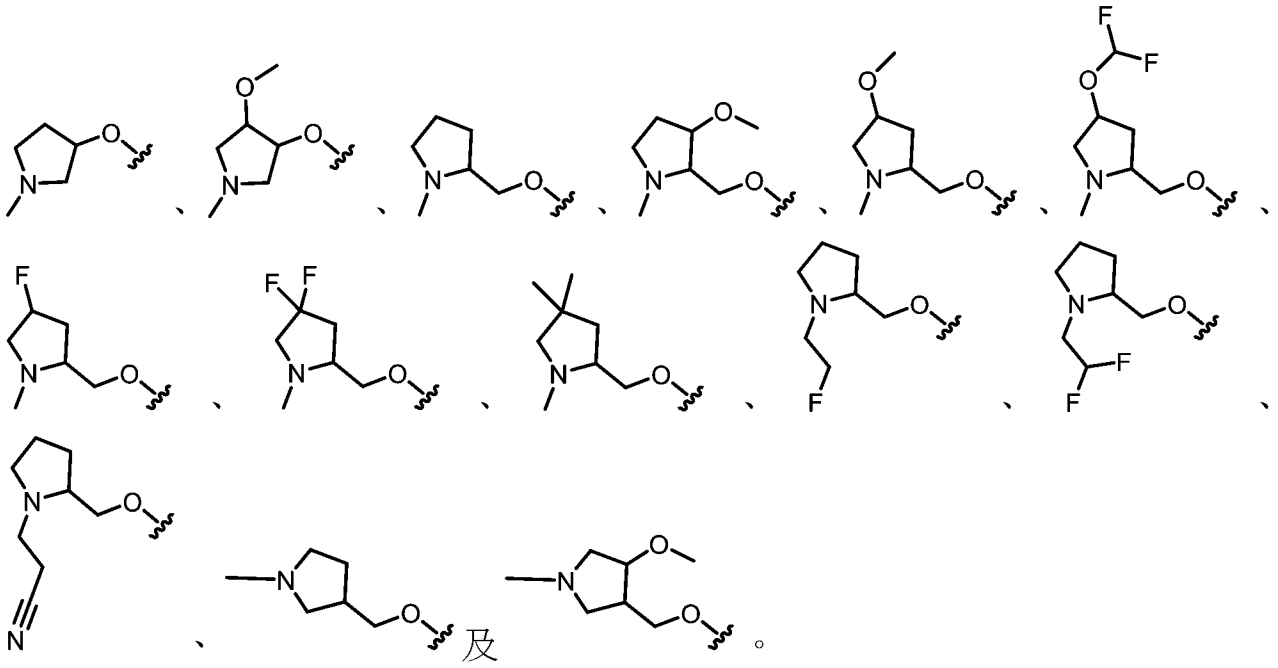
【0219】在一些實施例中，R^1係選自：



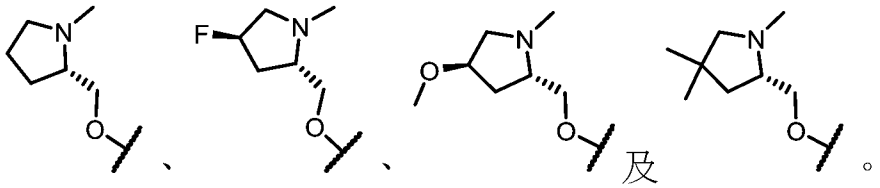
【0220】在一些實施例中，R^1係選自：



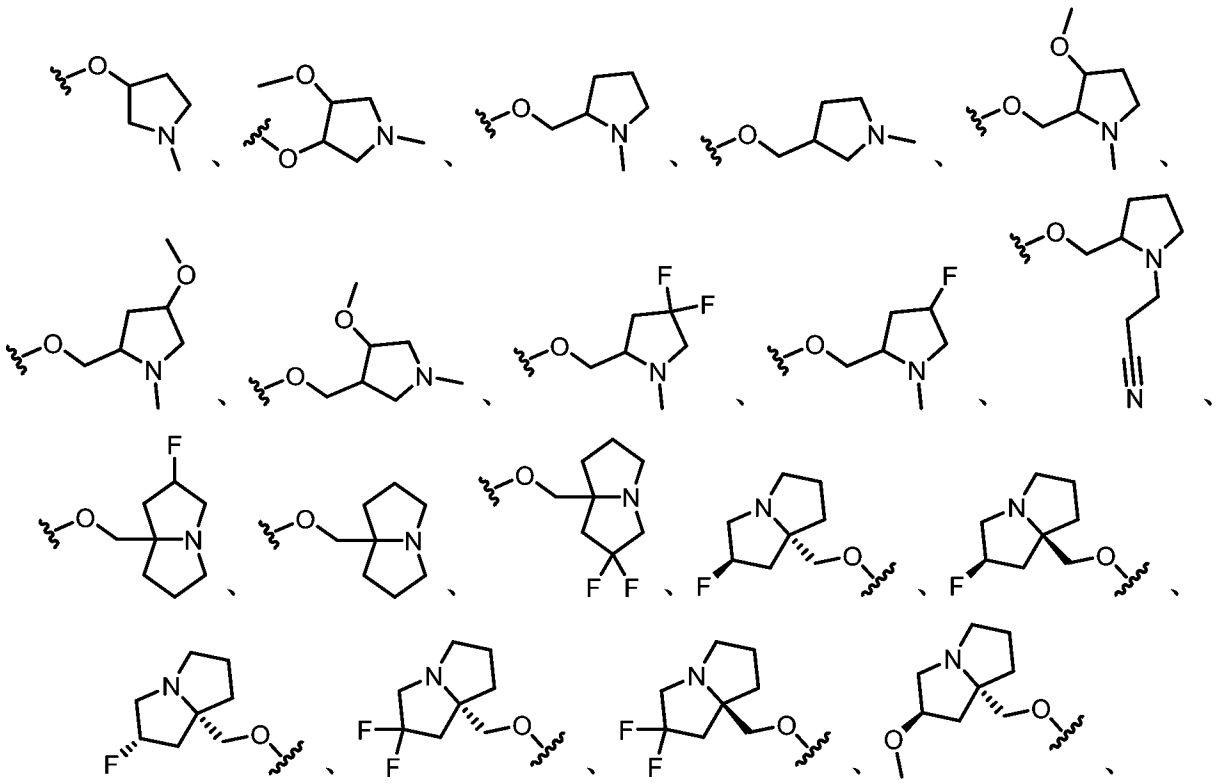
其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

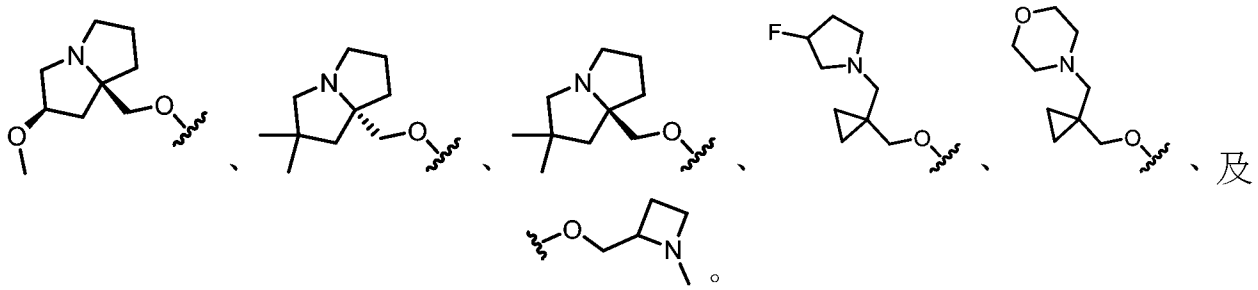


【0221】 在一些實施例中，R^1係選自：

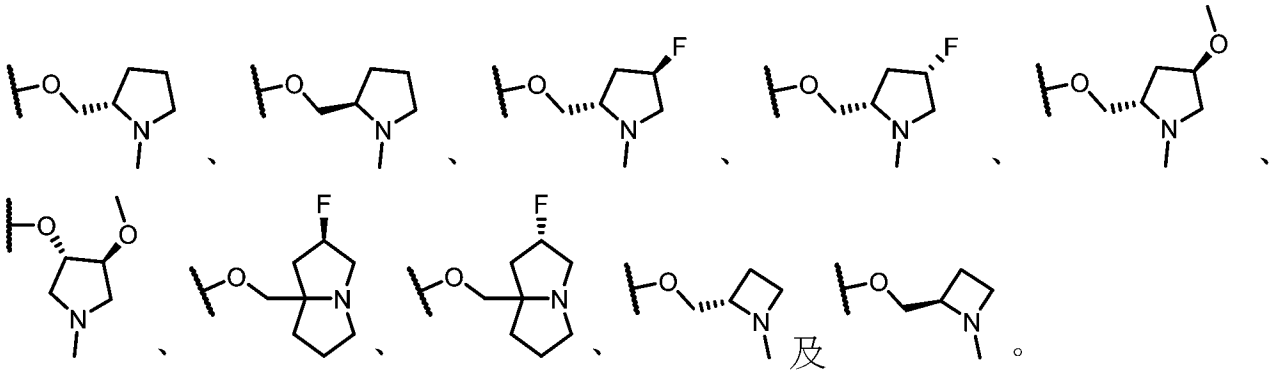


【0222】 在一些實施例中，R^1係選自：

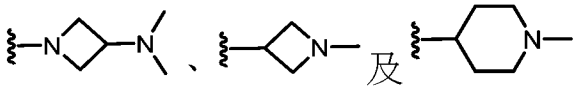




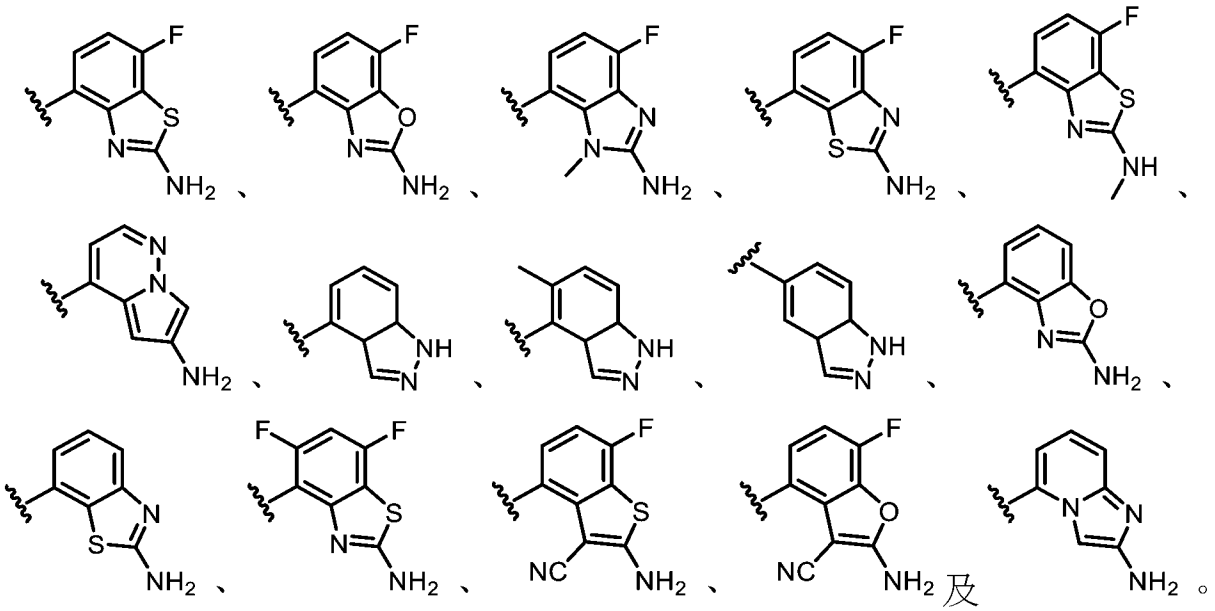
【0223】 在一些實施例中，R^1係選自：



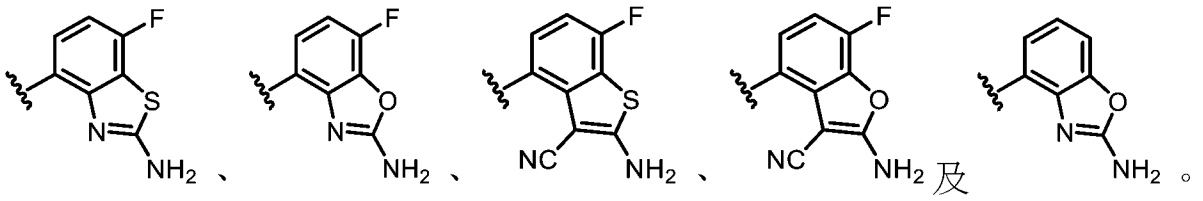
【0224】 在一些實施例中，R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。在一些實施例中，R^1係選自：



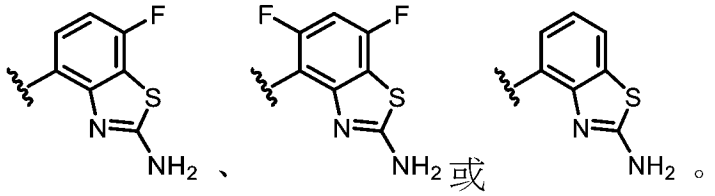
【0225】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0226】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0227】 在一些實施例中，R^6為：

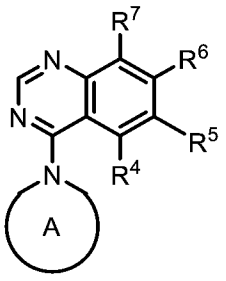


【0228】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0229】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0230】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0231】 在一些實施例中，本揭示案提供根據式IB1之化合物：



(IB1)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述；且環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。在一些實施例中，本揭示案提供式IB1化合物或其鹽(例如醫藥

學上可接受之鹽)。

【0232】 在一些實施例中，本揭示案提供式IB1化合物，其中：

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

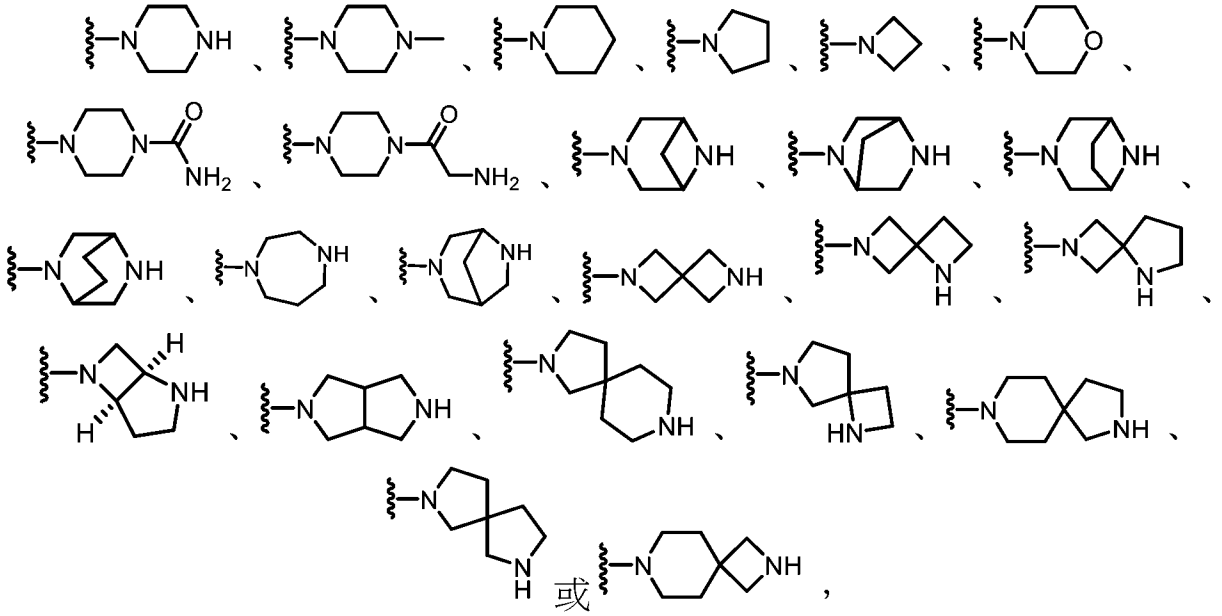
各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

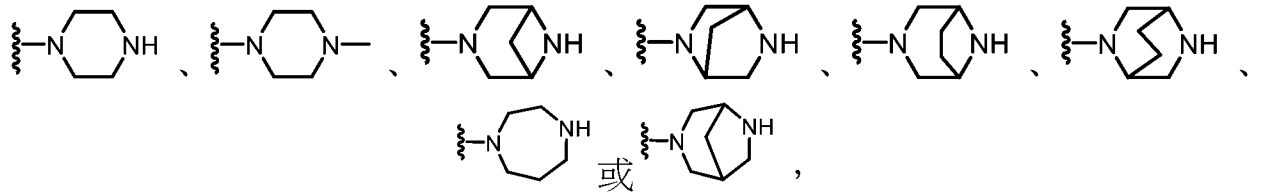
各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

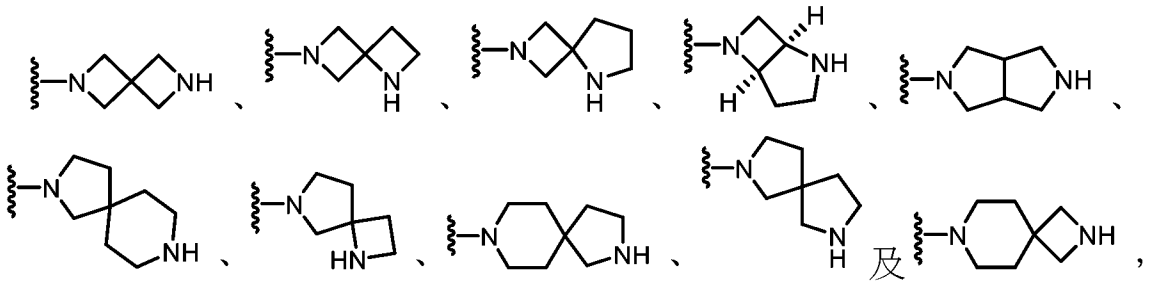
【0233】在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之單環雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之多環雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，環A包括至少一個氮原子。在一些實施例中，環A具有以下結構：



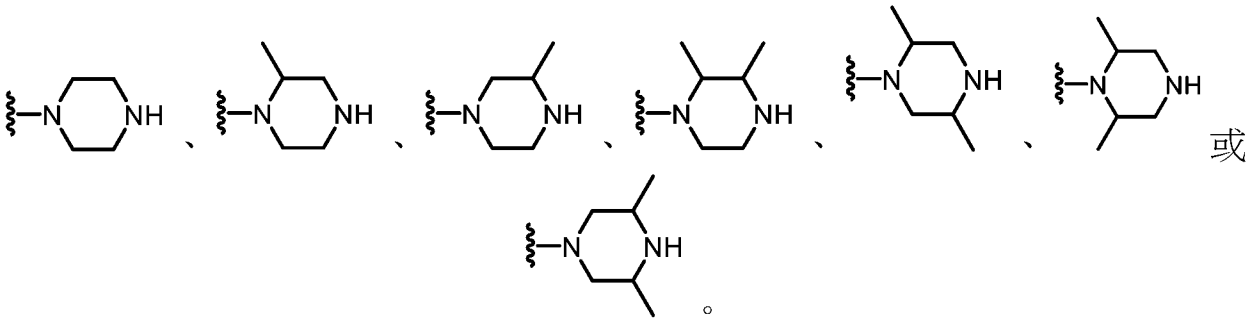
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



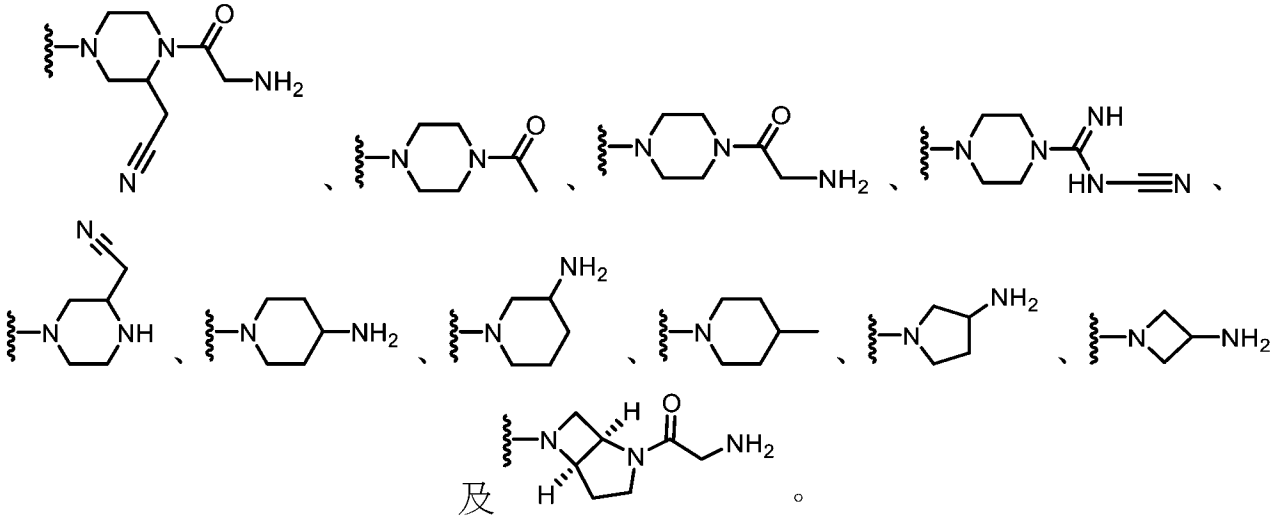
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：

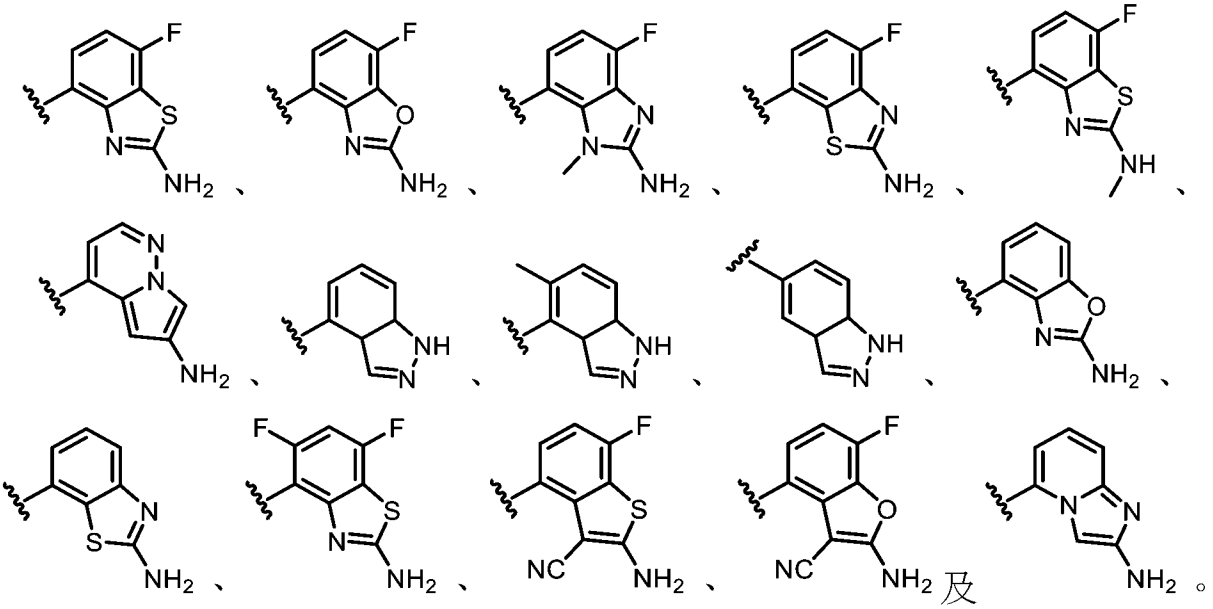


【0234】在一些實施例中，環A具有以下結構：

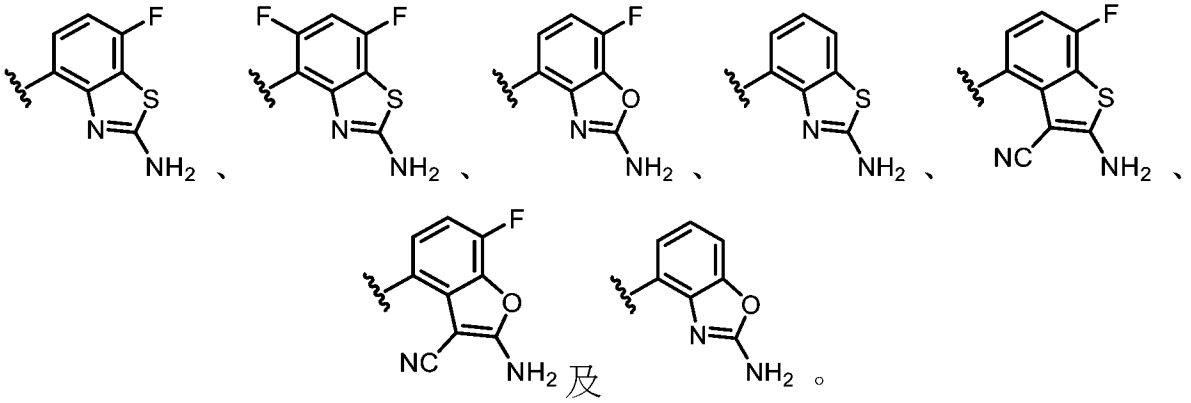


【0235】在一些實施例中，環A為包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-10員雜環。在一些實施例中，環A為包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-6員雜環。

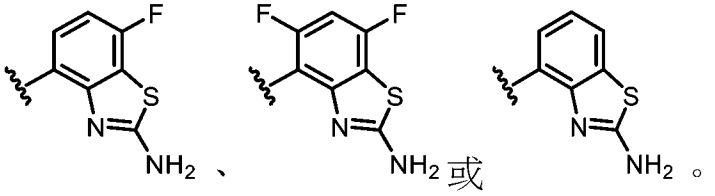
【0236】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0237】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0238】 在一些實施例中，R^6為：



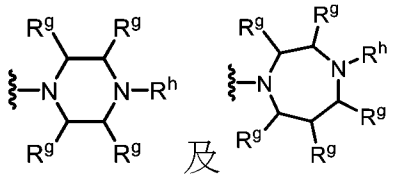
【0239】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0240】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0241】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或

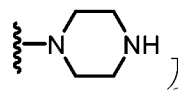
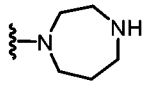
F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0242】 在一些實施例中，(i)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之哌嗪或二氮雜環庚烷。在一些實施例中，(ii) R^7為鹵素。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，環A係選自：

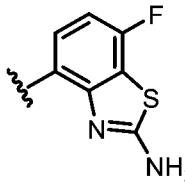

及

，

其中各R^g係獨立地選自H及C_{1-6}烷基且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，至少一個R^g為C_{1-6}烷基，諸如C_1烷基。在一些實施例中，R^h為H。在一些實施例中，環A為未經取代之哌嗪或二氮雜環庚烷。在一些實施例中，環A係選自：

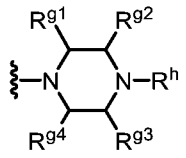

及

。

【0243】 在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^5係選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，該碳環或C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^6為：


。

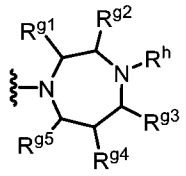
【0244】 在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之哌嗪。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之二氮雜環庚烷。

【0245】 在一些實施例中，(i)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統。在一些實施例中，(ii) R^7為鹵素。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，環A係選自：



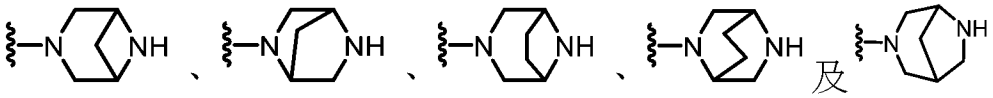
，

其中(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且其中不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之至少一者為C_{1-6}烷基，諸如C_1烷基。在一些實施例中，R^h為H。在一些實施例中，環A係選自：



，

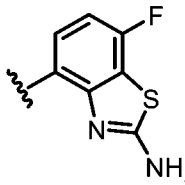
其中R^{g2}及R^{g4}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環；R^{g1}、R^{g3}及R^{g5}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，R^{g1}、R^{g3}及R^{g5}中之至少一者為C_{1-6}烷基，諸如C_1烷基。在一些實施例中，R^h為H。在一些實施例中，R^h為-C(O)NH_2。在一些實施例中，環A係選自：



及

。

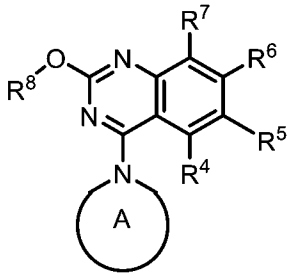
【0246】 在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^5係選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，該碳環或C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^6為：



。

【0247】 在一些實施例中，(i)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統；(ii) R^7為鹵素；及(iii) R^4為H。

【0248】 在一些實施例中，本揭示案提供根據式IB2之化合物：



(IB2)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述；且環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。在一些實施例中，本揭示案提供式IB2化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0249】 在一些實施例中，本揭示案提供式IB2化合物，其中：

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

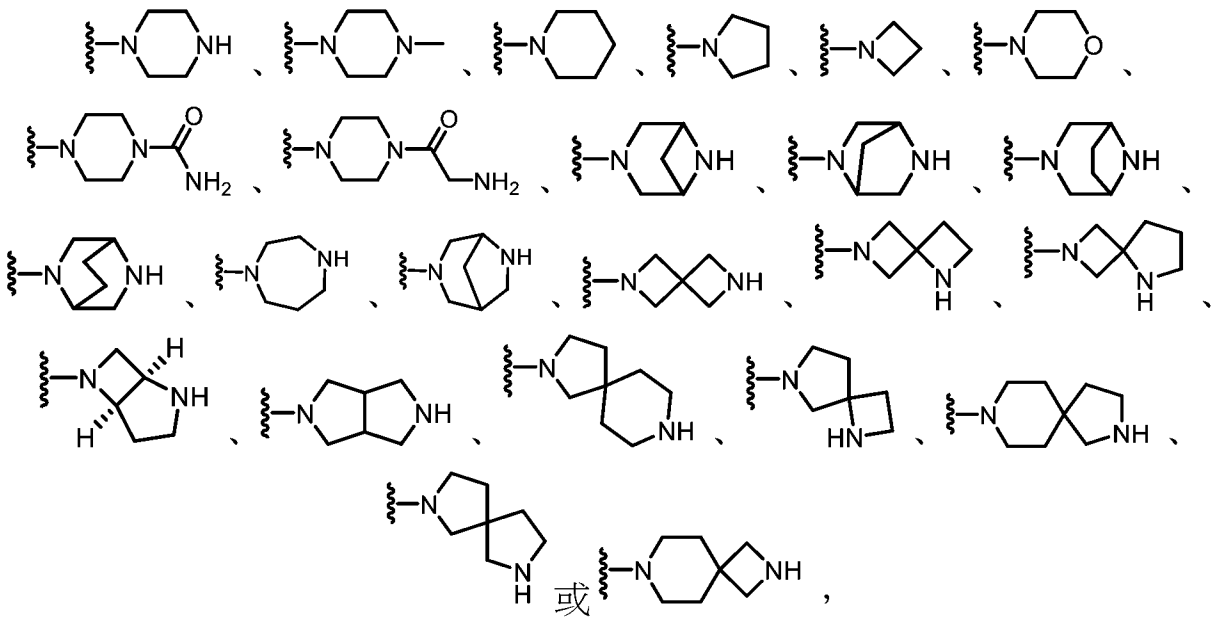
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

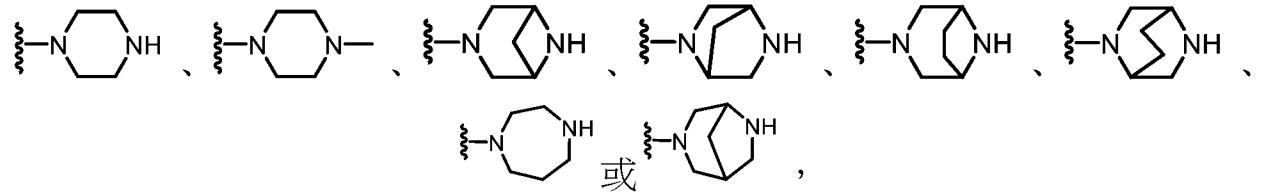
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0250】 在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之單環雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之多

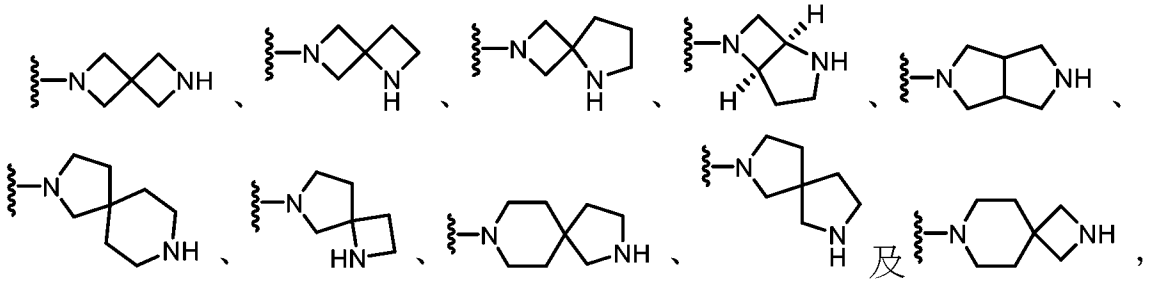
環雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環。在一些實施例中，環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，環A包括至少一個氮原子。在一些實施例中，環A具有以下結構：



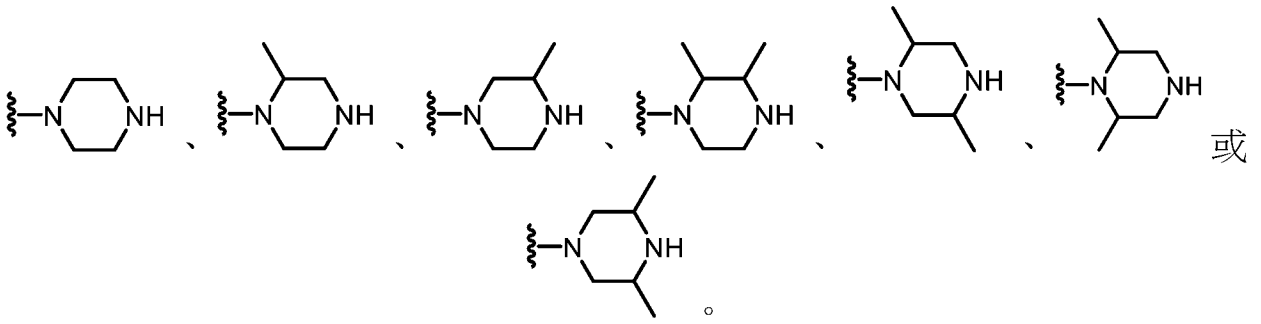
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



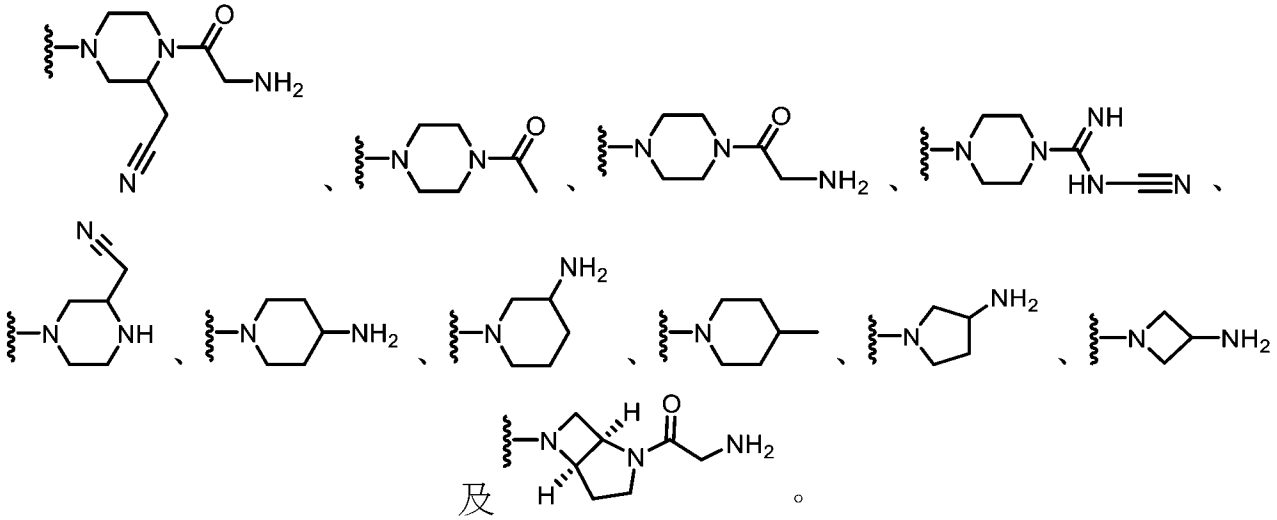
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，環A具有以下結構：



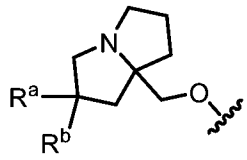
【0251】 在一些實施例中，環A具有以下結構：



【0252】 在一些實施例中，環A為包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-10員雜環。在一些實施例中，環A為包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-6員雜環。

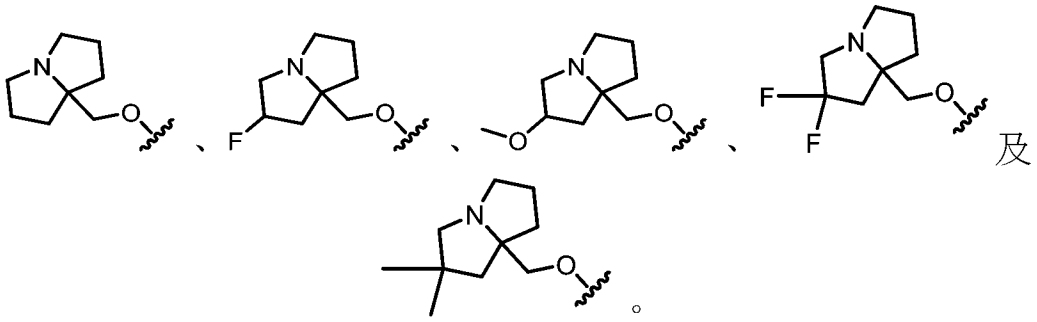
【0253】 在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之4-8員雜環。在一些實施例中，R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-6員雜環。在一些實施例中，雜環包含一或多個R^{16}取代基。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OR^{12}$，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OCH_3$。

【0254】 在一些實施例中，-OR^8係選自：



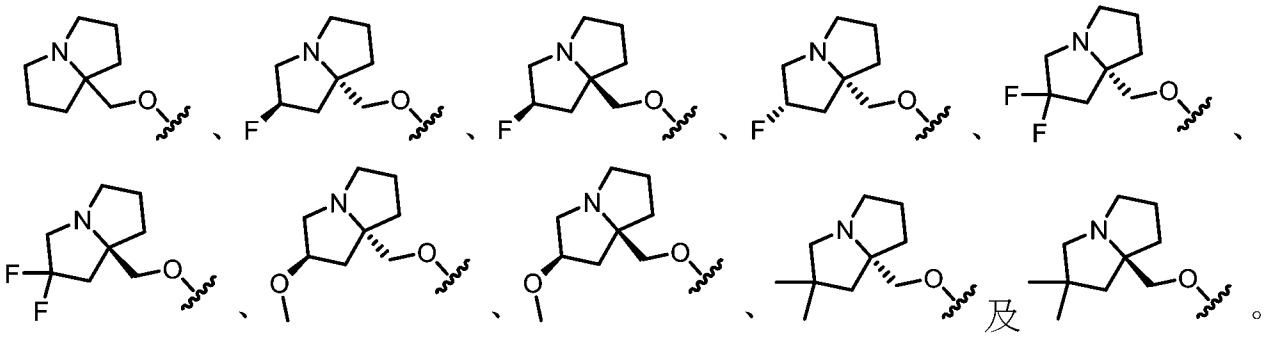
，

其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，-OR^8係選自：



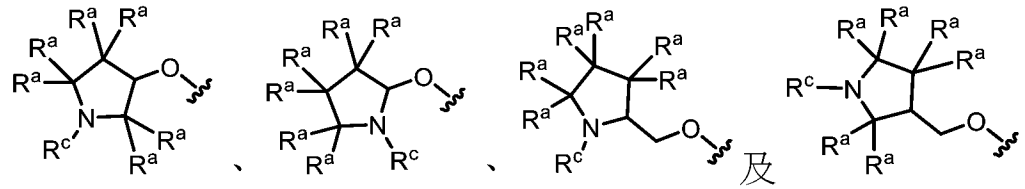
。

【0255】 在一些實施例中，-OR^8係選自：



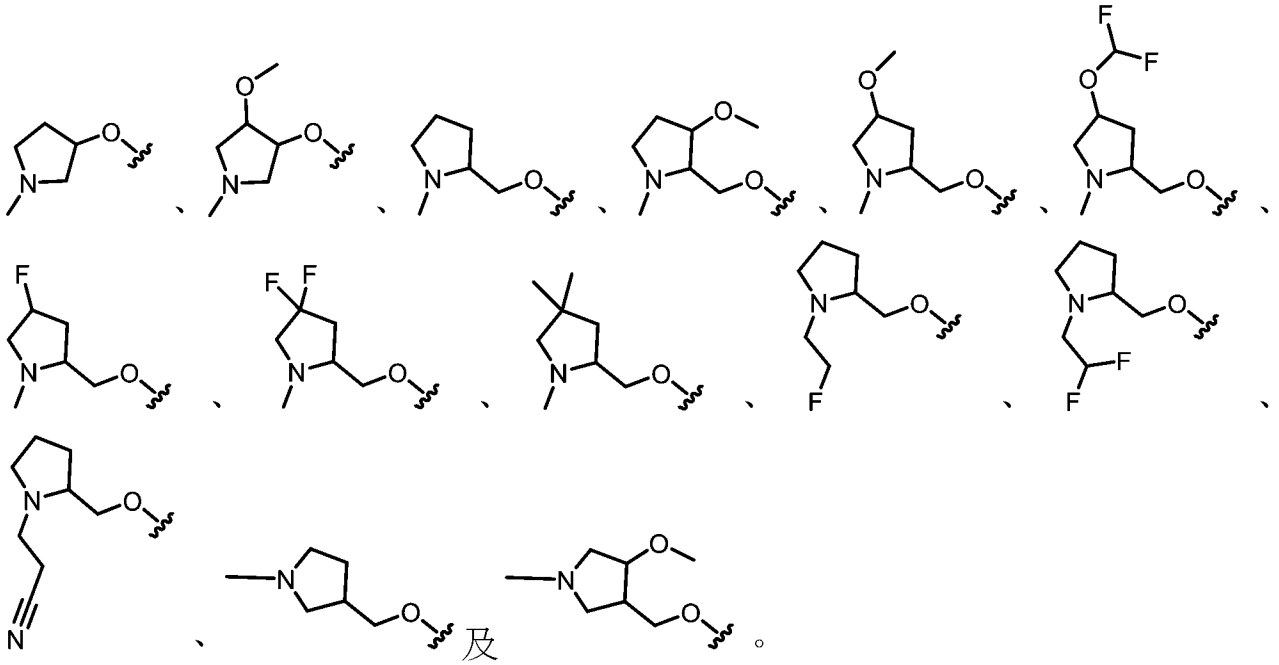
。

【0256】 在一些實施例中，-OR^8係選自：

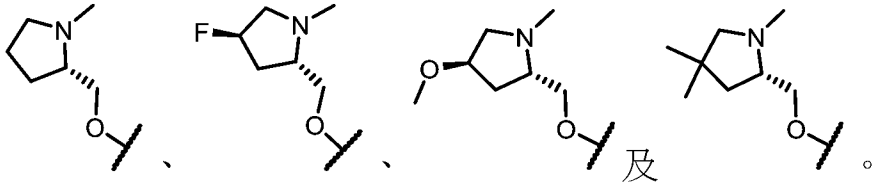


，

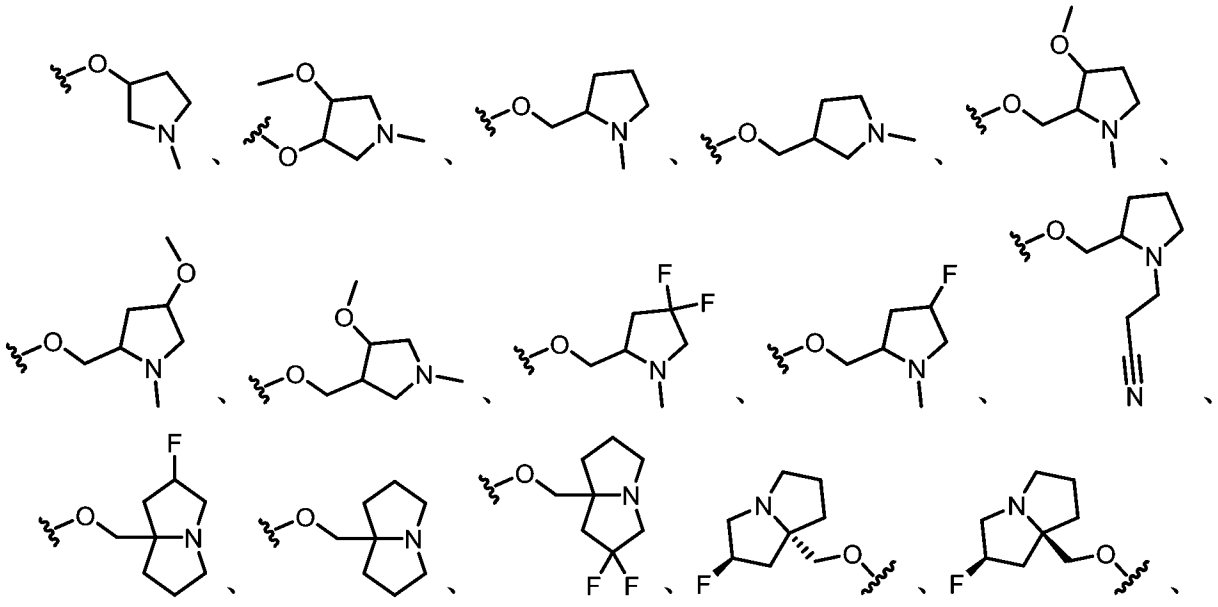
其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，$-OR^8$係選自：

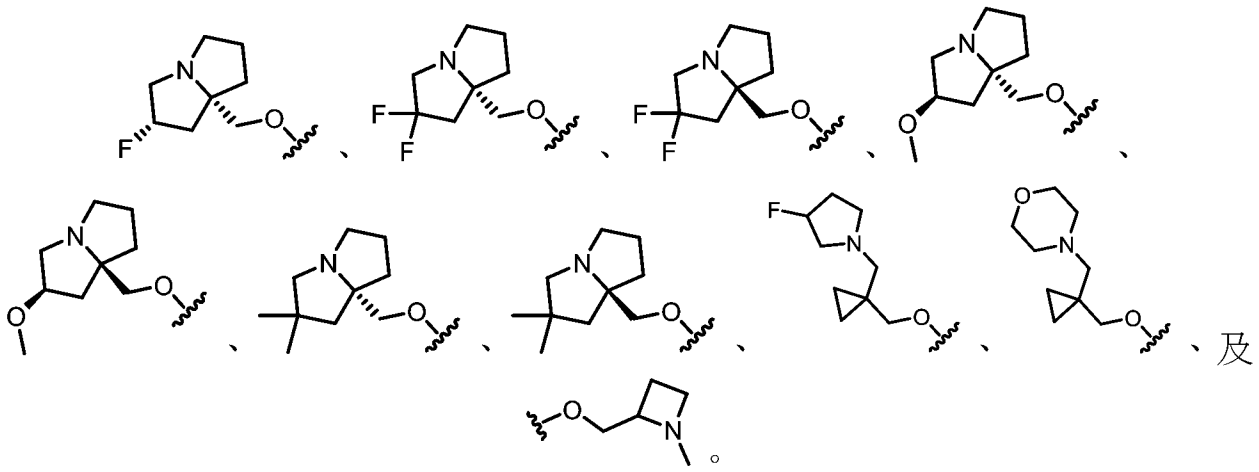


【0257】在一些實施例中，$-OR^8$係選自：

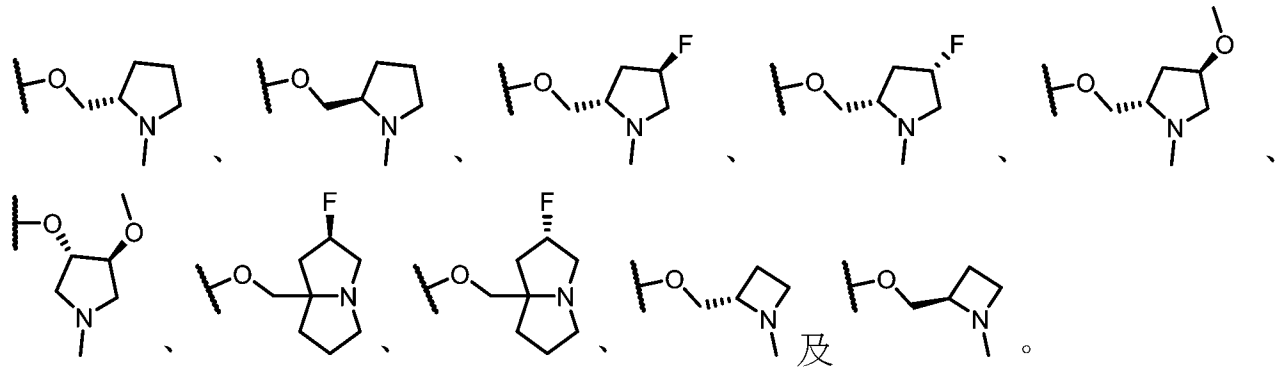


【0258】在一些實施例中，$-OR^8$係選自：

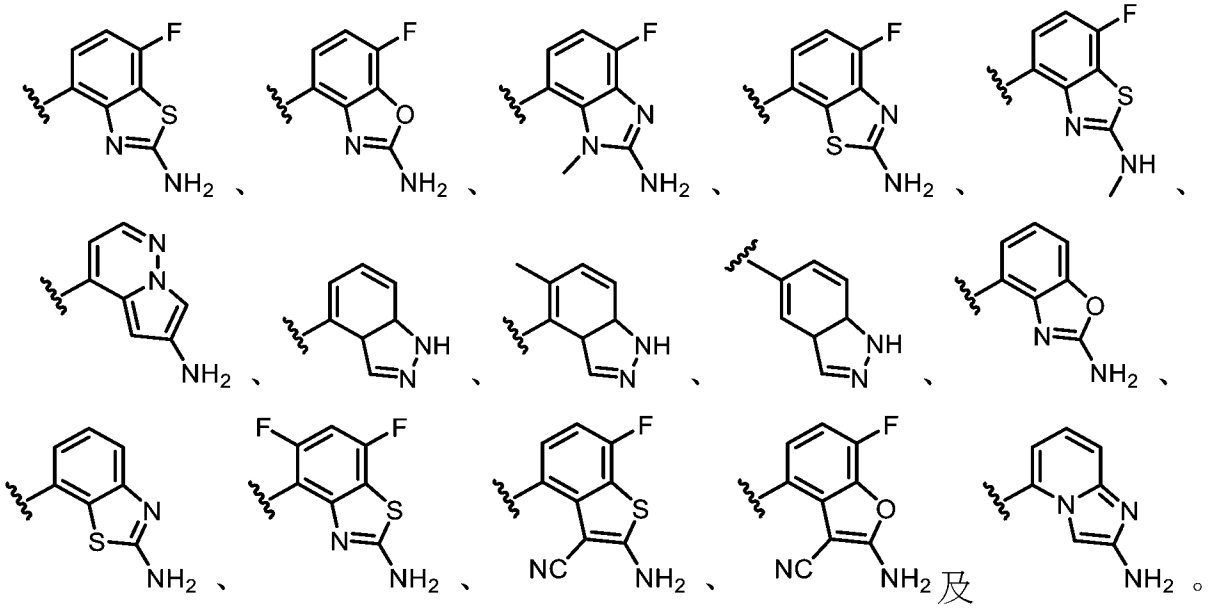




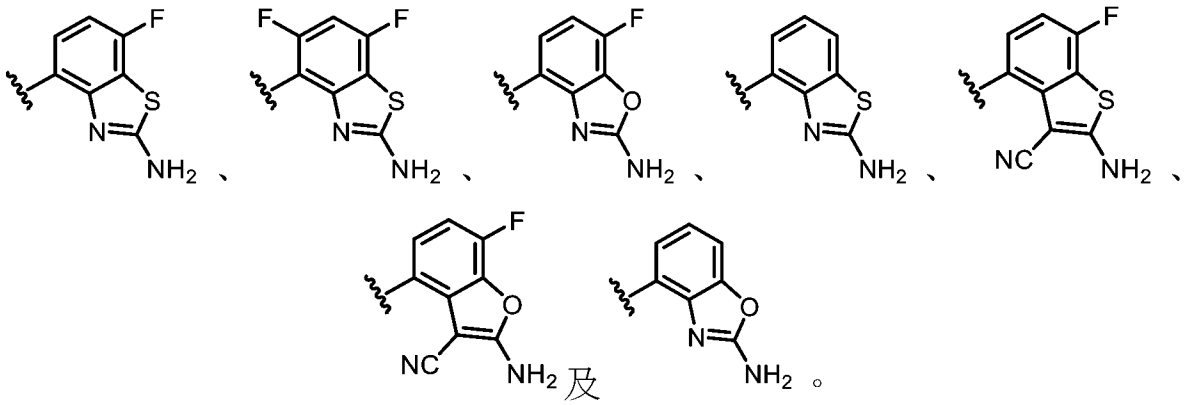
【0259】在一些實施例中，-OR^{8}係選自：



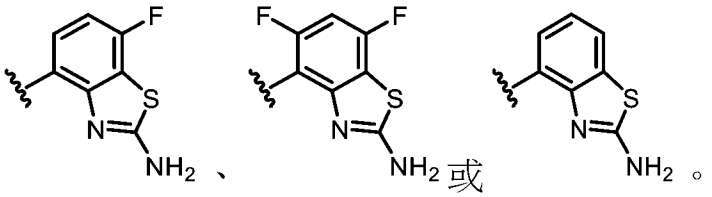
【0260】在一些實施例中，R^{6}係選自：



【0261】在一些實施例中，R^{6}係選自：



【0262】 在一些實施例中，R^6為：

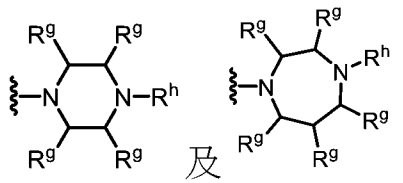


【0263】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0264】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0265】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0266】 在一些實施例中，(i)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之哌嗪或二氮雜環庚烷。在一些實施例中，(ii) R^7為鹵素。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，環A係選自：

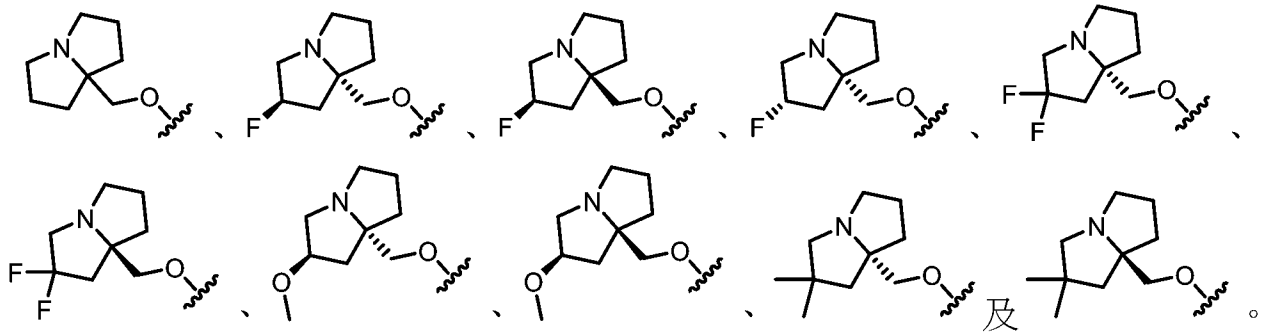


其中各R^g係獨立地選自H及C_{1-6}烷基且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，至少一個R^g為C_{1-6}烷基，諸如C_1烷基。在一些實施例中，R^h為H。在一些實施例中，環A係選自：


及

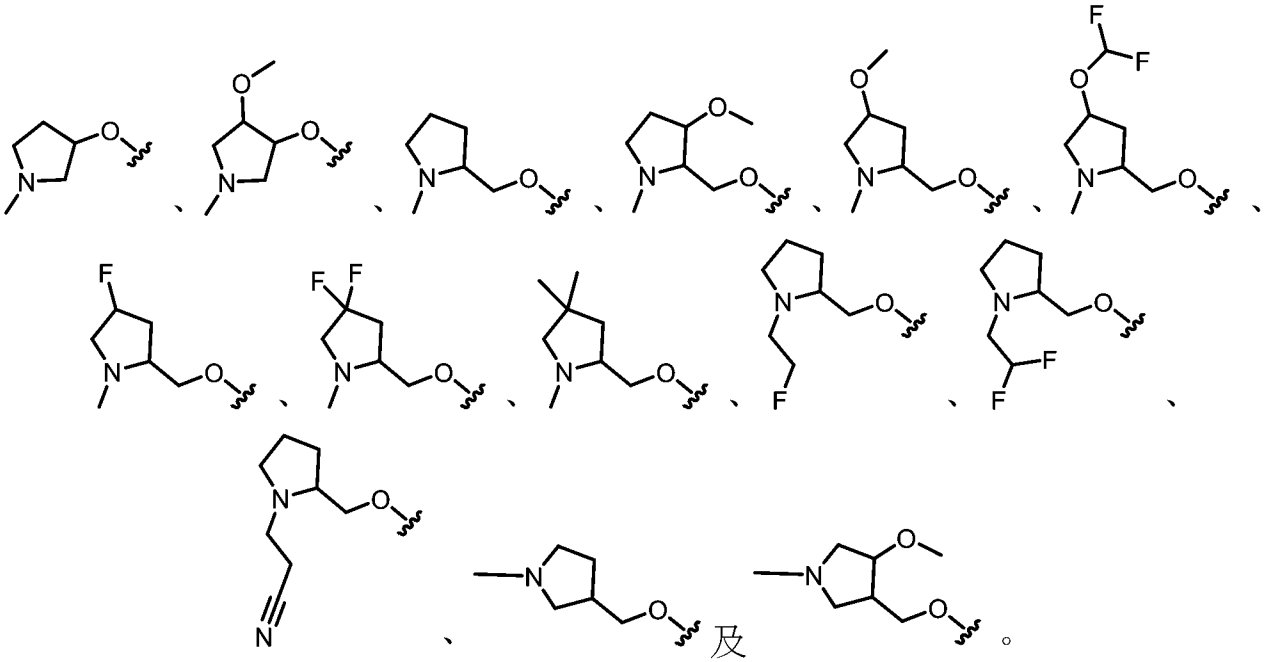
。

【0267】 在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，-OR^8係選自：


及

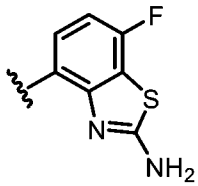
。

【0268】 在一些實施例中，-OR^8係選自：


及

。

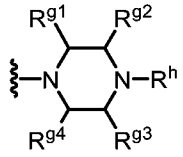
【0269】 在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^5係選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，該碳環或C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^6為：



。

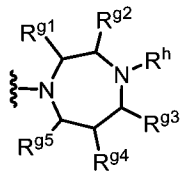
【0270】 在一些實施例中，(i) R^8為烷基雜環；及(ii)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之哌嗪。在一些實施例中，(i) R^8為烷基雜環；及(ii)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之二氮雜環庚烷。在一些實施例中，(i) R^8為烷基雜環；及(ii)環A為未經取代之哌嗪或二氮雜環庚烷。

【0271】 在一些實施例中，(i)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統。在一些實施例中，(ii) R^7為鹵素。在一些實施例中，(iii) R^4為H。在一些實施例中，環A係選自：



，

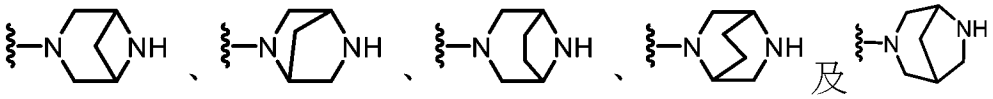
其中(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且其中不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之至少一者為C_{1-6}烷基，諸如C_1烷基。在一些實施例中，R^h為H。在一些實施例中，環A係選自：



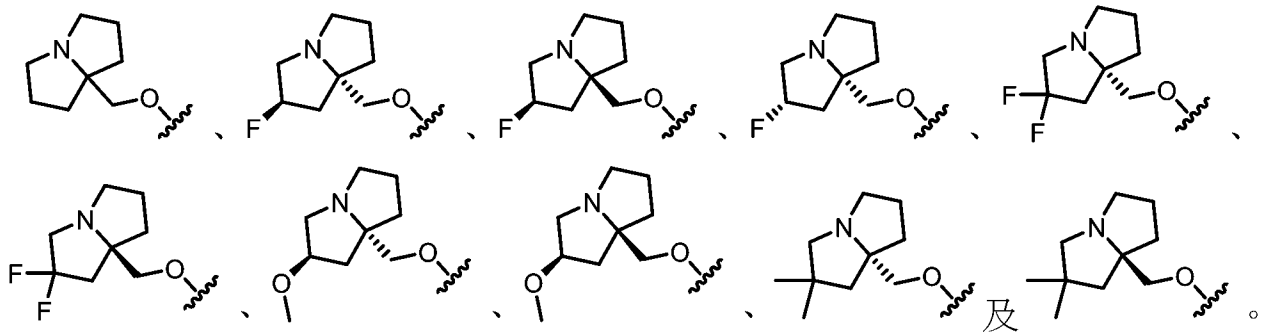
，

其中R^{g2}及R^{g4}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環；R^{g1}、R^{g3}及R^{g5}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，R^{g1}、R^{g3}及R^{g5}中之至少一者為C_{1-6}

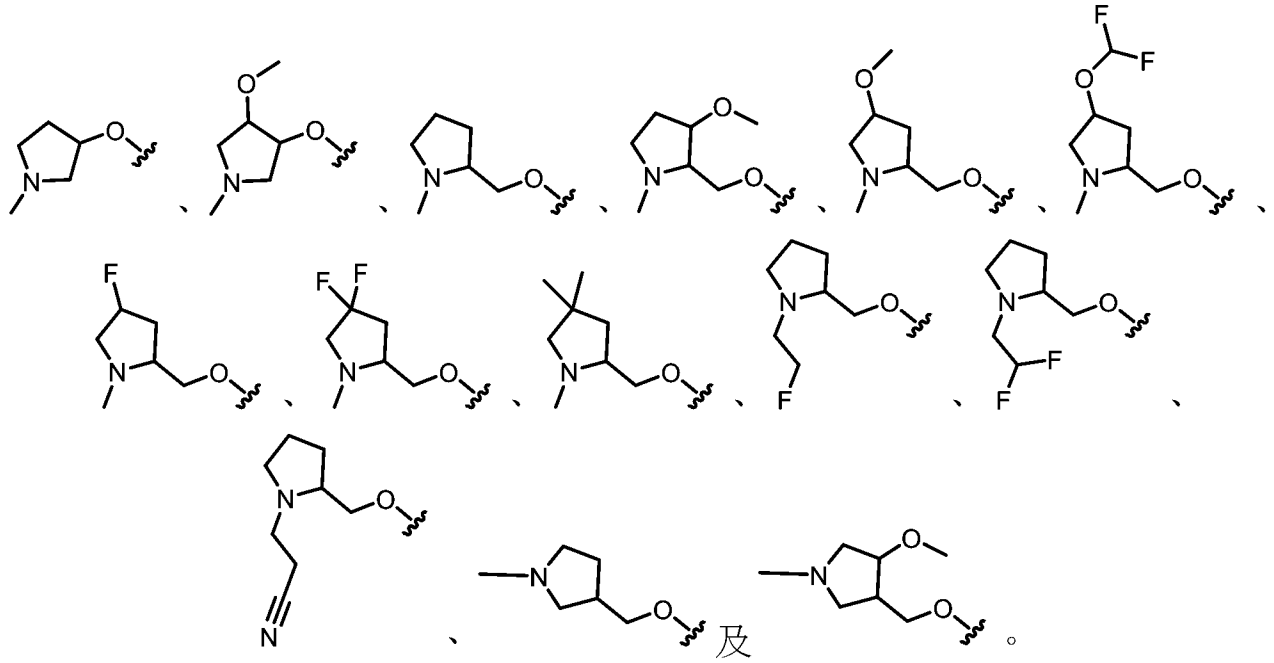
烷基，諸如C_1烷基。在一些實施例中，R^h為H。在一些實施例中，R^h為-$C(O)NH_2$。在一些實施例中，環A係選自：



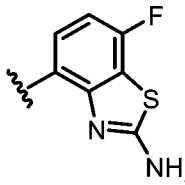
【0272】在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，-OR^8係選自：



【0273】在一些實施例中，-OR^8係選自：

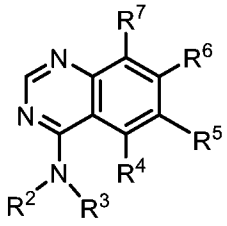


【0274】在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^5係選自鹵素、-CN、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，該碳環或C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^6為：



【0275】 在一些實施例中，(i) R^8為烷基雜環；(ii)環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統；(iii) R^7為鹵素；及(iv) R^4為H。

【0276】 在另一個態樣中，本揭示案提供根據式IC之化合物：



(IC)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述。在一些實施例中，本揭示案提供式IC化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0277】 在一些實施例中，本揭示案提供式IC化合物，其中：

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中

任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN及H；

各R^9係獨立地選自$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及$-OR^{17}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

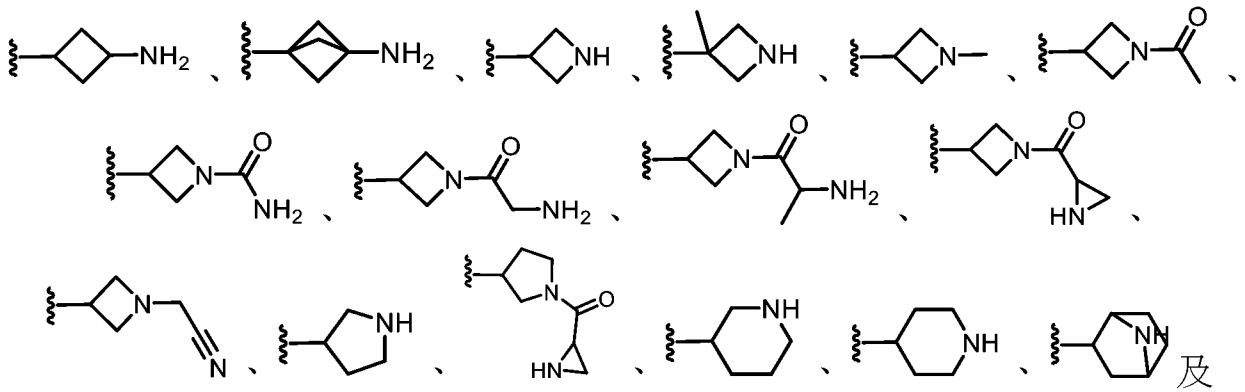
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

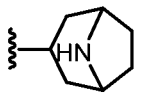
【0278】 在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為3-6員碳環。在一些實施例中，R^2為環丙基。

【0279】 在一些實施例中，R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環碳環。在一些實施例中，R^3為單環碳環。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之碳環。

【0280】 在一些實施例中，R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環雜環。在一些實施例中，R^3為單環雜環。在一些實施例中，雜環包括一或多個氮原子。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之雜環。

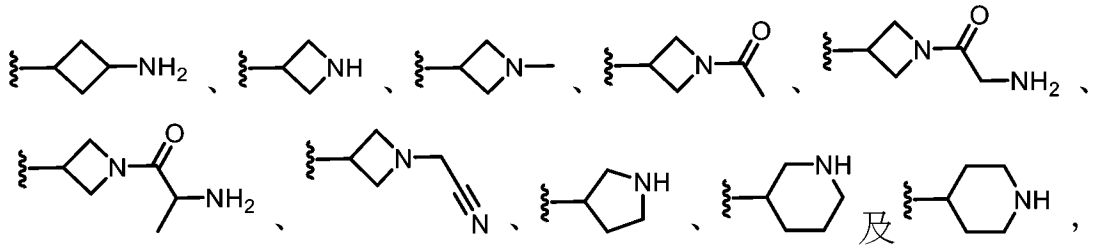
【0281】 在一些實施例中，R^3係選自：


及



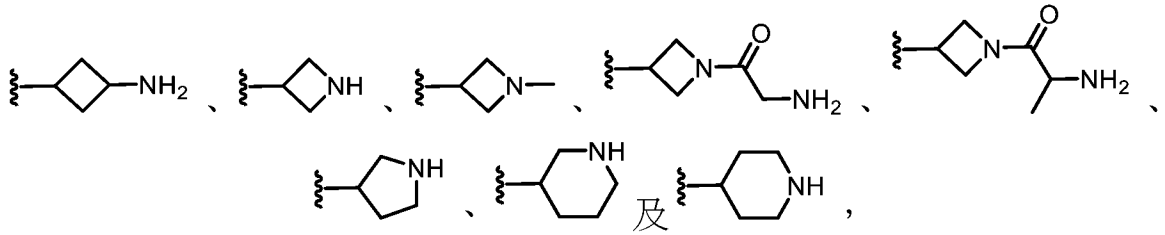
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0282】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

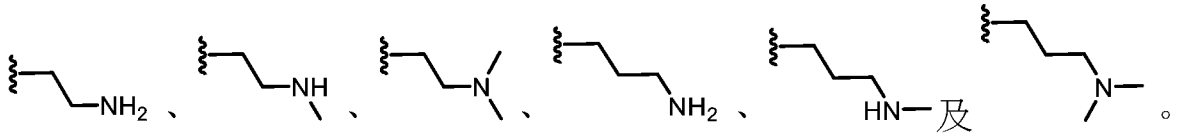
【0283】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0284】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

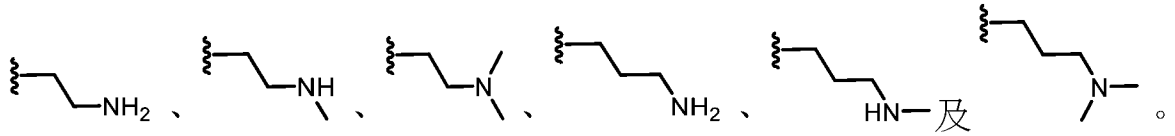
【0285】 在一些實施例中，R^3係選自：



【0286】 在一些實施例中，R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，胺基部分為雜環之組分。在一些實施例中，胺基部分附接至碳環或雜環。在一些實施例中，胺基部分為一級胺(例如-NH_2)。在一些實施例中，胺基部分為二級胺(例如-NHR)。

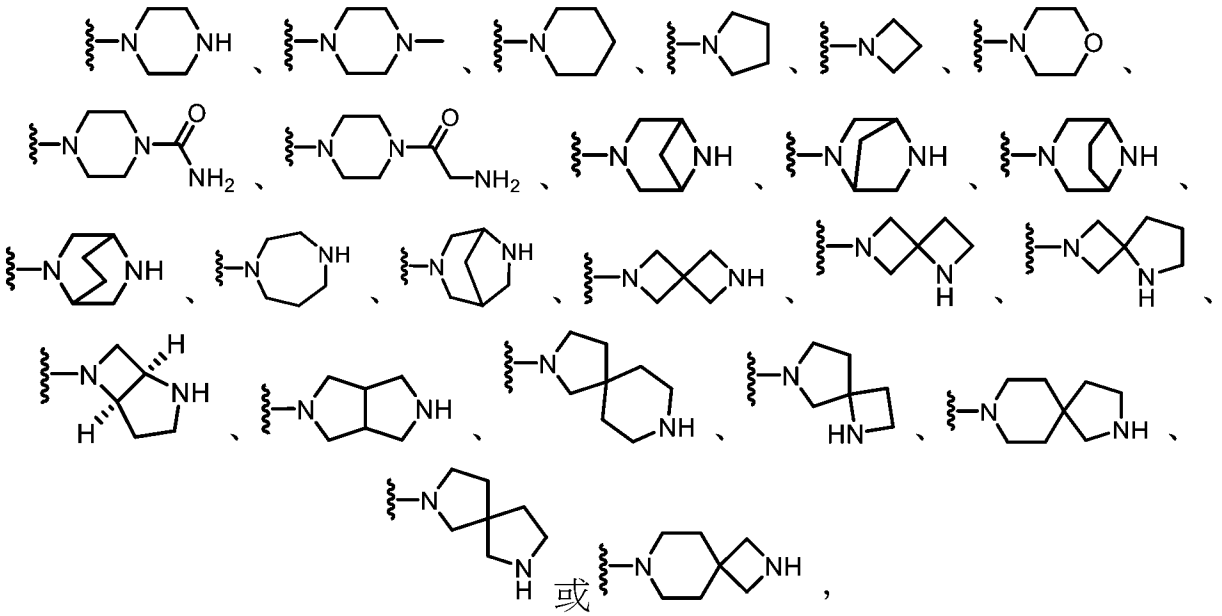
【0287】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷

基。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{17})_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自：

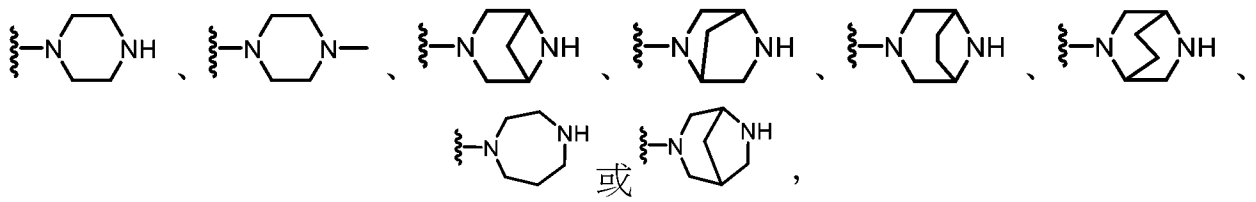


【0288】 在一些實施例中，R^2或R^3包括胺基部分(例如-NRR')。

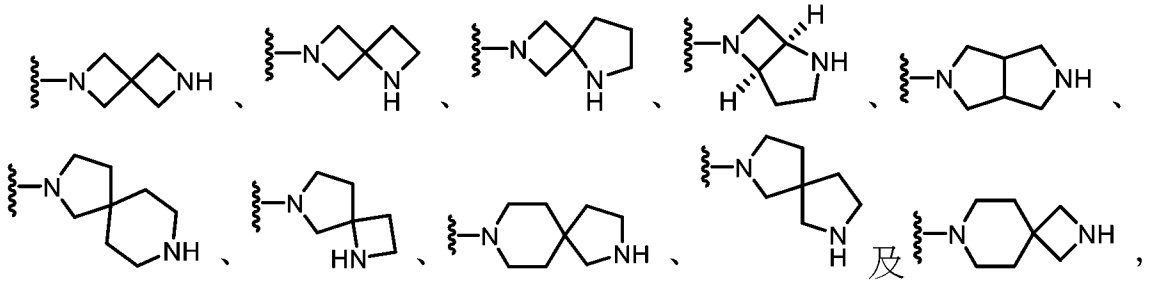
【0289】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之單環雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之多環雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少一個氮原子之結構。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



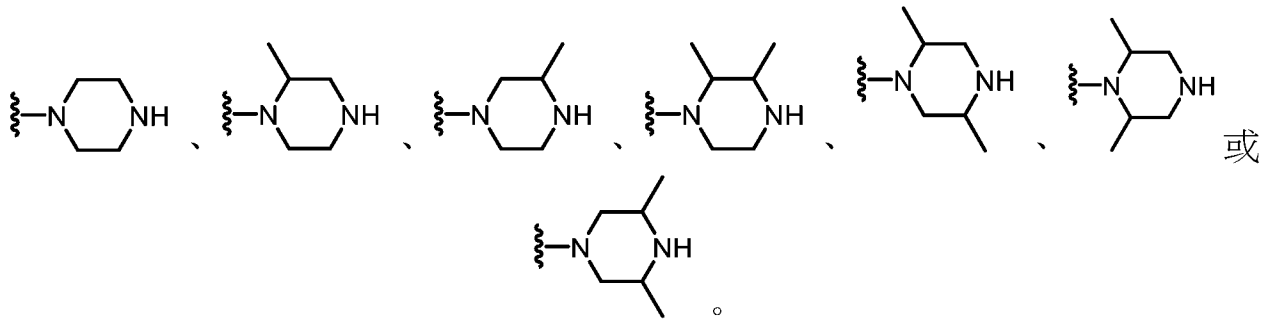
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



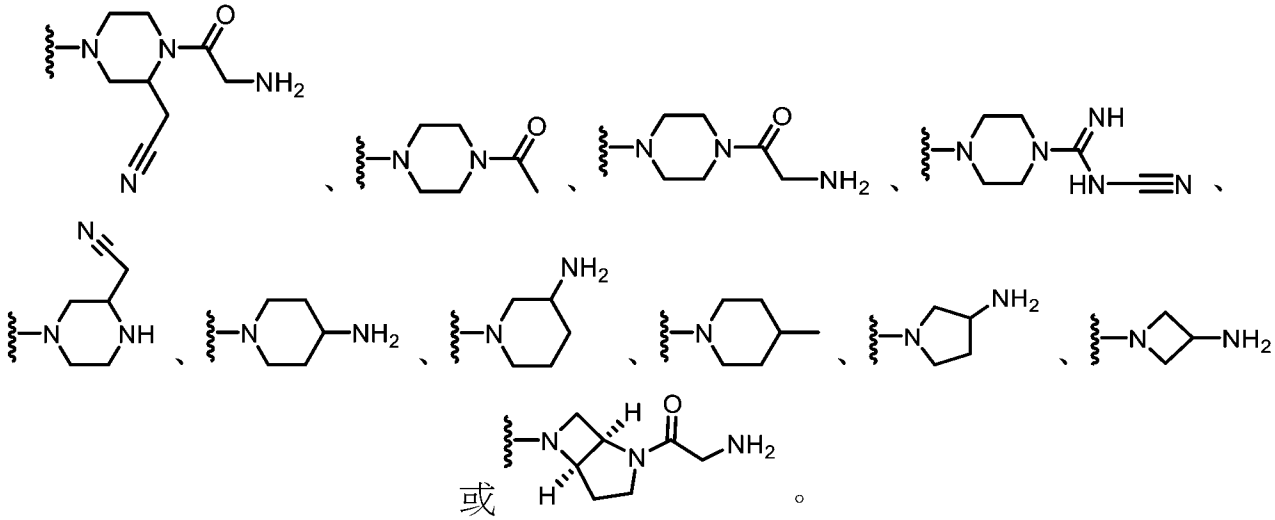
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：

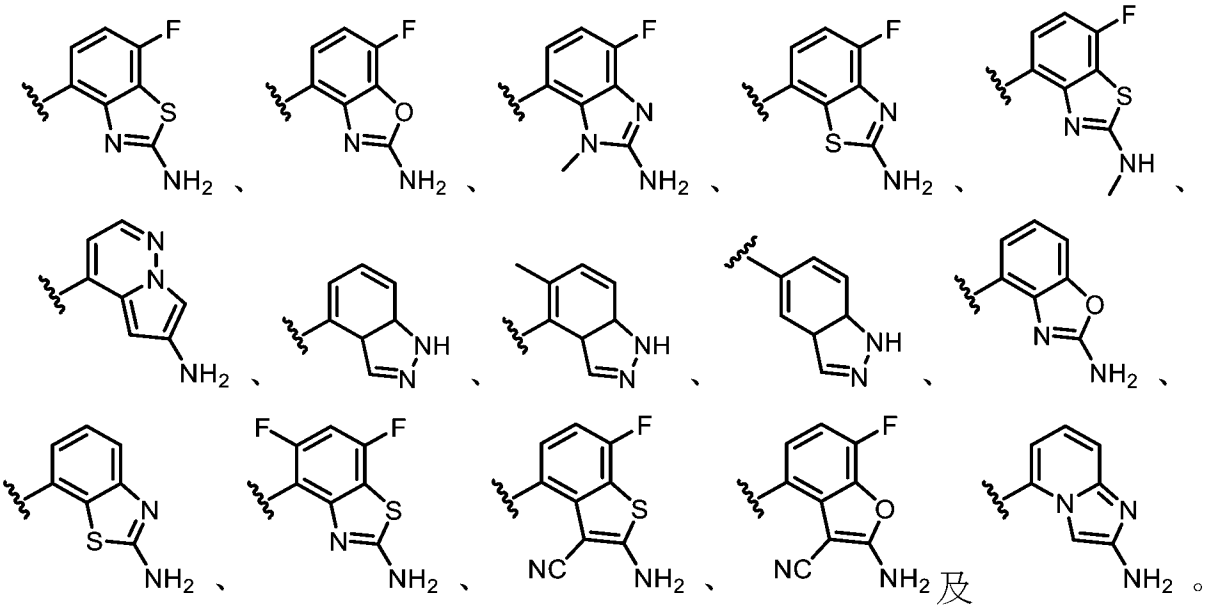


【0290】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



【0291】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-10員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-6員雜環。

【0292】 在一些實施例中，R^6係選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

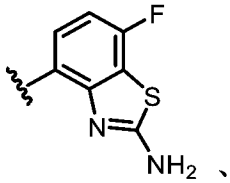
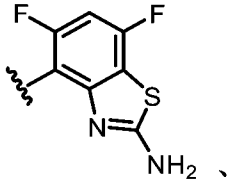
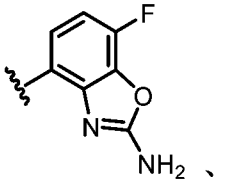
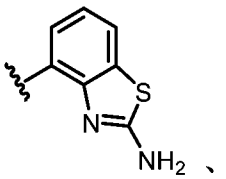
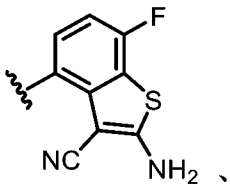
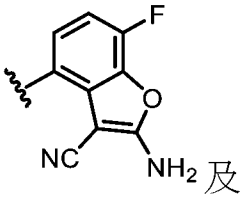
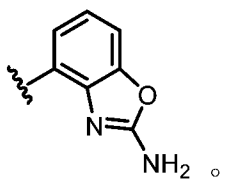
、

、

及

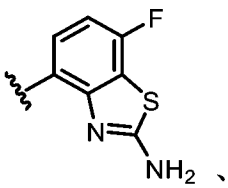
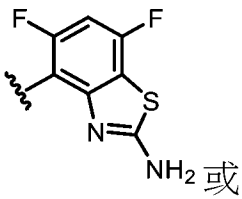
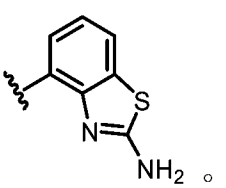
。

【0293】 在一些實施例中，R^6係選自：


、

、

、

、

、

、

及

。

【0294】 在一些實施例中，R^6為：


、

、

或

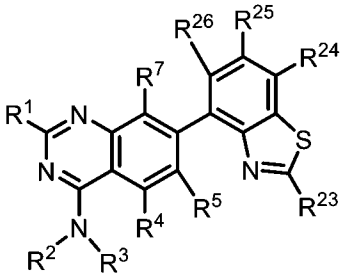
。

【0295】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

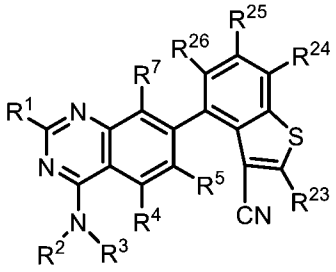
【0296】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0297】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0298】 在另一個態樣中，本揭示案提供根據式ID或ID'之化合物：



(ID)或



(ID')

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述；R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基-$N(R^{12})_2$；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，本揭示案提供式ID化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式ID'化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0299】 在一些實施例中，本揭示案提供式ID或ID'化合物，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基-$N(R^{12})_2$；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{11}取代。

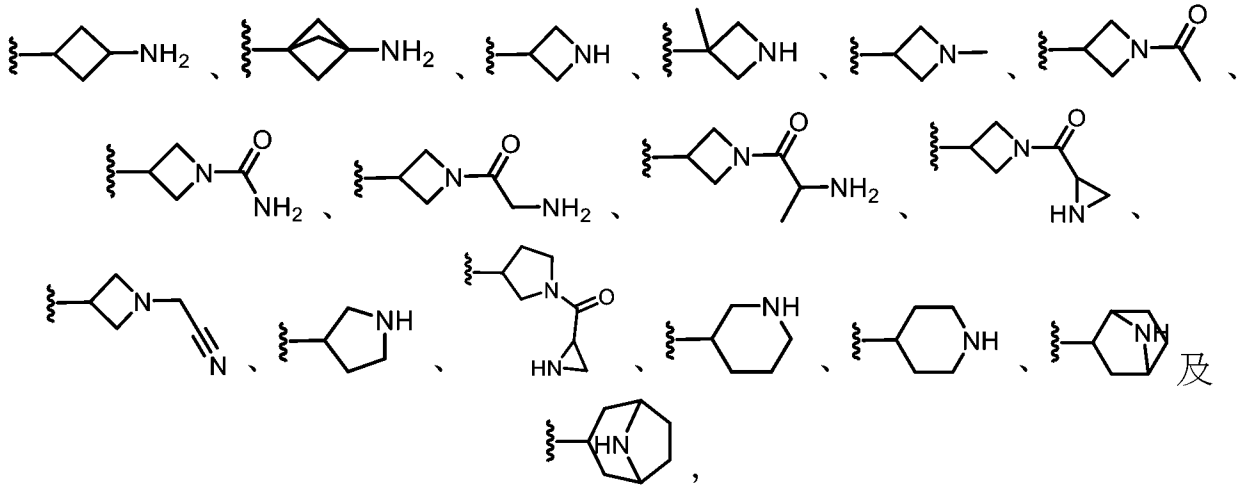
【0300】 在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為3-6員碳環。在一些實施例中，R^2為環丙基。

【0301】 在一些實施例中，R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多

個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環碳環。在一些實施例中，R^3為單環碳環。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之碳環。

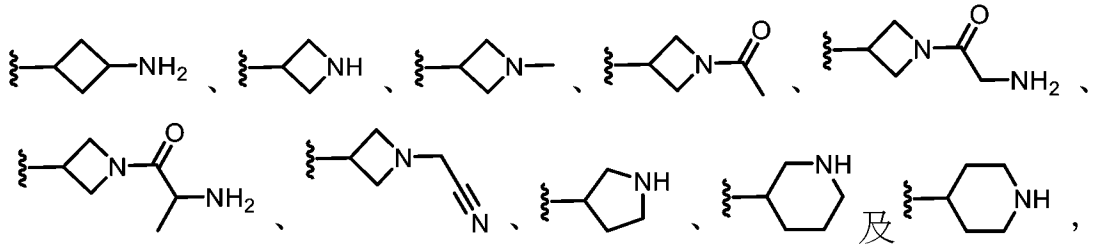
【0302】 在一些實施例中，R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環雜環。在一些實施例中，R^3為單環雜環。在一些實施例中，雜環包括一或多個氮原子。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之雜環。

【0303】 在一些實施例中，R^3係選自：



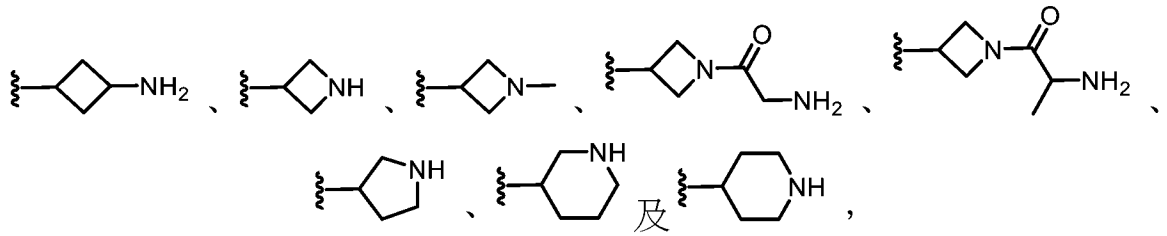
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0304】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

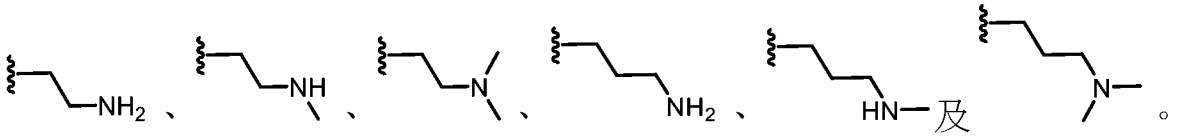
【0305】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

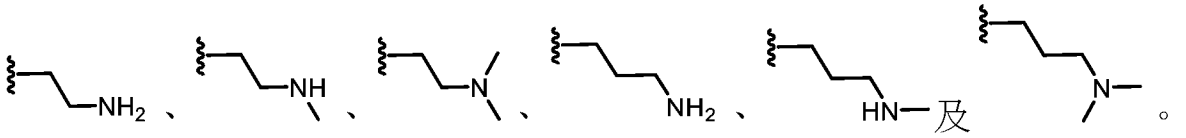
【0306】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

【0307】 在一些實施例中，R^3係選自：



【0308】 在一些實施例中，R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，胺基部分為雜環之組分。在一些實施例中，胺基部分附接至碳環或雜環。在一些實施例中，胺基部分為一級胺(例如-NH_2)。在一些實施例中，胺基部分為二級胺(例如-NHR)。

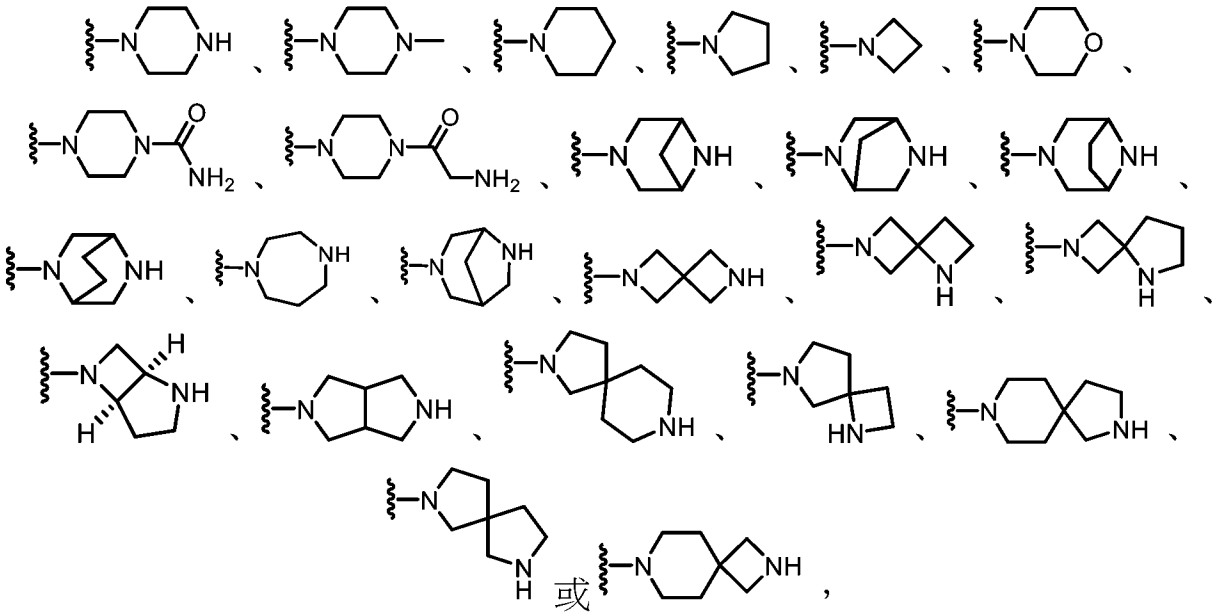
【0309】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{17})_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自：



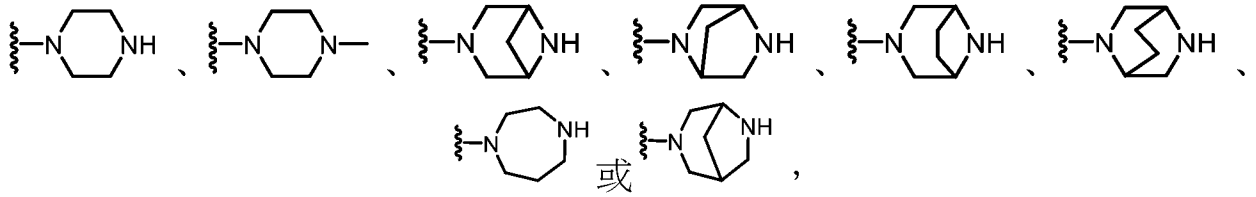
【0310】 在一些實施例中，R^2或R^3包括胺基部分(例如-NRR')。

【0311】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之單環雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之多環雜環。在一些

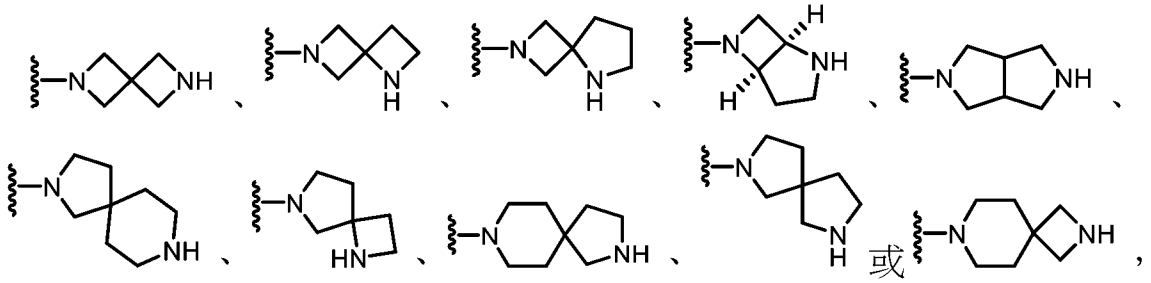
實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少一個氮原子之結構。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：

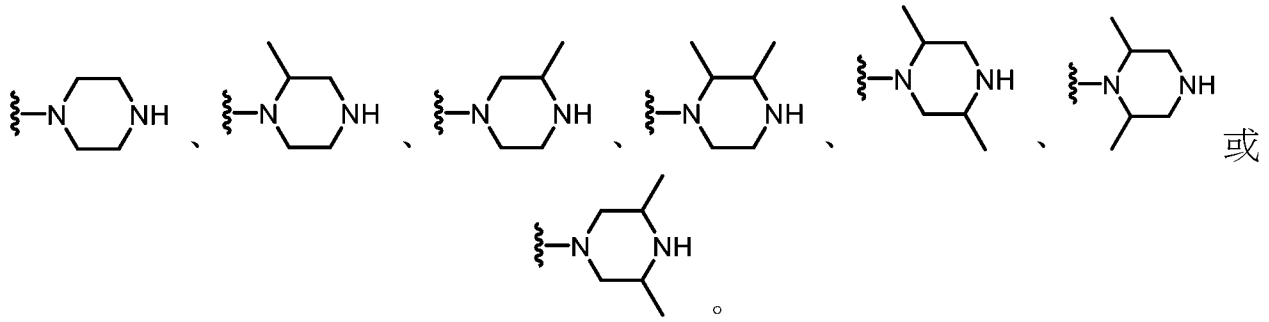


該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：

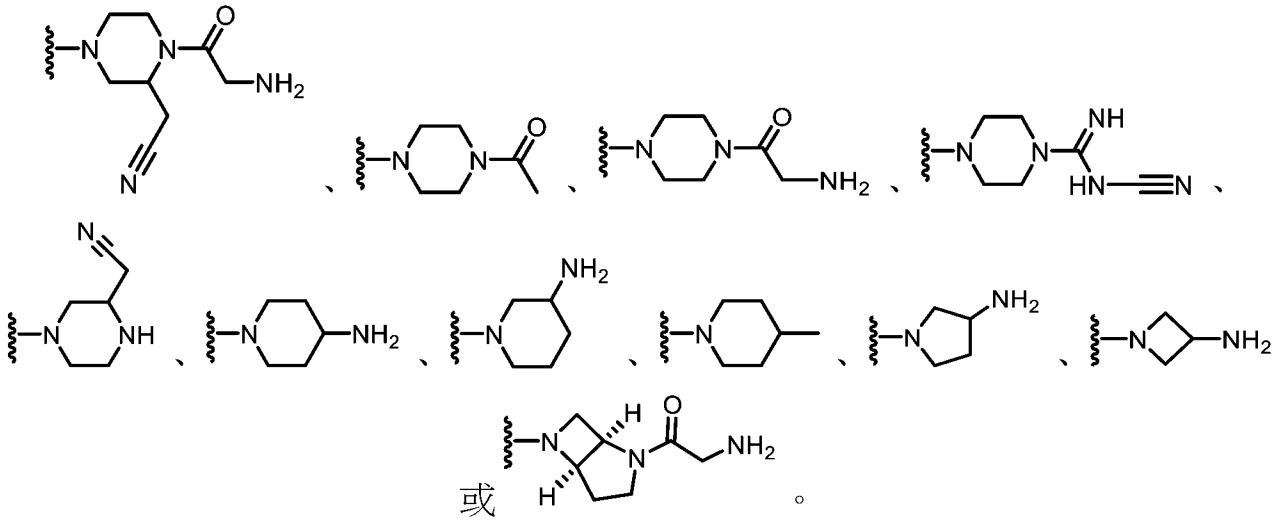


該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連

接之原子一起形成具有以下結構之環：



【0312】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



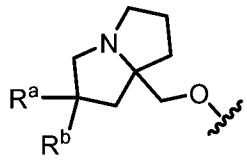
【0313】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-10員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-6員雜環。

【0314】 在一些實施例中，R^1為H。

【0315】 在一些實施例中，R^1為-OR^8。在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，

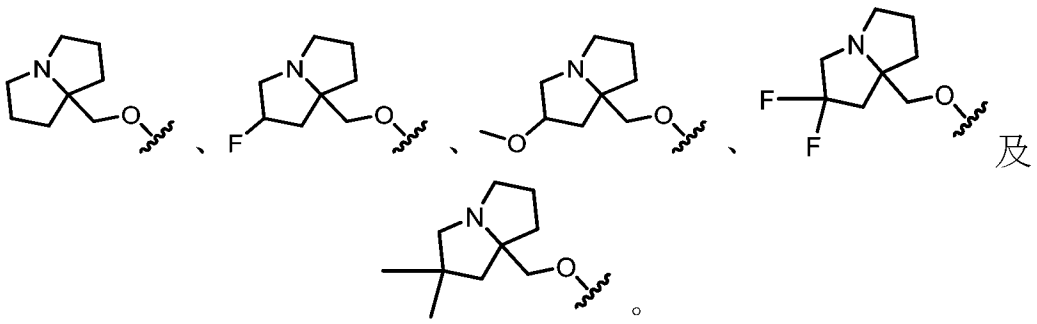
R^8包含包括至少一個氮原子之4-8員雜環。在一些實施例中，R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-6員雜環。在一些實施例中，雜環包含一或多個R^{16}取代基。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OR^{12}$，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OCH_3$。

【0316】 在一些實施例中，R^1係選自：



，

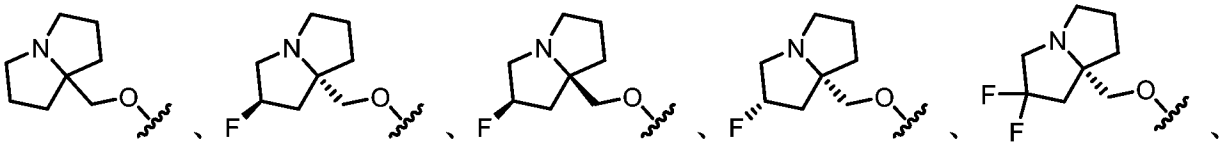
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^1係選自：



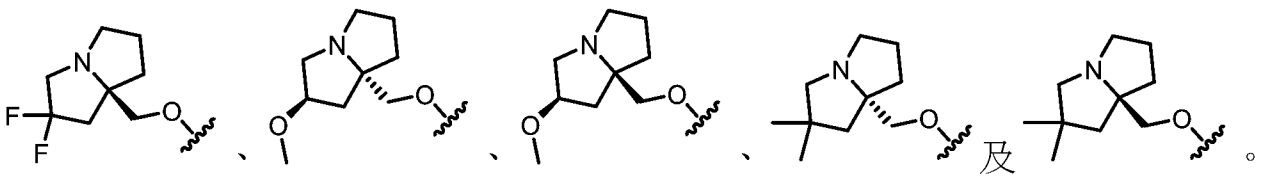
及

。

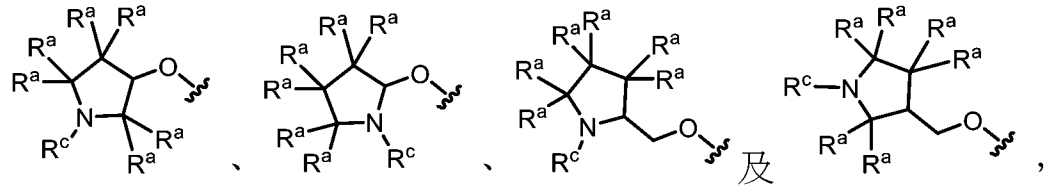
【0317】 在一些實施例中，R^1係選自：



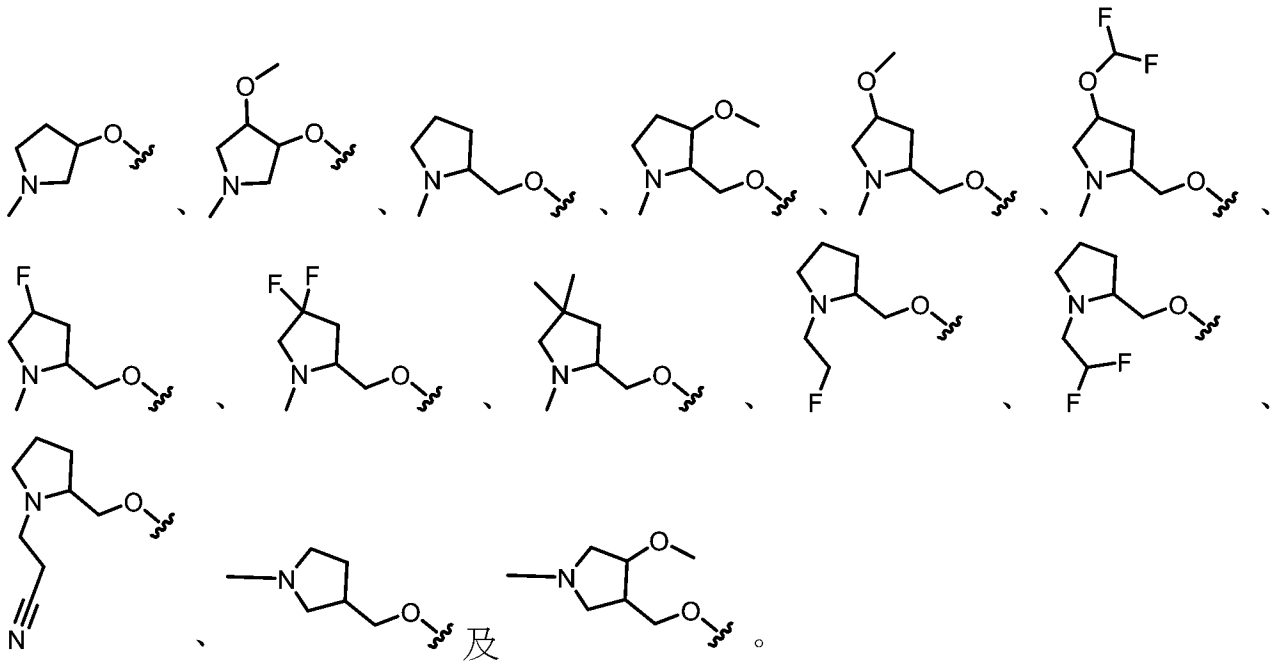
、



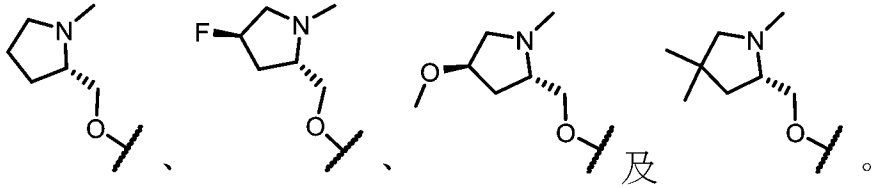
【0318】在一些實施例中，R^1係選自：



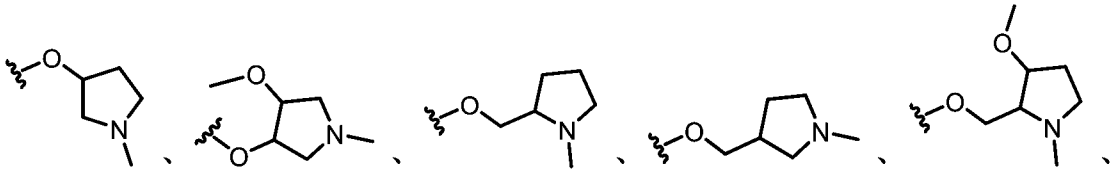
其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

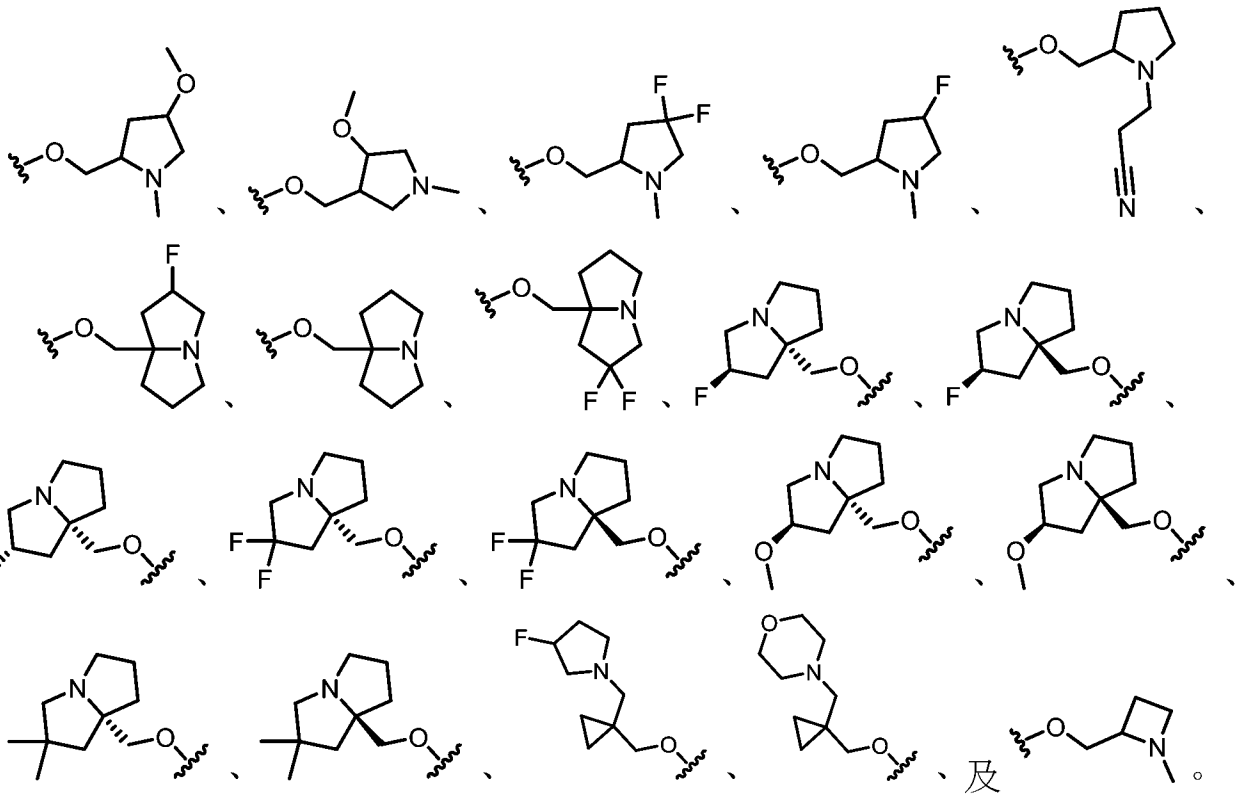


【0319】在一些實施例中，R^1係選自：

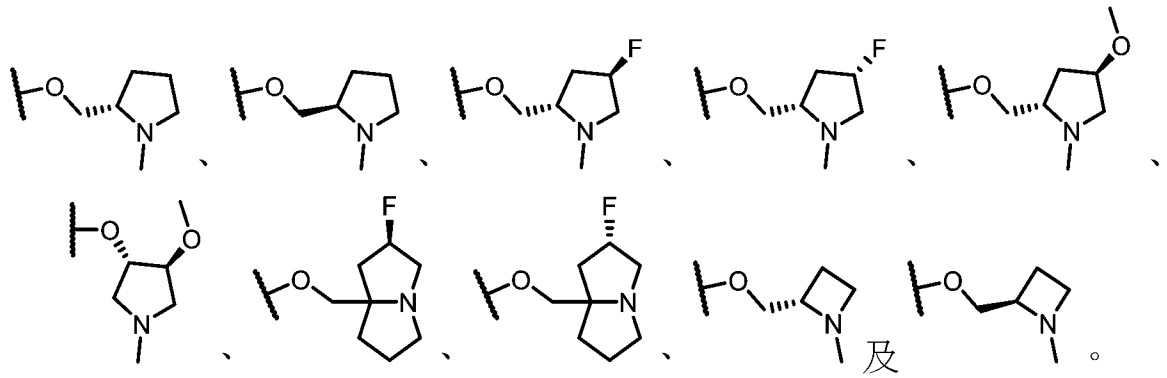


【0320】在一些實施例中，R^1係選自：

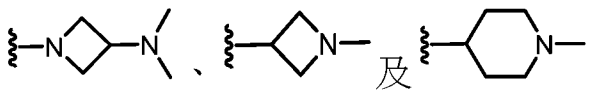




【0321】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0322】 在一些實施例中，R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。在一些實施例中，R^1係選自：



【0323】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。

【0324】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

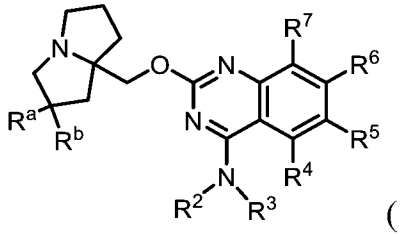
【0325】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0326】 在一些實施例中，R^{23}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^{23}為$-NH_2$。

【0327】 在一些實施例中，R^{24}為鹵素。在一些實施例中，R^{24}為Cl或F。在一些實施例中，R^{24}為F。在一些實施例中，R^{24}為H。

【0328】 在一些實施例中，R^{25}及R^{26}為H。在一些實施例中，R^{25}為H。在一些實施例中，R^{26}為H。

【0329】 在一個態樣中，本揭示案提供一種由式IE表示之化合物：



(IE)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本文中之類別及子類中單獨及組合描述；且R^a及R^b係獨立地選自鹵素、$-OR^{12}$、C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，本揭示案提供式IE化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0330】 在一些實施例中，本揭示案提供式IE化合物，其中：

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取

代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4為H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；且

R^a及R^b係獨立地選自鹵素、$-OR^{12}$、C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

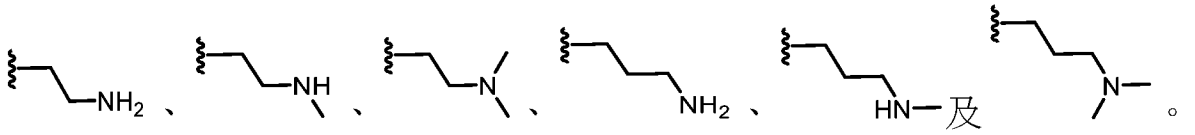
【0331】在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a及R^b均為鹵素。在一些實施例中，R^a及R^b均為F。在一些實

施例中，R^a及R^b均為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a及R^b均為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b均為H。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基且R^b為H。

【0332】 在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為3-6員碳環。在一些實施例中，R^2為環丙基。

【0333】 在一些實施例中，R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{17})_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

【0334】 在一些實施例中，R^3係選自：



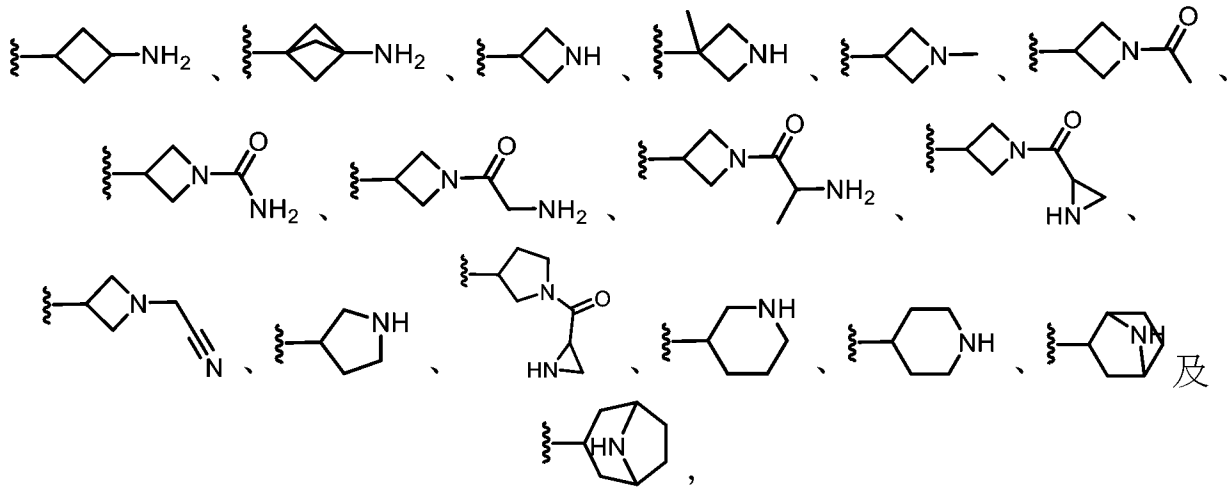
【0335】 在一些實施例中，R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，胺基部分為雜環之組分。在一些實施例中，胺基部分附接至碳環或雜環。在一些實施例中，胺基部分為一級胺(例如-NH_2)。在一些實施例中，胺基部分為二級胺(例如-NHR)。

【0336】 在一些實施例中，R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環碳環。在一些實施例中，R^3為單環碳環。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之碳環。

【0337】 在一些實施例中，R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為多環雜環。在一些實施例中，R^3為單環雜環。在一些實施例中，雜環包括一或多個氮原子。在一些實施例中，

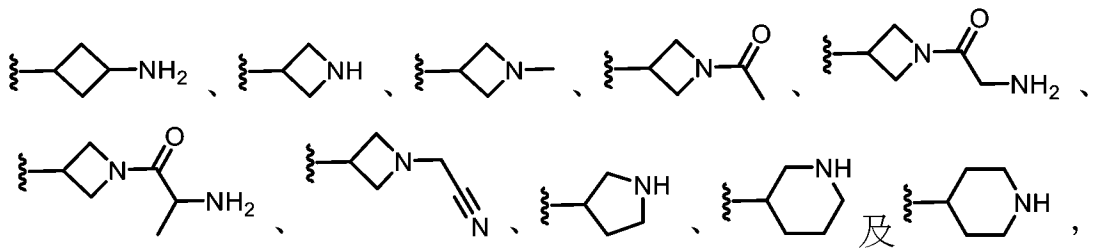
R^3為經-N(R^{19})$_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之雜環。在一些實施例中，R^3為橋式雜環系統。在一些實施例中，R^3為單環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之氮雜環丁烷或吡咯啶。

【0338】 在一些實施例中，R^3係選自：



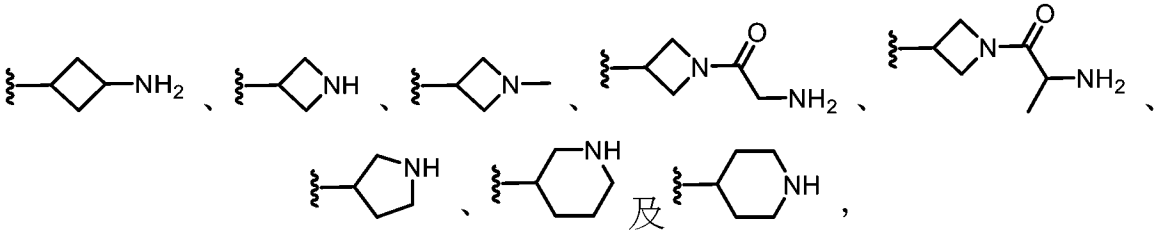
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0339】 在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

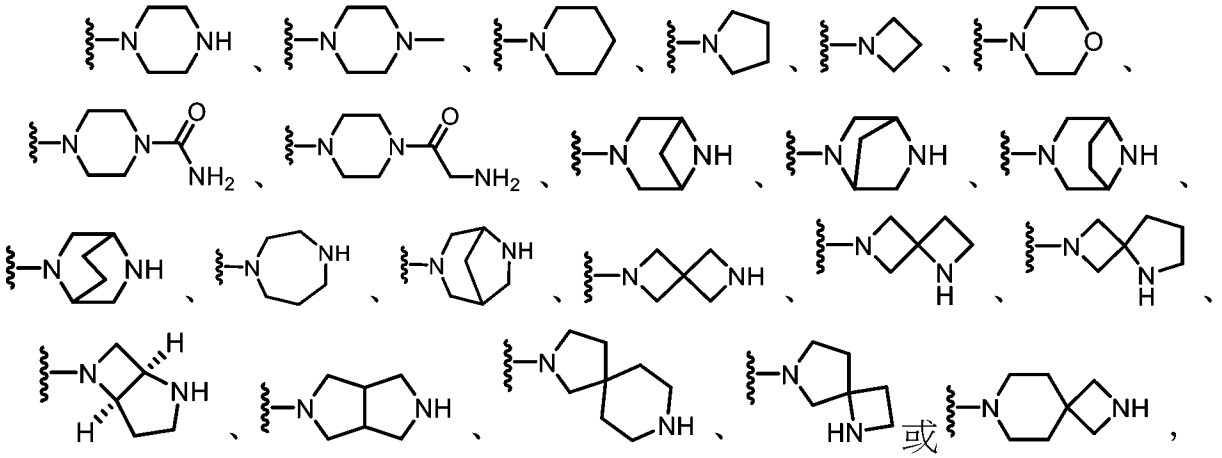
【0340】 在一些實施例中，R^3係選自：



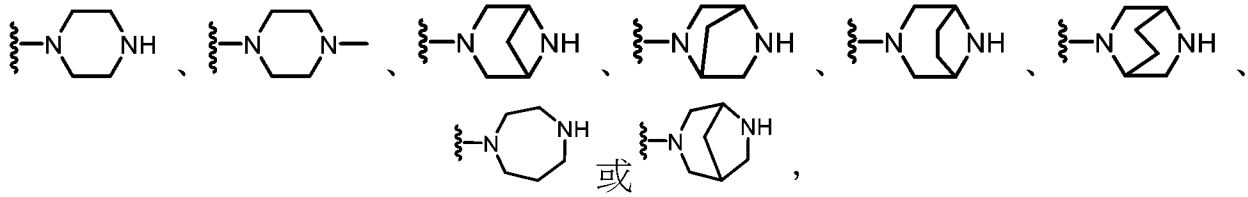
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0341】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經

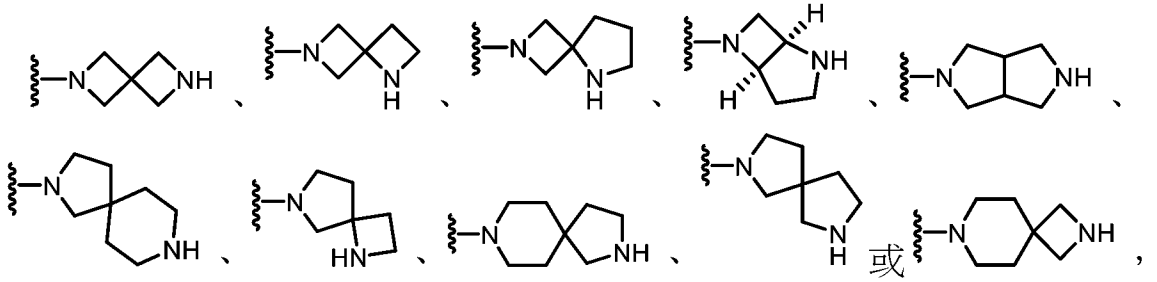
取代或經一或多個R^{11}取代之單環雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之多環雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少一個氮原子之結構。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



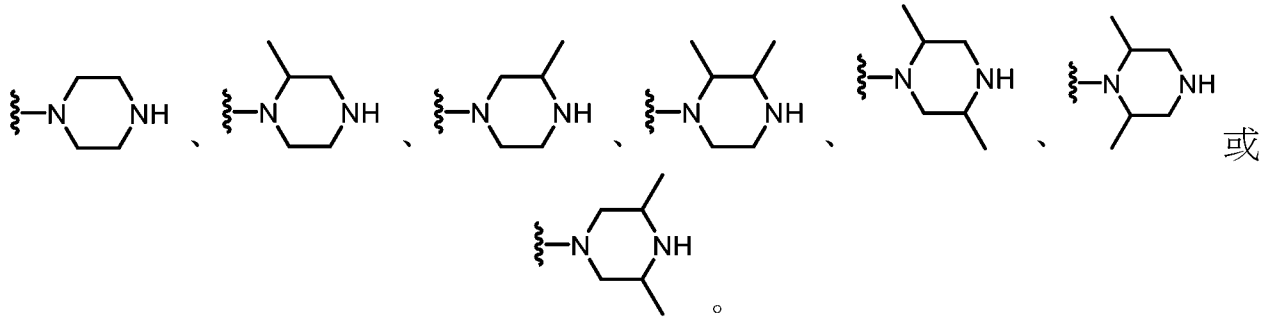
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



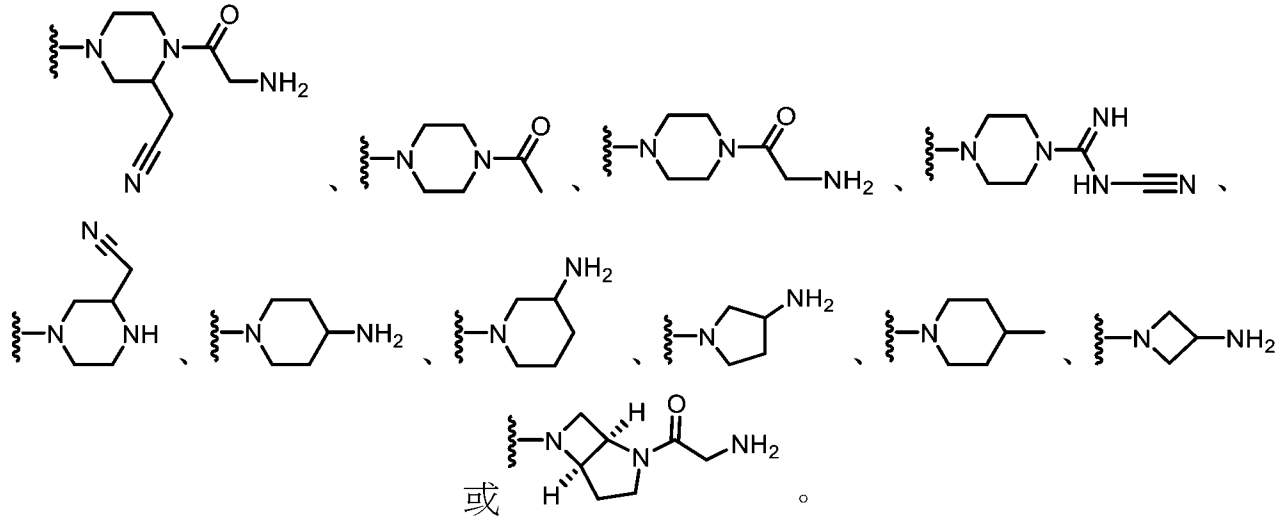
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之環：



【0342】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【0343】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-10員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成包括至少兩個氮原子(例如包括胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-NRR')之基團取代之4-6員雜環。

【0344】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。在一些實施例中，R^4為$-OR^{12}$。在一些實施例中，R^4為$-OCH_3$。

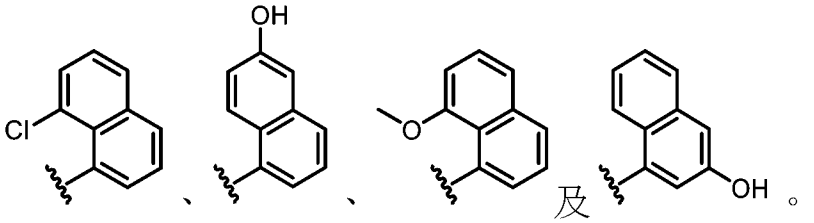
【0345】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些

實施例中，R^5為呋喃。

【0346】 在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自-CF_3、-CF_2H及-CH_2CN。在一些實施例中，R^5係選自-OR^{12}，其中R^{12}係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為-OCH_3、-OCF_3或-OCF_2H。

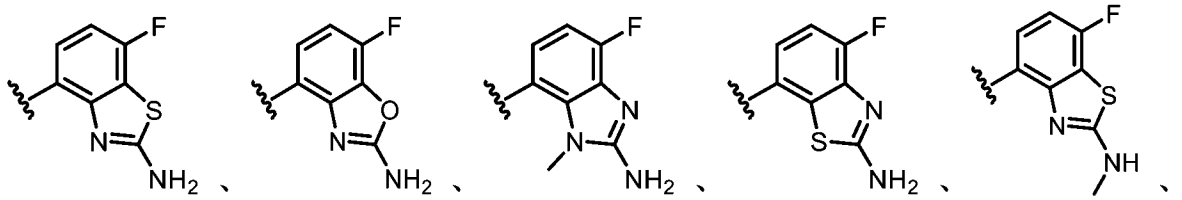
【0347】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自選自Cl及F。

【0348】 在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環芳基。在一些實施例中，R^6係選自：

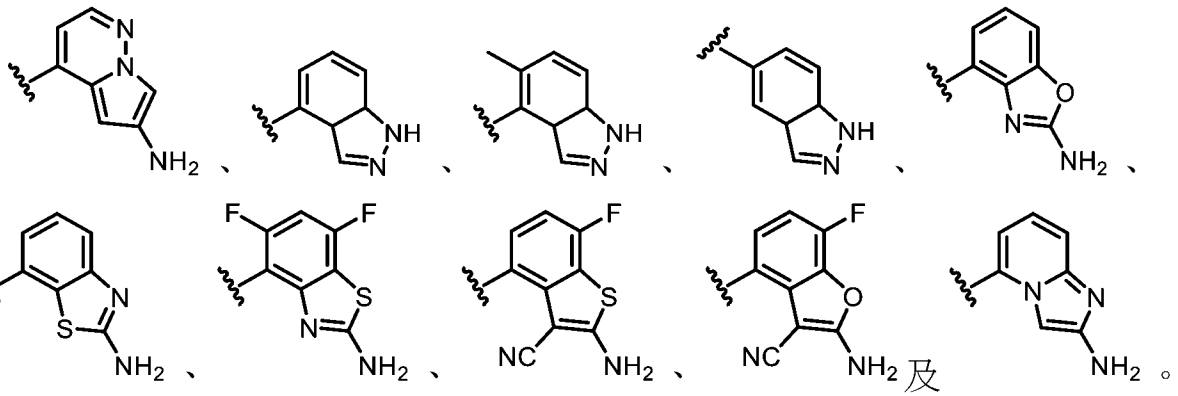


及。

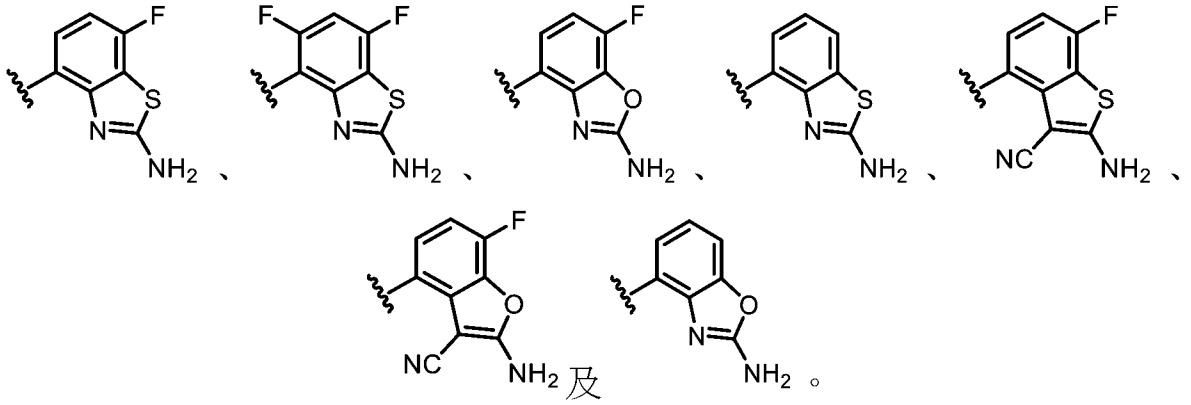
【0349】 在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6係選自：



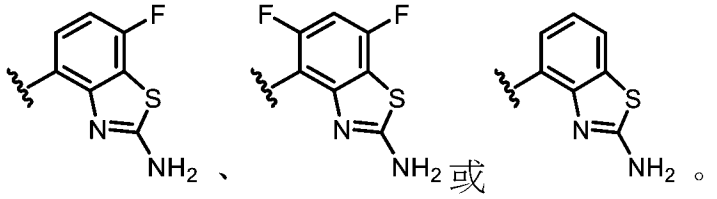
、、、、、、



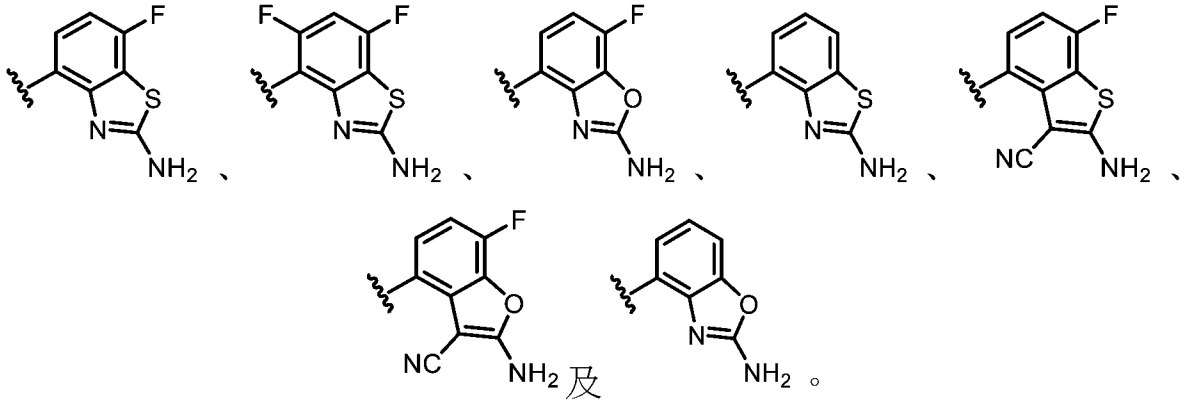
【0350】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0351】 在一些實施例中，R^6係選自：

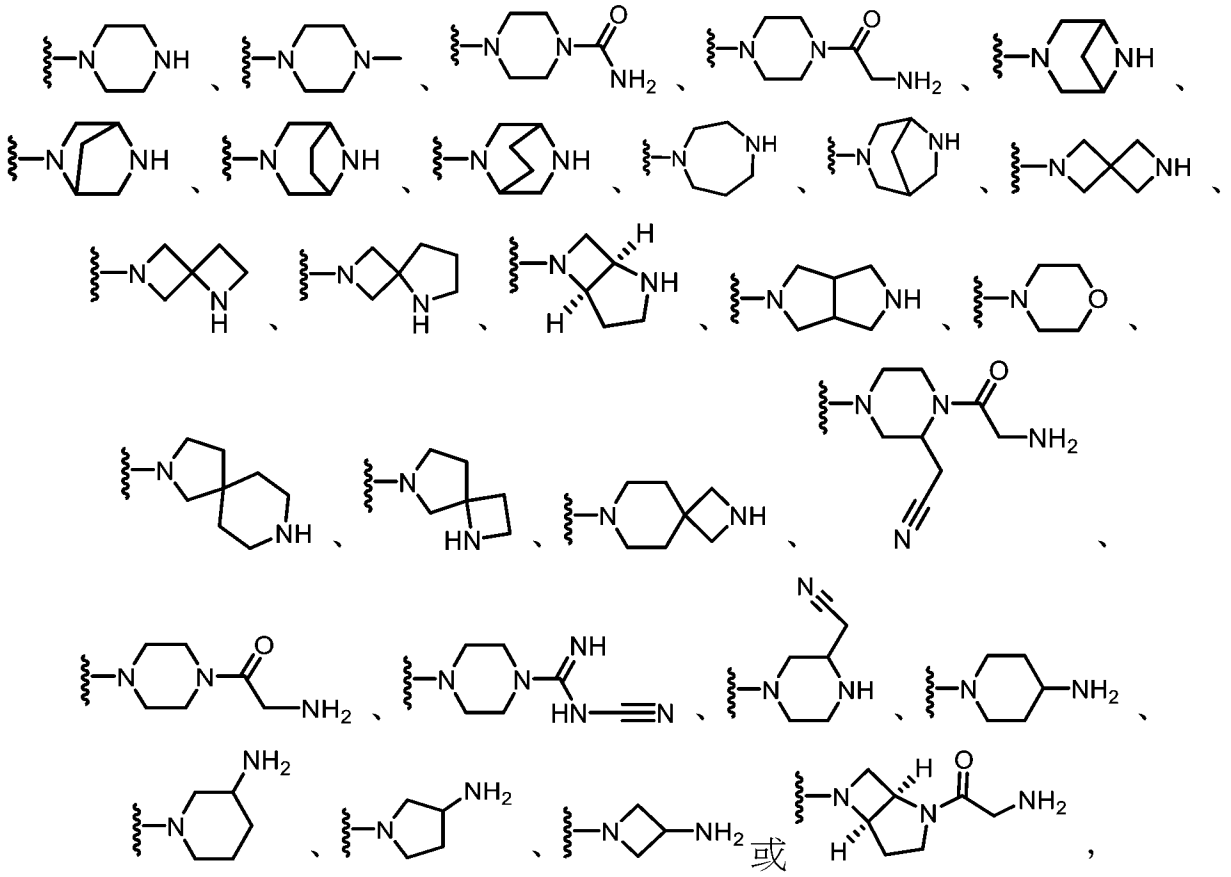


【0352】 在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基，及(ii) R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。在一些實施例中，R^6係選自：

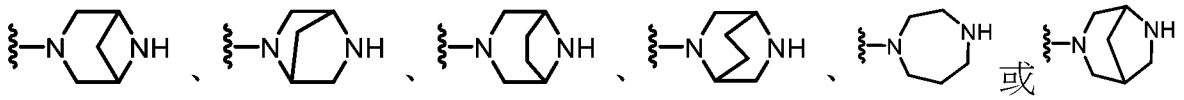


【0353】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有

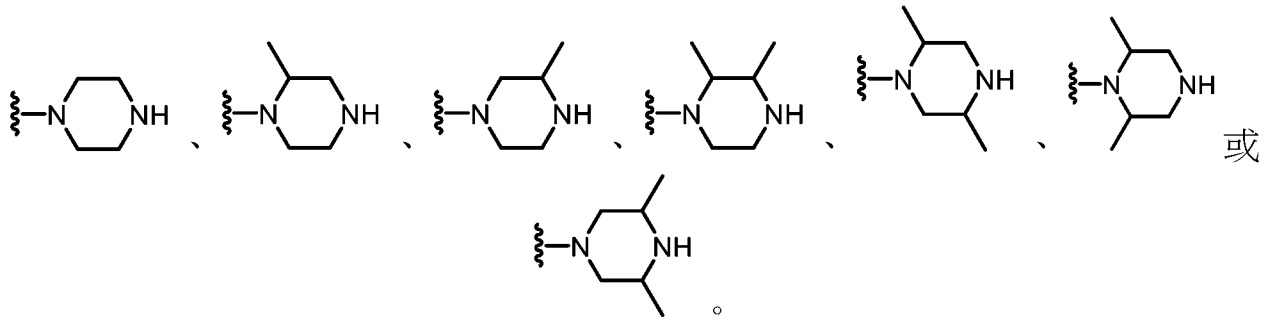
以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



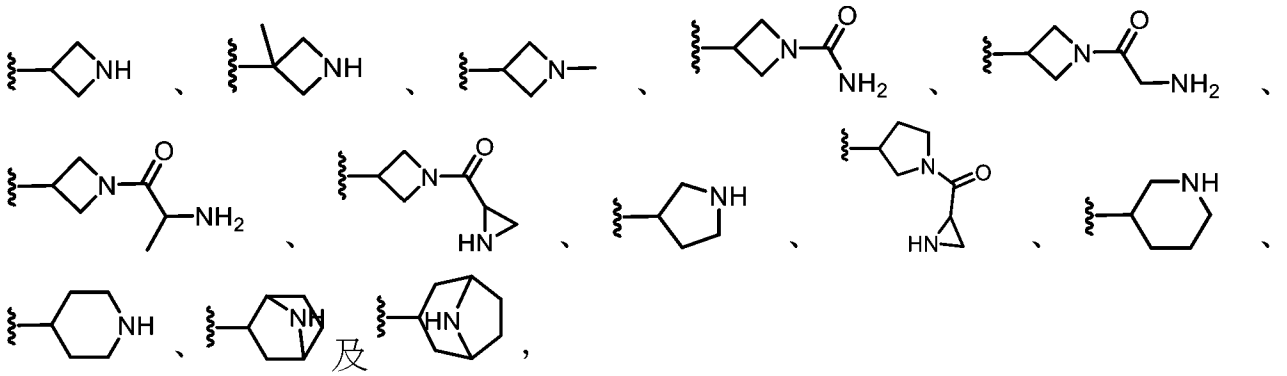
【0354】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^7為鹵素(例如F)。在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基，及

(ii) R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統。在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基，及(ii) R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成包含哌嗪環之橋式雜環系統，該橋式雜環系統未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基，及(ii) R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之哌嗪環。

【0355】 在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；(ii) R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(iii) R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之3-6員碳環。

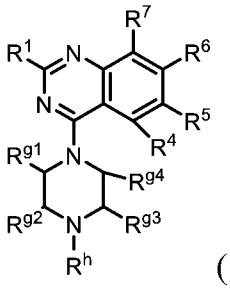
【0356】 在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；(ii) R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(iii) R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之環丁基。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之碳環。在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之3-6員碳環。

【0357】 在一些實施例中，(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；(ii) R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(iii) R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，雜環包括一或多個氮原子。在一些實施例中，R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^3為經-NH_2取代之雜環。在一些實施例中，R^3為橋式雜環系統。在一些實施例中，R^3為單環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之氮雜環丁烷或吡咯啶。在一些實施例中，R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之3-6員碳環。

【0358】 在一個態樣中，本揭示案提供一種由式IF表示之化合物：



(IF)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中R^1、R^4、R^5、R^6及R^7如上文對於式I所定義且在本

文中之類別及子類中單獨及組合描述；R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}各自獨立地選自H及C_{1-6}烷基；或(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{h}係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。在一些實施例中，本揭示案提供式IF化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0359】 在一些實施例中，本揭示案提供式IF化合物，其中：

R^{1}係選自-OR^{8}、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}各自獨立地選自H及C_{1-6}烷基；或(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{h}係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2；

R^{4}係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^{5}係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^{6}為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^{7}係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

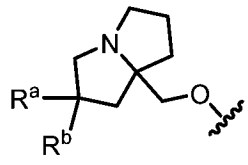
各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0360】 在一些實施例中，R^1為$-OR^8$。在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之4-8員雜環。在一些實施例中，雜環包含一或多個R^{16}取代基。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OR^{12}$，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OCH_3$。

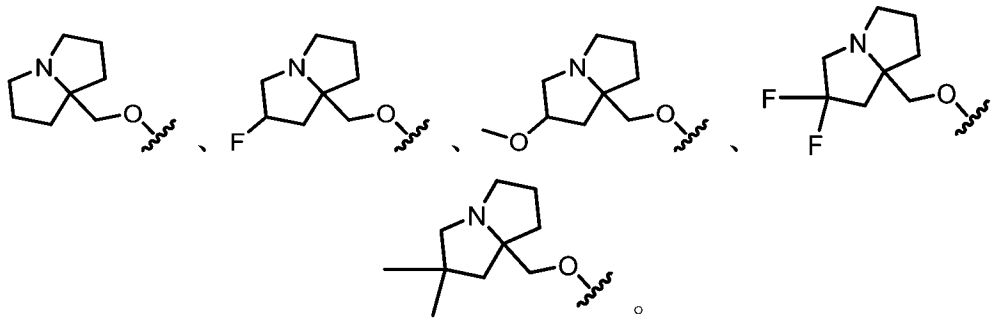
【0361】 在一些實施例中，R^1係選自：



，

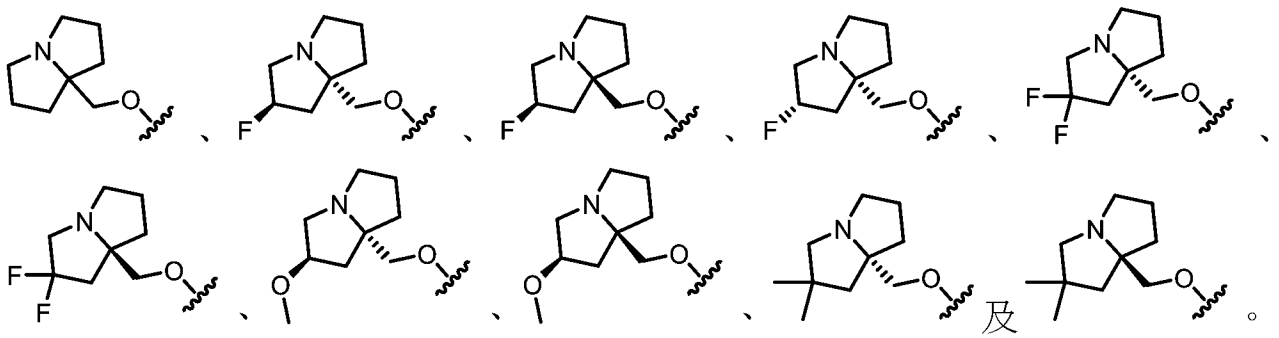
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H。在一些實施例中，R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代

之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^1係選自：


及

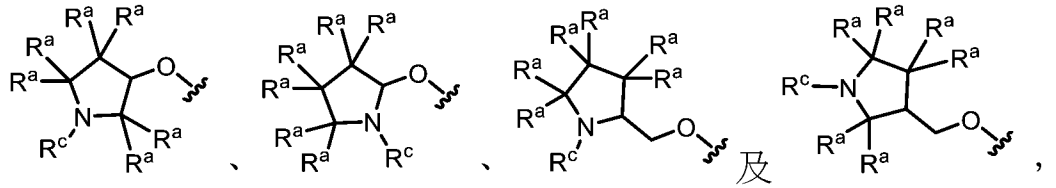
。

【0362】在一些實施例中，R^1係選自：


及

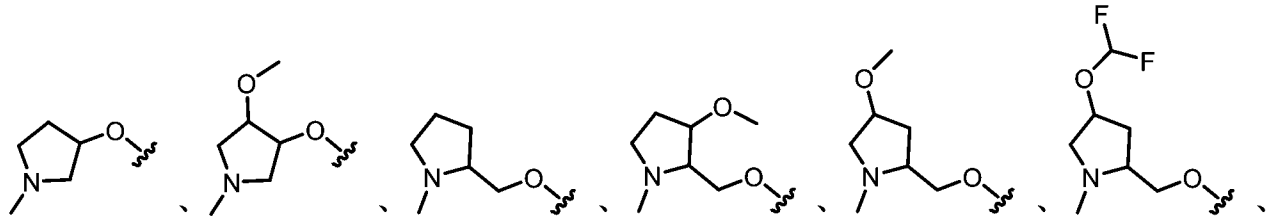
。

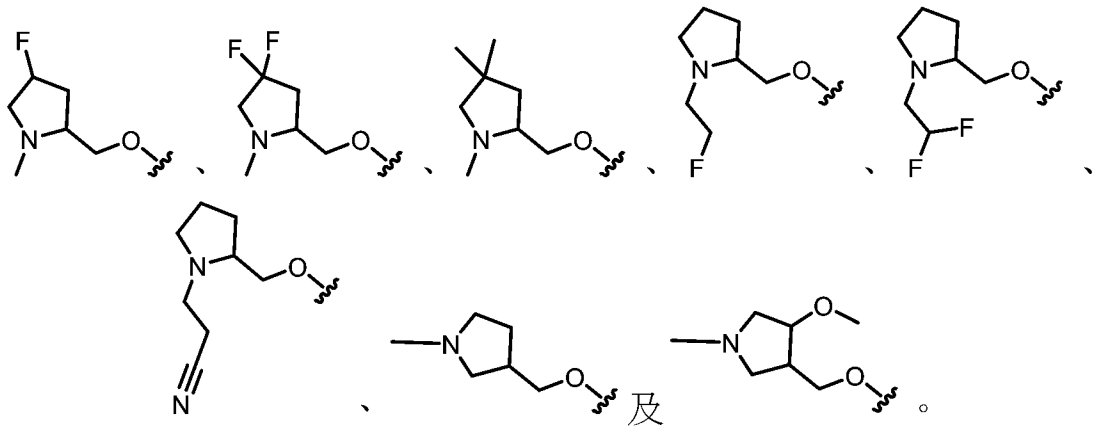
【0363】在一些實施例中，R^1係選自：


及

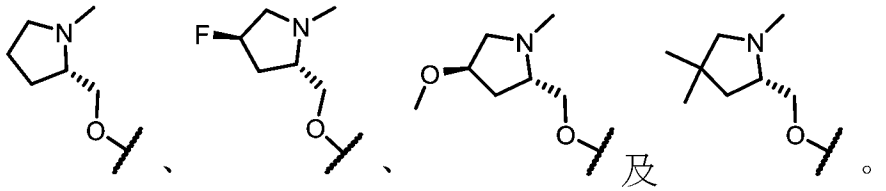
，

其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^1係選自：

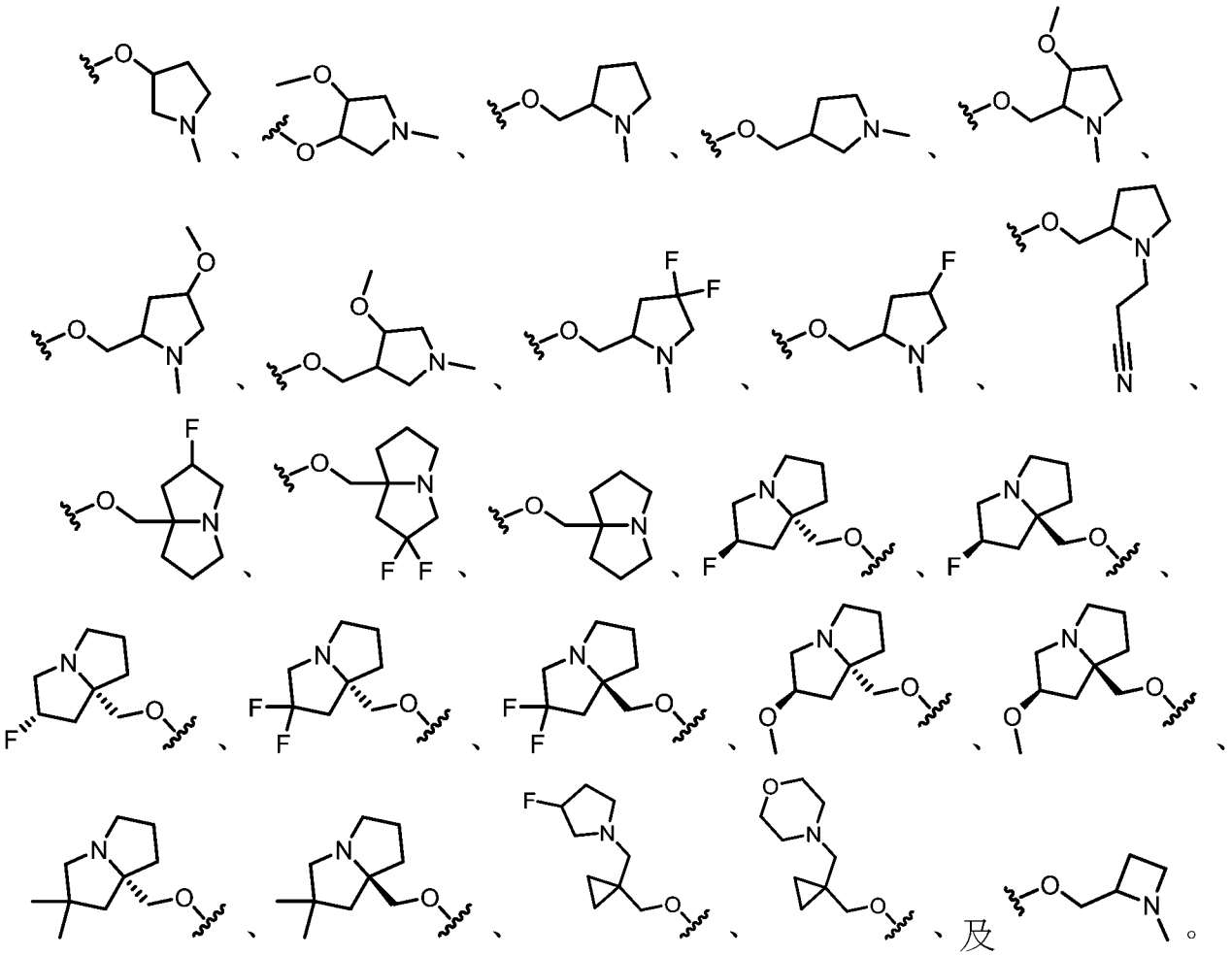




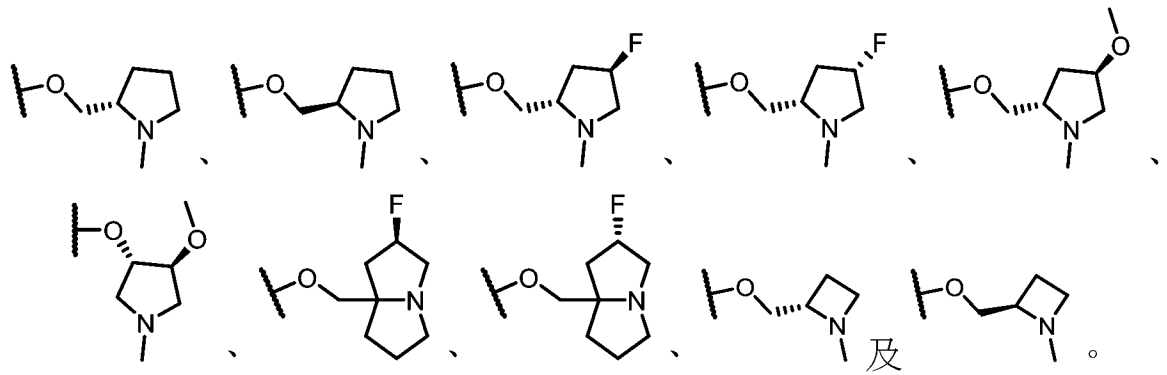
【0364】 在一些實施例中，R^1係選自：



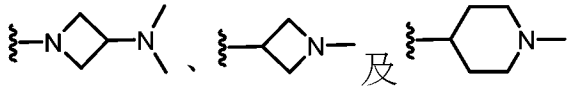
【0365】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0366】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0367】 在一些實施例中，R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。在一些實施例中，R^1係選自：



【0368】 在一些實施例中，R^1為H。

【0369】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。在一些實施例中，R^4為$-OR^{12}$。在一些實施例中，R^4為$-OCH_3$。

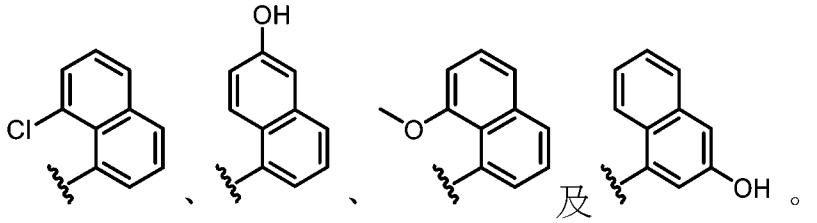
【0370】 在一些實施例中，R^5為3-6員碳環。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5或6員芳基或雜芳基部分。在一些實施例中，R^5為呋喃。

【0371】 在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自$-CF_3$、$-CF_2H$及$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5係選自$-OR^{12}$，其中R^{12}係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為$-OCH_3$、$-OCF_3$或$-OCF_2H$。

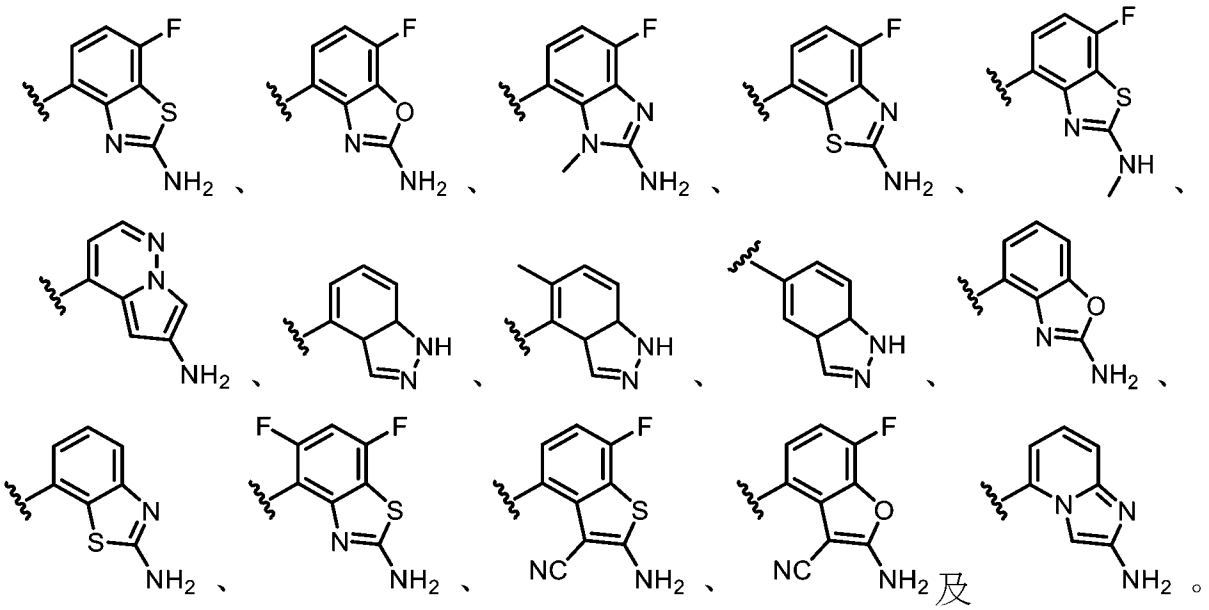
【0372】 在一些實施例中，R^5為鹵素。在一些實施例中，R^5為Cl或F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^5及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^5及R^7均選自Cl及F。在一些實施例中，R^4、R^5及R^7各自獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^4、

R^5及R^7各自選自Cl及F。

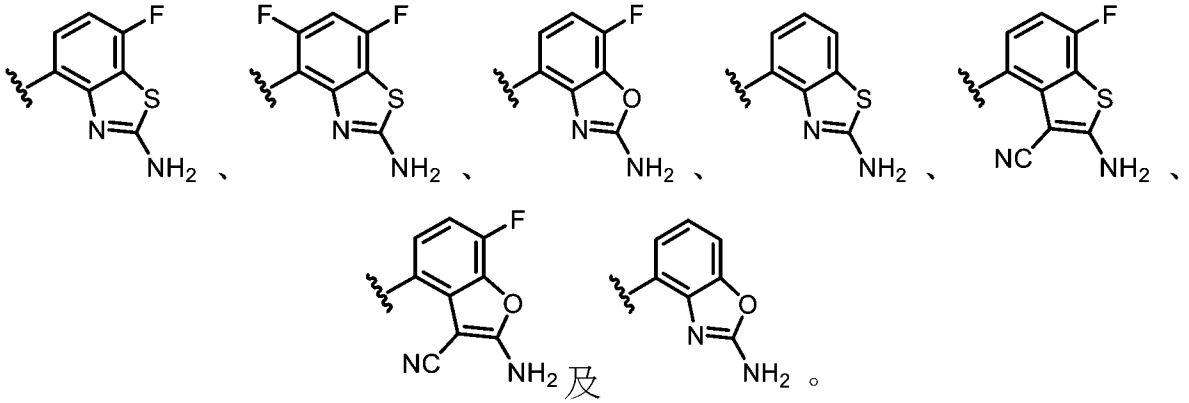
【0373】 在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環芳基。在一些實施例中，R^6係選自：



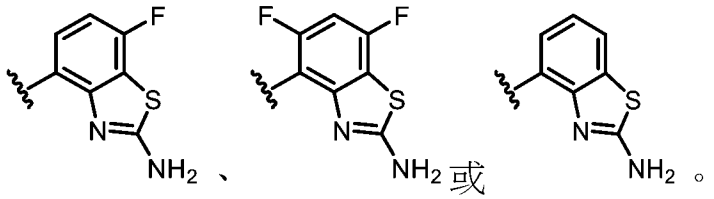
【0374】 在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6係選自：



【0375】 在一些實施例中，R^6係選自：



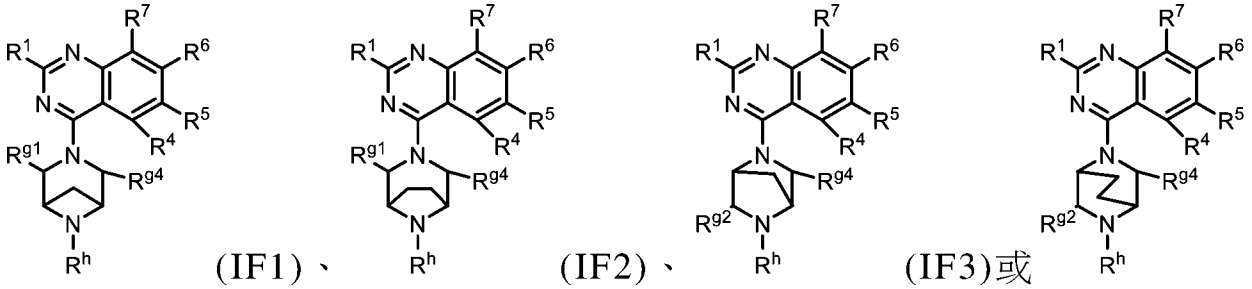
【0376】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0377】 在一些實施例中，R^{g1}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g2}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g3}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g4}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g1}及R^{g2}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g1}及R^{g2}均為甲基。在一些實施例中，R^{g1}及R^{g3}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g1}及R^{g3}均為甲基。在一些實施例中，R^{g1}及R^{g4}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g1}及R^{g4}均為甲基。在一些實施例中，R^{g2}及R^{g3}係選自C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{g2}及R^{g3}均為甲基。

【0378】 在一些實施例中，R^{g1}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環。在一些實施例中，R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環。在一些實施例中，R^{h}為H。

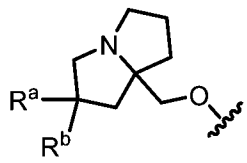
【0379】 在一些實施例中，化合物具有以下結構：



(IF1)、 (IF2)、 (IF3)或 (IF4)。

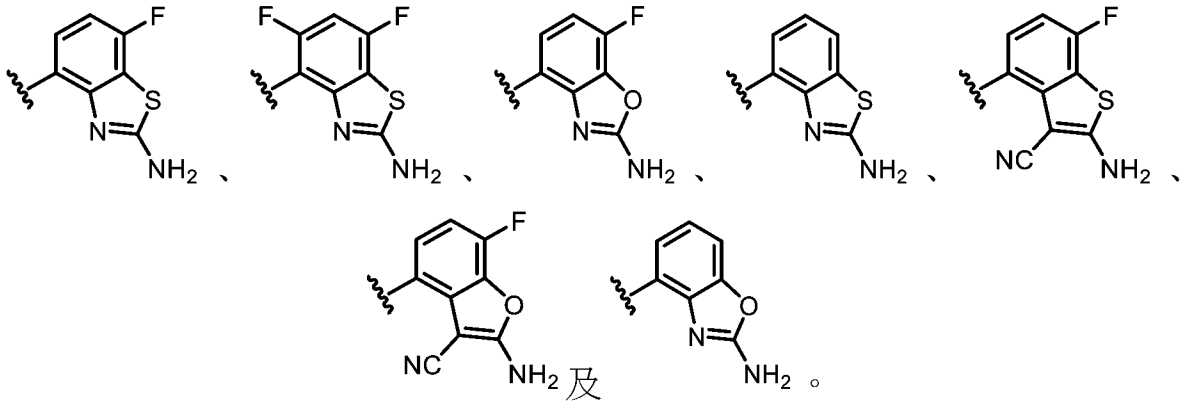
【0380】 在根據式(IF1)或(IF2)之化合物的一些實施例中，R^{g1}及R^{g4}各自為H。在根據式(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^{g2}及R^{g4}各自為H。在根據式(IF1)、(IF2)、(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^{h}

為H。在根據式(IF1)、(IF2)、(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^1係選自：



，

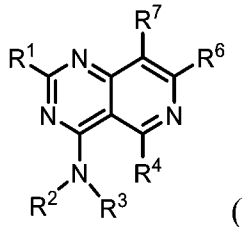
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在根據式(IF1)、(IF2)、(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^6係選自：



及。

【0381】 在根據式(IF1)、(IF2)、(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^4為H。在根據式(IF1)、(IF2)、(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^7為鹵素(例如F)。在根據式(IF1)、(IF2)、(IF3)或(IF4)之化合物的一些實施例中，R^5為鹵素、-CN、3-6員碳環、3-6員雜環，或未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【0382】 在另一個態樣中，本揭示案提供根據式II之化合物：



(II)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為苯基、單環雜芳基、雙環芳基或雙環雜芳基，其中任何苯基、單環雜芳基、雙環芳基及雙環雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自H、雜環及烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其

中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基、3-6員雜環及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、鹵素及3-6員碳環；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0383】 在一些實施例中，本揭示案提供式II化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0384】 在一些實施例中，本揭示案提供式II化合物，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN、-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

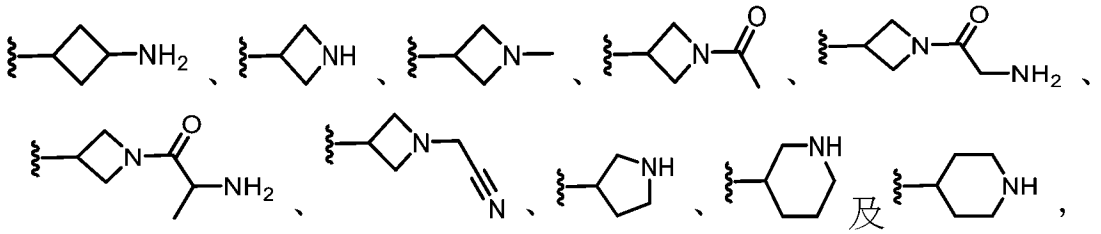
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

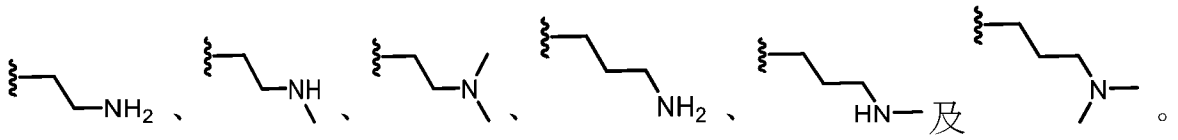
【0385】 在一些實施例中，R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，R^3為4-6員碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-8員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代

之氮雜環丁烷。在一些實施例中，R^3係選自：



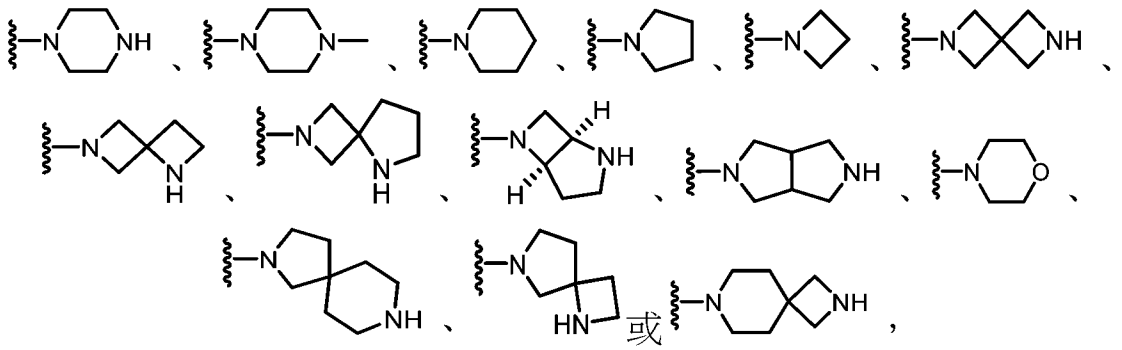
其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0386】 在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$。在一些實施例中，R^3為-$CH_2CH_2NH_2$。在一些實施例中，R^3係選自：

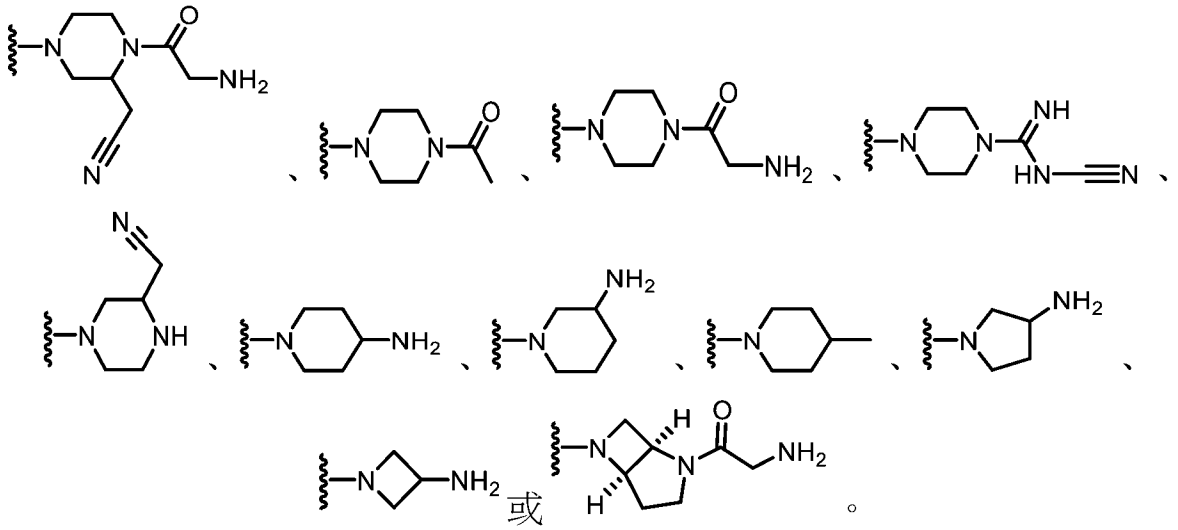


【0387】 在一些實施例中，R^2或R^3包括胺基部分(例如-NRR')。在一些實施例中，R^2或R^3經胺基部分(亦即，-$N(R^{17})_2$或-$N(R^{19})_2$)取代。

【0388】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的4-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成具有0-1個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的4-7員單環雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成哌嗪。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的7-9員雙環雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



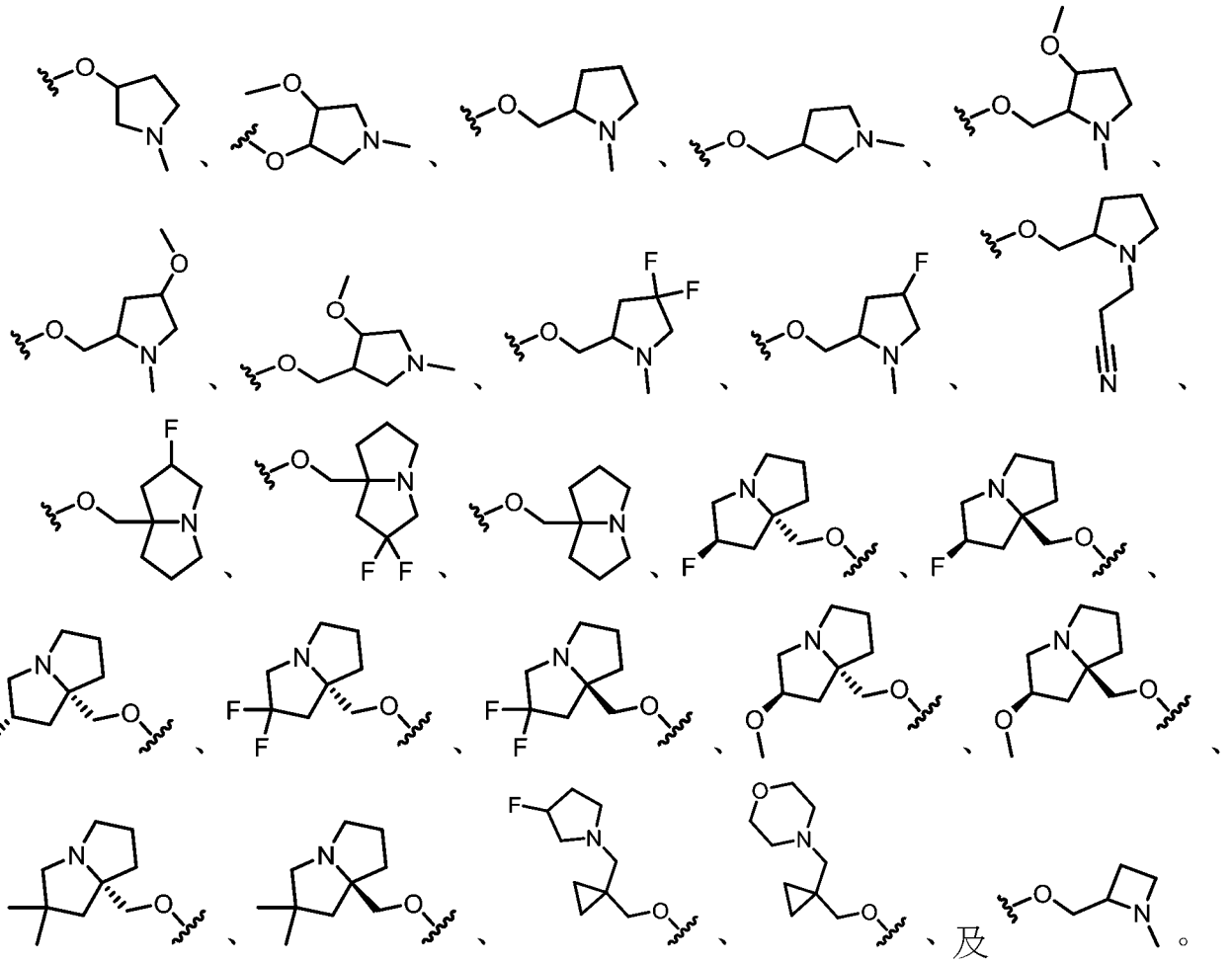
【0389】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環，該雜環包括額外氮原子(例如胺基部分(例如-NR-))及/或經包括胺基部分(例如-$N(R^{19})_2$)之基團取代。

【0390】 在一些實施例中，R^1為H。

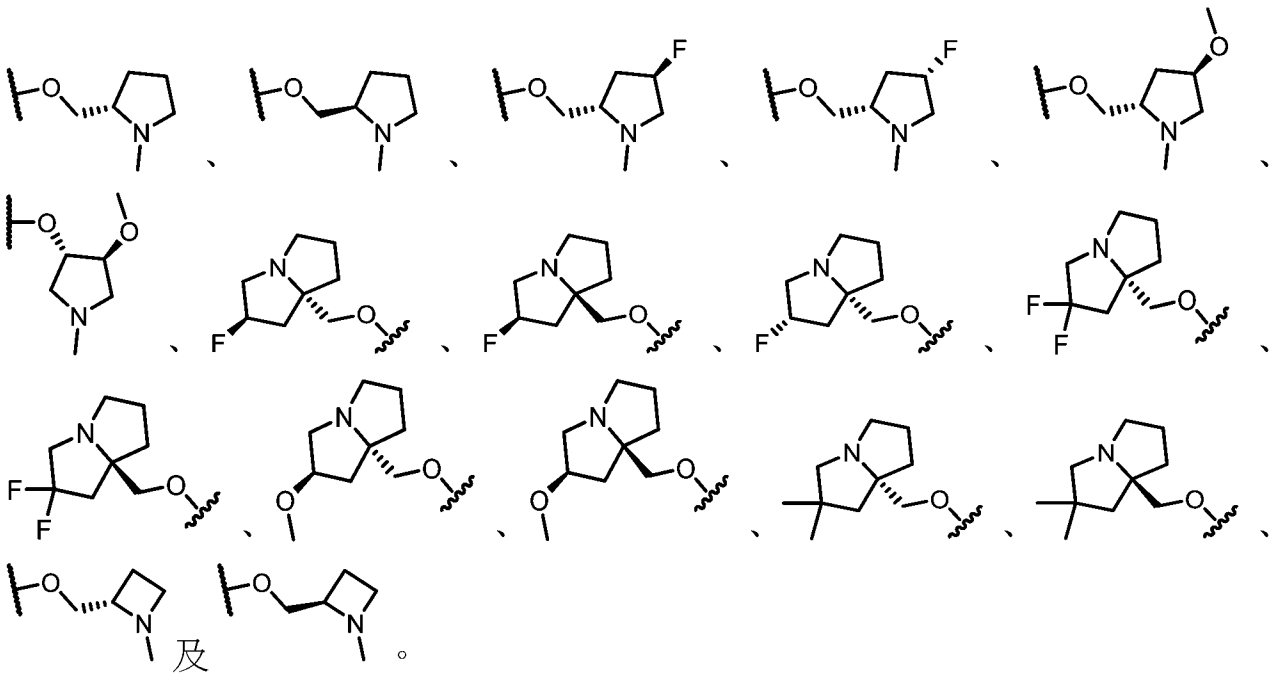
【0391】 在一些實施例中，R^1為-OR^8。在一些實施例中，R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環。在一些實施例中，R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。在一些實施例中，R^8為雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環。在一些實施例中，R^8為烷基雜環，其中該烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一

個選自N、O及S之雜原子。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。在一些實施例中，R^8包含包括至少一個氮原子之4-8員雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-6單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環經一或多個R^{16}取代。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OR^{12}$，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。在一些實施例中，至少一個R^{16}為$-OCH_3$。在一些實施例中，至少一個R^{16}為鹵素(例如F)。在一些實施例中，至少一個R^{16}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

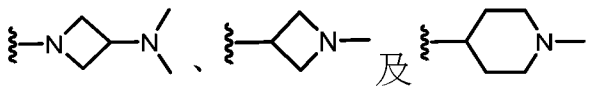
【0392】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0393】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0394】在一些實施例中，R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。在一些此類實施例中，R^{16}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及3-6員雜環。在一些實施例中，R^{16}為-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$，例如-$N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^{16}為C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一些實施例中，R^{16}為具有1個氮原子之雙環6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：

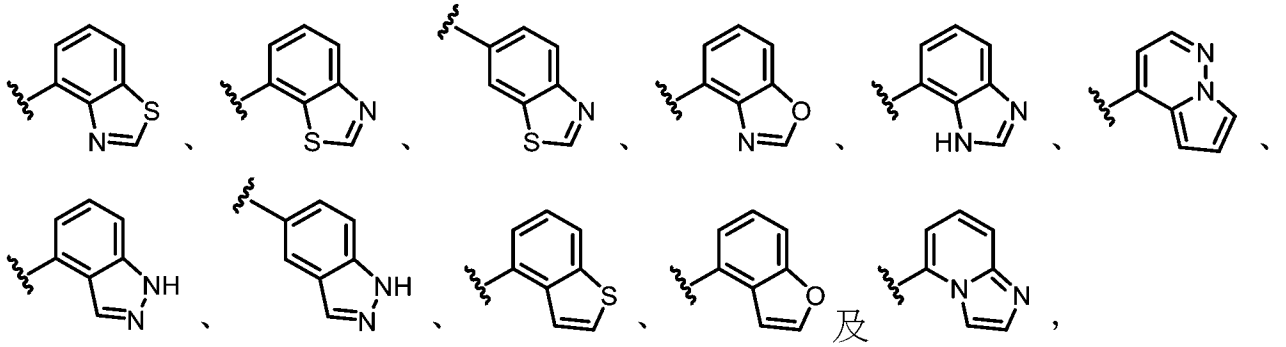


【0395】在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環芳基。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之萘基。

【0396】在一些實施例中，R^6為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9-10員雜芳基，該雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子且經一或多個R^{15}取代之9員雜芳基。在一些此類實施例中，至少一個R^{15}為-$N(R^{12})_2$ (例如-NH_2)。在一些實施例中，至少一個R^{15}為鹵素(例如F)。在一些實施例中，

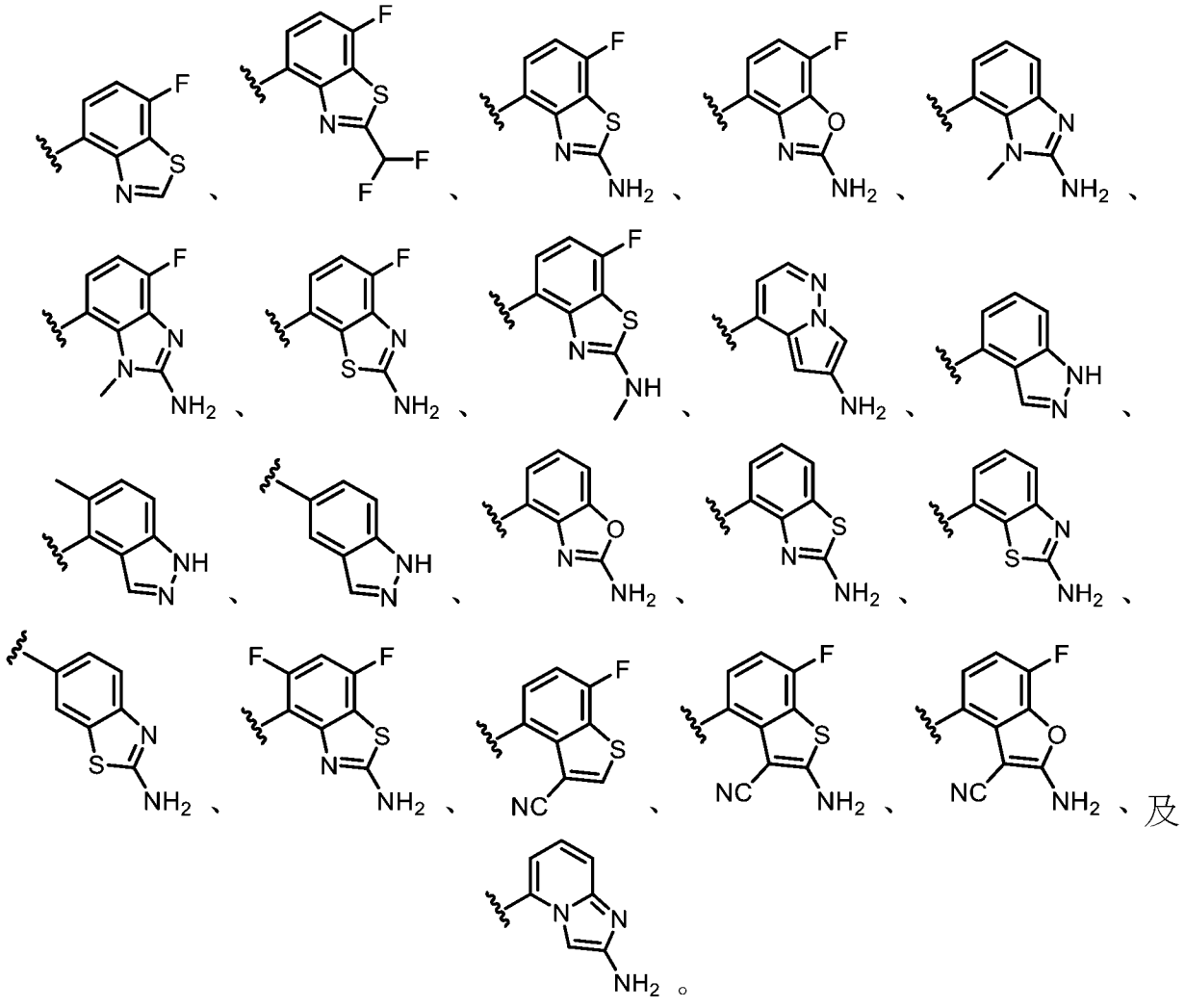
各R^{15}係獨立地選自鹵素、-CN及-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6經至少兩個R^{15} (例如至少一個鹵素及-NH_2)取代。

【0397】 在一些實施例中，R^6係選自：

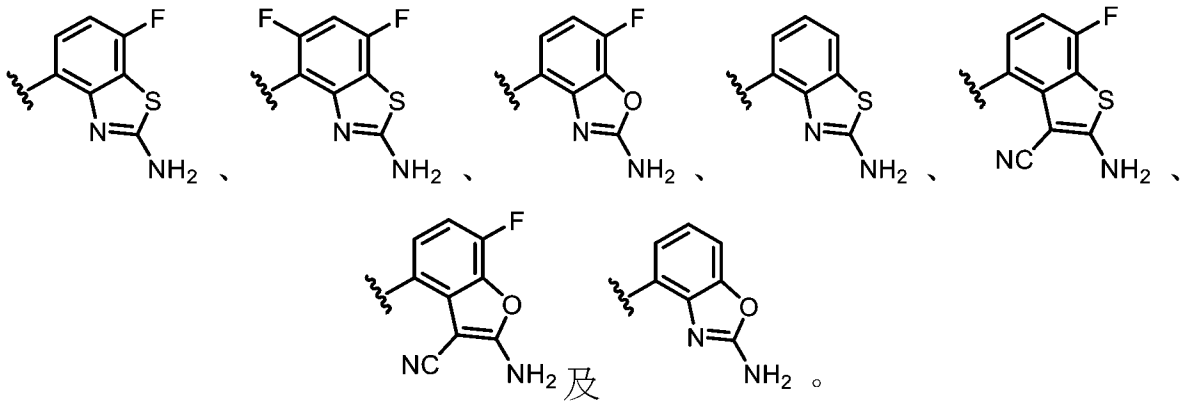


其中任一者未經取代或經一或多個R^{15}取代。

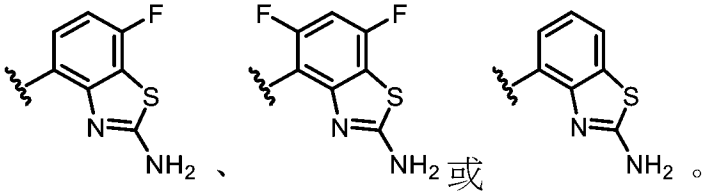
【0398】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0399】 在一些實施例中，R^6係選自：



【0400】 在一些實施例中，R^6為：



【0401】 在一些實施例中，R^6為未經取代或經一或多個R^{15}取代之苯基。在一些此類實施例中，各R^{15}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN及-$N(R^{12})_2$。

【0402】 在一些實施例中，R^6為未經取代或經一或多個R^{15}取代之單環5-6員雜芳基。在一些實施例中，R^6為未經取代或經一或多個R^{15}取代之吡啶基。在一些此類實施例中，各R^{15}係獨立地選自-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0403】 在一些實施例中，R^4為H。在一些實施例中，R^4為鹵素。在一些實施例中，R^4為-OR^{12}。在一些實施例中，R^4為-OCH_3。

【0404】 在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為Cl或F。在一些實施例中，R^7為-OR^{12}，其中R^{12}係選自H及未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^7為-OH、-OCH_3或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^7為-CN。在一些實施例中，R^7為氫。

【0405】 在一些實施例中，R^4及R^7均為鹵素。在一些實施例中，R^4及R^7均選自Cl及F。

【0406】 在一些實施例中，化合物由表2-9中任一者所包括之式表示。在一些實施例中，本揭示案提供選自表2、表3、表4、表5、表7、表8及表9中任一者之化合物或其鹽(例如其醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供選自表2、表3、表4、表7、表8及表9中任一者之化合物或其鹽(例如其醫藥學上可接受之鹽)。

【0407】 本文亦提供選自表2至表9中任一者或本文所提供之實例中任一者之化合物或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。應了解，可提供本文所述之化合物及/或以任何可用之形式(例如鹽形式)利用，且本揭示案預期所有此類形式。本揭示案亦預期本文所提供之化合物的形式，諸如酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式及立體異構體。

【0408】 在一些實施例中，提供所提供之化合物及/或以鹽形式(例如醫藥學上可接受之鹽形式)利用。除非另有指示，否則提及本文所提供之化合物應理解為包括提及其鹽。

【0409】 本文亦提供其中本文所述之任何實施例可與此等實施例中之任何一或多者組合之實施例，條件為組合不相互排斥。如本文所用，當一個實施例定義為不同於另一者之實施例時，兩個實施例「相互排斥」。舉例而言，其中兩個基團組合形成環之實施例與其中一個基團為乙基且另一個基團為氫之實施例相互排斥。類似地，其中一個基團為CH_2之實施例與其中同一基團為NH之實施例相互排斥。

組合物

【0410】 本揭示案亦提供一種組合物(例如醫藥組合物)，該組合物包含本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、

IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。在一些實施例中，所提供之組合物包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，本揭示案提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，以及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，所提供之醫藥組合物包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0411】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在一些實施例中，經口醫藥調配物係選自錠劑及膠囊。

【0412】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於非經腸投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於皮下投與。

【0413】 儘管本文所提供之某些化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體可能作為原始化學品投與，但化合物可另外或替代地以醫藥調配物形式提供。因此，本文提供醫藥調配物，該等醫藥調配物包含一或多種本文所揭示之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、或II中任一者之化合物)或其一或多種醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、醯胺或溶劑合物，以及其一或多種醫藥學上可接受之載劑及視情況存在之一或多種其他治療成分。載劑必須在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害之意

義上為「可接受的」。適當調配物取決於所選投藥途徑。熟知技術、載劑及賦形劑中之任一者可在適合時且如此項技術中所了解而使用。本文所揭示之醫藥組合物可依任何已知之適合方式製造，例如，藉助於常規混合、溶解、製粒、糖衣錠製造、研磨、乳化、囊封、包埋或壓縮過程。

【0414】 本文所提供之醫藥調配物可適合於經口、非經腸(包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、關節內及髓內)、腹膜內、經黏膜、透皮、直腸及局部(包括經皮、經頰、舌下及眼內)投與。最適合之途徑可取決於例如醫藥調配物將投與之個體的疾患及病症。醫藥調配物可呈單位劑型提供。醫藥調配物可藉由任何適合之方法製備。製備醫藥調配物之方法可包括使本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II)或其醫藥學上可接受之鹽、酯、醯胺、前藥或溶劑合物(「活性成分」)與一或多種醫藥學上可接受之載劑(例如輔助成分)接觸。一般而言，調配物係藉由將活性成分與液體載劑或細碎之固體載劑或兩者均勻且緊密地締合，接著必要時使產品成形為所需調配物來製備。

【0415】 本文所提供之化合物的醫藥調配物(例如任何可用形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)之式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)可作為離散單位提供。舉例而言，適合於經口投與之調配物可作為含有預定量之任何適合形式之化合物(例如活性成分)的膠囊、扁囊劑及/或錠劑提供；作為溶劑(例如水性或非水性溶劑)中之溶液或懸浮液提供；作為乳液(例如水中油液體乳液或油中水液體乳液)提供；或作為粉末或顆粒提供。活性成分可另外或替代地作為大丸劑、舐劑或糊劑提供。

【0416】 適合於經口投與之醫藥製劑包括錠劑、由明膠製成之推入配合膠囊，以及由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。錠劑可藉由例如壓製或模製，視情況與一或多種輔助成分，諸如一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起來製備。壓製錠劑可藉由例如在適合之機器中壓制自由流動形式之活性成分(諸如粉末或顆粒)來製備，視情況與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合。模製錠劑可藉由例如在適合之機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物的混合物來製備。錠劑可視情況包覆包衣或刻痕且可經調配以提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。用於經口投與之所有調配物應採用適合於此種投藥之劑量。推入配合膠囊可含有與以下混合之活性成分：例如一或多種填充劑，諸如乳糖；一或多種黏合劑，諸如一或多種澱粉；及/或一或多種潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；及視情況存在之一或多種穩定劑。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適合之液體，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇中。亦可添加穩定劑及其他要素。糖衣錠核心具有適合之包衣。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，該等溶液可視情況含有膠、膠凝劑、聚合物、溶劑或其組合。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠包衣中以用於鑑定或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0417】 包含本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)之醫藥組合物可經調配用於藉由注射，例如藉由快速推注或連續輸注進行非經腸投與。注射用調配物可呈單位劑型存在于例如安瓿、小瓶或多劑量容器中，其中添加有防腐劑。組合物可採用諸如油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液

或乳液等形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。調配物可存在於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿及小瓶，且可呈粉末形式或在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在使用前(例如臨用前)添加無菌液體載劑，例如鹽水或無菌無熱原水。臨時注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0418】 包含本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)之醫藥組合物可調配成注射用溶液，該溶液可為水性或非水性(油性)無菌溶液且可包含一或多種抗氧化劑、增稠劑、懸浮劑、緩沖劑、溶質及/或抑菌劑。添加一或多種此類添加劑可促使調配物與預期接受者(例如個體或患者)之血液等張。適合之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯，或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液亦可含有適合之穩定劑或增加化合物溶解度之試劑以允許製備高度濃縮溶液。

【0419】 除本文別處描述之調配物以外，呈任何適合形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)亦可調配成貯庫製劑。此類長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射來投與。因此，舉例而言，化合物可與適合之聚合或疏水材料(例如作為可接受油中之乳液)或離子交換樹脂一起調配，或作為微溶性衍生物，例如作為微溶性鹽。

【0420】 適合於經頰或舌下投與之包含本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)之醫藥組合物可採用錠劑、口含錠、軟錠或凝膠之形式。此類組合物可包含調味基質，諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠中之活性成分。適合於直腸投與之包含本文所提供之化合物或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)之醫藥組合物可調配成栓劑或保留灌腸劑，且可包含介質，諸如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

【0421】 本文所提供之某些化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)可經調配用於非全身投與，諸如局部投與。此包括將本文所揭示之化合物或其形式外部施加至表皮或頰腔，以及將此種化合物或其形式滴入耳、眼及鼻中，使得該化合物或其形式不顯著進入血流。相比之下，全身投與係指經口、靜脈內、腹膜內及肌內投與。

【0422】 適合於局部投與之調配劑包括適合於穿過皮膚滲透至發炎部位之液體或半液體製劑，諸如凝膠、擦劑、洗劑、乳膏、軟膏或糊劑，及適合於向眼、耳或鼻投與之滴劑。用於局部投與之活性成分可例如佔調配物之0.001%至10% w/w (按重量計)。在某些實施例中，活性成分可佔多達10% w/w。在其他實施例中，其可佔少於5% w/w。在某些實施例中，活性成分可佔2% w/w至5% w/w。在其他實施例中，其可佔調配物之0.1%至1% w/w。

【0423】 對於藉由吸入投與，化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、

IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)可方便地自吹入器、噴霧器加壓包或其他方便之遞送氣霧劑噴霧之方式遞送。加壓包可包含適合之推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合之氣體。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以遞送計量之量來確定。或者，對於藉由吸入或吹入投與，本文所提供之化合物可採用乾粉組合物之形式，例如該化合物與適合之粉末基質，諸如乳糖或澱粉之粉末混合物。粉末組合物可呈單位劑型存在於例如膠囊、藥筒、明膠或泡罩包裝中，粉末可藉助吸入器或吹入器自其中投與。

【0424】 較佳之單位劑量調配物為含有如本文所述之有效劑量或其適當部分之活性成分(例如本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體)的彼等調配物。

【0425】 應了解，除本文別處特別描述之成分以外，本文所述之調配物可包括與所討論之調配物類型有關之其他適用之試劑，例如適合於經口投與之彼等可包括調味劑。

【0426】 化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)可按每天0.1至500 mg/kg之劑量經口或經由注射投與。用於成人之劑量範圍一般為每天5 mg至2 g。以離散單位提供之錠劑或其他呈現形式可方便地含有一定量之一或多種化合

物，其在此種劑量下或作為多個此種劑量為有效的，例如，含有5 mg至500 mg、通常約10 mg至200 mg之單位。

【0427】 可與載劑材料組合產生單個劑型之活性成分的量將取決於所治療之宿主及特定投藥模式而變化。

方法

【0428】 本揭示案亦提供一種調節KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)之方法，該方法包括使KRAS與本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體接觸。舉例而言，本揭示案可提供一種改變細胞表型、細胞增殖、KRAS活性、由活性或非活性KRAS產生之生物化學輸出、KRAS之表現及/或KRAS與天然結合搭配物之結合的方法。可監測任何此種特徵且可在KRAS與本文所提供之化合物或其形式接觸後改變。調節KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)之方法可為疾病、病症或疾患(例如癌症)治療、生物檢定、細胞檢定、生物化學檢定等之模式。

【0429】 本揭示案亦提供使用本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體治療有需要之個體之疾病、病症或疾患的方法。舉例而言，本揭示案提供一種方法，該方法包括向有需要之個體(例如患者)提供(例如投與)有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。本揭示案亦提供使用包含本文所提供之化合物

(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體之醫藥組合物治療有需要之個體之疾病、病症或疾患的方法。舉例而言，本揭示案提供一種方法，該方法包括向有需要之個體(例如患者)提供(例如投與)包含有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體之醫藥組合物。在一些實施例中，已知個體患有(例如先前已診斷患有)疾病、病症或疾患，諸如癌症。疾病、病症或疾患可為KRAS介導之疾病，諸如以KRAS中之G12D突變為特徵之癌症。在一些實施例中，根據本文所述之方法向有需要之個體投與之化合物為本文中之實施例、實例、圖或表格中所述之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【0430】本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其係用作藥劑，諸如用於治療疾病、病症或疾患(例如癌症)之藥劑。本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其係用於製造用以治療有需要之個體之疾病、病症或疾患(例如癌症)之藥劑。

【0431】本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如式I、IA、

IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患(例如癌症)。

【0432】本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療有需要之個體之疾病、病症或疾患(例如癌症)之藥劑。

【0433】本揭示案亦提供一種抑制KRAS (例如具有G12D突變之KRAS) (例如在有需要之個體中)之方法，該方法包括使KRAS與如本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0434】本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其係用於抑制KRAS (例如具有G12D突變之KRAS) (例如在有需要之個體中)。本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、

酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其係用於製造用以抑制有需要之個體中之KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)。

【0435】 本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於抑制有需要之個體中之KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)。

【0436】 本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以抑制有需要之個體中之KRAS (例如具有G12D突變之KRAS)的藥劑。

【0437】 本揭示案亦提供一種方法，該方法包括向個體(例如患者)投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，從而減輕、減少、消除、停止或改善該個體之一或多種症狀，諸如疾病、病症或疾患(例如癌症)之一或多種症狀。在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體

異構體會減緩或防止腫瘤生長。在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體使得腫瘤收縮(例如腫瘤消退)。

【0438】 在本文所提供之方法、用途及藥劑中之任一者的一些實施例中，疾病、病症或疾患為癌症。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如胰管腺癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌)、結腸直腸癌(CRC)、子宮內膜癌、子宮癌肉瘤、尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、腎上腺皮質癌、神經母細胞瘤、威爾姆瘤(Wilm tumor)、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌或卵巢癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如胰管腺癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌腺癌)或結腸直腸癌(CRC)。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如胰管腺癌)。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如非小細胞肺癌腺癌)。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌(CRC)。在一些實施例中，癌症為實體瘤或包含實體瘤。

【0439】 在一些實施例中，疾病、病症或疾患與KRAS有關，諸如與KRAS突變或KRAS失調相關之病症。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與*KRAS*基因有關，諸如與*KRAS*基因突變或*KRAS*基因失調相關之疾病、病症或疾患。KRAS或*KRAS*之突變或失調可包括人類K-Ras4a及/或人類K-Ras4b之突變或失調。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與KRAS (例如人類K-Ras4a或K-Ras4b)信號傳導路徑活性有關，諸如與異常KRAS信號傳導路徑活性相關之疾病、病症或疾患。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與人類K-Ras4b之突變或失調有關。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與異常K-Ras4b信號傳導路徑活性有關。在一些實施例

中，疾病、病症或疾患與人類K-Ras4a之突變或失調有關。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與異常K-Ras4a信號傳導路徑活性有關。

投藥及組合療法

【0440】本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)及其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)或包含其之組合物(例如醫藥組合物)可按各種模式(例如經口、局部或藉由注射)投與。向個體(例如患者)投與之活性成分(例如任何適合形式之本文所提供之化合物)的量將為護理醫療提供者之責任。用於給定個體(例如患者)之具體劑量水準將取決於多種因素，包括例如所投與之活性成分之活性；個體之身體素質(例如年齡、體重、身高、身體質量指數、一般健康狀況、合併症、性別等)；個體之其他特徵(例如飲食、運動水準、民族血統、種族等)；投藥時間；投藥途徑；排泄速率；藥物組合；正治療之疾病、病症或疾患；及正治療之疾病、病症或疾患之嚴重性。

【0441】在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)與額外劑，例如額外治療劑組合投與。舉例而言，若個體在接受本文所提供之化合物或其形式後經歷諸如高血壓之副作用，則可能適合投與有效控制副作用之額外劑，諸如抗高血壓劑。在另一個實例中，本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式之治療有效性可藉由投與佐劑來增強，該佐劑本身可能僅具有最小治療效益，但與另一種治療劑組合可為個

體提供增強之總體治療效益。在又一個實例中，本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式之治療效益可藉由投與該化合物或其替代形式以及亦提供治療效益之額外劑(其可包含額外治療方案)來增強。舉例而言，本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式可與可有效治療疾病、病症或疾患(諸如癌症)之額外劑組合投與。一般而言，本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式與一或多種額外劑(例如治療劑)之組合可增強個體在個別地接受任一組分後所經歷之總體效益。在一些實施例中，作用可為相加的。在一些實施例中，作用可為協同的。

【0442】在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)與抗癌劑(例如化學治療劑)組合投與。抗癌劑可為例如烷基化劑、抗有絲分裂劑、檢查點抑制劑、抗代謝物、植物生物鹼、類萜、細胞毒性劑、抗生素、拓撲異構酶抑制劑、芳香酶抑制劑、血管生成抑制劑、抗類固醇、抗雄激素、mTOR抑制劑、單株抗體或酪胺酸激酶抑制劑。烷基化劑可為例如阿莫司汀(armustine)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)(LEUKERAN)、順鉑(cisplatin)(PLATIN)、卡鉑(carboplatin)(PARAPLATIN)、奧沙利鉑(oxaliplatin)(ELOXATIN)、鏈脲佐菌素(streptozocin)(ZANOSAR)、白消安(busulfan)(MYLERAN)、達卡巴嗪(dacarbazine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、洛莫司汀(lomustine)

(CCNU)、美法崙(melphalan) (ALKERAN)、丙卡巴肼(procarbazine) (MATULAN)、替莫唑胺(temozolomide) (TEMODAR)、噻替哌(thiotepa)或環磷醯胺(cyclophosphamide) (ENDOXAN)。抗代謝物可為例如克拉屈濱(cladribine) (LEUSTATIN)、巰基嘌呤(PURINETHOL)、硫鳥嘌呤、噴司他丁(pentostatin) (NIPENT)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷，ARA-C)、吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR)、氟尿嘧啶(5-FU，CARAC)、卡培他濱(capecitabine) (XELODA)、甲醯四氫葉酸(leucovorin) (FUSILEY)、胺甲喋呤(methotrexate) (RHEUMATREX)或雷替曲塞(raltitrexed)。抗有絲分裂劑可為例如紫杉烷(taxane)，諸如多烯紫杉醇(docetaxel) (TAXITERE)或太平洋紫杉醇(paclitaxel) (ABRAXANE，TAXOL)；或長春花生物鹼，諸如長春新鹼(vincristine) (ONCOVIN)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine) (NAVELBINE)。檢查點抑制劑可為抗PD-1或抗PD-L1抗體，諸如派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA)、納武單抗(nivolumab) (OPDIVO)、MEDI4736或MPDL3280A；抗CTLA-4抗體伊匹單抗(ipilimumab) (YERVOY)；或靶向LAG3 (淋巴細胞活化基因3蛋白)、KIR (殺傷細胞免疫球蛋白樣受體)、4-1BB (腫瘤壞死因子受體超家族成員9)、TIM3 (含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3)或0X40 (腫瘤壞死因子受體超家族成員4)之藥劑。拓撲異構酶抑制劑可為例如喜樹鹼(camptothecin) (CTP)、伊立替康(irinotecan) (CAMPTOSAR)、拓撲替康(topotecan) (HYCAMTIN)、替尼泊苷(teniposide) (VUMON)或依托泊苷(etoposide) (EPOSIN)。細胞毒性抗生素可為例如放線菌素D (actinomycin D) (更生黴素(dactinomycin)，COSMEGEN)、博萊黴素

(bleomycin) (BLENOXANE)、多柔比星(doxorubicin) (ADRIAMYCIN)、道諾黴素(daunorubicin) (CERUBIDINE)、表柔比星(epirubicin) (ELLENCE)、氟達拉濱(fludarabine) (FLUDARA)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin) (MITOSOL)、米托蒽醌(mitoxantrone) (NOYANTRONE)或普卡黴素(plicamycin)。芳香酶抑制劑可為例如胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole) (ARIMIDEX)、來曲唑(letrozole) (FEMARA)、伏羅唑(vorozole) (RIYIZOR)或依西美坦(exemestane) (AROMASIN)。血管生成抑制劑可為例如金雀異黃酮(genistein)、舒尼替尼(sunitinib) (SUTENT)或貝伐單抗(bevacizumab) (AYASTIN)。抗類固醇或抗雄激素可為例如胺魯米特(CYTADREN)、比卡魯胺(bicalutamide) (CASODEX)、環丙孕酮(cyproterone)、氟他胺(flutamide) (EULEXIN)或尼魯米特(nilutamide) (NILANDRON)。酪胺酸激酶抑制劑可為例如伊馬替尼(imatinib) (GLEEVEC)、埃羅替尼(erlotinib) (TARCEVA)、阿法替尼(afatinib) (GILOTRIF)、拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR)或阿西替尼(axitinib) (INLYTA)。mTOR抑制劑可為例如依維莫司(everolimus)、替西羅莫司(temsirolimus) (TORISEL)或西羅莫司(sirolimus)。單株抗體可為例如曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN)或利妥昔單抗(rituximab) (RITUXAN)。可適用於與本文所提供之化合物或其替代形式組合之藥劑的額外實例包括但不限於安吖啶(amsacrine)；卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin) (B-C-G)疫苗；布舍瑞林(buserelin) (ETILAMIDE)；氯喹(chloroquine) (ARALEN)；氯膦酸鹽(clodronate)、帕米膦酸鹽(pamidronate)及其他雙膦酸鹽；秋水仙鹼(colchicine)；去甲

氧綠膠黴素(demethoxyviridin)；二氯乙酸鹽；雌莫司汀(estramustine)；非格司亭(filgrastim) (NEUPOGEN)；氟可體松(fludrocortisone) (FLORINEF)；戈舍瑞林(goserelin) (ZOLADEX)；干擾素(interferon)；甲醯四氫葉酸；亮丙瑞林(leuprolide) (LUPRON)；左旋咪唑(levamisole)；氯尼達明(lonidamine)；美司鈉(mesna)；二甲雙胍(metformin)；米托坦(mitotane) (o,r'-DDD，LYSODREN)；諾考達唑(nocodazole)；奧曲肽(octreotide) (SANDOSTATIN)；哌立福辛(perifosine)；卟吩姆(porfimer) (尤其與光療法及放射療法組合)；蘇拉明(suramin)；他莫昔芬(tamoxifen)；二氯化二茂鈦(titanocene dichloride)；維甲酸(tretinoin)；合成代謝類固醇，諸如氟羥甲基睪酮(fluoxymesterone) (HALOTESTIN)；雌激素，諸如雌二醇(estradiol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol) (DES)及雙烯雌素(dienestrol)；黃體素(progestin)，諸如醋酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate) (MPA)及甲地孕酮(megestrol)；及睪固酮(testosterone)。

【0443】 兩種或更多種治療劑，其中一者為本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式，可按任何次序投與或可同時投與。若同時投與，則多種治療劑可呈單個統一形式或呈多種形式(例如作為單個丸劑或作為兩個單獨丸劑)提供。治療劑中之一者可按多個劑量給與，或兩者可作為多個劑量給與。若不同時投與，則多個劑量之間的時間可為在數分鐘至四週範圍內之任何持續時間。

【0444】 因此，在另一個態樣中，本揭示案提供一種用於治療有治療需要之個體(例如人或動物個體)之疾病、病症或疾患(例如癌症)之方

法，該方法包括向該個體投與一定量之本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)，與至少一種用於治療疾病、病症或疾患之額外劑組合。在相關態樣中，本揭示案提供一種組合物(例如醫藥組合物)，該組合物包含本文所提供之化合物(例如式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物)或其形式(例如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等)，及至少一種用於治療疾病、病症或疾患(例如癌症)之額外劑。

【0445】 在一些實施例中，本文所提供之方法用於治療疾病、病症或疾患(例如癌症)，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病、病症或疾患為對一或多種化學治療藥物及/或電離輻射產生抗性之癌症。在一些實施例中，本文所提供之方法用於治療疾病、病症或疾患(例如癌症)，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF或II中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與額外劑組合，其中該疾病、病症或疾患為對一或多種化學治療藥物及/或電離輻射產生抗性之癌症。

【0446】 本文所揭示之化合物、組合物及方法適用於治療疾病、病症或疾患，諸如癌症。在某些實施例中，疾病為細胞增殖失調之一，包括癌症。癌症可為激素依賴性或激素抗性的，諸如在乳癌之情況下。在某些實施例中，癌症為實體瘤或包含實體瘤。在其他實施例中，癌症為淋巴瘤

或白血病。在某些實施例中，癌症為本文所揭示或以其他方式已知之癌症的抗藥性表型。亦可使用本文所揭示之組合物及方法治療腫瘤侵入、腫瘤生長、腫瘤轉移及血管生成。在一些實施例中，本文所提供之化合物、組合物及方法亦適用於治療癌前瘤形成。

【0447】 可藉由本文所揭示之方法治療之癌症包括但不限於胰臟癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌及前列腺癌；口腔及咽部(唇、舌、口、喉、咽)、食道、胃、小腸、大腸、結腸、直腸、肝及膽道之癌症；胰臟、骨骼、結締組織、皮膚、子宮頸、子宮、子宮內膜體、睪丸、膀胱、腎及其他泌尿組織之癌症，包括腎細胞癌(RCC)；眼、腦、脊髓及中樞及外周神經系統之其他組成部分以及相關結構(諸如腦膜)之癌症；以及甲狀腺及其他內分泌腺之癌症。術語「癌症」亦涵蓋不一定形成實體瘤之癌症，包括霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、多發性骨髓瘤及造血惡性病，包括白血病(慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML))，及淋巴瘤，包括淋巴細胞性、顆粒球性及單核球性淋巴瘤。可使用本文所提供之化合物及方法治療之額外類型之癌症包括但不限於腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、聽神經瘤、退行性星形細胞瘤、基底細胞癌、神經膠質母細胞瘤、軟骨肉瘤、絨毛膜癌、脊索瘤、顱咽管瘤、皮膚黑色素瘤、囊腺癌、內皮肉瘤、胚胎癌、室管膜瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、上皮癌、纖維肉瘤、胃癌、泌尿生殖道癌、多形性神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、血管母細胞瘤、肝細胞癌、肝癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、大細胞癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、淋巴系統癌、淋

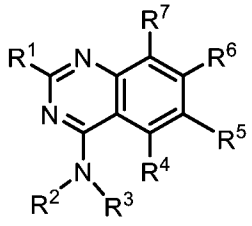
巴瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、甲狀腺髓質癌、髓母細胞瘤、腦膜瘤間皮瘤、骨髓瘤、黏液肉瘤神經母細胞瘤、神經纖維肉瘤、寡樹突神經膠質細胞瘤、骨原性肉瘤、上皮性卵巢癌、乳突狀癌、乳突狀腺癌、副神經節瘤、副甲狀腺瘤、嗜鉻細胞瘤、松果體瘤、漿細胞瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、汗腺癌、滑膜瘤、甲狀腺癌、葡萄膜黑色素瘤及威爾姆氏瘤(Wilm's tumor)。可藉由本文所揭示之方法治療之額外疾病及病症包括但不限於與KRAS有關之疾病或病症，諸如與KRAS突變或KRAS失調相關之疾病或病症，及與*KRAS*基因有關之疾病或病症，諸如與*KRAS*基因突變或*KRAS*基因失調相關之疾病或病症。

【0448】 在一些實施例中，本文所提供之化合物、組合物及方法適用於預防及/或減少腫瘤侵入、生長及/或轉移。

【0449】 本文所提供之化合物、組合物及方法可適用於治療人類以及獸醫治療非人類動物，包括伴侶動物、外來動物及農場動物(例如本文所述)，包括哺乳動物、嚙齒動物及類似動物。舉例而言，本文所提供之化合物、組合物及方法可適用於治療馬、狗或貓。

列舉之實施例

【0450】 實施例I-1. 一種由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其

中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0451】 實施例I-2. 實施例I-1之化合物，其中R^1為$-OR^8$。

【0452】 實施例I-3. 實施例I-2之化合物，其中R^8為雜環。

【0453】 實施例I-4. 實施例I-3之化合物，其中R^8為烷基雜環。

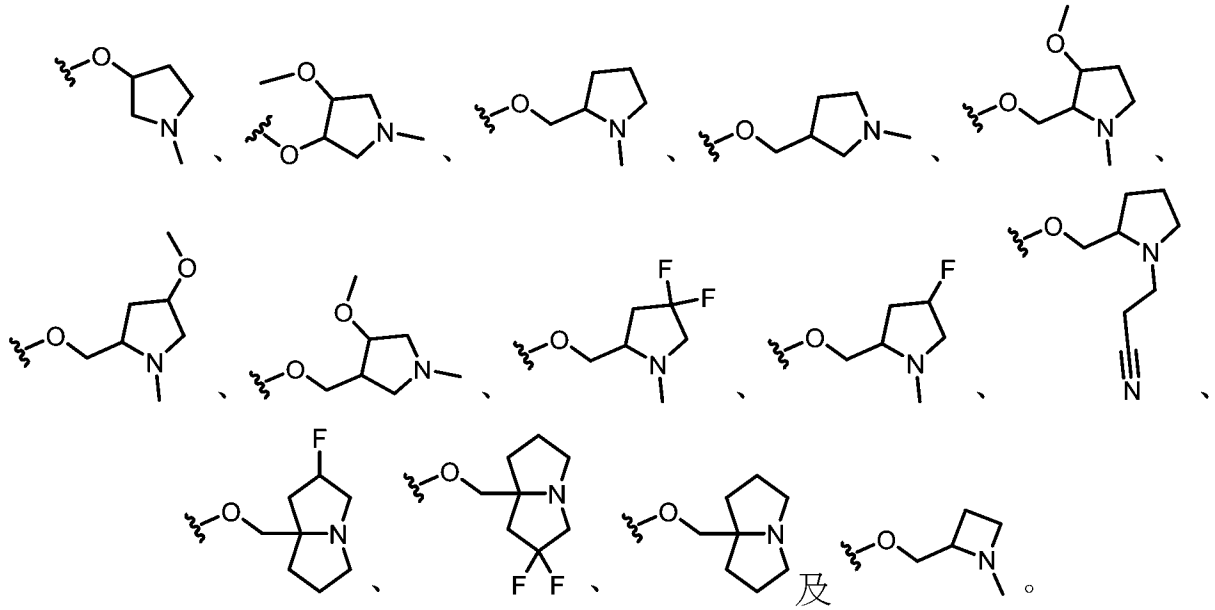
【0454】 實施例I-5. 實施例I-3或I-4之化合物，其中R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。

【0455】 實施例I-6. 實施例I-3至I-5中任一項之化合物，其中該雜環包含一或多個R^{16}取代基。

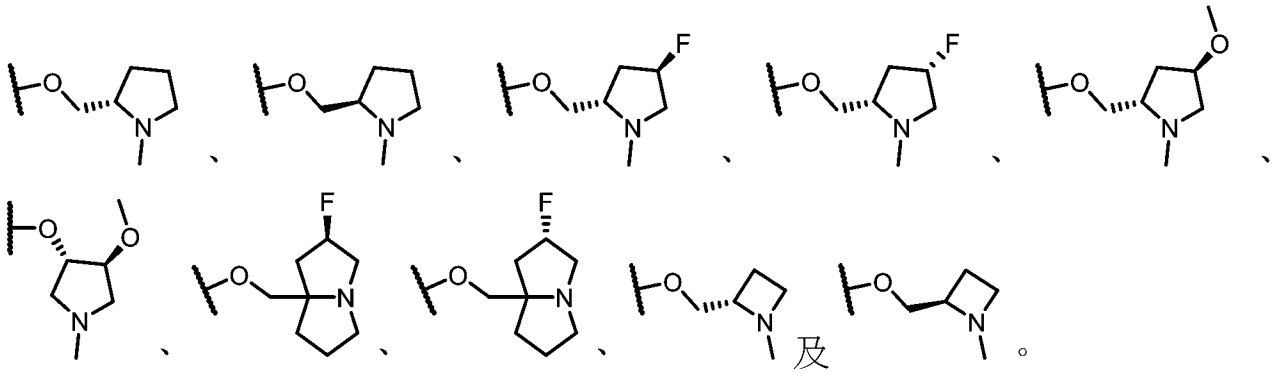
【0456】 實施例I-7. 實施例I-6之化合物，其中至少一個R^{16}為-OR^{12}，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0457】 實施例I-8. 實施例I-7之化合物，其中至少一個R^{16}為-OCH_3。

【0458】 實施例I-9. 實施例I-1之化合物，其中R^1係選自：



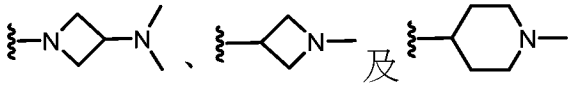
【0459】 實施例I-10. 實施例I-1之化合物，其中R^1係選自：



【0460】 實施例I-11. 實施例I-1之化合物，其中R^1為包含氮原子之

4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【0461】 實施例I-12. 實施例I-11之化合物，其中R^1係選自：



【0462】 實施例I-13. 實施例I-1之化合物，其中R^1為H。

【0463】 實施例I-14. 實施例I-1至I-13中任一項之化合物，其中R^2為H。

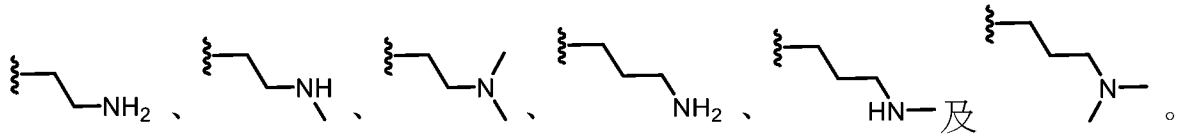
【0464】 實施例I-15. 實施例I-1至I-13中任一項之化合物，其中R^2為C_{1-6}烷基。

【0465】 實施例I-16. 實施例I-1至I-15中任一項之化合物，其中R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。

【0466】 實施例I-17. 實施例I-16之化合物，其中R^3為經-N(R^{17})$_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。

【0467】 實施例I-18. 實施例I-17之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

【0468】 實施例I-19. 實施例I-1至I-15中任一項之化合物，其中R^3係選自：



【0469】 實施例I-20. 實施例I-1至I-15中任一項之化合物，其中R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0470】 實施例I-21. 實施例I-20之化合物，其中R^3為經-N(R^{19})$_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

【0471】 實施例I-22. 實施例I-21之化合物，其中R^3為經-NH_2取代

之碳環。

【0472】 實施例I-23. 實施例I-1至I-15中任一項之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

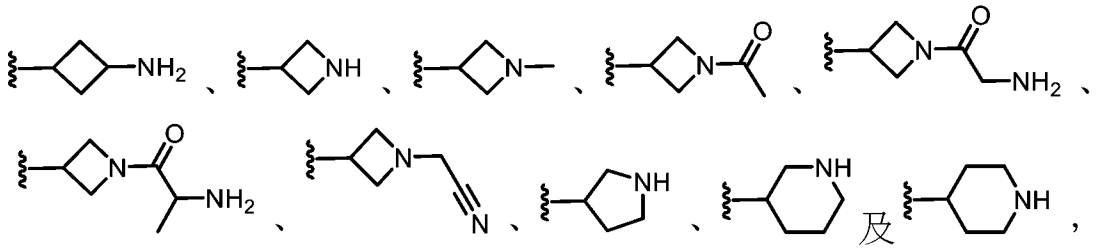
【0473】 實施例I-24. 實施例I-1至I-15中任一項之化合物，其中R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0474】 實施例I-25. 實施例I-24之化合物，其中該雜環包含一或多個氮原子。

【0475】 實施例I-26. 實施例I-24或I-25之化合物，其中R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

【0476】 實施例I-27. 實施例I-26之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之雜環。

【0477】 實施例I-28. 實施例I-1至I-15中任一項之化合物，其中R^3係選自：

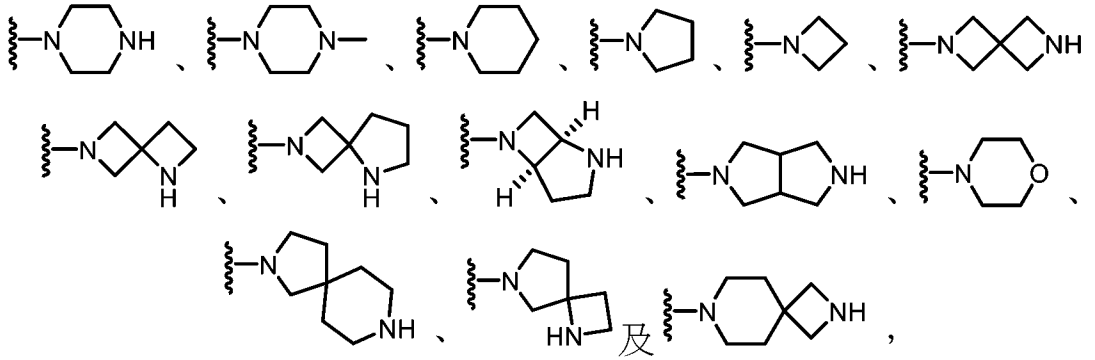


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0478】 實施例I-29. 實施例I-15至I-28中任一項之化合物，其中R^2或R^3包含胺基部分。

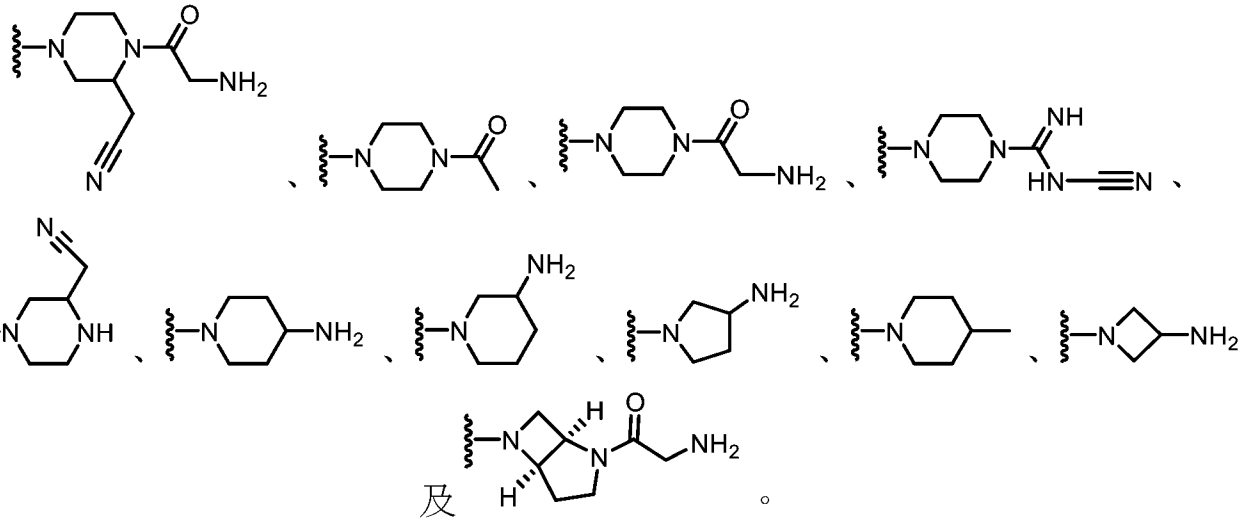
【0479】 實施例I-30. 實施例I-1至I-13中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

【0480】 實施例I-31. 實施例I-30之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0481】 實施例I-32. 實施例I-30之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【0482】 實施例I-33. 實施例I-30至I-32中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包含胺基部分之基團取代。

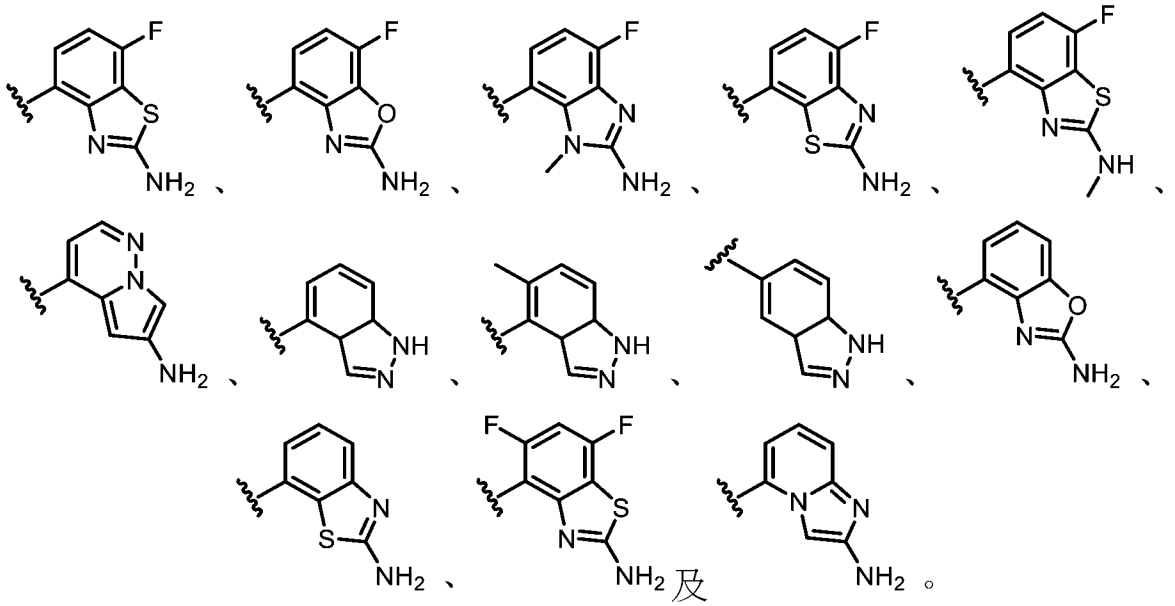
【0483】 實施例I-34. 實施例I-1至I-33中任一項之化合物，其中R^4為氫。

【0484】 實施例I-35. 實施例I-1至I-33中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0485】 實施例I-36. 實施例I-1至I-35中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0486】 實施例I-37. 實施例I-1至I-36中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0487】 實施例I-38. 實施例I-1至I-37中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

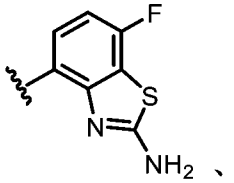
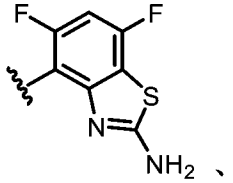
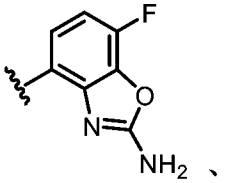
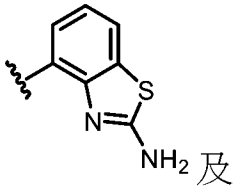
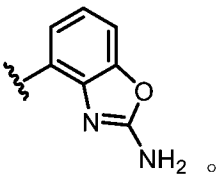
、

、

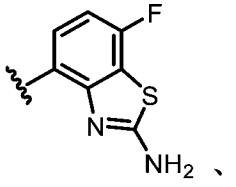
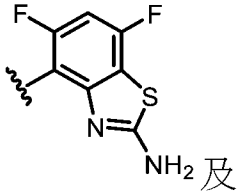
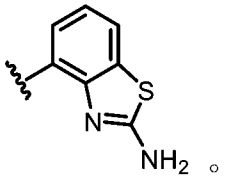
及

。

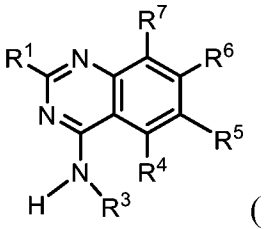
【0488】 實施例I-39. 實施例I-38之化合物，其中R^6係選自：


、

、

、

及

。

【0489】 實施例I-40. 實施例I-39之化合物，其中R^6為：


、

及

。

【0490】 實施例I-41. 一種由式IA表示之化合物：



(IA)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2為H；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其

中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

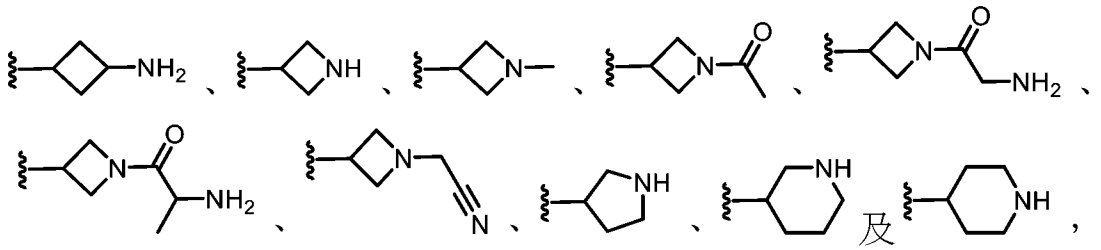
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0491】 實施例I-42. 實施例I-41之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0492】 實施例I-43. 實施例I-42之化合物，其中R^3為未經取代或經

一或多個R^{10}取代之3-6員碳環或雜環。

【0493】 實施例I-44. 實施例I-43之化合物，其中R^3係選自：

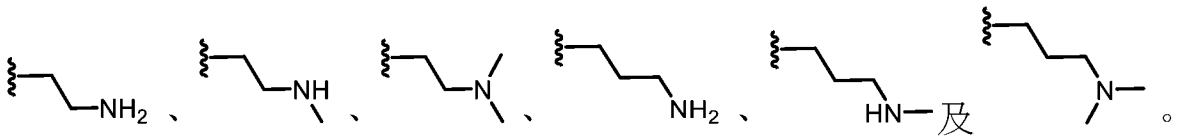


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0494】 實施例I-45. 實施例I-41之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0495】 實施例I-46. 實施例I-45之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$。

【0496】 實施例I-47. 實施例I-45或I-46之化合物，其中R^3係選自：



【0497】 實施例I-48. 實施例I-45之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

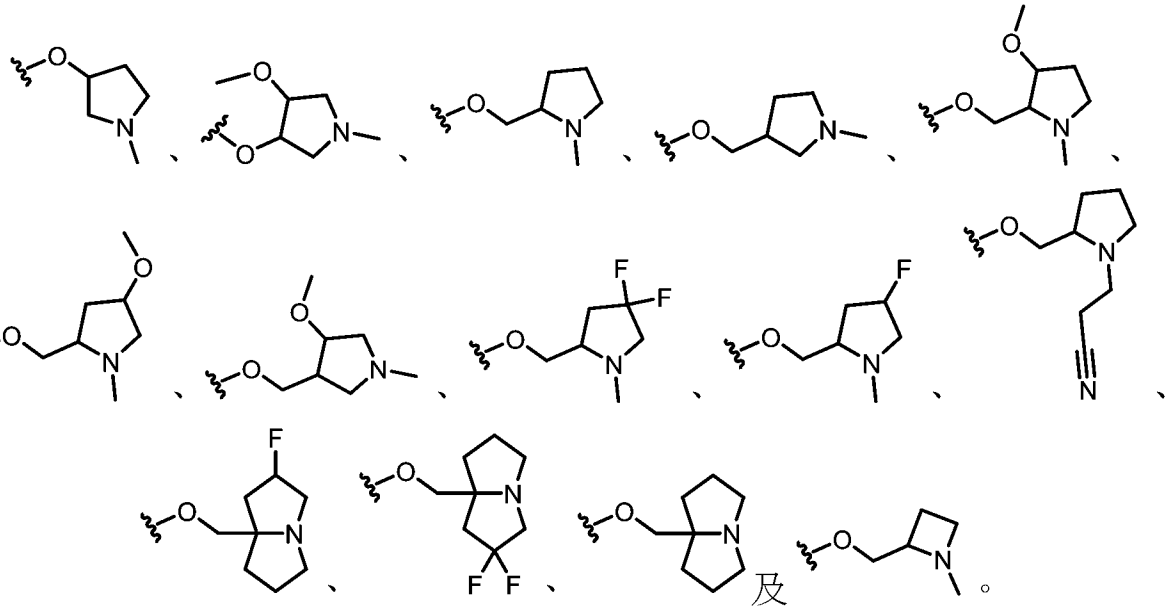
【0498】 實施例I-49. 實施例I-41至I-48中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

【0499】 實施例I-50. 實施例I-41至I-49中任一項之化合物，其中R^1為H。

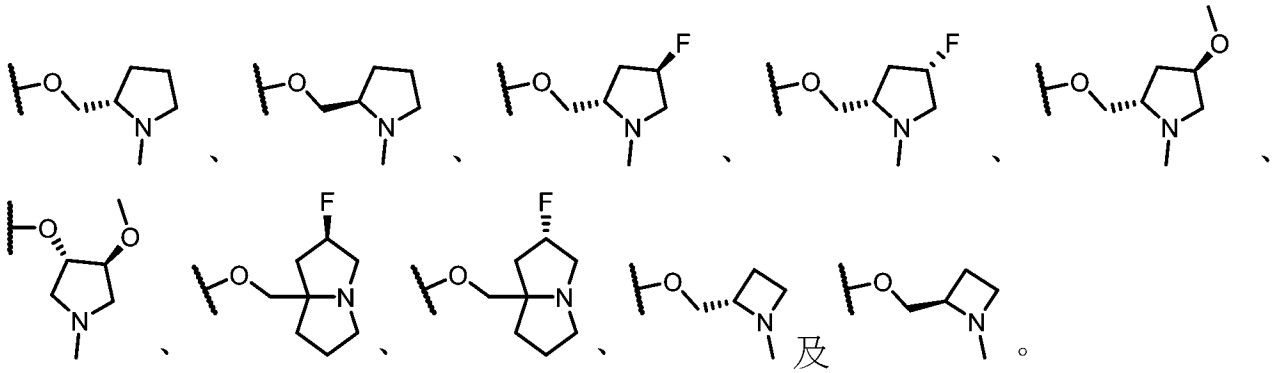
【0500】 實施例I-51. 實施例I-41至I-50中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

【0501】 實施例I-52. 實施例I-51之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。

【0502】 實施例I-53. 實施例I-51或I-52之化合物，其中R^1係選自：

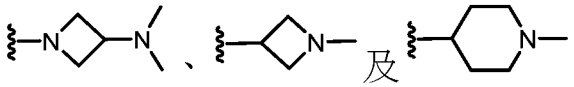


【0503】 實施例I-54. 實施例I-51或I-52之化合物，其中R^1係選自：

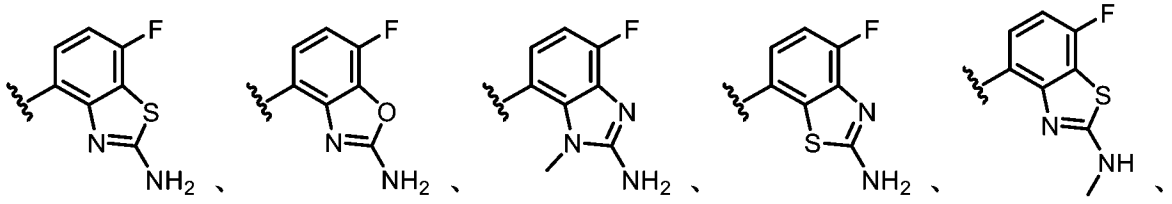


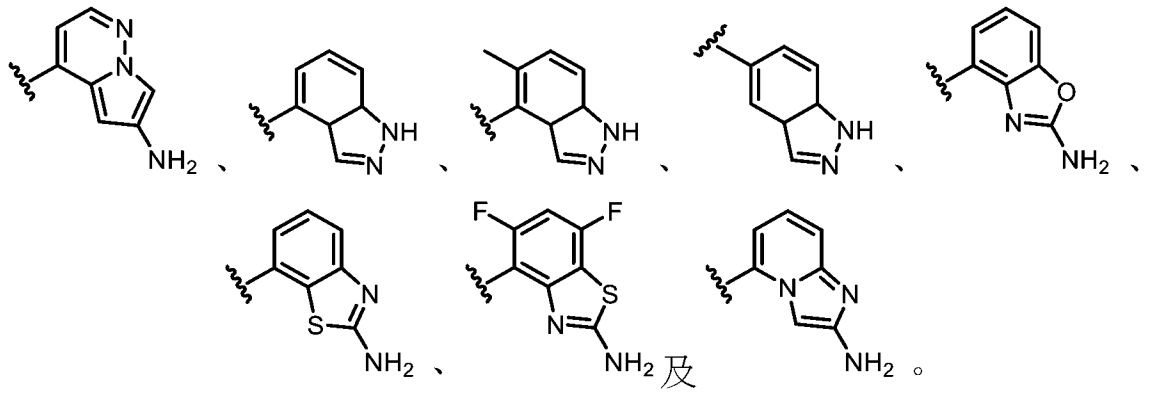
【0504】 實施例I-55. 實施例I-41至I-54中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【0505】 實施例I-56. 實施例I-55之化合物，其中R^1係選自：

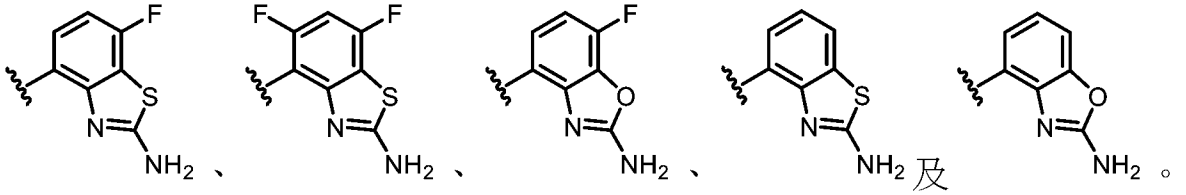


【0506】 實施例I-57. 實施例I-41至I-56中任一項之化合物，其中R^6係選自：

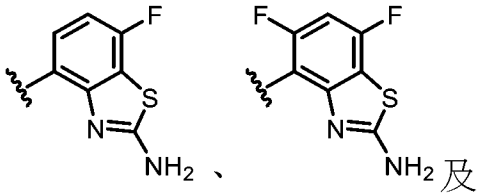




【0507】 實施例I-58. 實施例I-57之化合物，其中R^6係選自：



【0508】 實施例I-59. 實施例I-58之化合物，其中R^6為：



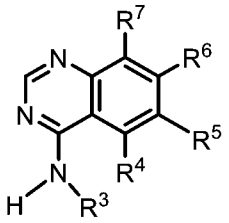
【0509】 實施例I-60. 實施例I-41至I-59中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0510】 實施例I-61. 實施例I-41至I-59中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0511】 實施例I-62. 實施例I-41至I-61中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0512】 實施例I-63. 實施例I-41至I-62中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0513】 實施例I-64. 一種根據式IA1之化合物：



(IA1)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1為H；

R^2為H；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷

基)$N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

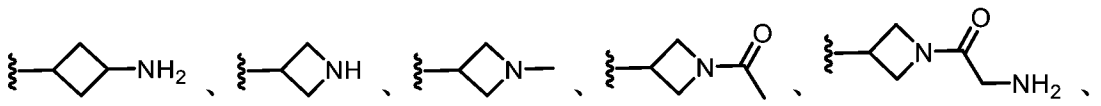
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

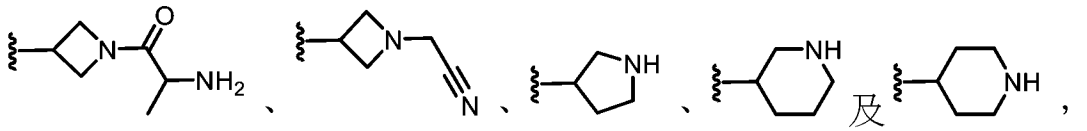
各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0514】 實施例I-65. 實施例I-64之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0515】 實施例I-66. 實施例I-65之化合物，其中R^3係選自：

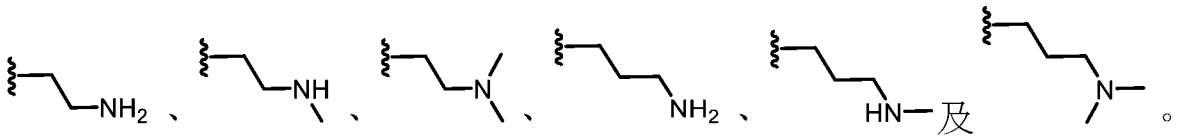




其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0516】 實施例I-67. 實施例I-64之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

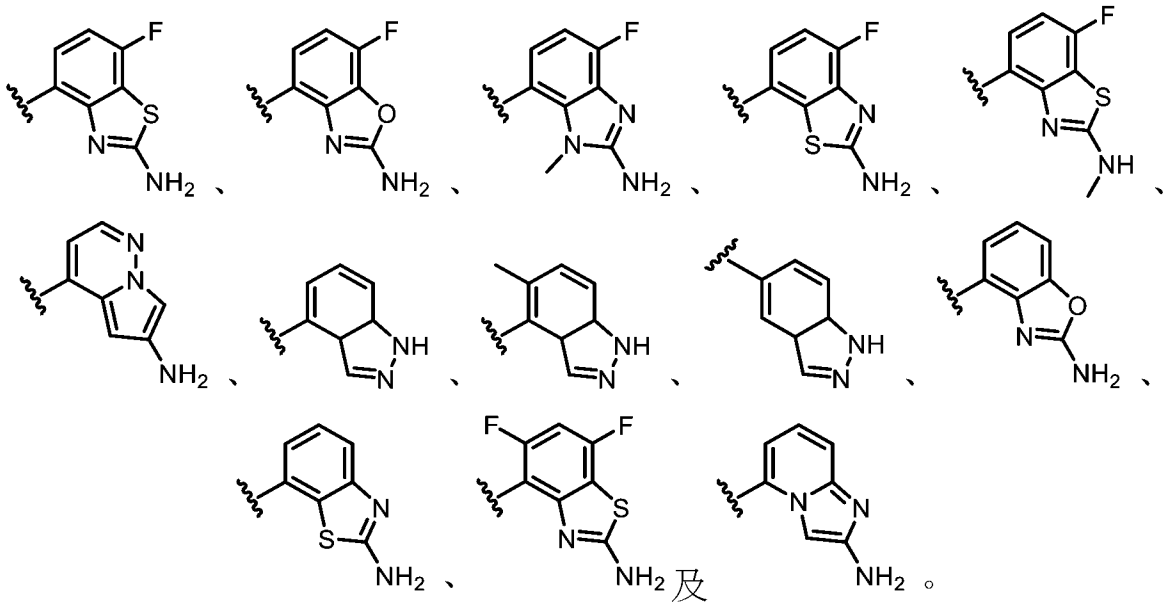
【0517】 實施例I-68. 實施例I-67之化合物，其中R^3係選自：



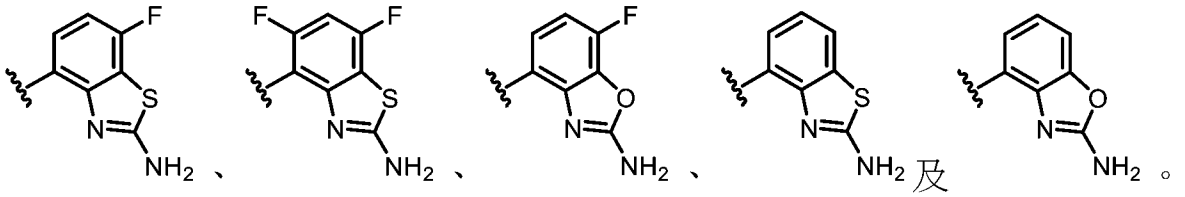
【0518】 實施例I-69. 實施例I-64之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0519】 實施例I-70. 實施例I-64至I-68中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

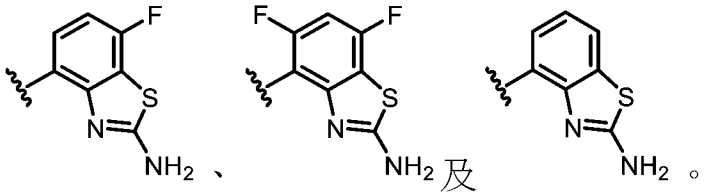
【0520】 實施例I-71. 實施例I-62至I-70中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0521】 實施例I-72. 實施例I-71之化合物，其中R^6係選自：



【0522】 實施例I-73. 實施例I-72之化合物，其中R^6為：



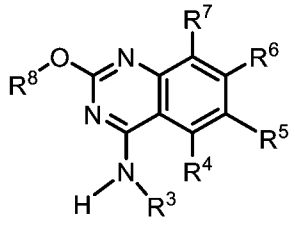
【0523】 實施例I-74. 實施例I-64至I-73中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0524】 實施例I-75. 實施例I-64至I-73中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0525】 實施例I-76. 實施例I-64至I-75中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0526】 實施例I-77. 實施例I-64至I-76中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0527】 實施例I-78. 一種根據式IA2之化合物：



(IA2)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1為$-OR^8$；

R^2為H；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，

且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基

未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

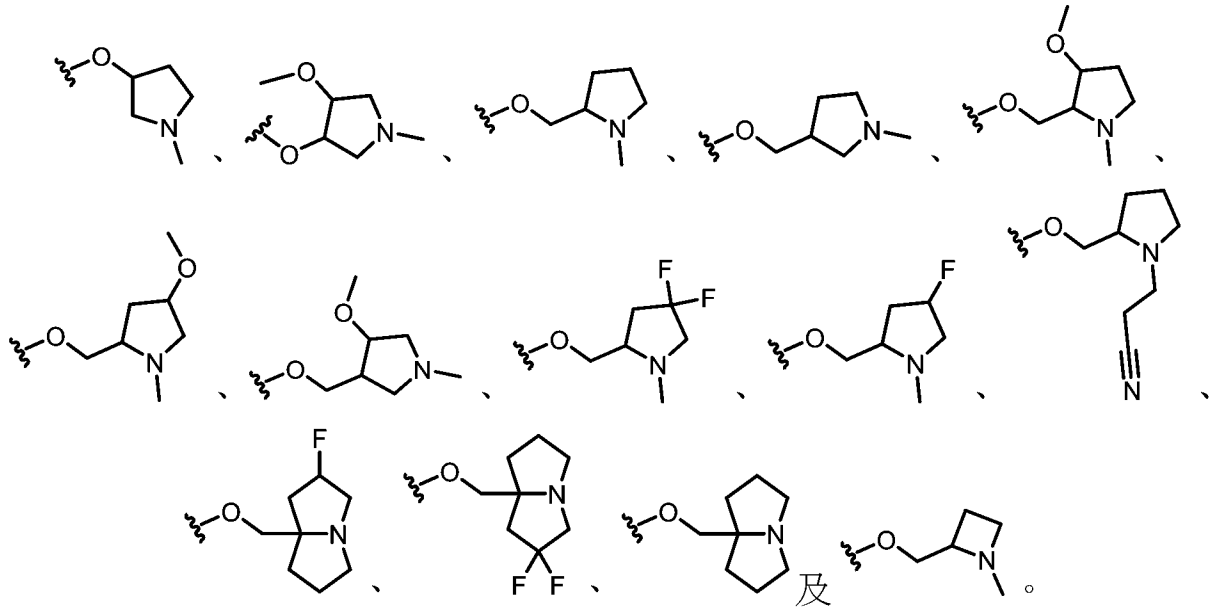
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

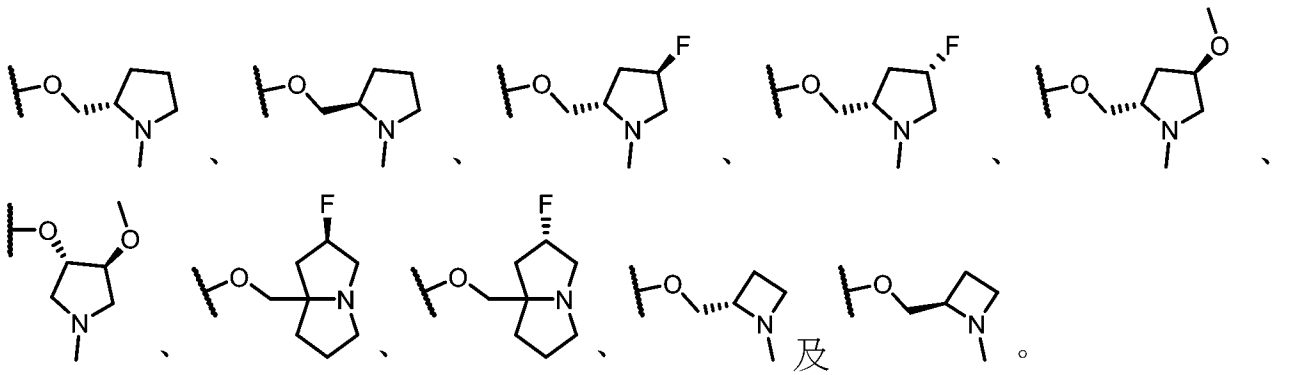
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0528】 實施例I-79. 實施例I-78之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。

【0529】 實施例I-80. 實施例I-78之化合物，其中R^1係選自：

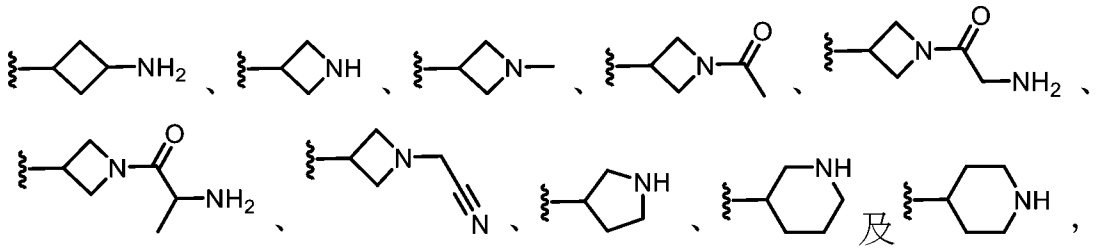


【0530】 實施例I-81. 實施例I-78之化合物，其中R^1係選自：



【0531】 實施例I-82. 實施例I-78至I-81中任一項之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

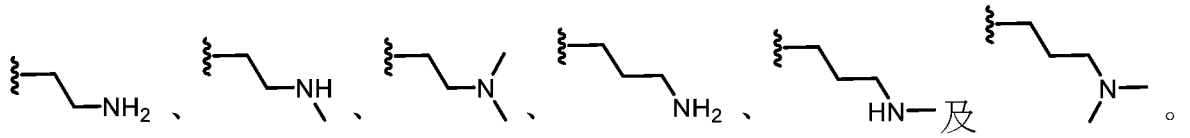
【0532】 實施例I-83. 實施例I-82之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0533】 實施例I-84. 實施例I-78至I-83中任一項之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

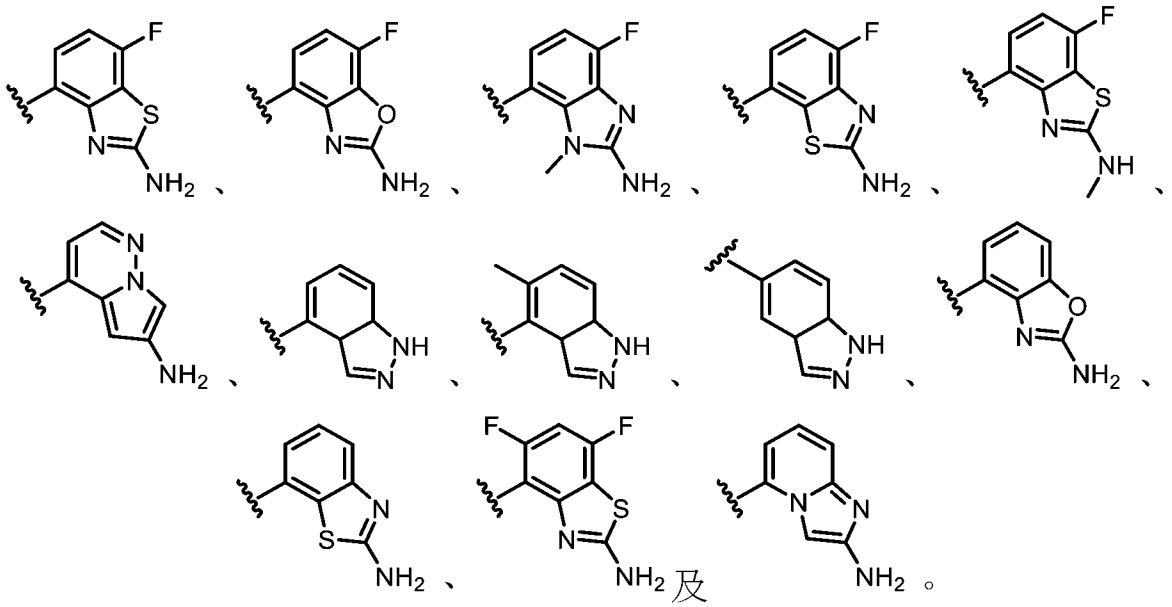
【0534】 實施例I-85. 實施例I-84之化合物，其中R^3係選自：



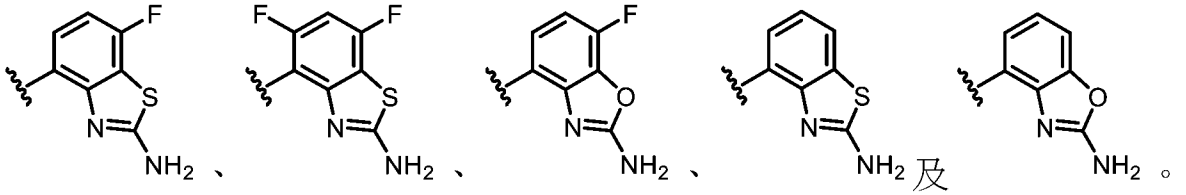
【0535】 實施例I-86. 實施例I-78至I-85中任一項之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0536】 實施例I-87. 實施例I-78至I-86中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

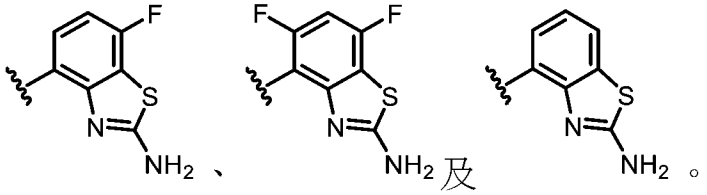
【0537】 實施例I-88. 實施例I-78至I-87中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0538】 實施例I-89. 實施例I-88之化合物，其中R^6係選自：



【0539】 實施例I-90. 實施例I-89之化合物，其中R^6為：



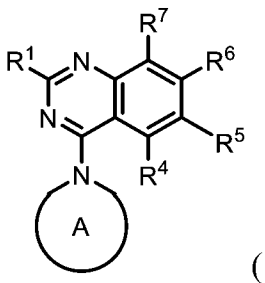
【0540】 實施例I-91. 實施例I-78至I-90中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0541】 實施例I-92. 實施例I-78至I-90中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0542】 實施例I-93. 實施例I-78至I-92中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0543】 實施例I-94. 實施例I-78至I-93中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0544】 實施例I-95. 一種根據式IB之化合物：



(IB)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

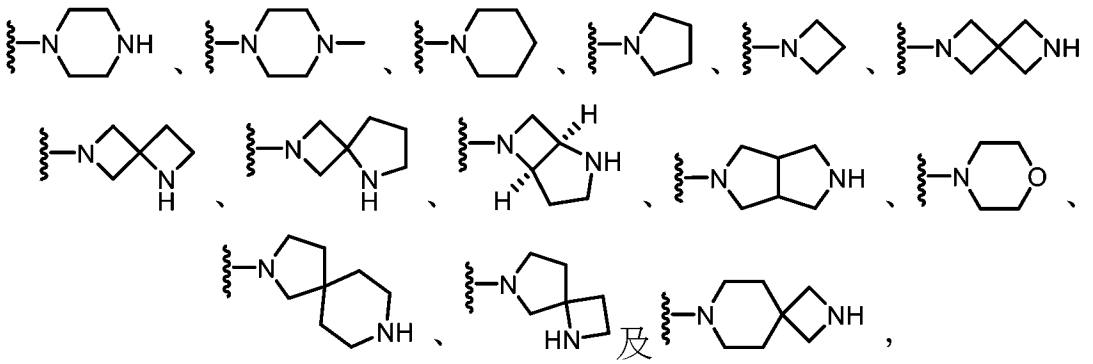
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0545】 實施例I-96. 實施例I-95之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

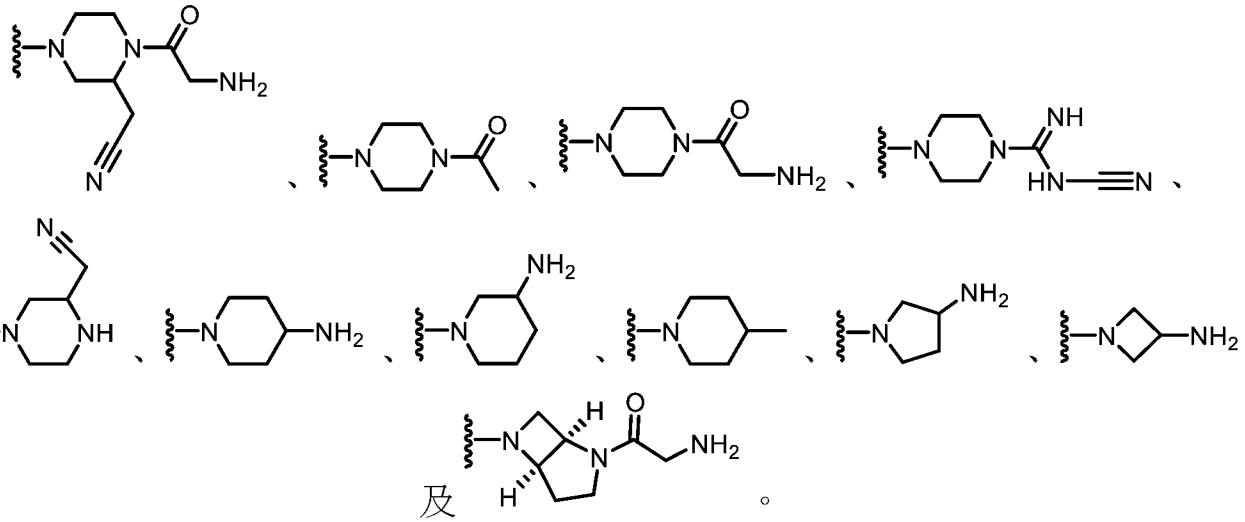
【0546】 實施例I-97. 實施例I-95之化合物，其中環A具有以下結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0547】 實施例I-98. 實施例I-95之化合物，其中環A具有以下結

構：



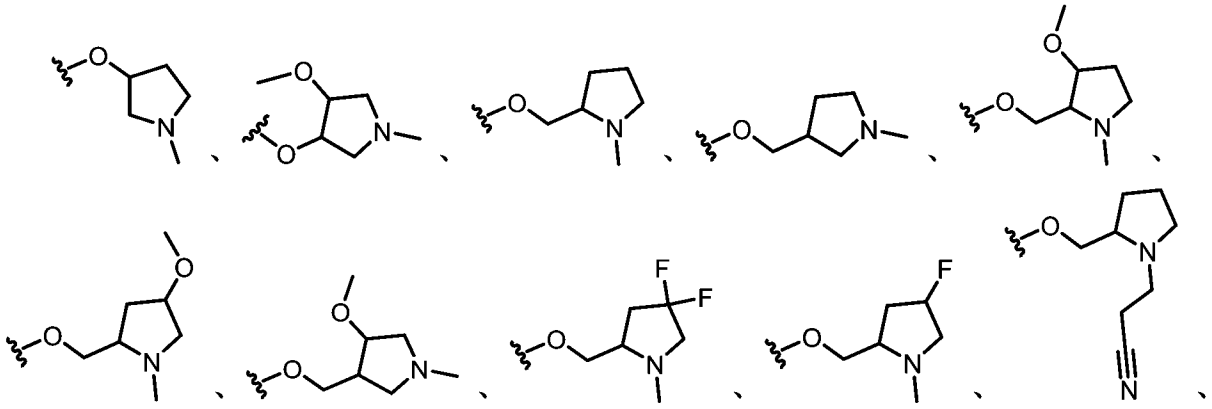
【0548】 實施例I-99. 實施例I-95至I-98中任一項之化合物，其中環A包括至少兩個氮原子及/或經包括胺基部分之基團取代。

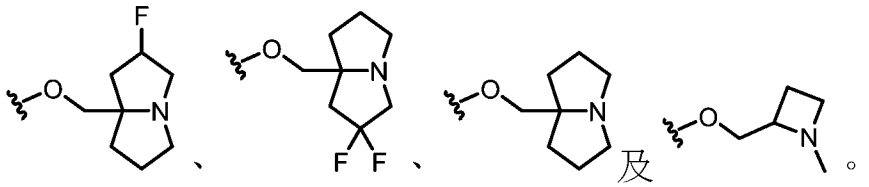
【0549】 實施例I-100. 實施例I-95至I-99中任一項之化合物，其中R^1為H。

【0550】 實施例I-101. 實施例I-95至I-99中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

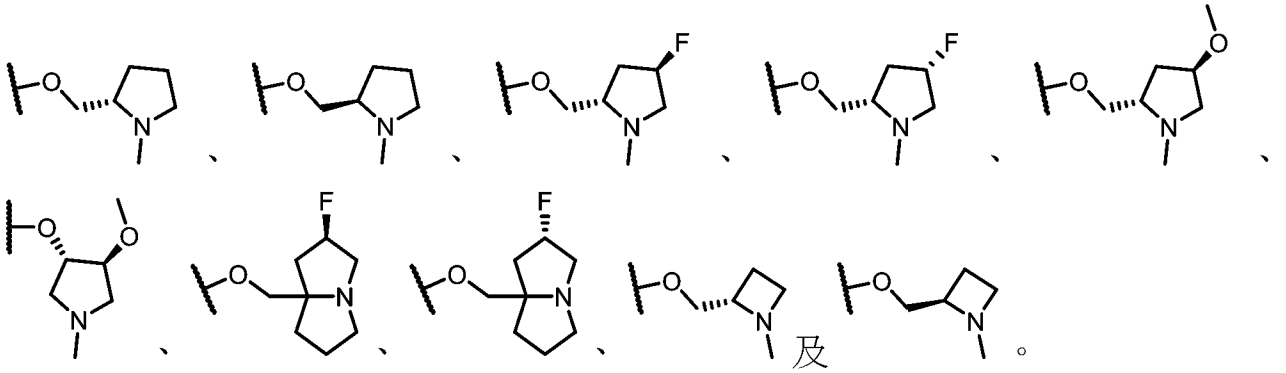
【0551】 實施例I-102. 實施例I-101之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。

【0552】 實施例I-103. 實施例I-101之化合物，其中R^1係選自：



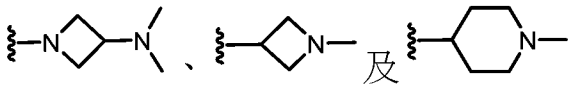


【0553】 實施例I-104. 實施例I-101之化合物，其中R^1係選自：

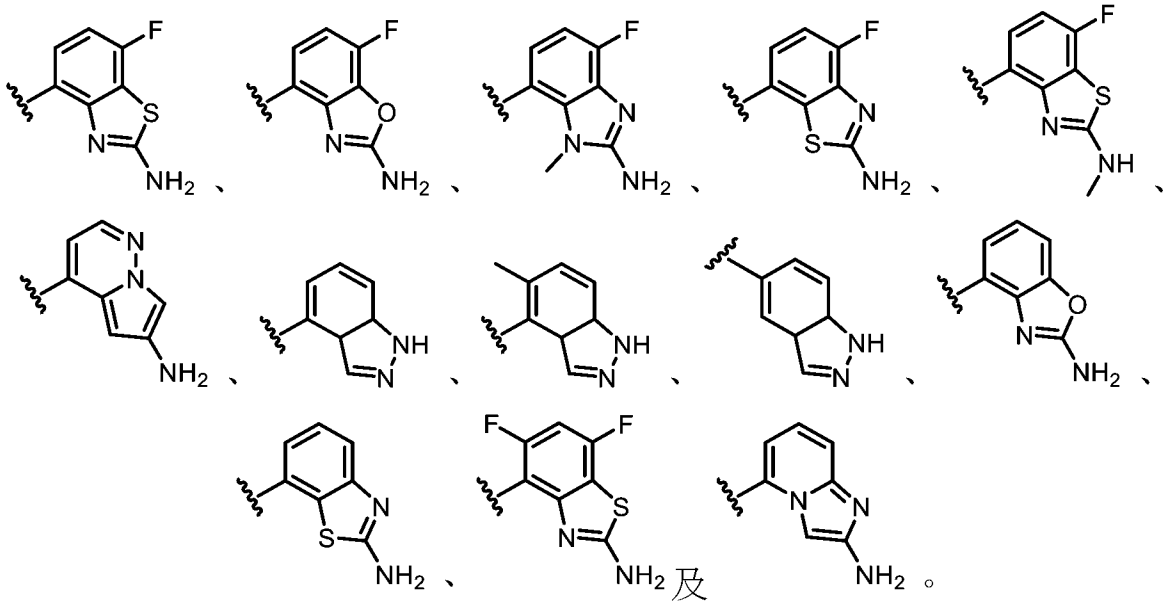


【0554】 實施例I-105. 實施例I-95至I-99中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

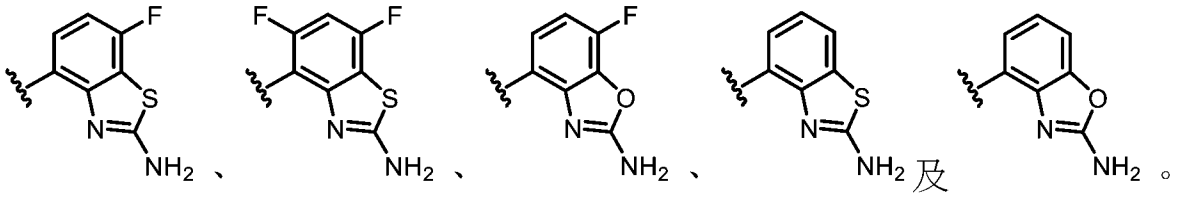
【0555】 實施例I-106. 實施例I-105之化合物，其中R^1係選自：



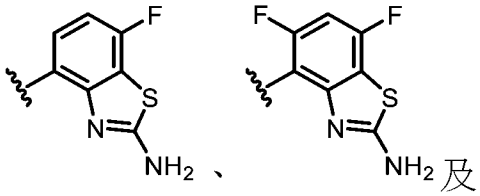
【0556】 實施例I-107. 實施例I-95至I-106中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0557】 實施例I-108. 實施例I-107之化合物，其中R^6係選自：



【0558】 實施例I-109. 實施例I-108之化合物，其中R^6為：



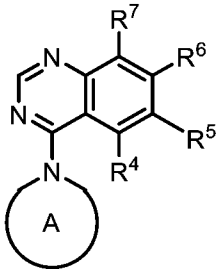
【0559】 實施例I-110. 實施例I-95至I-109中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0560】 實施例I-111. 實施例I-95至I-109中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0561】 實施例I-112. 實施例I-95至I-111中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0562】 實施例I-113. 實施例I-95至I-112中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0563】 實施例I-114. 一種根據式IB1之化合物：



(IB1)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且

其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

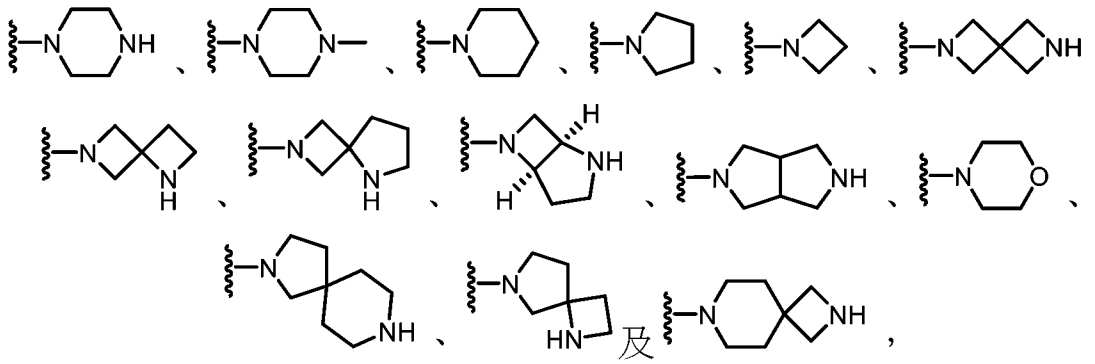
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

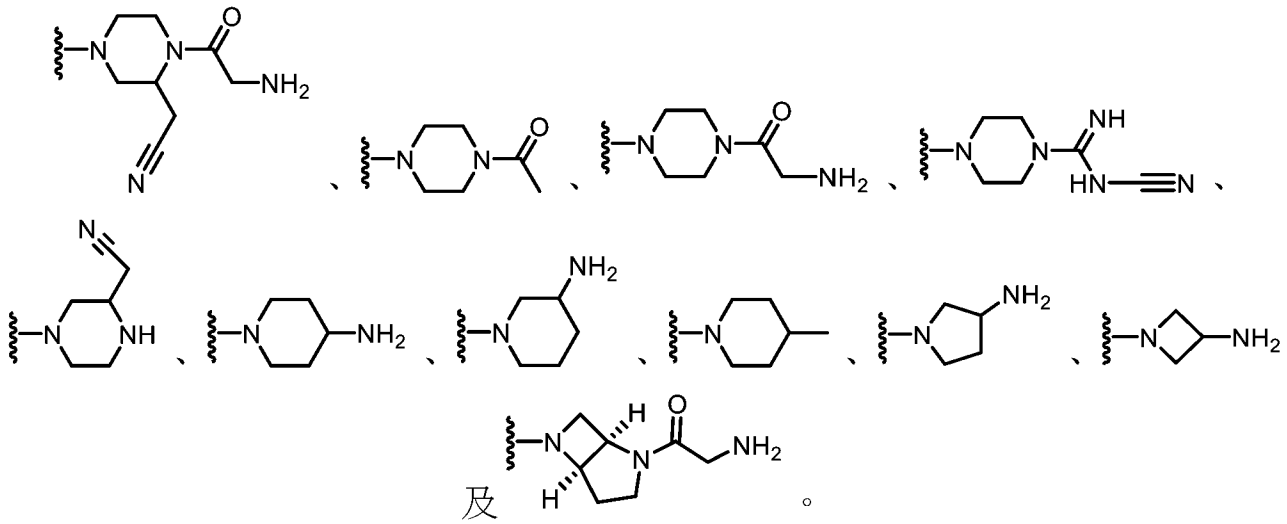
【0564】 實施例I-115. 實施例I-114之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

【0565】 實施例I-116. 實施例I-114之化合物，其中環A具有以下結構：



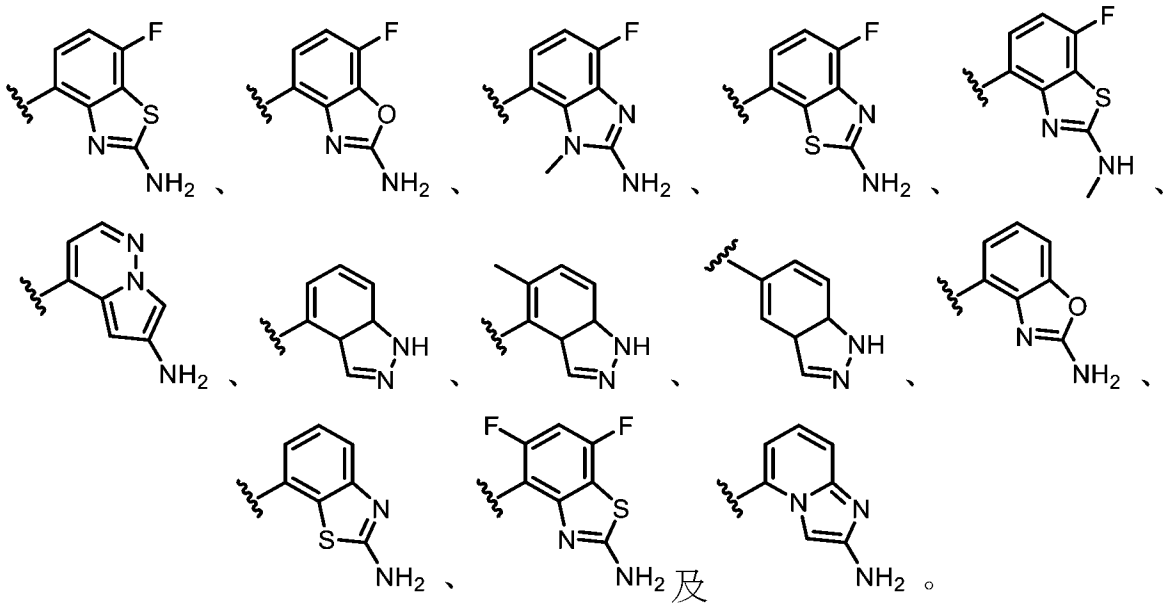
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0566】 實施例I-117. 實施例I-114之化合物，其中環A具有以下結構：

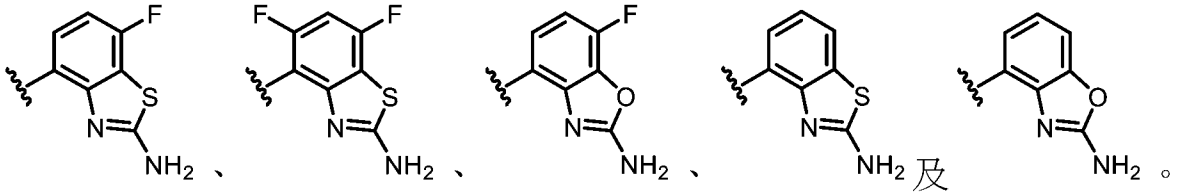


【0567】 實施例I-118. 實施例I-114至I-117中任一項之化合物，其中環A包括至少兩個氮原子及/或經包括胺基部分之基團取代。

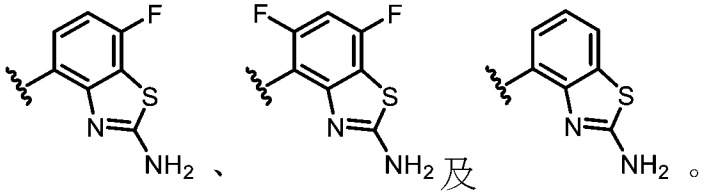
【0568】 實施例I-119. 實施例I-114至I-118中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0569】 實施例I-120. 實施例I-119之化合物，其中R^6係選自：



【0570】 實施例I-121. 實施例I-120之化合物，其中R^6為：



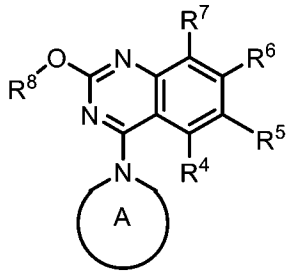
【0571】 實施例I-122. 實施例I-114至I-121中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0572】 實施例I-123. 實施例I-114至I-121中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0573】 實施例I-124. 實施例I-114至I-123中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0574】 實施例I-125. 實施例I-114至I-124中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0575】 實施例I-126. 一種根據式IB2之化合物：



(IB2)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1為-OR^8；

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4為H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代

或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

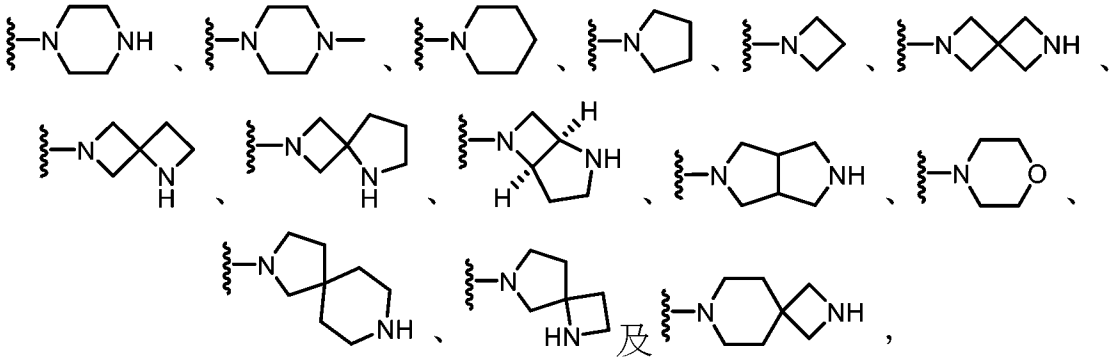
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

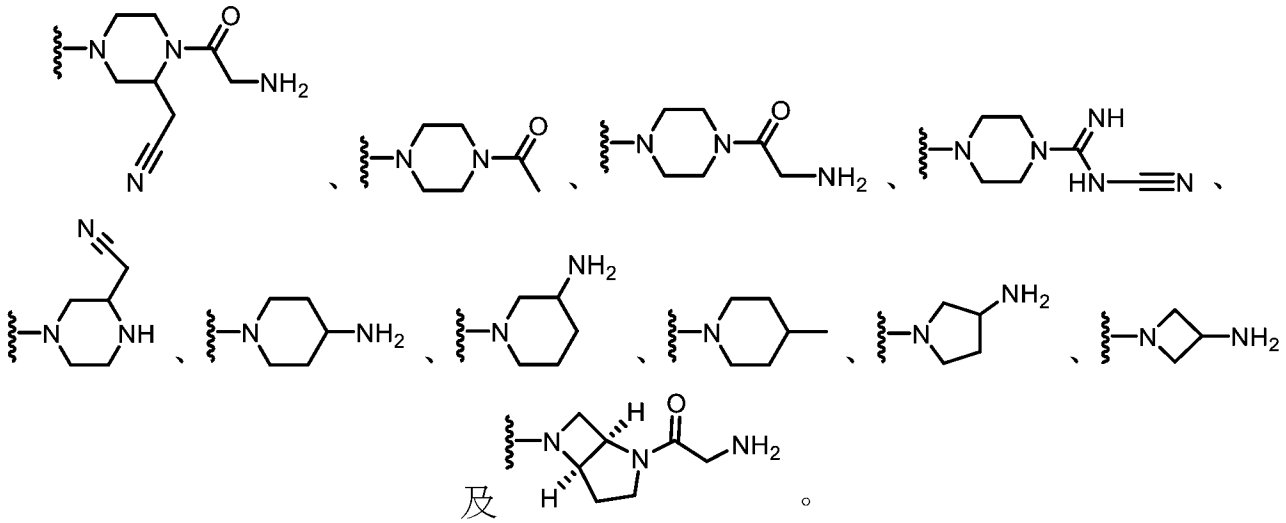
【0576】 實施例I-127. 實施例I-126之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

【0577】 實施例I-128. 實施例I-126之化合物，其中環A具有以下結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

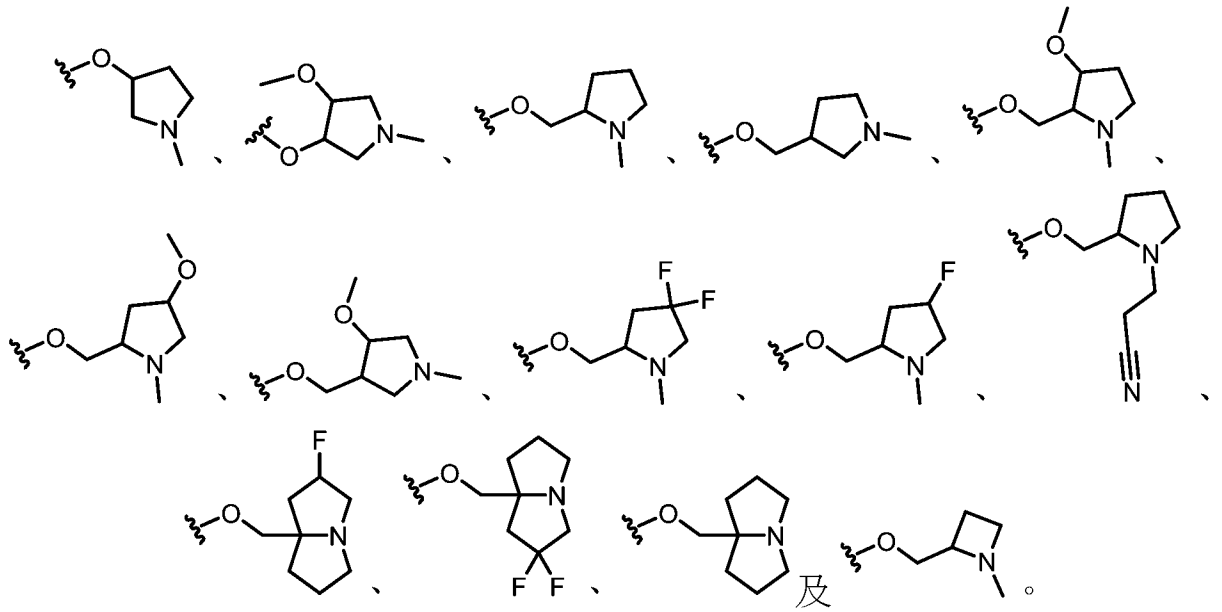
【0578】 實施例I-129. 實施例I-126之化合物，其中環A具有以下結構：



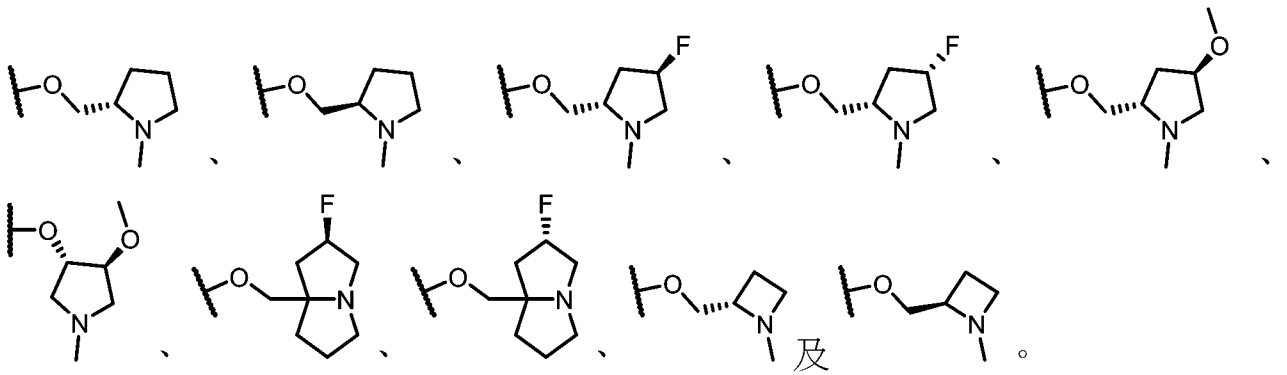
【0579】實施例I-130. 實施例I-126至I-129中任一項之化合物，其中環A包括至少兩個氮原子及/或經包括胺基部分之基團取代。

【0580】實施例I-131. 實施例I-126至I-130中任一項之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。

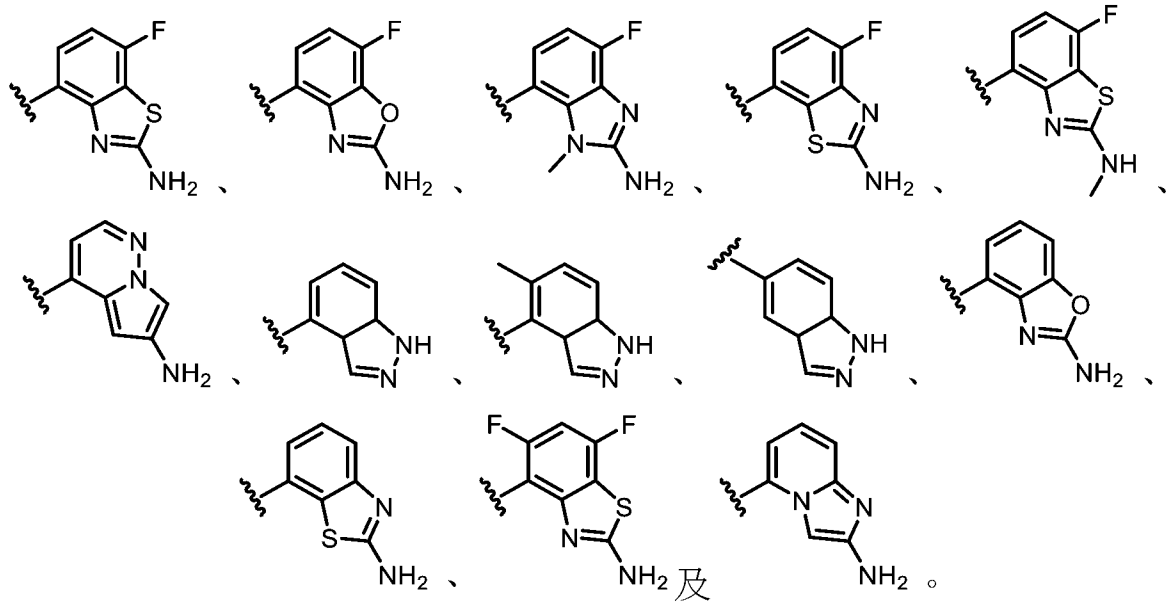
【0581】實施例I-132. 實施例I-126至I-131中任一項之化合物，其中R^1係選自：



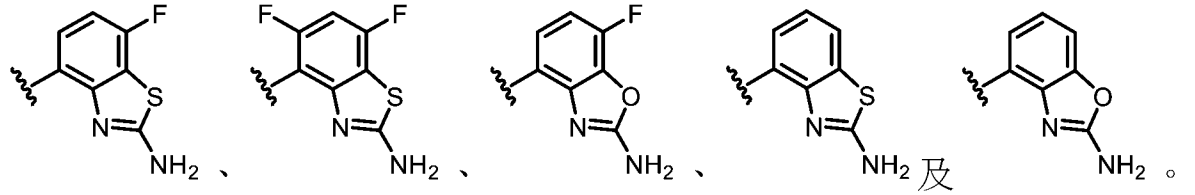
【0582】實施例I-133. 實施例I-126至I-131中任一項之化合物，其中R^1係選自：



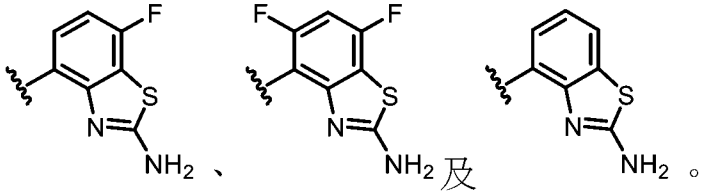
【0583】實施例I-134. 實施例I-126至I-133中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0584】實施例I-135. 實施例I-134之化合物，其中R^6係選自：



【0585】實施例I-136. 實施例I-135之化合物，其中R^6為：



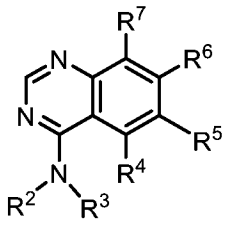
【0586】實施例I-137. 實施例I-126至I-136中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0587】 實施例I-138. 實施例I-126至I-136中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0588】 實施例I-139. 實施例I-126至I-138中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0589】 實施例I-140. 實施例I-126至I-139中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0590】 實施例I-141. 一種根據式IC之化合物：



(IC)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4為H、鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵

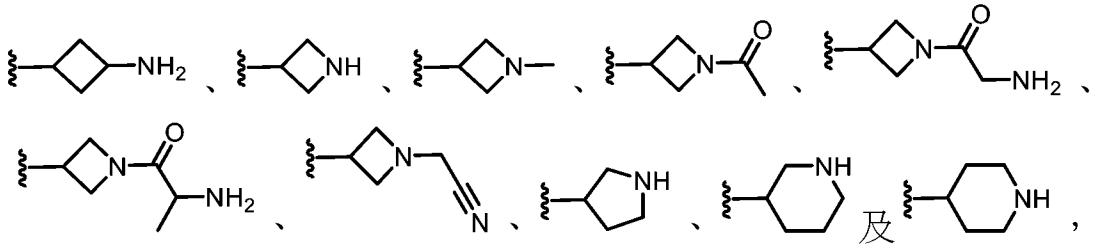
素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0591】 實施例I-142. 實施例I-141之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

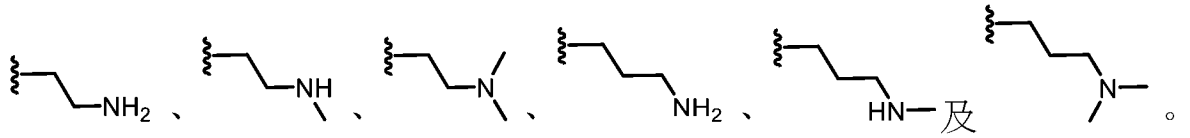
【0592】 實施例I-143. 實施例I-141之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0593】 實施例I-144. 實施例I-141至I-143中任一項之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0594】 實施例I-145. 實施例I-144之化合物，其中R^3係選自：



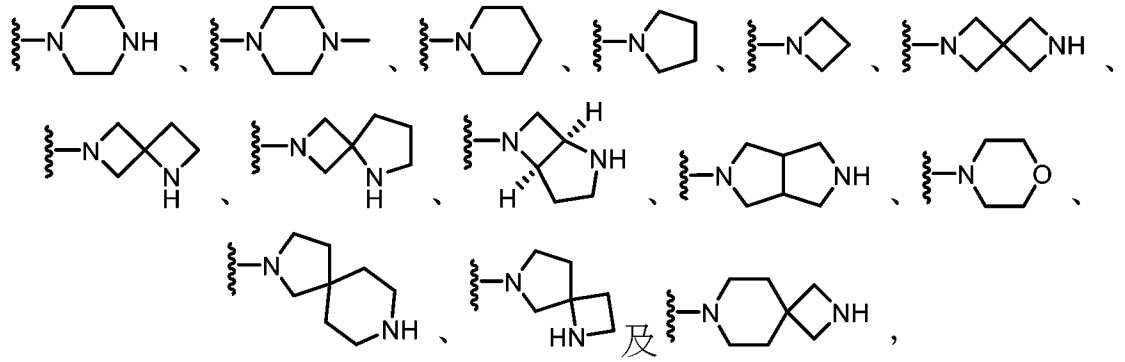
【0595】 實施例I-146. 實施例I-141至I-145中任一項之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0596】 實施例I-147. 實施例I-141至I-146中任一項之化合物，其中R^3包括胺基部分。

【0597】 實施例I-148. 實施例I-141之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

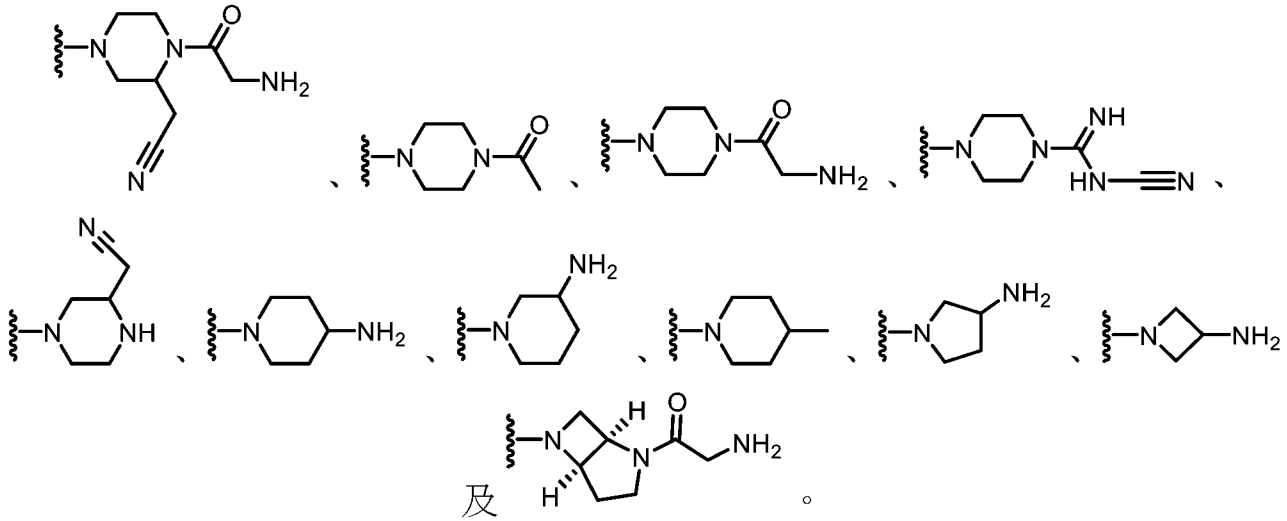
【0598】 實施例I-149. 實施例I-141之化合物，其中R^2及R^3與其所

連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



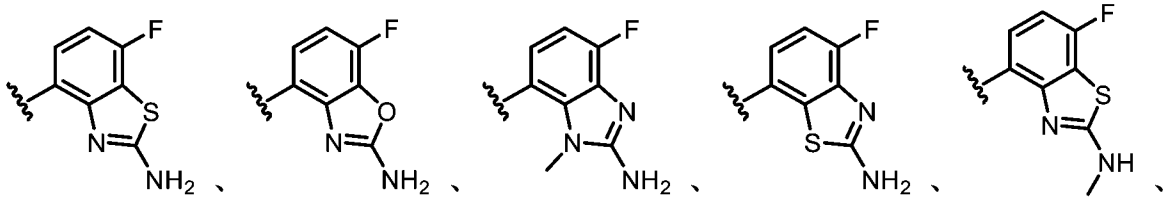
該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

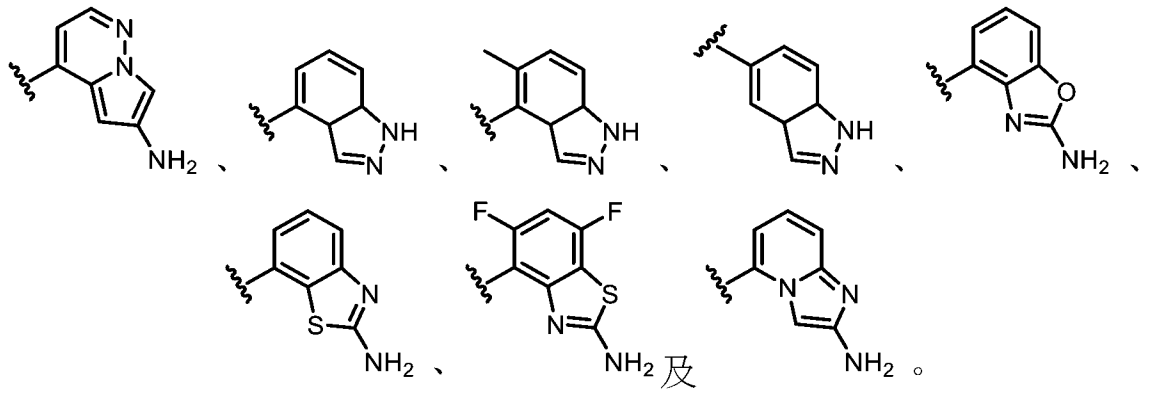
【0599】 實施例I-150. 實施例I-141之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



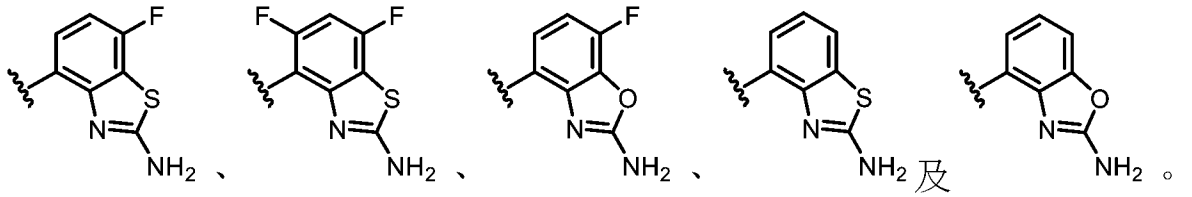
【0600】 實施例I-151. 實施例I-148至I-150中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包括胺基部分之基團取代。

【0601】 實施例I-152. 實施例I-141至I-151中任一項之化合物，其中R^6係選自：

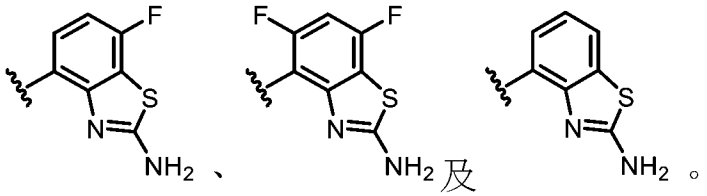




【0602】 實施例I-153. 實施例I-152之化合物，其中R^6係選自：



【0603】 實施例I-154. 實施例I-153之化合物，其中R^6為：



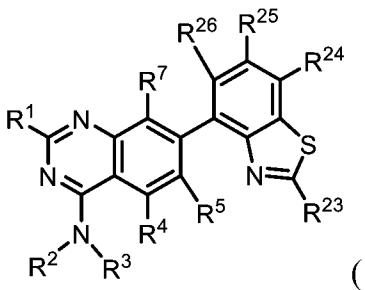
【0604】 實施例I-155. 實施例I-141至I-154中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0605】 實施例I-156. 實施例I-141至I-154中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0606】 實施例I-157. 實施例I-141至I-156中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0607】 實施例I-158. 實施例I-141至I-157中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0608】 實施例I-159. 一種根據式ID之化合物：



(ID)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷

基)$N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)$C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

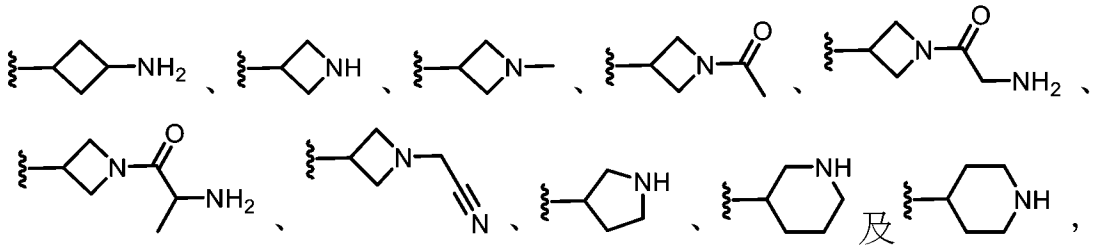
R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基-$N(R^{12})_2$；

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{11}取代；且

各R^{27}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素。

【0609】 實施例I-160. 實施例I-159之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

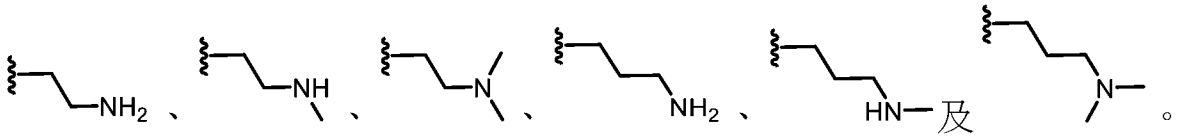
【0610】 實施例I-161. 實施例I-159之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0611】 實施例I-162. 實施例I-159之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0612】 實施例I-163. 實施例I-162之化合物，其中R^3係選自：



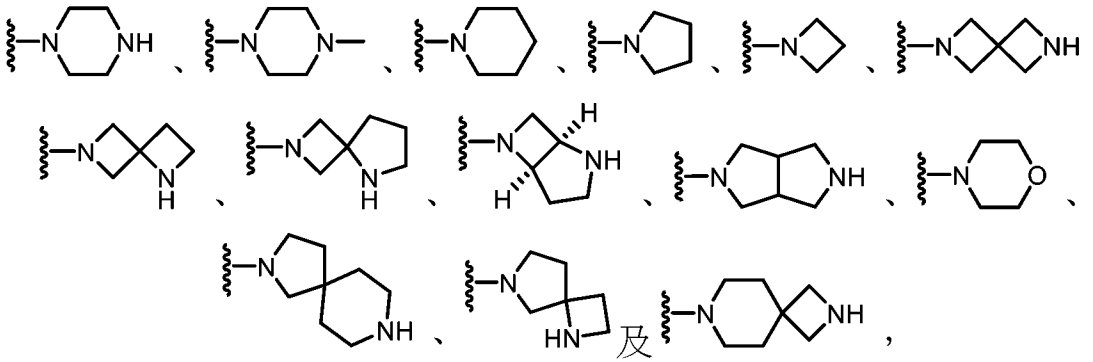
【0613】 實施例I-164. 實施例I-159之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0614】 實施例I-165. 實施例I-159至I-164中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

【0615】 實施例I-166. 實施例I-159之化合物，其中R^2及R^3與其所

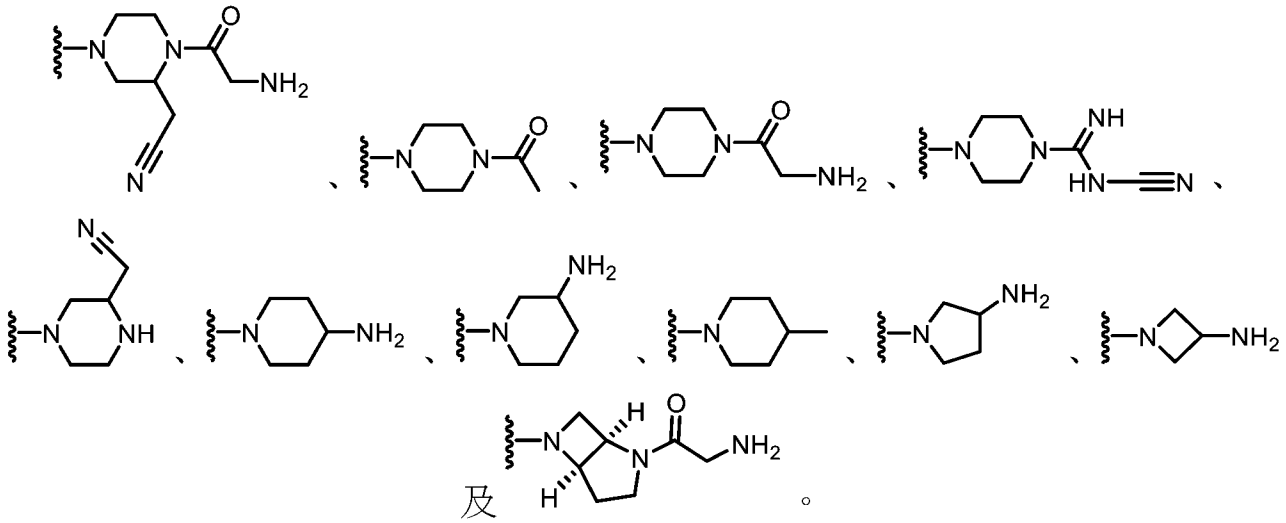
連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

【0616】 實施例I-167. 實施例I-159之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0617】 實施例I-168. 實施例I-159之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【0618】 實施例I-169. 實施例I-166至I-168中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包括胺基部分之基團取代。

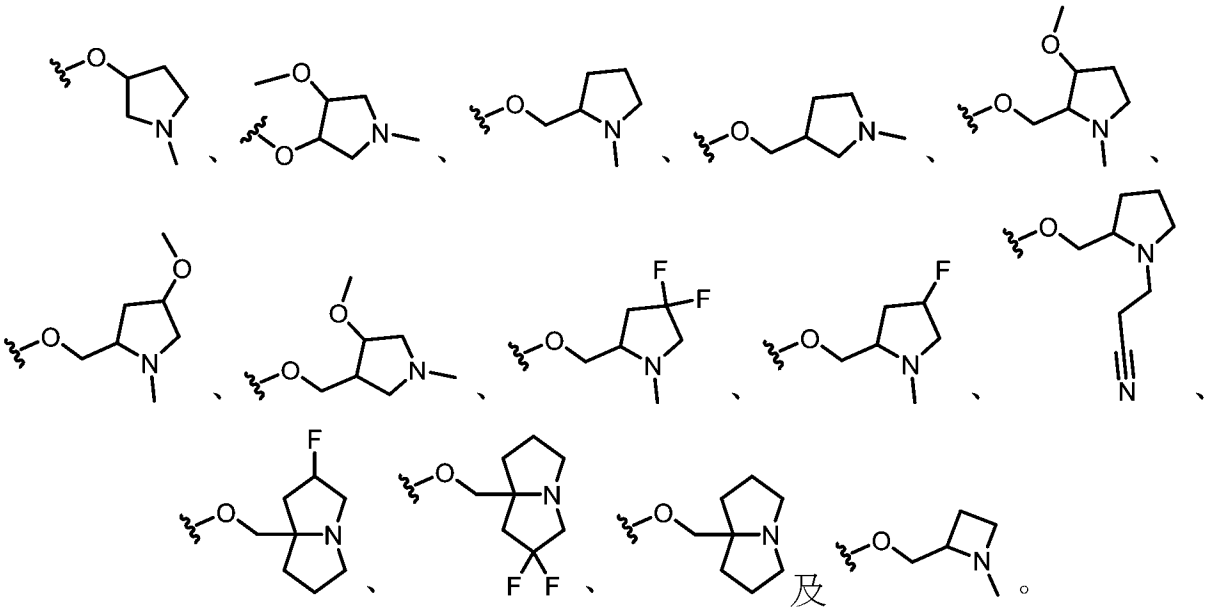
【0619】 實施例I-170. 實施例I-159至I-169中任一項之化合物，其中R^1為H。

【0620】 實施例I-171. 實施例I-159至I-169中任一項之化合物，其

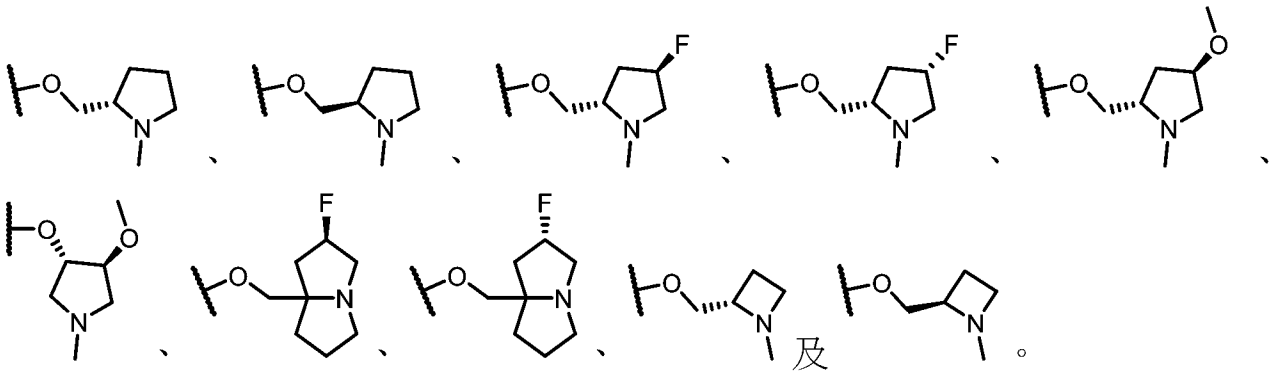
中R^1為-OR^8。

【0621】 實施例I-172. 實施例I-171之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。

【0622】 實施例I-173. 實施例I-159至I-169中任一項之化合物，其中R^1係選自：

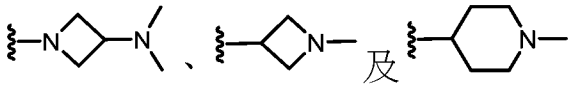


【0623】 實施例I-174. 實施例I-159至I-169中任一項之化合物，其中R^1係選自：



【0624】 實施例I-175. 實施例I-159至I-169中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【0625】 實施例I-176. 實施例I-175之化合物，其中R^1係選自：



【0626】 實施例I-177. 實施例I-159至I-176中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0627】 實施例I-178. 實施例I-159至I-176中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0628】 實施例I-179. 實施例I-159至I-178中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0629】 實施例I-180. 實施例I-159至I-179中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

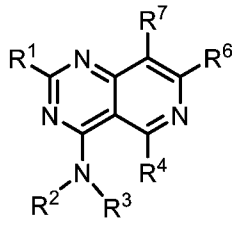
【0630】 實施例I-181. 實施例I-159至I-180中任一項之化合物，其中R^{23}為$-N(R^{12})_2$。

【0631】 實施例I-182. 實施例I-181之化合物，其中R^{23}為$-NH_2$。

【0632】 實施例I-183. 實施例I-159至I-182中任一項之化合物，其中R^{24}為鹵素。

【0633】 實施例I-184. 實施例I-159至I-183中任一項之化合物，其中R^{25}及R^{26}為H。

【0634】 實施例I-185. 一種根據式II之化合物：



(II)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自$-OR^8$、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代

或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

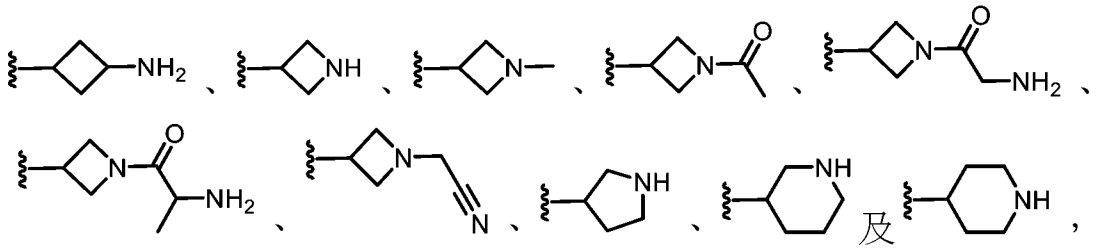
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0635】 實施例I-186. 實施例I-185之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

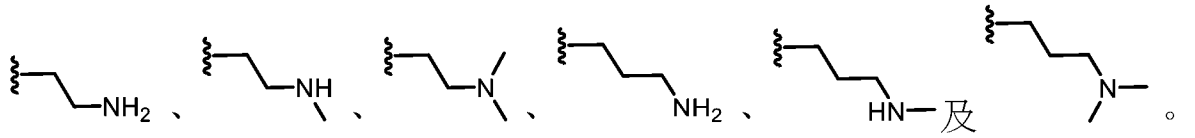
【0636】 實施例I-187. 實施例I-186之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0637】 實施例I-188. 實施例I-185之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0638】 實施例I-189. 實施例I-188之化合物，其中R^3係選自：

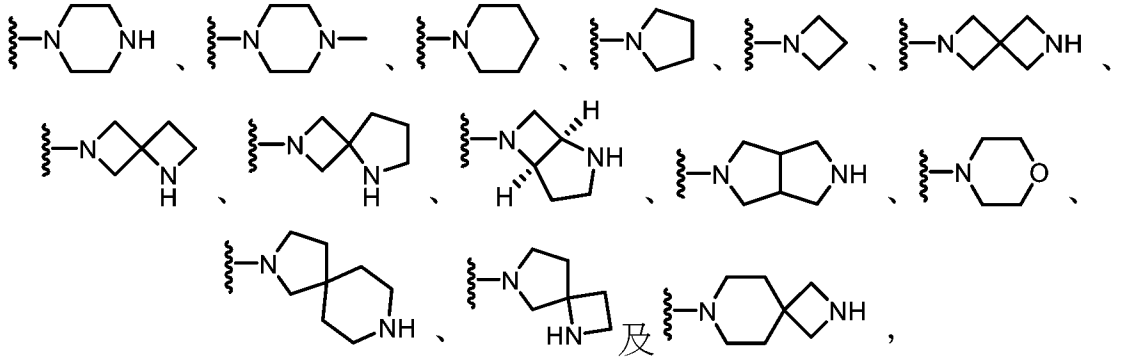


【0639】 實施例I-190. 實施例I-185之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0640】 實施例I-191. 實施例I-185至I-190中任一項之化合物，其中R^3包括胺基部分。

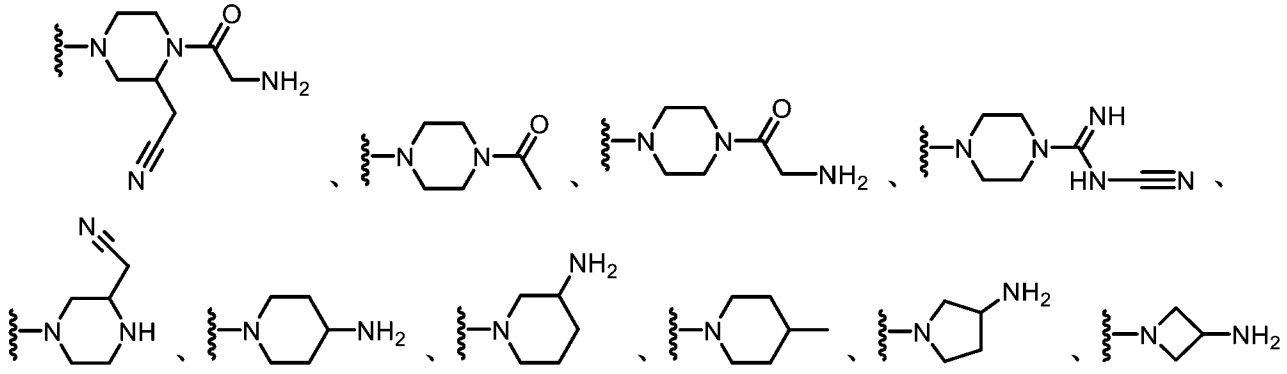
【0641】 實施例I-192. 實施例I-185之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

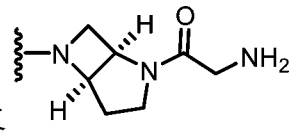
【0642】 實施例I-193. 實施例I-185之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0643】 實施例I-194. 實施例I-185之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



及  。

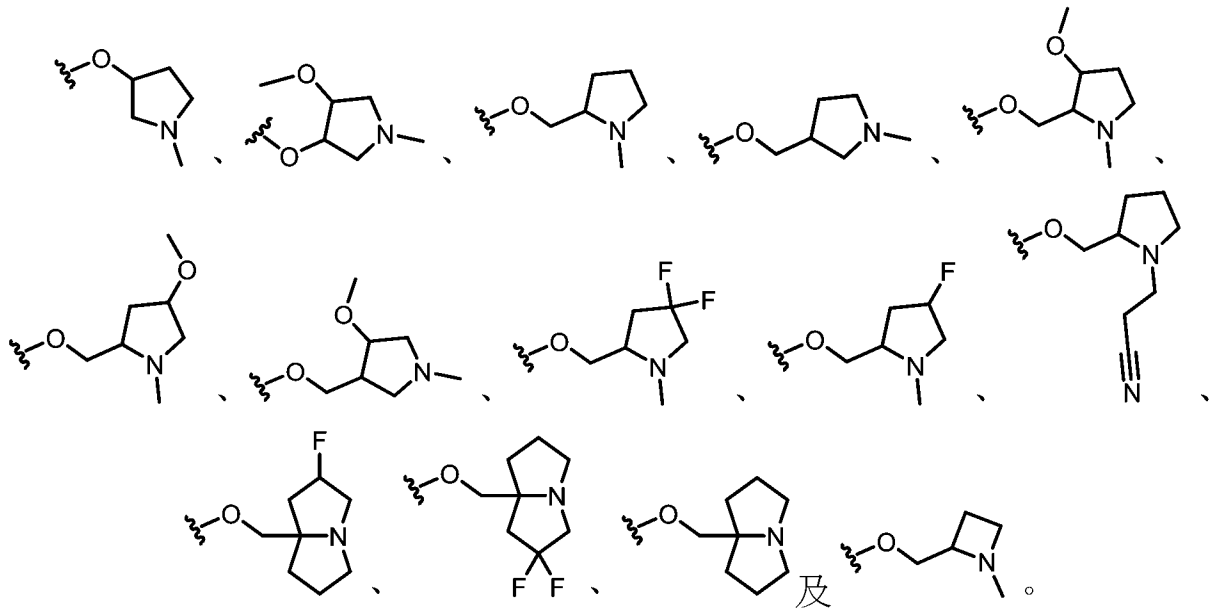
【0644】 實施例I-195. 實施例I-192至I-194中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子及/或(ii)經包括胺基部分之基團取代。

【0645】 實施例I-196. 實施例I-185至I-195中任一項之化合物，其中R^1為H。

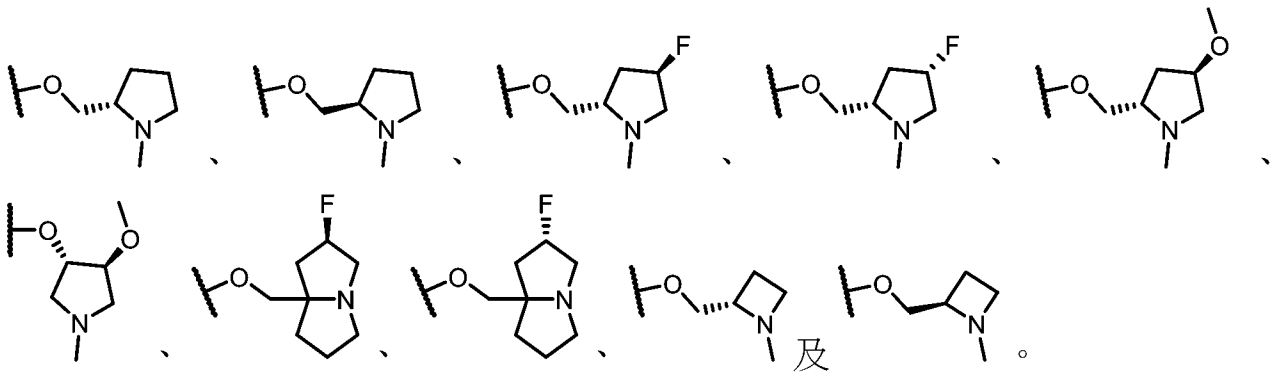
【0646】 實施例I-197. 實施例I-185至I-195中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

【0647】 實施例I-198. 實施例I-197之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{14}取代之3-6員雜環。

【0648】 實施例I-199. 實施例I-185至 I-195中任一項之化合物，其中R^1係選自：

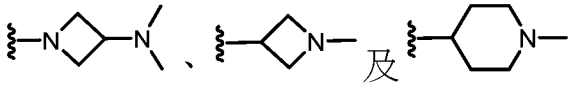


【0649】 實施例I-200. 實施例I-185至 I-195中任一項之化合物，其中R^1係選自：

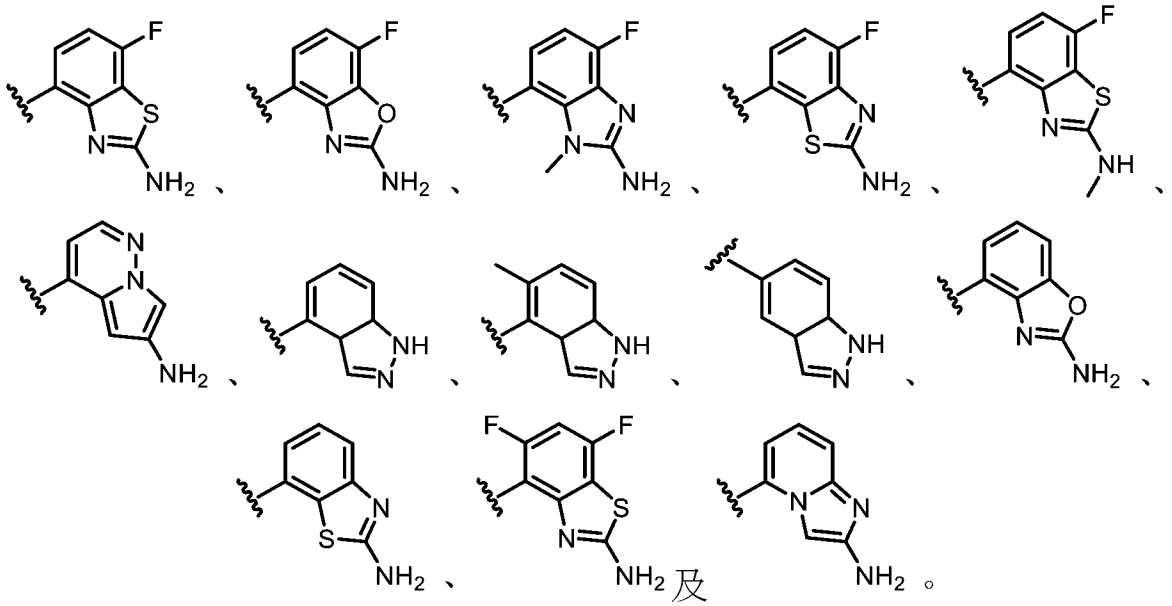


【0650】 實施例I-201. 實施例I-185至I-195中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

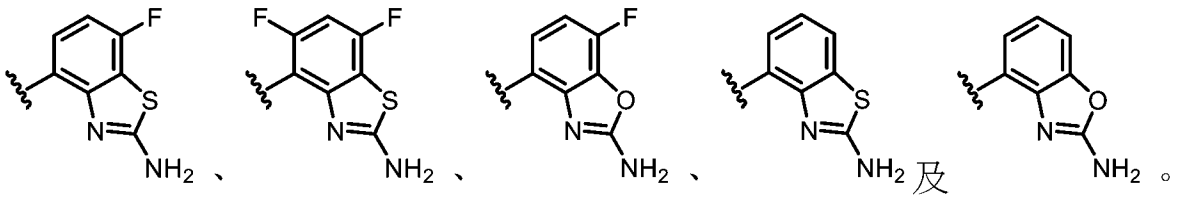
【0651】 實施例I-202. 實施例I-201之化合物，其中R^1係選自：



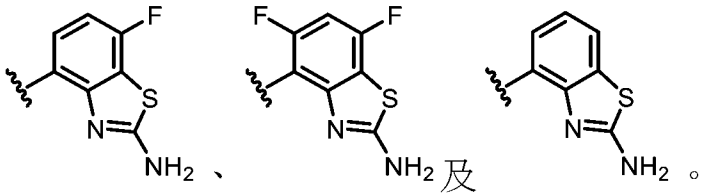
【0652】 實施例I-203. 實施例I-185至I-202中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0653】 實施例I-204. 實施例I-203之化合物，其中R^6係選自：



【0654】 實施例I-205. 實施例I-204之化合物，其中R^6為：



【0655】 實施例I-206. 實施例I-185至I-205中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0656】 實施例I-207. 實施例I-185至I-205中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0657】 實施例I-208. 實施例I-185至I-207中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0658】 實施例I-209. 表2-4中任一者所示之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。

【0659】 實施例I-210. 實施例I-209之化合物，其中該化合物示於表2中。

【0660】 實施例I-211. 實施例I-209之化合物，其中該化合物示於表3中。

【0661】 實施例I-212. 實施例I-209之化合物，其中該化合物示於表4中。

【0662】 實施例I-213. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0663】 實施例I-214. 實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立

體異構體，其係用作藥劑。

【0664】 實施例I-215. 實施例I-214之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【0665】 實施例I-216. 實施例I-214或I-215之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療癌症。

【0666】 實施例I-217. 實施例I-216之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【0667】 實施例I-218. 實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用於治療疾病、病症或疾患。

【0668】 實施例I-219. 實施例I-218之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

【0669】 實施例I-220. 實施例I-219之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【0670】 實施例I-221. 實施例I-218至I-220中任一項之化合物，其中該化合物係用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

【0671】 實施例I-222. 實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用於製造藥劑。

【0672】 實施例I-223. 實施例I-222之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【0673】 實施例I-224. 實施例I-222或I-223之化合物，其中該藥劑適用於治療癌症。

【0674】 實施例I-225. 實施例I-224之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【0675】 實施例I-226. 一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。

【0676】 實施例I-227. 實施例I-226之方法，其中該個體患有藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【0677】 實施例I-228. 實施例I-226或I-227之方法，其中該個體患有癌症。

【0678】 實施例I-229. 實施例I-228之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

【0679】 實施例I-230. 實施例I-228之方法，其中該個體先前已經歷用於該癌症之治療方案。

【0680】 實施例I-231. 實施例I-228之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

【0681】 實施例I-232. 實施例I-228至I-230中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【0682】 實施例I-233. 實施例I-226至I-232中任一項之方法，其中該化合物或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體係與額外治療劑組合投與。

【0683】 實施例I-234. 實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0684】 實施例I-235. 實施例I-234之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【0685】 實施例I-236. 一種方法，該方法包括使KRAS蛋白質與實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體接觸。

【0686】 實施例I-237. 實施例I-236之方法，其中使該KRAS蛋白質與該化合物接觸會調節KRAS。

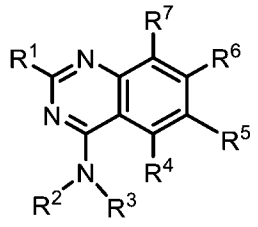
【0687】 實施例I-238. 實施例I-236或I-237之方法，其中該KRAS蛋白質具有G12D突變。

【0688】 實施例I-239. 實施例I-236至I-238中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於活性狀態。

【0689】 實施例I-240. 實施例I-236至I-238中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於非活性狀態。

【0690】 實施例I-241. 實施例I-1至I-212中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【0691】 實施例II-1. 一種由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基

未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0692】 實施例II-2. 實施例II-1之化合物，其中R^1為$-OR^8$。

【0693】 實施例II-3. 實施例II-2之化合物，其中R^8為雜環。

【0694】 實施例II-4. 實施例II-3之化合物，其中R^8為烷基雜環。

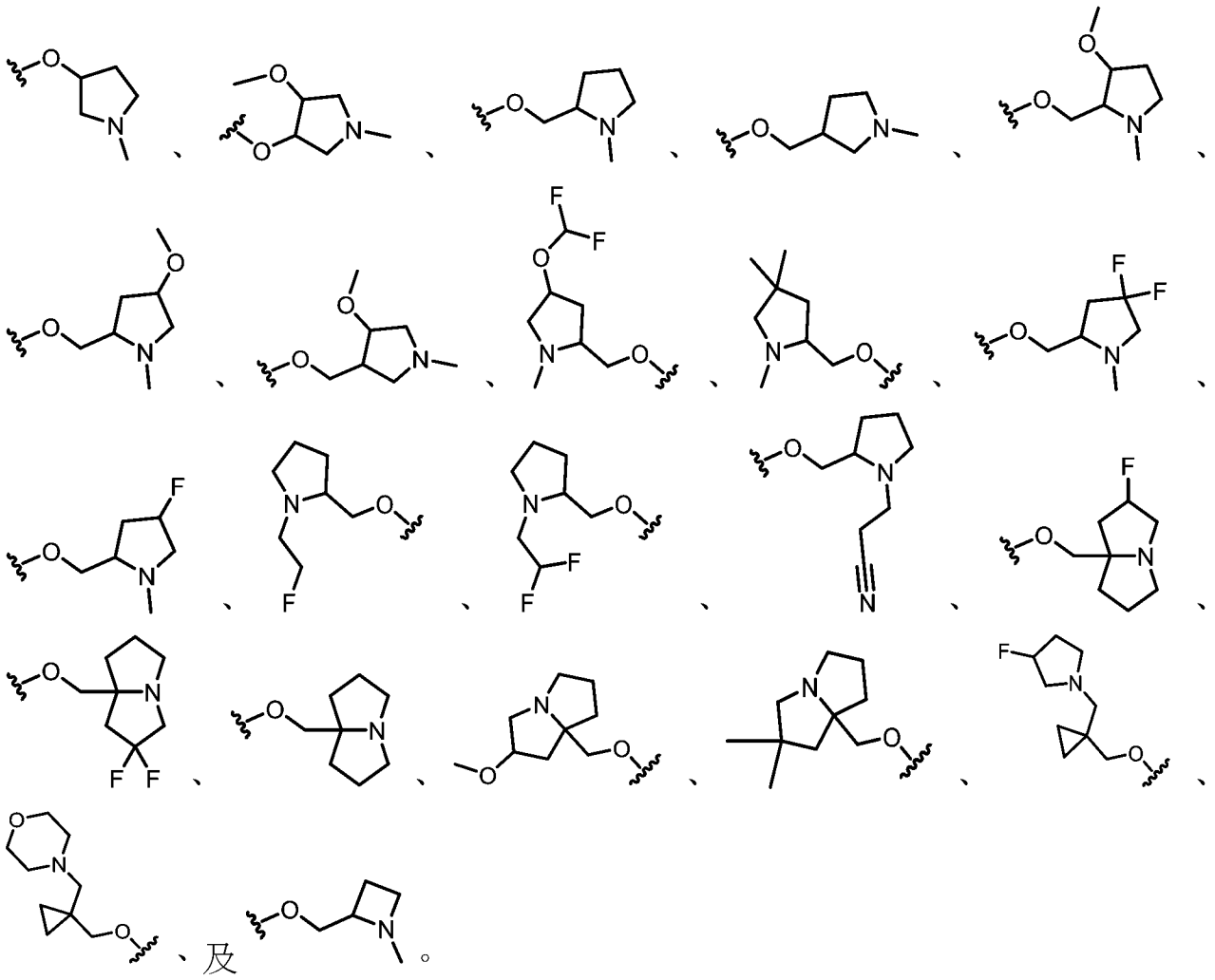
【0695】 實施例II-5. 實施例II-3或II-4之化合物，其中R^8包含包括至少一個氮原子之雜環。

【0696】 實施例II-6. 實施例II-3至II-5中任一項之化合物，其中該雜環包含一或多個R^{16}取代基。

【0697】 實施例II-7. 實施例II-6之化合物，其中至少一個R^{16}為-OR^{12}，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

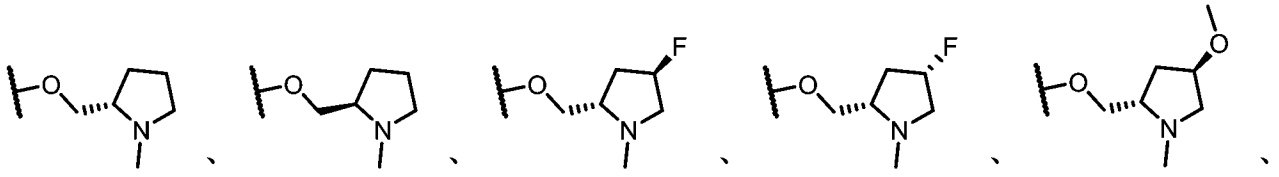
【0698】 實施例II-8. 實施例II-7之化合物，其中至少一個R^{16}為-OCH_3。

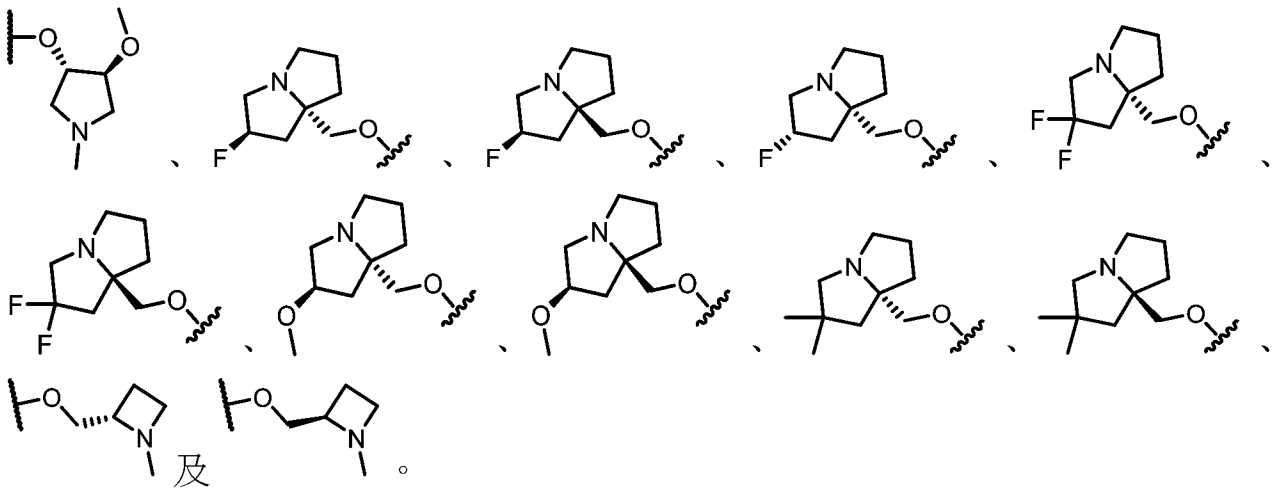
【0699】 實施例II-9. 實施例II-1之化合物，其中R^1係選自：



、及。

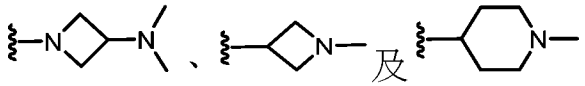
【0700】 實施例II-10. 實施例II-1之化合物，其中R^1係選自：





【0701】 實施例II-11. 實施例II-1之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【0702】 實施例II-12. 實施例II-11之化合物，其中R^1係選自：



【0703】 實施例II-13. 實施例II-1之化合物，其中R^1為H。

【0704】 實施例II-14. 實施例II-1至II-13中任一項之化合物，其中R^2為H。

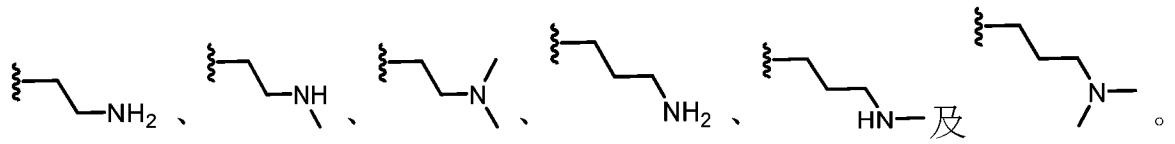
【0705】 實施例II-15. 實施例II-1至II-13中任一項之化合物，其中R^2為C_{1-6}烷基。

【0706】 實施例II-16. 實施例II-1至II-15中任一項之化合物，其中R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。

【0707】 實施例II-17. 實施例II-16之化合物，其中R^3為經-N(R^{17})$_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。

【0708】 實施例II-18. 實施例II-17之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

【0709】 實施例II-19. 實施例II-1至II-15中任一項之化合物，其中R^3係選自：



【0710】 實施例II-20. 實施例II-1至II-15中任一項之化合物，其中R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0711】 實施例II-21. 實施例II-20之化合物，其中R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

【0712】 實施例II-22. 實施例II-21之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之碳環。

【0713】 實施例II-23. 實施例II-1至II-15中任一項之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

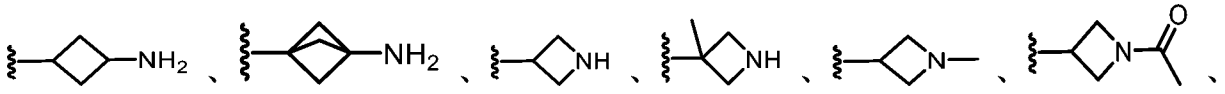
【0714】 實施例II-24. 實施例II-1至II-15中任一項之化合物，其中R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

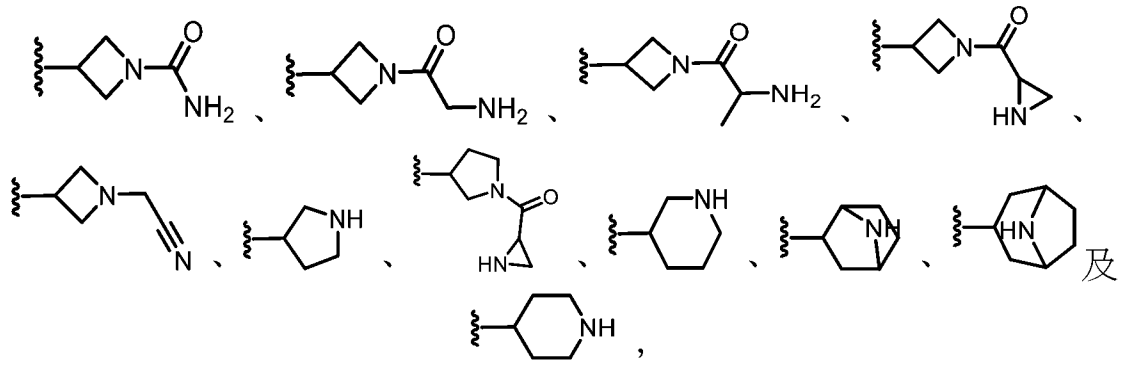
【0715】 實施例II-25. 實施例II-24之化合物，其中該雜環包含一或多個氮原子。

【0716】 實施例II-26. 實施例II-24或II-25之化合物，其中R^3為經-$N(R^{19})_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

【0717】 實施例II-27. 實施例II-26之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之雜環。

【0718】 實施例II-28. 實施例II-1至II-15中任一項之化合物，其中R^3係選自：



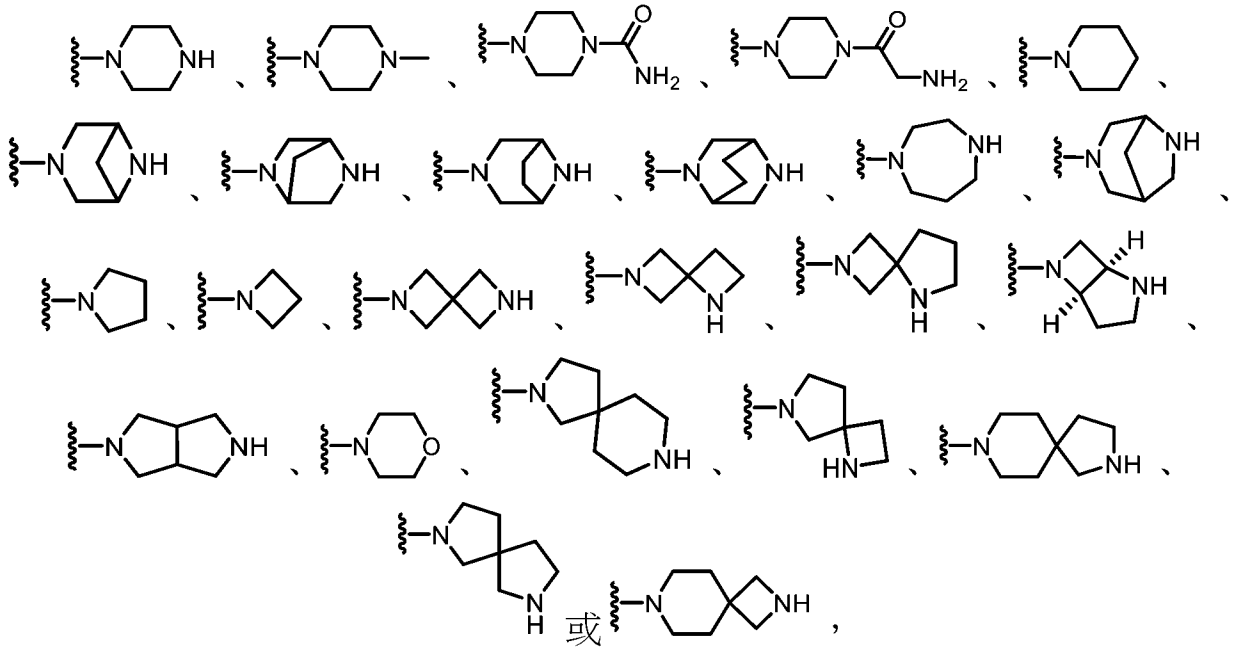


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0719】 實施例II-29. 實施例II-15至II-28中任一項之化合物，其中R^2或R^3包含胺基部分。

【0720】 實施例II-30. 實施例II-1至II-13中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

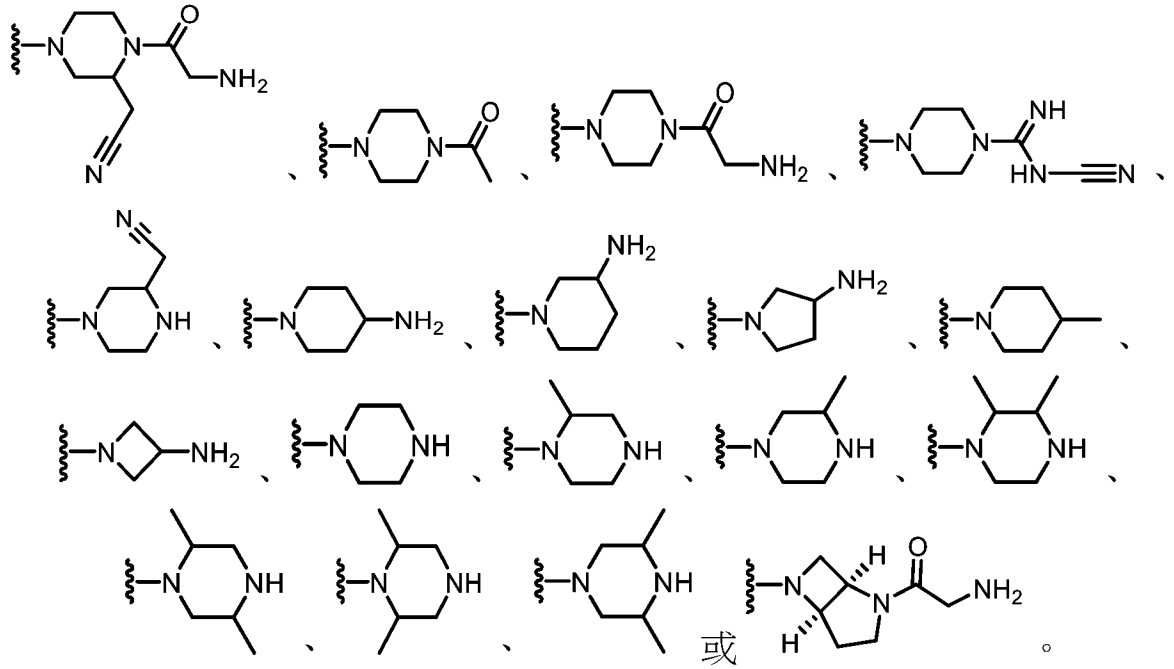
【0721】 實施例II-31. 實施例II-30之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0722】 實施例II-32. 實施例II-30之化合物，其中R^2及R^3與其所連

接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【0723】 實施例II-33. 實施例II-30至II-32中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包含胺基部分之基團取代。

【0724】 實施例II-34. 實施例II-1至II-33中任一項之化合物，其中R^4為氫。

【0725】 實施例II-35. 實施例II-1至II-33中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

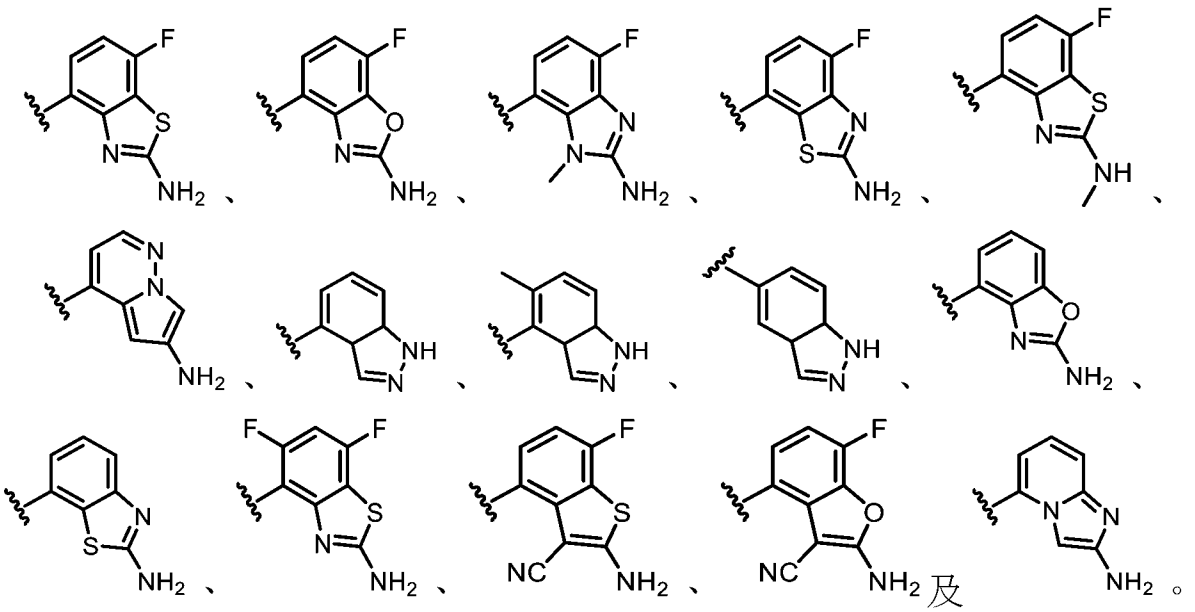
【0726】 實施例II-36. 實施例II-1至II-35中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0727】 實施例II-37. 實施例II-1至II-35中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

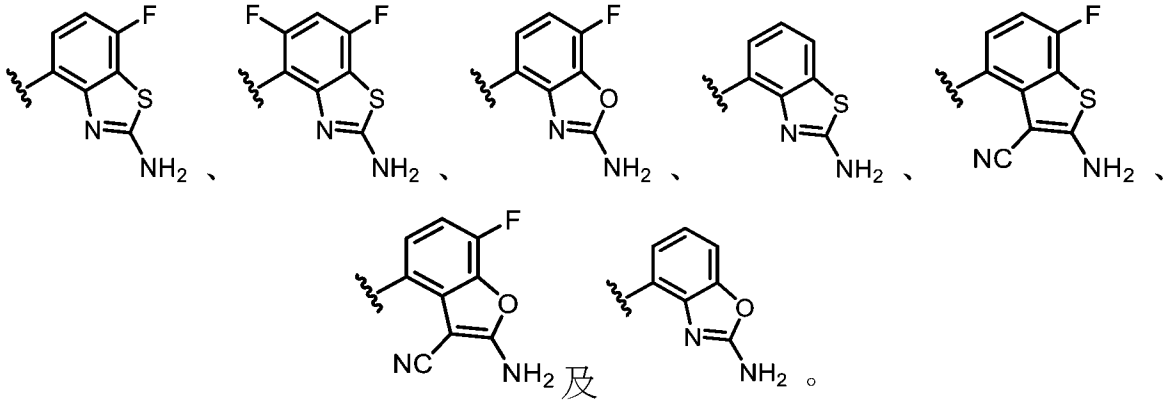
【0728】 實施例II-38. 實施例II-1至II-35中任一項之化合物，其中R^5係選自3-6員碳環及3-6員雜環，其中該碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代。

【0729】 實施例II-39. 實施例II-1至II-38中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

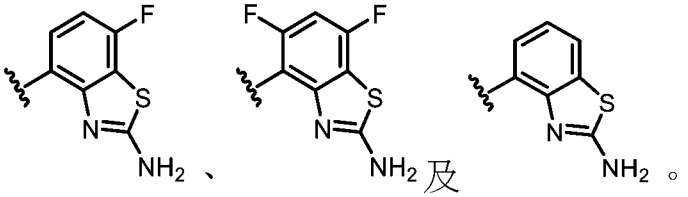
【0730】 實施例II-40. 實施例II-1至II-39中任一項之化合物，其中R^6係選自：



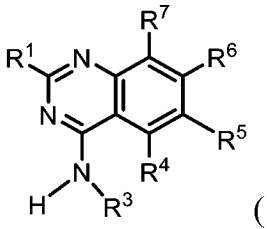
【0731】 實施例II-41. 實施例II-40之化合物，其中R^6係選自：



【0732】 實施例II-42. 實施例II-41之化合物，其中R^6為：



【0733】 實施例II-43. 一種由式IA表示之化合物：



(IA)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2為H；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其

中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

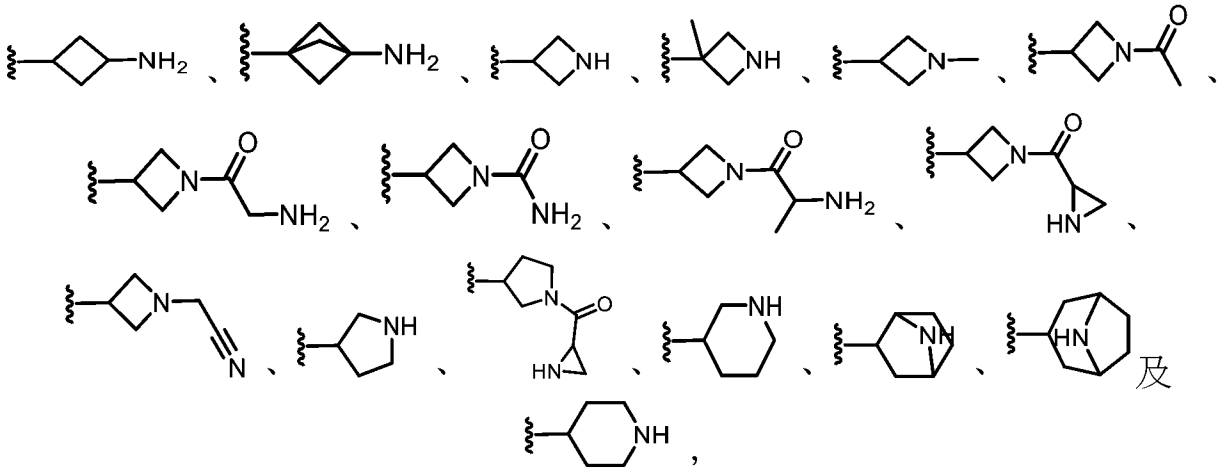
各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0734】 實施例II-44. 實施例II-43之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0735】 實施例II-45. 實施例II-44之化合物，其中R^3為未經取代或

經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環或雜環。

【0736】 實施例II-46. 實施例II-45之化合物，其中R^3係選自：

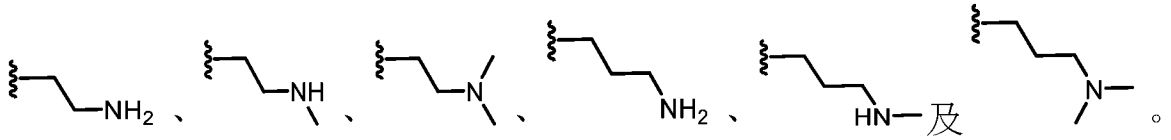


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0737】 實施例II-47. 實施例II-43之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0738】 實施例II-48. 實施例II-47之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$。

【0739】 實施例II-49. 實施例II-47或II-48之化合物，其中R^3係選自：



。

【0740】 實施例II-50. 實施例II-47之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

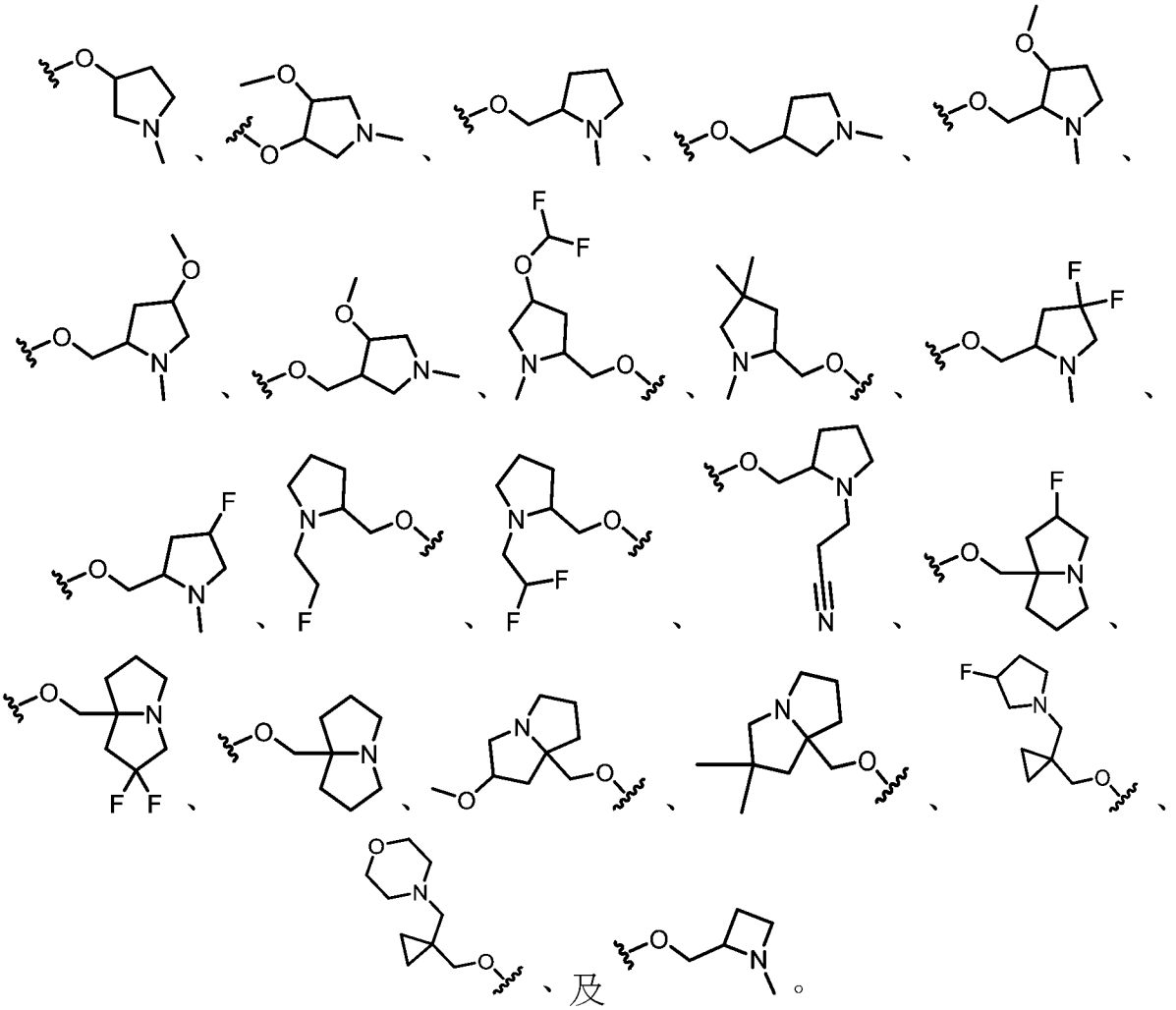
【0741】 實施例II-51. 實施例II-43至II-50中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

【0742】 實施例II-52. 實施例II-43至II-51中任一項之化合物，其中R^1為H。

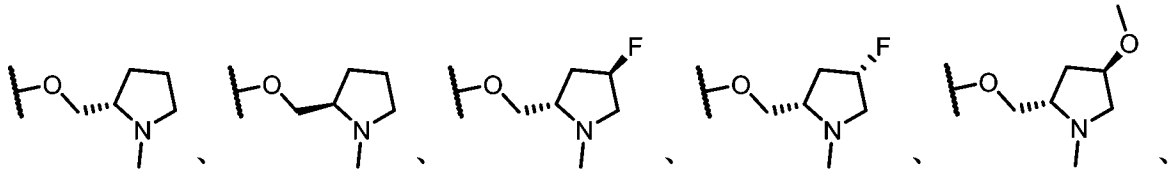
【0743】 實施例II-53. 實施例II-43至II-52中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

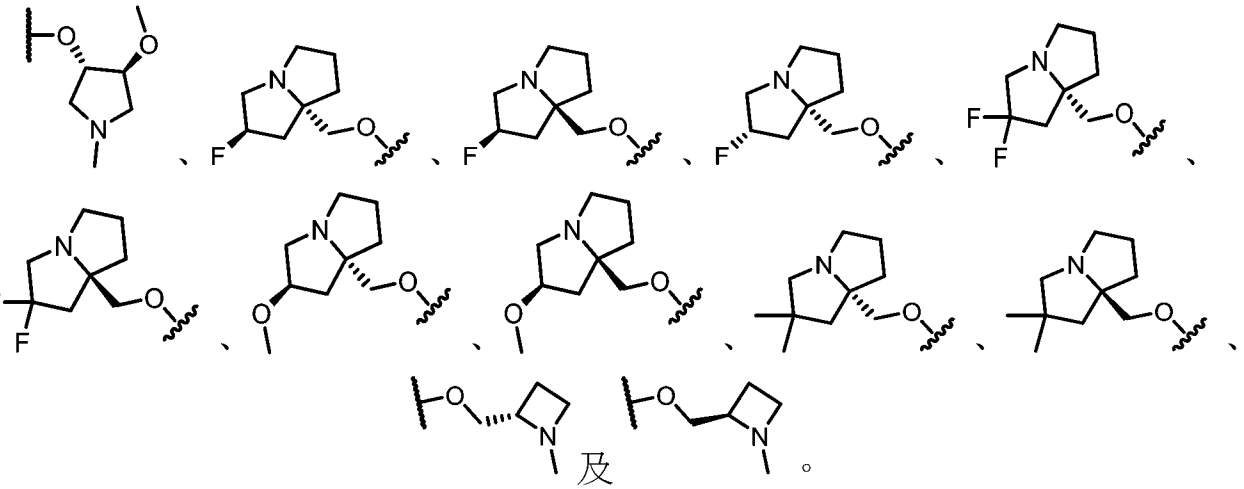
【0744】 實施例II-54. 實施例II-53之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-8員雜環。

【0745】 實施例II-55. 實施例II-53或II-54之化合物，其中R^1係選自：



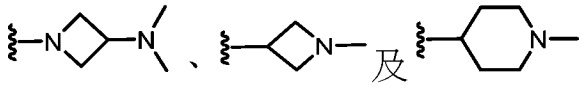
【0746】 實施例II-56. 實施例II-53或II-54之化合物，其中R^1係選自：



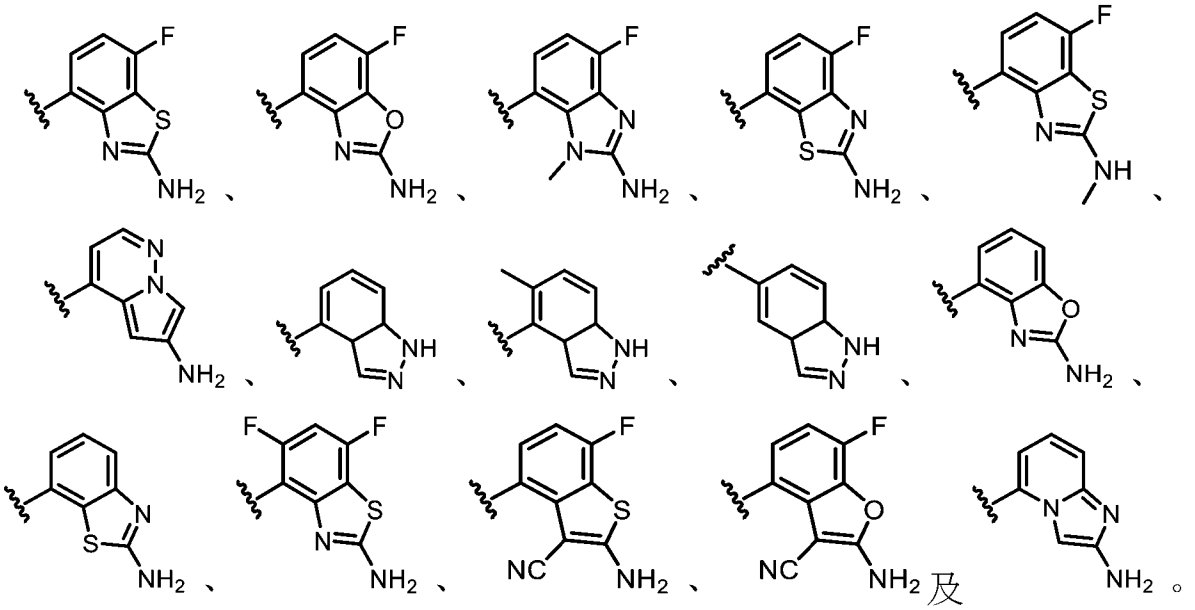


【0747】 實施例II-57. 實施例II-43至II-51中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

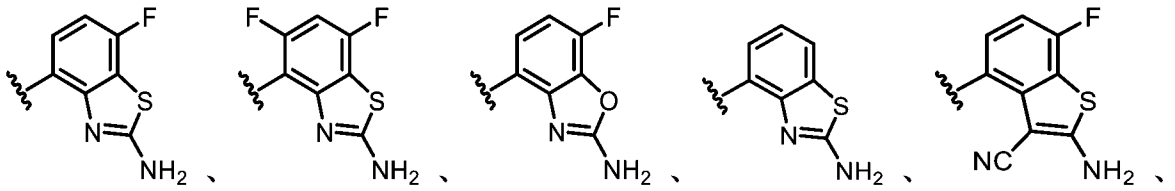
【0748】 實施例II-58. 實施例II-57之化合物，其中R^1係選自：

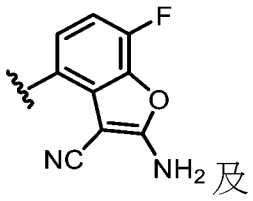
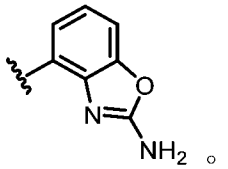


【0749】 實施例II-59. 實施例II-43至II-58中任一項之化合物，其中R^6係選自：

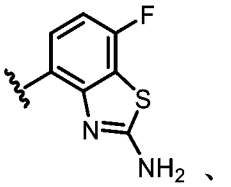
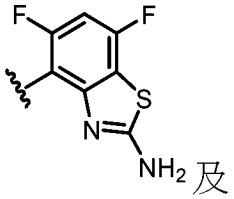
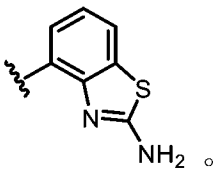


【0750】 實施例II-60. 實施例II-59之化合物，其中R^6係選自：




及

。

【0751】 實施例II-61. 實施例II-60之化合物，其中R^6為：


、

及

。

【0752】 實施例II-62. 實施例II-43至II-61中任一項之化合物，其中R^4為H。

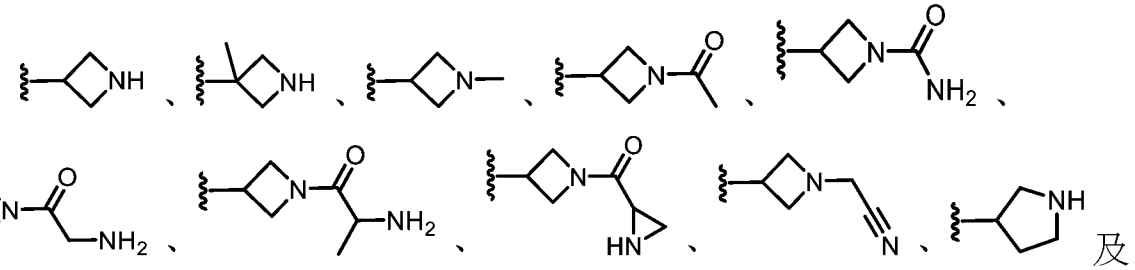
【0753】 實施例II-63. 實施例II-43至II-61中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

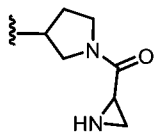
【0754】 實施例II-64. 實施例II-43至II-63中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0755】 實施例II-65. 實施例II-43至II-64中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0756】 實施例II-66. 實施例II-43之化合物，其中(i) R^3為包括單個氮原子之4或5員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。

【0757】 實施例II-67. 實施例II-66之化合物，其中R^3係選自：

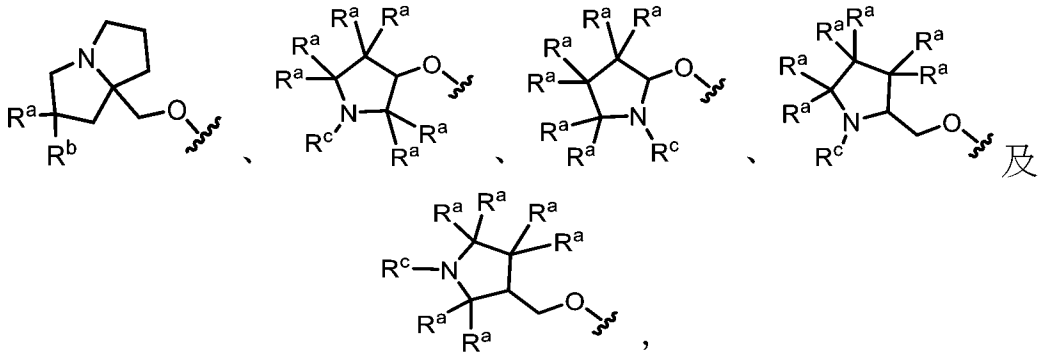

及



。

【0758】 實施例II-68. 實施例II-66或II-67之化合物，其中(iii) R^4為H及/或(iv) R^7為鹵素。

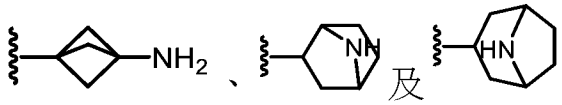
【0759】 實施例II-69. 實施例II-66至II-68中任一項之化合物，其中R^1係選自：



其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0760】 實施例II-70. 實施例II-43之化合物，其中(i) R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋式碳環或雜環系統；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。

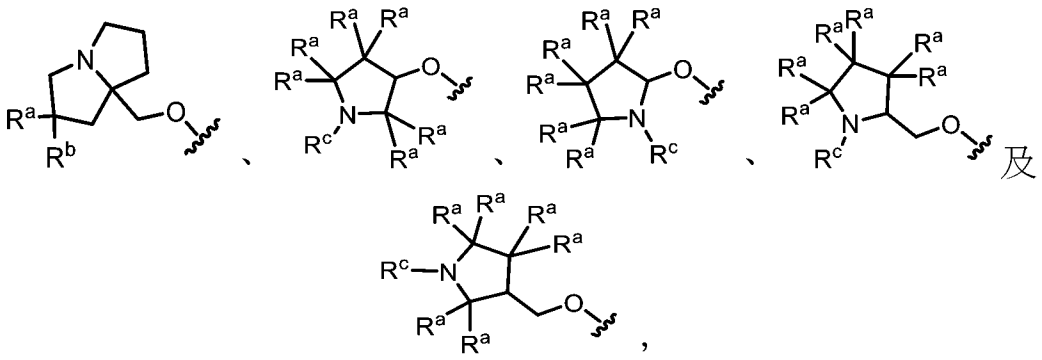
【0761】 實施例II-71. 實施例II-71之化合物，其中R^3係選自：



。

【0762】 實施例II-72. 實施例II-70或II-71之化合物，其中(iii) R^4為H及/或(iv) R^7為鹵素。

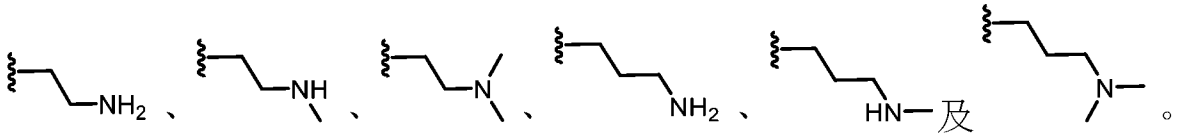
【0763】 實施例II-73. 實施例II-70至II-72中任一項之化合物，其中R^1係選自：



其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

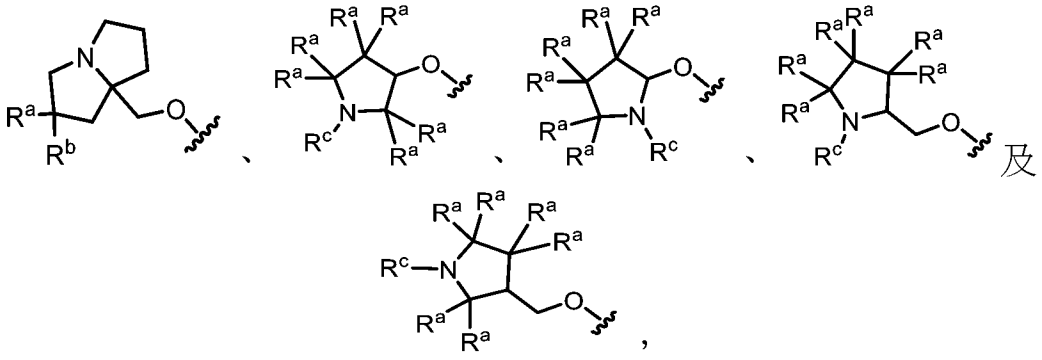
【0764】 實施例II-74. 實施例II-43之化合物，其中(i) R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})_2$；及(ii) R^1為-OR^8，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環為包含單個氮原子之4-8員環系統。

【0765】 實施例II-75. 實施例II-74之化合物，其中R^3係選自：



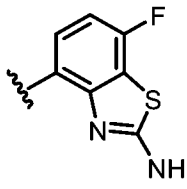
【0766】 實施例II-76. 實施例II-74或II-75之化合物，其中(iii) R^4為H及/或(iv) R^7為鹵素。

【0767】 實施例II-77. 實施例II-74至II-76中任一項之化合物，其中R^1係選自：



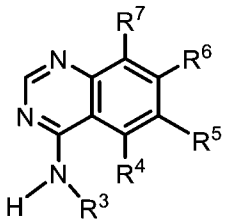
其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0768】 實施例II-78. 實施例II-66至II-77中任一項之化合物，其中R^6為：



。

【0769】 實施例II-79. 一種根據式IA1之化合物：



(IA1)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1為H；

R^2為H；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}

烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

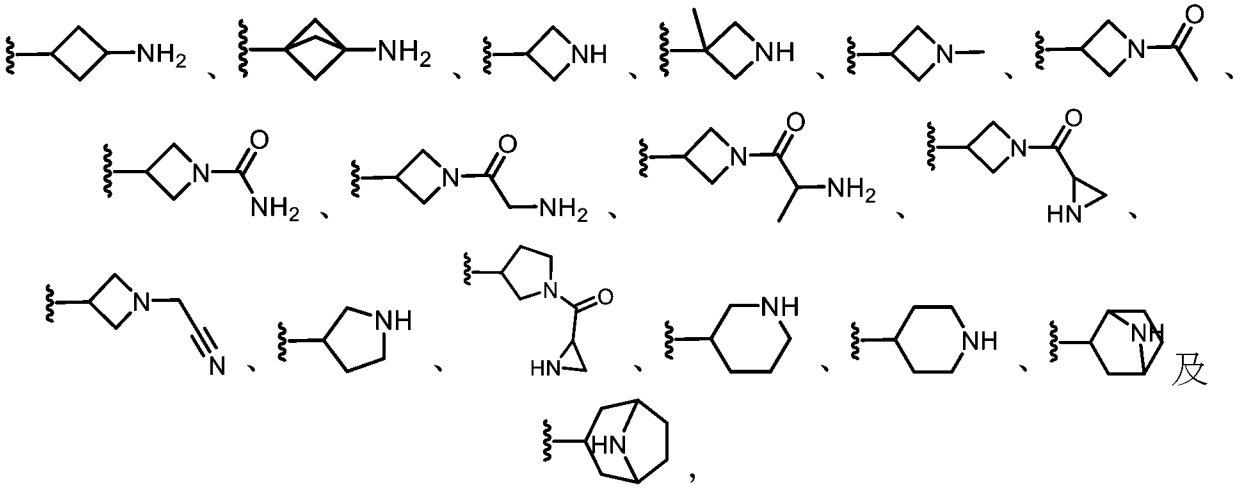
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0770】 實施例II-80. 實施例II-79之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

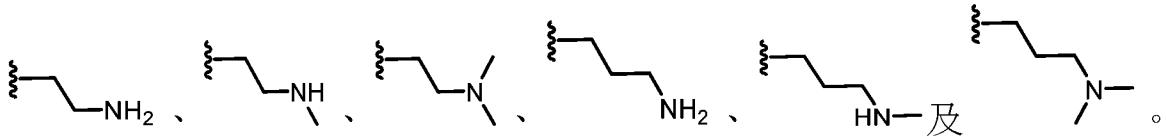
【0771】 實施例II-81. 實施例II-80之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0772】 實施例II-82. 實施例II-79之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

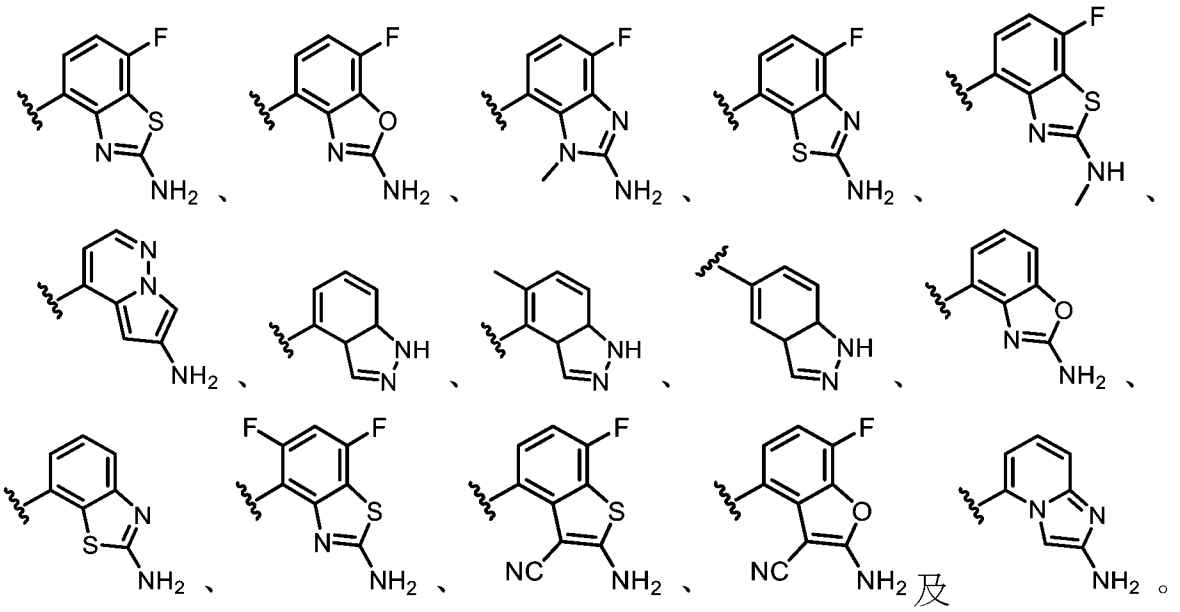
【0773】 實施例II-83. 實施例II-82之化合物，其中R^3係選自：



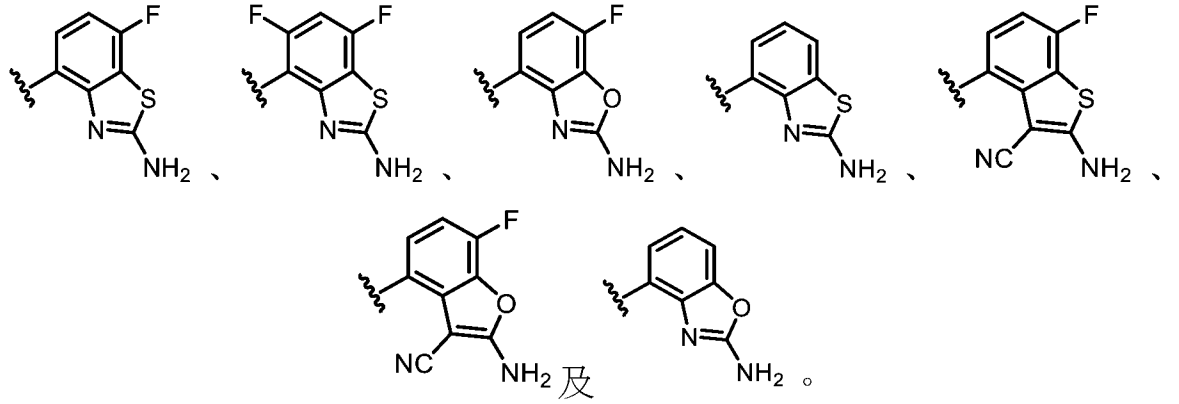
【0774】 實施例II-84. 實施例II-82之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0775】 實施例II-85. 實施例II-79至II-84中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

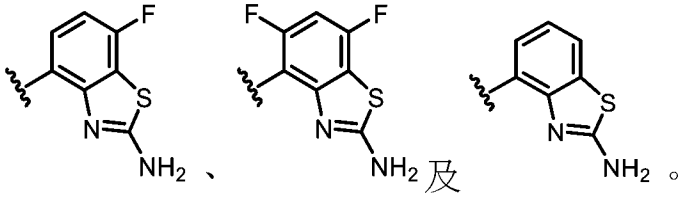
【0776】 實施例II-86. 實施例II-79至II-85中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0777】 實施例II-87. 實施例II-86之化合物，其中R^6係選自：



【0778】 實施例II-88. 實施例II-87之化合物，其中R^6為：



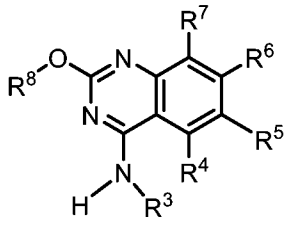
【0779】 實施例II-89. 實施例II-79至II-88中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0780】 實施例II-90. 實施例II-79至II-88中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0781】 實施例II-91. 實施例II-79至II-90中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0782】 實施例II-92. 實施例II-79至II-91中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0783】 實施例II-93. 一種根據式IA2之化合物：



(IA2)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1為$-OR^8$；

R^2為H；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

R^4係選自H、鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及$-OR^{17}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

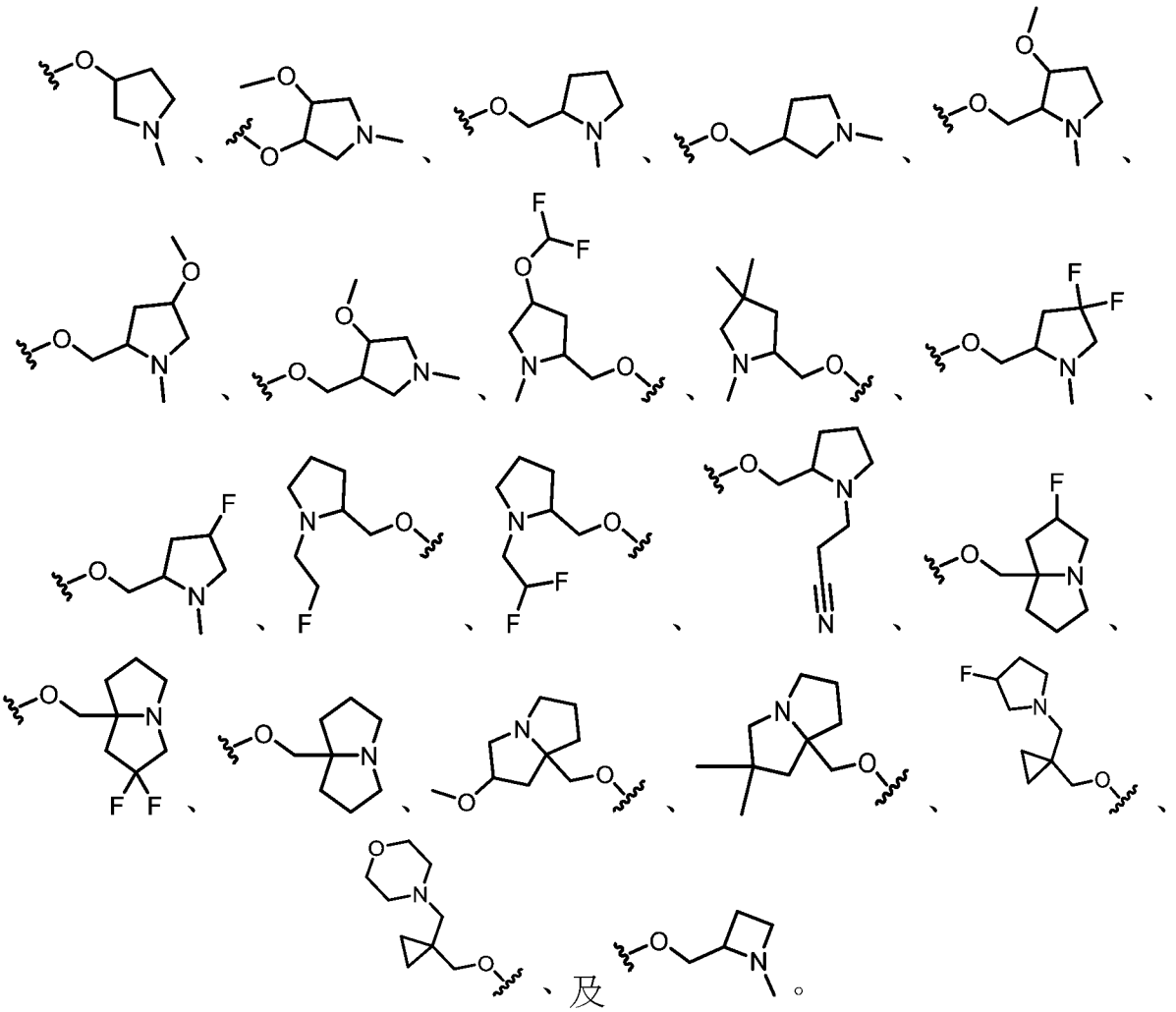
各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

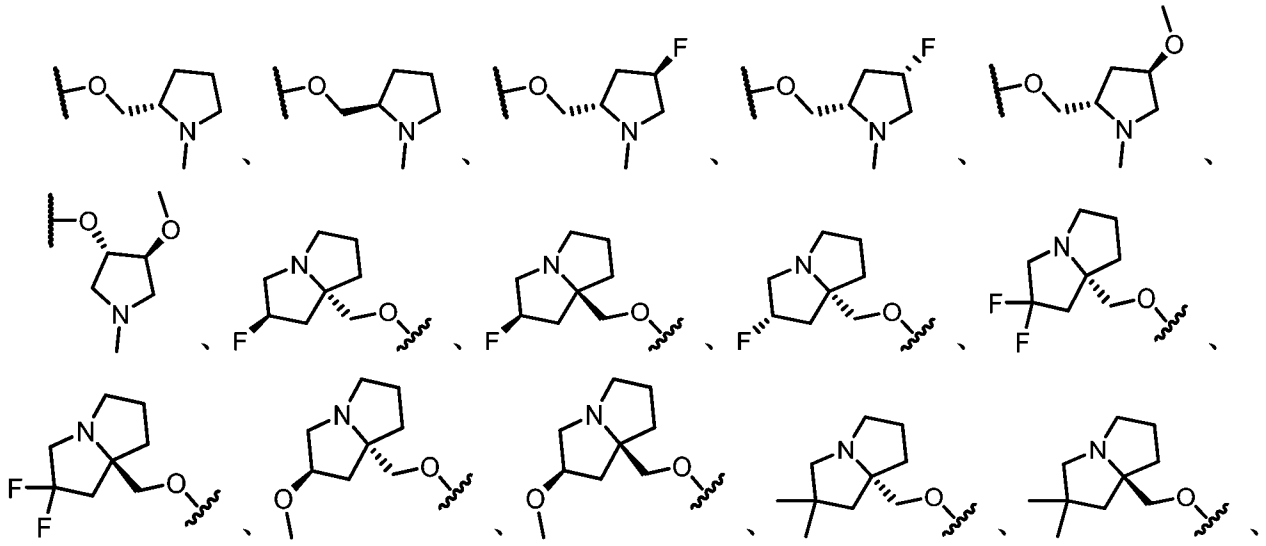
【0784】 實施例II-94. 實施例II-93之化合物，其中R^8包含未經取代

或經一或多個R^{16}取代之4-8員雜環。

【0785】 實施例II-95. 實施例II-93之化合物，其中R^1係選自：



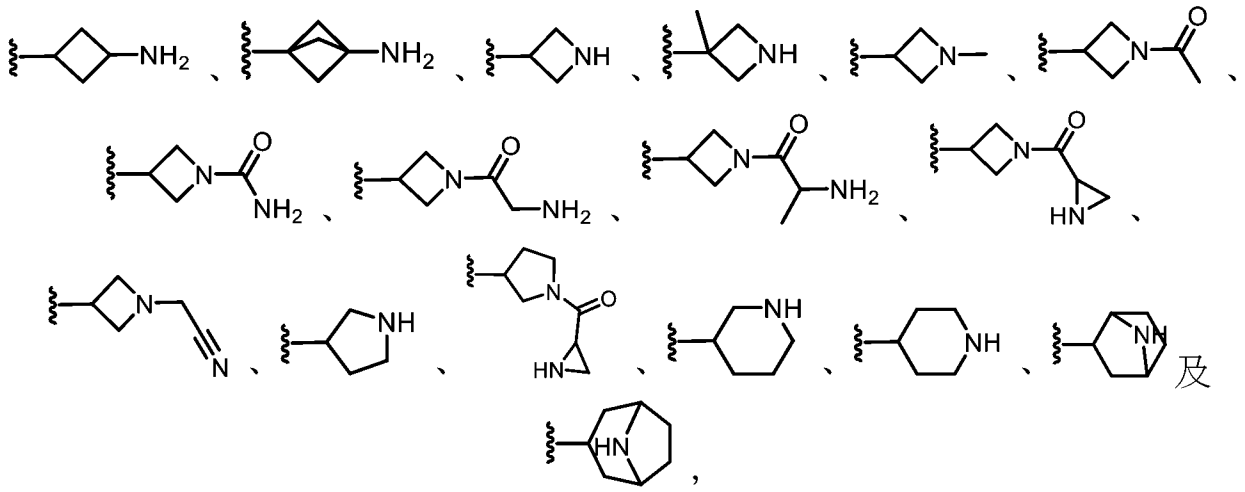
【0786】 實施例II-96. 實施例II-93之化合物，其中R^1係選自：




及 。

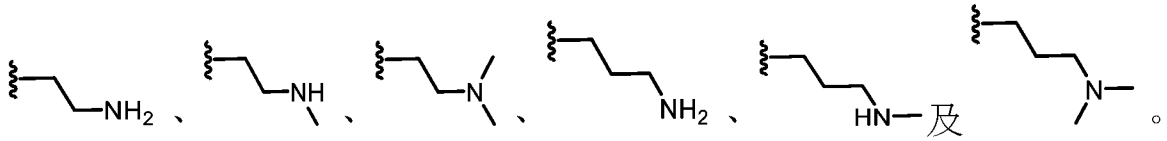
【0787】 實施例II-97. 實施例II-93至II-96中任一項之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0788】 實施例II-98. 實施例II-97之化合物，其中R^3係選自：


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0789】 實施例II-99. 實施例II-93至II-96中任一項之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

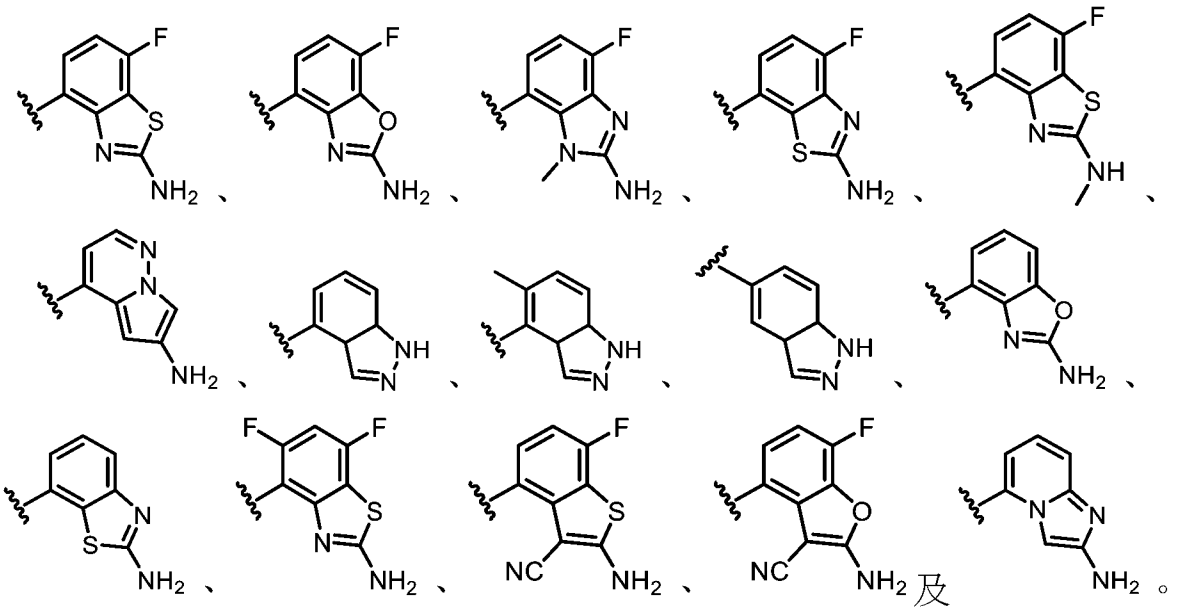
【0790】 實施例II-100.實施例II-99之化合物，其中R^3係選自：


。

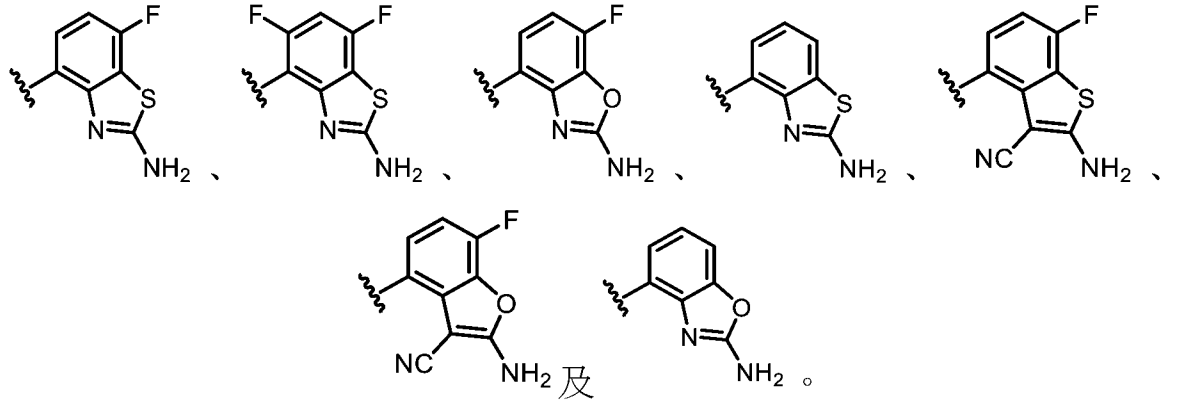
【0791】 實施例II-101.實施例II-93至II-96中任一項之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0792】 實施例II-102.實施例II-93至II-101中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

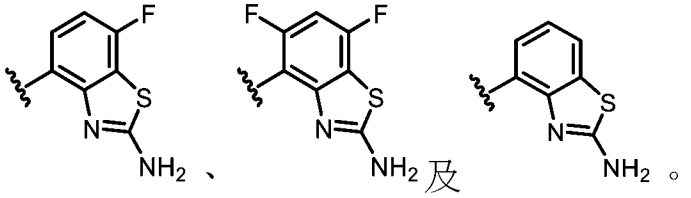
【0793】 實施例II-103.實施例II-93至II-102中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0794】 實施例II-104.實施例II-103之化合物，其中R^6係選自：



【0795】 實施例II-105.實施例II-104之化合物，其中R^6為：



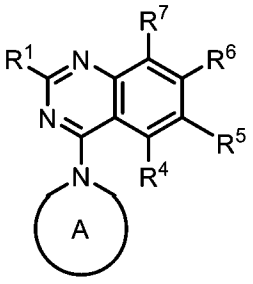
【0796】 實施例II-106.實施例II-93至II-105中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0797】 實施例II-107.實施例II-93至II-105中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0798】 實施例II-108.實施例II-93至II-107中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0799】 實施例II-109.實施例II-93至II-108中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0800】 實施例II-110.一種根據式IB之化合物：



(IB)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}$CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

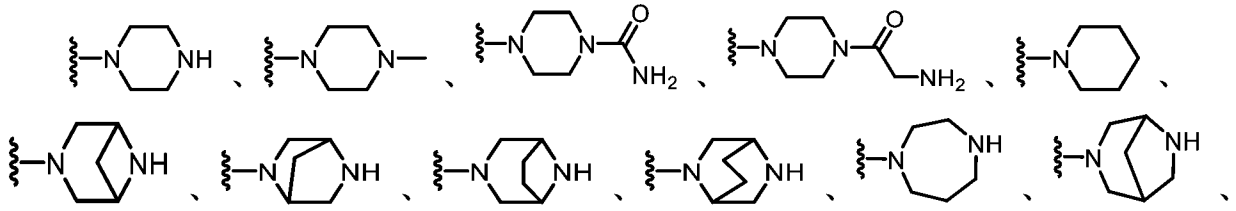
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

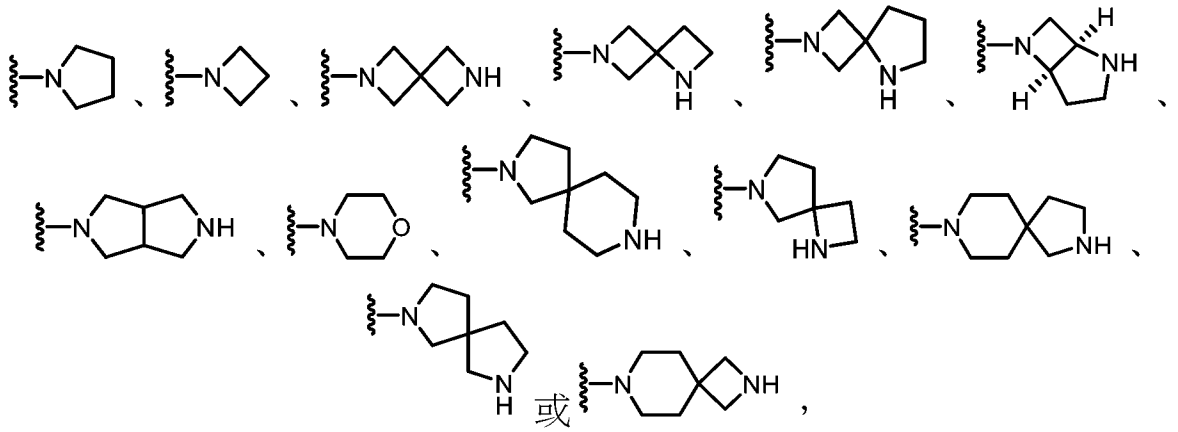
各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0801】 實施例II-111.實施例II-110之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

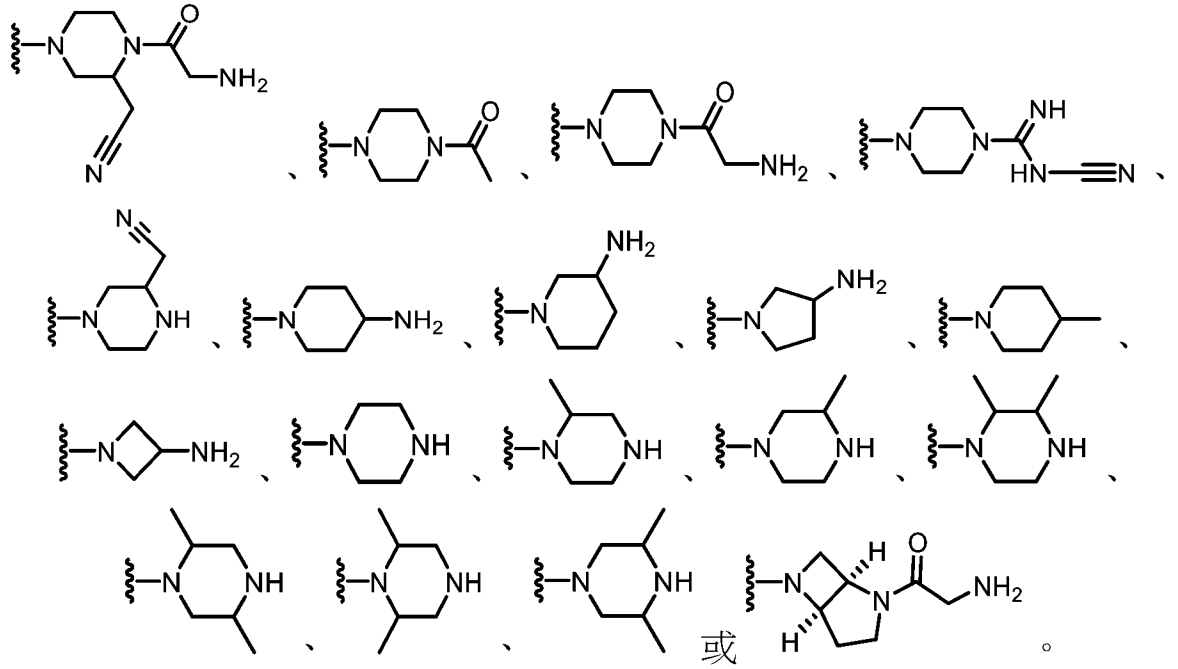
【0802】 實施例II-112.實施例II-110之化合物，其中環A具有以下結構：





該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0803】 實施例II-113.實施例II-110之化合物，其中環A具有以下結構：



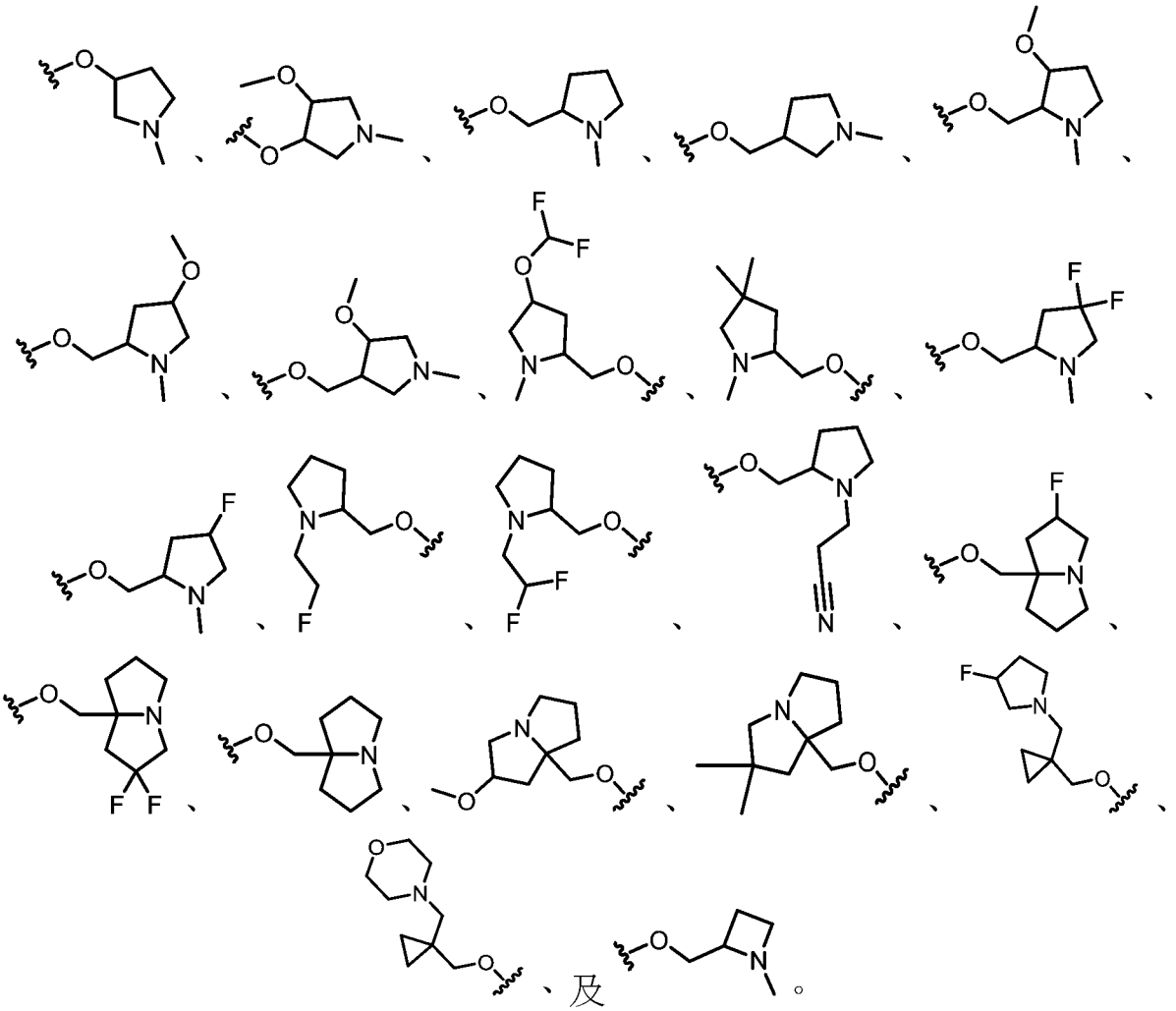
【0804】 實施例II-114.實施例II-110至II-113中任一項之化合物，其中環A包括至少兩個氮原子及/或經包括胺基部分之基團取代。

【0805】 實施例II-115.實施例II-110至II-114中任一項之化合物，其中R^1為H。

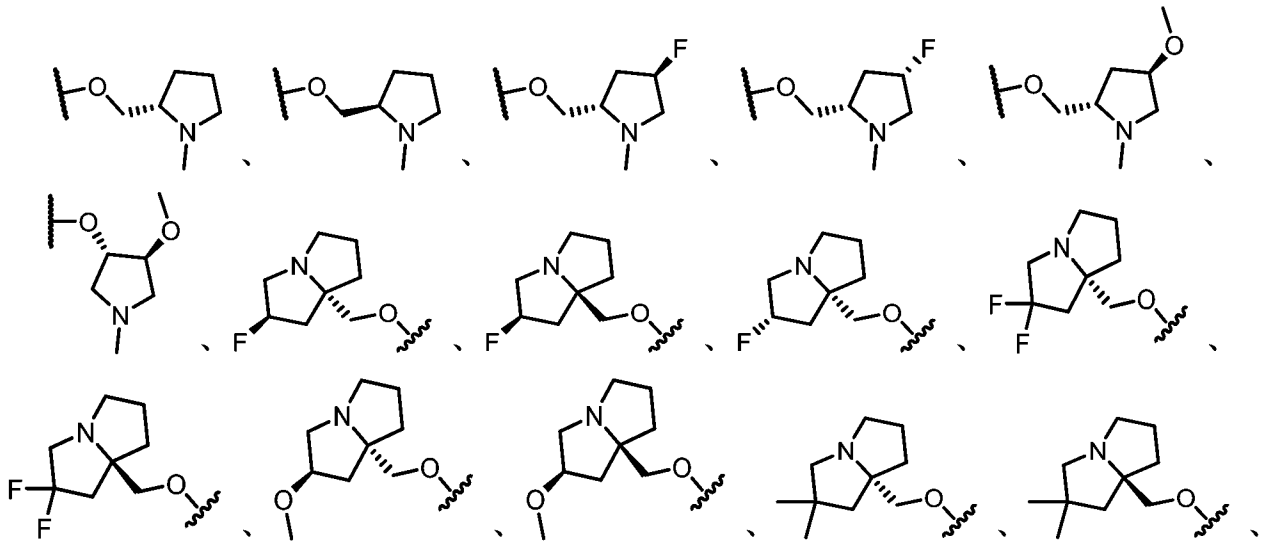
【0806】 實施例II-116.實施例II-110至II-114中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

【0807】 實施例II-117.實施例II-116之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-8員雜環。

【0808】 實施例II-118.實施例II-117之化合物，其中R^1係選自：



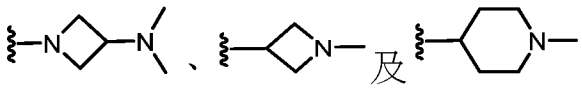
【0809】 實施例II-119.實施例II-117之化合物，其中R^1係選自：



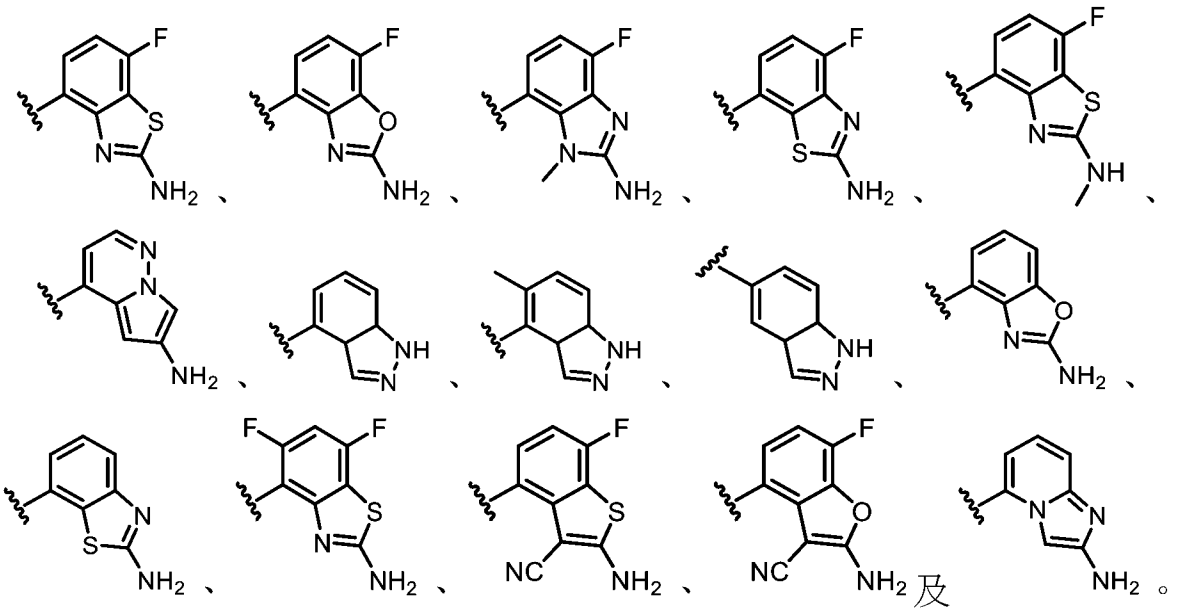

及 。

【0810】 實施例II-120.實施例II-110至II-114中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

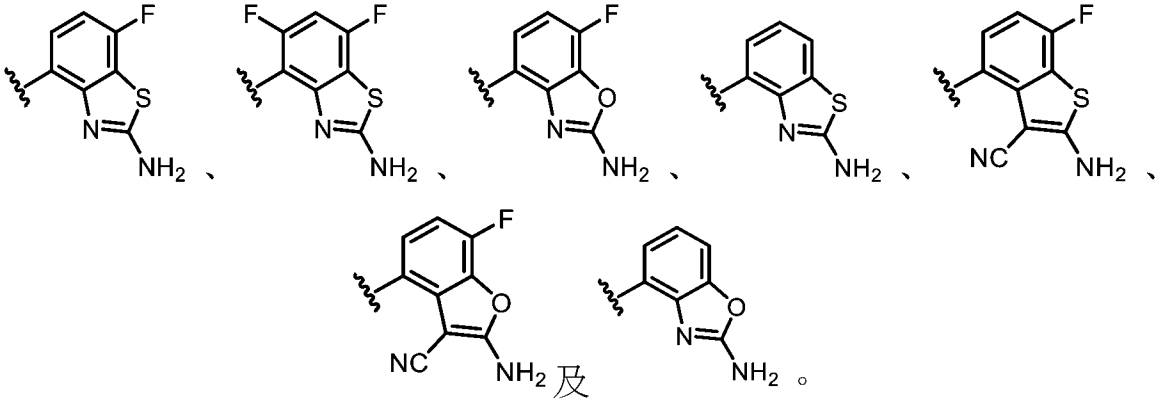
【0811】 實施例II-121.實施例II-120之化合物，其中R^1係選自：


、 及 。

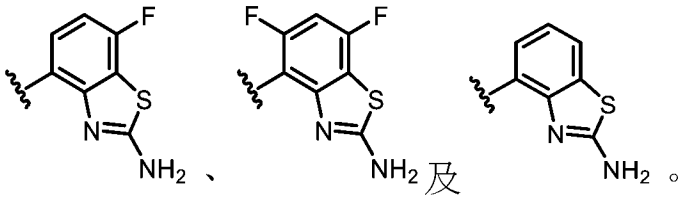
【0812】 實施例II-122.實施例II-110至II-121中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 及 。

【0813】 實施例II-123.實施例II-122之化合物，其中R^6係選自：


、 、 、 、 、 、 及 。

【0814】 實施例II-124.實施例II-123之化合物，其中R^6為：



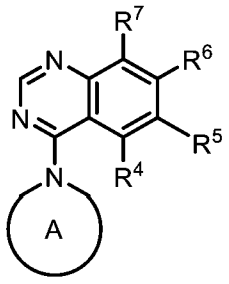
【0815】 實施例II-125.實施例II-110至II-124中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0816】 實施例II-126.實施例II-110至II-124中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0817】 實施例II-127.實施例II-110至II-126中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0818】 實施例II-128.實施例II-110至II-127中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0819】 實施例II-129.一種根據式IB1之化合物：



(IB1)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中

任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN及H；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

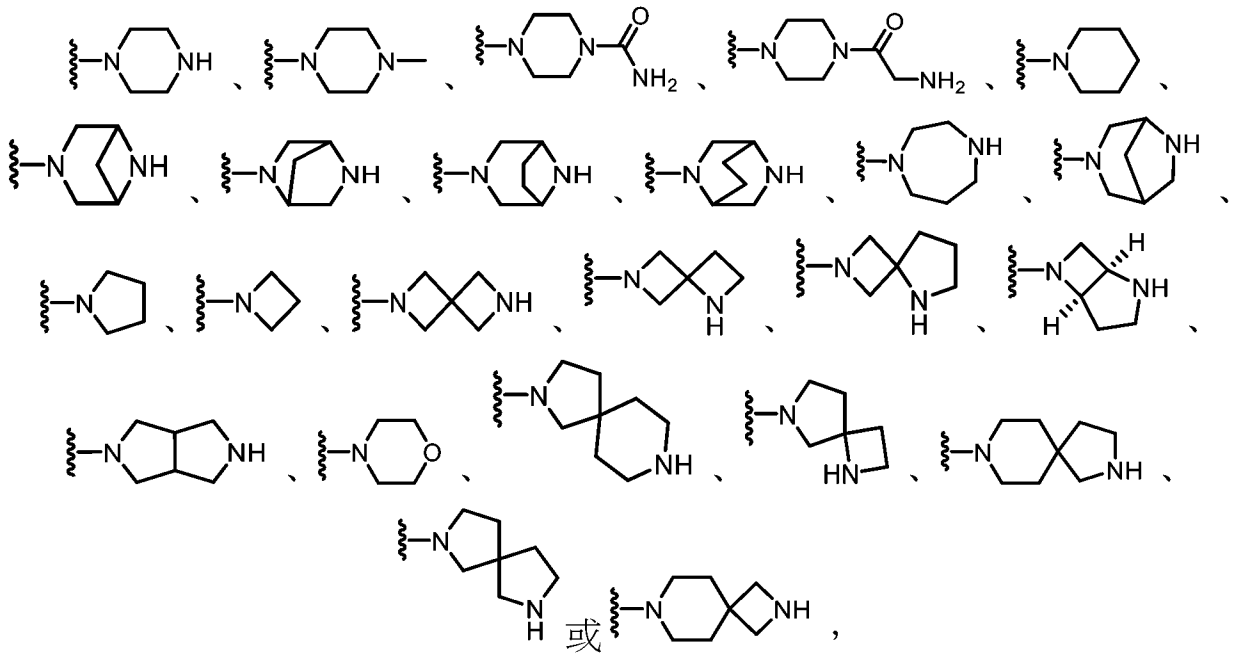
各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0820】 實施例II-130.實施例II-129之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

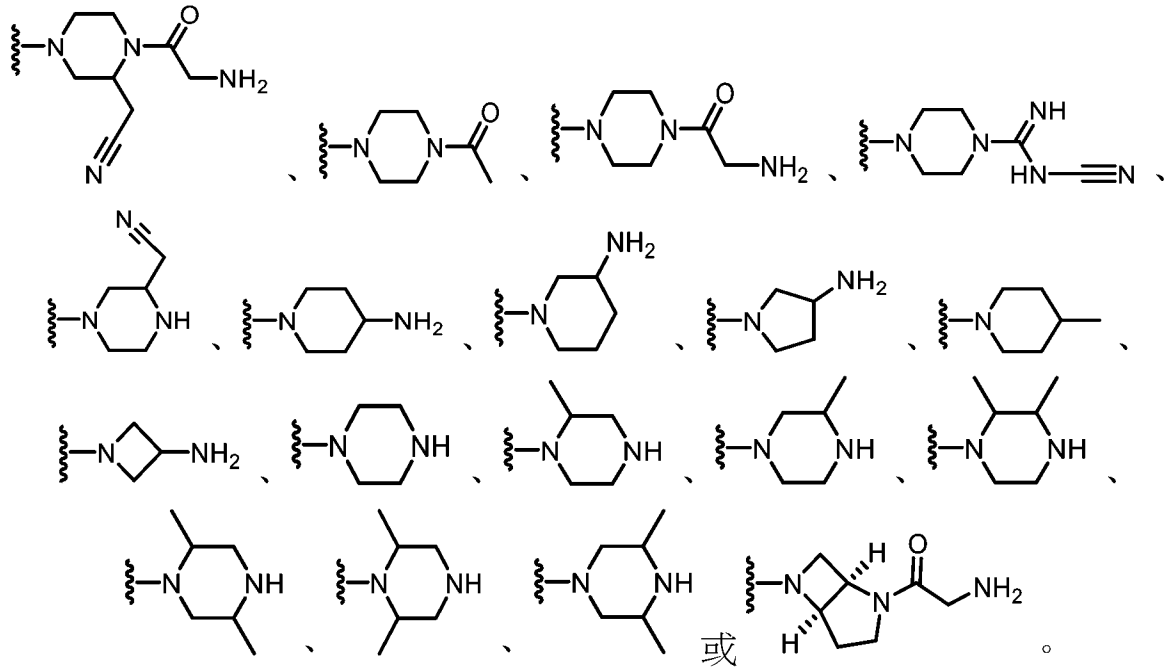
【0821】 實施例II-131.實施例II-129之化合物，其中環A具有以下

結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

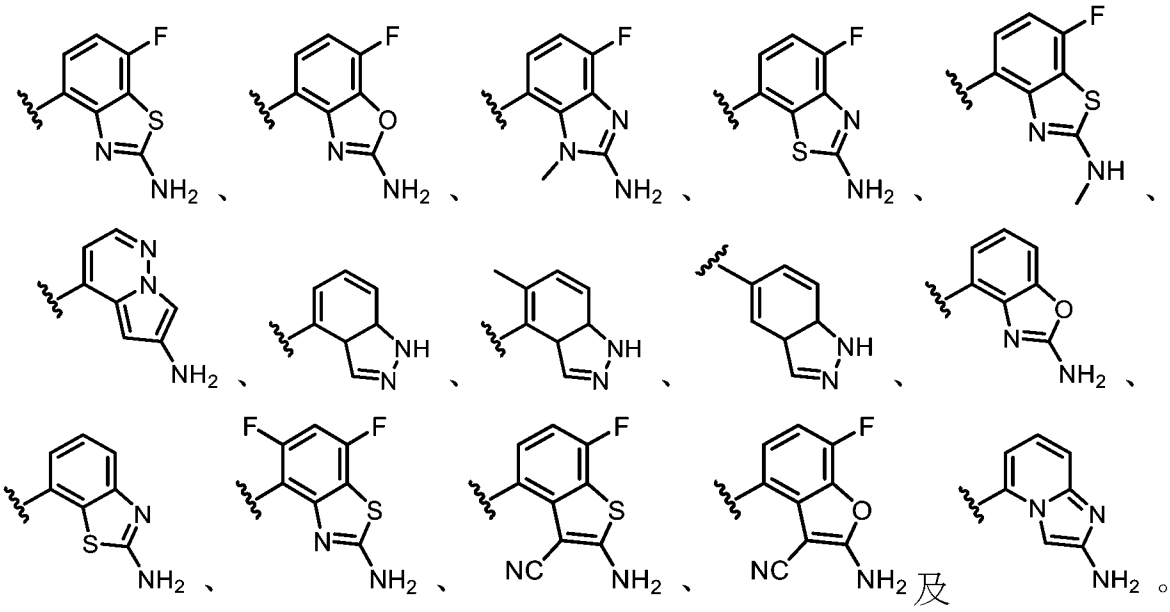
【0822】 實施例II-132.實施例II-114之化合物，其中環A具有以下結構：



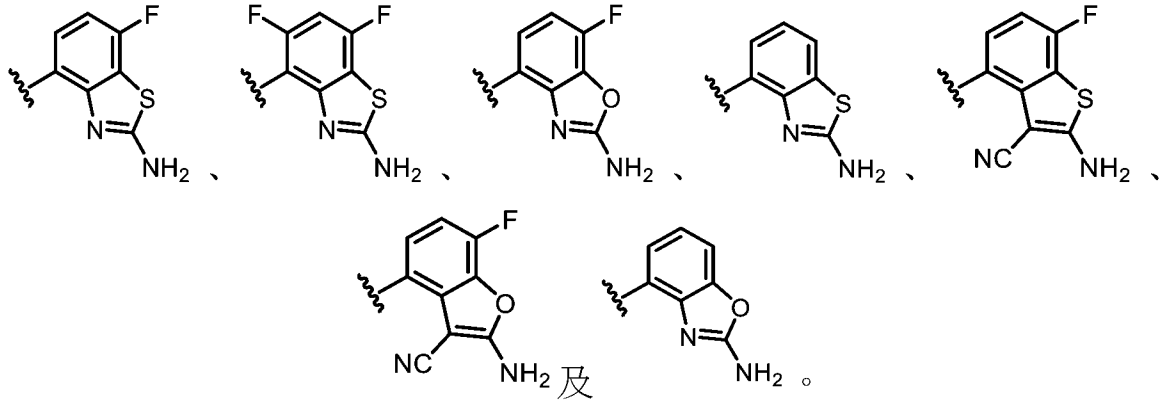
【0823】 實施例II-133.實施例II-129至II-132中任一項之化合物，其中環A包括至少兩個氮原子及/或經包括胺基部分之基團取代。

【0824】 實施例II-134.實施例II-129至II-133中任一項之化合物，

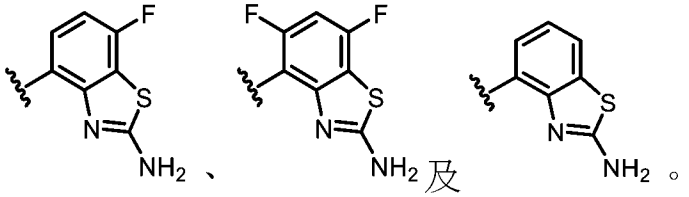
其中R^6係選自：



【0825】 實施例II-135.實施例II-134之化合物，其中R^6係選自：



【0826】 實施例II-136.實施例II-135之化合物，其中R^6為：



【0827】 實施例II-137.實施例II-129至II-136中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0828】 實施例II-138.實施例II-129至II-136中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

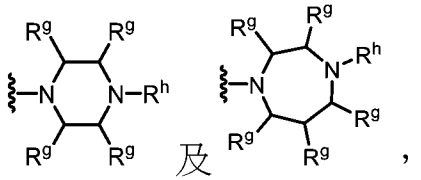
【0829】 實施例II-139.實施例II-129至II-138中任一項之化合物，

其中R^5為鹵素。

【0830】 實施例II-140.實施例II-129至II-139中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

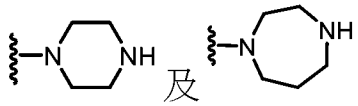
【0831】 實施例II-141.實施例II-129之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之哌嗪或二氮雜環庚烷。

【0832】 實施例II-142.實施例II-141之化合物，其中環A係選自：



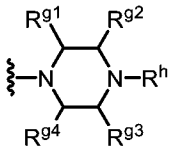
其中各R^g係獨立地選自H及C_{1-6}烷基且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。

【0833】 實施例II-143.實施例II-142之化合物，其中環A係選自：



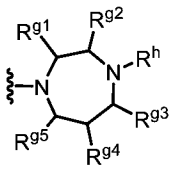
【0834】 實施例II-144.實施例II-129之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統。

【0835】 實施例II-145.實施例II-144之化合物，其中環A係選自：



其中(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且其中不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且其中R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。

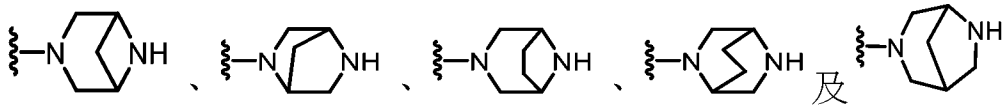
【0836】 實施例II-146.實施例II-144之化合物，其中環A係選自：



，

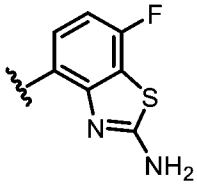
其中R^{g2}及R^{g4}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環；R^{g1}、R^{g3}及R^{g5}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。

【0837】 實施例II-147.實施例II-144之化合物，其中環A係選自：



。

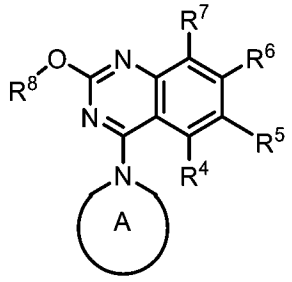
【0838】 實施例II-148.實施例II-141至II-147中任一項之化合物，其中R^6為：



。

【0839】 實施例II-149.實施例II-141至II-148中任一項之化合物，其中R^7為鹵素及/或R^4為H。

【0840】 實施例II-150.一種根據式IB2之化合物：



(IB2)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1為-OR^8；

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-C(O)R^{19}、-C(O)$N(R^{19})_2$、-C(O)(C_{1-6}烷基)$N(R^{19})_2$、-(C_{1-6}烷基)C(O)$N(R^{19})_2$、-C(NR^{19})NR^{19}CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

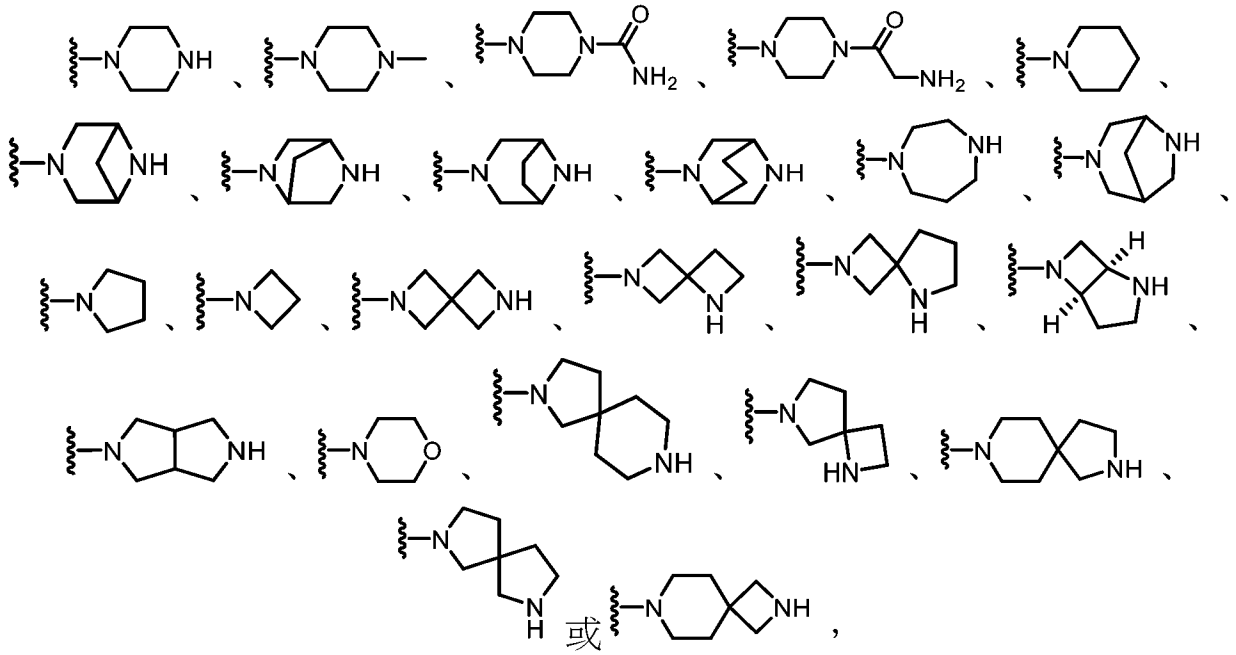
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

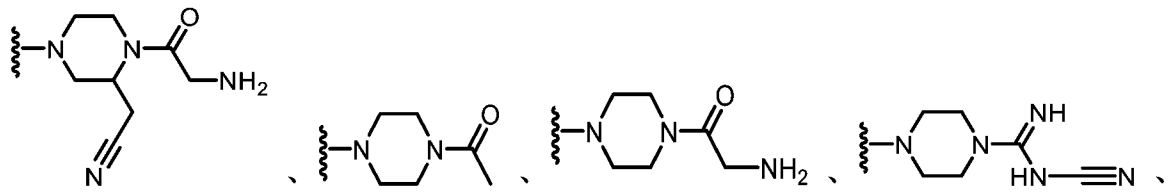
【0841】 實施例II-151.實施例II-150之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

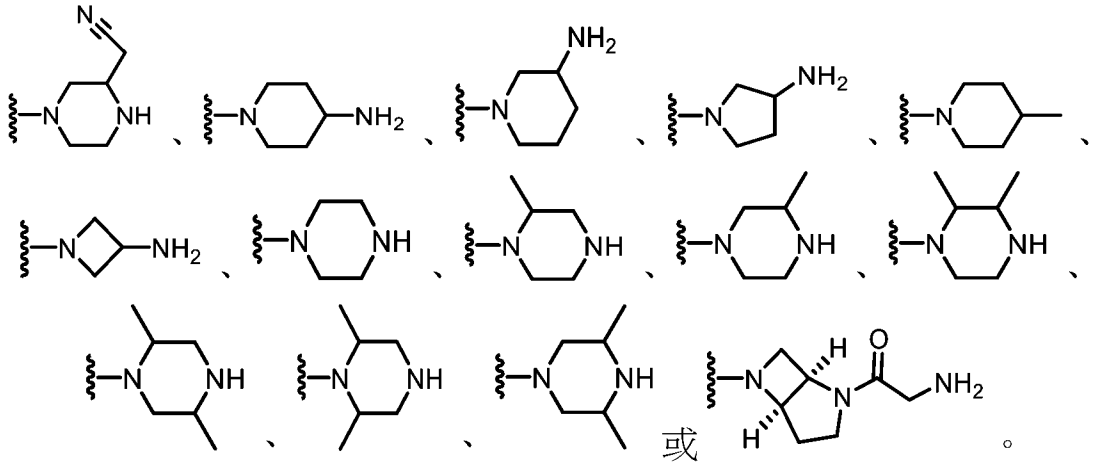
【0842】 實施例II-152.實施例II-150之化合物，其中環A具有以下結構：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0843】 實施例II-153.實施例II-150之化合物，其中環A具有以下結構：

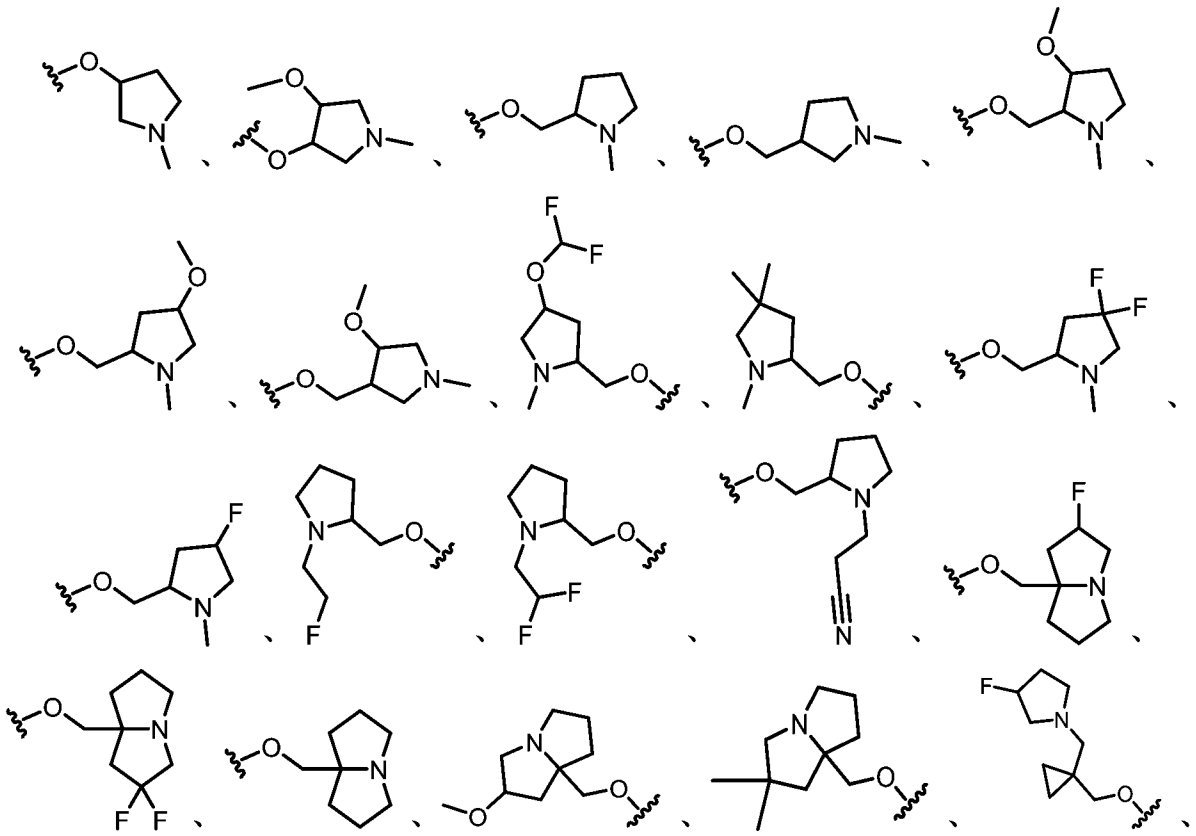


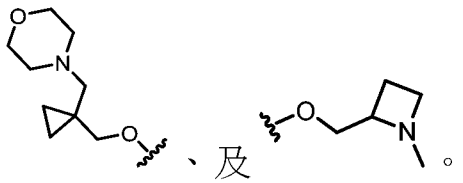


【0844】 實施例II-154.實施例II-150至II-153中任一項之化合物，其中環A包括至少兩個氮原子及/或經包括胺基部分之基團取代。

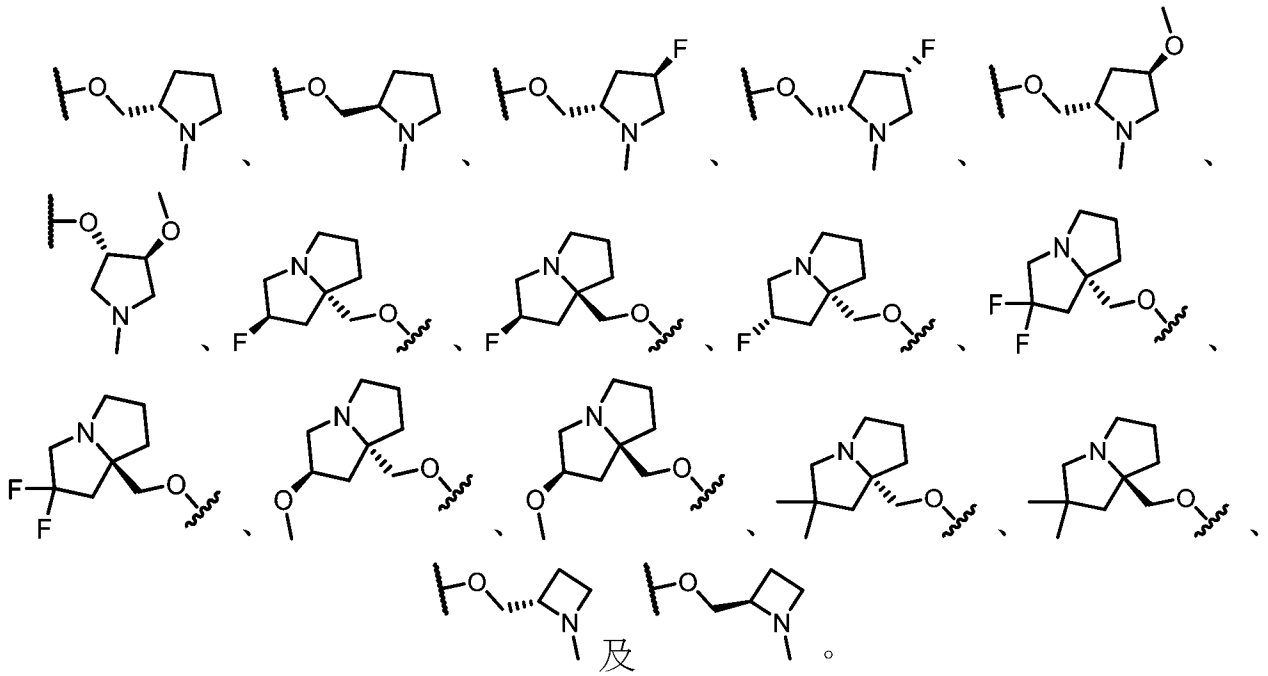
【0845】 實施例II-155.實施例II-150至II-154中任一項之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-8員雜環。

【0846】 實施例II-156.實施例II-150至II-154中任一項之化合物，其中R^1係選自：

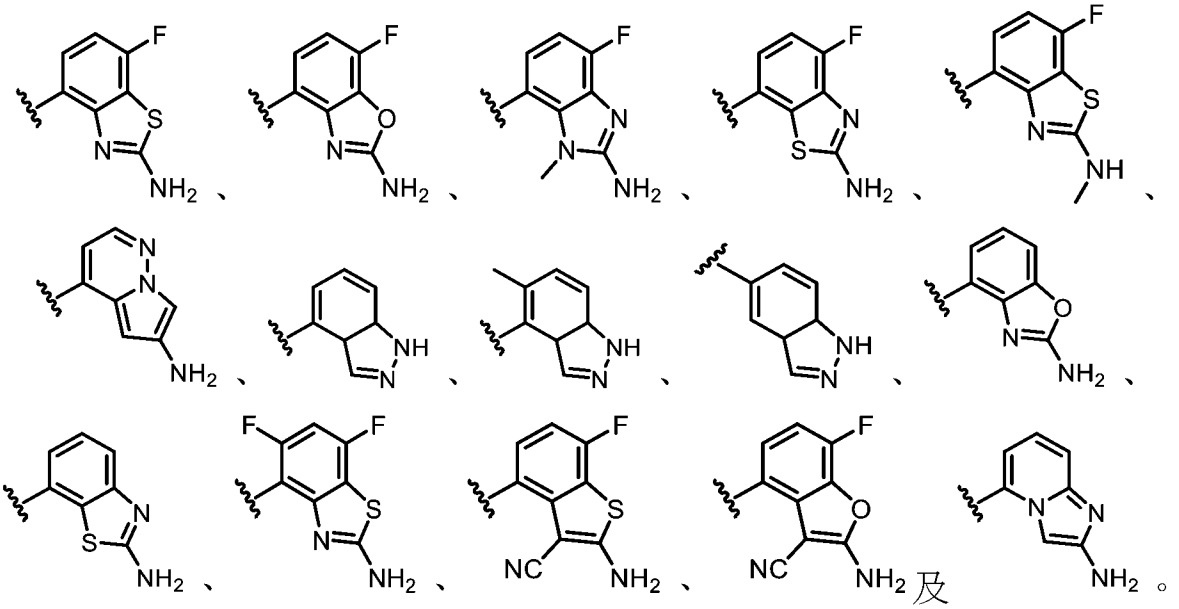




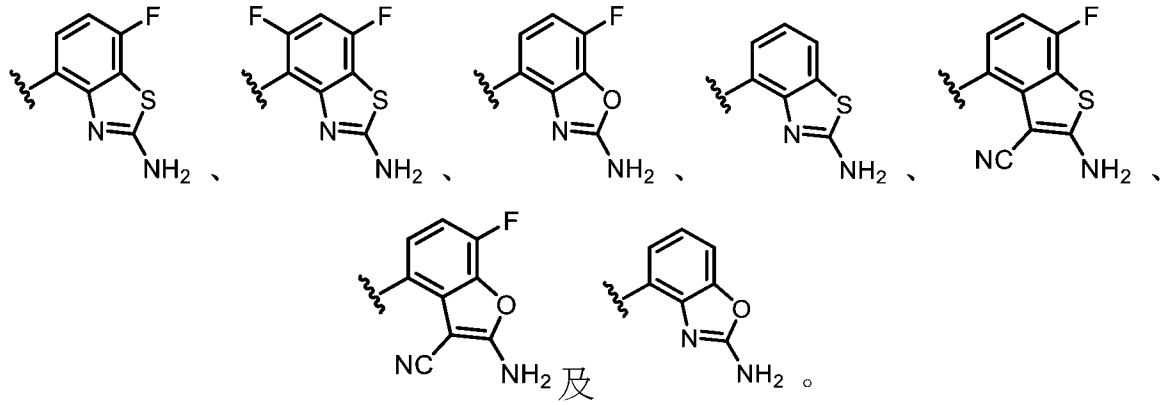
【0847】 實施例II-157.實施例II-150至II-154中任一項之化合物，其中R^1係選自：



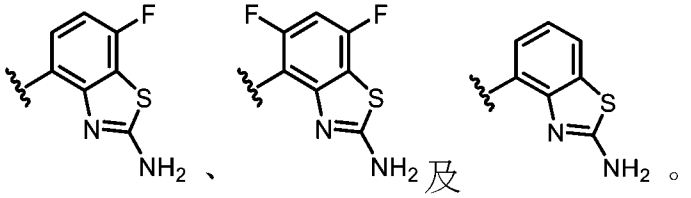
【0848】 實施例II-158.實施例II-150至II-157中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0849】 實施例II-159.實施例II-158之化合物，其中R^6係選自：



【0850】 實施例II-160.實施例II-159之化合物，其中R^6為：



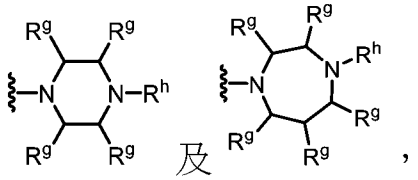
【0851】 實施例II-161.實施例II-150至II-160中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0852】 實施例II-162.實施例II-150至II-160中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0853】 實施例II-163.實施例II-150至II-162中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

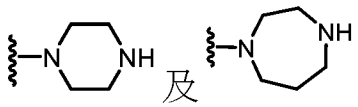
【0854】 實施例II-164.實施例II-150至II-163中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0855】 實施例II-165.實施例II-150之化合物，其中環A係選自：



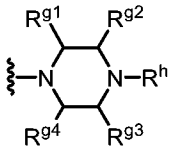
其中各R^g係獨立地選自H及C_{1-6}烷基且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。

【0856】 實施例II-166.實施例II-165之化合物，其中環A係選自：



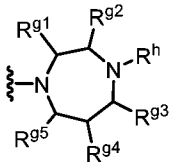
【0857】 實施例II-167.實施例II-150之化合物，其中環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統。

【0858】 實施例II-168.實施例II-167之化合物，其中環A係選自：



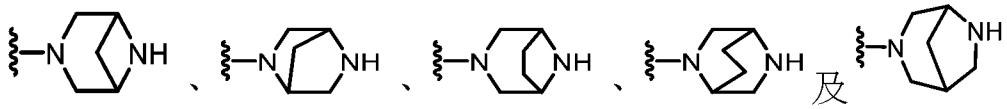
其中(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且其中不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且其中R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。

【0859】 實施例II-169.實施例II-167之化合物，其中環A係選自：

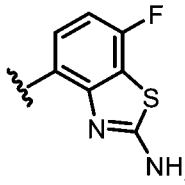


其中R^{g2}及R^{g4}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環；R^{g1}、R^{g3}及R^{g5}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2。

【0860】 實施例II-170.實施例II-167之化合物，其中環A係選自：

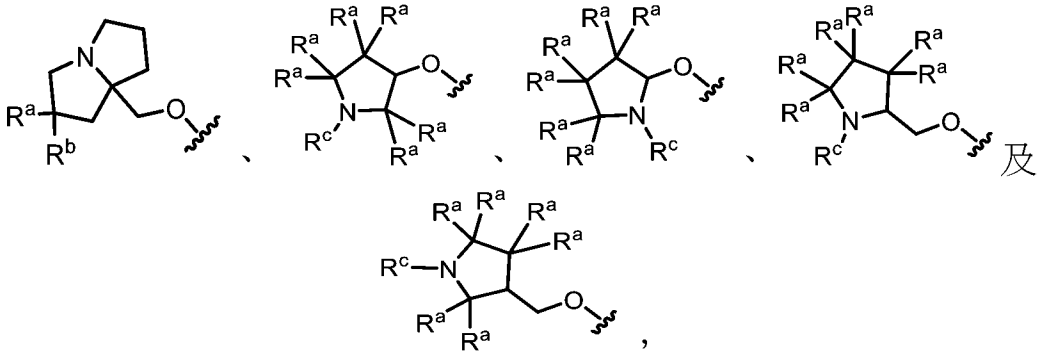


【0861】 實施例II-171.實施例II-165至II-170中任一項之化合物，其中R^6為：



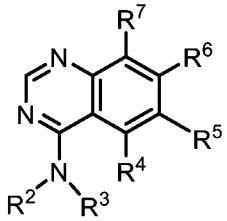
【0862】 實施例II-172.實施例II-165至II-171中任一項之化合物，其中R^7為鹵素及/或R^4為H。

【0863】 實施例II-173.實施例II-165至II-172中任一項之化合物，其中R^1係選自：



其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^c之任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0864】 實施例II-174.一種根據式IC之化合物：



(IC)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且

其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵

素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

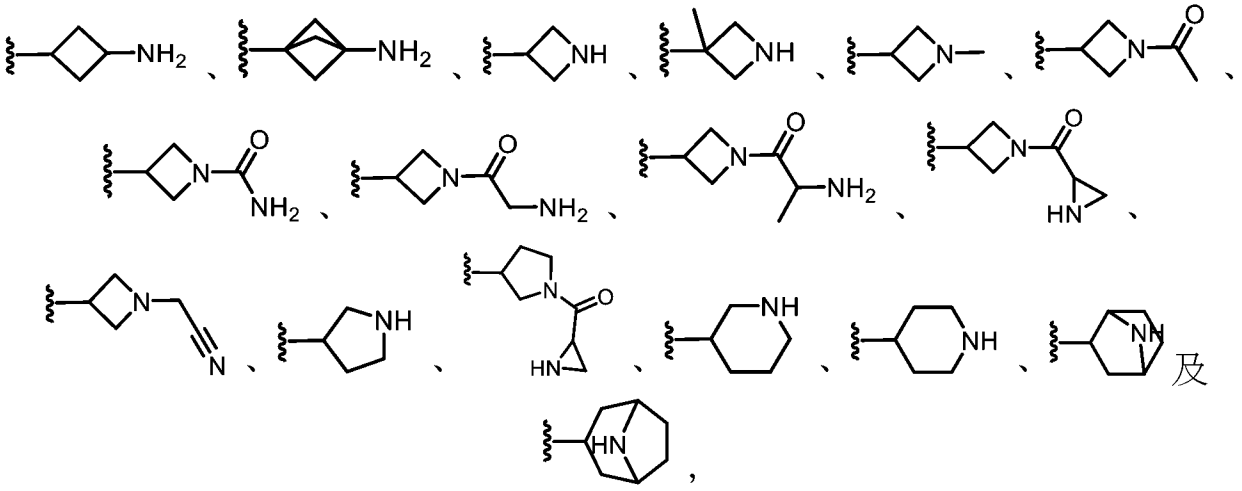
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0865】 實施例II-175.實施例II-174之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

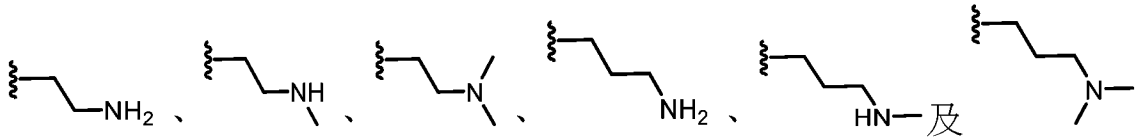
【0866】 實施例II-176.實施例II-174之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0867】 實施例II-177.實施例II-174之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0868】 實施例II-178.實施例II-177之化合物，其中R^3係選自：

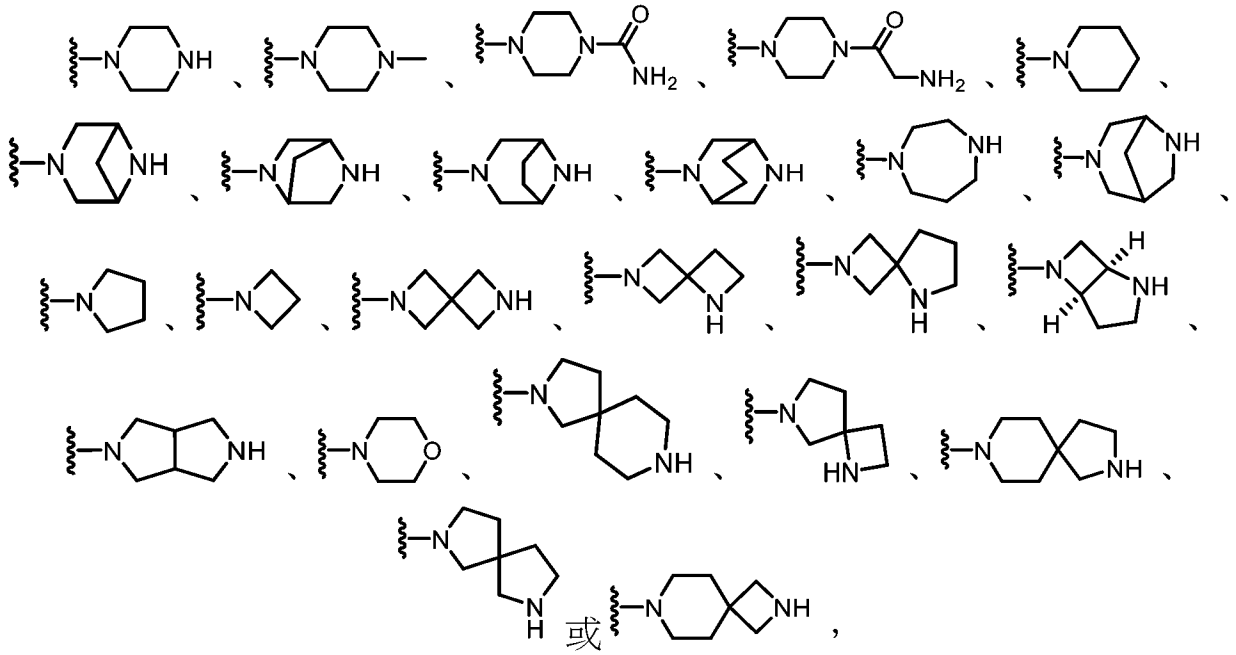


【0869】 實施例II-179.實施例II-174之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0870】 實施例II-180.實施例II-174至II-179中任一項之化合物，其中R^3包括胺基部分。

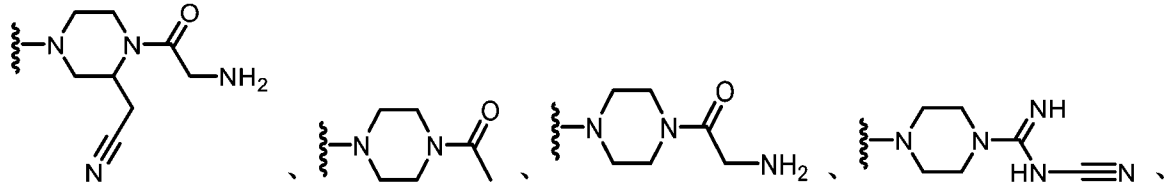
【0871】 實施例II-181.實施例II-174之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

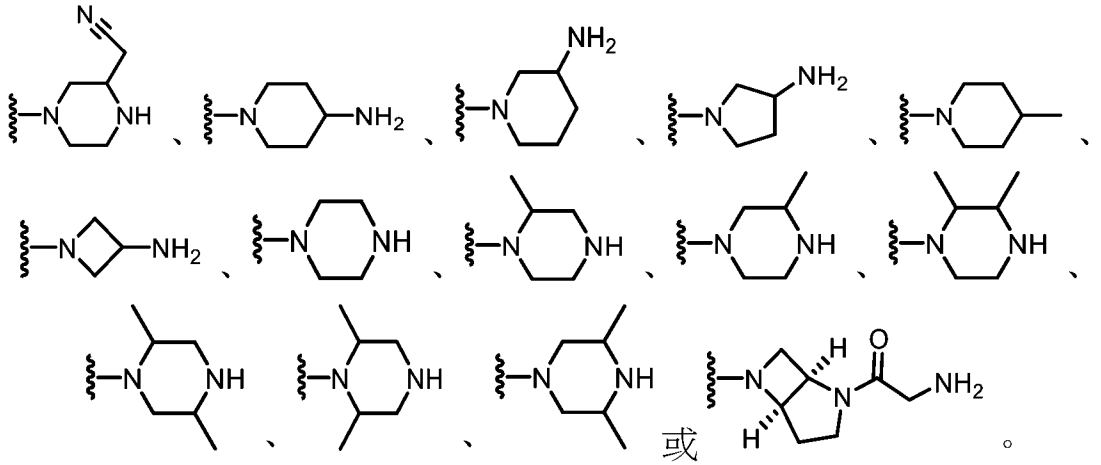
【0872】 實施例II-182.實施例II-174之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

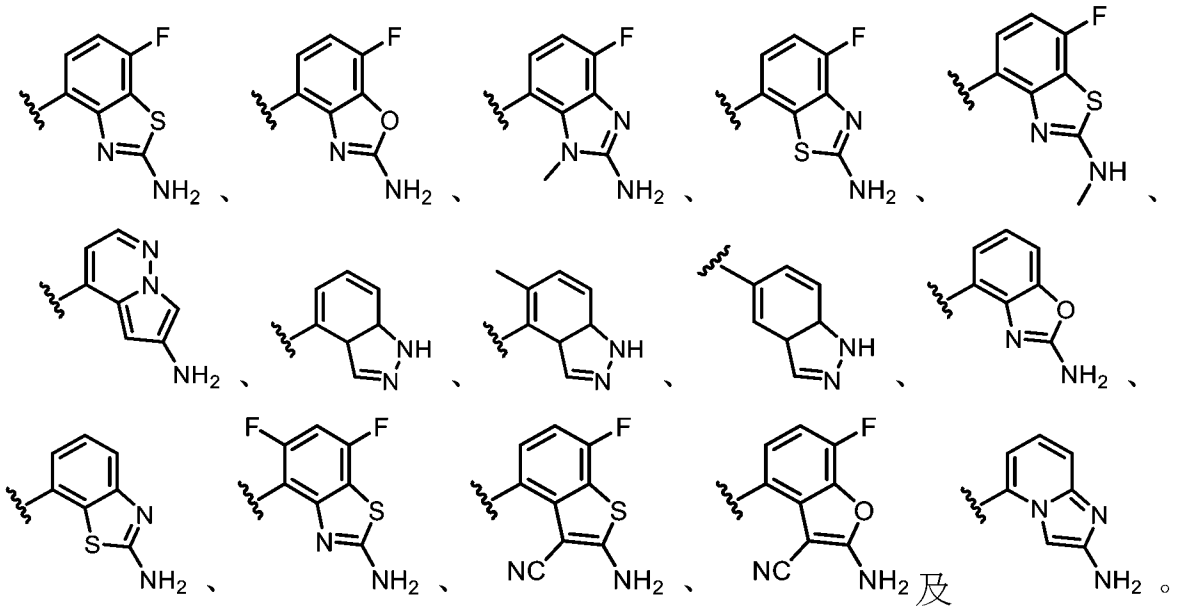
【0873】 實施例II-183.實施例II-174之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



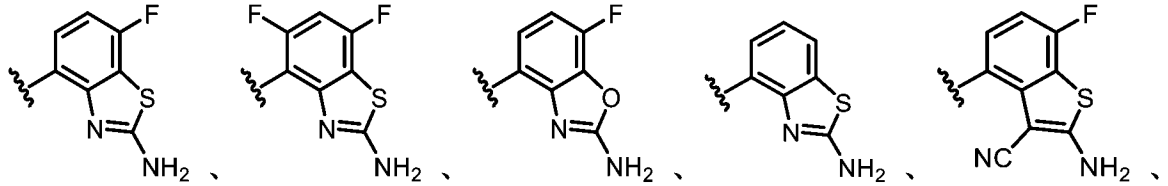

或。

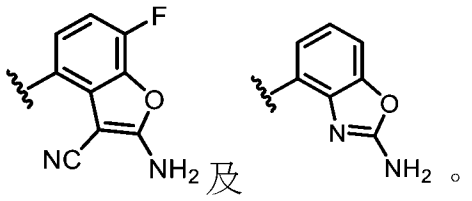
【0874】 實施例II-184.實施例II-181至II-183中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包括胺基部分之基團取代。

【0875】 實施例II-185.實施例II-174至II-184中任一項之化合物，其中R^6係選自：

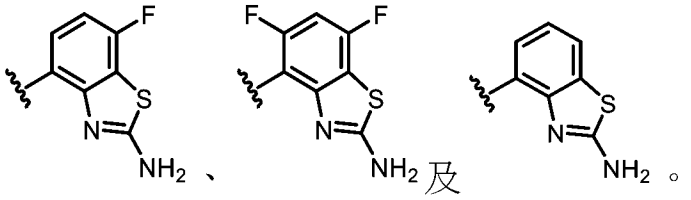

及。

【0876】 實施例II-186.實施例II-185之化合物，其中R^6係選自：





【0877】 實施例II-187.實施例II-186之化合物，其中R^6為：



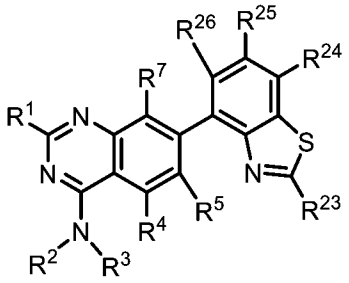
【0878】 實施例II-188.實施例II-174至II-187中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0879】 實施例II-189.實施例II-174至II-187中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0880】 實施例II-190.實施例II-174至II-189中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0881】 實施例II-191.實施例II-174至II-190中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0882】 實施例II-192.一種根據式ID之化合物：



(ID)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^7係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及$-OR^{17}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

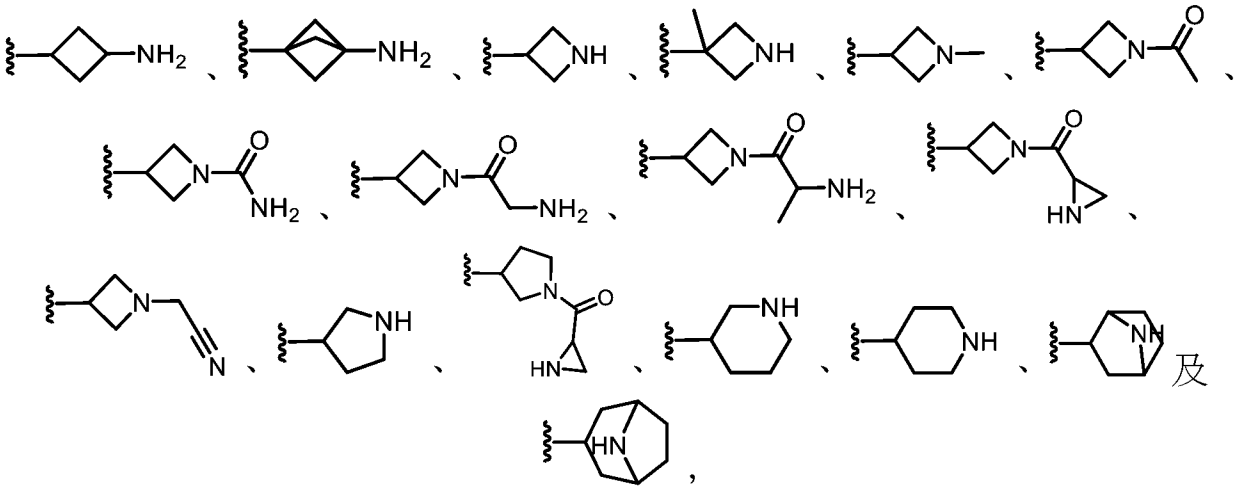
R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基$-N(R^{12})_2$；

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、$-OR^{12}$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{11}取代；且

各R^{27}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素。

【0883】 實施例II-193.實施例II-192之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

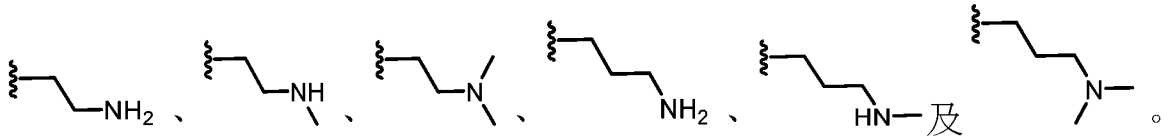
【0884】 實施例II-194.實施例II-193之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0885】 實施例II-195.實施例II-192之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0886】 實施例II-196.實施例II-195之化合物，其中R^3係選自：

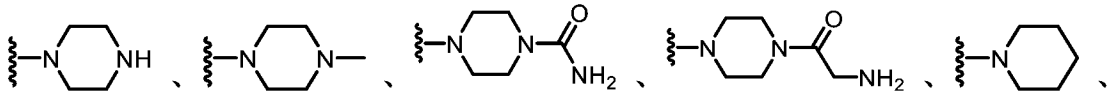


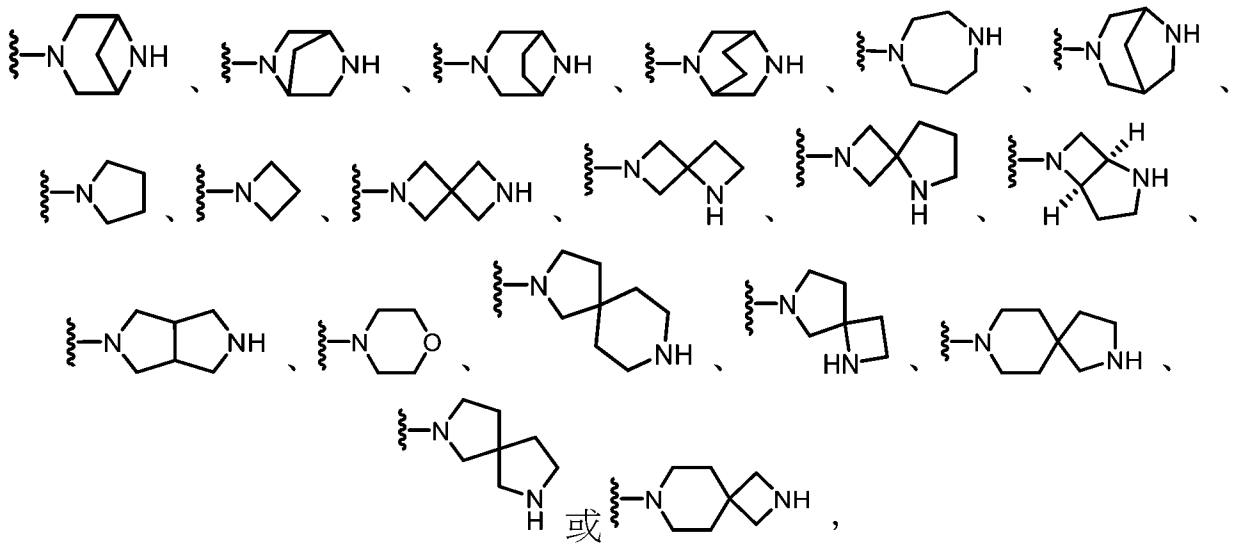
【0887】 實施例II-197.實施例II-192之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0888】 實施例II-198.實施例II-192至II-197中任一項之化合物，其中R^3包含胺基部分。

【0889】 實施例II-199.實施例II-192之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

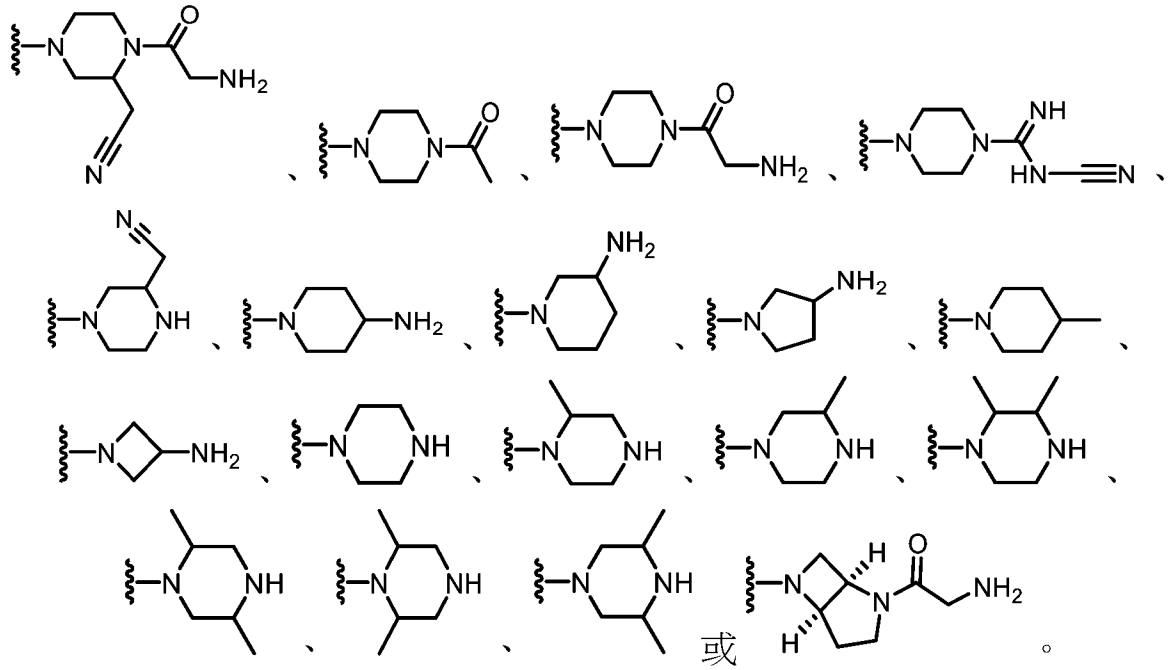
【0890】 實施例II-200.實施例II-199之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：





該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0891】 實施例II-201.實施例II-199之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



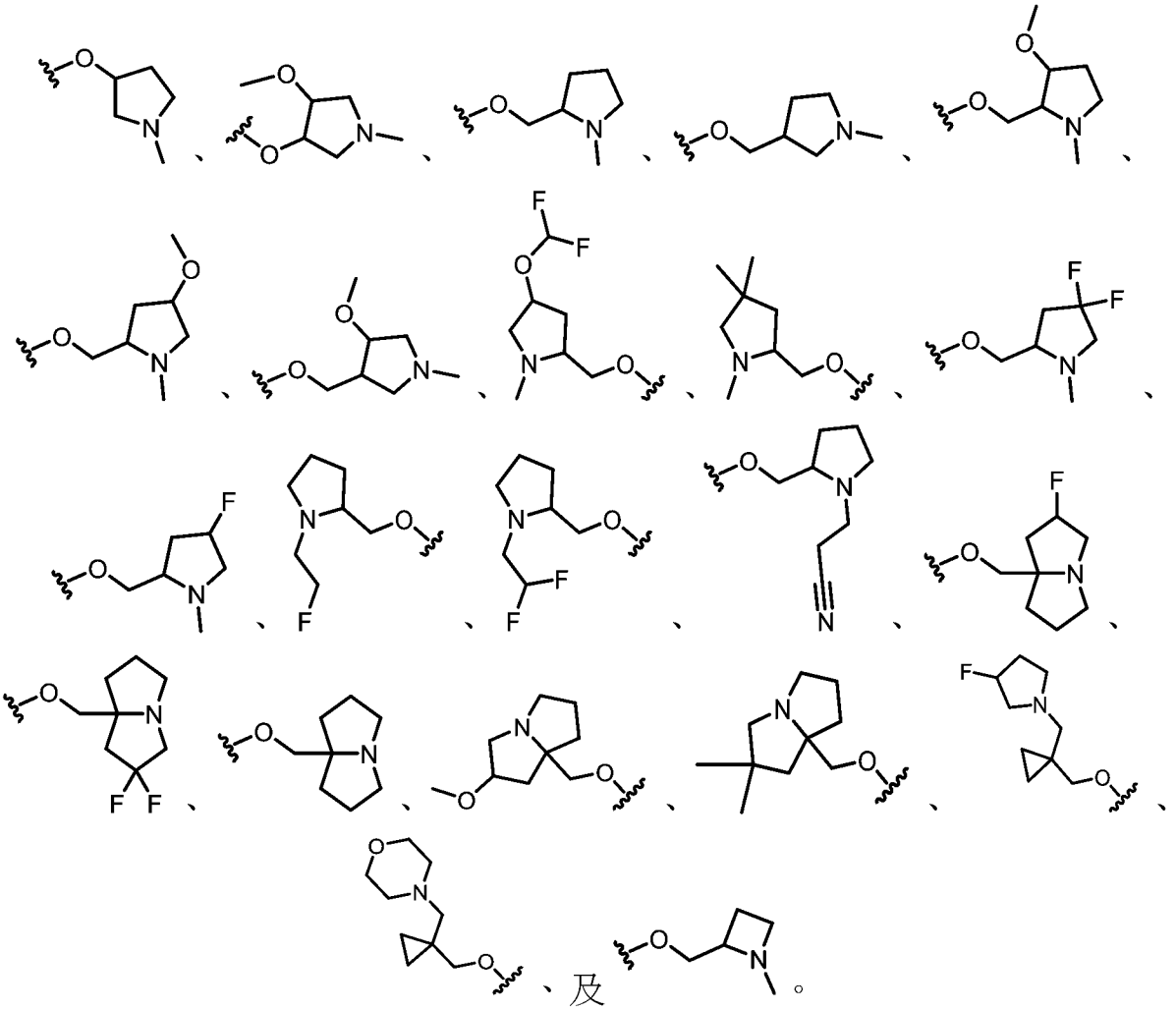
【0892】 實施例II-202.實施例II-199至II-201中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包括胺基部分之基團取代。

【0893】 實施例II-203.實施例II-192至II-202中任一項之化合物，其中R^1為H。

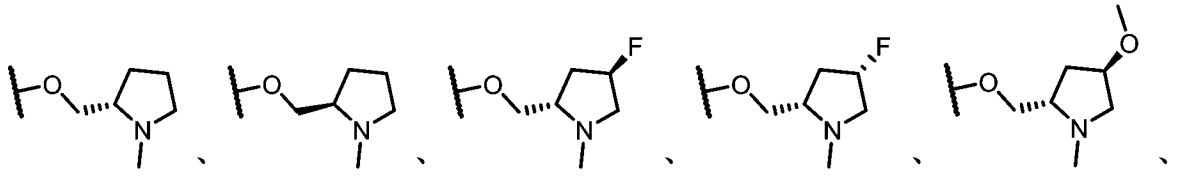
【0894】 實施例II-204.實施例II-192至II-202中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

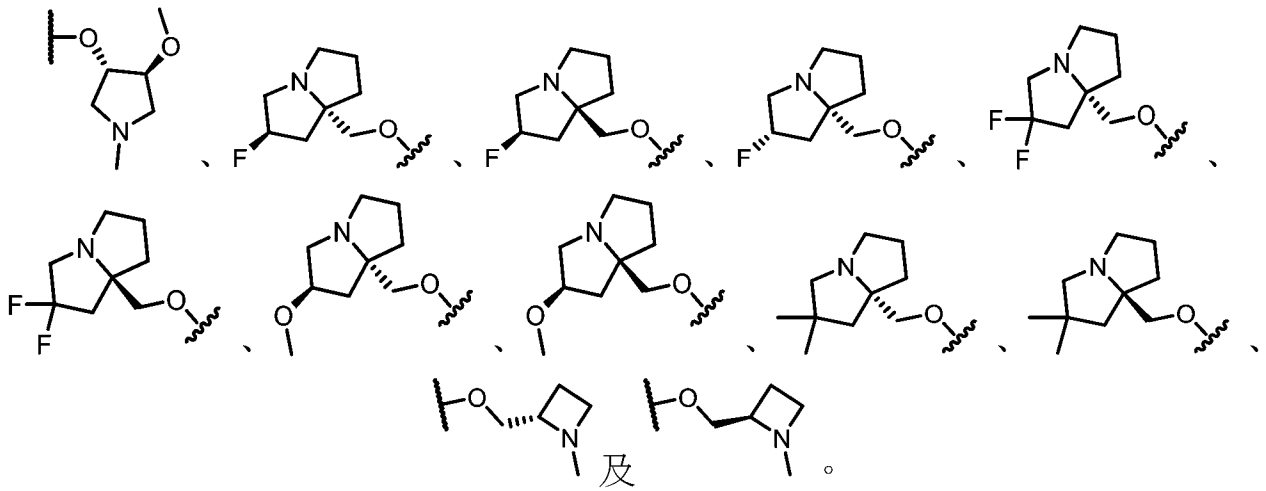
【0895】 實施例II-205.實施例II-204之化合物，其中R^8包含未經取代或經一或多個R^{16}取代之3-8員雜環。

【0896】 實施例II-206.實施例II-192至II-202中任一項之化合物，其中R^1係選自：



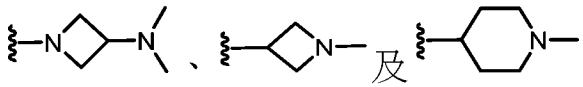
【0897】 實施例II-207.實施例II-192至II-202中任一項之化合物，其中R^1係選自：





【0898】 實施例II-208.實施例II-192至II-202中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【0899】 實施例II-209.實施例II-208之化合物，其中R^1係選自：



【0900】 實施例II-210.實施例II-192至II-209中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0901】 實施例II-211.實施例II-192至II-209中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0902】 實施例II-212.實施例II-192至II-211中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0903】 實施例II-213.實施例II-192至II-212中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0904】 實施例II-214.實施例II-192至II-213中任一項之化合物，其中R^{23}為$-N(R^{12})_2$。

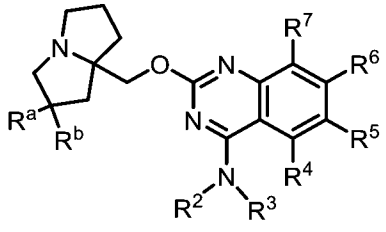
【0905】 實施例II-215.實施例II-214之化合物，其中R^{23}為$-NH_2$。

【0906】 實施例II-216.實施例II-192至II-215中任一項之化合物，

其中R^{24}為鹵素。

【0907】 實施例II-217.實施例II-192至II-216中任一項之化合物，其中R^{25}及R^{26}為H。

【0908】 實施例II-218.一種根據式IE之化合物：



(IE)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環碳環或雜環；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

各R^9係獨立地選自$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及$-OR^{17}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵

素；

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；且

R^a及R^b係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0909】 實施例II-219.實施例II-218之化合物，其中R^a及/或R^b為鹵素。

【0910】 實施例II-220.實施例II-218或II-219之化合物，其中R^a及/或R^b為C_{1-6}烷基或-OC_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0911】 實施例II-221.實施例II-218至II-220中任一項之化合物，其中R^a及/或R^b為H。

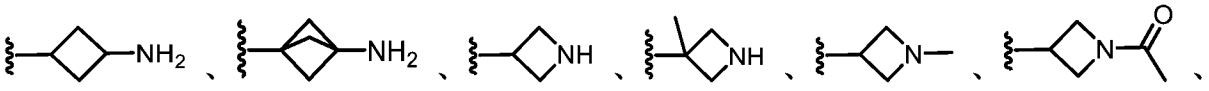
【0912】 實施例II-222.實施例II-218至II-221中任一項之化合物，其中R^2為H。

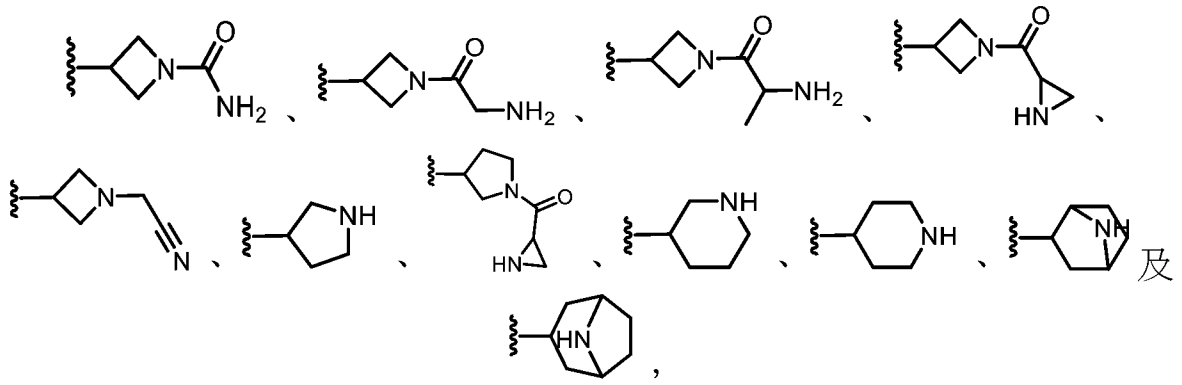
【0913】 實施例II-223.實施例II-218至II-221中任一項之化合物，其中R^2係選自C_{1-6}烷基及3-6員碳環。

【0914】 實施例II-224.實施例II-218至II-222中任一項之化合物，其中R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。

【0915】 實施例II-225.實施例II-218至II-222中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之碳環或雜環。

【0916】 實施例II-226.實施例II-218至II-222中任一項之化合物，其中R^3係選自：

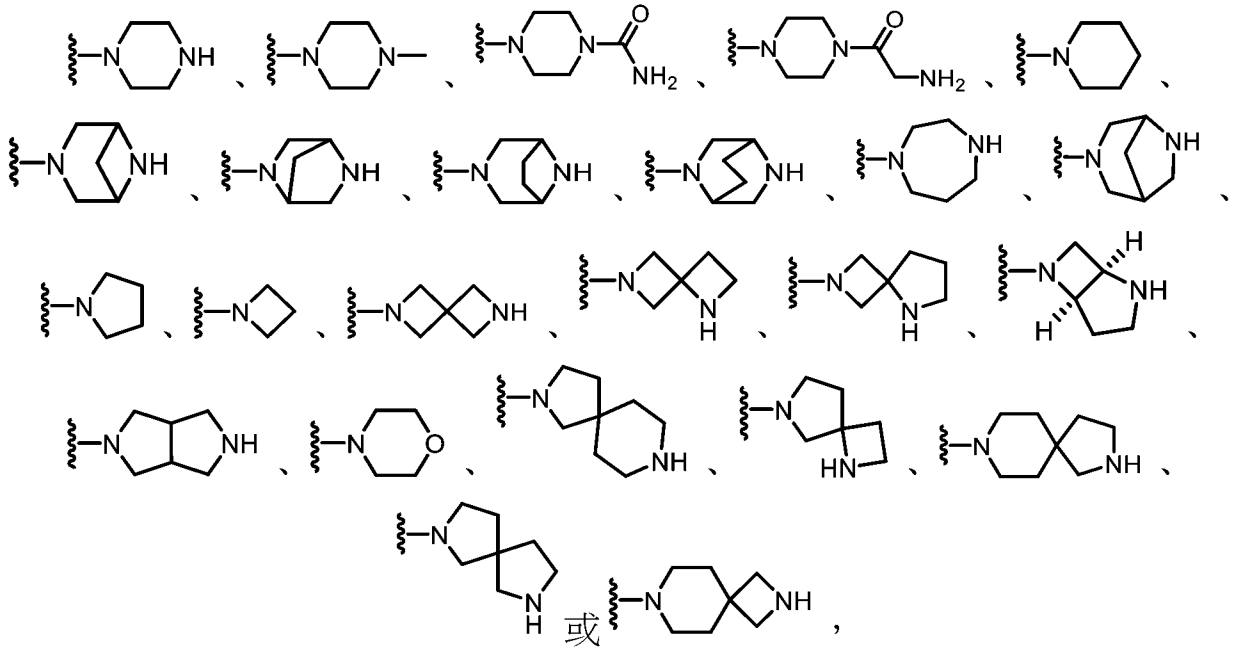




其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0917】 實施例II-227.實施例II-218至II-221中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

【0918】 實施例II-228.實施例II-218至II-221中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0919】 實施例II-229.實施例II-218至II-228中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0920】 實施例II-230.實施例II-218至II-229中任一項之化合物，

其中R^5為3-6員碳環或雜環。

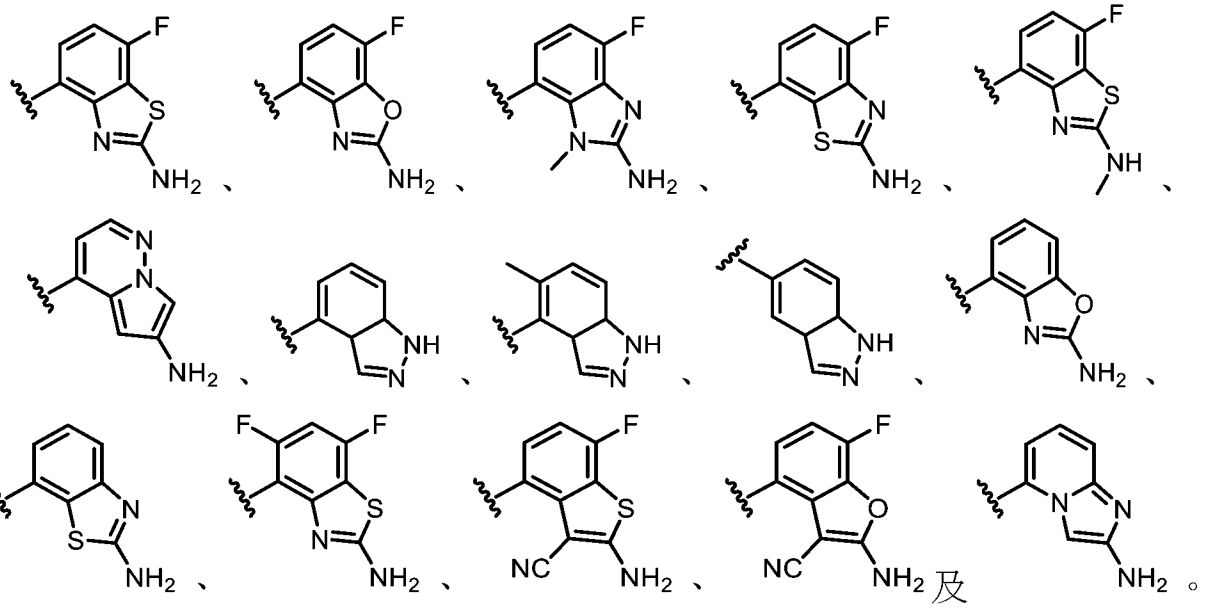
【0921】 實施例II-231.實施例II-218至II-229中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【0922】 實施例II-232.實施例II-218至II-229中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

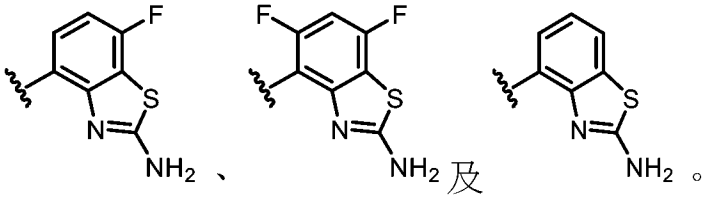
【0923】 實施例II-233.實施例II-218至II-232中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0924】 實施例II-234.實施例II-218至II-233中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

【0925】 實施例II-235.實施例II-234之化合物，其中R^6係選自：



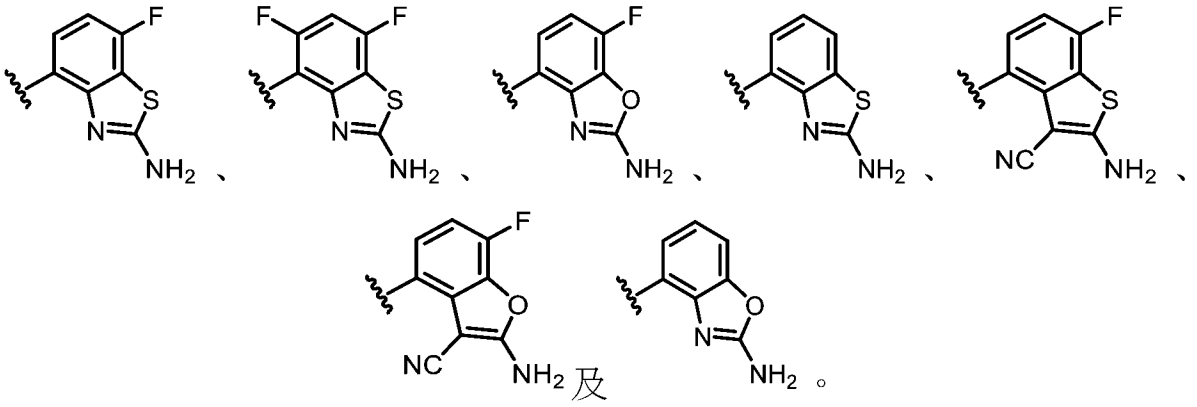
【0926】 實施例II-236.實施例II-235之化合物，其中R^6係選自：



【0927】 實施例II-237.實施例II-218之化合物，其中(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基，及(ii) R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)

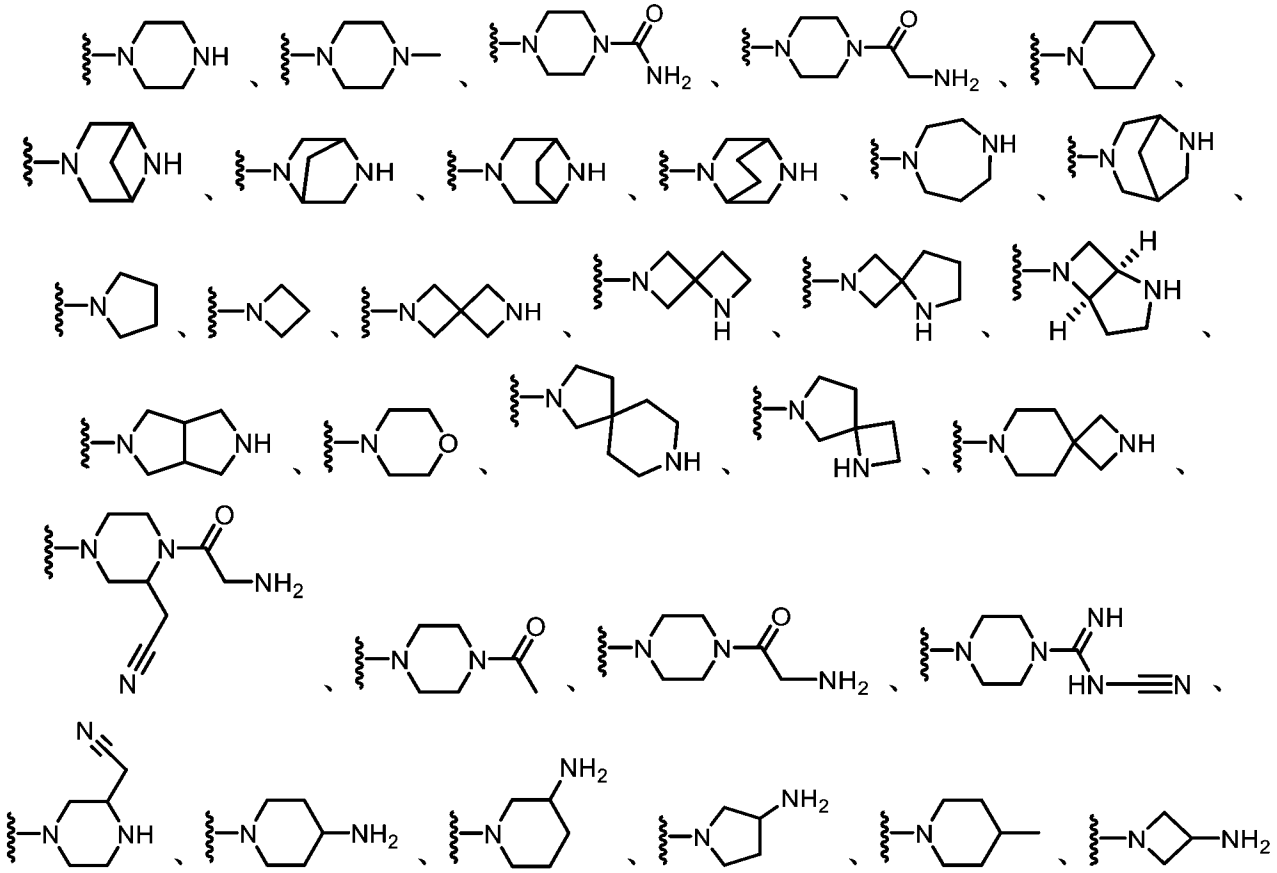
一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

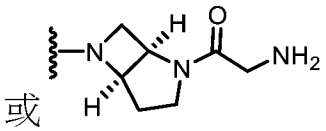
【0928】 實施例II-238.實施例II-237之化合物，其中R^6係選自：



【0929】 實施例II-239.實施例II-237或II-238之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋式雜環系統。

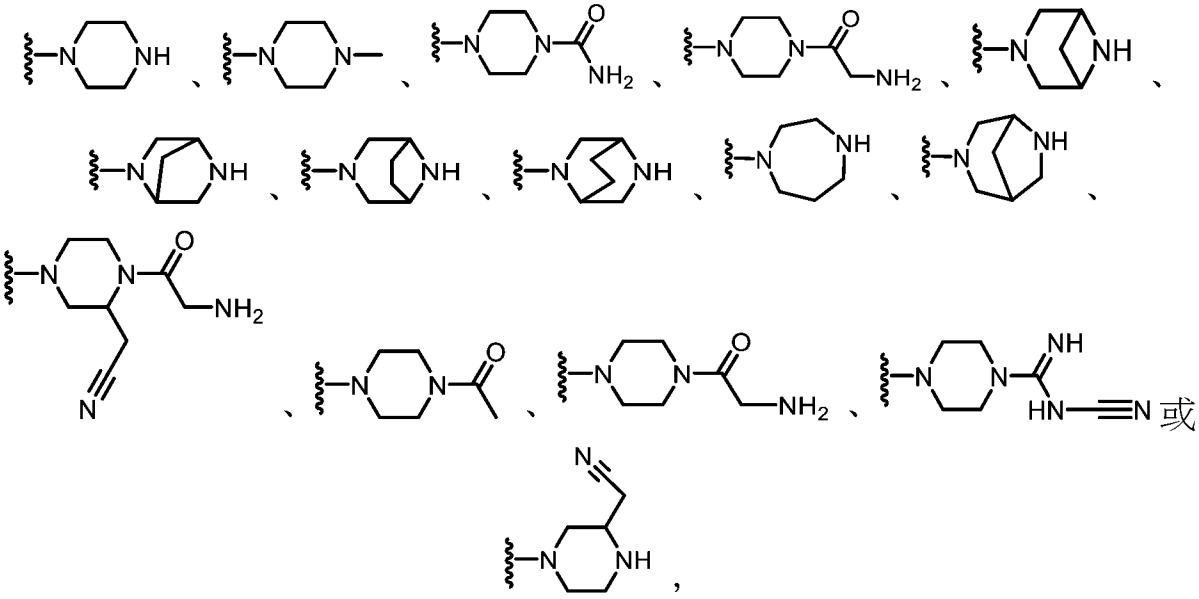
【0930】 實施例II-240.實施例II-237或II-238之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



或  ，

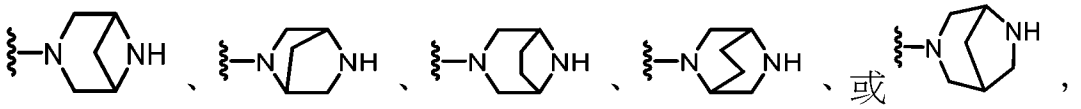
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0931】 實施例II-241.實施例II-237或II-238之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0932】 實施例II-242.實施例II-237或II-238之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

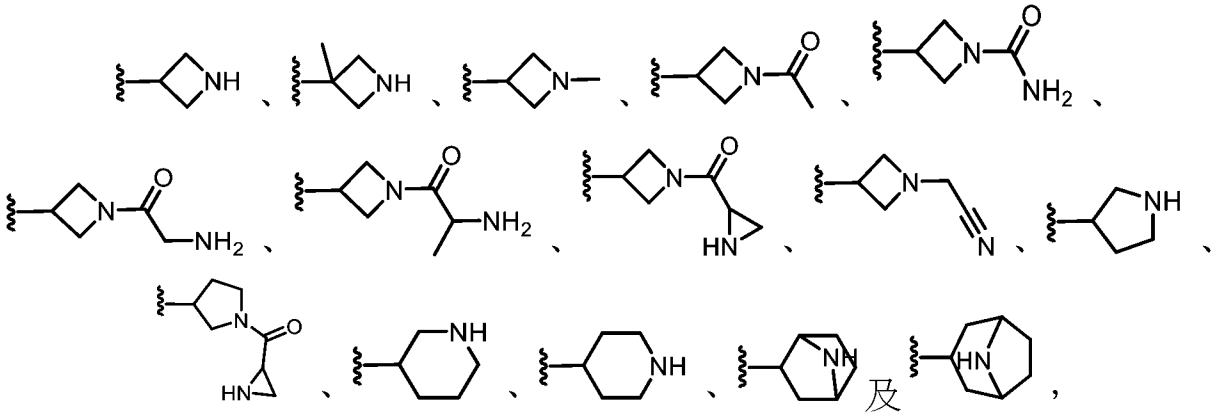
【0933】 實施例II-243.實施例II-237至II-242中任一項之化合物，其中R^4為H及/或R^7為鹵素。

【0934】 實施例II-244.實施例II-218之化合物，其中(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；(ii) R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(iii) R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。

【0935】 實施例II-245.實施例II-218之化合物，其中(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；(ii) R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(iii) R^3為碳環，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

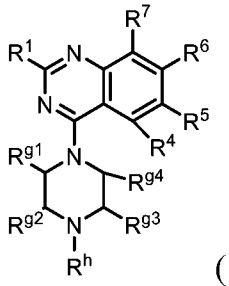
【0936】 實施例II-246.實施例II-218之化合物，其中(i) R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；(ii) R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(iii) R^3為雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0937】 實施例II-247.實施例II-246之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0938】 實施例II-248.一種根據式IF之化合物：



(IF)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一

或多個R^{16}取代；

R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}各自獨立地選自H及C_{1-6}烷基；或(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，且其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{h}係選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)NH_2及-C(O)C_{1-6}烷基NH_2；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環碳環或雜環；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代

或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0939】 實施例II-249.實施例II-248之化合物，其中R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之至少一者係選自C_{1-6}烷基。

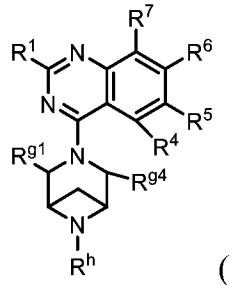
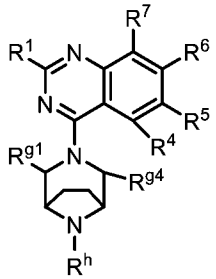
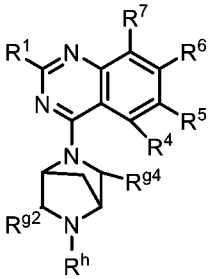
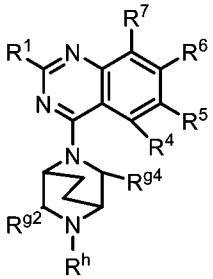
【0940】 實施例II-250.實施例II-248之化合物，其中R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之至少兩者係選自C_{1-6}烷基。

【0941】 實施例II-251.實施例II-248之化合物，其中R^{g1}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環。

【0942】 實施例II-252.實施例II-248之化合物，其中R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環。

【0943】 實施例II-253.實施例II-248至II-252中任一項之化合物，其中R^h為H。

【0944】 實施例II-254.實施例II-248至II-253中任一項之化合物，其中該化合物具有以下結構：

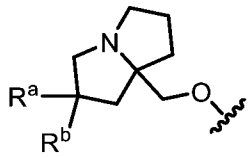

(IF1)、

(IF2)、

(IF3)或

(IF4)。

【0945】 實施例II-255.實施例II-254之化合物，其中R^h為H。

【0946】 實施例II-256.實施例II-248至II-255中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

【0947】 實施例II-257.實施例II-256之化合物，其中R^8為雜環或烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環之雜環包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子。

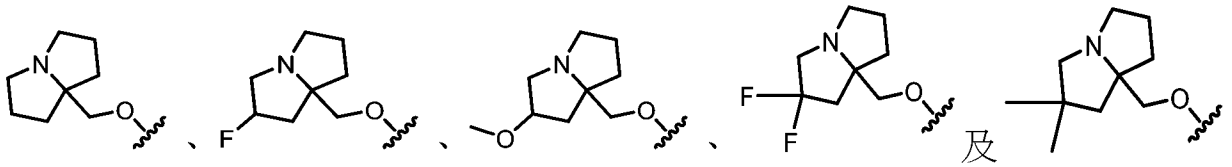
【0948】 實施例II-258.實施例II-257之化合物，其中R^1係選自：



，

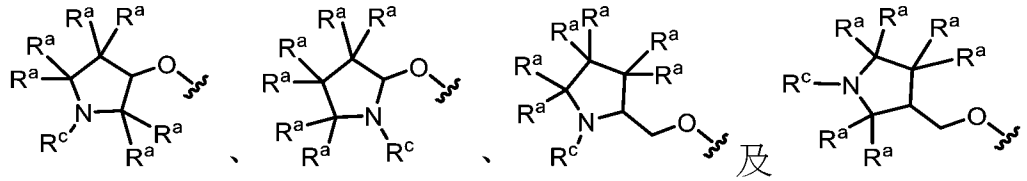
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H。

【0949】 實施例II-259.實施例II-258之化合物，其中R^1係選自：



及。

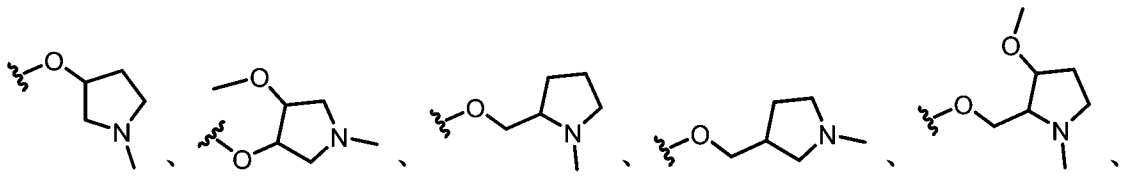
【0950】 實施例II-260.實施例II-257之化合物，其中R^1係選自：

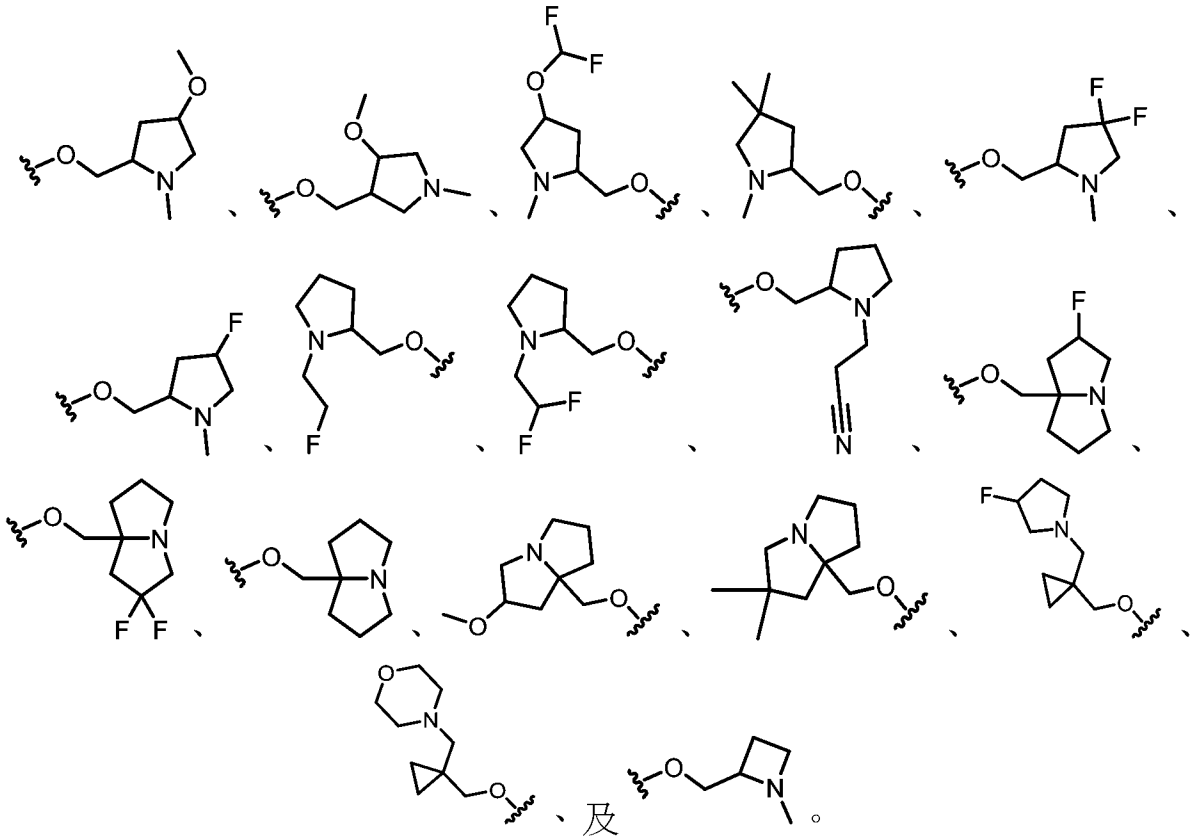


及，

其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

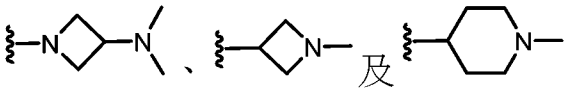
【0951】 實施例II-261.實施例II-257之化合物，其中R^1係選自：





【0952】 實施例II-262.實施例II-248至II-255中任一項之化合物，其中R^1為包括氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【0953】 實施例II-263.實施例II-262之化合物，其中R^1係選自：



【0954】 實施例II-264.實施例II-248至II-255中任一項之化合物，其中R^1為H。

【0955】 實施例II-265.實施例II-248至II-264中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0956】 實施例II-266.實施例II-248至II-265中任一項之化合物，其中R^5為3-6員碳環或3-6員雜環。

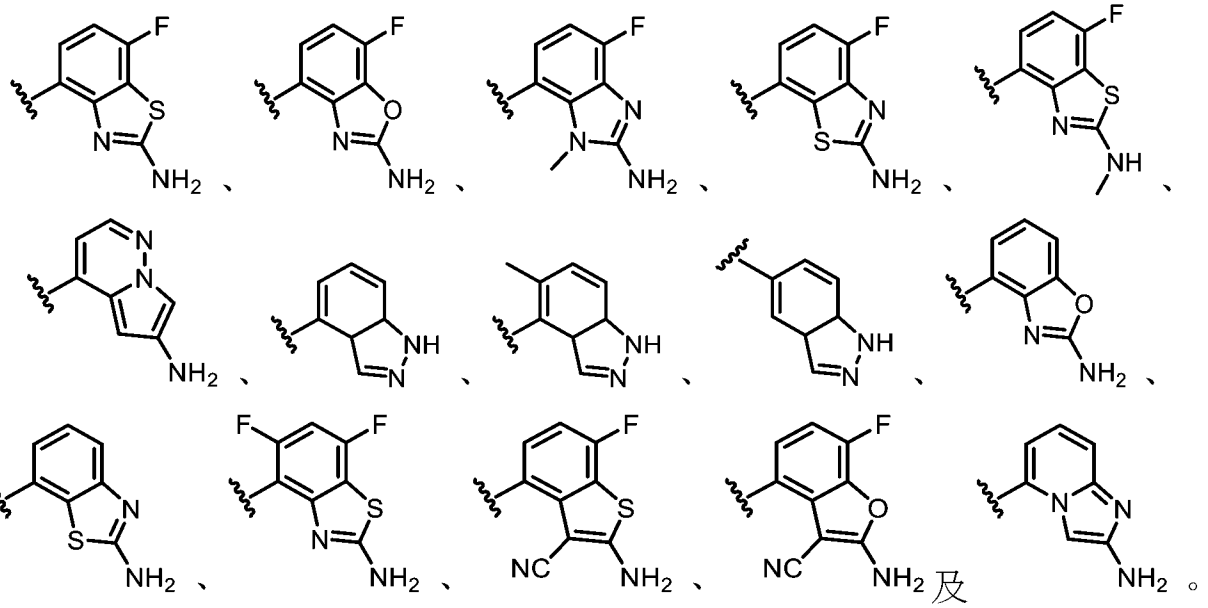
【0957】 實施例II-267.實施例II-248至II-265中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【0958】 實施例II-268.實施例II-248至II-265中任一項之化合物，其中R^5係選自-OR^{12}，其中R^{12}係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

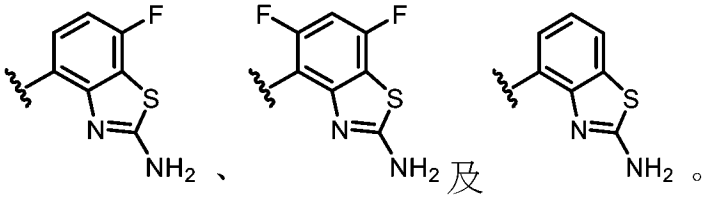
【0959】 實施例II-269.實施例II-248至II-265中任一項之化合物，其中R^5為鹵素。

【0960】 實施例II-270.實施例II-248至II-269中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

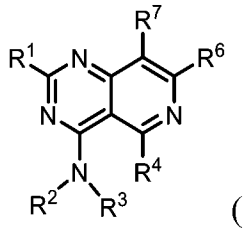
【0961】 實施例II-271.實施例II-248至II-269中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0962】 實施例II-272.實施例II-271之化合物，其中R^6係選自：



【0963】 實施例II-273.一種根據式II之化合物：



(II)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

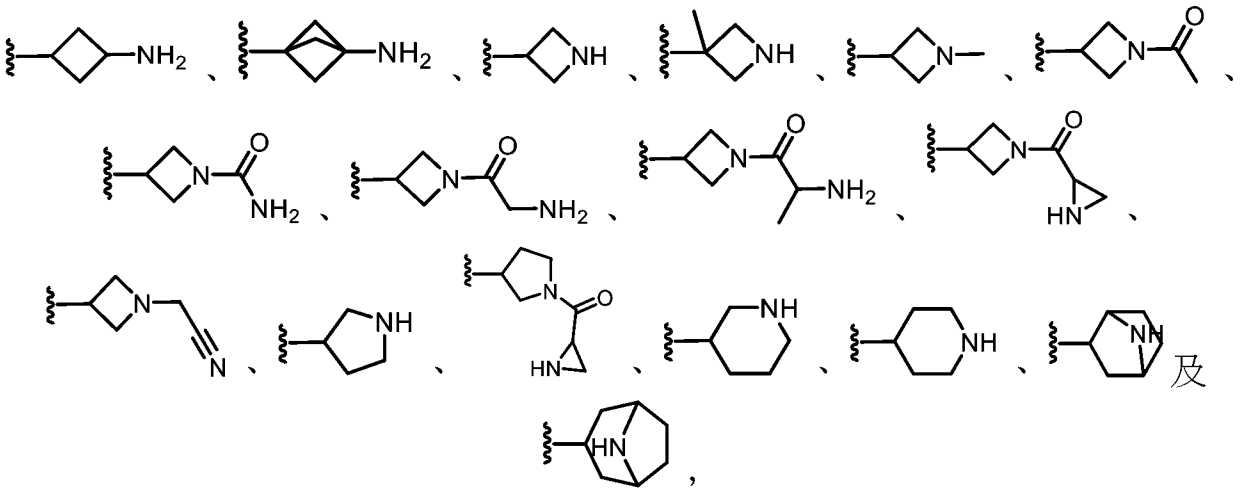
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【0964】 實施例II-274.實施例II-273之化合物，其中R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

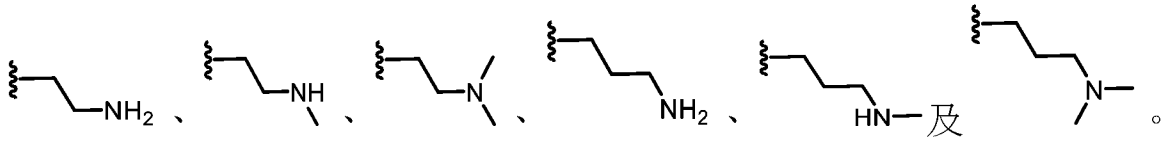
【0965】 實施例II-275.實施例II-274之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【0966】 實施例II-276.實施例II-273之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【0967】 實施例II-277.實施例II-276之化合物，其中R^3係選自：

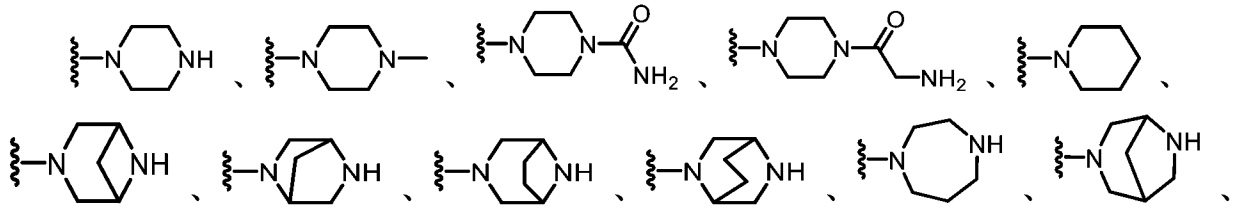


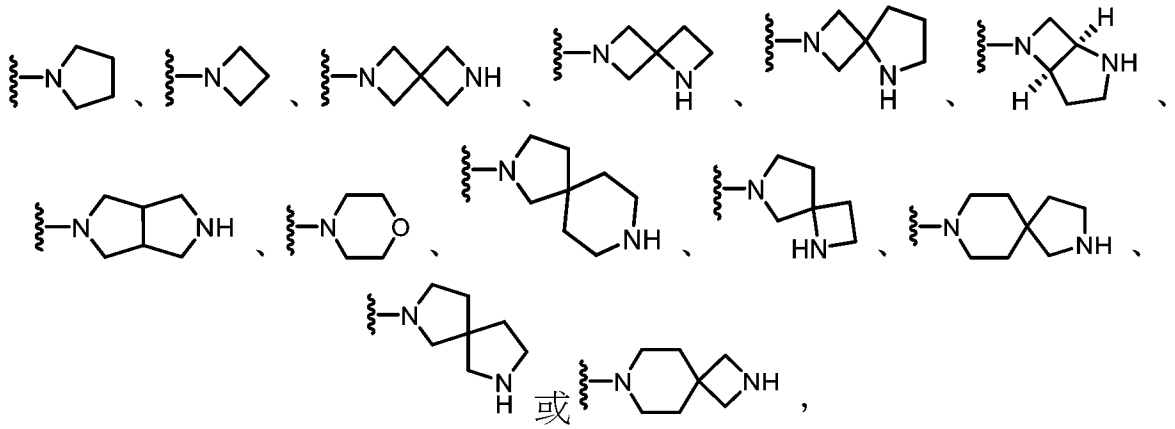
【0968】 實施例II-278.實施例II-276之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基$N(R^{17})_2$。

【0969】 實施例II-279.實施例II-273至II-278中任一項之化合物，其中R^3包括胺基部分。

【0970】 實施例II-280.實施例II-273之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。

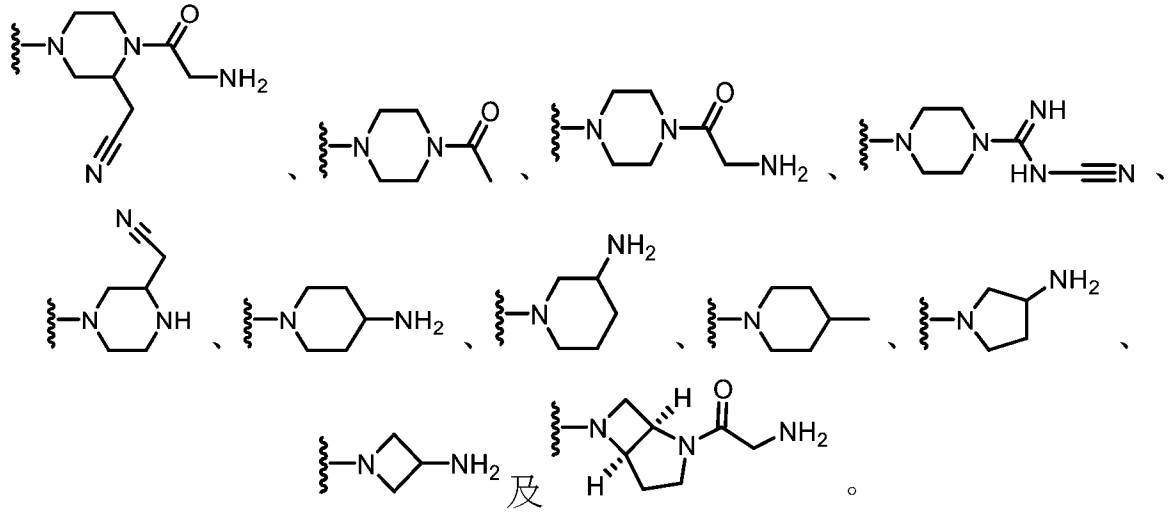
【0971】 實施例II-281.實施例II-273之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：





該環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【0972】 實施例II-282.實施例II-273之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【0973】 實施例II-283.實施例II-280至II-282中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子及/或(ii)經包括胺基部分之基團取代。

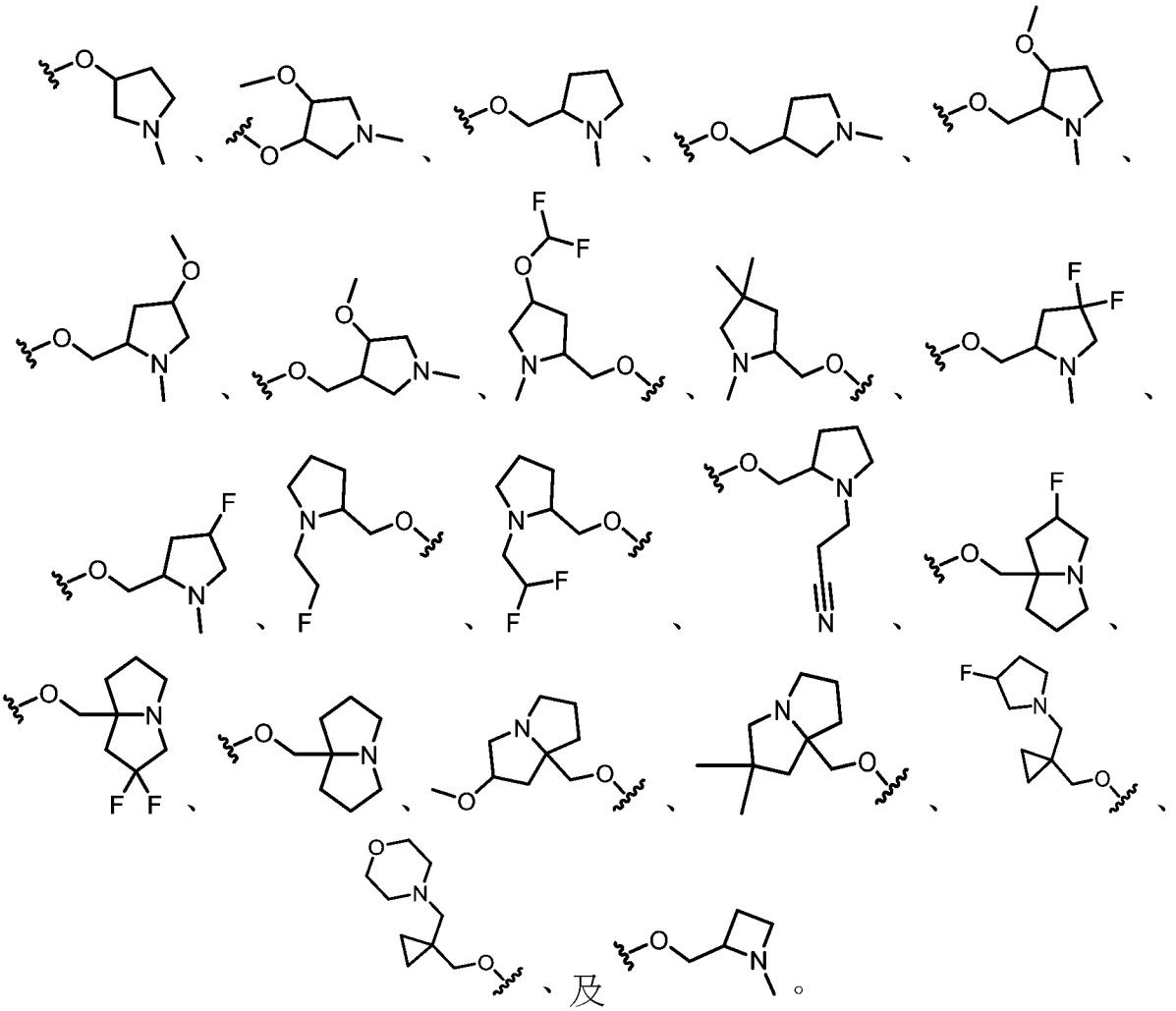
【0974】 實施例II-284.實施例II-273至II-283中任一項之化合物，其中R^1為H。

【0975】 實施例II-285.實施例II-273至II-283中任一項之化合物，其中R^1為-OR^8。

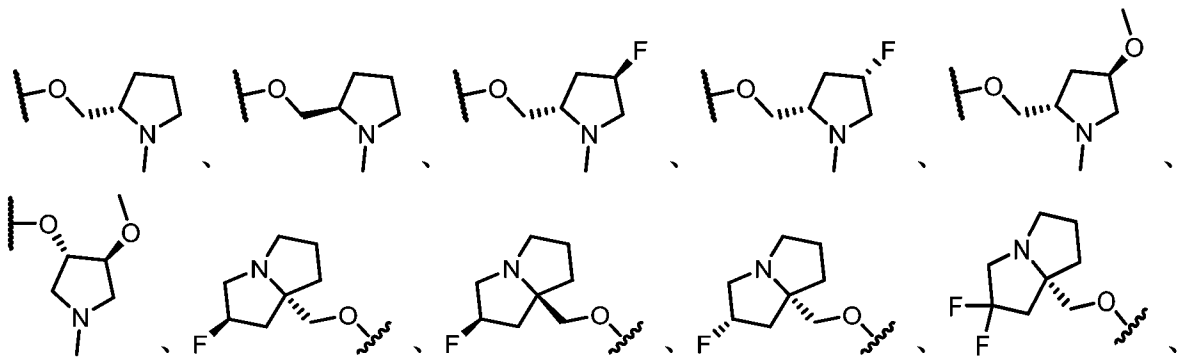
【0976】 實施例II-286.實施例II-285之化合物，其中R^8包含未經取

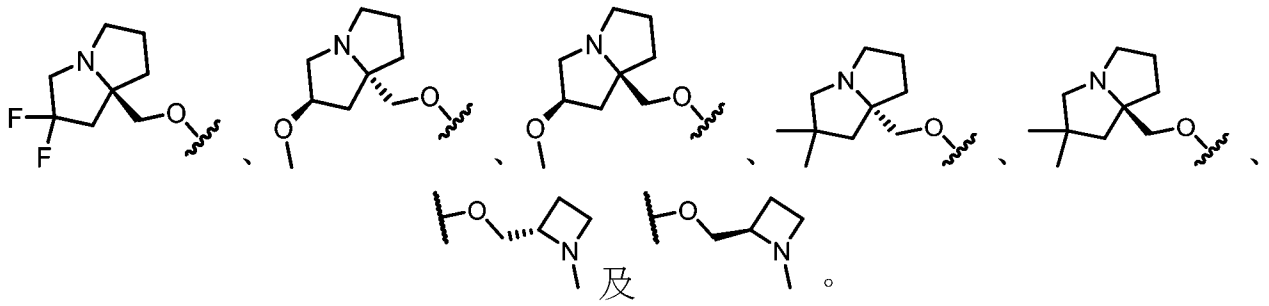
代或經一或多個R^{14}取代之3-8員雜環。

【0977】 實施例II-287.實施例II-273至II-283中任一項之化合物，其中R^1係選自：



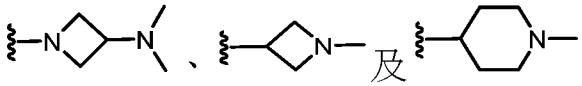
【0978】 實施例II-288.實施例II-273至II-283中任一項之化合物，其中R^1係選自：



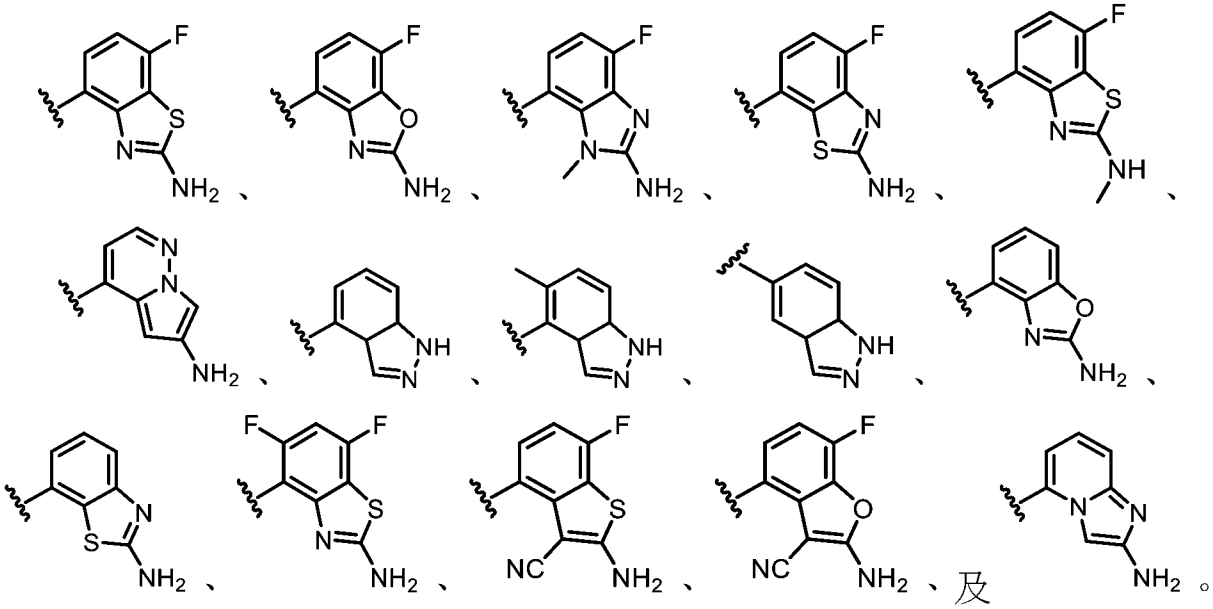


【0979】 實施例II-289.實施例II-273至II-283中任一項之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

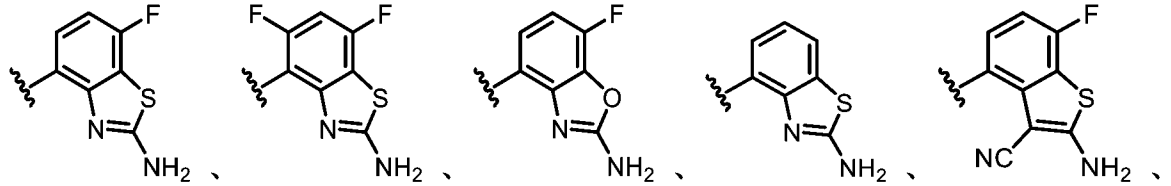
【0980】 實施例II-290.實施例II-289之化合物，其中R^1係選自：

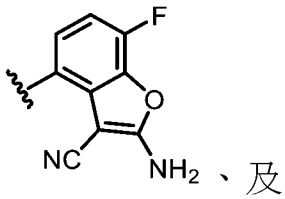


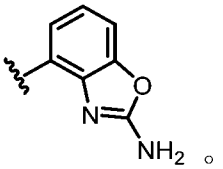
【0981】 實施例II-291.實施例II-273至II-290中任一項之化合物，其中R^6係選自：



【0982】 實施例II-292.實施例II-291之化合物，其中R^6係選自：

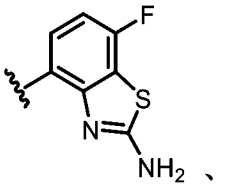


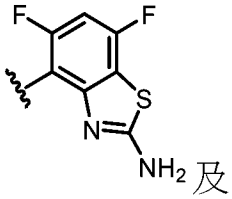


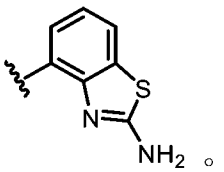
、及


。

【0983】 實施例II-293.實施例II-292之化合物，其中R^6為：



、


及


。

【0984】 實施例II-294.實施例II-273至II-293中任一項之化合物，其中R^4為H。

【0985】 實施例II-295.實施例II-273至II-293中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【0986】 實施例II-296.實施例II-273至II-295中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【0987】 實施例II-297.表2-4中任一者所示之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。

【0988】 實施例II-298.實施例II-297之化合物，其中該化合物示於表2中。

【0989】 實施例II-299.實施例II-297之化合物，其中該化合物示於表3中。

【0990】 實施例II-300.實施例II-297之化合物，其中該化合物示於表4中。

【0991】 實施例II-301.表7或表8中所示之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構

體。

【0992】 實施例II-302.實施例II-301之化合物，其中該化合物示於表7中。

【0993】 實施例II-303.實施例II-301之化合物，其中該化合物示於表8中。

【0994】 實施例II-304.一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0995】 實施例II-305.實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用作藥劑。

【0996】 實施例II-306.實施例II-305之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【0997】 實施例II-307.實施例II-305或II-306之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療癌症。

【0998】 實施例II-308.實施例II-307之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【0999】 實施例II-309.實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用於治療疾病、病症或疾患。

【1000】 實施例II-310.實施例II-309之化合物，其中該疾病、病症

或疾患為癌症。

【1001】 實施例II-311.實施例II-310之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1002】 實施例II-312.實施例II-309至II-311中任一項之化合物，其中該化合物係用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

【1003】 實施例II-313.實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用於製造藥劑。

【1004】 實施例II-314.實施例II-313之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【1005】 實施例II-315.實施例II-313或II-314之化合物，其中該藥劑適用於治療癌症。

【1006】 實施例II-316.實施例II-315之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1007】 實施例II-317.一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。

【1008】 實施例II-318.實施例II-317之方法，其中該個體患有藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【1009】 實施例II-319.實施例II-317或II-318之方法，其中該個體患有癌症。

【1010】 實施例II-320.實施例II-319之方法，其中該個體先前經診

斷患有該癌症。

【1011】 實施例II-321.實施例II-319之方法，其中該個體先前已經歷用於該癌症之治療方案。

【1012】 實施例II-322.實施例II-319之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

【1013】 實施例II-323.實施例II-319至II-322中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1014】 實施例II-324.實施例II-317至II-323中任一項之方法，其中該化合物或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體係與額外治療劑組合投與。

【1015】 實施例II-325.實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【1016】 實施例II-326.實施例II-325之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1017】 實施例II-327.一種方法，該方法包括使KRAS蛋白質與實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體接觸。

【1018】 實施例II-328.實施例II-327之方法，其中使該KRAS蛋白質與該化合物接觸會調節KRAS。

【1019】 實施例II-329.實施例II-327或II-328之方法，其中該KRAS蛋白質具有G12D突變。

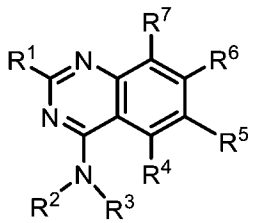
【1020】 實施例II-330.實施例II-327至II-329中任一項之方法，其

中該KRAS蛋白質處於活性狀態。

【1021】 實施例II-331.實施例II-327至II-329中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於非活性狀態。

【1022】 實施例II-332. 實施例II-1至II-303中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【1023】 實施例III-1. 一種式I化合物：



(I)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中

任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環碳環或雜環；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自H、雜環及烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

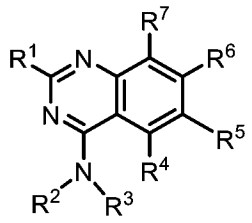
各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【1024】 實施例III-2. 一種式I化合物：



(I)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其中：

R^1係選自-OR^8、包括氮原子之4-6員雜環及H，其中雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環碳環或雜環；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自H、雜環及烷基雜環，其中該雜環或烷基雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【1025】 實施例III-3. 實施例III-1或III-2之化合物，其中R^1為$-OR^8$。

【1026】 實施例III-4. 實施例III-3之化合物，其中R^8為雜環。

【1027】 實施例III-5. 實施例III-3之化合物，其中R^8為烷基雜環。

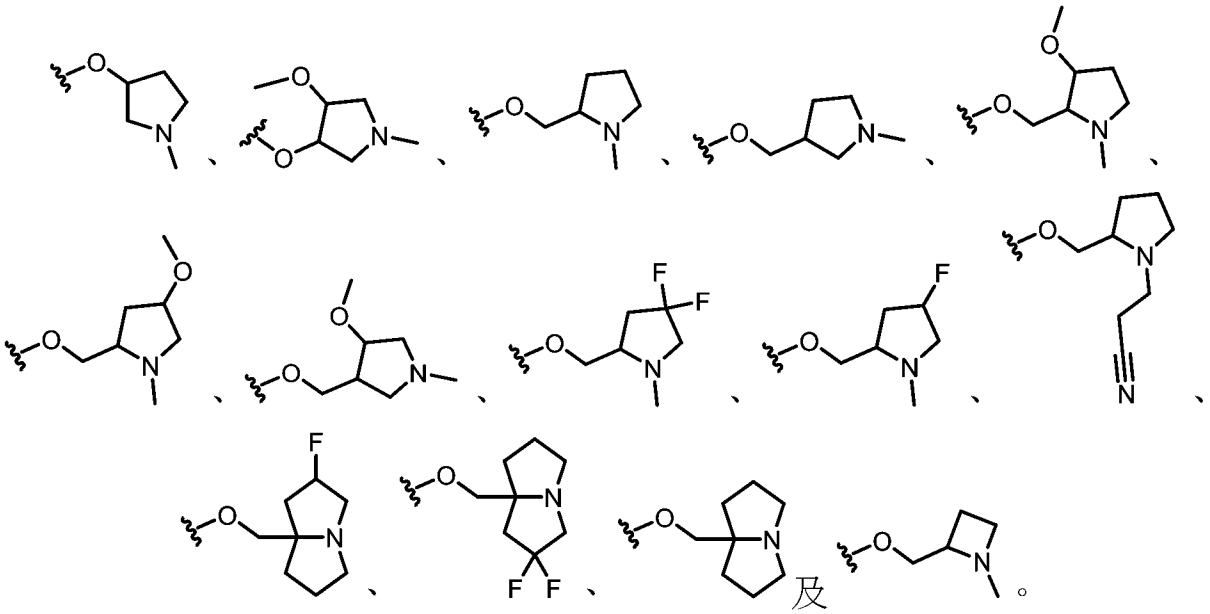
【1028】 實施例III-6. 實施例III-4或III-5之化合物，其中R^8包含雜環，該雜環(i)包含4-8個成員，該等成員包括至少一個選自N、O及S之雜原子；及/或(ii)包含至少一個氮原子。

【1029】 實施例III-7. 實施例III-4至III-6中任一項之化合物，其中該雜環包含一或多個R^{16}取代基。

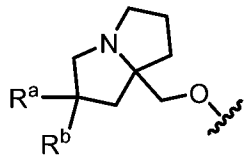
【1030】 實施例III-8. 實施例III-7之化合物，其中至少一個R^{16}為-OR^{12}，其中R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【1031】 實施例III-9. 實施例III-8之化合物，其中至少一個R^{16}為-OCH_3。

【1032】 實施例III-10. 實施例III-1之化合物，其中R^1係選自：



【1033】 實施例III-11. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：



，

其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【1034】 實施例III-12. 實施例III-11之化合物，其中R^a為鹵素(例如F)。

【1035】 實施例III-13. 實施例III-11之化合物，其中R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【1036】 實施例III-14. 實施例III-11之化合物，其中R^a為-OC_{1-6}烷基。

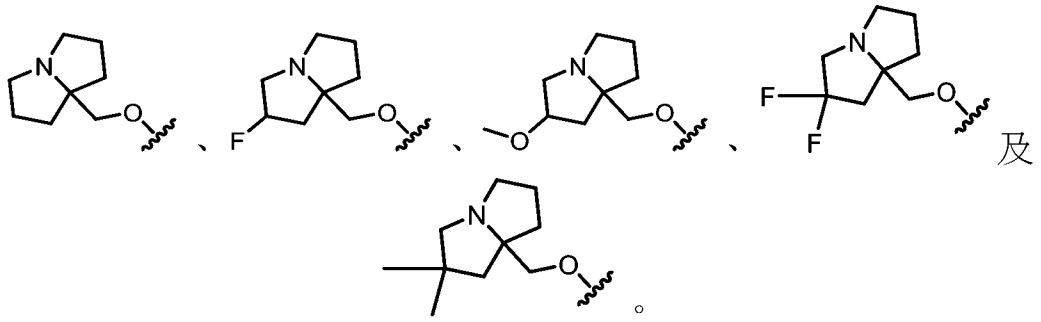
【1037】 實施例III-15. 實施例III-11之化合物，其中R^a為H。

【1038】 實施例III-16. 實施例III-11至III-15中任一項之化合物，其中R^b為鹵素(例如F)。

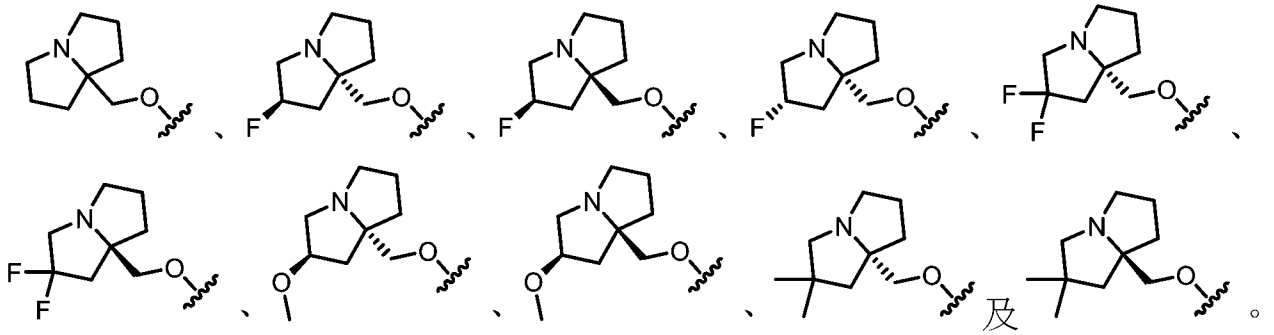
【1039】 實施例III-17. 實施例III-11至III-15中任一項之化合物，其中R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【1040】 實施例III-18. 實施例III-11至III-15中任一項之化合物，其中R^b為H。

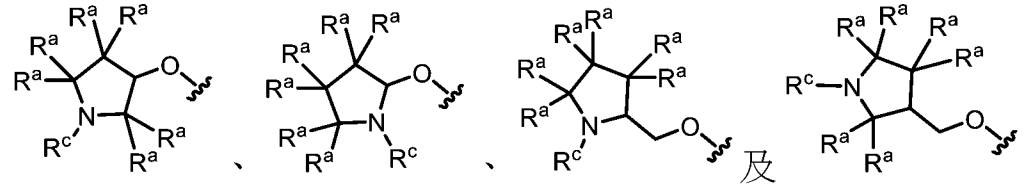
【1041】 實施例III-19. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：



【1042】 實施例III-20. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：

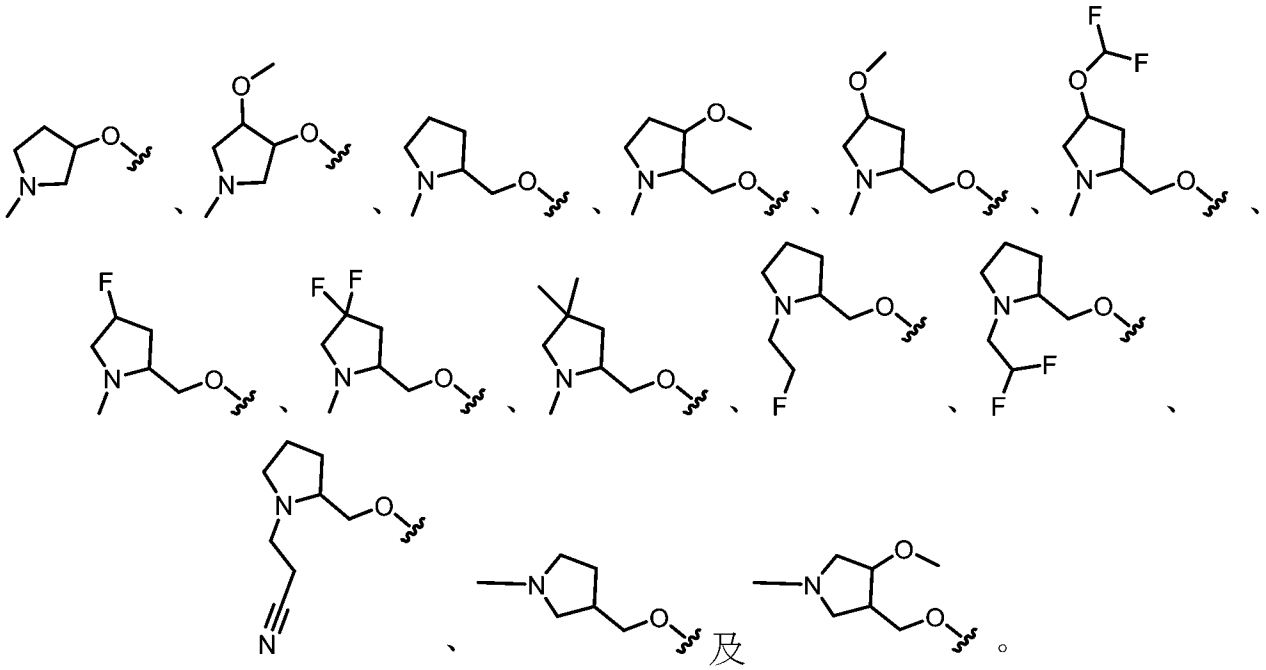


【1043】 實施例III-21. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：

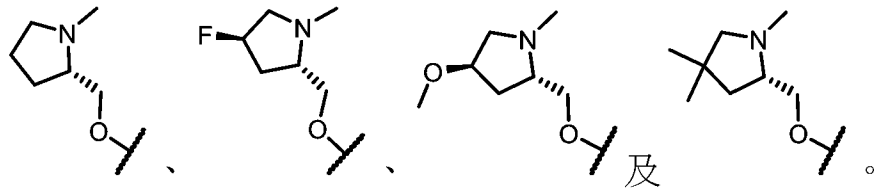


其中各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且其中R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

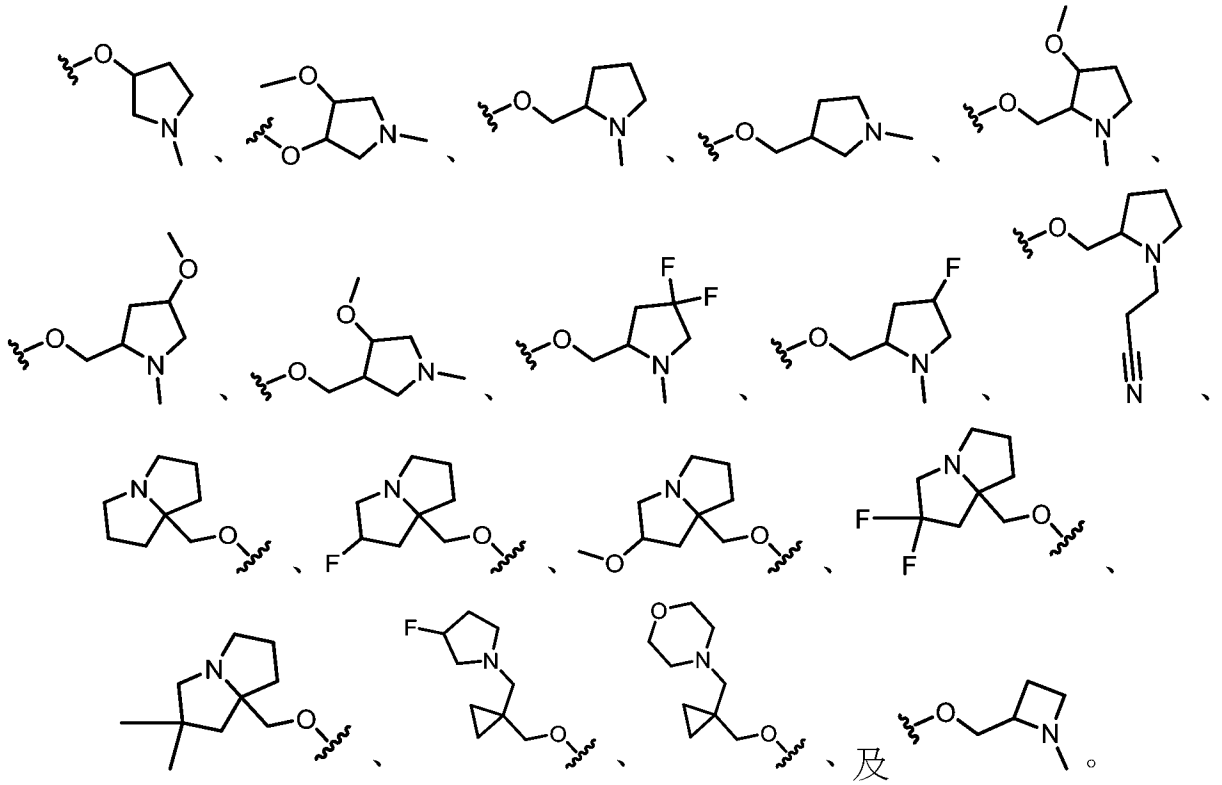
【1044】 實施例III-22. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：



【1045】 實施例III-23. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：

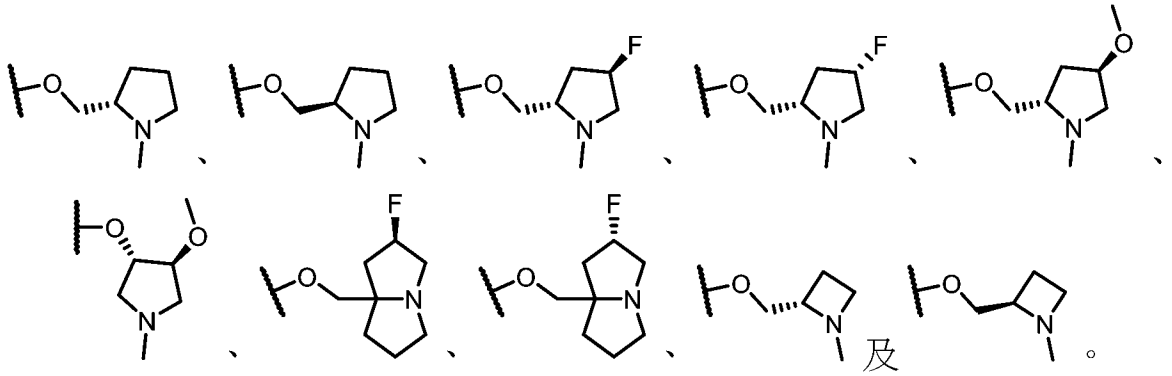


【1046】 實施例III-24. 實施例III-2之化合物，其中R^1係選自：



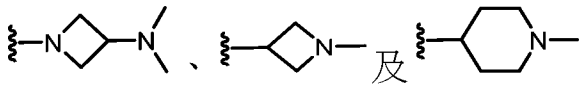
【1047】 實施例III-25. 實施例III-1或III-2之化合物，其中R^1係選

自：



【1048】 實施例III-26. 實施例III-1或III-2之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【1049】 實施例III-27. 實施例III-26之化合物，其中R^1係選自：



【1050】 實施例III-28. 實施例III-1或III-2之化合物，其中R^1為H。

【1051】 實施例III-29. 實施例III-1至III-28中任一項之化合物，其中R^2為H。

【1052】 實施例III-30. 實施例III-1至III-28中任一項之化合物，其中R^2為C_{1-6}烷基。

【1053】 實施例III-31. 實施例III-2至III-28中任一項之化合物，其中R^2為3-6員碳環(例如環丙基)。

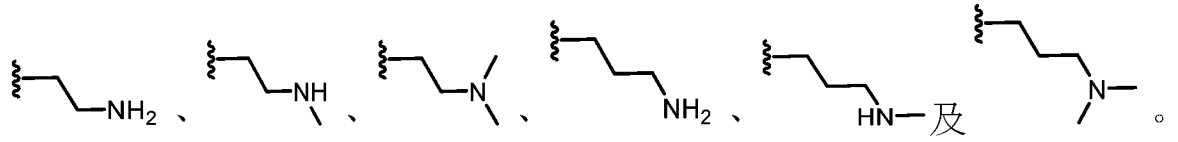
【1054】 實施例III-32. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其中R^3為C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代。

【1055】 實施例III-33. 實施例III-32之化合物，其中R^3為經-N(R^{17})$_2$取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。

【1056】 實施例III-34. 實施例III-32之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之C_{1-6}烷基。

【1057】 實施例III-35. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其

中R^3係選自：



【1058】 實施例III-36. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其中R^3為碳環(例如多環或單環碳環)，該碳環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【1059】 實施例III-37. 實施例III-36之化合物，其中R^3為經-N(R^{19})$_2$取代之碳環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

【1060】 實施例III-38. 實施例III-37之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之碳環。

【1061】 實施例III-39. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其中R^3係選自C_{1-6}烷基-N(R^{17})C(O)C_{1-6}烷基N(R^{17})$_2$。

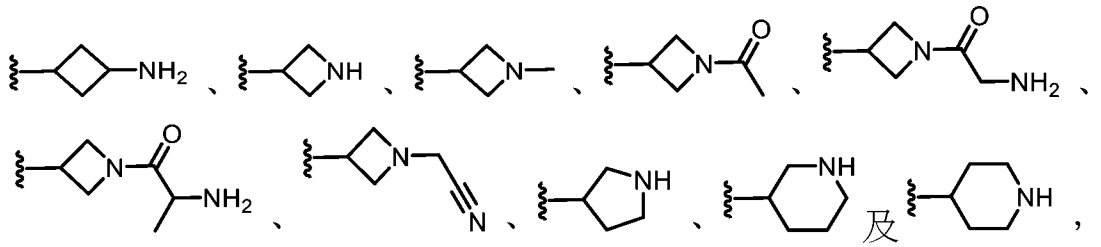
【1062】 實施例III-40. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其中R^3為雜環(例如多環或單環雜環)，該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【1063】 實施例III-41. 實施例III-40之化合物，其中該雜環包含一或多個氮原子。

【1064】 實施例III-42. 實施例III-40或III-41之化合物，其中R^3為經-N(R^{19})$_2$取代之雜環，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

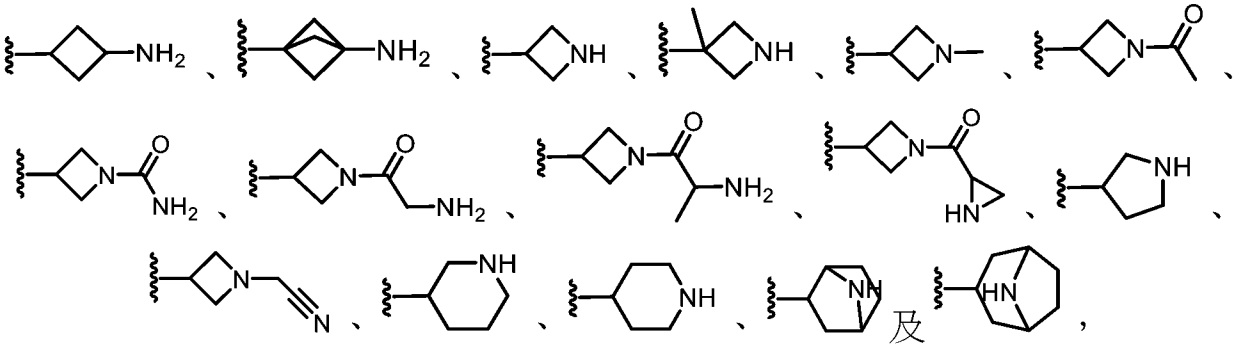
【1065】 實施例III-43. 實施例III-42之化合物，其中R^3為經-NH_2取代之雜環。

【1066】 實施例III-44. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其中R^3係選自：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【1067】 實施例III-45. 實施例III-1至III-31中任一項之化合物，其中R^3係選自：

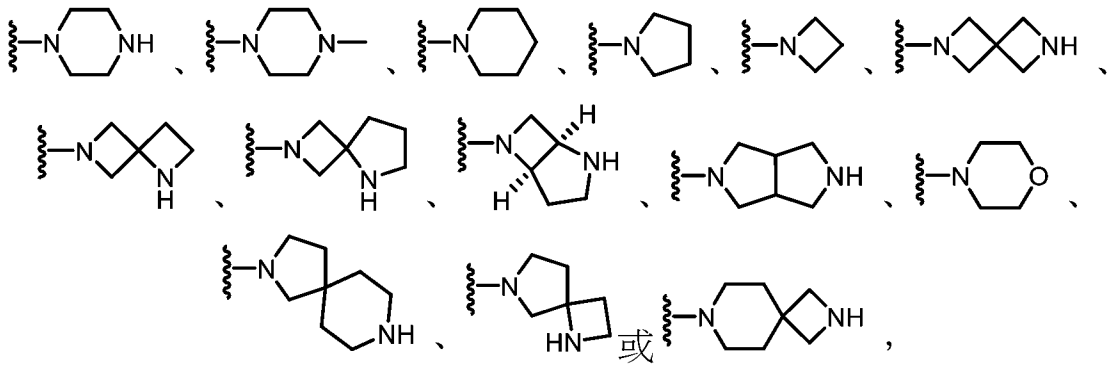


其中任一者未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【1068】 實施例III-46. 實施例III-30至III-45中任一項之化合物，其中R^2或R^3包含胺基部分。

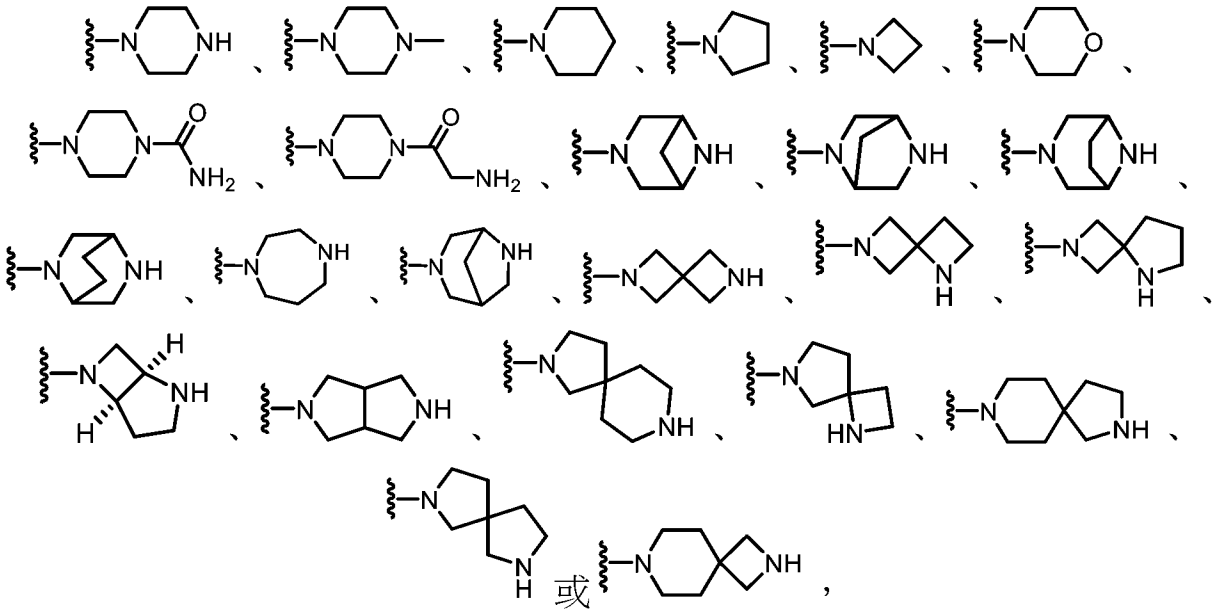
【1069】 實施例III-47. 實施例III-1至III-28中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子(例如氮原子)一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

【1070】 實施例III-48. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



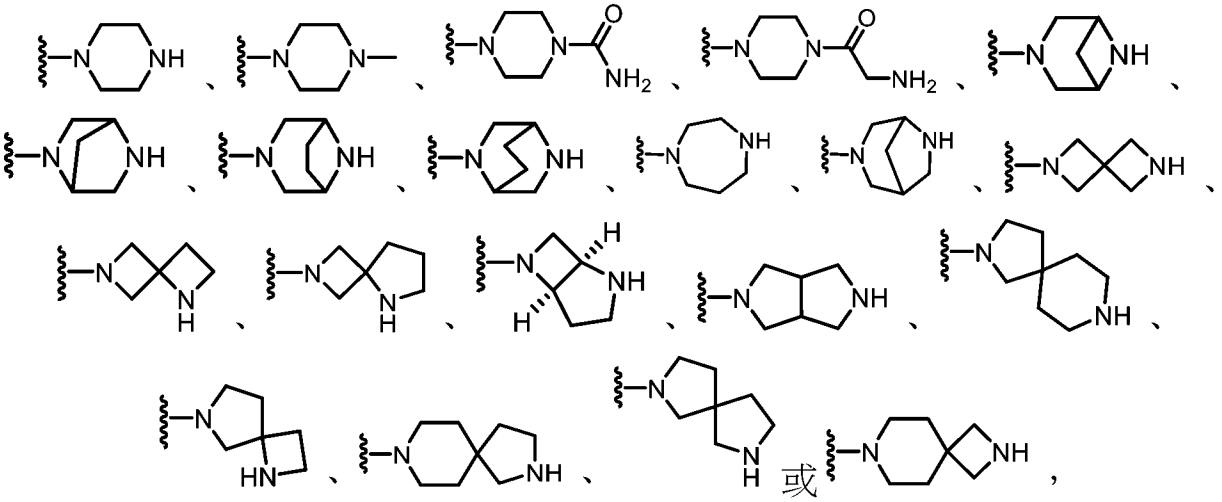
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【1071】 實施例III-49. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



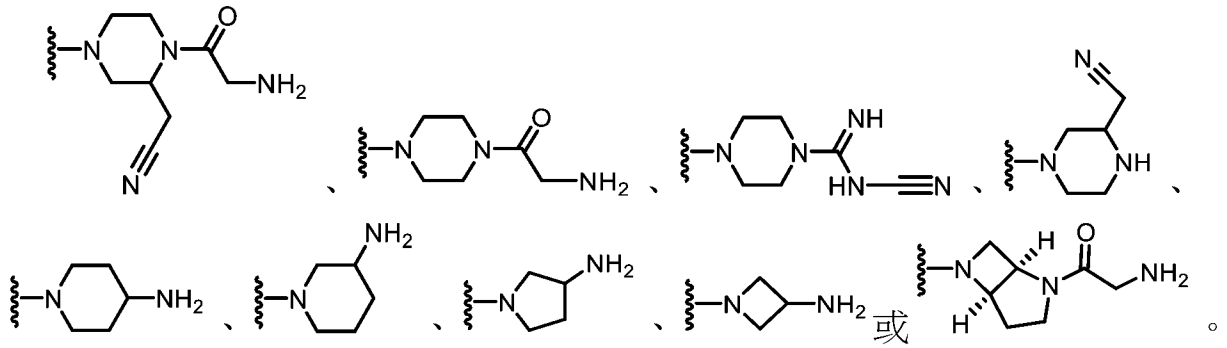
其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【1072】 實施例III-50. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：

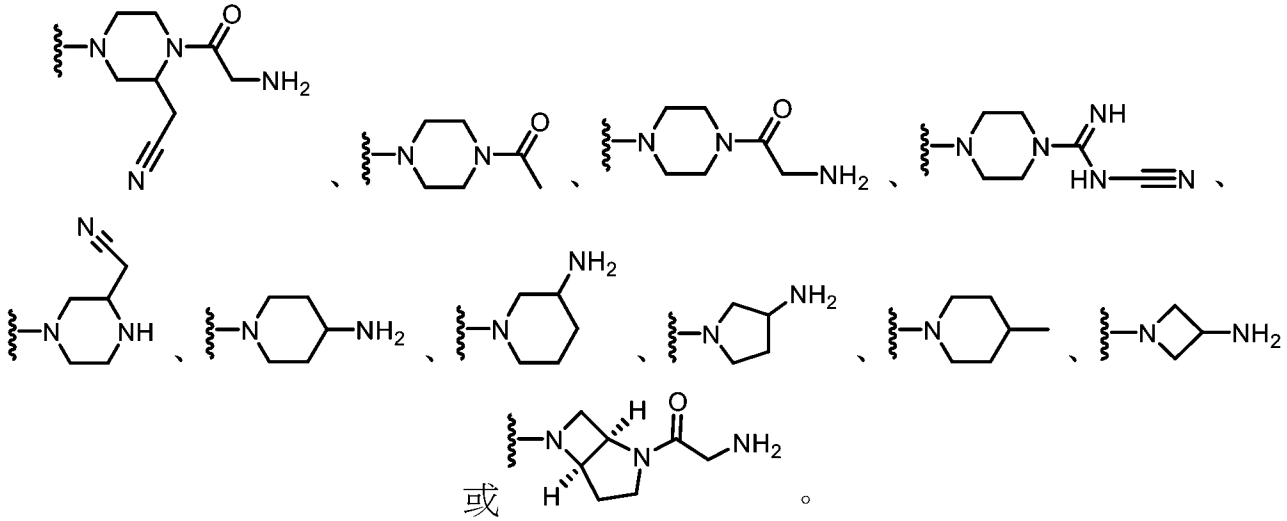


其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

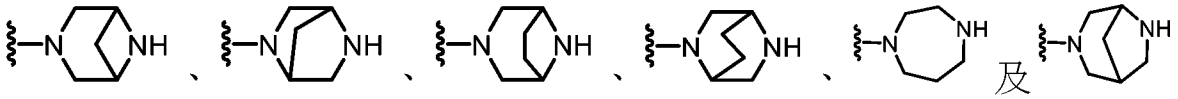
【1073】 實施例III-51. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【1074】 實施例III-52. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：

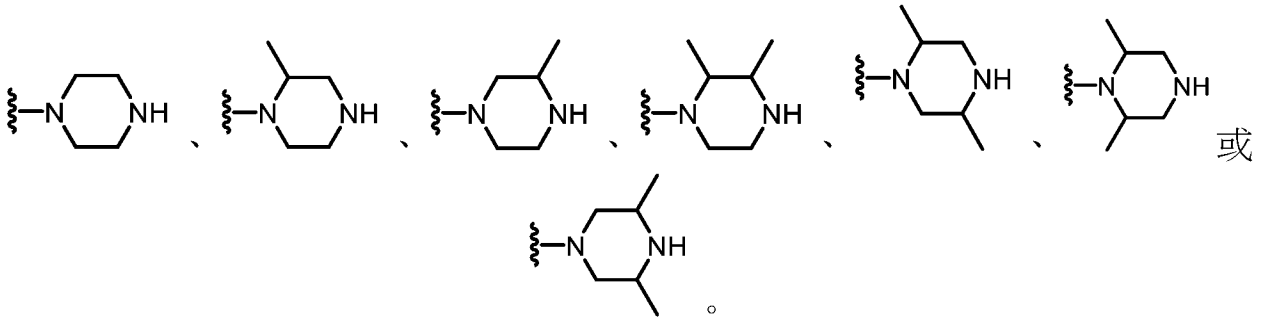


【1075】 實施例III-53. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



其中任一者未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【1076】 實施例III-54. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有以下結構之雜環：



【1077】 實施例III-55. 實施例III-47之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成雜環，該雜環(i)包含額外氮原子或(ii)經包含胺基部分之基團取代。

【1078】 實施例III-56. 實施例III-1至III-55中任一項之化合物，其中R^4為氫。

【1079】 實施例III-57. 實施例III-1至III-55中任一項之化合物，其中R^4為鹵素。

【1080】 實施例III-58. 實施例III-1至III-55中任一項之化合物，其中R^4為$-OR^{12}$ (例如$-OCH_3$)。

【1081】 實施例III-59. 實施例III-1至III-58中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如Cl或F)。

【1082】 實施例III-60. 實施例III-1至III-58中任一項之化合物，其中R^5為3-6員碳環。

【1083】 實施例III-61. 實施例III-1至III-58中任一項之化合物，其中R^5 為3-6員雜環。

【1084】 實施例III-62. 實施例III-1至III-58中任一項之化合物，其中R^5為5或6員芳基或雜芳基部分(例如呋喃)。

【1085】 實施例III-63. 實施例III-1至III-58中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【1086】 實施例III-64. 實施例III-63之化合物，其中R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。

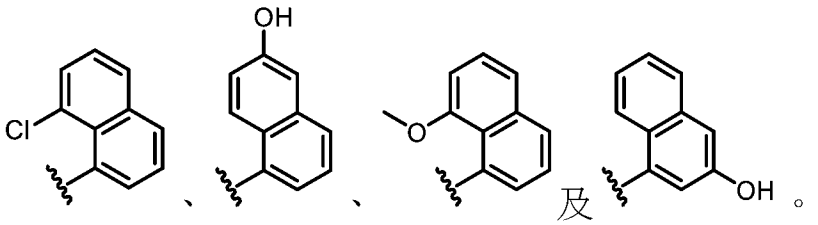
【1087】 實施例III-65. 實施例III-63之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基(例如$-CF_3$、$-CF_2H$或$-CH_2CN$)。

【1088】 實施例III-66. 實施例III-1至III-8中任一項之化合物，其中R^5係選自-OR^{12}，其中R^{12}係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基(例如-OCH_3、-OCF_3或-OCF_2H)。

【1089】 實施例III-67. 實施例III-1至III-66中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如Cl或F)。

【1090】 實施例III-68. 實施例III-1至III-67中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環芳基。

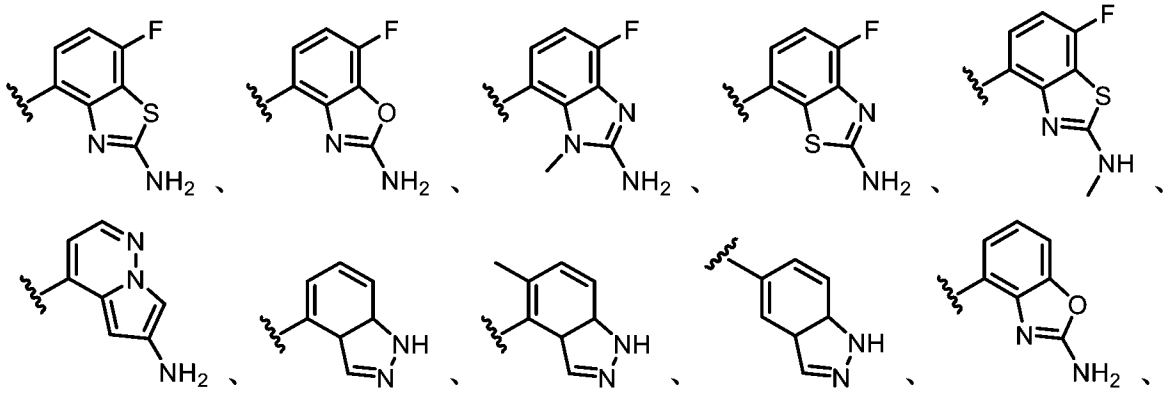
【1091】 實施例III-69. 實施例III-1至III-68中任一項之化合物，其中R^6係選自：



、 、 、 及 。

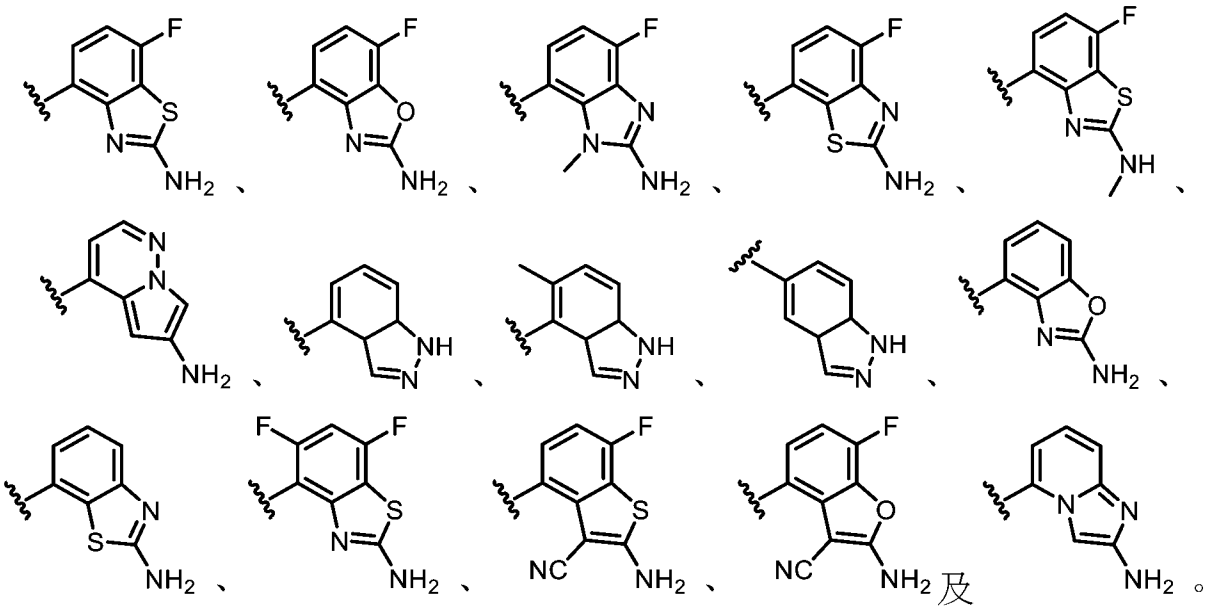
【1092】 實施例III-70. 實施例III-1至III-67中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

【1093】 實施例III-71. 實施例III-70之化合物，其中R^6係選自：

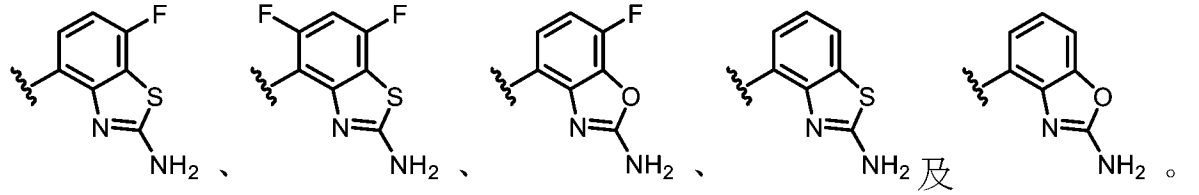


、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 及 。

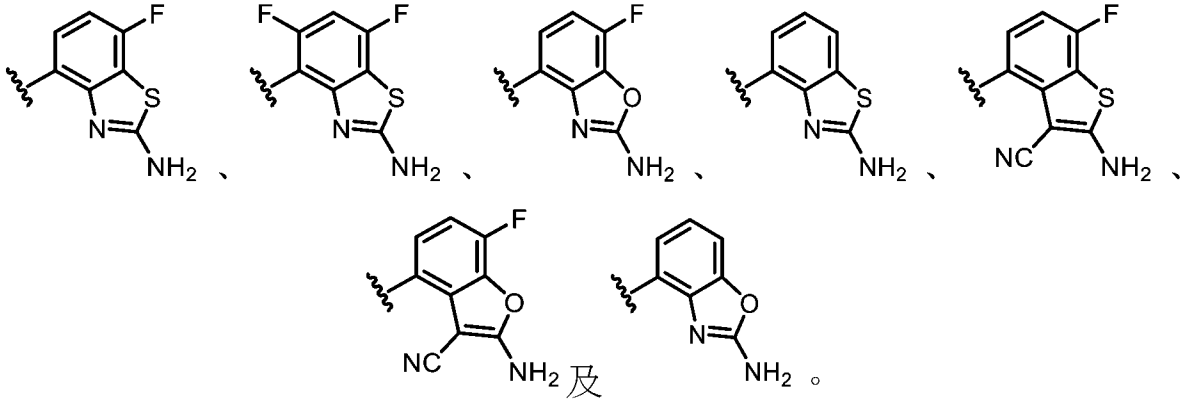
【1094】 實施例III-72. 實施例III-70之化合物，其中R^6係選自：



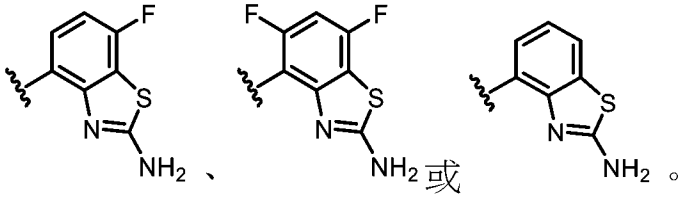
【1095】 實施例III-73. 實施例III-70之化合物，其中R^6係選自：



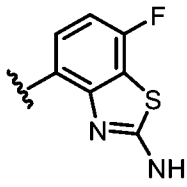
【1096】 實施例III-74. 實施例III-70之化合物，其中R^6係選自：



【1097】 實施例III-75. 實施例III-70之化合物，其中R^6為：



【1098】 實施例III-76. 實施例III-70之化合物，其中R^6為：



。

【1099】 實施例III-77. 實施例III-1至III-76中任一項之化合物，其中(i) R^2係選自C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中該C_{1-6}烷基及3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代；及(ii) R^3係選自碳環及雜環，其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【1100】 實施例III-78. 實施例III-1至III-77中任一項之化合物，其中R^5係選自C_{1-6}烷基、鹵素、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代。

【1101】 實施例III-79. 實施例III-2至III-78中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基(例如甲基或乙基)。

【1102】 實施例III-80. 實施例III-1至III-79中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。

【1103】 實施例III-81. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【1104】 實施例III-81. 實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用作藥劑。

【1105】 實施例III-82. 實施例III-81之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾

患。

【1106】 實施例III-83. 實施例III-81或III-82之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療癌症。

【1107】 實施例III-84. 實施例III-83之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1108】 實施例III-85. 實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用於治療疾病、病症或疾患。

【1109】 實施例III-86. 實施例III-85之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

【1110】 實施例III-87. 實施例III-86之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1111】 實施例III-88. 實施例III-85至III-87中任一項之化合物，其中該化合物係用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

【1112】 實施例III-89. 實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體，其係用於製造藥劑。

【1113】 實施例III-90. 實施例III-89之化合物，其中該藥劑適用於預防或治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【1114】 實施例III-91. 實施例III-89或III-90之化合物，其中該藥劑適用於治療癌症。

【1115】 實施例III-92. 實施例III-91之化合物，其中該癌症係選自

由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1116】 實施例III-93. 一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體。

【1117】 實施例III-94. 實施例III-93之方法，其中該個體患有藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【1118】 實施例III-95. 實施例III-93或III-94之方法，其中該個體患有癌症。

【1119】 實施例III-96. 實施例III-95之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

【1120】 實施例III-97. 實施例III-96之方法，其中該個體先前已經歷用於該癌症之治療方案。

【1121】 實施例III-98. 實施例III-96之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

【1122】 實施例III-99. 實施例III-95至III-98中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1123】 實施例III-100. 實施例III-93至III-99中任一項之方法，其中該化合物或其鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體係與額外治療劑組合投與。

【1124】 實施例III-101. 實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【1125】 實施例III-102. 實施例III-101之用途，其中該癌症係選自

由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【1126】 實施例III-103. 一種方法，該方法包括使KRAS蛋白質與實施例III-1至III-80中任一項之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式或立體異構體接觸。

【1127】 實施例III-104. 實施例III-103之方法，其中使該KRAS蛋白質與該化合物接觸會調節KRAS。

【1128】 實施例III-105. 實施例III-103或III-104之方法，其中該KRAS蛋白質具有G12D突變。

【1129】 實施例III-106. 實施例III-103至III-105中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於活性狀態。

【1130】 實施例III-107. 實施例III-103至III-105中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於非活性狀態。

實例

【1131】 前述章節及實例中使用之所選縮寫彙總於表1中。

表1. 縮寫

縮寫	術語
MeCN	乙腈
cm	公分
℃	攝氏度
°K	凱氏度
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
ESI	電噴霧離子-質譜法
EtOH	乙醇
EtOAc、EA	乙酸乙酯
g	公克
Hz	赫茲
HPLC	高效液相層析

縮寫	術語
HTRF	均相時間解析螢光
h	小時
LC	液相層析
LCMS	液相層析-質譜法
L	公升
MS	質譜
MHz	百萬赫茲
MeOH	甲醇
MTBE	甲基三級丁基醚
μg	微克
μL	微升
μM	微莫耳濃度
μm	微米
μs	微秒
mg	毫克
mL	毫升
mm	毫米
mM	毫莫耳濃度
mmol	毫莫耳
min	分鐘
M	莫耳濃度
nL	奈升
nm	奈米
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
DIPEA	N-N-二異丙基乙胺
ppm	百萬分率
PTLC	製備型薄層層析
^{1}HNMR	質子核磁共振
RBD	受體結合結構域
RP	逆相
rpm	每分鐘轉數
SPR	表面電漿子共振
THF	四氫呋喃
TMS	四甲基矽烷
TLC	薄層層析
$SOCl_2$	亞硫醯氯

縮寫	術語
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TCEP	參(2-羧乙基)膦
UV	紫外
UV/Vis	紫外/可見

材料及方法

【1132】本文所述之製備型薄層層析(PTLC)分離典型地在20 x 20 cm板(500 μm厚矽膠)上進行。

【1133】層析純化典型地使用Biotage Isolera進行。一種運行Biotage Isolera One 2.0.6軟體之自動化系統(Biotage LLC, Charlotte, NC)。流動速率為使用中之管柱所指定之預設值。在各種尺寸之KP-C18-HS Flash+管柱(Biotage LLC)上使用水及乙腈之溶離梯度進行逆相層析。典型負載介於1:50與1:1000粗樣品:RP SiO_2 (按重量計)之間。使用各種溶劑(例如己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、丙酮、氯仿、MTBE等)之溶離梯度進行正相層析。管柱為含有各種尺寸之KP-SIL或SNAP Ultra (25 pm球形粒子)之SNAP筒(Biotage LLC)。典型負載介於1:10至1:150粗樣品:SiO_2 (按重量計)之間。或者，在Biotage Horizon急驟層析系統上進行矽膠層析。

【1134】中間物及示例化合物之^{1}HNMR分析典型地在Bruker Ascend TM 400光譜儀(以400 MHz操作)、Bruker Ascend 700 MHz Advance Neo光譜儀(Bruker-Biospin)或Bruker Advance ultrashield 300/54 (以300 MHz操作)上在298°K下遵循製造商建議之標準操作程序進行。使用TMS作為內標來設置參考頻率。化學位移值(δ)以百萬分率(ppm)為單位報告，分裂模式縮寫為：s (單峰)，br. s (寬單峰)，d (二重峰)，dd (雙二重峰)，t (三重峰)，及m (多重峰)。偶合常數(*J*)以Hz為單位給

出。如個別實例中所指示，利用典型氣化溶劑。

【1135】 LCMS分析典型地使用以下條件之一進行：

(1) 在Agilent Technologies 6120B四極光譜儀上獲取LCMS光譜。LC之移動相為含0.1%甲酸之乙腈(A)及含0.1%甲酸之水(B)，且溶離液梯度為在6.0分鐘內5-95% A、在6.0分鐘內5%-40% A、在6.0分鐘內80-100% A，使用多孔層120 EC-C18 50 mm x 3.0 mm x 2.7 μM毛細管柱；流動速率：0.7 mL/min。藉由電噴霧離子-質譜法(ESI)量測質譜(MS)。除非另有注釋，否則所有溫度均以攝氏度(℃)為單位。

(2) 在Agilent Technologies 1290-6420三重四極光譜儀上獲取LCMS光譜：LC之移動相為含0.05%甲酸之乙腈(A)及含0.05%甲酸之水(B)，且溶離液梯度為在5.0分鐘內5-95% A，使用ZORBAX SB-C18 50 mm x 2.1 mm x 1.8 μM毛細管柱；流動速率：0.3 mL/min。藉由電噴霧離子-質譜法(ESI)量測質譜(MS)。除非另有注釋，否則所有溫度均以攝氏度為單位。

(3) 使用具有由Agilent Chemstation軟體控制之Agilent 1260 infinity II層析分離模組及Agilent 1260 infinity II光電二極體陣列偵測器之Agilent 6120b單四極質譜儀進行LC-MS分析。所使用之HPLC管柱為Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6 mm x150 mm x 3.5 μM RapidResol管柱，移動相為水(0.1%甲酸)/MeCN (0.1%甲酸)且梯度為經10分鐘5-95% MeCN，流動速率為1 mL/min。使用Thermo Fisher extractive plus EMR orbitrap LCMS系統獲得精確質量數據。由ChemCalc計算精確質量值。

(4) 在與雙吸光度偵測器waters 2487及waters微質量ZQ-2000單四極光譜儀耦合之alliance Waters 2695上獲取LCMS光譜。LC之移動相為含0.01%

甲酸之乙腈(A)及水(B)，且溶離液梯度為在10.0分鐘內5-100% A，使用Kromasil 100-5-C18 150 mm x 4.6 mm x 5 μm管柱。藉由電噴霧離子-質譜法(ESI)量測質譜(MS)。除非另有注釋，否則所有溫度均以攝氏度為單位。

【1136】 典型地，分析型HPLC質譜條件如下：

LC1：Agilent Technologies 1260 Infinity耦合，管柱：多孔層120 EC-C18 150 mm x 4.6 mm x 4 μM；溫度：40℃；溶離液：在20分鐘內5:95 v/v乙腈/水+0.02%三氟乙酸；流動速率：1.2 mL/min；偵測：VWD，190-600 nm。

LC2：使用具有由Waters Chromescope v1.6控制之2489 UV/Vis偵測器、2545梯度模組及分級收集器III之Waters純化系統進行C18-逆相製備型HPLC。所使用之製備型HPLC管柱為Waters XBridge® Prep C18 5μM OBD™ 19 x 250 mm管柱，移動相為水/MeCN或水(0.1% TFA)/MeCN (0.1% TFA)。

【1137】 使用以下兩種條件之一進行製備型HPLC：

條件1：GILSON製備型HPLC系統；管柱：Ultimate XB-C18，21.2 mm x 250 mm，5 μm；移動相：含0.1%三氟乙酸之水；含0.1%三氟乙酸之MeCN；方法：15分鐘梯度溶離；初始有機物：10%至30%；最終有機物：60%至80%；UV1：240；UV2：230；流量：15 mLl/min。

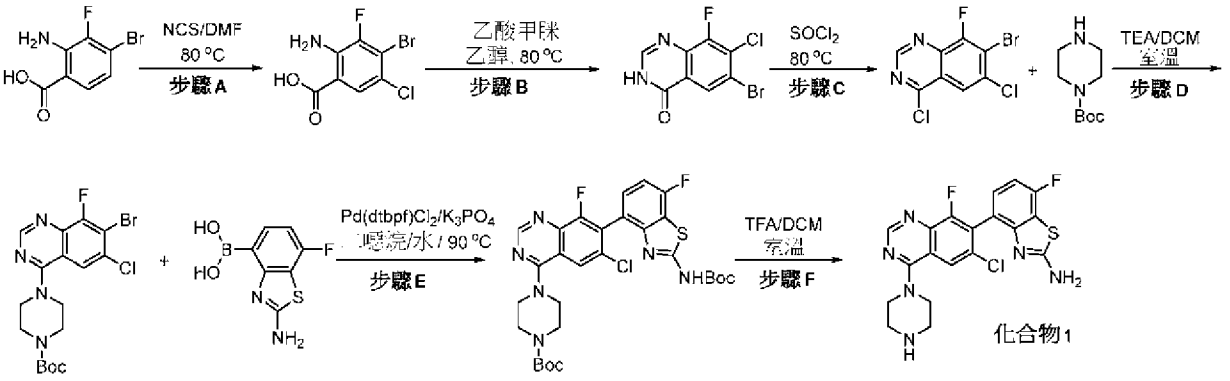
條件2：使用具有由Waters Chromescope v1.6控制之2489 UV/Vis偵測器、2545梯度模組及分級收集器III之Waters純化系統進行C18-逆相製備型HPLC。所使用之製備型HPLC管柱為Waters XBridge® Prep C18 5μM OBD™ 19 x 250mm管柱，移動相為水/MeCN或水(0.1% TFA)/MeCN

(0.1% TFA)。

【1138】 使用ChemDraw Professional生成化合物名稱。

【1139】 本文所提供之化合物，包括各種形式，諸如鹽、酯、互變異構體、前藥、兩性離子形式、立體異構體等，可根據各種方法製備，包括以下實例中闡述之彼等方法。

合成實例1：合成4-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物1)**



【1140】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸：在周圍溫度下向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(5.0 g，21.3 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NCS (3.4 g，25.6 mmol)。將混合物升溫至80℃且在80℃下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，用水(200 mL)稀釋混合物，藉由過濾收集所形成之固體，用水洗滌並乾燥，得到2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(4.69 g，82%)。LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H)。

【1141】 **步驟B**：製備7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4(3H)-酮：在周圍溫度下向2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(4.0 g，15.0 mmol)於EtOH (40 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(15.5 g，149 mmol)。將混合物升溫至80℃且在80℃下攪拌36小時。冷卻至周圍溫度後，用乙酸乙酯稀釋混合物，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱

層析(50:1 DCM/MeOH)純化殘餘物，得到7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4(3H)-酮(1.45 g，35%)。LCMS ESI (+) m/z 277 (M+H)。

【1142】 **步驟C**：製備7-溴-4,6-二氯-8-氟喹唑啉：在周圍溫度下向7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4(3H)-酮(600 mg，2.2 mmol)於$SOCl_2$ (20 mL)中之溶液中添加DMF (0.2 mL)。將混合物升溫至80℃且在80℃下攪拌3小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下直接濃縮反應溶液，且藉由矽膠急驟管柱層析(10:1石油醚/EtOAc)純化，得到7-溴-4,6-二氯-8-氟喹唑啉(450 mg，70%)。

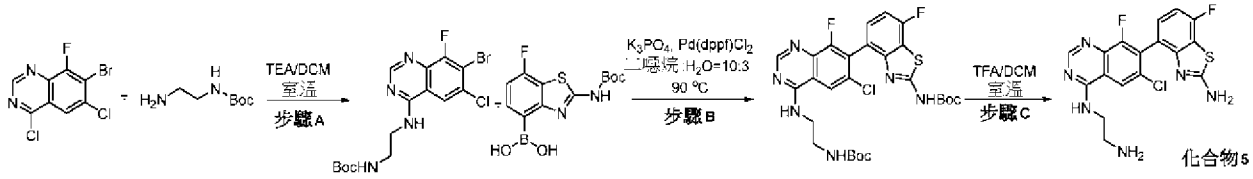
【1143】 **步驟D**：製備4-(7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-4,6-二氯-8-氟喹唑啉(100 mg，0.34 mmol)於DCM (4.5 mL)中之溶液中添加哌嗪-1-甲酸三級丁酯(94.8 mg，0.51 mmol)及三乙胺(103 mg，1.0 mmol)。將混合物升溫至35℃且在35℃下攪拌4小時。冷卻至周圍溫度後，用乙酸乙酯稀釋混合物，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(3:1石油醚/EtOAc)純化殘餘物，得到4-(7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(120 mg，79%)。LCMS ESI (+) m/z 445 (M+H)。

【1144】 **步驟E**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-(7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(120 mg，0.27mmol)於二噁烷/H_2O (10:3)中之溶液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(92.4 mg，0.29 mmol)、K_3PO_4 (85.8 mg，0.40 mmol)及Pd(dtbpf)Cl_2 (10莫耳%)。在90℃下攪拌混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，將混合物傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取產物，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且

在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化殘餘物，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(100 mg，59%)。LCMS ESI (+) m/z 632 (M+H)。

【1145】 **步驟F**：製備4-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.158 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌2小時後，將其濃縮且藉由製備型RP-HPLC純化，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之4-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(6.2 mg，6%)。LCMS ESI (+) m/z 433 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.18 (t, 4H), 3.49 (t, 4H)。

合成實例2：合成N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)乙烷-1,2-二胺(**化合物5**)



【1146】 **步驟A**：製備(2-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯：將7-溴-4,6-二氯-8-氟喹唑啉(50 mg，0.17 mmol)溶解於DCM (4 mL)中，接著在周圍溫度下添加(2-胺基乙基)胺基甲酸三級丁酯(81.6 mg，0.51 mmol)及TEA (171.8 mg，1.7 mmol)。在35℃下攪拌反應混合物4小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，分離有機層，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc/己烷：1/1)純化殘餘物，得到(2-((7-溴-6-氯-8-氟

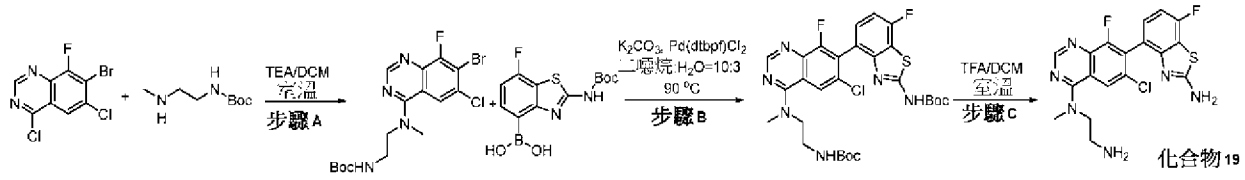
喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，99%)。LCMS: (ES+) m/z 419 ((M+H)。

【1147】 **步驟B**：製備(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)-12-氮烷基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)-12-氮烷甲酸三級丁酯：在氬氣下向(2-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，0.17 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)/H_2O (0.6 mL)中之溶液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(58 mg，0.19 mmol)及K_3PO_4 (38 mg，0.18 mmol)，接著添加Pd(dppf)Cl_2 (12.3 mg，0.017 mmol)，且在氬氣下於90℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻至周圍溫度後，用水淬滅反應物且用EtOAc (20 mL x 3)萃取，分離有機層，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc/己烷=3/2)純化殘餘物，得到(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)-12-氮烷基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)-12-氮烷甲酸三級丁酯(50 mg，49%)。LCMS ESI (+) m/z 607 (M+H)。

【1148】 **步驟C**：製備N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)乙烷-1,2-二胺：向(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)-12-氮烷基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)-12-氮烷甲酸三級丁酯(50 mg，0.083 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在周圍溫度下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除溶劑，且藉由製備型RPHPLC純化粗產物，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)乙烷-1,2-二胺(21.8 mg，42%)。LCMS ESI (+) m/z 407 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8

Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

合成實例3：合成N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺**(化合物19)**



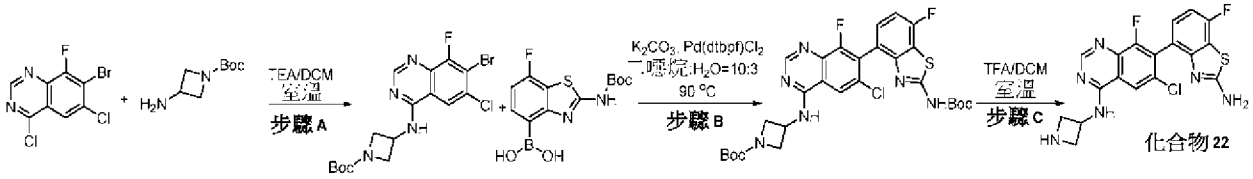
【1149】 步驟A：製備(2-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-4,6-二氯-8-氟喹唑啉(50 mg，0.17 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(35.3 mg，0.2 mmol)及TEA (34.2 mg，0.34 mmol)。在35℃下攪拌混合物2小時。用水(20 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取產物。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (石油醚/EtOAc：1/1)純化殘餘物，得到(2-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(62 mg，85%)。LCMS (ES+) m/z 433 ((M+H)。

【1150】 步驟B：製備(4-(4-((2-((三級丁氧羰基)胺基)乙基)(甲基)胺基)-6-氯-8-氟喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在氬氣下於90℃下將(2-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(62 mg，0.14 mmol)、(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸 (53.5 mg，0.17 mmol)、Pd(tbdpf)Cl_2 (16.1 mg，0.02 mmol)、碳酸鉀(75.8 mg，0.36 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.3 mL)中之混合物攪拌3小時。冷卻至周圍溫度後，經Celite®過濾混合物，用乙酸乙酯洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到(4-(4-((2-((三級丁氧羰基)胺基)乙基)(甲基)胺基)-6-氯-8-氟

喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸三級丁酯(23 mg，26%)。LCMS ESI (+) m/z 621 (M+H)。

【1151】 **步驟C**：製備N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺：向(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)-l2-氮烷基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)-l2-氮烷甲酸三級丁酯(50 mg，0.083 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在周圍溫度下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除溶劑，且藉由製備型RP-HPLC純化粗產物，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺(21.8 mg，42%)。LCMS ESI (+) m/z 421 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, J=8.4 Hz 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H)。

合成實例4：合成4-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-6-氯-8-氟喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物22**)



【1152】 **步驟A**：製備3-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：向7-溴-4,6-二氯-8-氟喹唑啉(50 mg，0.17 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(35.1 mg，0.2 mmol)及TEA (34.2 mg，0.34 mmol)。在周圍溫度下攪拌混合物2小時。用水(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/EtOAc = 4:1至1:1)純化殘餘物，得到3-

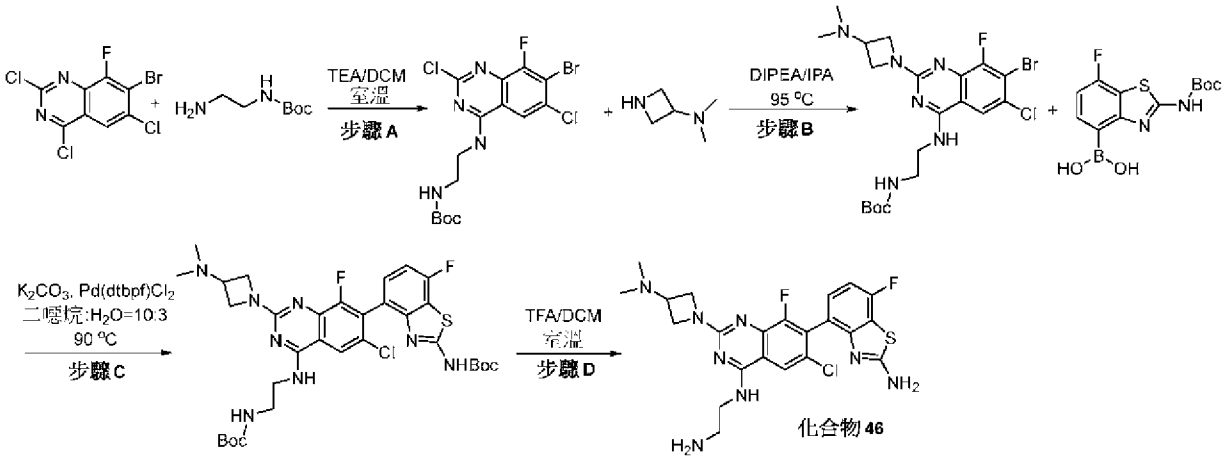
((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(66 mg，90%)。

【1153】 **步驟B**：製備3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：在氬氣下於90℃下將3-((7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(66 mg，0.15 mmol)、(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸 (53.5 mg，0.17 mmol)、$Pd(tbdpf)Cl_2$ (16.1 mg，0.02 mmol)、碳酸鉀(75.8 mg，0.36 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.3 mL)中之混合物攪拌3小時。冷卻至周圍溫度後，經Celite®過濾混合物，且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮濾液。用製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(28 mg，29%)。

【1154】 **步驟C**：製備4-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-6-氯-8-氟喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在0℃下向3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(28 mg，0.037 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。在0℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮混合物且藉由製備型RP-HPLC純化，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之4-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-6-氯-8-氟喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(9.2 mg，31%)。LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.10-5.13 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H)。

合成實例5：合成N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基

胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)乙烷-1,2-二胺(**化合物46**)



【1155】 **步驟A**：製備(2-((7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(360 mg，1.09 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TEA (330 mg，3.27 mmol)及(2-胺基乙基)胺基甲酸三級丁酯(175 mg，1.09 mmol)。在周圍溫度下攪拌所得溶液1.5小時。用水(20 mL)淬滅反應物，且用DCM (30 mL x 2)萃取混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌合併之有機層。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之(2-((7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(470 mg，95%)。LCMS ESI (+) m/z 453 (M+H)。

【1156】 **步驟B**：製備(2-((7-溴-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯：向(2-((7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(110 mg，0.24 mmol)於異丙醇(6 mL)中之懸浮液中添加DIPEA (155 mg，1.2 mmol)及N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(50 mg，0.29 mmol)。在95℃下攪拌所得溶液16小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下移除溶劑。添加水且用乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取。用鹽水溶液洗滌合併之有機層。經無水硫酸

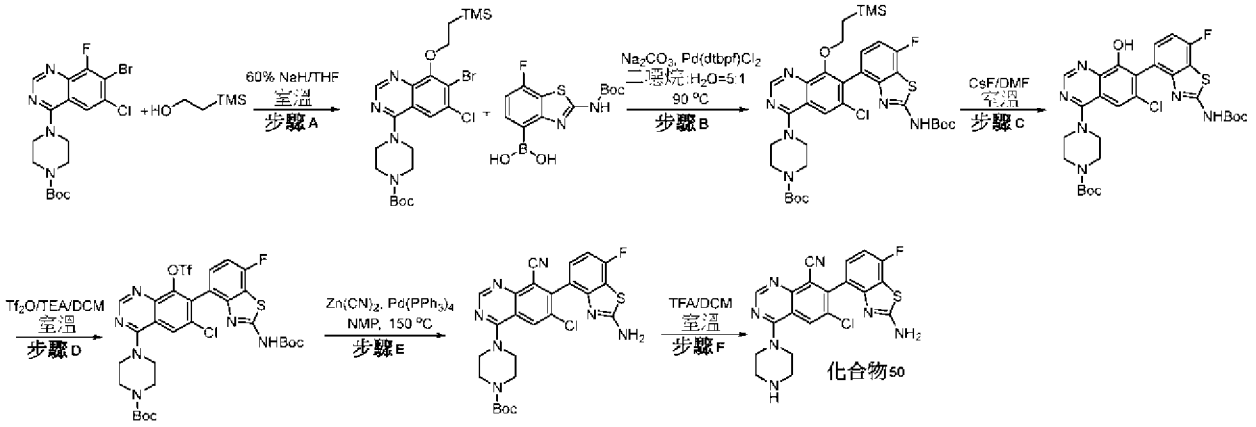
鈉乾燥有機相且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之(2-((7-溴-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(125 mg，99%)。LCMS ESI (+) m/z 517 (M+H)。

【1157】 **步驟C**：製備(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯：向(2-((7-溴-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，0.13 mmol)於二噁烷/H_2O (1.5 mL/0.5 mL)中之懸浮液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(51 mg，0.16 mmol)、K_3PO_4 (41 mg，0.2 mmol)及Pd(dtppf)Cl_2 (8.5 mg，0.013 mmol)。在氮氣下於90℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻至周圍溫度後，用水(20 mL)淬滅反應物，且用DCM (30 mL x 2)萃取混合物。用鹽水溶液洗滌合併之有機物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc)純化所獲得之殘餘物，得到(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(75 mg，78%)。LCMS ESI (+) m/z 705 (M+H)。

【1158】 **步驟D**：製備N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)乙烷-1,2-二胺：向(2-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，0.1 mmol)於DCM (6 mL)中之懸浮液中添加TFA (2 mL)。在周圍溫度下攪拌所得溶液1小時。在減壓下移除溶劑，藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到N^1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-

(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)乙烷-1,2-二胺(24.2 mg，28%)。LCMS ESI (+) m/z 505 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) 8.16 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H)。

合成實例6：合成7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-8-甲腈**(化合物50)**



【1159】 **步驟A**：製備4-(7-溴-6-氯-8-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在0℃下向2-(三甲基矽烷基)乙-1-醇(1.83 g，15.5 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加60% NaH (415 mg，10.4 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。接著在周圍溫度下將含4-(7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.3 g，5.2 mmol)之THF (10 mL)添加至上述混合物中，且在周圍溫度下攪拌3小時。添加飽和氯化銨水溶液，且用乙酸乙酯萃取混合物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(2:1石油醚/乙酸乙酯)純化所獲得之殘餘物，得到4-(7-溴-6-氯-8-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，75%)。LCMS ESI (+) m/z 543 (M+H)。

【1160】 **步驟B**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻

唑-4-基)-6-氯-8-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-(7-溴-6-氯-8-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，3.1 mmol)於二噁烷/H_2O (20 mL/4 mL)中之攪拌溶液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(1.2 g，3.8 mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2 (305 mg，0.47 mmol)及Na_2CO_3 (829 mg，0.25 mmol)。將混合物加熱至85℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，用乙酸乙酯稀釋混合物，且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(1:1石油醚/乙酸乙酯)純化所獲得之殘餘物，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，61%)。

【1161】 **步驟C**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-羥基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，1.9 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氟化銫(874 mg，5.7 mmol)，且在周圍溫度下攪拌隔夜。添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(1:1石油醚)純化所獲得之殘餘物，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-羥基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(950 mg，79%)。LCMS ESI (+) m/z 631 (M+H)。

【1162】 **步驟D**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級

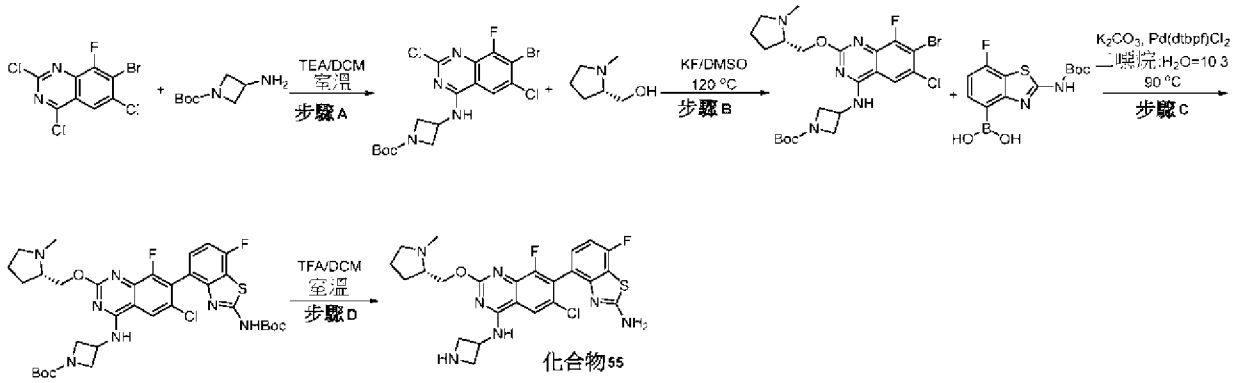
丁酯：在0℃下向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-羥基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(950 mg，1.5 mmol)及三乙胺(456 mg，4.5 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(510 mg，1.8 mmol)。添加後，將混合物升溫至周圍溫度且在周圍溫度下攪拌1小時。用水(20 mL)稀釋反應物，且用DCM (20 mL x 3)萃取混合物，用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(2:1石油醚/乙酸乙酯)純化所獲得之殘餘物，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(730 mg，64%)。

【1163】 **步驟E**：製備4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氰基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.065 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加氰化鋅(12 mg，0.098 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (75 mg，0.065 mmol)。將反應混合物加熱至150℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，添加水(30 mL)及EtOAc (40 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化所獲得之殘餘物，得到4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氰基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(12 mg，34%)。LCMS ESI (+) m/z 540 (M+H)。

【1164】 **步驟F**：製備7-(2-胺基-7-**氟苯并**[d]噻唑-4-基)-6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-8-甲腈：在0℃下向4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氰基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(12 mg，0.022 mmol)於

DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在0℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮混合物，且藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-8-甲腈(6.28 mg，65%)。LCMS ESI (+) m/z 440 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.28-7.32 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.03-7.07(t, J=8.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H)。

合成實例7：合成4-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物55)**



【1165】 **步驟A**：製備3-((7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(300 mg，0.91 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加三乙胺(276 mg，2.72 mmol)及3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(188 mg，1.09 mmol)，且在周圍溫度下攪拌混合物隔夜。添加水且用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(3:1石油醚/乙酸乙酯)純化所獲得之殘餘物，得到3-((7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(310 mg，73%)。LCMS ESI (+) m/z 465 (M+H)。

【1166】 **步驟B**：製備(S)-3-((7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下於118℃下將3-((7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(320 mg，0.69 mmol)、(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(237 mg，2.06 mol)及氟化鉀(319 mg，5.49 mmol)於DMSO (6 mL)中之溶液攪拌6小時。冷卻至周圍溫度後，將其用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(80 mL)萃取。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(50:1 DCM/甲醇)純化所獲得之殘餘物，得到產物(S)-3-((7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(102 mg，27%)。LCMS ESI (+) m/z 544 (M+H)。

【1167】 **步驟C**：製備3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向(S)-3-((7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O (10 mL/3 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(41 mg，0.19 mmol)、(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(39 mg，0.13 mmol)及二氯[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]鈀(II) (6 mg，0.01 mmol)。將混合物升溫至95℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮反應混合物。將其用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (50:1 DCM/甲醇)純化所獲得之殘餘物，得到3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

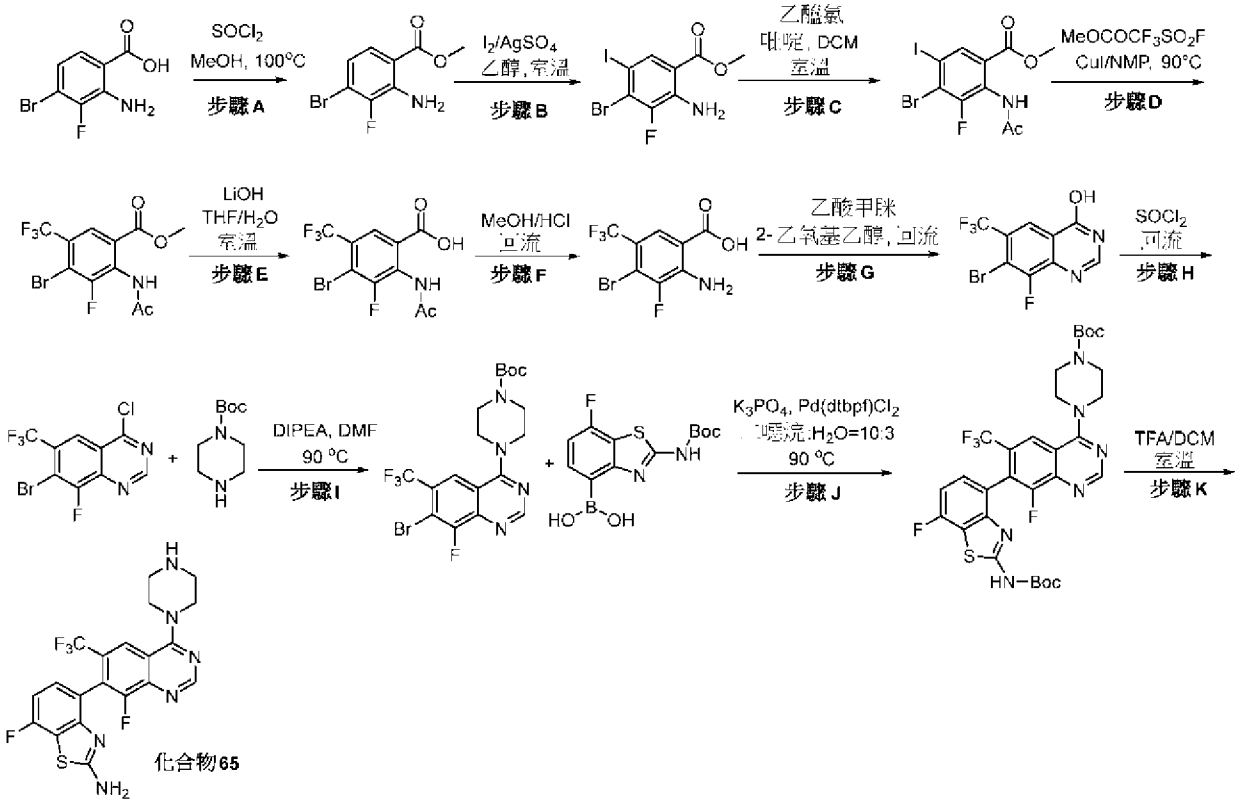
(35 mg，48%)。LCMS ESI (+) m/z 731 (M+H)。

【1168】**步驟C**：製備3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向(S)-3-((7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O (10 mL/3 mL)中之溶液中添加磷酸鉀(41 mg，0.19 mmol)、(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(39 mg，0.13 mmol)及二氯[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]鈀(II) (6 mg，0.01 mmol)。將混合物升溫至95℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮反應混合物。將其用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (50:1 DCM/甲醇)純化所獲得之殘餘物，得到3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(35 mg，48%)。LCMS ESI (+) m/z 731 (M+H)。

【1169】**步驟D**：製備4-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：向3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(15 mg，0.02 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)，且在周圍溫度下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型RP-HPLC純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之4-(4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-

胺(5 mg，28%)。LCMS ESI (+) m/z 532 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 8.80 (t, *J*=8.8 Hz), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.078 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 3H)。

合成實例8：合成7-氟-4-(8-氟-4-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物65)**



【1170】**步驟A**：製備2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯：在氬氣下於0℃下向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(5.0 g，21.4 mmol)於MeOH (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(15.6 mL，21 mmol)。將所得混合物加熱至100℃持續16小時。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用EtOAc/己烷(0%至20%)作為溶離

液純化所得粗物質，得到呈固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0 g，94%)。LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90 (s, 1H)。

【1171】 **步驟B**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯：向碘(7.16 g，28 mmol)及硫酸銀(5.3 g，17 mmol)於EtOH (200 mL)中之混合物中添加2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0 g，20 mmol)，且在周圍溫度下攪拌所得混合物45分鐘。濾出固體且用DCM洗滌，且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用10%硫代硫酸鈉溶液、鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥所得有機溶液，過濾 且在真空下濃縮，得到2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯：呈黃色固體狀之標題化合物(6.66 g，88%)。LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【1172】 **步驟C**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯：在0℃下將2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(3.50 g，9.4 mmol)及吡啶(2.3 mL，28 mmol)溶解於DCM中。添加乙醯氯(0.79 ml，11 mmol)，且將反應物升溫至周圍溫度且在此溫度下攪拌16小時。在真空下濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%至30%)作為溶離液純化所獲得之殘餘物，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(2.7 g，69%)。LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【1173】 **步驟D**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯：在周圍溫度下向4-溴-2-乙醯胺基-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(1.0 g，2.4

mmol)及氟磺醯基二氟乙酸甲酯(0.92 g，0.72 mmol)於NMP (22.0 mL)之攪拌溶液中添加CuI (0.14 g，0.73 mmol)，且在80℃下攪拌所得混合物16小時。冷卻至周圍溫度後，用水淬滅混合物且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，濃縮，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%至20%)作為溶離液純化粗物質，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.64 g，74%)。LCMS ESI (+) m/z 358 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【1174】 **步驟E**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸：在周圍溫度下將4-溴-2-乙醯胺基-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(3.4 g，9.49 mmol)溶解於THF (56 mL)及水(14 mL)中，接著添加LiOH (0.91g，38 mmol)。在80℃下攪拌所得混合物2小時。用水稀釋反應物，用2M HCl酸化以將pH調整至約4，接著用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之4-溴-2-乙醯胺基-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(3.0 g，92%)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.21 (s, 3H)。

【1175】 **步驟F**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸：將4-溴-2-乙醯胺基-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.50 g，1.45 mmol)溶解於HCl於MeOH中之3 M溶液(0.064 mL，1.74 mmol)中，且在80℃下回流2小時。冷卻至周圍溫度後，在真空下濃縮反應混合物，得到呈固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.40 g，91%)。LCMS ESI (-) m/z 300 (M-H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H)。

【1176】 **步驟G**：製備7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇：在回流

下將2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.4 g，1.32 mmol)及乙酸甲脒(0.28 g，2.65 mmol)於2-乙氧基乙醇(15 mL)中之混合物攪拌16小時。冷卻至周圍溫度後，在真空中濃縮混合物。添加水且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗物質且用10% MeOH/DCM溶離，得到呈固體狀之7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇(0.2 g，48%)。LCMS ESI (+) m/z 311 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H)。

【1177】 **步驟H**：製備7-溴-4-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉：將7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-醇(0.15 g，0.48 mmol)溶解於亞硫醯氯(7.5 mL，103 mmol)中，且在回流下攪拌反應混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，在真空下濃縮粗物質以移除過量亞硫醯氯且乾燥，得到呈固體狀之7-溴-4-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(0.15 g，97%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)。

【1178】 **步驟I**：製備4-(7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-4-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.70 g，5.16 mmol)及DIPEA (2.7 mL，15.5 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中添加*N*-Boc哌嗪(1.92 g，10.3 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋粗物質且用水(50 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物且用乙酸乙酯/己烷(0%至30%)溶離，得到呈固體狀之4-(7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，81%)。LCMS ESI (+) m/z 479 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 4H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 1.50

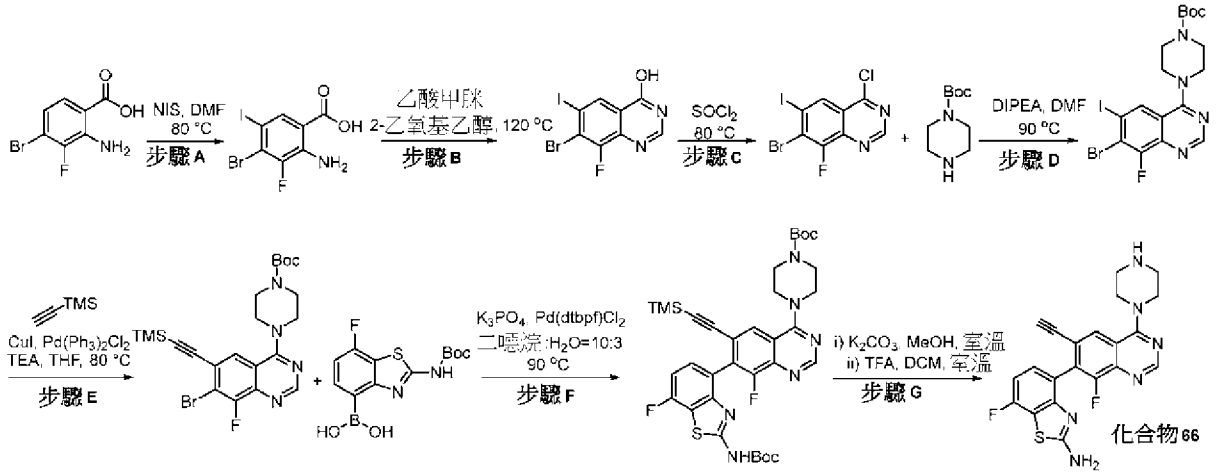
(s, 9H)。

【1179】 **步驟J**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將4-[7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.31 mmol)、(2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)硼酸)(195 mg，0.63 mmol)及磷酸鉀(21 mg，0.63 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.3 mL)中。用氬氣吹掃所得混合物10分鐘，接著裝入[5-(二-三級丁基磷烷基)環戊-1,3-二烯-1-基][2-(二-三級丁基磷烷基)環戊-2,4-二烯-1-基]鐵二氯鈀(20 mg，0.031 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物7小時。冷卻至周圍溫度後，用水稀釋所得混合物且經Celite®墊過濾，且用乙酸乙酯洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且在真空中蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析純化粗物質且用 乙酸乙酯/己烷(0%至 30%)溶離，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(50 mg，24%)。LCMS ESI (+) m/z 667 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 18H)。

【1180】 **步驟K**：製備7-氟-4-(8-氟-4-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺：將4-[7-(2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯)(15 mg，0.015 mmol)溶解於DCM (1 mL)中且冷卻降至0℃。在氬氣下逐滴添加TFA (1.0 mL，13 mmol)，且將反應混合物升溫至周圍溫度並攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物，且用氯仿濕磨所獲得之殘餘物並過

濾，得到呈TFA鹽形式之7-氟-4-(8-氟-4-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(12 mg，77%)。LCMS ESI (+) m/z 467 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 4H)。

合成實例9：合成4-(6-乙炔基-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物66**)



【1181】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸：在80℃下將2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(1.00 g，4.3 mmol)及*N*-碘丁二醯亞胺(1.06 g，4.7 mmol)於DMF (20.0 mL)中之溶液攪拌2小時。用水(100 mL)稀釋所得溶液。藉由過濾收集所形成之固體，用水洗滌，且乾燥，得到2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(1.25 g，81%)。LCMS ESI (-) m/z 358 (M-H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CD_3C(O)CD_3$) δ 8.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H)。

【1182】 **步驟B**：製備7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-醇：在周圍溫度下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(1.20 g，3.3 mmol)於乙氧基乙醇(24 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(1.04 g，10 mmol)，接著在120℃ 下攪拌2天。冷卻至周圍溫度後，添加水，且攪拌混合物5分鐘。藉由過濾收集所得固

體且乾燥，得到7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-醇(1.10 g，89%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CD_3C(O)CD_3$) δ 8.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。

【1183】 **步驟C**：製備7-溴-4-氯-8-氟-6-碘喹唑啉：向7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-醇(1.60 g，4.3 mmol)於亞硫醯氯(20.0 mL)中之溶液中添加數滴DMF，且在回流下加熱所得溶液1小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下移除過量亞硫醯氯。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層且在真空中濃縮，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%至50%)作為溶離液純化，得到7-溴-4-氯-8-氟-6-碘喹唑啉(0.92 g，55%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

【1184】 **步驟D**：製備4-(7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-4-氯-8-氟-6-碘喹唑啉(90.0 mg，0.232 mmol)於DMF (1.0 mL)中之攪拌溶液中添加哌嗪-1-甲酸三級丁酯(43.3 mg，0.23 mmol)及DIPEA (0.12 mL，0.697 mmol)，且在90℃下攪拌所得混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，將粗溶液傾倒至冰冷水中且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷作為溶離液(0%至80%)純化所獲得之殘餘物，得到4-(7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(122 mg，98%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.64 (dd, *J* = 6.4, 3.8 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【1185】 **步驟E**：製備4-{7-溴-8-氟-6-[2-(三甲基矽烷基)乙炔基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在N_2氛圍下在密封管中於周圍溫度下

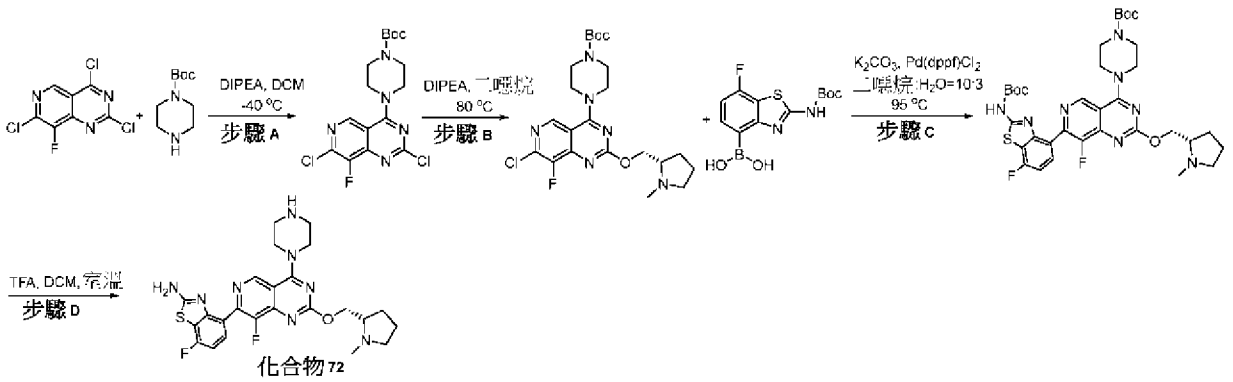
向4-(7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(48.0 mg，0.089 mmol)及CuI (2.6 mg，0.013 mmol)於無水THF (2.2 mL)中之溶液中添加TEA (0.055 mL，0.398 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(0.063 mL，0.45 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.30 mg，0.009 mmol)且脫氣5分鐘。在80℃下攪拌所得反應混合物隔夜。冷卻至周圍溫度後，在真空中濃縮溶劑，接著用水及DCM稀釋。分離有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷作為溶離液(0%至50%)純化殘餘物，得到4-{7-溴-8-氟-6-[2-(三甲基矽烷基)乙炔基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(30 mg，66%)。LCMS ESI (+) m/z 507 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 0.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 9H)。

【1186】 步驟F：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將4-{7-溴-8-氟-6-[2-(三甲基矽烷基)乙炔基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.39 mmol)、(2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)硼酸(246 mg，0.79 mmol)及磷酸鉀(107.3 mg，0.79 mmol)於1,4-二噁烷(3.0 mL)/水(0.30 mL)中之溶液用氬氣吹掃5分鐘。接著添加[5-(二-三級丁基磷烷基)環戊-1,3-二烯-1-基][2-(二-三級丁基磷烷基)環戊-2,4-二烯-1-基]鐵;二氯鈀) (25.7 mg，0.039mmol)。在90℃下攪拌反應物6小時。冷卻至周圍溫度後，經Celite®墊過濾所得混合物且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%至 80%)作為溶離液純化，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯

并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(150 mg，55%)。LCMS ESI (+) m/z 695 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.**79** (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), -0.04 (s, 9H)。

【1187】 **步驟G**：製備4-[6-乙炔基-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺)：向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(115.4 mg，0.166 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (80.3 mg，0.581 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。將所得混合物蒸發至乾。向粗物質中添加DCM (3.0 mL)及TFA (1.0 mL，13.1 mmol)，且攪拌反應混合物1小時。在減壓下蒸發溶劑，且藉由逆相層析(C18-43 g)，使用CH_3CN/H_2O (5%至95%)作為溶離液純化，得到4-[6-乙炔基-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(60.0 mg，55%)。LCMS ESI (+) m/z 423 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H)。

合成實例10：合成(S)-7-氟-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物72)**



【1188】 **步驟A**：製備4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在-45℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(WO2020146613) (1.0 g，4.0 mol)於DCM (20 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.1 mL，12 mmol)，繼而添加哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.89 g，4.8 mmol)，且在此溫度下攪拌10分鐘。用乙酸乙酯及飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。藉由矽膠急驟管柱層析，用乙酸乙酯/己烷(10%至50%)純化殘餘物，得到呈固體狀之4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.90 g，56%)。LCMS ESI (+) m/z 402 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 4.27 - 3.92 (m, 4H), 3.87 - 3.45 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。

【1189】 **步驟B**：製備(S)-4-(7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-{2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.80 g，2.0 mmol)及[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(0.46 g，4.0 mmol)於對二噁烷(16 mL)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.0 mL，5.6 mmol)，且在80℃下攪拌4小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下移除溶劑。使用矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/MeOH (0%至10%)純化所獲得之殘餘物，得到(S)-4-(7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.48 g，50%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 4H), 3.79 - 3.31 (m, 4H), 3.23 - 2.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 17.6, 8.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.82

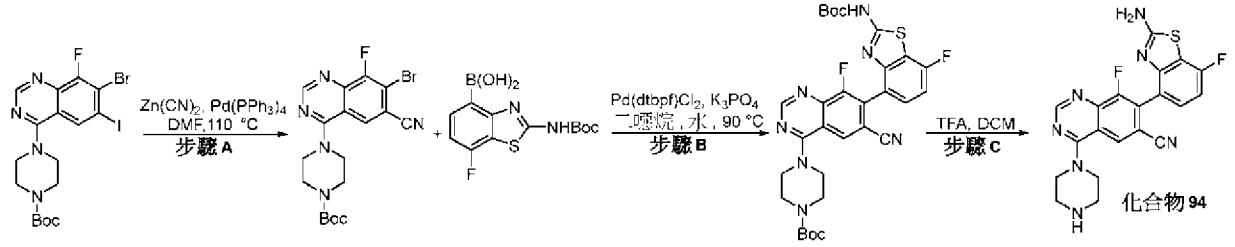
(m, 3H), 1.59 (s, 9H)。

【1190】 **步驟C**：製備(S)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-(7-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.15 g，0.31 mmol)、2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)硼酸(0.20 g，0.624 mmol)及碳酸銫(0.20 g，0.62 mmol)於對二噁烷(4.3 mL)及水(0.86 mL)中之混合物用氬氣脫氣，繼而添加$Pd(dppf)Cl_2$ (0.046 g，0.062 mmol)，接著再次脫氣。在95℃下攪拌反應混合物3小時，接著冷卻降至周圍溫度。用乙酸乙酯及鹽水稀釋所得混合物，且分離有機層。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。使用矽膠管柱層析，用DCM/MeOH (0%至10%)純化粗物質，得到(S)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.090 g，40%)。LCMS ESI (+) m/z 713 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H)。

【1191】 **步驟D**：製備7-氟-4-(8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺：向含(S)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(18 mg，0.025 mmol)之DCM (2 ml)中添加TFA (0.5 mL)，且在周圍溫度下

攪拌反應混合物3小時。在減壓下蒸發所得混合物。用乙醚濕磨所得固體30分鐘，且收集固體並乾燥，得到呈TFA鹽形式之7-氟-4-(8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(0.015 g，95%)。LCMS ESI (+) m/z 513 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.12 (m, 3H)。

合成實例11：合成7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-6-甲腈**(化合物94)**



【1192】**步驟A**：製備4-(7-溴-6-氰基-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將4-(7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(200.0 mg，0.37 mmol)及氰化鋅(21.9 mg，0.186 mmol)於DMF (3.0 mL)中之混合物用氮氣吹掃5分鐘。接著添加肆(三苯基膦)鈀(21.5 mg，0.019 mmol)，再進一步吹掃5分鐘且在110℃下攪拌8小時。用EtOAc稀釋冷卻之反應混合物，用10% LiCl水溶液洗滌兩次，接著用鹽水洗滌。用EtOAc萃取水層。乾燥合併之有機層且濃縮。藉由矽膠管柱層析(25 g)，使用EtOAc/己烷(0-80%)作為溶離液純化粗物質，得到4-(7-溴-6-氰基-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(120 mg，74%)。LCMS ESI (+) m/z 436 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (d,

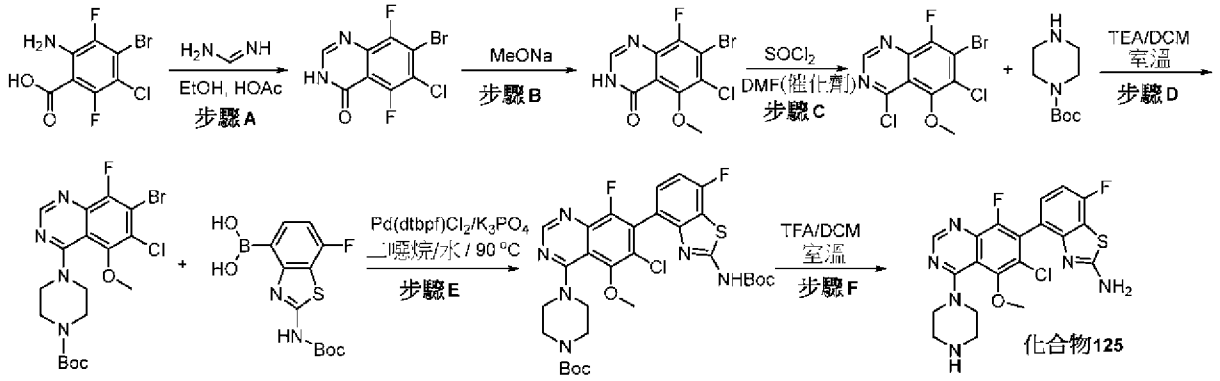
J = 1.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【1193】 **步驟B**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氰基-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將4-(7-溴-6-氰基-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(120.0 mg，0.28 mmol)、(2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)硼酸(128.8 mg，0.41 mmol)及磷酸鉀(74.9 mg，0.550 mmol)於1,4-二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之溶液用氬氣吹掃5分鐘。接著添加[5-(二-三級丁基磷烷基)環戊-1,3-二烯-1-基][2-(二-三級丁基磷烷基)環戊-2,4-二烯-1-基]鐵;二氯鈀(17.9 mg，0.028 mmol)且再吹掃5分鐘。此後，在90℃下攪拌反應混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，使反應混合物通過Celite®，且在減壓下濃縮濾液，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析(24 g)，使用EtOAc/己烷(0-80%)作為溶離液純化，得到4-[7-(2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-6-氰基-8-氟喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(140 mg，82%)。LCMS ESI (+) m/z 624 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

【1194】 **步驟C**：製備7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-6-甲腈)：向4-[7-(2-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-6-氰基-8-氟喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.11 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.50 mL，6.53 mmol)。一小時後，反應完成且蒸發至乾，得到粗殘餘物，將其藉由逆相

層析(C18-24 g)，使用乙腈/H_2O (5%-95%)作為溶離液純化，得到7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-6-甲腈;雙(三氟乙酸) (10.8 mg，15%)。LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 4H)。

合成實例12：合成4-(6-氯-8-氟-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物125)**



【1195】 **步驟A**：製備7-溴-6-氯-5,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮：在周圍溫度下將2-胺基-4-溴-5-氯-3,6-二氟-苯甲酸(500 mg，1.75 mmol)添加至乙酸甲脒(1817 mg，17.5 mmol)於HOAc (40 mL)及乙醇 (40 mL)中之溶液中。在100℃下攪拌溶液12小時。冷卻至周圍溫度後，將溶液傾倒至水中，且藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到呈固體狀之7-溴-6-氯-5,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮(300 mg，52%)。LCMS ESI (+) m/z 294.8 (M+H)。

【1196】 **步驟B**：製備7-溴-6-氯-8-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮：在周圍溫度下向7-溴-6-氯-5,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮(200 mg，0.68 mmol)於DMF (5 mL)及甲醇(5 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(183 mg，3.38 mmol)。在80℃下攪拌混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，用乙酸乙酯稀

釋反應混合物，且用鹽水洗滌兩次。乾燥(硫酸鈉)有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之7-溴-6-氯-8-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮(150 mg，50%)。LCMS ESI (+) m/z 306.8 (M+H)。

【1197】 **步驟C**：製備7-溴-4,6-二氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉：將亞硫醯氯(5.0 mL，68.5 mmol)添加至7-溴-6-氯-8-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮(150 mg，0.49 mmol)中。在80℃下攪拌混合物3小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮反應混合物。用DCM稀釋所獲得之殘餘物且緩慢添加冰水中，接著用飽和碳酸氫鈉將pH調整至約8。分離有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之7-溴-4,6-二氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉(120 mg，68%)。LCMS ESI (+) m/z 325.0 (M+H)。

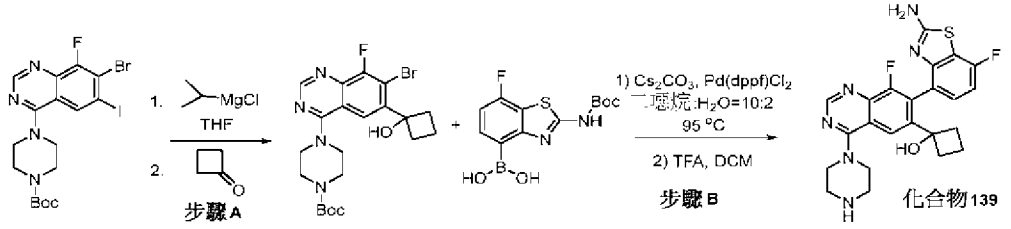
【1198】 **步驟D**：製備4-(7-溴-6-氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向7-溴-4,6-二氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉(120 mg，0.37 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL，1.10 mmol)及1-Boc-哌嗪(103 mg，0.55 mmol)。在周圍溫度下攪拌溶液3小時。用DCM稀釋溶液，且用鹽水洗滌。分離有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc/PE=1/5)純化殘餘物，得到呈固體狀之4-(7-溴-6-氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(140 mg，72%)。LCMS ESI (+) m/z 474.9 (M+H)。

【1199】 **步驟E**：製備4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-(7-溴-6-氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(140 mg，0.29 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(110 mg，0.35 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)/水(1 mL)中之溶液中添加

1,1'-雙(二-三級丁基膦基);二氯[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]鈀(II) (15 mg，0.024 mmol)及磷酸鉀(125 mg，0.59 mmol)。在N_2下於90℃下攪拌溶液2小時。冷卻至周圍溫度後，用乙酸乙酯稀釋溶液且用水洗滌兩次。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc/PE=1/4)純化所獲得之殘餘物，得到呈固體狀之4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(30 mg，12%)。LCMS ESI (+) m/z 663.3 (M+H)。

【1200】 步驟F：製備4-(6-氯-8-氟-5-甲氧基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺：在周圍溫度下向4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-5-甲氧基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(31 mg，0.046 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.0 mL，13.0 mmol)，且在周圍溫度下攪拌1小時。在減壓下濃縮溶液。藉由製備型RP-HPLC純化一半粗物質，得到呈固體狀之4-(6-氯-8-氟-5-甲氧基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(5.2 mg，24%)。LCMS ESI (+) m/z 463.2 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72(s, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.02-7.06(m, 1H), 4.01(s, 4H), 3.88(s, 3H), 3.45-3.48(m, 4H)。

合成實例13：合成7-氟-4-(8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物139)**

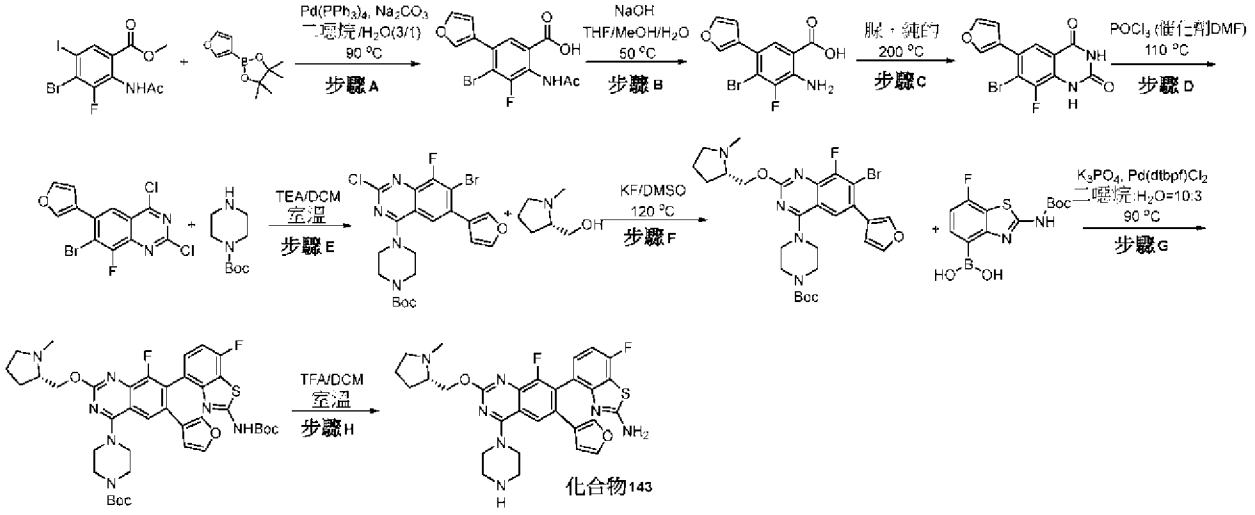


【1201】 **步驟A**：製備4-(7-溴-8-氟-6-(1-羥基環丁基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在-78℃下將4-(7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.15 g，0.28 mmol)於THF (2.8 mL)中之懸浮液中添加2 M氯化異丙基鎂(0.15 mL，0.29 mmol)之THF溶液，且將混合物在-78℃下保持1小時。向反應混合物中添加環丁酮(0.023 g，0.33 mmol)於200 μL THF中之溶液，使混合物緩慢達到室溫。使反應物在室溫下靜置18小時，繼而用EA-NH_4Cl萃取，收集EA，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在40 g金管柱上經25分鐘用10% EA/己烷至100% EA純化混合物，得到4-(7-溴-8-氟-6-(1-羥基環丁基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.020 g，15%)。LCMS ESI (+) m/z 481.04 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)。

【1202】 **步驟B**：製備1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-6-基)環丁-1-醇：將4-(7-溴-8-氟-6-(1-羥基環丁基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.020 g，0.041 mmol)、(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(0.019 g，0.061 mmol)及碳酸銫(0.027 g，0.082 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.22 mL)中之混合物用氬氣脫氣，繼而添加Pd(dppf)Cl_2 (0.006g，0.008 mmol)。在95℃下加熱混合物2小時。蒸發混合物且在25 g金管柱上用10% EA/己烷至100% EA純化，得到粗中間物，將其溶於DCM (2 mL)及過量TFA中。在室溫下1小時後，在製備型RP-HPLC上純化反應混合物，得到1-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-6-基)環丁-1-醇(0.002 g，10%)。LCMS ESI (+) m/z 469.15 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)

δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H)。

合成實例14：合成7-氟-4-(8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物143)**



【1203】 **步驟A**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(3-呋喃基)苯甲酸：在Ar下於室溫下向含2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(5.00 g，12.0 mmol)之1,4-二噁烷(60 mL)及水(15 mL)中添加3-呋喃基硼酸(1.61 g，14.4 mmol)。接著在Ar下添加$Pd(PPh_3)_4$ (1.11 g，0.96 mmol)及Na_2CO_3 (3.82 g，36.1 mmol)。在Ar下於90℃下攪拌混合物隔夜。冷卻至室溫後，用水(50 mL)及EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，接著用飽和硫酸氫鈉水溶液將pH調整至4-5。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物懸浮於乙酸乙酯中且攪拌5分鐘。藉由過濾收集固體且乾燥，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(3-呋喃基)苯甲酸(3.00 g，73%)。LCMS ESI (+) m/z 342.0 (M+H)。

【1204】 **步驟B**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-(3-呋喃基)苯甲酸：在周

圍溫度下向2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(3-呋喃基)苯甲酸(3.50 g，10.2 mmol)於THF (40 mL)/甲醇(40 mL)/水(20 mL)中之溶液中添加NaOH (4.09 g，102 mmol)。在**50**℃下攪拌混合物12小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下移除有機層。用1 N HCl將水層酸化至pH 3-4。藉由過濾收集所形成之固體，接著乾燥，得到2-胺基-4-溴-3-氟-5-(3-呋喃基)苯甲酸(2.30 g，75%)。LCMS ESI (+) m/z 300.0 (M+H)。

【1205】 **步驟C**：製備7-溴-8-氟-6-(3-呋喃基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮：將2-胺基-4-溴-3-氟-5-(3-呋喃基)苯甲酸(2.30 g，7.66 mmol)及脲(9.21 g，153 mmol)置於50 mL圓底燒瓶中，且充分混合後加熱至200℃。溶解混合物，接著再次固化。在200℃下攪拌2小時後，將混合物冷卻至100℃且添加水(40 mL)。在100℃下攪拌反應混合物2小時。使固體均勻分散。冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體且乾燥，得到7-溴-8-氟-6-(3-呋喃基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮(1.85 g，74%)。LCMS ESI (+) m/z 325.0 (M+H)。

【1206】 **步驟D**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(3-呋喃基)喹唑啉：向含7-溴-8-氟-6-(3-呋喃基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮(600 mg，1.85 mmol)之氧氯化磷(8.0 mL，85.8 mmol)中添加2滴DMF。在110℃下攪拌混合物4小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下移除氧氯化磷。將殘餘物溶解於少量DCM及TEA (1 mL)中。藉由矽膠急驟層析，用30% EtOAc/石油醚溶離直接純化混合物，得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(3-呋喃基)喹唑啉(360 mg，54%)。

【1207】 **步驟E**：製備4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(3-呋喃基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(3-呋喃基)

喹唑啉(500 mg，1.38 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.39 mL，2.76 mmol)及1-Boc-哌嗪(283 mg，1.52 mmol)，且在此溫度下攪拌4小時。將混合物傾倒至水中。分離水相且用乙酸乙酯萃取兩次。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，過濾且在真空中蒸發溶劑。在矽膠上用DCM/MeOH=20/1溶離對殘餘物進行層析，得到呈固體狀之4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(3-呋喃基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(520 mg，73%)。

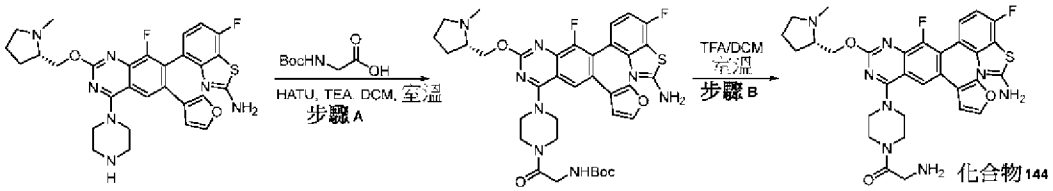
【1208】 **步驟F**：製備4-[7-溴-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(3-呋喃基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.39 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(135 mg，1.17 mmol)及KF (182 mg，3.13 mmol)。在120℃下攪拌混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，添加水及乙酸乙酯。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC，用DCM:MeOH=20:1純化粗產物，得到呈固體狀之4-[7-溴-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(123 mg，53%)。LCMS ESI (+) m/z 590.2 (M+H)。

【1209】 **步驟G**：製備4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在Ar下於90℃下將含4-[7-溴-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(123 mg, 0.21 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(85 mg，0.27 mmol)、1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(14 mg，0.021 mmol)及磷酸鉀(88 mg，0.42mmol)之1,4-二噁烷(2

mL)及水(0.40 mL)攪拌1小時。冷卻至周圍溫度後，添加水及乙酸乙酯。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC，用DCM:MeOH=10:1溶離純化粗產物，得到呈固體狀之4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(140 mg，86%)。LCMS ESI (+) m/z 778.3 (M+H)。

【1210】 步驟H：製備7-氟-4-[8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺：在周圍溫度下向4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.14 g，0.18 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.0 mL，13.0 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。將混合物在真空下濃縮至乾，且藉由製備型RP-HPLC純化殘餘物，得到呈固體狀之7-氟-4-[8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺(95 mg，93%)。LCMS ESI (+) m/z 578.1 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.14(m, 1H), 6.96(t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.86-3.96 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H)。

合成實例15：合成2-胺基-1-(4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(**化合物144**)

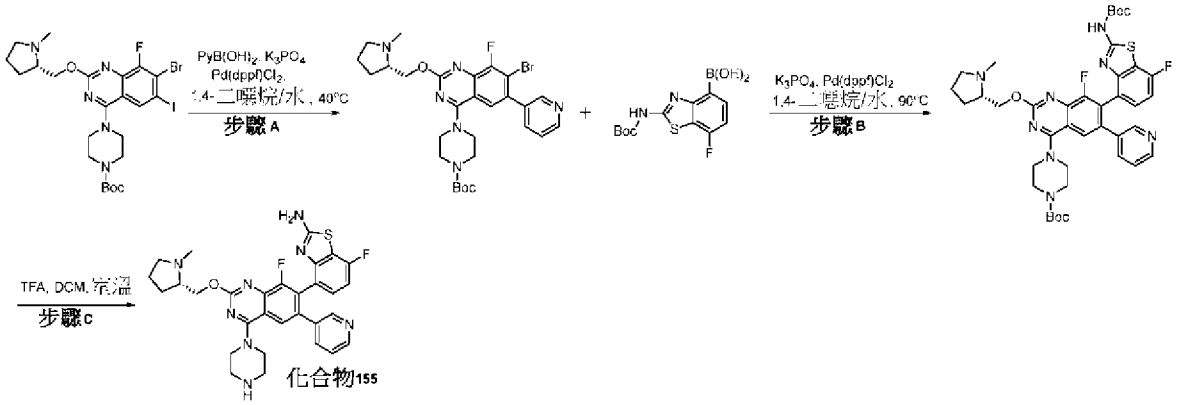


【1211】 **步驟A**：製備(2-(4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯：在周圍溫度下將Boc-甘胺酸(11 mg，0.060 mmol)、HATU (58 mg，0.15 mmol)及三甲胺(0.021 mL，0.15 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液攪拌15分鐘，且添加7-氟-4-(8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(30 mg，0.050 mmol)及三乙胺(0.021 mL，0.15 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物。在周圍溫度下攪拌混合物1小時。添加水及DCM。接著分離有機層且經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之(2-(4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.0531 mmol，100%)。LCMS (ES+) m/z 735.2 (M+H)。

【1212】 **步驟B**：製備2-胺基-1-(4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(呋喃-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮：在周圍溫度下向N-[2-[4-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-6-(3-呋喃基)-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.054 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.0 mL，13.0 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。在真空下移除溶劑，且藉由製備型RP-HPLC純化混合物，得到2-胺基-1-(4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-6-(呋喃-3-

基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(15 mg，43%)。LCMS (ES+) m/z 635.1 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H)。

合成實例16：合成7-氟-4-(8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物155**)



【1213】**步驟A**：製備(*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在密封管中添加含(*S*)-4-(7-溴-8-氟-6-碘-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.062 mmol)、3-吡啶基硼酸(8.3 mg，0.07 mmol)及磷酸鉀(39 mg，0.18 mmol)之1,4-二噁烷(4 mL)及水(1.2 mL)。將混合物用氬氣脫氣，繼而添加$Pd(dppf)Cl_2$·DCM複合物(4.5 mg，0.006 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣且在40℃下加熱1小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮所得混合物，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析，使用10% MeOH/DCM作為溶離液純化，得到呈棕色膠狀之(*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-

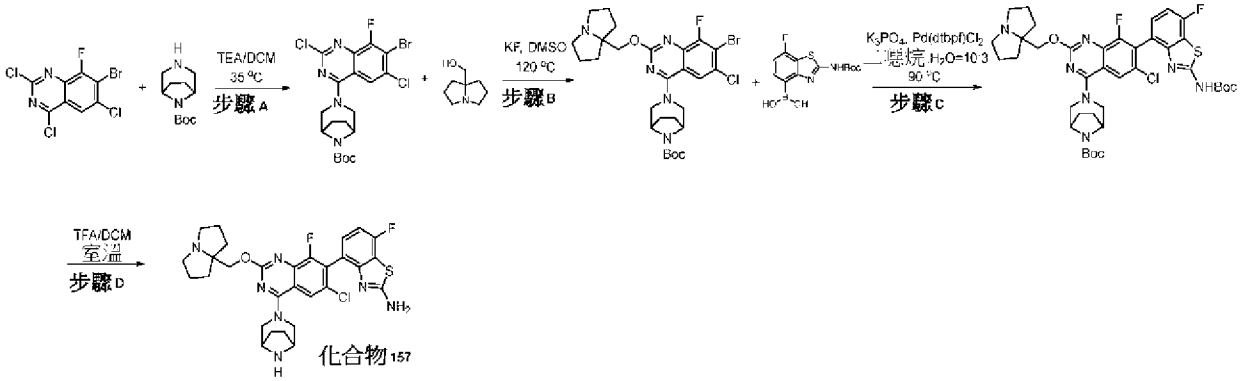
1-甲酸三級丁酯(17 mg，46%)。LCMS ESI (+) m/z [M+H] 601.19。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.62 (m, 2H), 7.78 (ddd, *J* = 5.4, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.24 - 1.82 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

【1214】 **步驟B**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：(*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(73 mg，0.12 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(42 mg，0.13 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1.2 mL)中之混合物。將混合物用氬氣脫氣，繼而添加Pd(dppf)Cl_2·DCM複合物(8.9 mg，0.012 mmol)。將混合物用氬氣脫氣且在90℃下加熱2小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮所得混合物，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析，使用10% MeOH/DCM作為溶離液純化，得到呈棕色膠狀之4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(35 mg，36%)。LCMS ESI (+) m/z 789.40 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.54-4.36 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.12-3.38 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.04-1.78 (m,

5H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H)。

【1215】 **步驟C**：製備7-氟-4-(8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺：在0℃下向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(35 mg，0.044 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.70 mL，9.09 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。蒸發反應混合物且與DCM共蒸發，得到呈TFA鹽形式之7-氟-4-(8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺(25 mg，96%)。LCMS ESI (+) m/z 588.19 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 3H)。

合成實例17：合成4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物157**)



【1216】 **步驟A**：製備3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二

氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟-喹唑啉(500 mg，1.51 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(386 mg，1.82 mmol)及Et_3N (459 mg，4.54 mmol)，且在周圍溫度下攪拌2小時。添加乙酸乙酯(50 mL)且用飽和鹽水溶液洗滌。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。接著藉由矽膠急驟層析純化粗物質，得到3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(608 mg，79%)。LCMS (ES+) m/z 505 (M+H)。

【1217】 **步驟B**：製備3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，0.40 mmol)於DMSO (2 mL)中之混合物中添加1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(167 mg，1.19 mmol)及KF (69.1 mg，1.19 mmol)。接著在120℃下攪拌混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯(20 mL)且用鹽水洗滌。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，隨後濃縮至乾。接著藉由矽膠急驟管柱層析，用30% EtOAc/己烷溶離純化粗物質。濃縮所需級分，得到3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(134 mg，55%)。LCMS (ES+) m/z 610 (M+H)。

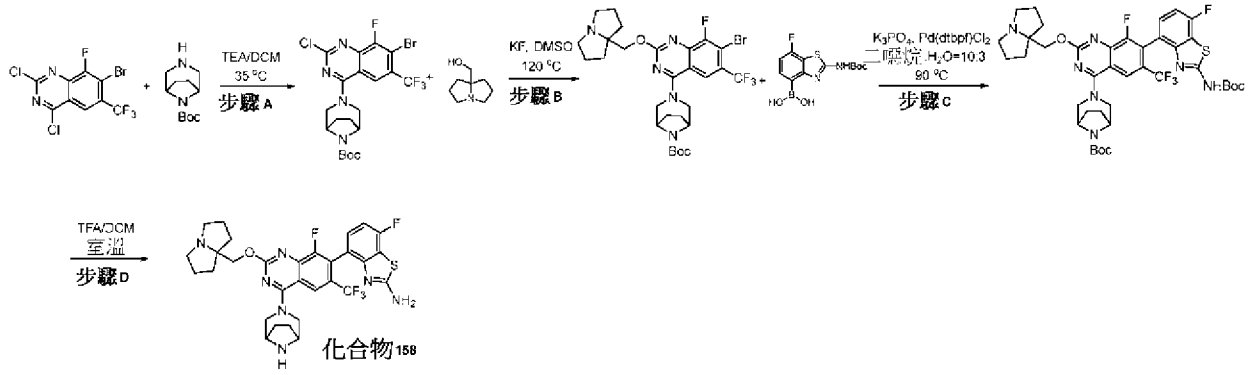
【1218】 **步驟C**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜

雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.098 mmol)於水(1 mL)及1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(40 mg，0.13 mmol)、K_3PO_4 (62 mg，0.30 mmol)及$Pd(dtppf)Cl_2$ (5.1 mg，0.0079 mmol)。在N_2下於90℃下攪拌混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機層。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。接著藉由矽膠急驟層析純化粗物質，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，76%)。LCMS (ES+) m/z 798.1 (M+H)。

【1219】 **步驟D**：製備4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在周圍溫度下向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.075 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加TFA (1.0 mL)，且在此溫度下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應物。接著藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物。濃縮所需級分，得到4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(25 mg，55%)。LCMS ESI (+) m/z 598.2 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, J= 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18-4.32 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.19-2.26

(m, 2H), 2.0-2.18 (m, 8H)。

合成實例18：合成4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物158)**



【1220】 **步驟A**：製備3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(200 mg，0.55 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(128 mg，0.60 mmol)及Et_3N (284 mg，2.12 mmol)，且在周圍溫度下攪拌2小時。添加乙酸乙酯(20 mL)且用飽和鹽水溶液洗滌。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。接著在矽膠管柱上，用30% EtOAc/石油醚溶離直接純化粗物質，得到3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(144 mg，48%)。LCMS (ES+) m/z 530.0 (M+H)。

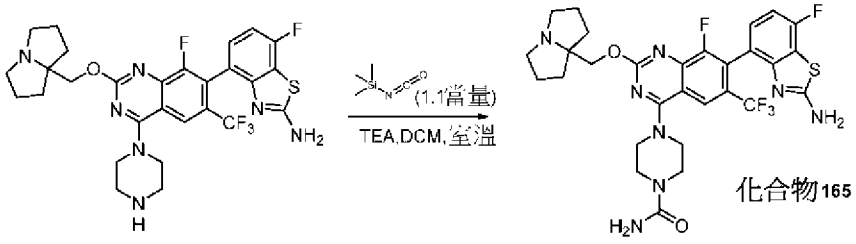
【1221】 **步驟B**：製備3-(7-溴-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(144 mg，0.27 mmol)及KF (124 mg，2.13 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物中添加(四

氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(94 mg，0.68 mmol)。接著在120℃下攪拌混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯(20 mL)且用鹽水洗滌。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，隨後濃縮至乾。接著藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化粗物質，得到(1R,5S)-3-(7-溴-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(47 mg，27%)。LCMS (ES+) m/z 644.1 (M+H)。

【1222】 **步驟C**：製備3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-(7-溴-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(47 mg，0.073 mmol)於水(1 mL)及1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(25 mg，0.080 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (4.8 mg，0.0073 mmol)及K_3PO_4 (31 mg，0.15 mmol)。將混合物用氬氣鼓泡約1-2分鐘，接著密封。此後，在90℃下攪拌混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機層。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化粗物質，得到3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(31 mg，50%)。LCMS (ES+) m/z 832.3 (M+H)。

【1223】 **步驟D**：製備4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在周圍溫度下向3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(31 mg，0.037 mmol)於DCM(2 mL)中之混合物中添加TFA (2.8 mL，36.1 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應物。接著藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(8.1 mg，34%)。LCMS ESI (+) m/z 631.22 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H), 2.46-1.97 (m, 12H)。

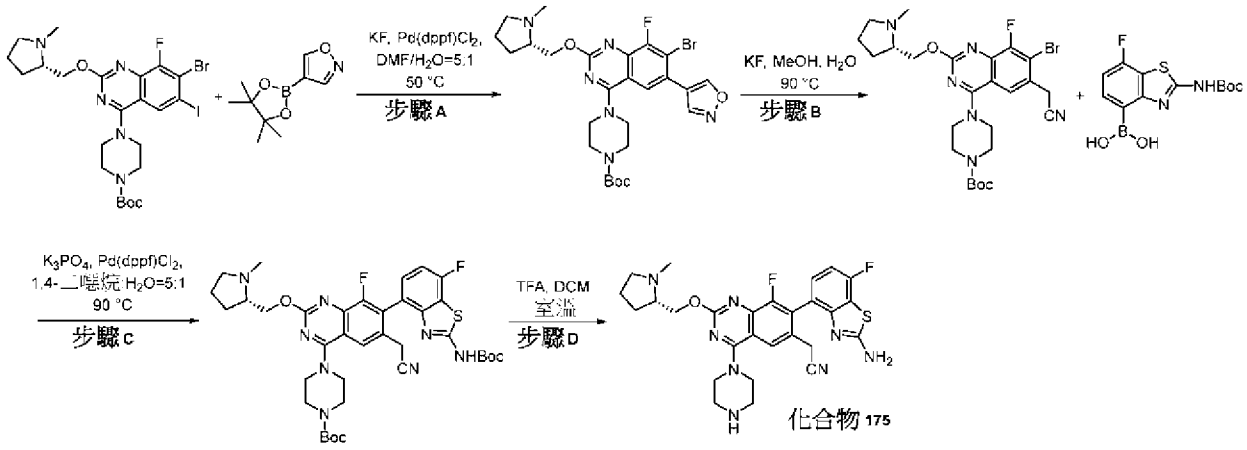
合成實例19：合成4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲醯胺**(化合物165)**



【1224】 製備4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲醯胺：在周圍溫度下向7-氟-4-[8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧

基)-4-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺(45 mg，0.052 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加三甲胺(16 mg，0.16 mmol)及異氰酸基(三甲基)矽烷(6.0 mg，0.052 mmol)。在周圍溫度下攪拌混合物2小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅反應物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且蒸發至乾。藉由製備型RP-HPLC純化粗產物，得到4-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲醯胺(14.8 mg，42%)。LCMS ESI (+) m/z 649.2 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H)。

合成實例20：合成2-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-6-基]乙腈**(化合物175)**



【1225】 **步驟A**：製備4-[7-溴-8-氟-6-異噁唑-4-基-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-[7-溴-8-氟-6-碘-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，0.77 mmol)於DMF/水(5:1，7.7 mL)中之溶液中依次添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)異噁唑(180

mg，0.92 mmol)及氟化鉀(134 mg，2.31 mmol)。將混合物用氬氣吹掃10分鐘，且添加[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (56 mg，0.077 mmol)。將混合物再吹掃5分鐘，接著在50℃下攪拌3小時。完成後，將混合物冷卻至周圍溫度且用水(50 mL)稀釋。將殘餘物溶於乙酸乙酯(3 x 50 mL)中，接著用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠正相層析，用20%甲醇/DCM純化殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之4-[7-溴-8-氟-6-異噁唑-4-基-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，90%)。LCMS ESI (+) m/z 593.06 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 3.49 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【1226】 **步驟B**：製備4-[7-溴-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-[7-溴-8-氟-6-異噁唑-4-基-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，0.68 mmol)於甲醇(3.4 mL)中之溶液中依次添加氟化鉀(118 mg，2.03 mmol)及水(0.34 mL)。在90℃下攪拌混合物4小時。完成後，在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠正相層析，用20%甲醇/DCM純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之4-[7-溴-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(295 mg，77%)。LCMS ESI (+) m/z 565.21 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (s,

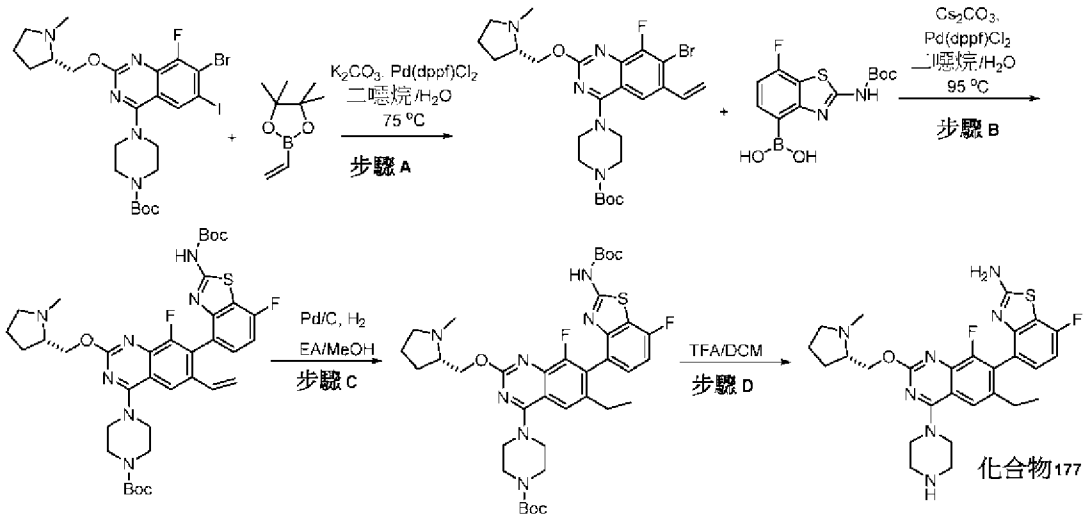
2H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【1227】 **步驟C**：製備4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-[7-溴-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.07 mmol)於1,4-二噁烷/水(5:1，1.1 mL)中之溶液中依次添加磷酸鉀(45 mg，0.21 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(33 mg，0.11 mmol)。將混合物用氬氣吹掃10分鐘，且添加[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (8 mg，0.011 mmol)。將混合物再吹掃5分鐘，接著在90℃下攪拌1小時。完成後，在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠正相層析，用20%甲醇/DCM純化殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(40 mg，75%)。LCMS ESI (+) m/z 751.05 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H)。

【1228】 **步驟D**：製備2-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-6-基]乙腈：向

4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.05 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.25 mL)，且在周圍溫度下攪拌混合物2小時。完成後，在減壓下濃縮殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之2-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-6-基]乙腈(47 mg，定量產率)。LCMS ESI (+) m/z 551.23 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.94 - 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 4H)。

合成實例21：合成4-(6-乙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物177**)



【1229】**步驟A**：製備(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在密封管中添加(S)-4-(7-溴-8-氟-6-碘-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.25 g，0.38 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜

硼雜環戊烷(0.065 g，0.42 mmol)及碳酸鉀(0.11 g，0.77 mmol)，繼而添加水(0.16 mL)及1,4-二噁烷(1.6 mL)。將混合物用氬氣脫氣，繼而添加Pd(dppf)Cl_2·DCM複合物(0.028 g，0.038 mmol)。將混合物用氬氣脫氣且在75℃下加熱3小時。冷卻至周圍溫度後，向反應混合物中添加乙酸乙酯及鹽水。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在40 g管柱上用DCM至10% MeOH/DCM純化混合物，得到(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.15 g，701%)。LCMS ESI (+) m/z 572.22 (M+Na)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 17.2, 11.0 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.66 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。

【1230】 **步驟B**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸酯、碳酸銫(0.15 g，0.27 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(0.17 g，0.55 mmol)於1,4-二噁烷(1.3 mL)及水(0.13 mL)中之混合物脫氣，繼而添加Pd(dppf)Cl_2·DCM複合物(0.030 g，0.041 mmol)。將反應混合物脫氣且在90℃下加熱1.5小時。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物添加至乙酸乙酯及鹽水中。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在40 g管柱上用DCM至10% MeOH/DCM純化混合物，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙

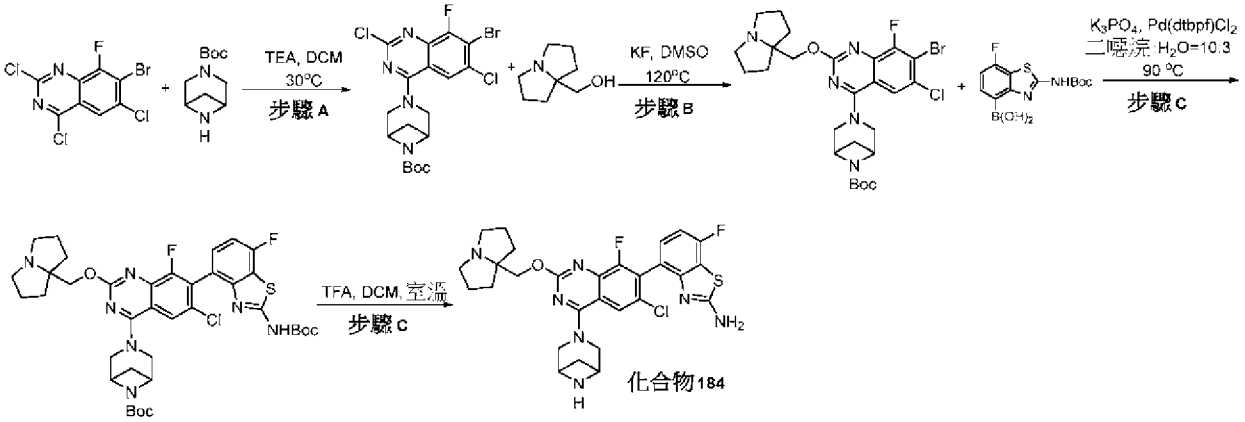
烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.14 g，69%)。LCMS ESI (+) m/z 738.54 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.08 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.33 - 3.00 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 - 2.24 (m, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.54 (2s, 18H)。

【1231】 **步驟C**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-乙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向含4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.14 g，0.20 mmol)之乙酸乙酯(20 mL)及MeOH (10 mL)中添加10%鈀/碳(0.021 mg)。將反應物置於1大氣壓之氫氣下且在周圍溫度下攪拌1小時。經Celite®過濾反應混合物且用DCM洗滌。蒸發混合物且在12 g管柱上用DCM至10% MeOH/DCM純化，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-乙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.10 g，69%)。LCMS ESI (+) m/z 740.41 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H), 4.58 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 5H), 1.54 (2s, 18H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【1232】 **步驟D**：製備4-(6-乙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-乙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基

吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.10 g，0.14 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (0.11 mL, 1.38 mmol)。完成後，蒸發反應混合物且與DCM共蒸發，得到呈TFA鹽形式之4-(6-乙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(0.125 g)。LCMS ESI (+) m/z 540.28 (M+H)及562.26 (M+23)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (dt, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

合成實例22：合成4-(4-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物184**)



【1233】**步驟A**：製備3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯：在0℃下向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟-喹唑啉(300 mg，0.91 mmol)及3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸三級丁酯(216 mg，1.09 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.38 mL，2.72 mmol)。添加後，在周圍溫度下攪拌所得混合物3小時。在真空中濃縮混合物且藉由製備型TLC (EtOAc/PE=1/5)純化，得到呈固體狀之

2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0 g，94%)。LCMS ESI (+) m/z 490.9 (M+H)。

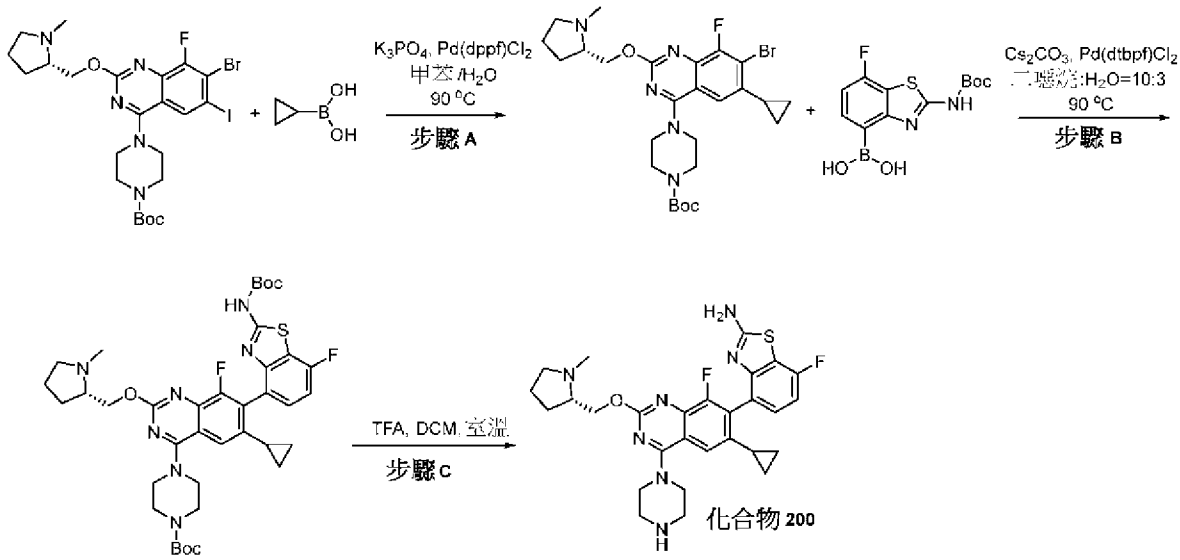
【1234】 **步驟B**：製備3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯：在90℃下將3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，0.41 mmol)、1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(172 mg，1.22 mmol)及氟化鉀(189 mg，3.25 mmol)於DMSO (2 mL)中之懸浮液攪拌4小時。用EtOAc稀釋混合物且用鹽水洗滌。經無水Na2SO4乾燥有機相，過濾，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(100 mg，41%)。LCMS ESI (+) m/z 598.0 (M+H)。

【1235】 **步驟C**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯：在90℃下將3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(150 mg，0.25 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(1.30當量，102 mg，0.327 mmol)、磷酸鉀(160 mg，0.75 mmol)及Pd(dtbpf)Cl_2 (16 mg，0.025 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之懸浮液攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，用EtOAc稀釋混合物。用鹽水洗滌有機相。經無水Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=15/1)純化殘餘物，

得到呈固體狀之3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg，40%)。LCMS ESI (+) m/z 783.28 (M+H)。

【1236】 步驟D：製備4-(4-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在0℃下向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-氯-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)喹唑啉-4-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(40 mg，0.051 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.0 mL，13.0 mmol)。添加後，在周圍溫度下攪拌所得混合物1小時。在真空中濃縮混合物且藉由製備型RP-HPLC純化，得到呈固體狀之4-(4-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(11 mg，35%)。LCMS ESI (+) m/z 584.0 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.64 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 2H), 3.26 - 3.29 (m, 2H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.07 - 2.34 (m, 8H), 2.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H)。

合成實例23：合成4-(6-環丙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物200)**



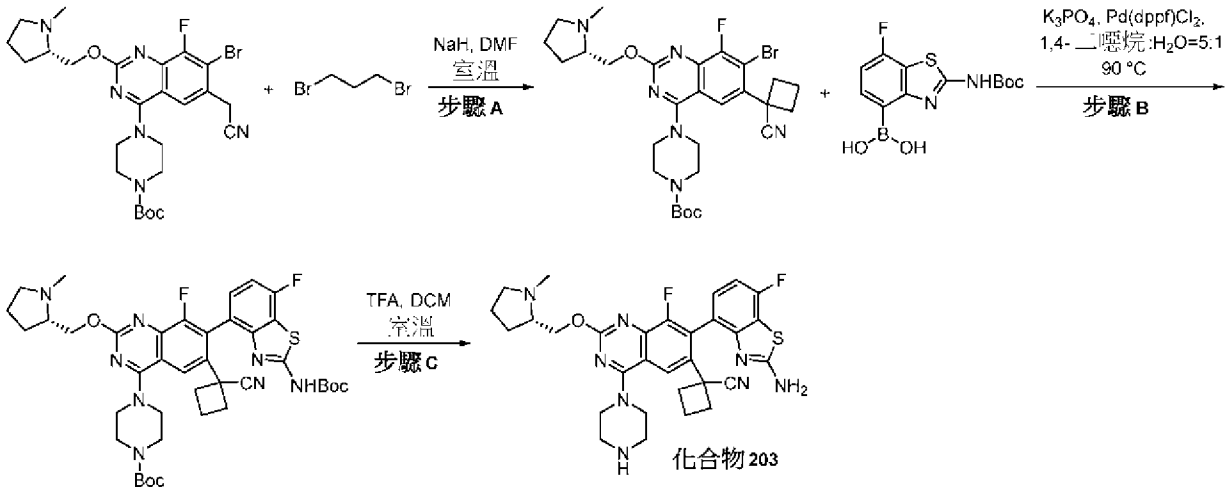
【1237】 **步驟A**：製備(S)-4-(7-溴-6-環丙基-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯。在密封管中添加4-[7-溴-8-氟-6-碘-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.100 g，0.154 mmol)、環丙基硼酸(0.026 g，0.308 mmol)、Pd(dppf)Cl_2DCM複合物(0.011 g，0.015 mmol)，繼而添加甲苯(1.5 mL)及水(0.150 mL)。將混合物用氬氣脫氣，繼而添加K_3PO_4 (0.065 g，0.308 mmol)。在90℃下加熱混合物3小時。向反應混合物中添加乙酸乙酯及水，接著收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在25 g管柱上用DCM至15% MeOH/DCM純化混合物，得到(S)-4-(7-溴-6-環丙基-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.050 g，0.089 mmol，57%)。LCMS ESI (+) m/z 586.13(M+Na)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (s, 1H), 4.59 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.55 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.21 - 1.01 (m, 2H), 0.82 - 0.47 (m, 2H)。

【1238】 **步驟B**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-環丙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向(S)-4-(7-溴-6-環丙基-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.05 g，0.088 mmol)、碳酸銫(0.058 g，0.177 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(0.055 g，0.177 mmol)於1,4-二噁烷(1.3 mL)及水(0.130 mL)中之混合物脫氣，繼而添加Pd(dppf)Cl_2 DCM複合物(0.0097 g，0.0133 mmol)。將反應混合物脫氣且在90℃下加熱1.5小時。用EA-NaCl萃取混合物。收集EA，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在12 g管柱上用DCM至15% MeOH/DCM純化混合物。在24 g管柱上用5% MeOH/DCM至10% MeOH/DCM再次純化該物質，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-環丙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.010 g，15%)，其具有足夠純度以用於下一步驟。LCMS ESI (+) m/z 751.88(M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.89 - 1.65 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 0.86 - 0.45 (m, 4H)。

【1239】 **步驟C**：製備4-(6-環丙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺。向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-環丙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.010 g，0.0133 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加過量TFA。完成後，蒸發

反應混合物，得到呈TFA鹽形式之4-(6-環丙基-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(0.012 g)。LCMS ESI (+) m/z 574.13 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.02 - 0.49 (m, 4H)。

合成實例24：合成1-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-6-基]環丁烷甲腈**(化合物203)**



【1240】 **步驟A**：製備4-[7-溴-6-(1-氰基環丁基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在0℃下向4-[7-溴-6-(氰基甲基)-8-氟-2-[(1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(296 mg，0.53 mmol)於DMF (4.8 mL)中之溶液中依次逐滴添加氫化鈉(48 mg，1.2 mmol，於礦物油中之60%分散液)及1,3-二溴丙烷(0.96 mL，0.48 mmol，0.5M，於DMF中)。添加後，將混合物升溫至周圍溫度且在周圍溫度下攪拌16小時。完成後，將混合物冷卻至0℃且用水(20 mL)稀釋。將殘餘物溶於乙酸乙酯(3 x 20 mL)中，接著用

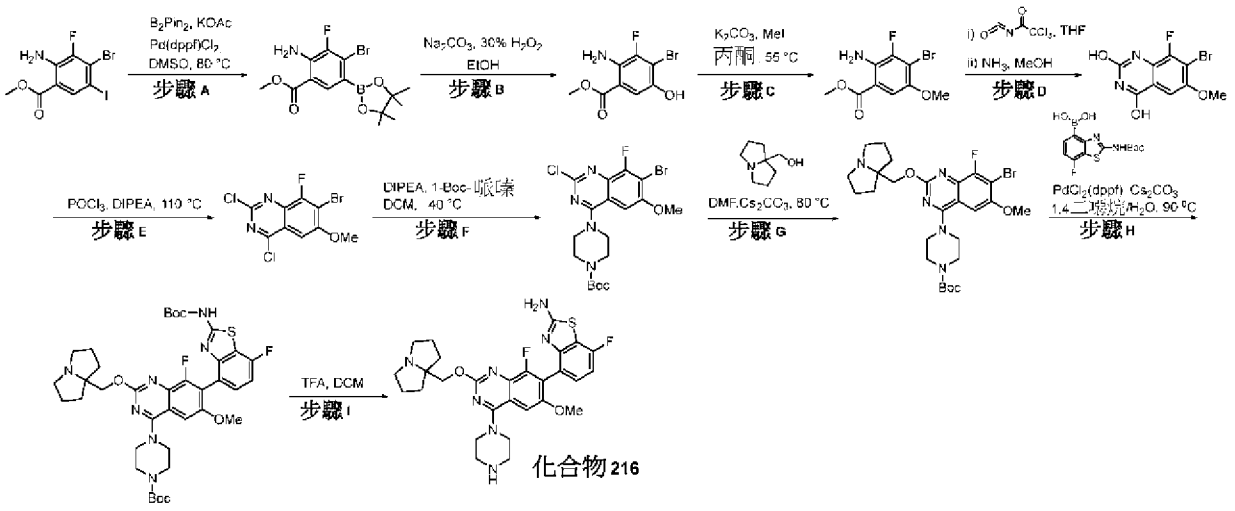
鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠正相層析，用20%甲醇/DCM純化殘餘物，得到呈淺褐色固體狀之4-[7-溴-6-(1-氰基環丁基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(93 mg，32%)。LCMS ESI (+) m/z 625.18 (M+Na)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 4H), 3.63 (dd, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 4H), 3.19 - 2.97 (m, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【1241】 步驟B：製備4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(1-氰基環丁基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向4-[7-溴-6-(1-氰基環丁基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.08 mmol)於1,4-二噁烷/水(5:1，1.1 mL)中之溶液中依次添加磷酸鉀(53 mg，0.25 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(39 mg，0.12 mmol)。將混合物用氬氣吹掃10分鐘，且添加[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (9 mg，0.012 mmol)。將混合物再吹掃5分鐘，接著在90℃下攪拌1小時。完成後，在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠正相層析，用20%甲醇/DCM純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(1-氰基環丁基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(13 mg，20%)。LCMS ESI (+) m/z 791.05 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (q, *J* = 4.7, 4.3 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.6 Hz,

1H), 4.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.38 - 3.13 (m, 1H), 2.79- 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 6H), 2.44 - 2.17 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (s, 9H)。

【1242】 步驟C：製備1-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-6-基]環丁烷甲腈：向4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(1-氰基環丁基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(13 mg，0.02 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.25 mL)，且在周圍溫度下攪拌混合物2小時。完成後，在減壓下濃縮殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之1-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8-氟-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-6-基]環丁烷甲腈(18 mg，定量產率)。LCMS ESI (+) m/z 590.79 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.89 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H)。一個質子與水殘餘峰合併。

合成實例25：合成7-氟-4-(8-氟-6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺(**化合物216**)



【1243】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯：在密封管中，將2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(5.43 g，14.5 mmol)溶解於無水DMSO (54 mL)中。向此攪拌溶液中添加雙(頻哪醇合)二硼(3.87 g，15.2 mmol)及KOAc (4.28 g，43.6 mmol)且用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.59 g，0.73 mmol)且再脫氣10分鐘，將密封管封蓋。將反應混合物直接浸入70℃下預熱之油浴中，且在80℃下加熱14小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰水中。用EtOAc (3 x 100 mL)萃取水層。合併有機層且用水(2 x 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(用5-7% EtOAc/己烷之梯度溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(2.9 g，54%)。MS (ESI+) m/z 374.08 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

【1244】 **步驟B**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-羥基苯甲酸甲酯：隨後在0℃下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.90 g，7.75 mmol)於乙醇(80 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.37 g，12.9 mmol)及過氧化氫(6.30 mL，61.5 mmol)，且將反

應混合物逐漸升溫至室溫並繼續攪拌20小時。將反應混合物在真空中濃縮至一半，且添加水及EtOAc。分離各層，且用EtOAc (2 x 70 mL)進一步萃取水層。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(用20-25% EtOAc/己烷之梯度溶離)純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之所需物質(1.24 g，61%)。MS(ESI+) m/z 263.93 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)。

【1245】 **步驟C**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯：在氬氣下於室溫下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-羥基-苯甲酸甲酯(0.58 g，2.20 mmol)於丙酮(8 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.16 g，6.59 mmol)及碘甲烷(165 μL，2.64 mmol)。將反應混合物加熱至55℃。在55℃下加熱24小時後，過濾反應混合物以移除K_2CO_3並濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/己烷之梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯(0.40 g，66%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

【1246】 **步驟D**：製備4-溴-3-氟-5-甲氧基-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)苯甲酸甲酯。在氬氣下於室溫下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(0.21 g，0.75 mmol)於THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(0.13 mL，1.12 mmol)。1小時後，在真空中濃縮反應混合物且其未經任何純化即用於下一步驟。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。

【1247】 製備7-溴-8-氟-6-甲氧基喹唑啉-2,4-二醇：在室溫下向上

述4-溴-3-氟-5-甲氧基-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)苯甲酸甲酯(0.35 g，0.75 mmol)於甲醇中之攪拌溶液中添加含7 N氨(0.25 mL，1.73 mmol)之甲醇，且在室溫下劇烈攪拌。在添加含7 N氨之甲醇後15分鐘內，白色固體沈澱出。反應持續17小時，接著在真空中濃縮且與甲醇共蒸餾兩次，得到呈白色固體狀之所需粗物質(300 mg，約100%)，其未經任何純化即用於下一步驟。LCMS (ESI+) m/z 288.71 [M+H]。

【1248】 **步驟E**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-甲氧基喹唑啉：在氮氣下將$POCl_3$ (0.97 mL，10.4 mmol)裝入含有7-溴-8-氟-6-甲氧基-喹唑啉-2,4-二醇(0.30 g，1.04 mmol)之圓底燒瓶中且冷卻至0℃。向其中逐滴添加DIPEA (0.36 mL，2.08 mmol)且攪拌10分鐘。接著將反應溫度升至110℃且在此溫度下攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾多次。將此殘餘物再溶解於DCM中，用水洗滌，隨後用飽和NH_4Cl溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(用5% EtOAc/己烷至100% EtOAc溶離)純化粗物質，得到所需物質(200 mg，59%)。LCMS (ESI+) m/z 324.66 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)。

【1249】 **步驟F**：製備4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯。在氬氣下於-40℃下攪拌7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-甲氧基-喹唑啉(0.20 g，0.61 mmol)於DCM (1.2 mL)中之溶液。隨後向其中添加DIPEA (0.32 mL，1.84 mmol)及1-Boc-哌嗪(0.14 mg，0.74 mmol)，且將反應混合物升溫至室溫並攪拌40分鐘。濃縮反應混合物，且藉由矽膠急驟層析，用DCM/甲醇之梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.18 g，62%)。LCMS(ESI+) m/z 497.05 [M+Na]。^{1}HNMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 - 3.60 (m, 8H), 1.50 (s, 9H)。

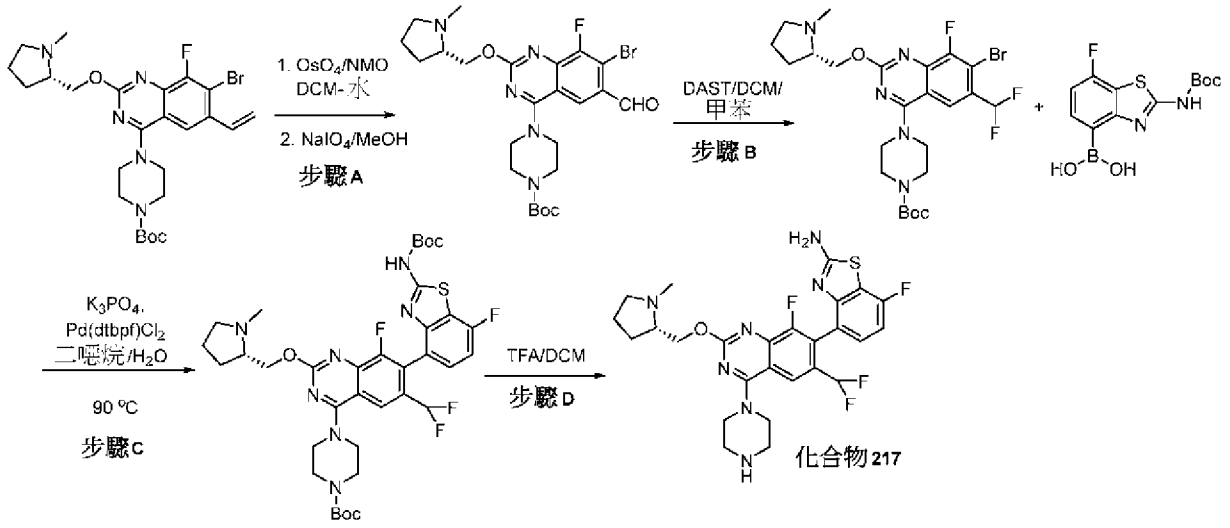
【1250】 **步驟G**：製備4-(7-溴-8-氟-6-甲氧基-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(*5H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-甲氧基-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.15 g，0.32 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之攪拌懸浮液冷卻至0℃。向其中添加1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(0.22 mL，1.58 mmol)及Cs_2CO_3 (205 mg，0.631 mmol)，且將反應混合物加熱至120℃並攪拌48小時。冷卻至周圍溫度後，濃縮反應混合物，且藉由矽膠急驟層析(用60-80% DCM/甲醇之梯度溶離)純化所獲得之殘餘物，得到所需物質(36 mg，20%)。LCMS(ESI+) m/z 581.82 [M+H]及582.76 [M+2+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 - 3.53 (m, 13H, 在3.95 ppm處之OMe峰處於此峰叢中), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.42 (dt, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 2H), 2.36 - 1.90 (m, 6H), 1.49 (m, 9H)。

【1251】 **步驟H**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-6-甲氧基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(*5H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-(7-溴-8-氟-6-甲氧基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(*5H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.069 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌懸浮液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸(43.0 mg，0.14 mmol)、及Cs_2CO_3 (45 mg，0.14 mmol)於水(0.15 mL)中之水溶液。將反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加$Pd(dppf)Cl_2$ (8.44 mg，0.010 mmol)且再次脫氣10分鐘。將反應混合物加熱至90℃持續90分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且用

EtOAc及水稀釋。分離各層，且用EtOAc (2 x 15 mL)進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(用40-50% EtOAc/己烷溶離)純化所得粗物質，得到所需物質(17 mg，32%)。LCMS(ESI+) m/z 767.93 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 - 3.60 (m, 13H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H)。

【1252】 **步驟I**：製備7-氟-4-(8-氟-6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺：在0℃下向4-(7-(2-胺基-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-6-甲氧基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(17 mg，0.022 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.15 mL)，且在室溫下攪拌反應物。在室溫下攪拌2小時後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾多次並在高真空下乾燥，得到呈TFA鹽形式之所需物質(22 mg，棕色液體，定量)。MS(ESI+) m/z 568.25 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 2H; 此等峰之部分與CD_3OD溶劑峰合併), 2.41 - 2.05 (m, 8H)。

合成實例26：合成4-(6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物217**)



【1253】 **步驟A**：製備(S)-4-(7-溴-8-氟-6-甲醯基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在室溫下向(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.20 g，0.36 mmol)於DCM (1.1 mL)及水(0.29 mL)中之混合物中添加催化量之四氧化鋨及NMO (0.085 g，0.723 mmol)。在周圍溫度下攪拌混合物隔夜。添加DCM及水。分離有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾，且在減壓下濃縮。在12 g矽膠管柱上純化所獲得之殘餘物且用DCM至30% MeOH/DCM溶離，得到70 mg二醇中間物。向含二醇中間物(0.070 g，0.011 mmol)之MeOH (2 mL)及水(0.2 mL)中添加過碘酸鈉(0.12 g，0.55 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯萃取反應混合物。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，繼而在12 g矽膠管柱上用DCM至15% MeOH/DCM純化，得到(S)-4-(7-溴-8-氟-6-甲醯基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.020 g，10%)。LCMS ESI (+) 552.03 m/z (M+Na)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.78 - 2.54 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.52 (s, 9H)。

【1254】 **步驟B**：製備(S)-4-(7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向(S)-4-(7-溴-8-氟-6-甲醯基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.090 g，0.158 mmol)於DCM (0.50 mL)中之溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(DAST) (0.063 mL，0.48 mmol)及甲苯(0.50 mL)。在65℃下加熱混合物2小時。冷卻至周圍溫度後，用DCM-水萃取反應物，收集DCM且經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在12 g二氧化矽管柱上用DCM至30% MeOH/DCM純化化合物，得到(S)-4-(7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.040 g，44%)。LCMS ESI (+) 574.3 m/z (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.27 - 2.93 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 - 2.43 (m, 1H), 2.21 (s,1H), 1.96 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

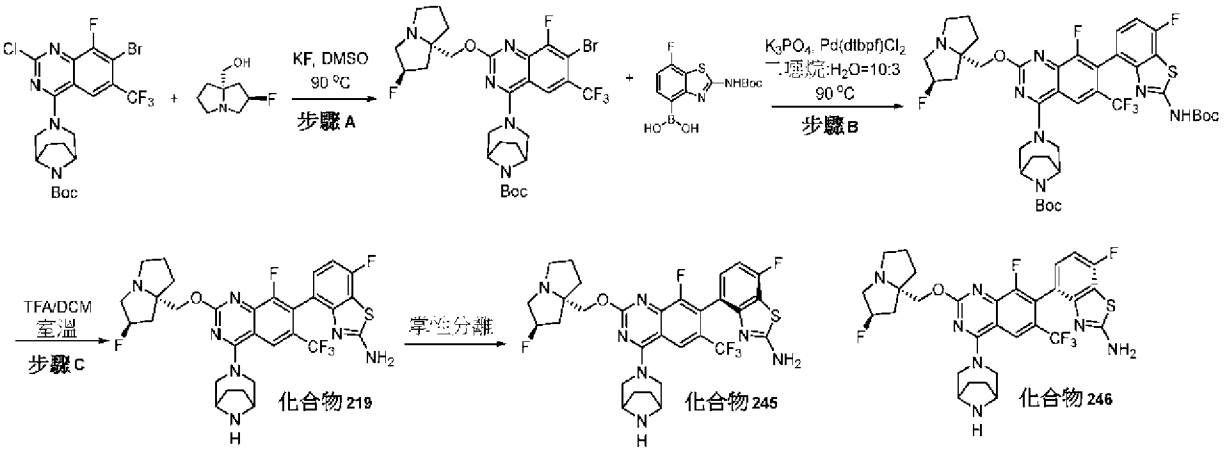
【1255】 **步驟C**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在氬氣下向(S)-4-(7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.04 g，0.069 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(0.043 g，0.14 mmol)及磷酸鉀(0.019 g，0.14 mmol)於1,4-二噁烷(0.90 mL)及水(0.27 mL)中之混合物中添加$Pd(dtbpf)Cl_2$ (0.0069 g，0.010 mmol)，且在90℃下加熱混合物2小時。用乙酸乙酯/水萃取反應混合物。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在25 g金矽膠管柱上用DCM至15% MeOH/DCM純化混合物，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟

苯并[d]噻唑-4-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.018 g，33%)。LCMS ESI (+) 784.35 m/z (M+Na)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 1H), 6.41 (t, J=57 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.36 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.53 (s, 9H)。

【1256】 **步驟D**：製備4-(6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.018 g，0.023 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加過量TFA。完成後，蒸發反應混合物，得到呈TFA鹽形式之4-(6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(0.020 g)。LCMS ESI (+) m/z 562.19 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 54.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 3H)。

合成實例27：合成4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物219**)、4-((S)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧

基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物245**)及4-((R)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物246**)



【1257】 **步驟A**：製備3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(450 mg，0.83 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(159 mg，1.00 mmol)及KF (388 mg，6.67 mmol)。在90℃下攪拌混合物6小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及鹽水。接著分離有機層，且經Na_2SO_4乾燥並過濾，隨後濃縮至乾。藉由矽膠管柱層析，用50% EtOAc/石油醚溶離純化粗產物，得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(245 mg，44%)。LCMS (ES+) m/z 662.2 (M+H)。

【1258】 **步驟B**：製備3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑

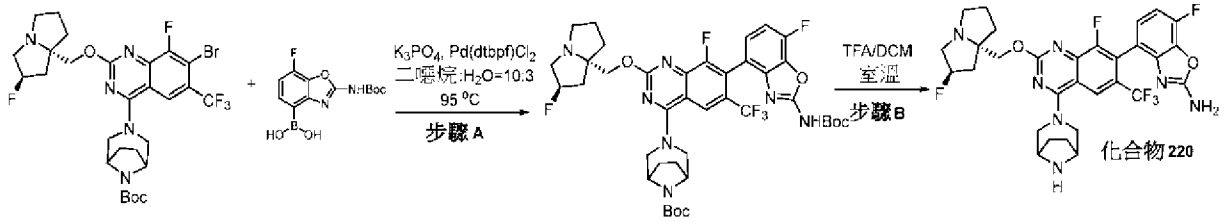
啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，0.060 mmol)於水(0.2 mL)及1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(21 mg，0.066 mmol)、1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(3.9 mg，0.0060 mmol)及磷酸鉀(26 mg，0.12 mmol)。將混合物用氬氣鼓泡1-2分鐘，接著密封。此後，在90℃下攪拌混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機層。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化粗物質，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(44 mg，86%)。LCMS (ES+) m/z 850.3 (M+H)。

【1259】 步驟C：製備4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物219**)、4-((S)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物245**)及4-((R)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物246**)：在周圍溫度下向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧

基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(44 mg，0.052 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL，19.5 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應物。接著藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到粗產物4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(26 mg，75%)。LCMS ESI (+) m/z 650.2 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 6.98 -7.09 (m, 1H), 5.38 - 5.67 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 3H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 3.82 - 4.10 (m, 6H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 5H)。在掌性層析條件(ChiralPak IE 3cmx25cm，5 uM，MeOH:DCM=50:50 (於甲醇中之0.2% 2 mM銨)，25 mL/min)下分離4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(**化合物219**) (133.2 mg)，得到一種阻轉異構體4-((S)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物245**) (41 mg，84% de)，作為第二個峰；LCMS ESI (+) m/z 650.3 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 5.32及5.45 (m, 1H), 4.59 - 4.84 (m, 2H), 4.36 - 4.55 (m, 2H), 3.73 - 3.84 (m, 4H), 3.39 - 3.76 (m, 3H), 3.14 - 3.20 (m, 1H), 1.87-2.25 (m, 10 H)；且得到另一種阻轉異構體 4-((R)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯

并[d]噻唑-2-胺(**化合物246**) (46 mg，98% de)，作為第一個峰。LCMS ESI (+) m/z 650.3 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 6.96 -7.00 (m, 1H), 5.43 and 5.56 (m, 1H), 4.62 - 4.74 (m, 2H), 4.54 - 4.59 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.83 - 3.91 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.87-2.25 (m, 10 H)。

合成實例28：合成4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噁唑-2-胺(**化合物220**)

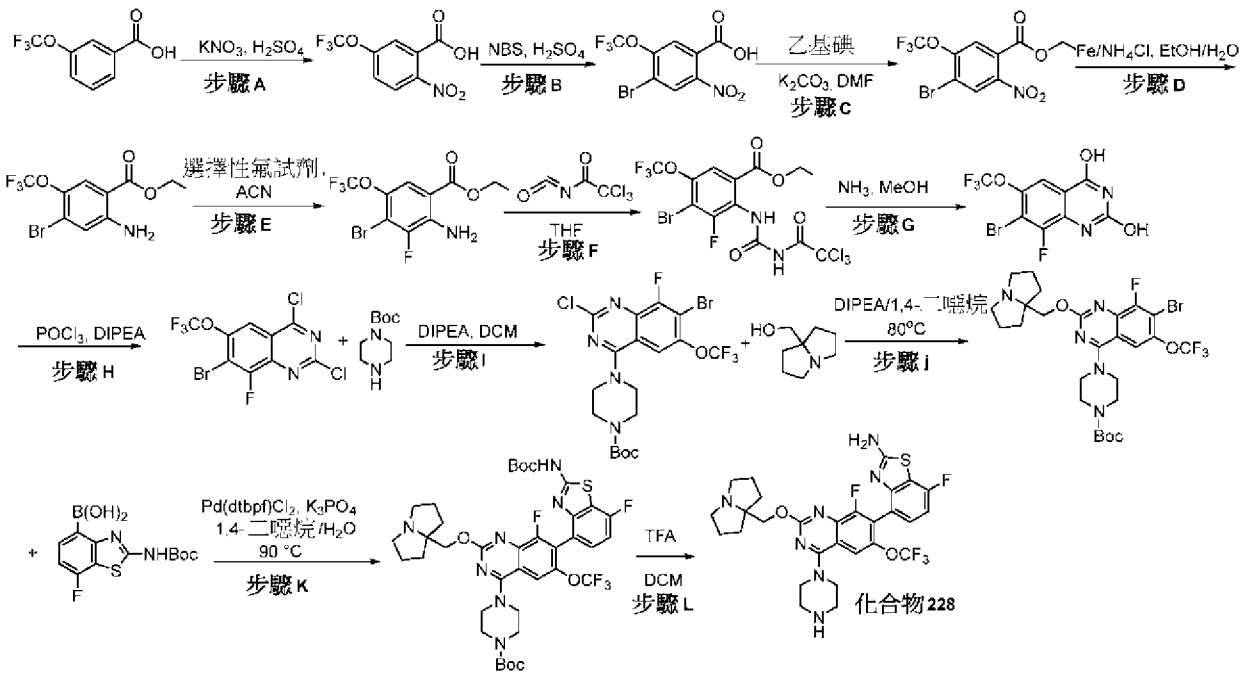


【1260】 步驟A：製備3-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噁唑-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(57 mg，0.086 mmol)於水(0.3 mL)及1,4-二噁烷(1.5 mL)中之混合物中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噁唑-4-基)硼酸(25 mg，0.13 mmol)、1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(5.6 mg，0.0086 mmol)及磷酸鉀(54 mg，0.26 mmol)。將混合物用氬氣鼓泡約1-2分鐘，接著密封。此後，在90℃下攪拌混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機層。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在減壓下濃縮。接

著藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化粗物質，得到3-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噁唑-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(22 mg，35%)。

【1261】 步驟B：製備4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噁唑-2-胺：在周圍溫度下向3-[7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噁唑-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，22 mg，0.0300 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL，19.5 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應物。接著藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噁唑-2-胺(13 mg，65%)。LCMS ESI (+) m/z 634.2 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.05 - 7.12(m, 1H), 6.96 -7.03 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 1H), 4.67 - 4.82 (m, 3H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 3.83 -4.09 (m, 6H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.56 - 2.77 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.23 (m, 5H)。

合成實例29：合成7-氟-4-(8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物228**)



【1262】 **步驟A**：製備2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸：將3-(三氟甲氧基)苯甲酸(30.0 g，146 mmol)於硫酸(300 mL)中之攪拌溶液冷卻至0℃，且逐滴添加溶解於硫酸(180 mL)中之硝酸鉀(44.1 g，437 mmol)。添加後，在周圍溫度下攪拌反應混合物18小時。用冰淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。用己烷濕磨所得固體，得到2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸。LCMS ESI (-) m/z 250.98 (M-H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H)。

【1263】 **步驟B**：製備4-溴-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸：將2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(5.00 g，19.9 mmol)於硫酸(10 mL，187 mmol)中之攪拌溶液加熱至80℃，繼而以10分鐘之時間間隔分3份添加N-溴丁二醯亞胺(3.54 g，19.9 mmol)。添加後，在80℃下攪拌反應混合物2.5小時，且再添加N-溴丁二醯亞胺(1.77 g，9.96 mmol)，且在80℃下再攪拌3小時。冷卻至周圍溫度後，用冰冷水淬滅反應混合物且攪拌15分鐘。藉由

過濾收集所得固體，用水洗滌，且乾燥，得到4-溴-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(2.53 g，38%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H)。

【1264】 **步驟C**：製備4-溴-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯：向4-溴-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(12.0 g，36.4 mmol)於DMF (120 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(15.08 g，109.0 mmol)及乙基碘(3.50 mL，43.6 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物1小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析，用0-100%己烷/乙酸乙酯溶離純化殘餘物，得到4-溴-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(9.10 g，69%)。LCMS ESI (-) m/z 356.99 (M-H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1265】 **步驟D**：製備2-胺基-4-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯：在周圍溫度下向4-溴-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(5.40 g，15.1 mmol)於乙醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加鐵(2.52 g，45.2 mmol)及NH_4Cl飽和溶液(10 mL)。在回流下攪拌反應混合物16小時。將反應物冷卻至周圍溫度後，在減壓下移除溶劑。用乙酸乙酯稀釋混合物且經Celite®過濾。用水洗滌濾液，繼而用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析，用0-100%己烷/乙酸乙酯溶離純化殘餘物，得到2-胺基-4-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(3.60 g，72%)。LCMS ESI (-) m/z 328.05 (M-H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1266】 **步驟E**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯：向2-胺基-4-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(5.00 g，15.2 mmol)於乙腈(12 mL)中之混合物中添加選擇性氟試劑(selectfluor) (8.10 g，22.9 mmol)，且在室溫下攪拌6小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用水洗滌。收集乙酸乙酯，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。在220 g矽膠管柱上藉由用0-15%己烷/乙酸乙酯溶離純化粗物質，得到2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(0.80 g，15%)。LCMS ESI (+) m/z 345.94 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1267】 **步驟F**：製備4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯：向2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(0.80 g，2.31 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(0.41 mL，3.47 mmol)，且在周圍溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除溶劑，用MTBE濕磨，繼而過濾，得到4-溴-3-氟-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]-5-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(1.20 g，97%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1268】 **步驟G**：製備7-溴-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4-二醇：向4-溴-3-氟-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]-5-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(1.20 g，2.31 mmol)於甲醇(1 mL)中之攪拌溶液中添加7 N氨於甲醇中之溶液(0.76 mL，5.30 mmol)，且在周圍溫度下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且與甲醇共蒸餾兩次，繼而與MTBE共蒸餾一次。用MTBE濕磨殘餘物，過濾並乾燥，得到7-溴-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-

2,4-二醇(0.78 g，98%)。LCMS ESI (-) m/z 341.03 (M-H)。1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 7.63 (s, 1H)。

【1269】 **步驟H**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉：在0℃下向7-溴-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4-二醇(162 mg，0.47 mmol)於$POCl_3$ (1.00 mL，10.9 mmol)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.16 mL，0.95 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，接著在110℃下攪拌一小時。冷卻至周圍溫度後，蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且與DCM共蒸餾三次，得到粗產物7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉 (0.50 g，99%)。LCMS ESI (+) m/z 378.82 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H)。

【1270】 **步驟I**：製備4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在-40℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉(0.50 g，1.32 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.69 mL，3.95 mmol)，繼而添加1-Boc哌嗪(0.29 g，1.58 mmol)。添加後，將混合物升溫至周圍溫度且在周圍溫度下攪拌15分鐘。用DCM稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。在矽膠管柱上藉由用0-100%己烷/乙酸乙酯溶離純化粗物質，得到4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，71.72%產率)。LCMS ESI (+) m/z 551.04 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

【1271】 **步驟J**：製備4-(7-溴-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)

甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在10℃下向4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.21 g，0.39 mmol)於1,4-二噁烷(3.2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(0.25 g，0.77 mmol)及1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(0.11 mL，0.77 mmol)於0.3 mL 1,4-二噁烷中之溶液。接著將反應混合物加熱至80℃且攪拌16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。在矽膠管柱上藉由用0-30% DCM/MeOH溶離純化粗物質，得到4-[7-溴-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.095 g，38%)。LCMS ESI (+) m/z 643.31 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 3.30 - 3.08 (m, 2H), 2.84 - 2.60 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

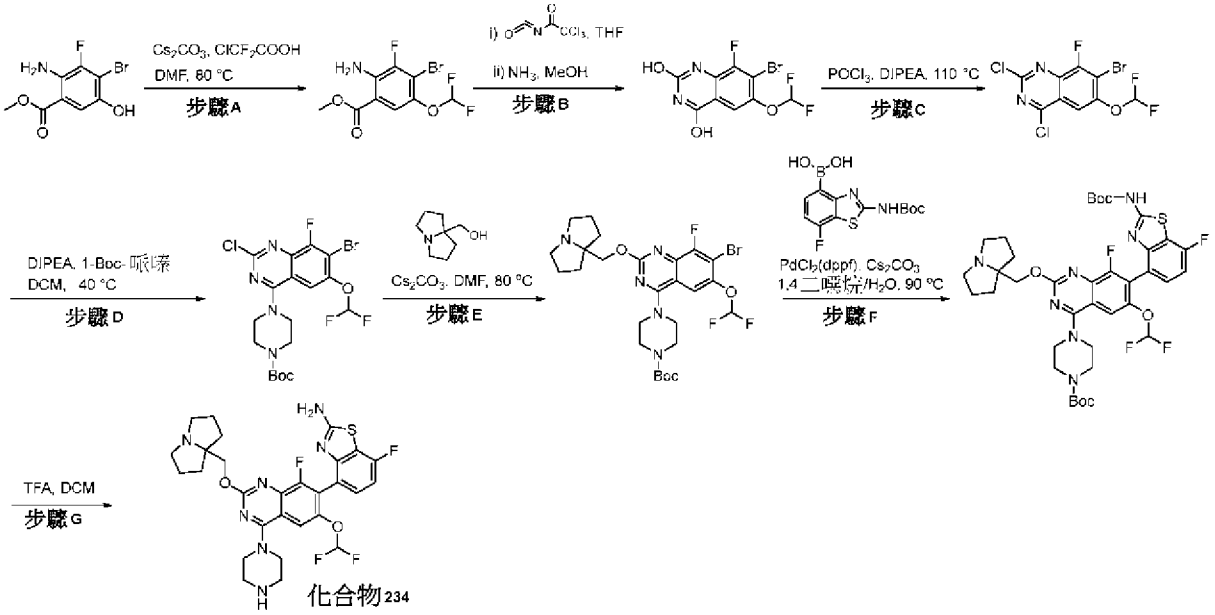
【1272】 **步驟K**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-[7-溴-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.044 g，0.069 mmol)於1,4-二噁烷(0.9 mL)及水(0.27 mL)中之攪拌溶液中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(0.043 g，0.14 mmol)及磷酸鉀(0.019 g，0.14 mmol)。將混合物用氬氣吹掃5分鐘，繼而在周圍溫度下添加1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(0.0068 g，0.010 mmol)。接著在90℃下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層，經Na_2SO_4

乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。在矽膠管柱上藉由用0-30% DCM/MeOH溶離純化粗物質，得到4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.010 g，17%)。LCMS ESI (+) m/z 822.14 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 4H), 3.72 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.49 (s, 9H)。

【1273】 步驟L：製備7-氟-4-(8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺：在周圍溫度下向4-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.010 g，0.012 mmol)於DCM (1mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.085 mL，1.10 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。蒸發溶劑且與DCM共蒸餾多次並在高真空下乾燥，得到7-氟-4-[8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-4-哌嗪-1-基-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-7-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺(0.011 g，96%)。LCMS ESI (+) m/z 622.36 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.20 - 1.91 (m, 8H)。

合成實例30：4-(6-(二氟甲氧基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-

7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(**化合物234**)



【1274】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-5-(二氟甲氧基)-3-氟苯甲酸甲酯：在氬氣氛圍下於室溫下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-羥基-苯甲酸甲酯(0.53 g，2.01 mmol)於DMF (10.6 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (0.196 g，6.02 mmol)，繼而添加氯二氟乙酸(340 μL，4.01 mmol)。在80℃下加熱反應混合物。加熱17小時後，將反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰水及EtOAc中並攪拌5分鐘。接著分離各層，且用EtOAc (2 x 30 mL)進一步萃取水層。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(用14-18% EtOAc/己烷之梯度溶離)純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.26 g，41%)。LRMS (ESI+) m/z 314.14 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dt, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 73.5 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

【1275】 **步驟B**：製備7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉-2,4-二醇：在氬氣下於室溫下向2-胺基-4-溴-5-(二氟甲氧基)-3-氟-苯甲酸甲酯(0.26 g，0.84 mmol)於THF (1.4 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(150 μL，1.26 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，在真空下濃縮反

應混合物，得到白色固體，其未經任何純化即用於進一步之步驟。MS (ESI+) m/z 522.95 [M+Na]。

【1276】 在室溫下向上述4-溴-5-(二氟甲氧基)-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)苯甲酸甲酯(0.42 g，0.84 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌懸浮液中添加含7N NH_3之甲醇(0.27 mL，1.92 mmol)，且在室溫下劇烈攪拌反應混合物17小時。在真空中濃縮反應混合物。將粗物質溶於水/EtOAc中，且用EtOAc (2 x 30 mL)進一步萃取水層。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮，得到粗物質，其未經任何純化即用於下一步驟。LRMS (ESI+) m/z 322.95 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11.62 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H)。

【1277】 **步驟C**：製備7-溴-2,4-二氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉：將$POCl_3$ (1.9 mL，20.5 mmol)添加至含有7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉-2,4-二醇(0.29 g，0.89 mmol)之圓底燒瓶中且冷卻至0℃。在氬氣氛圍下逐滴添加DIPEA (0.31 mL，1.78 mmol)且在0℃下攪拌10分鐘。接著在110℃溫度下攪拌反應物1小時。冷卻至周圍溫度後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾三次，得到淺黃棕色油狀殘餘物。此未經任何進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dt, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 71.3 Hz, 1H)。

【1278】 **步驟D**：製備4-[7-溴-2-氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在氬氣下於-40℃下冷卻7-溴-2,4-二氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉(0.32 g，0.88 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液。隨後向其中添加1-Boc-哌嗪(0.20 g，1.06 mmol)及DIPEA (0.46 mL，2.65 mmol)。接著在無任何外部加熱下在相同冷卻浴中持續反應15分鐘。用

DCM稀釋反應混合物且用水(1 x 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(用40-45% EtOAc/己烷之梯度溶離)純化粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(340 mg，75%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 72.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.29 (m, 8H), 1.50 (s, 9H)。

【1279】 **步驟E**：製備4-(7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：將4-[7-溴-2-氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(130 mg，0.254 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌懸浮液冷卻至0℃，隨後添加1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(141 μL，1.02 mmol)及Cs_2CO_3 (166 mg，0.508 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物48小時。冷卻至周圍溫度後，在真空中濃縮反應混合物以移除溶劑且添加水/EtOAc。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(用20-30% DCM/甲醇之梯度溶離)純化所得粗物質，得到4-(7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(23 mg，15%)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, *J* = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.23 (dt, *J* = 10.7, 5.3, 4.8 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.92 (p, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.71 (dt, *J* = 12.4, 7.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。

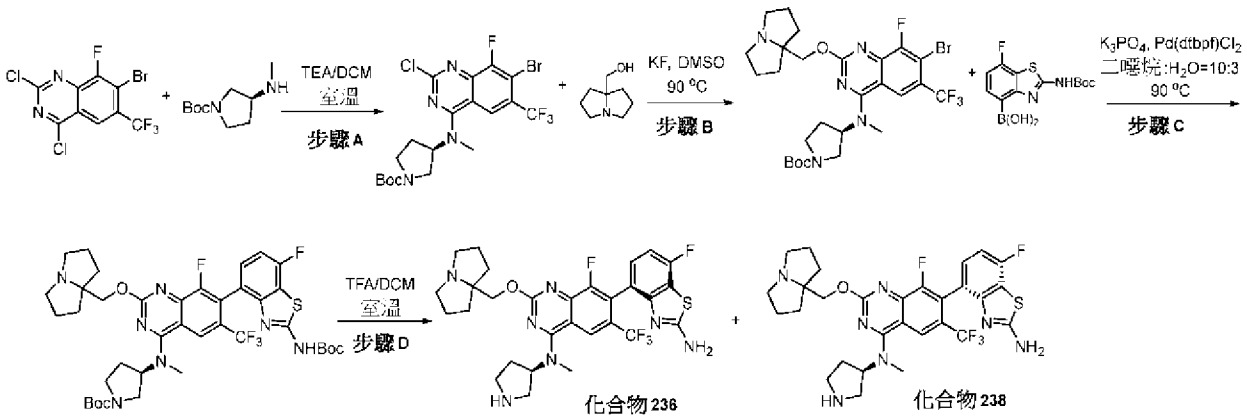
【1280】 **步驟F**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-(7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-((四

氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(14 mg，0.023 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌懸浮液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸(14.2 mg，0.045 mmol)、及Cs_2CO_3 (14.8 mg，0.045 mmol)於水(0.15 mL)中之水溶液。將反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加Pd(dppf)Cl_2 (2.8 mg，0.0034 mmol)且再次脫氣10分鐘。將反應混合物加熱至90℃持續90分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且用水/EtOAc稀釋。分離各層，且用EtOAc (2 x 15 mL)進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(用45-50% EtOAc/己烷溶離)純化所得粗物質，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(6.0 mg，33%)。LCMS(ESI+) m/z 804.00 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 76.5, 70.8 Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (br s, 4H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.51 - 1.90 (m, 10H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (s, 9H)。

【1281】 **步驟G**：製備4-(6-(二氟甲氧基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺：在室溫下向4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.7 mg，0.007 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.27 mL，3.55 mmol)，且在室溫下攪拌反應物。在室溫下攪拌2小時後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾三次並在高真空下乾

燥。用乙醚濕磨所獲得之產物且乾燥隔夜，得到呈TFA鹽形式之4-(6-(二氟甲氧基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(3.8 mg，57%)。LCMS (ESI+) m/z 604.14 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 76.4, 70.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.11 (br s, 4H), 3.70 (dd, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 3.49 (br s, 4H), 3.19 (m, 2H, 此等峰之部分合併於CD_3OD殘餘峰中), 2.40 - 1.99 (m, 8H)。

合成實例31：合成7-氟-4-((S)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物236**)及7-氟-4-((R)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物238**)



【1282】 **步驟A**：製備(3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00 g，2.75 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (1.1 mL，8.24 mmol)及(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(605 mg，3.02 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。將反應混合物在

真空下濃縮至乾。藉由矽膠管柱層析，用25% EtOAc/石油醚溶離純化粗產物，得到(3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.01g，69%)。

【1283】 **步驟B**：製備(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向(3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.28 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(120 mg，0.85 mmol)及KF (132 mg，2.27 mmol)。在90℃下攪拌混合物3小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及水。分離有機層，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=20:1)純化粗產物，得到(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(104 mg，57%)。LCMS (ES+) m/z 632.2 (M+H)。

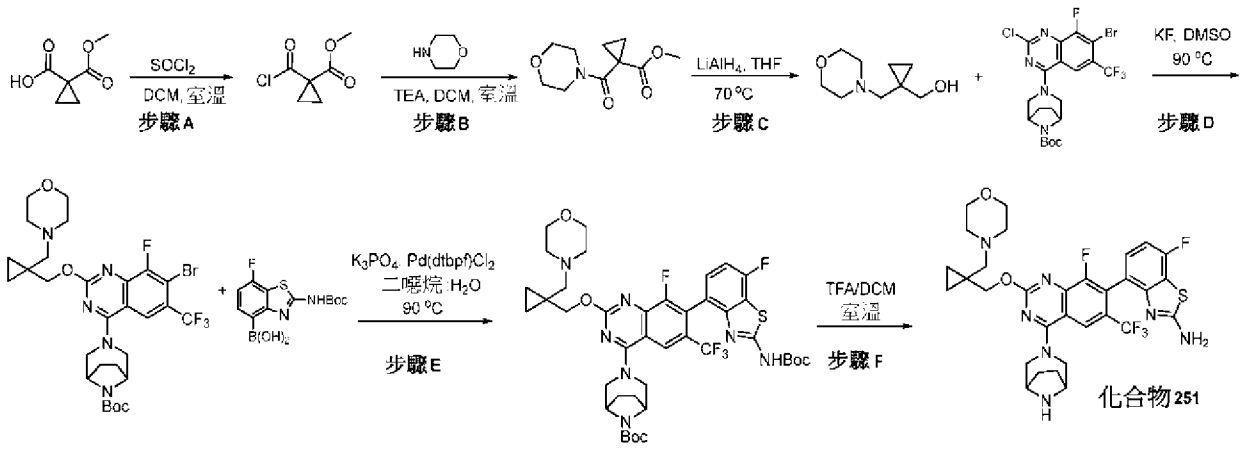
【1284】 **步驟C**：製備(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(104 mg，0.16 mmol)於水(0.4 mL)及1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(56 mg，0.18 mmol)、1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(11 mg，0.016 mmol)及磷酸鉀(70 mg，0.33 mmol)。將混合物用氬氣鼓泡約1-2分鐘，接著密封。此後，在90℃下攪

拌混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機層。接著分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化粗物質，得到產物(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(65 mg，48%)。LCMS (ES+) m/z 820.3 (M+H)。

【1285】 **步驟D**：製備7-氟-4-((S)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物236**)及7-氟-4-((R)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物238**)：在周圍溫度下向(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20 mg，0.024 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL，19.5 mmol)，且在此溫度下攪拌混合物2小時。在真空下移除溶劑，且藉由製備型RP-HPLC純化殘餘物。將離開管柱之第一種化合物鑑定為一種阻轉異構體7-氟-4-((S)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物236**) (3.0 mg，19%)。LCMS (ES+) m/z 620.3 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.80 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.30-2.46

(m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H)。將離開管柱之第二種化合物鑑定為另一種阻轉異構體7-氟-4-((R)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物238**) (3.6 mg，23%)。LCMS (ES+) m/z 620.3 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 3H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.08 - 2.47 (m, 10H)。

合成實例32：合成4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物251**)



【1286】 **步驟A**：製備1-(氯羰基)環丙烷-1-甲酸甲酯：在0℃下向1-甲氧羰基環丙烷甲酸(200 mg，1.39 mmol)於DCM (3 mL)及DMF (3滴)中之溶液中添加$SOCl_2$ (539 mg，3.47 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應物1.5小時且在減壓下濃縮反應物，得到1-(氯羰基)環丙烷-1-甲酸甲酯，其直接用於下一步驟。

【1287】 **步驟B**：製備1-(嗎啉-4-羰基)環丙烷-1-甲酸甲酯：在0℃下向嗎啉(98 mg，1.12 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加含1-氯羰

基環丙烷甲酸甲酯(182 mg，1.12 mmol)之DCM (2 mL)及Et_3N (341 mg，3.37 mmol)。添加後，將混合物升溫至周圍溫度且在周圍溫度下攪拌1小時。添加水。分離有機物，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到1-(嗎啉-4-羰基)環丙烷-1-甲酸甲酯(193 mg)。LCMS (ES+) m/z 214.1 (M+H)。

【1288】 **步驟C**：製備(1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲醇：在-20℃下向1-(嗎啉-4-羰基)環丙烷甲酸甲酯(193 mg，0.91 mmol)於THF (6 mL)中之混合物中添加$LiAlH_4$ (85.9 mg，2.26 mmol)。添加後，在70℃下攪拌混合物5小時。冷卻至周圍溫度後，向反應物中緩慢添加水、NaOH (15%)及水。藉由過濾移除固體，用乙酸乙酯洗滌。分離有機物，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲醇(106 mg，0.62 mmol)。LCMS (ES+) m/z 172.13 (M+H)。

【1289】 在周圍溫度下向(3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.28 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(120 mg，0.85 mmol)及KF (132 mg，2.27 mmol)。在90℃下攪拌混合物3小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及水。分離有機物，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=20:1)純化粗產物，得到(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(104 mg，57%)。LCMS (ES+) m/z 632.2 (M+H)。

【1290】 **步驟D**：製備(1R,5S)-3-(7-溴-8-氟-2-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

酸三級丁酯：在Ar下於90℃下將[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲醇(38 mg，0.22 mmol)、(1R,5S)-3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.19 mmol)、KF (86 mg，1.48 mmol)於DMSO中之混合物攪拌3小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及水。分離有機物，用鹽水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (100% EtOAc)純化粗產物，得到(1R,5S)-3-[7-溴-8-氟-2-[[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg，43%)。LCMS (ES+) m/z 674.19 (M+H)。

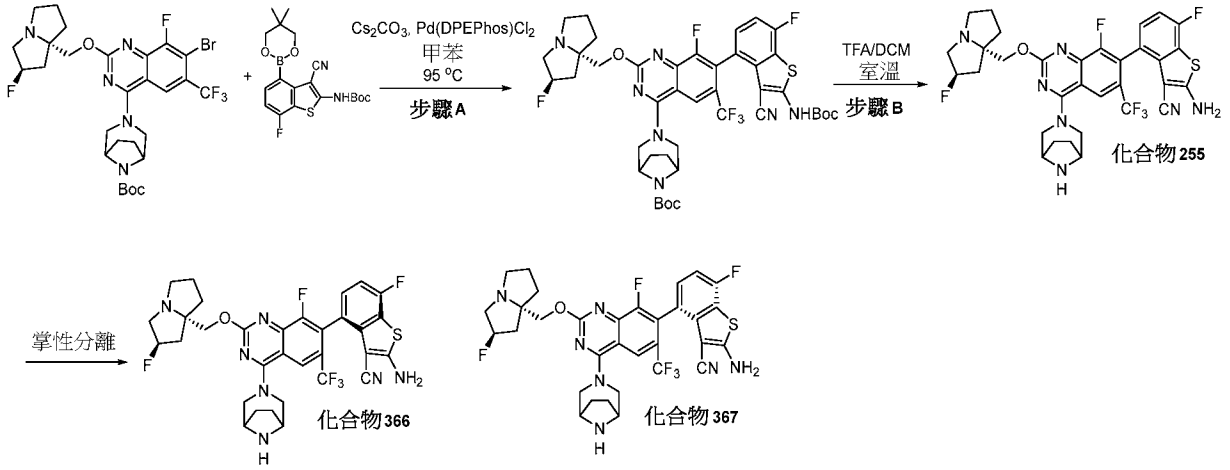
【1291】 **步驟E**：製備(1R,5S)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在Ar下於90℃下將(1R,5S)-3-[7-溴-8-氟-2-[[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(55 mg，0.081 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(25 mg，0.081 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (4.2 mg，0.0065 mmol)、K_3PO_4 (69 mg，0.33 mmol)於1,4-二噁烷(1mL)/水(0.30 mL)中之混合物攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (1:1-己烷/EtOAc)純化粗物質，得到(1R,5S)-3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(30 mg，43%)。LCMS

(ES+) m/z 862.33 (M+H)。

【1292】**步驟F**：製備4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在周圍溫度下向(1R,5S)-3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(30 mg，0.035 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.50 mL)。在周圍溫度下攪拌混合物2小時。濃縮反應物且藉由製備型RP-HPLC純化，得到4-[4-[(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟-2-[[1-(嗎啉代甲基)環丙基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(14 mg，58%)。LCMS (ES+) m/z 662.23 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.0 (t, J＝8.72Hz, 1H), 4.69 (t, J＝11.84 Hz, 2H), 4.48 (q, J＝11.96 Hz, 49.08 Hz, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.70-3.96 (m,6H), 3.36 (d, J=13.64Hz, 26.76 Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 4H), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H)。

合成實例33：合成4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物255**)、4-((S)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物366**)及4-((R)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹

唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物367**)



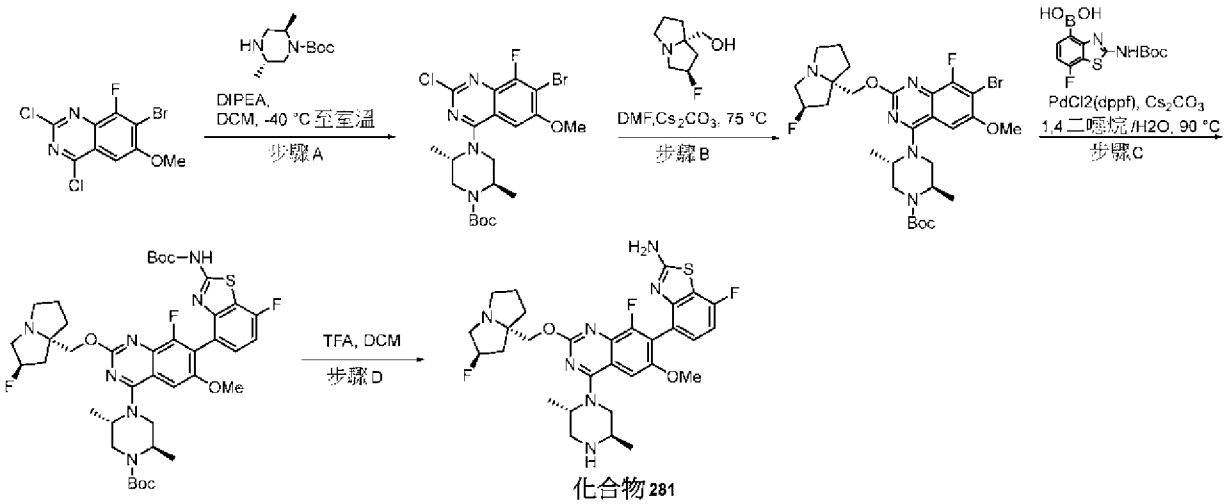
【1293】 **步驟A**：製備(1R,5S)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在氮氣下於室溫下向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，0.076 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(46 mg，0.11 mmol)、碳酸銫(61 mg，0.19 mmol)及$DPEPhosPdCl_2$ (8.1 mg，0.011 mmol)。在95℃下攪拌混合物1小時。冷卻至周圍溫度後，添加純化水，用乙酸乙酯萃取三次，用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化所獲得之殘餘物，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(48 mg，72%)。

【1294】 **步驟B**：製備4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-

基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物255**)、4-((S)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物366**)及4-((R)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物367**)：在室溫下向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(58 mg，0.066 mmol)於DCM (3mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.5 mL，19.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將混合物在真空下濃縮至乾，且藉由製備型RP-HPLC純化殘餘物，得到2-胺基-4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(22 mg，47%)。LCMS ESI (+) m/z 674.21 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.64-4.83 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H)。在掌性層析條件{ChiralPak IH 3cmx25cm，5 um，CO2:[IPA:DCM=2:1 (於甲醇中之0.2% 2 mM銨)]，80 mL/min}下分離4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(**化合物255**) (50.6 mg)。將離

開管柱之第一種化合物鑑定為一種阻轉異構體4-((S)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物366**) (11.6 mg，99.8% de)；LCMS ESI (+) m/z 674.3 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.0Hz, 1H), 5.36 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.11-2.42 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 5H)；將離開管柱之第二種化合物鑑定為另一種阻轉異構體4-((R)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物367**) (13.7 mg，99.4% de)。LCMS ESI (+) m/z 674.3 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.02(t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33(d, J = 53.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.25(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.21-3.45 (m, 3H), 2.95-3.14 (m, 1H), 2.12-2.48 (m, 3H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 5H)。

合成實例34：合成4-(4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物281**)



化合物281

【1295】 **步驟A**：製備(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在氬氣下於-40℃下攪拌7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-甲氧基-喹唑啉(460 mg，1.41 mmol)於DCM (4.6 mL)中之溶液。隨後向其中添加DIPEA (0.74 mL，4.23 mmol)及(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(363 mg，1.69 mmol)，且使反應混合物逐漸升溫至室溫。攪拌3小時後，在真空下濃縮反應混合物，且藉由矽膠急驟層析(用30-35% EtOAc/己烷溶離)純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之所需產物(248 mg，35%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.25 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 4H; 其為4.03 ppm處之二重峰與3.99 ppm處之單峰的混合物), 3.78 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 3.47 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【1296】 **步驟B**：製備(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在密封管中，在室溫下向(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(248 mg，0.49 mmol)於DMF (3.2mL)中之攪拌溶液中添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-

7a(5*H*)-基)甲醇(157 mg，0.99 mmol)及Cs_2CO_3 (321 mg，0.985 mmol)，且在75℃下加熱反應混合物。加熱36小時後，將反應混合物冷卻至室溫且添加水/EtOAc。分離各層，且用EtOAc (2 x 20 mL)進一步萃取水層。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(在5-7% MeOH/DCM中溶離)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(64 mg，21%產率)。LRMS (ESI+) m/z [M+H] 626.44及[M+2+H] 628.40。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.18 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.98 -1.90 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

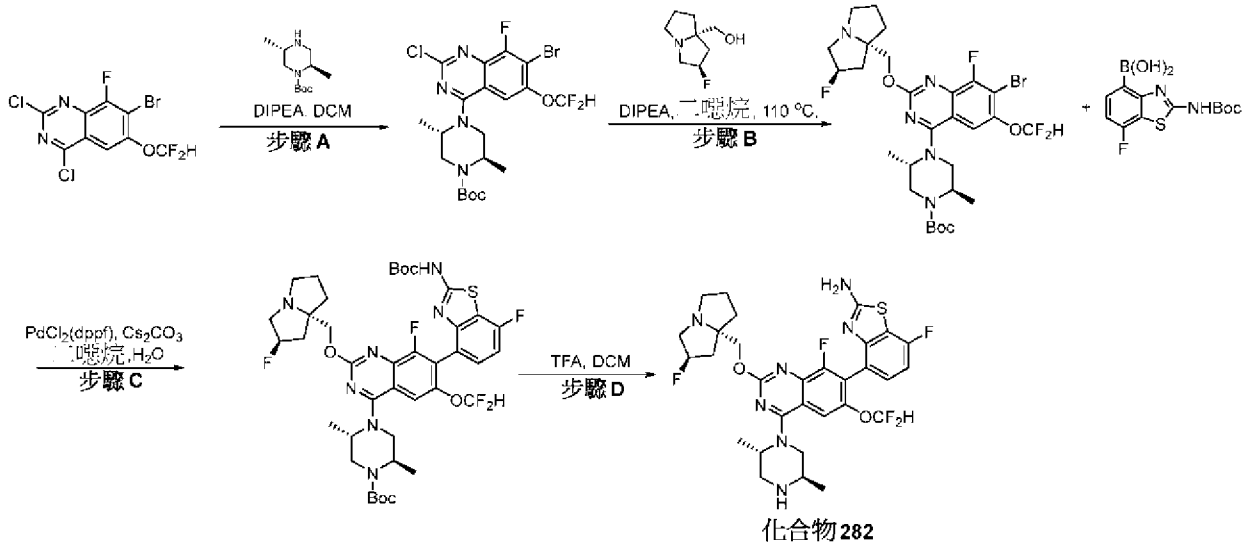
【1297】 **步驟C**：製備(2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(63 mg，0.101 mmol)於1,4-二噁烷(1.5mL)中之攪拌懸浮液中添加(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸(63 mg，0.201 mmol)、及Cs_2CO_3 (66 mg，0.201 mmol)於水(0.15 mL)中之水溶液。將反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (12 mg，0.0151 mmol)且再次脫氣10分鐘。將反應混合物加熱至90℃持續90分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且用水/EtOAc稀釋。分離各層，且用EtOAc (2 x 15 mL)進一步萃取

水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(用60-68% EtOAc/己烷溶離)純化所得粗物質，得到標題化合物(50 mg，61%產率)。LRMS (ESI+) m/z 814.58 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (td, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.42 - 4.58 (br s, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 31.3, 13.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.36 - 3.09 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.08 (m, 3H), 1.98 - 1.74 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 9H), 1.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 9H), 1.37- 1.21 (m, 6H)。

【1298】 **步驟D**：製備4-(4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在室溫下向(2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(51 mg，0.0627 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌3小時後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾三次。將所獲得之產物用乙醚濕磨兩次，傾析，且在高真空下乾燥，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(57 mg，95%產率)。LCMS (ESI+) m/z 614.35 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.13- 3.73 (m, 8H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.46 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 3H), 1.41

(dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 3H)。

合成實例35：4-(6-(二氟甲氧基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(**化合物282**)



化合物282

【1299】 **步驟A**：製備(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-2-氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在氬氣下於-40℃下冷卻7-溴-2,4-二氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉(0.24 g，0.7 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。隨後向其中添加(2*R*,5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(171 mg，0.80 mmol)及DIPEA (0.35 mL，2.0 mmol)。接著在無任何外部加熱下在相同冷卻浴中持續反應15分鐘。用DCM (10 mL)稀釋反應混合物且用水(1 x 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用0-45% EtOAc/己烷作為溶離液純化粗物質，得到呈白色固體狀之(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-2-氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(223 mg，62%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 72.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57-4.37 (brs, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 1H),

1.52 (s, 9H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【1300】 **步驟B**：製備(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯：隨後添加(2*R*,5*S*)-4-[7-溴-2-氯-6-(二氟甲氧基)-8-氟-喹唑啉-4-基]-2,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸酯(25 mg，0.0463 mmol)、[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(15 mg，0.093 mmol)及DIPEA (0.0081 mL，0.046 mmol)之攪拌懸浮液。將反應混合物加熱至110℃持續70小時。加熱70小時後，在真空中濃縮反應混合物以移除溶劑且添加水/EtOAc。用 EtOAc (2 x 30 mL)及水(1 x 20 mL)進一步萃取水層。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析，使用20-30% DCM/甲醇作為溶離液純化所得粗物質，得到(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(10 mg，33%)。LCMS (ESI+): 662.29 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 6.58 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 55.57Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (brs, 1H) 4.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

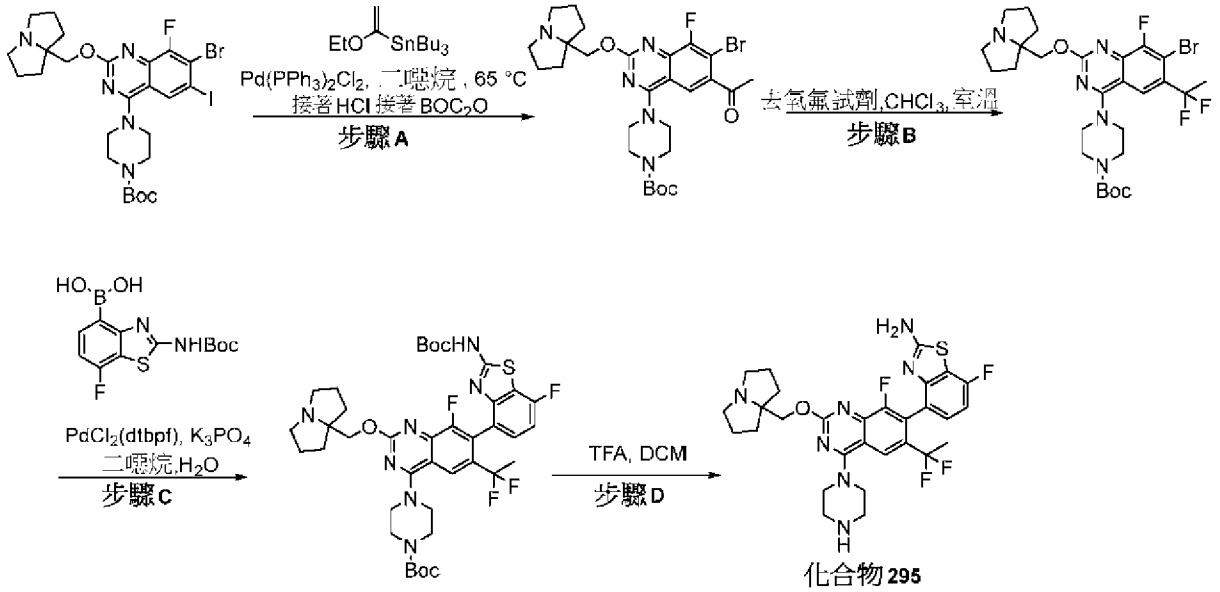
【1301】 **步驟C**：製備(2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯：(2*R*,5*S*)-4-(7-溴-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-

7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(80 mg，0.12 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(75 mg，0.24 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 ml)及水(0.15 ml)中之混合物。將混合物用氬氣脫氣，繼而添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(15 mg，0.018 mmol)。將混合物用氬氣脫氣且在90℃下加熱2小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮所得混合物，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析，使用0-30% MeOH/DCM作為溶離液純化，得到呈棕色膠狀之(2*R*,5*S*)- 4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(58 mg，56%)。LCMS (ESI+): 850.54 [M+H]。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 10.3, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.08 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 53.8 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.26 - 3.92 (m, 4H), 3.75 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.02-2.92 (s, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 18H), 1.38 (dd, *J* = 11.1, 6.5 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 3H)。

【1302】 **步驟D**：製備4-(6-(二氟甲氧基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在室溫下向(2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(二氟甲氧基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.2 mg，0.0061 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加

TFA (2 mL，9.09 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。在室溫下攪拌2小時後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾三次並在高真空下乾燥。用乙醚濕磨所獲得之產物且乾燥隔夜，得到呈TFA鹽形式之4-(6-(二氟甲氧基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(6.9 mg，97%)。LCMS (ESI+): 650.4。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 6.60 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 8H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, *J* = 17.6, 8.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.51 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 3H)。

合成實例36：4-(6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物295**)



【1303】 **步驟A**：製備4-(6-乙醯基-7-溴-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在65℃下將1-乙氧基乙烯基三正丁基錫(0.40 mL，1.18 mmol)、4-(7-溴-8-氟-6-碘-2-((四

氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.40 g，0.59 mmol)、雙三苯基膦 氯化鈀(42 mg，0.060 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液攪拌5小時(藉由MS確認產物)。完成後，向溶液中添加HCl (9 mL)，在25℃下攪拌3小時。接著在真空下濃縮溶劑。用水溶解殘餘物，且用碳酸鉀將所得溶液之pH調整至pH = 9。添加二碳酸二-三級丁酯且在25℃下攪拌溶液2小時。反應完成後，用EtOAc萃取溶液，且經硫酸鈉乾燥有機層並在真空下濃縮。藉由管柱層析，使用0-10% MeOH/DCM作為溶離液純化所獲得之殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-(6-乙醯基-7-溴-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.16 g，46%)。LCMS (ESI+): 592.24 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.21 (dt, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 5H), 2.10 (dt, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【1304】 **步驟B**：製備4-(7-溴-6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：在0℃下向4-(6-乙醯基-7-溴-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.16 g，0.26 mmol)於氯仿(2mL)中之溶液中添加三氟化[雙(2-甲氧基乙基)胺基]硫(0.48 mL，2.63 mmol)。在室溫下攪拌混合物48小時。用水(2 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc水萃取，收集EtOAc，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在4 g管柱上使用0至10% MeOH/DCM作為溶離液純化混合物，得到呈無色膠狀之4-(7-溴-6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-

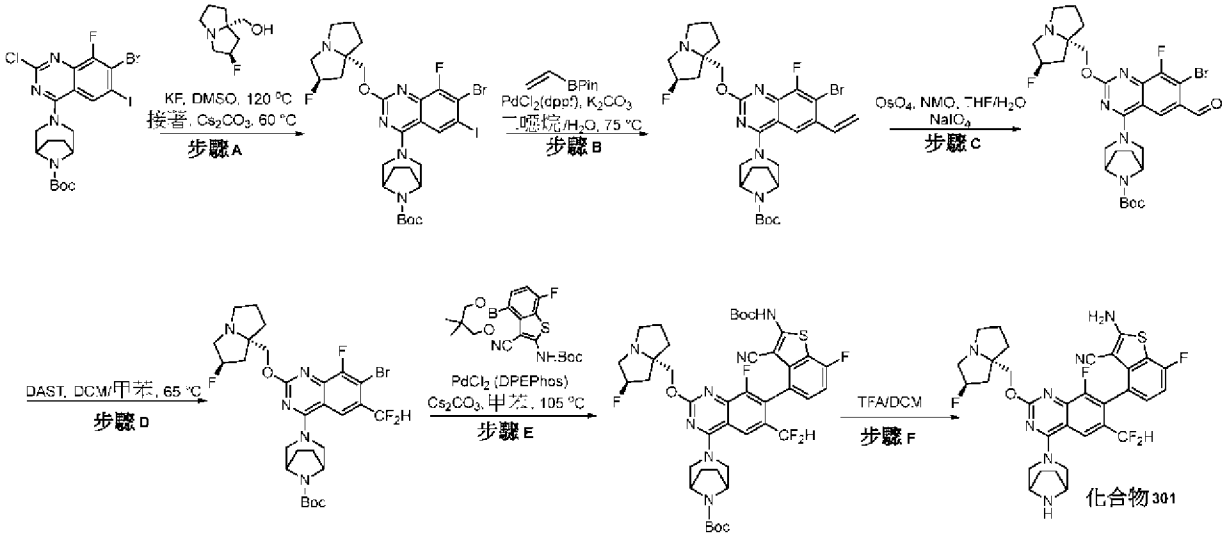
1-甲酸三級丁酯(55 mg，34%)。LCMS (ESI+): 614.28 [M+H]。^{1}H NMR (301 MHz, CD_3OD) δ 8.13 - 7.95 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.77 - 3.60 (m, 6H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.06 (m, 11H), 1.51 (s, 9H)。

【1305】 **步驟C**：製備4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯：向4-(7-溴-6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(55 mg，0.090 mmol)於1,4-二噁烷(2 ml)及水(0.3 ml)中之混合物中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(56 mg，0.18 mmol)。將混合物用氬氣脫氣，繼而添加1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(8.8 mg，0.013 mmol)。將所得溶液再次用氬氣脫氣且在90℃下加熱4小時。冷卻至周圍溫度後，在減壓下濃縮所得混合物，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠12 g管柱層析，使用0-50% MeOH/DCM作為溶離液純化，得到4-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(25 mg，35%)。LCMS (ESI+): 802.57 [M+H]。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 30.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.70-3.59 (m, 5H), 3.28 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.11 (td, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 3H), 1.98 - 1.63 (m, 8H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 18H)。

【1306】 **步驟D**：製備4-(6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-

胺：在0℃下向4-(7-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(25 mg，0.031 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL，9.09 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。蒸發反應混合物且與DCM共蒸發，得到呈TFA鹽形式之4-(6-(1,1-二氟乙基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(0.032 g，99%)。LCMS (ESI+): 602.34。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, *J* = 21.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.69 (dq, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (dddt, *J* = 43.6, 18.7, 12.0, 5.6 Hz, 8H), 1.66 (dd, *J* = 19.3, 18.1 Hz, 3H)。

合成實例37：4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈**(化合物301)**



【1307】**步驟A**：製備3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

酸三級丁酯：在120℃下將3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，0.17 mmol)及氟化鉀(194 mg，3.35 mmol)於DMSO (3.0 mL)中之溶液攪拌18小時。接著將其冷卻至室溫且添加[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(40 mg，0.251 mmol)，繼而添加碳酸銫(164 mg，0.50 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將其用飽和NH_4Cl溶液洗滌，用EtOAc (50 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機層，濃縮得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析(40 g)，使用MeOH/DCM (0-20%)作為溶離液純化，得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(62 mg，51%)。LCMS ESI (+) 720.3 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, cdcl$_3$) δ 8.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 3H), 4.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 3.06 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.06 (m, 6H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【1308】 **步驟B**：製備3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-乙烯基-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(165 mg，0.23 mmol)、碳酸鉀(63 mg，0.46 mmol)於水(0.40 mL)及1,4-二噁烷(4.0 mL)中之溶液。將混合物用氮氣脫氣5分鐘，繼而添加1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷復合物(17 mg，0.023 mmol)。將混合物用氮氣再脫氣5分鐘且添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-

1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.058 mL，0.34 mmol)。將反應混合物加熱至75℃且將其攪拌4小時。用EtOAc-NaCl萃取反應混合物。收集EtOAc，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發。藉由矽膠管柱層析(40 g)，使用MeOH/DCM (0-10%)純化混合物，得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-乙烯基-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，84%)。LCMS ESI (+) m/z 620.29 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 17.3, 0.9 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 4H), 4.22 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 4H), 2.96 (td, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 5H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.50 (s, 9H)。

【1309】 **步驟C**：製備3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-甲醯基-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-乙烯基-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.19 mmol)於THF (4.0 mL)及水(1.0 mL)中之混合物中添加四氧化鋨(0.0018 mL，0.0058 mmol)，繼而添加4-甲基嗎啉N-氧化物(45 mg，0.39 mmol)。2小時(完成)後，將過碘酸鈉(62 mg，0.29 mmol)添加至反應物中且攪拌2小時。反應完成(形成懸浮液)後，將其用水、鹽水洗滌且用EtOAc (60 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機層，濃縮得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析(24 g)，使用MeOH/DCM (0-10%)作為溶離液純化，得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-甲醯基-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮

雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(80 mg，66%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.26 (dt, *J* = 55.5, 2.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 4H), 4.24 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.96 (td, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 5H), 1.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。

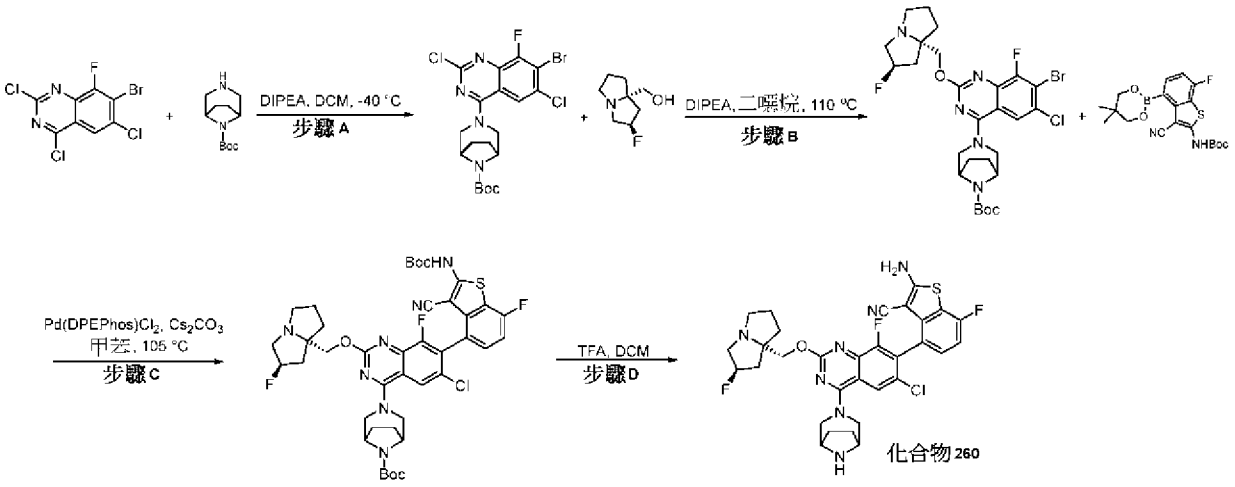
【1310】 **步驟D**：製備3-[7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：向3-(7-溴-8-氟-6-甲醯基-2-甲氧基-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯;(2R,8S)-2-氟-8-甲基-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪(90 mg，0.14 mmol)於DCM (1.0 mL)及甲苯(1.0 mL)中之溶液中添加DAST (0.06 mL，0.42 mmol)。在65℃下加熱混合物3小時。用EtOAc萃取反應物，收集EtOAc，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發。藉由矽膠管柱層析(24 g)，使用MeOH/DCM (0-10%)作為溶離液純化混合物，得到3-[7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(35 mg，38%)。LCMS ESI (+) m/z 644.43 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 53.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (s, 4H), 4.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.60 (bs, 2H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.98 (td, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 5H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【1311】 **步驟E**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下將3-[7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(18 mg，0.028 mmol)、N-[3-氰基-7-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-4-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(17 mg，0.042 mmol)及碳酸銫(23 mg，0.0698 mmol)於甲苯(1.0 mL)中之溶液噴射20分鐘。接著添加二氯雙(二苯基膦基苯基)醚鈀(II) (3.0 mg，0.0042 mmol)且用氮氣噴射5分鐘，在105℃下攪拌16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土過濾，用EtOAc沖洗。在減壓下蒸發濾液，得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析(12 g)，使用MeOH/DCM (0-20%)作為溶離液純化，得到作為含脫溴化合物之不可分離混合物的3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(11 mg)。LCMS ESI (+) m/z 856.52 (M+H)。

【1312】 **步驟F**：製備2-胺基-4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：在室溫下向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(11 mg，0.013mmol)於DCM (1.0mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.50 mL，6.49 mmol)且攪拌2小時。接著將其在減壓

下濃縮，得到殘餘物，將其藉由逆相層析，使用ACN/水作為溶離液純化，得到2-胺基-4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(3.4 mg，26%)。LCMS ESI (+) m/z 656.32 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H), 1.97 (s, 4H)。

合成實例38：4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈**(化合物260)**



【1313】**步驟A**：製備3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在氬氣下於-40℃下攪拌7-溴-2,4,6-三氯-8-氟-喹唑啉(660 mg，2.00 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。隨後向其中添加DIPEA (1.0 mL，5.99 mmol)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(509 mg，2.40 mmol)且在-40℃下攪拌30分鐘。反應

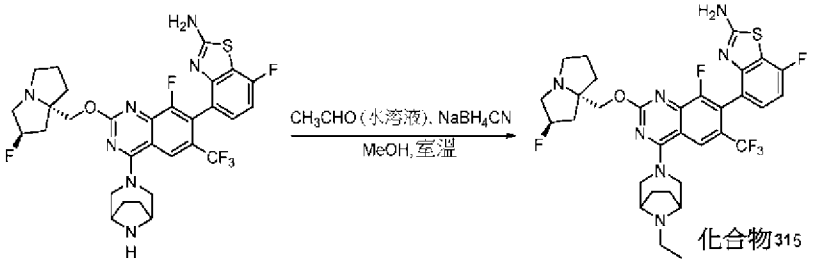
完成後，將其用飽和NH_4Cl溶液洗滌，用EtOAc (50 mL)萃取。用鹽水進一步洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱(40 g)層析，使用EtOAc/己烷(0-50%)作為溶離液純化，得到3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(380 mg，37%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.25 (m, 4H), 3.87 - 3.40 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【1314】 **步驟B**：製備3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-[[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：將3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(380 mg，0.75 mmol)、[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(179 mg，1.13 mmol)及DIPEA (0.39 mL，2.25 mmol)於1,4-二噁烷(6.0 mL)中之溶液加熱至120℃持續3天。接著將其用飽和NH_4Cl溶液(20 mL)洗滌，繼而用鹽水洗滌。用EtOAc (50 mL)萃取有機層。乾燥(Na_2SO_4)有機層，濃縮得到粗殘餘物，將其藉由急驟管柱層析(40 g)，用MeOH/DCM (0-20%)溶離進行純化。將所需級分在真空中濃縮至乾，得到3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-[[(2R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(100 mg，21%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 4H), 4.21 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

【1315】 **步驟C**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下將3-[7-溴-6-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(50 mg，0.079 mmol)、N-[3-氰基-7-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-4-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(48 mg，0.20 mmol)及碳酸銫(65 mg，0.20 mmol)於甲苯(2.50 mL)中之溶液噴射20分鐘。接著添加二氯雙(二苯基膦基苯基)醚鈀(II) (8.50 mg，0.012 mmol)且再噴射5分鐘。接著在105℃下攪拌反應混合物16小時。此後，將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，用EtOAc沖洗。在減壓下蒸發濾液得到粗殘餘物，將其藉由急驟矽膠管柱層析(24 g)，使用EtOAc/己烷(0-100%)，繼而使用MeOH/DCM (0-10%)作為溶離液純化，得到所需物質以及脫氯化合物。藉由逆相層析(24 g)，使用ACN/0.1% HCOOH緩衝液(5-95%)作為溶離液再次純化所獲得之物質，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(16 mg，24%)。LCMS ESI (+) m/z 840.48 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2C(O)$) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 54.1 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 21.0, 12.4 Hz, 2H), 3.33 - 3.11 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 7H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H)。

【1316】 **步驟D**：製備4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在室溫下向3-[7-[2-(三级丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(15 mg，0.018 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.50 mL，6.44 mmol)且攪拌2小時。接著將其在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其用乙醚濕磨，繼而用DCM濕磨並乾燥，得到2-胺基-4-[6-氯-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(12 mg，68%)。LCMS ESI (+) m/z 640.35 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 5H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 5H)。

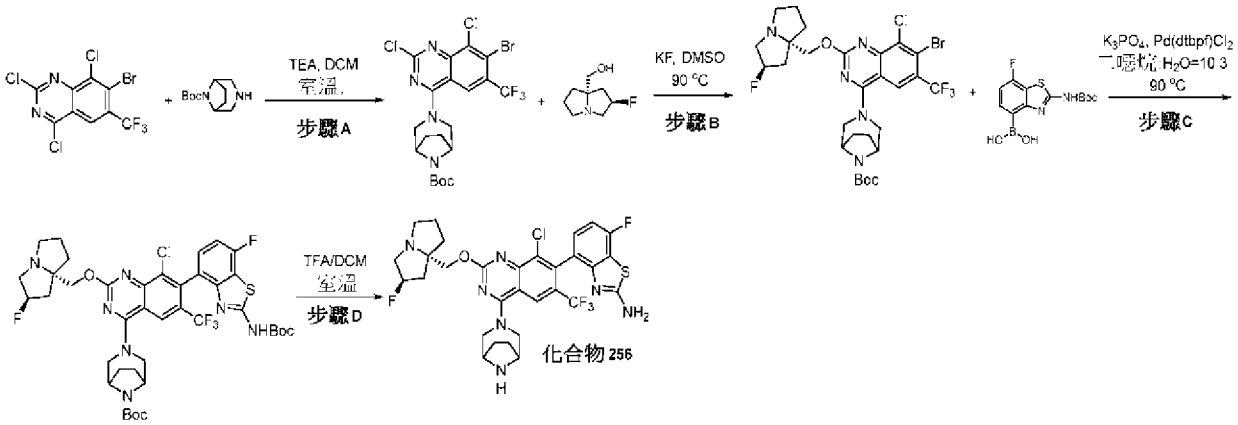
合成實例39：合成4-(4-((1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噁唑-2-胺(**化合物315**)



【1317】 製備-(4-((1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)

喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺：在周圍溫度下向4-[4-[(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(30 mg)於甲醇(1 mL)中之混合物中添加乙醛(水溶液) (0.15 mL，2.66 mmol)且攪拌1小時，接著添加$NaBH_3CN$ (7.3 mg，0.115 mmol)且在周圍溫度下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應物且藉由製備型RP-HPLC純化殘餘物，得到4-[4-[(1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(4.6 mg，29%)。LCMS ESI (+) m/z 678.24 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 3H), 4.64-4.75 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 2H), 2.08-2.50 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 3H)。

合成實例40：合成4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物256)**



【1318】 **步驟A**：製備(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下向7-溴-

2,4,8-三氯-6-(三氟甲基)喹唑啉(150 mg，0.39 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(84 mg，0.39 mmol)及三乙胺(0.16 mL，1.18 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL)中，且用水、飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物並乾燥(MgSO4)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (25% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到3-[7-溴-2,8-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(78 mg，35%)。

【1319】 **步驟B**：製備3-[7-溴-8-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-2,8-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(78 mg，0.14 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(27 mg，0.17 mmol)及KF (65 mg，1.13 mmol)。在90℃下攪拌混合物3小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及鹽水。接著分離有機物，且經Na_2SO_4乾燥，過濾，隨後濃縮至乾。藉由製備型TLC (EtOAc)純化粗產物，得到3-[7-溴-8-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，62%)。LCMS (ES+) m/z 678.2 (M+H)。

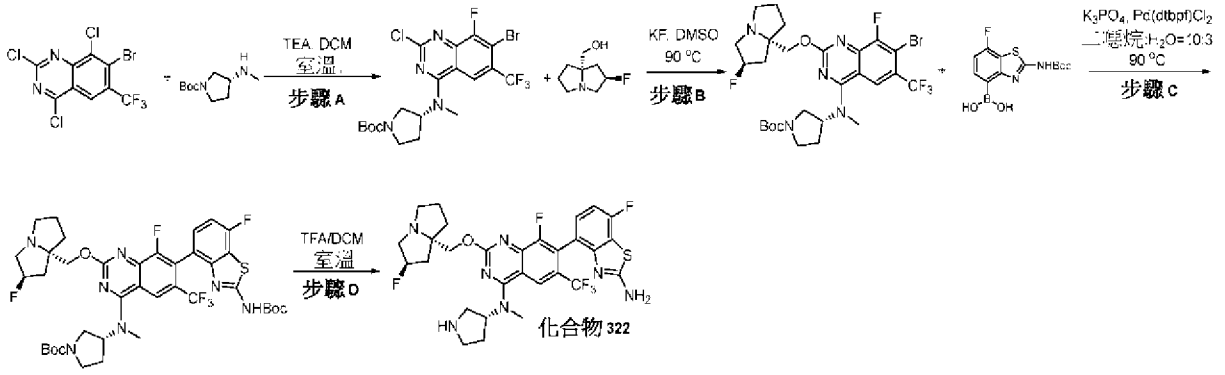
【1320】 **步驟C**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在Ar下於90℃下將3-[7-溴-8-氯-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-

8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(60 mg，0.088 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(36 mg，0.12 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (5.8 mg，0.0089 mmol)、K_3PO_4 (38 mg，0.18 mmol)於1,4-二噁烷(1mL)/水(0.20 mL)中之混合物攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (25% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(40 mg，52%產率)。LCMS (ES+) m/z 866.2 (M+H)。

【1321】 步驟D：製備4-[8-氯-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺：在周圍溫度下向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，45 mg，0.0518 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL，19.5 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應物。接著藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到4-[8-氯-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺(5.3 mg，14%)。LCMS ESI (+) m/z 666.3 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz,

1H), 5.56(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.85-4.10 (m, 5H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 2H), 2.30-2.52 (m, 3H), 1.83-2.23 (m, 5H)。

合成實例41：合成7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**化合物322**)



【1322】**步驟A**：製備(R)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(150 mg，0.41 mmol)於DCM (1.5 mL)中之混合物中添加(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(91 mg，0.453 mmol)及三乙胺(0.17 mL，1.24 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL)中，且用水、飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物並乾燥(MgSO4)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (25% EtOAc/石油醚)純化粗物質，得到(R)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉- 4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(88 mg，44%)。

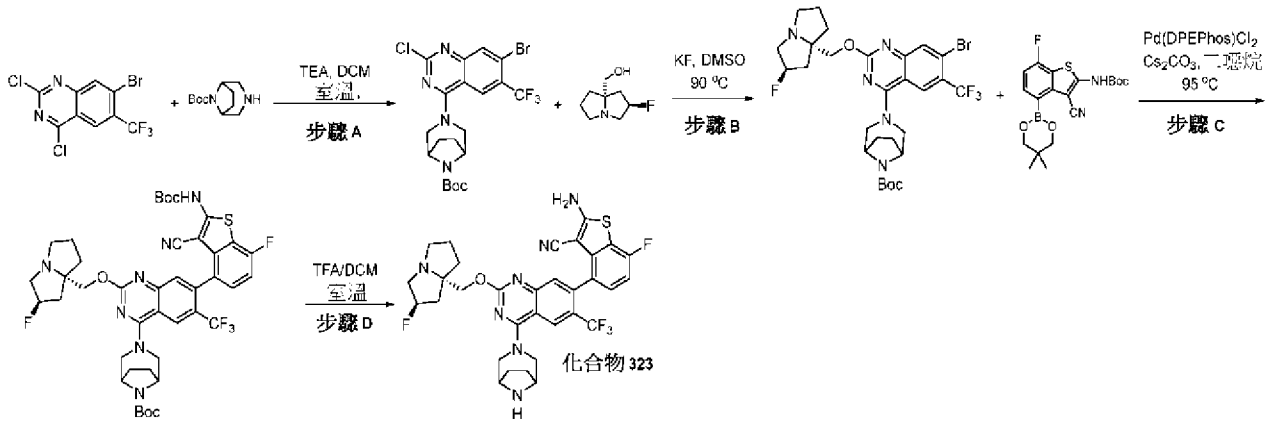
【1323】**步驟B**：製備(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向(3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-

(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.095 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(23 mg，0.14 mmol)及KF (44 mg，0.76 mmol)。在90℃下攪拌混合物4小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及鹽水。接著分離有機物，且經Na_2SO_4乾燥，過濾，隨後濃縮至乾。藉由製備型TLC (EtOAc)純化粗產物，得到(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(25 mg，40%)。LCMS (ES+) m/z 651.2 (M+H)。

【1324】 步驟C：製備(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在Ar下於90℃下將(3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，0.12 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(38 mg，0.12 mmol)、K_3PO_4 (26 mg，0.12 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (8.0 mg，0.012 mmol)於1,4-二噁烷(1mL)/水(0.20 mL)中之混合物攪拌2小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化粗物質，得到(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg)。

【1325】 **步驟D**：製備7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(3R)-吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺：在周圍溫度下向(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(44 mg，0.053 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL，19.5 mmol)，且在此溫度下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應物。接著藉由製備型RP-HPLC純化所獲得之殘餘物，得到7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(3R)-吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-1,3-苯并噻唑-2-胺(26 mg，76%)。LCMS ESI (+) m/z 638.3 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ LCMS m/z [M+1]: 638.3。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 3.81-4.06 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.52-2.77 (m, 3H), 2.26-2.49 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 1H)。

合成實例42：合成4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈**(化合物323)**



【1326】 **步驟A**：製備(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下將7-溴-2,4-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉(800 mg，2.31 mmol)、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(539 mg，2.54 mmol)、DIEA (12.7 mL，6.93 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液攪拌2小時。用水淬滅反應混合物且用DCM萃取，用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化產物，得到(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(710 mg，59%產率)。LCMS ESI (+) m/z 521.0 (M+H)。

【1327】 **步驟B**：製備(1R,5S)-3-(7-溴-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在90℃下將3-[7-溴-8-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(710 mg，1.36 mmol)、((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(325 mg，2.04 mmol)及KF (631 mg，10.88 mmol)於DMSO (4 mL)中之溶液攪拌4小時。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯及鹽水。接著分離有機物，且經Na_2SO_4乾燥，過濾，隨後濃縮至乾。藉由製備型TLC純化粗產物，得到(1R,5S)-3-(7-溴-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(580 mg，66%)。LCMS (ES+) m/z 644.2 (M+H)。

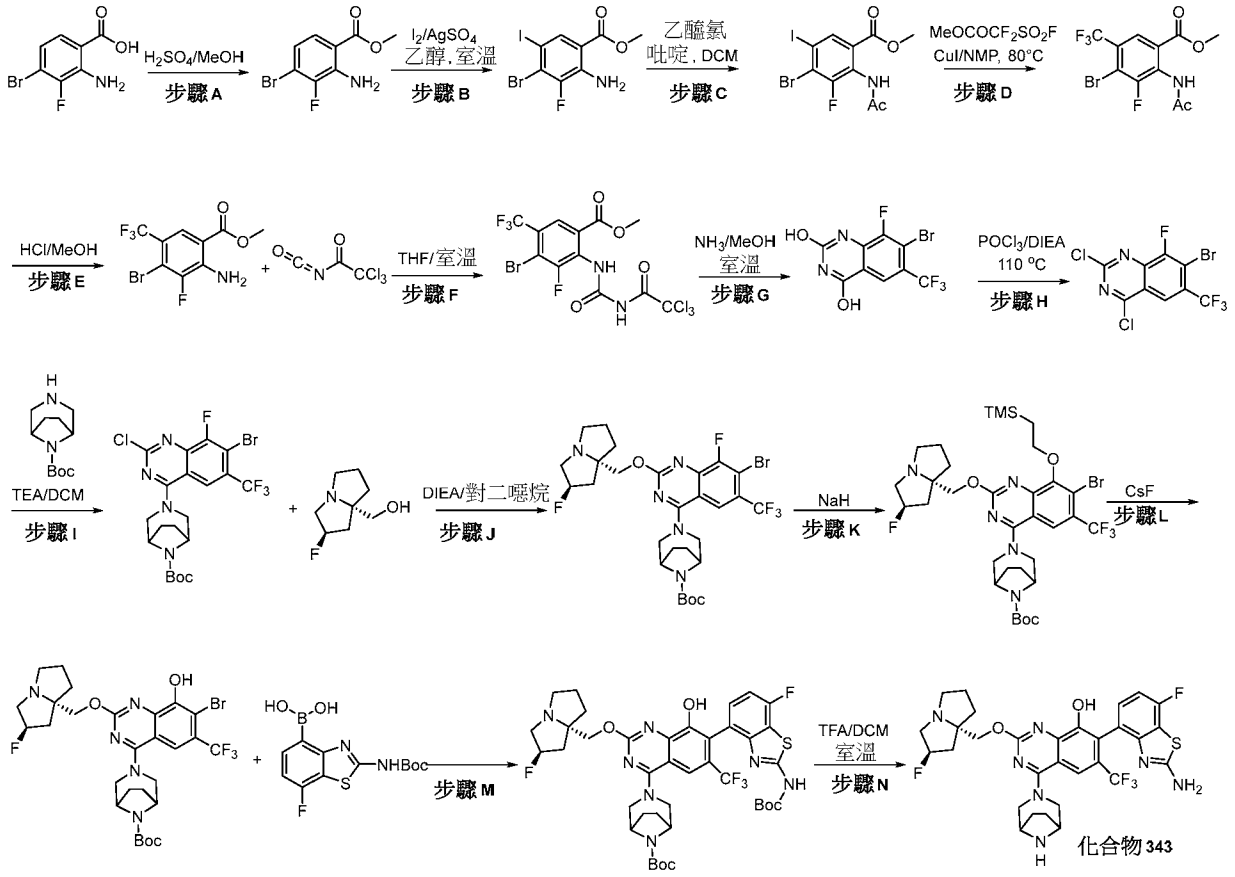
【1328】 **步驟C**：製備3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-

(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在90℃下將(1R,5S)-3-(7-溴-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(420 mg，0.65 mmol)、(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(656.5 mg，1.63 mmol)、Cs_3CO_3 (423 mg，1.3 mmol)及Pd(DPEPhos)Cl_2 (92.9 mg，0.13 mmol)於二噁烷(16 mL)中之溶液攪拌16小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由矽膠層析純化粗物質，得到3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(430 mg，77%)。LCMS (ES+) m/z 856.3 (M+H)。

【1329】**步驟D**：製備4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在室溫下將3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(430 mg，0.50 mmol)於DCM/TFA (4 mL/1 mL)中之溶液攪拌2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由製備型RP-HPLC純化，得到4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(330 mg，66%)。LCMS ESI (+) m/z 656.3 (M+H)。

^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.85-4.01 (m, 5H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 5H)。

合成實例43：合成7-(2-胺基-7-氟并[d]噻唑-4-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-8-醇(**化合物343**)



【1330】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-苯甲酸甲酯：在30℃下向2-胺基-4-溴-3-氟-苯甲酸(1.00當量，420.00 g，1795 mmol)於甲醇(4 L)中之攪拌溶液中逐滴添加H_2SO_4 (8.68當量，800 mL，15584 mmol)。將所得混合物加熱至100℃持續5小時。蒸發溶劑，且向殘餘物中添加水。過濾固體，將濾餅溶解於DCM中，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，且用

Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，且在真空下濃縮，得到呈固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟-苯甲酸甲酯(400 g，1532 mmol，85%產率)。LCMS ESI (+) m/z 248 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【1331】 **步驟B**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯：向碘(1.40當量，573.43 g，2258 mmol)及硫酸銀(0.850當量，427.38 g，1371 mmol)於乙醇(15 L)中之混合物中添加2-胺基-4-溴-3-氟-苯甲酸甲酯(1.00當量，400.00 g，1613 mmol)，且在周圍溫度下攪拌所得混合物45分鐘。濾出固體且用DCM洗滌，且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用10%硫代硫酸鈉溶液、鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥所得有機溶液，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(550.00 g，89%產率)。LCMS ESI (+) m/z 374 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【1332】 **步驟C**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯：在0℃下將2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(1.00當量，430.00 g，1150 mmol)及吡啶(3.00當量，272.52 g，3450 mmol)溶解於DCM (5 L)中。添加乙醯氯(1.20當量，109.01 g，1380 mmol)，且將反應物升溫至周圍溫度並在此溫度下攪拌2小時。將反應混合物用1N鹽酸洗滌至pH < 7，接著用飽和碳酸氫鈉洗滌至pH > 8，用水及鹽水洗滌有機相，乾燥且在真空下濃縮，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(480.00 g，95%產率)。LCMS ESI (+) m/z 416 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

【1333】 **步驟D**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯：在周圍溫度下向2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(1.00當量，150.00 g，346 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(5.00當量，332.32 g，1731 mmol)於NMP (2L)中之攪拌溶液中添加CuI (2.50當量，164.82 g，865 mmol)，且在80℃下攪拌所得混合物3小時。一旦冷卻至周圍溫度，即用水淬滅混合物，過濾，用乙酸乙酯萃取濾液。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，濃縮，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%至50%)作為溶離液純化粗物質，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(100.00 g，69%產率)。LCMS ESI (+) m/z 358 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

【1334】 **步驟E**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯：在60℃下將含2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.00當量，200.00 g，559 mmol)之3M HCl於甲醇(2000 mL)中之混合物加熱2小時。一旦冷卻至周圍溫度，向溶劑中添加飽和$NaHCO_3$直至pH > 7，且用乙酸乙酯萃取粗產物。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到呈油狀之2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(165.00 g，79%產率)。LCMS ESI (+) m/z 316 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

【1335】 **步驟F**：製備4-溴-3-氟-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯：在周圍溫度下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.00當量，150.00 g，475 mmol)於THF (2200 mL)中之混合物中添加2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(1.50當量，133.13 g，712

mmol)。15分鐘後，蒸發反應混合物，得到呈固體狀之4-溴-3-氟-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(250.00 g，421 mmol，88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 503 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【1336】 **步驟G**：製備7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇：在周圍溫度下向4-溴-3-氟-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.00當量，200.00 g，396 mmol)於甲醇(2000 mL)中之溶液中添加含NH_3之CH_3OH (7M) (4.00當量，200 mL，1586 mmol)，且在周圍溫度下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物，得到固體。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(30%至100%)作為溶離液純化粗產物，得到呈固體狀之7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇(90.00 g，60.39%產率)。LCMS ESI (+) m/z 327.0 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 2H), 7.98 (s, 1H)。

【1337】 **步驟H**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉：在0℃下向氧氯化磷(23.5當量，200 mL，2157 mmol)及DIEA (5.00當量，60 g，459 mmol)之攪拌溶液中添加7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇(1.00當量，30.00 g，91.7 mmol)。添加後，在110℃下攪拌所得混合物1小時。一旦冷卻降至周圍溫度，即蒸發混合物且與氯仿共蒸發，得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(150.00 g粗物質，89%產率)，其按原樣用於下一步驟。LCMS ESI (+) m/z 363 (M+H)。

【1338】 **步驟I**：製備3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在-40℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，150.00 g粗物質，82.4 mmol)於

DCM (900 mL)中之混合物中添加TEA (3.00當量，25 g，247 mmol)，繼而添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.30當量，22.75 g，107 mmol)。使反應混合物緩慢達到室溫。用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌所得混合物。分離有機層且用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由管柱層析，使用乙酸乙酯/己烷(0%至100%)作為溶離液純化產物，得到呈固體狀之3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(33 g，70%產率)。LCMS ESI (+) m/z 539.0 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

【1339】 **步驟J**：製備3-[7-溴-8-氟-2-[[外消旋-(3R,5R)-3-氟-1-甲基-氮雜環辛烷-5-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，8.0 g，14.8 mmol)及[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(1.70當量，4.01 g，25.2 mmol)於1,4-二噁烷(80mL)中之混合物中添加DIEA (5.00當量，13 mL，74.1 mmol)。在悶罐中於125℃下攪拌反應混合物。48小時後，LCMS顯示出70%反應率。將反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮，且藉由矽膠急驟層析，用40% EtOAc/己烷至100% EtOAc溶離純化殘餘物，得到呈固體狀之3-[7-溴-8-氟-2-[[外消旋-(3R,5R)-3-氟-1-甲基-氮雜環辛烷-5-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(5.00 g，46%產率)。LCMS ESI (+) m/z 662.1 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.37-4.27 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 10.4

Hz, 1H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.00-1.71 (m, 6H), 1.54 (s, 9H)。

【1340】 **步驟K**：製備3-[7-溴-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)-8-(2-三甲基矽烷基乙氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：將2-三甲基矽烷基乙醇(3.00當量，134 mg，1.13 mmol)添加至THF (1.5mL)之攪拌溶液中，且在N_2下於℃下向其中添加NaH (2.00當量，30 mg，0.755 mmol)並攪拌30分鐘，接著添加含3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，250 mg，0.377 mmol)之THF (2 mL)。在20℃下攪拌所得溶液3小時。將反應混合物轉移至水中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC純化粗產物，得到3-[7-溴-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)-8-(2-三甲基矽烷基乙氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(45 mg，14%產率)。LCMS ESI (+) m/z 760.1 (M+H)。

【1341】 **步驟L**：製備3-[7-溴-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-羥基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在20℃下向3-[7-溴-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)-8-(2-三甲基矽烷基乙氧基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，20 mg，0.0263 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加CsF (3.00當量，12 mg，0.0789 mmol)。將所得混合物加熱至60℃持續2小時。將溶劑溶解於水及乙酸乙酯中。在真空下濃縮有機層。藉由製備型TLC純化

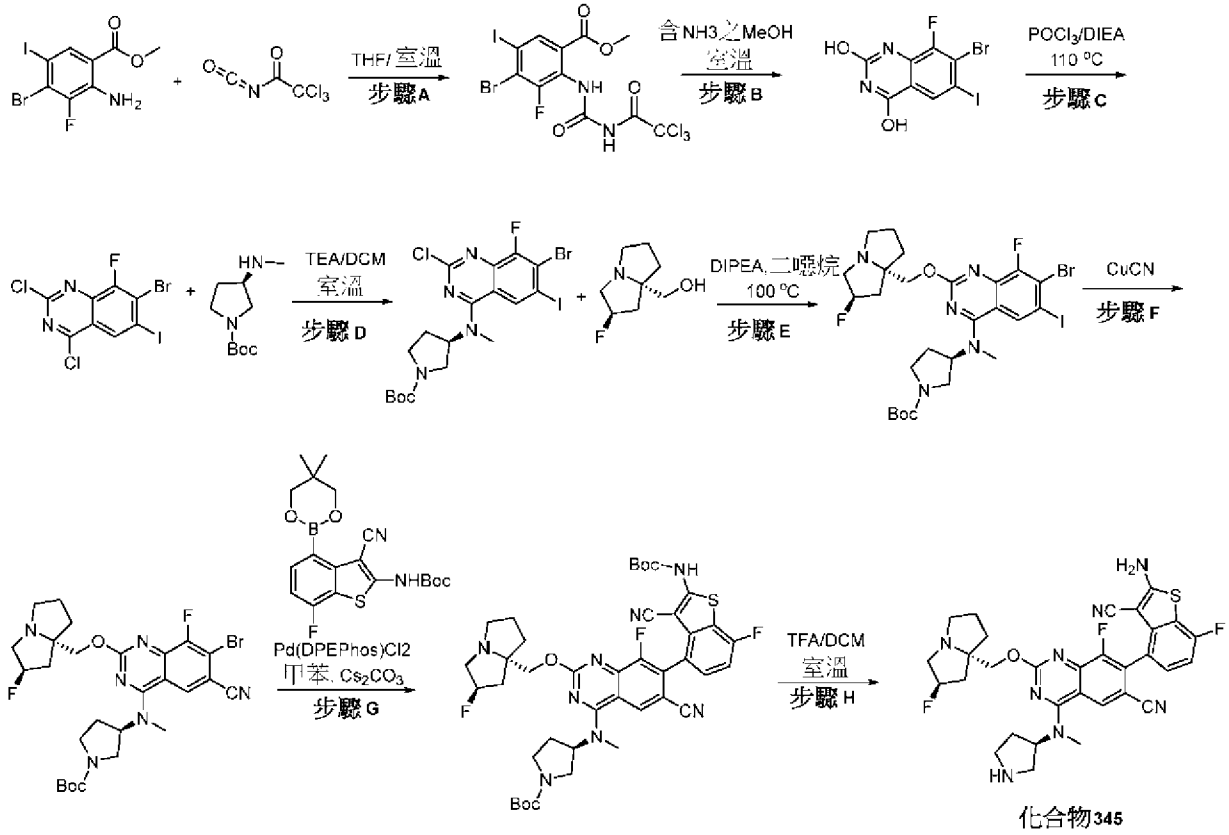
粗產物，得到3-[7-溴-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-羥基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(8.0 mg，43%產率)。LCMS ESI (+) m/z 661.2 (M+H)。

【1342】 **步驟M**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-羥基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-[7-溴-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-羥基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，8.0 mg，0.0121 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之攪拌懸浮液中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(2.00當量，7.6 mg，0.0242 mmol)及K_3PO_4 (2.00當量，5.1 mg，0.0242 mmol)，繼而添加水(0.25 mL)。接著添加SPhos Pd G2 (0.20當量，1.7 mg，0.0024 mmol)，將反應混合物用N_2脫氣。在90℃下攪拌反應混合物90分鐘。LCMS顯示出產物。將溶劑溶解於水及乙酸乙酯中。在真空下濃縮有機層。藉由製備型TLC純化粗產物，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-羥基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(4.0 mg，37%產率)。LCMS ESI (+) m/z 848.2 (M+H)。

【1343】 **步驟N**：製備7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-8-醇：向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-羥基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

酸三級丁酯(1.00當量，4.0 mg，0.00472 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加過量TFA (1707當量，0.60 mL，8.05 mmol)，且在室溫下攪拌反應物12小時。在減壓下濃縮溶劑且用水凍乾，獲得7-(2-胺基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-8-醇三氟乙酸鹽(3.0 mg，90%產率)。LCMS ESI(+) m/z 648 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11 (s, 0.5H), 4.31-5.28 (m, 3H), 4.04-3.81 (m, 6H), 2.22-1.92 (m, 8H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H)。

合成實例43：合成7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)喹唑啉-6-甲腈(**化合物345**)



【1344】 **步驟A**：製備4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯：向2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(1.00當量，10.00 g，26.7 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氯乙醯異氰酸酯(1.50當量，7557 mg，40.1 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物1小時。移除溶劑，且用MTBE濕磨殘餘物，得到呈固體狀之 4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯(13.00 g，20.8 mmol，77%產率)。LCMS ESI (+) m/z 563.7 (M+H), 585.6 (M+23)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.83 (brs, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。

【1345】 **步驟B**：製備7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇：在周圍溫度下向4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯(1.00當量，13.00 g，23.1 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加含NH_3之CH_3OH (7M) (1.00當量，80 mL，23.1 mmol)，且在周圍溫度下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物，且用乙醚濕磨殘餘物，得到呈固體狀之7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(9.70 g，98%產率)。LCMS ESI (+) m/z 384.9 (M+H)。

【1346】 **步驟C**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉：在0℃下向氧氯化磷(23.0當量，27426 mg，179 mmol)及DIPEA (5.00當量，5036 mg，39.0 mmol)之攪拌溶液中添加7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(1.00當量，3.00 g，7.79 mmol)。添加後，在110℃下攪拌所得混合物4小時。一旦冷卻降至周圍溫度，即蒸發混合物且與氯仿共蒸發，得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(7.00 g，95%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS ESI (+) m/z 421.8 (M+H)。

【1347】 **步驟D**：製備(3S)-3-[(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(1.00當量，4.00 g，1.90 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，0.79 mL，5.69 mmol)，接著在-40℃下添加(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.30當量，0.49 g，2.47 mmol)，添加後在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用水及鹽水洗滌反應混合物，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由通過矽膠管柱(PE/EA=2/1)純化殘餘物，得到呈固體狀之(3S)-3-[(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(310 mg，20%產率)。LCMS ESI (+) m/z 586 (M+H)。

【1348】 **步驟E**：製備(3S)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(3S)-3-[(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，430 mg，0.734 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，234 mg，1.47 mmol)及DIPEA (5.00當量，0.64 mL，3.67 mmol)，添加後在100℃下攪拌反應混合物48小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈固體狀之(3S)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，25%產率)。LCMS ESI (+) m/z 708 (M+H)。

【1349】 **步驟F**：製備(3R)-3-[[7-溴-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-

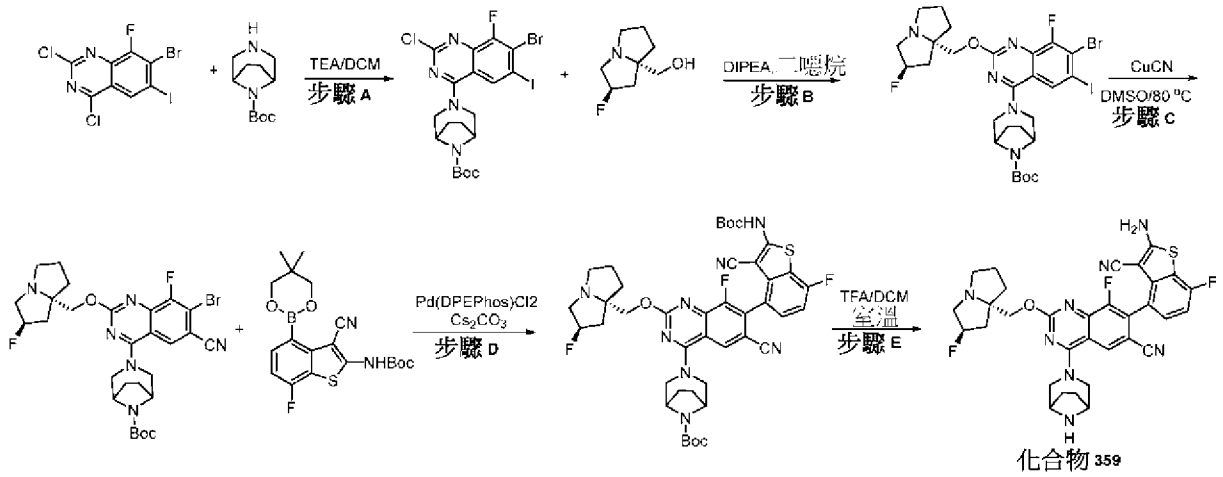
甲酸三級丁酯：向(3S)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，140 mg，0.198 mmol)於DMSO (0.5 mL)中之溶液中添加CuCN (3.00當量，53 mg，0.59 mmol)，添加後在80℃下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物傾倒至冰水中，用乙酸乙酯(3 x10 mL)萃取，用水及鹽水洗滌合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈固體狀之(3R)-3-[[7-溴-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，55%產率)。LCMS ESI (+) m/z 607.3 (M+H)。

【1350】 **步驟G**：製備(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(3R)-3-[[7-溴-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，75 mg，0.123 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，75 mg，0.185 mmol)、Cs_2CO_3 (2.50當量，101 mg，0.309 mmol)及$DPEPhosPdCl_2$ (0.100當量，8.8 mg，0.0123 mmol)，添加後在90℃下攪拌反應混合物4小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型RP-HPLC純化殘餘物，得到呈固體狀之(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯

啶-1-甲酸三級丁酯(7.0 mg，6%產率)。LCMS ESI (+) m/z 819.3 (M+H)。

【1351】**步驟H**：製備7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(3R)-吡咯啶-3-基]胺基]喹唑啉-6-甲腈：向(3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，4.0 mg，0.00488 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL，13.4 mmol)，添加後在25℃下攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑，且在減壓下凍乾殘餘物，得到呈固體狀之7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(3R)-吡咯啶-3-基]胺基]喹唑啉-6-甲腈(2.0 mg，48%產率)。LCMS ESI (+) m/z 619.0 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 0.5 H), 5.51 (s, 0.5 H), 5.39-5.34 (m, 2H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.04 (t, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.62 (t, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H)。

合成實例44：合成7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-6-甲腈**(化合物359)**



【1352】 **步驟A**：製備(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在-40℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(1.00當量，20.00 g (粗物質)，9.48 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物中添加TEA (3.00當量，4.0 mL，28.4 mmol)，繼而添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.30當量，2.62 g，12.3 mmol)。使反應混合物緩慢達到室溫。用EtOAc及飽和$NaHCO_3$溶液淬滅所得混合物。分離有機層且用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由矽膠急驟層析，用5% EtOAc/PE至40% EtOAc/PE溶離純化粗混合物，得到3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(3.40 g，57%產率)。LCMS ESI (+) m/z 597.1 (M+H)。

【1353】 **步驟B**：製備3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在周圍溫度下向3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，1.00 g，1.67 mmol)及[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(1.50當量，0.40 g，2.51 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物中添加DIPEA (5.00當量，1.5 mL，8.37 mmol)。在110℃下攪拌反應混合物。48小時後，將

反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用EtOAc萃取。收集有機層且經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(450 mg，33%產率)。LCMS ESI (+) m/z 719.9 (M+H)。

【1354】 **步驟C**：製備3-[7-溴-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，400 mg，0.555 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加CuCN (3.00當量，148 mg，1.67 mmol)，添加後在80℃下攪拌反應混合物14小時。將混合物傾倒至水中並過濾。用EtOAc萃取濾液，經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮，藉由管柱層析，用5% MeOH/DCM至20% MeOH/DCM純化殘餘物，得到3-[7-溴-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(210 mg，30%產率)。LCMS ESI (+) m/z 619.0 (M+H)。

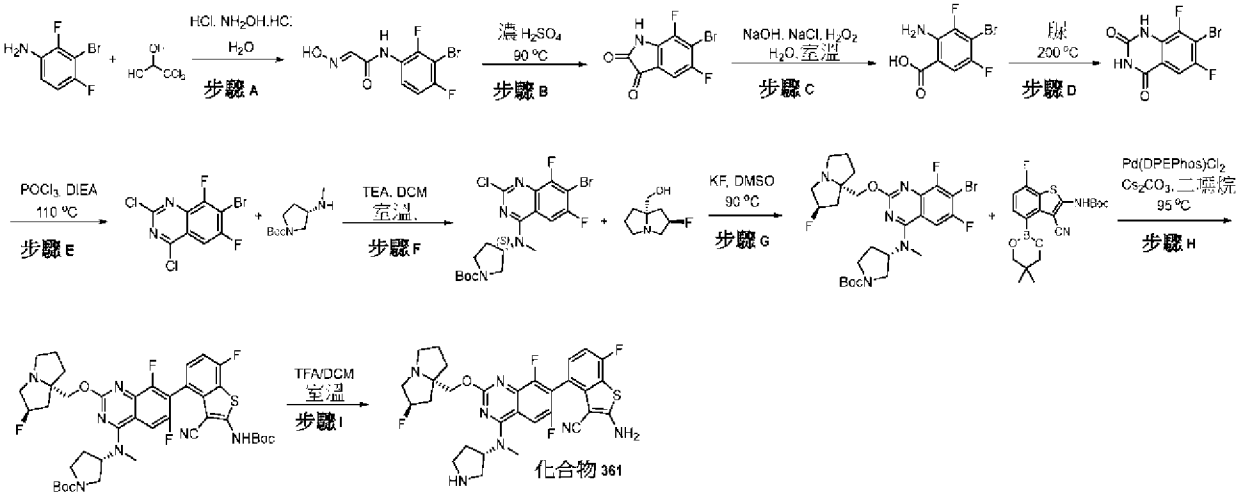
【1355】 **步驟D**：製備(1R,5S)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氰基-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：向3-[7-溴-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，180 mg，0.291 mmol)於THF (12 mL)中之攪拌懸浮液中添加

Cs_2CO_3 (3.00當量，284 mg，0.872 mmol)及N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.00當量，235 mg，0.58 mmol)，繼而添加雙(二苯基膦基苯基)醚二氯化鈀(II) (0.150當量，31 mg，0.0436 mmol)且再次脫氣1分鐘。在70℃下攪拌反應混合物12小時。LCMS顯示出產物。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用EtOAc萃取。收集有機層且經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。藉由製備型TLC純化粗產物，獲得粗產物。接著將其藉由製備型RP-HPLC純化，得到(1R,5S)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氰基-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(35 mg，14%產率)。LCMS ESI (+) m/z 831.1 (M+H)。

【1356】 步驟E：製備7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈：向3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.00當量，35 mg，0.0421 mmol)於DCM (9 mL)中之溶液中添加過量TFA (956當量，3.0 mL，40.3 mmol)，且在室溫下攪拌反應物12小時。在減壓下濃縮溶劑且用水凍乾。藉由製備型RP-HPLC純化粗產物，得到7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈(22 mg，81%產率)。LCMS ESI (+) m/z 631.0 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz,

1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.87-4.64 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.09-3.94 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.22-2.07 (m, 4H)。

合成實例45：合成2-胺基-4-(6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((S)-吡咯啶-3-基)胺基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物361**)



【1357】 **步驟A**：製備(E)-N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺：在周圍溫度下向3-溴-2,4-二氟-苯胺(25.0 g，120 mmol)於鹽酸(17 mL，566 mmol)及水(200 mL)中之溶液中添加硫酸鈉(160.5 g，1130 mmol)及2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(25.8 g，156 mmol)於水(500 mL)中之溶液。接著，在周圍溫度下添加含鹽酸羥胺(30.1 g，433 mmol)之水(150 mL)。在100℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體，用水洗滌。將固體溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮，得到(2E)-N-(3-溴-2,4-二氟-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺(31.00 g，91%)。

【1358】 **步驟B**：製備6-溴-5,7-二氟吲哚啉-2,3-二酮：將(2E)-N-(3-溴-2,4-二氟-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺(1.00當量，28.00 g，100

mmol)逐份添加至濃硫酸(300 mL)中。添加後，在90℃下攪拌混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且緩慢添加至冰水中。在用水洗滌下藉由過濾收集所得沈澱物，且在真空下乾燥，得到6-溴-5,7-二氟-吲哚啉-2,3-二酮(27.0 g)。

【1359】 **步驟C**：製備2-胺基-4-溴-3,5-二氟苯甲酸：在室溫下將6-溴-5,7-二氟-吲哚啉-2,3-二酮(1.00當量，820 mg，3.13 mmol)、氯化鈉(2.40當量，440 mg，7.53 mmol)及氫氧化鈉(2.10當量，260 mg，6.50 mmol)於水(20 mL)中之溶液攪拌0.5小時。接著，緩慢添加過氧化氫(1.00當量，1.0 mL，32.6 mmol)，繼而添加NaOH溶液(0.6 g NaOH，於20 mL水中)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。用乙醚萃取混合物。收集水溶液，用3N HCl酸化至pH=3-5，接著將其用DCM萃取，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾，得到2-胺基-4-溴-3,5-二氟-苯甲酸(306 mg，38%)。

【1360】 **步驟D**：製備7-溴-6,8-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮：將2-胺基-4-溴-3,5-二氟-苯甲酸(1.00當量，6.90 g，27.4 mmol)及脲(20.0當量，32.89 g，548 mmol)置於250 mL圓底燒瓶中，且充分混合後加熱至200℃。使混合物熔融，接著再次固化。在200℃下2小時後，將混合物冷卻至100℃，接著向其中添加400 mL水且在100℃下攪拌2小時。使固體均勻分散。冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體，用少量ACN洗滌且在真空下乾燥，得到7-溴-6,8-二氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(4.30 g，56%)。

【1361】 **步驟E**：製備7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉：在110℃下將7-溴-6,8-二氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(1.0 g，3.61 mmol)及DIEA (3.3 mL，18 mmol)於$POCl_3$ (6 mL)中之溶液攪拌2小時。冷卻至周圍溫度

後，在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析純化，得到7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉(313 mg，28%)。

【1362】 **步驟F**：製備(S)-3-((7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在-40℃下向7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉(313 mg，1.0 mmol)及DIEA (0.55 mL，3 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加(S)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 mg，0.8 mmol)，且在此溫度下攪拌1小時。用水淬滅反應混合物且用DCM萃取，用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到(S)-3-((7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，0.36 mmol，36%產率)。LCMS ESI (+) m/z 477.1 (M+H)。

【1363】 **步驟G**：製備(S)-3-((7-溴-6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在100℃下將(S)-3-((7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，0.36 mmol)及KF (167 mg，2.88 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液攪拌6小時，接著添加((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(114 mg，0.72 mmol)。在110℃下再攪拌混合物24小時。冷卻至周圍溫度後，用水淬滅反應混合物且用EtOAc萃取，用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到(S)-3-((7-溴-6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，28%)。LCMS (ES+) m/z 600.3 (M+H)。

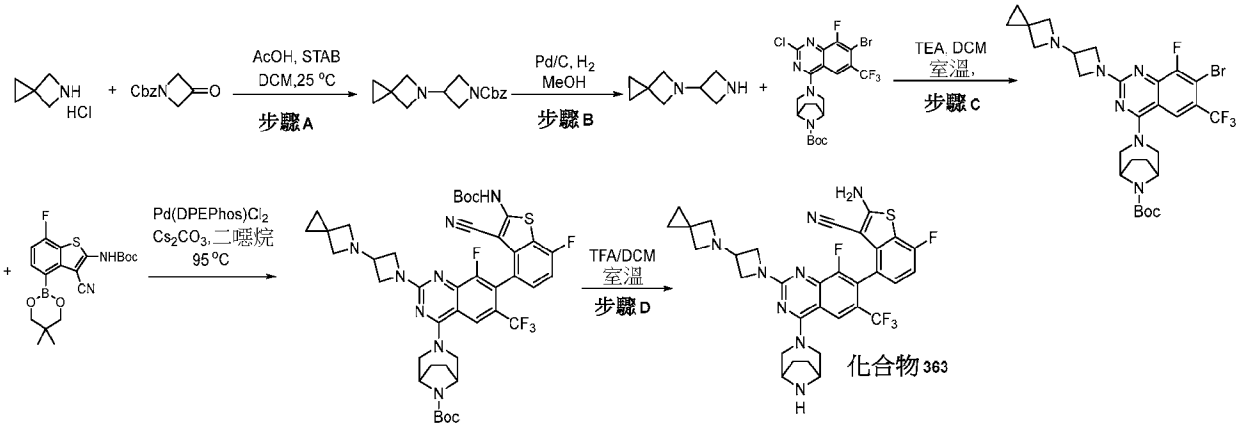
【1364】 **步驟H**：製備(3S)-3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-

7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在100℃下將(S)-3-((7-溴-6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，0.10 mmol)、(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(80.8 mg，0.2 mmol)、Cs_2CO_3 (65.2 mg，0.2 mmol)及Pd(DPEPhos)Cl_2 (14.3 mg，0.02 mmol)於二噁烷(1.5 mL)中之溶液攪拌4小時。冷卻至周圍溫度後，用水淬滅反應物且用EtOAc萃取，用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發移除溶劑。藉由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到(3S)-3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9 mg，11%)。LCMS (ES+) m/z 812.3 (M+H)。

【1365】 **步驟I**：製備2-胺基-4-(6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((S)-吡咯啶-3-基)胺基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在室溫下將(3S)-3-((7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9 mg，0.011 mmol)於DCM/TFA (2 mL/1 mL)中之溶液攪拌2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由製備型RP-HPLC純化，得到2-胺基-4-(6,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((S)-吡咯啶-3-基)胺基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(3.0 mg，45%)。LCMS ESI (+) m/z 612.4 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ

7.82 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.94 Hz, 1H), 5.53 (d, J=51.2 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 6H), 2.16-2.63 (m, 8H)。

合成實例46：合成4-(2-(3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物363**)



【1366】 **步驟A**：製備3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯：向含5-氮雜螺[2.3]己烷鹽酸鹽(1.00當量，0.6 g，4.98 mmol)之DCM (30 mL)中添加3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(3.00當量，3.06 g，14.9 mmol)及乙酸(3.00當量，0.85 mL，14.9 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.00當量，3.16 g，14.9 mmol)且在室溫下攪拌36小時。用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析，用50% EtOAc/石油醚溶離純化殘餘物，得到3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(920 mg，67.1%)。

【1367】 **步驟B**：製備5-(氮雜環丁烷-3-基)-5-氮雜螺[2.3]己烷：向3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.00當量，920 mg，3.38 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (184 mg)。在1大氣

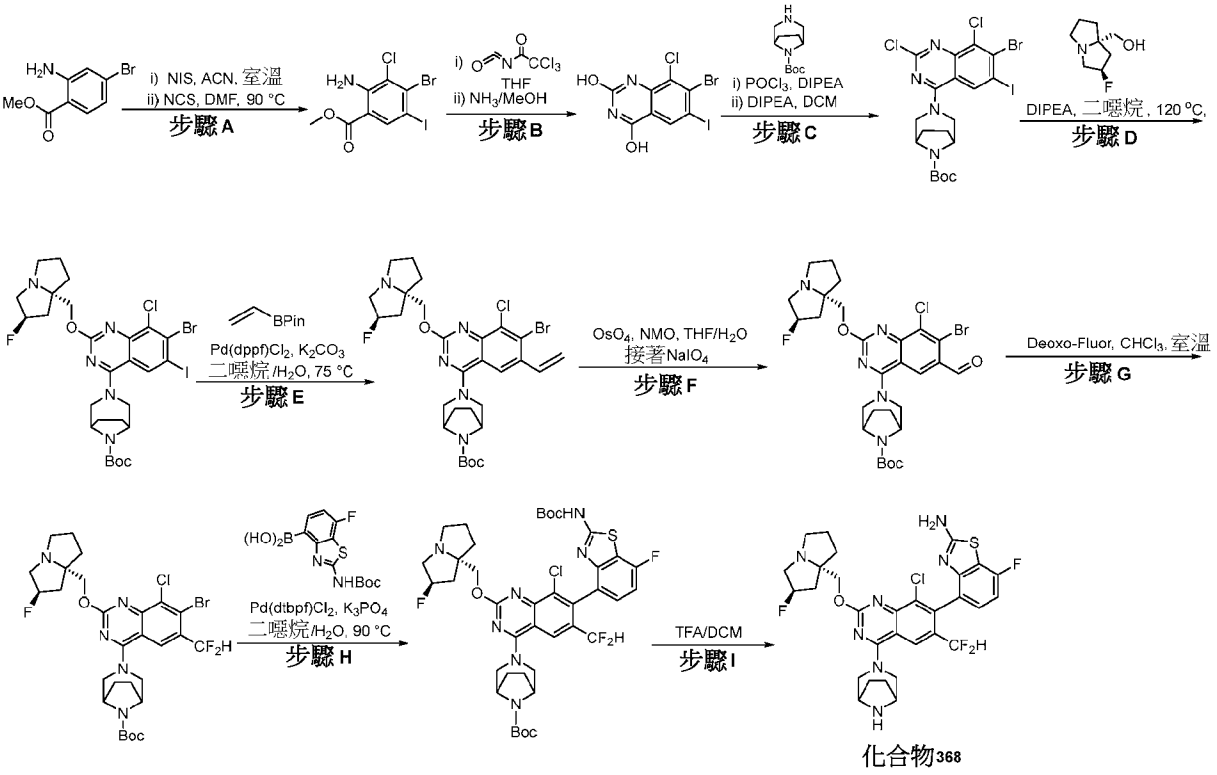
壓下攪拌混合物12小時。藉由過濾移除催化劑，用甲醇洗滌。在減壓下移除溶劑，得到5-(氮雜環丁烷-3-基)-5-氮雜螺[2.3]己烷(450 mg，96%)。LCMS (ES+) m/z 139.2 (M+H)。

【1368】 **步驟C**：製備(1R,5S)-3-(2-(3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基)-7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在90℃下將3-[2-[3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基]-7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(150 mg，0.234 mmol)、(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(283 mg，0.70 mmol)、Cs_2CO_3 (228 mg，0.70 mmol)及Pd(DPEPphos)Cl_2 (26 mg，0.023 mmol)於二噁烷(16mL)中之溶液攪拌8小時。冷卻至周圍溫度後，將反應物濃縮至乾，且將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中，且用飽和鹽水溶液洗滌有機物。接著分離有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由製備型TLC (DCM/MeOH=15/1)及製備型RP-HPLC純化粗物質，得到(1R,5S)-3-(2-(3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基)-7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(65 mg，32%)。LCMS (ES+) m/z 853.5 (M+H)。

【1369】 **步驟D**：製備4-(2-(3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在周圍溫度下向(1R,5S)-3-(2-(3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基)-7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-

3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0當量，65 mg，0.076 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)，且在周圍溫度下攪拌2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且藉由製備型RP-HPLC純化，得到4-(2-(3-(5-氮雜螺[2.3]己-5-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(27.5 mg，56%)。LCMS ESI (+) m/z 653.3 (M+H)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 88.00 (s, 1H), 7.19 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 5H), 4.21-4.35 (m, 8H), 3.84 (dd, J= 26.0, 14.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 0.86 (s, 4H)。

合成實例47：4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(**化合物368**)。



【1370】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-3-氯-5-碘苯甲酸甲酯：將起始

物質2-胺基-4-溴-苯甲酸甲酯(5.0 g，22 mmol)溶於乙腈(50 mL)中，接著在氬氣下於室溫下添加*N*-碘丁二醯亞胺(7.33 g，33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物72小時。在真空下於旋轉蒸發儀中濃縮所得混合物。將所獲得之殘餘物溶解於EtOAc (200 mL)中且用水(3x50 mL)、硫代硫酸鈉溶液(100 mL)洗滌。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發，得到呈棕色固體狀之2-胺基-4-溴-5-碘-苯甲酸甲酯(7.2 g，93%)。LCMS (ESI+): *m/z* 356.31 [M+H]。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。向2-胺基-4-溴-5-碘-苯甲酸甲酯(3.0 g，8.43 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中逐滴添加*N*-氯丁二醯亞胺(1.01 g，7.60 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物48小時，接著用EtOAc (50 mL)稀釋，用水(3x50 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層並蒸發，得到粗產物。藉由固相二氧化矽管柱層析，使用0-20% EtOAc/己烷作為溶離液純化粗產物，得到2-胺基-4-溴-3-氯-5-碘-苯甲酸甲酯(1.64 g，50%)。LCMS (ESI+): *m/z* 410.94 [M]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

【1371】 **步驟B**：製備7-溴-8-氯-6-碘喹唑啉-2,4-二醇：在氬氣下於室溫下向2-胺基-4-溴-5-(二氟甲氧基)-3-氟-苯甲酸甲酯(1.62 g，4.2 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(0.74 mL，6.2 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘內反應完成。在真空下濃縮反應混合物，得到呈固體狀之4-溴-3-氯-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯(2.4 g，100%)且其未經任何純化即用於進一步之步驟。MS (ESI+): 578.77 [M+H]。在室溫下向4-溴-3-氯-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯(2.5 g，4.32 mmol)於甲醇(11mL)中

之攪拌懸浮液中添加含7N NH_3 (1.4 mL，10 mmol)之甲醇，且在室溫下劇烈攪拌反應混合物17小時。在真空下濃縮反應混合物(白色懸浮液)。用乙醚(50 mL)濕磨粗物質，且過濾固體並乾燥，得到呈固體狀之7-溴-8-氯-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(1.4 g，81%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (s, 1H)。

【1372】 **步驟C**：製備(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,8-二氯-6-碘喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：向含有7-溴-8-氯-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(1.4 g，3.5 mmol)之圓底燒瓶中裝入冷卻至0℃之氧氯化磷(7.5 mL，80 mmol)，且在氬氣氛圍下逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.2 mL，7.0 mmol)並保持攪拌10分鐘。接著使反應溫度升至室溫至110℃。1小時後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾多次，得到呈淺黃色固體狀之7-溴-2,4,8-三氯-6-碘-喹唑啉(1.5 g，100%)。此未經任何進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H)。在-45℃下向7-溴-2,4,8-三氯-6-碘-喹唑啉(2.2 g，5.02 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(2.6 mL，15 mmol)，繼而添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.28 g，6.02 mmol)且在相同溫度下攪拌2小時。用EtOAc (20 mL)稀釋反應物且用$NaHCO_3$ (15 mL)溶液洗滌。收集EtOAc，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。在80g管柱上用0至50% EtOAc/己烷作為溶離液純化該化合物，得到(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,8-二氯-6-碘喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.45 g，47%)。LCMS (ESI+): 614.97 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.65 (d, *J* = 43.2 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【1373】 **步驟D**：製備(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-碘喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在氬氣氛圍下向*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.85 mL，4.9 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中依次添加[(2*R*,8*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(389 mg，2.44 mmol)及3-(7-溴-2,8-二氯-6-碘-喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.63 mmol)。將反應混合物加熱至120℃且攪拌16小時。將混合物在真空中濃縮至乾。接著在80g矽膠管柱上用0至100% EtOAc/己烷作為溶離液溶離純化粗物質，得到呈泡沫固體狀之(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-碘喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.36 g，30%)。LCMS (ESI+): 736.16 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 52.3 Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 4H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 2.0-1.89 (m, 5H), 1.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【1374】 **步驟E**：製備(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：向(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-碘喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.30 g，0.41 mmol)於水(0.2 mL)與1,4-二噁烷(2mL)之混合物中之溶液中添加碳酸鉀(113 mg，0.81 mmol)。將所得混合物用氮氣脫氣5分鐘，繼而添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II)二氯甲烷復合物(30 mg，0.041 mmol)。將混合物用氮氣再脫氣20分鐘且

添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.10 mL，0.61mmol)。將反應混合物加熱至75℃且攪拌4小時。將所得混合物冷卻降至室溫且用EtOAc (50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下蒸發。在40 g管柱上使用(0-10%) MeOH/DCM作為溶離液純化粗物質，得到(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。LCMS (ESI+): 636.17 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 52.3Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 5H), 4.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 3H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.75 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)。

【1375】 **步驟F**：製備(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲醯基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下向3-[7-溴-8-氯-2-[[(2*R*,8*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-乙烯基-喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.24 g，0.37 mmol)於THF (4mL)及水(1mL)中之混合物中添加 四氧化鋨(0.0035 mL，0.011 mmol)，繼而添加4-甲基嗎啉N-氧化物(86 mg，0.74 mmol)。2小時後，將過碘酸鈉(118 mg，0.55 mmol)添加至反應物中且攪拌2小時。反應完成後，用水、鹽水洗滌粗物質且用EtOAc (60 mL)萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，濃縮得到粗殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析，在12g管柱上使用0-10% MeOH/DCM作為溶離液純化，得到(1*R*,5*S*)- 3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-

吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲醯基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(125 mg，53%)。LCMS (ESI+): 638.09 [M+H]。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 54.26 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 1.92 (s, 4H), 1.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.52 (s, 9H)。

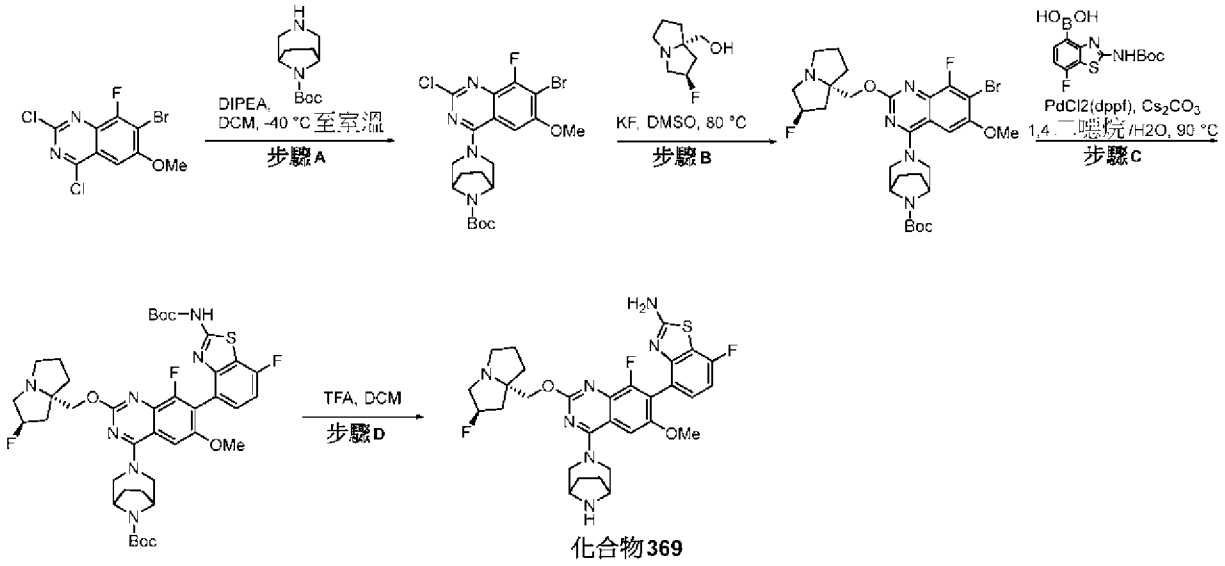
【1376】 步驟G：製備(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在室溫下向(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲醯基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(120 mg，0.20 mmol)於氯仿(4mL)中之溶液中添加deoxo-fluor (0.35 mL，1.90 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時，接著用水(2 mL)淬滅且用EtOAc (10 mL)萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。在12 g管柱上使用0至10% MeOH/DCM作為溶離液純化粗物質，得到(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(102 mg，82%)。LCMS ESI (+): 660.3 [M+H]。^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 4H), 4.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 3.40 - 3.29 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 3H), 1.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H)。

【1377】 **步驟H**：製備(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在氬氣下向(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(35 mg，0.053 mmol)及[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(33 mg，0.11 mmol)於1,4-二噁烷(1mL)與水(0.2 mL)之混合物中之混合物中添加磷酸三鉀(14 mg，0.11 mmol)。將所得混合物脫氣10分鐘，接著添加1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(5.2 mg，0.008 mmol)，且將混合物再次脫氣並在90℃下加熱3小時。將所得混合物冷卻降至室溫且用EtOAc (10 mL)及水(5 mL)萃取。收集有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。在12 g管柱上使用0-10% MeOH/DCM作為溶離液純化所得粗物質，得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(8.0 mg，18%)。LCMS (ESI+): *m/z* 848.43 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 52Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 5H), 4.20 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.22 (d, *J* = 25.1 Hz, 3H), 1.90 (s,4H), 1.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 18H)。

【1378】 **步驟I**：製備 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-

基)-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺：在室溫下向(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(8.0 mg，0.0094 mmol)於DCM (1mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.30 mL，4.0 mmol)，且在室溫下攪拌3小時。在減壓下濃縮混合物，與DCM共蒸發數次，得到4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氯-6-(二氟甲基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(9.6 mg，92%)。LCMS (ESI+): *m/z* 648.40 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.14 - 3.91 (m, 5H), 3.49 (s, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 5H)。

合成實例48：合成4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺(**化合物369**)



化合物369

【1379】 **步驟A**：製備(1*R*,5*S*)-8-(7-溴-2-氯-8-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯。在氮氣下將7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-甲氧基-喹唑啉(330 mg，1.01 mmol)於DCM (6.6 mL)中之溶液冷卻至-45℃。隨後向其中添加DIPEA (0.53 mL，3.04 mmol)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(258 mg，1.21 mmol)。將反應物緩慢升溫至0℃。攪拌30分鐘後，用DCM (60 mL)稀釋反應混合物。用水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟層析，用0-70% EtOAc/己烷之梯度純化粗物質，得到標題化合物(350 mg，69%產率)。LCMS (ESI+) m/z 501.09 [M+H]。

【1380】 **步驟B**：製備(1*R*,5*S*)-8-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯：隨後在室溫下向(1*R*,5*S*)-8-(7-溴-2-氯-8-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(70 mg，0.140 mmol)於DMSO (1.3 mL)中之攪拌懸浮液中添加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲醇(67 mg，0.419 mmol)及KF (65 mg，1.12 mmol)。將反應混合物加熱至80℃。加熱24小時後，將反應物冷卻至周圍溫度且添加水/EtOAc。分離各層，且用EtOAc (2 x 20 mL)進一步萃取水層。合併有機層，在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(在4-10% DCM/甲醇中溶離級分)純化所得粗物質，得到標題化合物(16 mg，18%產率)。MS (ESI+) m/z 624.38。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 4H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.48 - 2.11 (m, 4H), 2.10 -

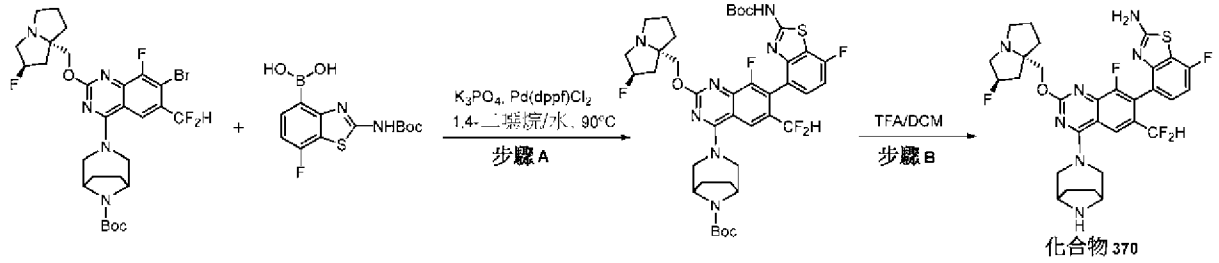
1.74 (m, 8H), 1.52 (s, 9H)。

【1381】 **步驟C**：製備(1*R*,5*S*)-8-(7-(2-((三級丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯：隨後向(1*R*,5*S*)-8-(7-溴-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(16 mg，0.0256 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(16 mg，0.0512 mmol)、及Cs_2CO_3 (17 mg，0.0512 mmol)於水(0.15 mL)中之水溶液。將反應混合物用氬氣脫氣10分鐘，接著添加Pd(dppf)Cl2.DCM催化劑且再次脫氣10分鐘。將反應混合物加熱至90℃。加熱90分鐘後，將反應混合物冷卻至室溫且用水/EtOAc稀釋。分離各層，且用EtOAc (2 x 15 mL)進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(用60-72% EtOAc/己烷溶離)純化所得粗物質，得到標題化合物(10.6 mg，51%)。MS (ESI+) m/z 812.56 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (ddd, *J* = 7.9, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 4H), 4.23 (qd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.68 - 3.44 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.39 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 1.77 (m, 7H), 1.57 - 1.48 (m, 18H)。

【1382】 **步驟D**：製備4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-2-胺：在室溫下向(1*R*,5*S*)-8-(7-(2-((三級

丁氧羰基)胺基)-7-氟苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯(10 mg，0.0128 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA。在室溫下攪拌3小時後，在真空中濃縮反應混合物且與DCM共蒸餾三次並在高真空下乾燥。用乙醚濕磨所獲得之產物，傾析並乾燥，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(13.1 mg，定量)。MS (ESI+) m/z 612.45 [M+H]。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.69 - 5.42 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.11 - 3.74 (m, 7H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.25 (m, 5H), 2.16 (s, 5H)。

合成實例49：合成4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺**(化合物370)**



【1383】 **步驟A**：製備3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯：在氮氣下向3-[7-溴-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(17 mg，0.026 mmol)、[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(2.00當量，16 mg，0.0528 mmol)及磷酸三鉀(7.2 mg，0.053

mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)及水(0.20 mL)中之混合物中添加Pd(dtbpf)Cl_2 (2.6 mg，0.004 mmol)，且在90℃下加熱3小時。用EA/水萃取反應混合物。收集EA，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發。藉由矽膠管柱層析(25 g)，使用MeOH/DCM (0-10%)作為溶離液純化混合物，得到混合物，將其藉由逆相層析，使用ACN/0.1%HCOOH緩衝液(5-95%)再純化，得到3-[7-[2-(三級丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(7.0 mg，32%)。LCMS ESI (+) m/z 832.50 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 55.2 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 52.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.47 (m, 4H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.1 Hz, 5H), 2.69 - 2.44 (m, 2H), 2.42 - 2.10 (m, 4H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.55 (s, 18H)。

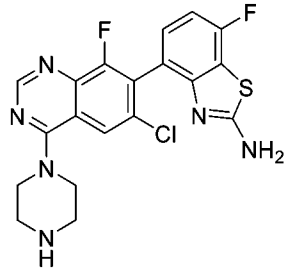
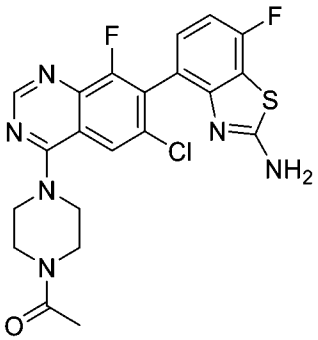
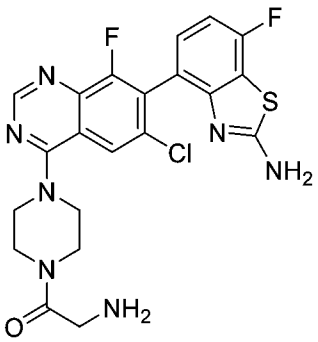
【1384】 **步驟B**：製備4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺：在室溫下向3-[7-[2-(三级丁氧羰基胺基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(7.5 mg，0.009 mmol)於DCM (1.0 mL)中之攪拌溶液中添加 三氟乙酸(0.30 mL，3.89 mmol)，且在室溫下攪拌3小時。反應完成後，將其在減壓下蒸發，與DCM共蒸發數次，得到4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(二氟甲基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-7-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺;2,2,2-三氟

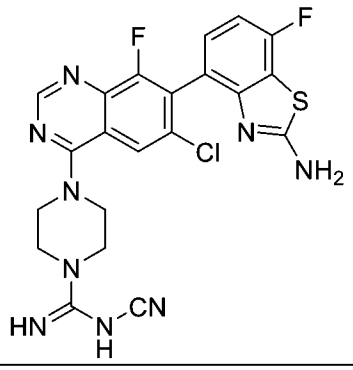
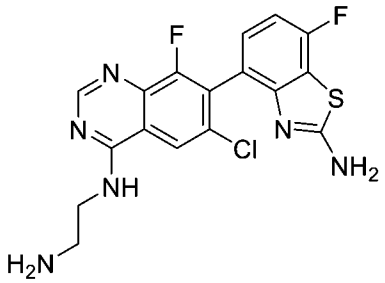
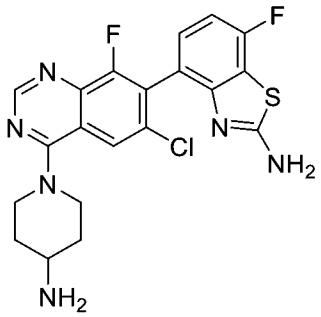
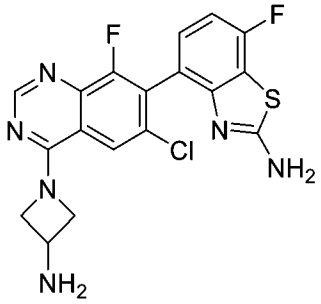
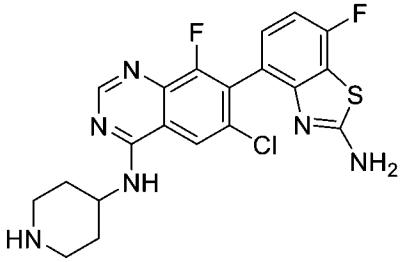
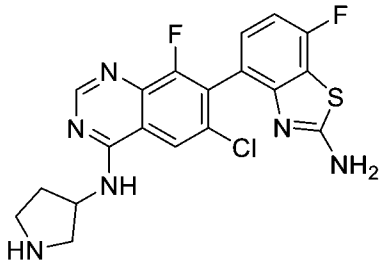
乙酸(8.8 mg，90%)。LCMS ESI (+) m/z 632.43 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 4H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 5H)。

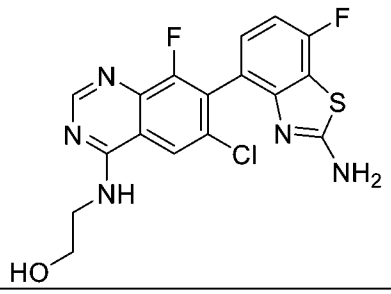
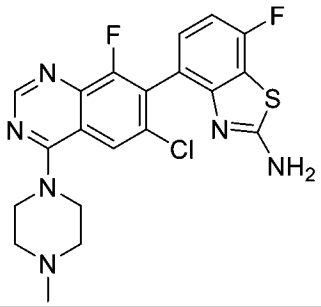
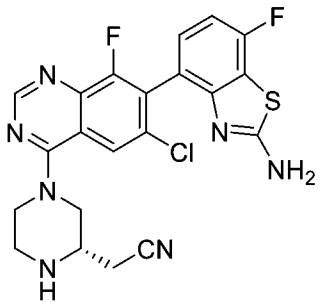
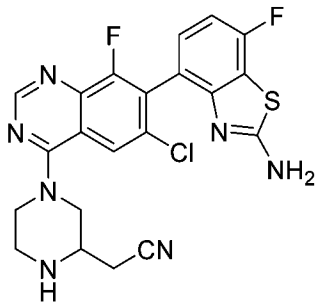
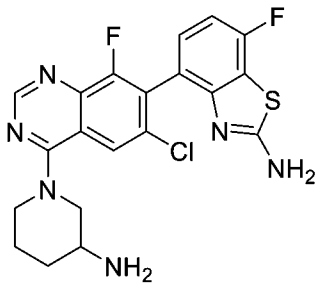
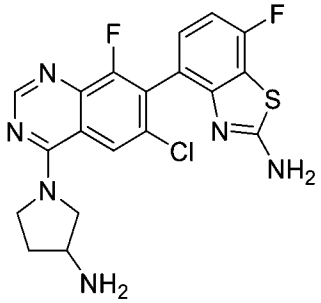
【1385】 本揭示案之化合物，諸如表2-8中任一者所包括之式的化合物，可根據合成實例1-31中概述之一般路線之一或藉由此項技術中一般已知之各種其他方法來合成。

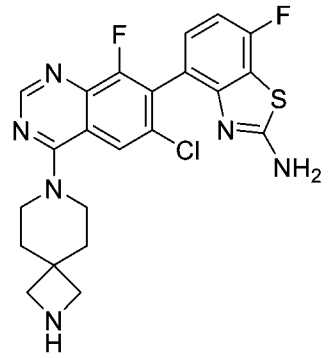
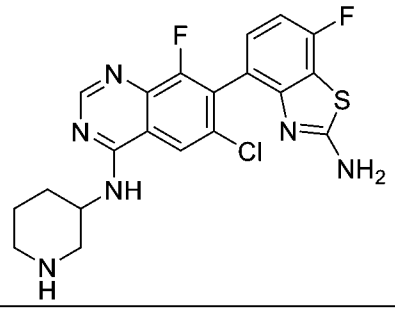
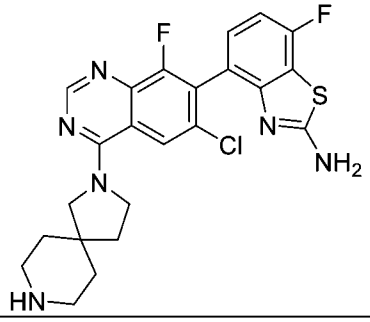
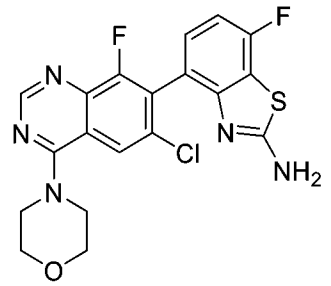
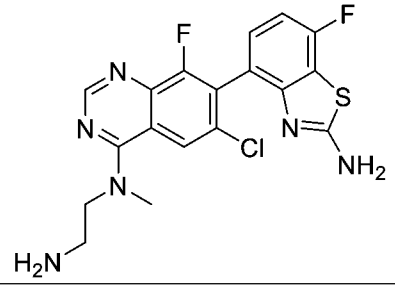
【1386】 表2包括本揭示案之選定化合物。

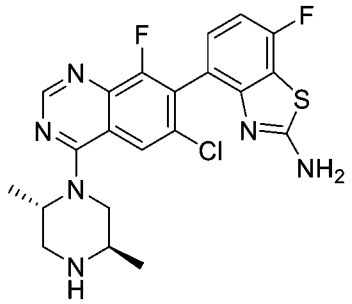
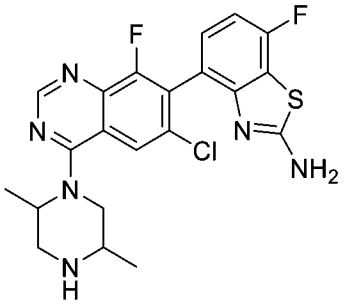
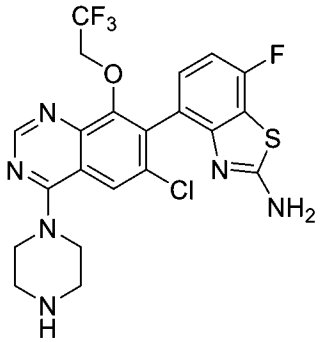
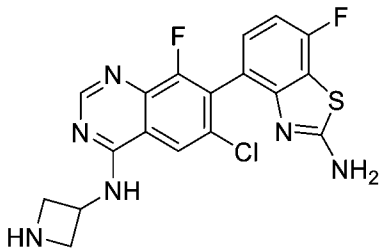
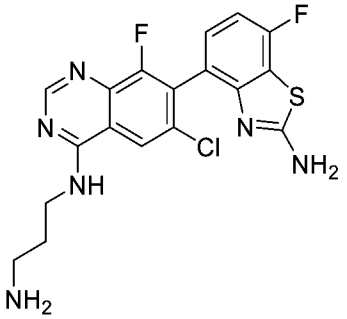
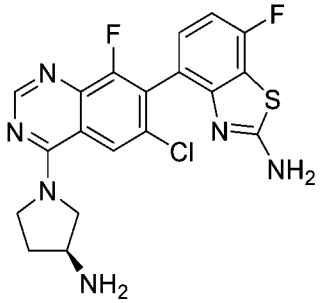
表2. 本揭示案之選定化合物。

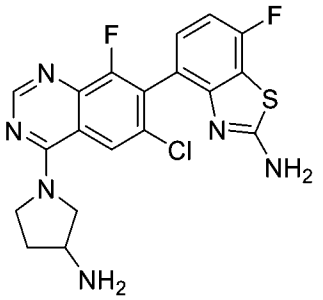
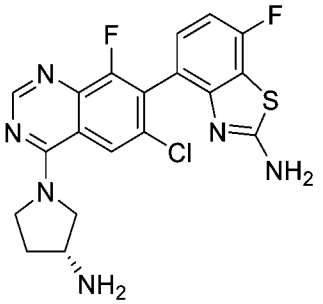
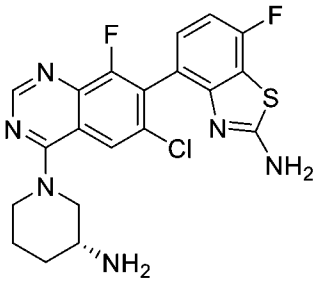
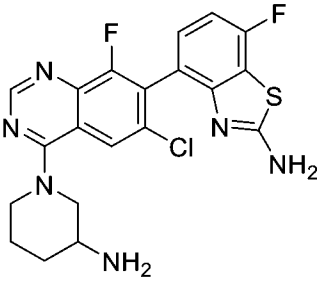
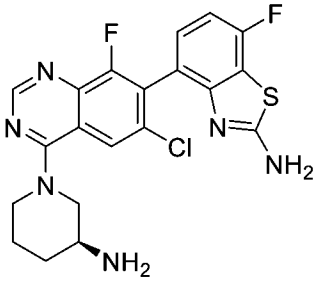
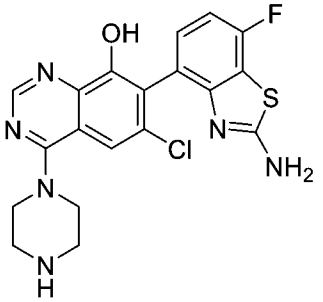
化合物編號	結構	分析數據
1		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 4H)。
2		LCMS m/z [M+1]: 475.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H)。
3		LCMS m/z [M+1]: 490.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.01(t, J =8.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 4H), 3.72 (s, 2H)。

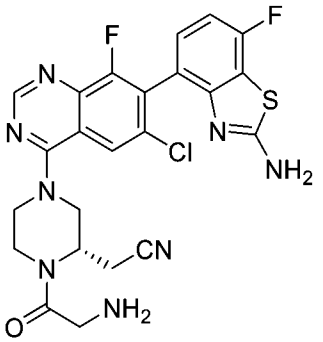
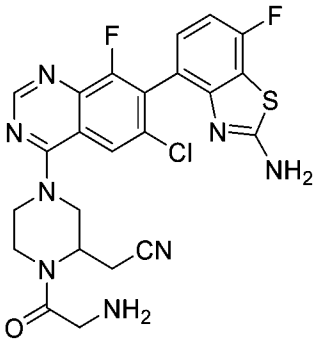
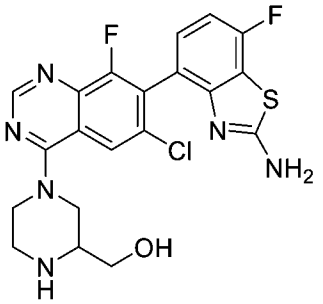
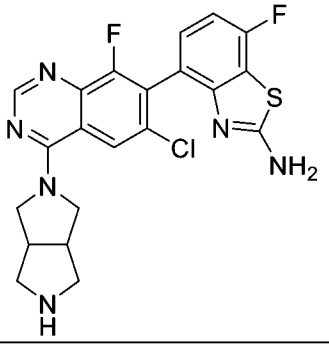
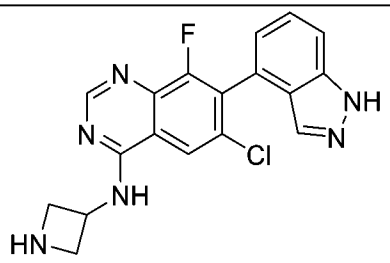
化合物編號	結構	分析數據
4		LCMS m/z [M+1]: 實驗值500.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.98-4.15 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 4H)。
5		LCMS m/z [M+1]: 407.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。
6		LCMS m/z [M+1]: 447.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.37-3.52 (m, 3H), 2.19 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H)。
7		LCMS m/z [M+1]: 419.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H)。
8		LCMS m/z [M+1]: 447.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.99(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H)
9		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.21-7.45 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07-5.22 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.45-3.75 (m, 3H), 2.52-2.66 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H)。

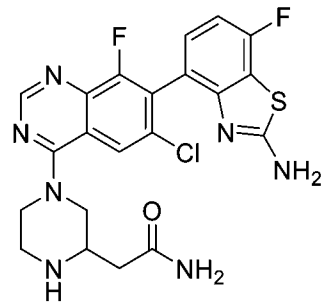
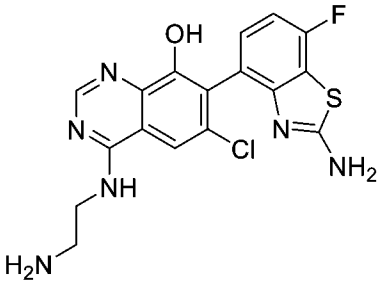
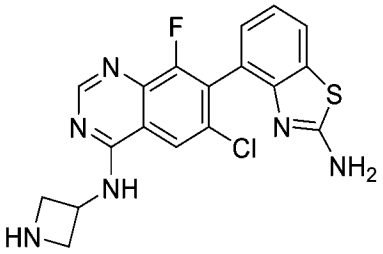
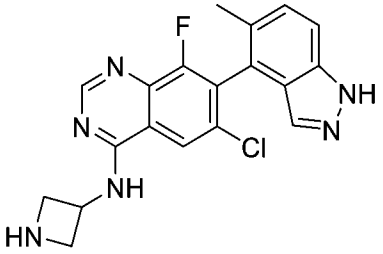
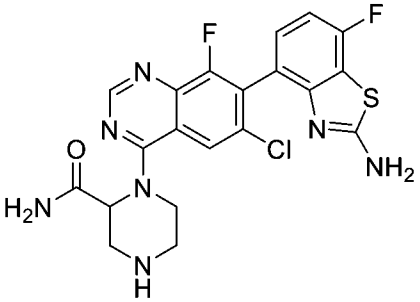
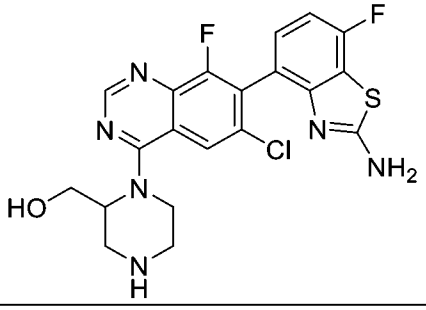
化合物編號	結構	分析數據
10		LCMS m/z [M+1]: 408.1 ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.51-8.54 (m, 2H), 8.41(s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.24-7.27(dd, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.61-3.70 (s, 4H)。
11		LCMS m/z [M+1]: 447.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.08-4.15 (m, 4H), 3.22 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H)。
12		LCMS m/z [M+1]: 472.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.72-2.74 (m, 2H)。
12a		
13		LCMS m/z [M+1]: 447.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz,1H), 4.35 (t, J=10.4Hz, 1H), 4.15(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.55-3.52 (m,1H), 2.21(d, J=10.8Hz, 1H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H)。
14		LCMS m/z [M+1]: 433.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.17 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.80 Hz, 2H), 2.48 (dd, J=13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (t, J=5.60 Hz, 1H)。

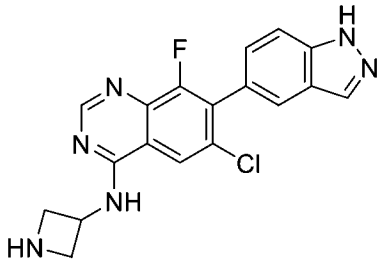
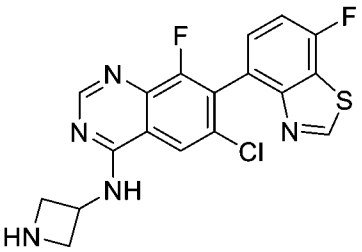
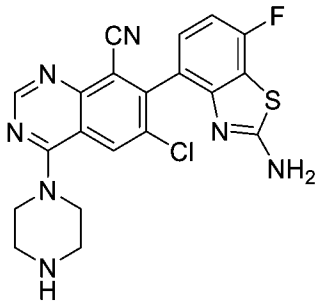
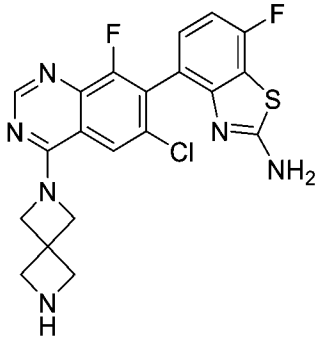
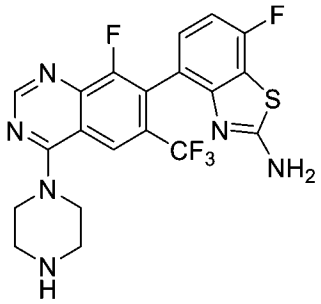
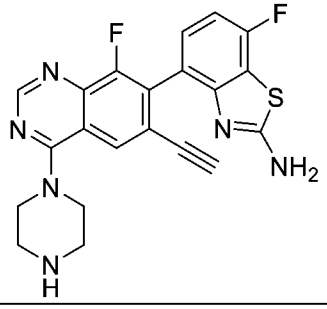
化合物編號	結構	分析數據
15		LCMS m/z [M+1]: 473.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 7H), 1.92-2.20 (m, 4H)。
16		LCMS m/z[M+1]: 447.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H)。
17		LCMS m/z [M+1]: 487.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.04-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 4H)。
18		LCMS m/z [M+1]: 434.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H)
19		LCMS m/z [M+1]: 421.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H)

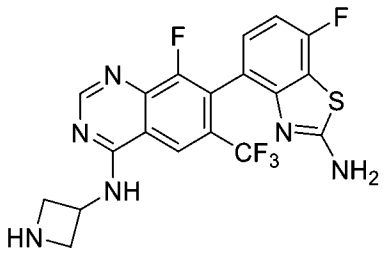
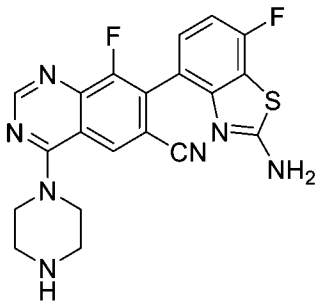
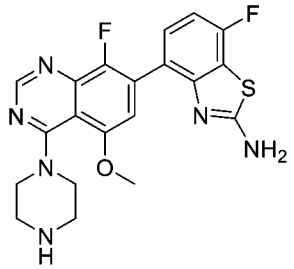
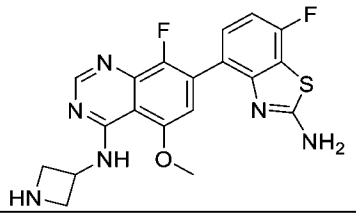
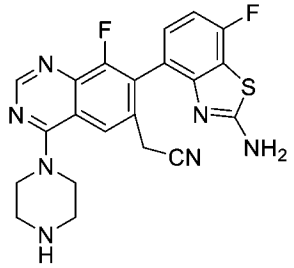
化合物編號	結構	分析數據
20		LCMS m/z [M+1]: 461.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H),v3.42-3.56 (m, 3H), 3.03-3.14 (m, 1H), 1.34-1.63 (m, 3H), 1.2-1.28 (m, 3H)。
20a		
21		LCMS m/z [M+1]: 513.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (dd, J=8.4, 5.60 Hz, 1H), 6.96 (t, J=9.20 Hz, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 4H)。
22		LCMS m/z [M+1]: 419.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz 1H), 5.10-5.13 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H)。
23		LCMS m/z [M+1]: 421.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H)。
24		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz 1H), 4.39-4.50 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 2H)。

化合物編號	結構	分析數據
24a		
25		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20-4.52 (m, 5H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H)。
26		LCMS m/z [M+1]: 447.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.67(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 2H)。
26a		
27		LCMS m/z [M+1]: 447.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (t, J = 6.8 Hz,1H), 7.04 (t, J= 8.8 Hz 1H), 4.52-4.57 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 3H)。
28		LCMS m/z [M+1]: 431.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.75 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。

化合物編號	結構	分析數據
29		LCMS m/z [M-1]: 527.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.0 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10-5.19 (m, 2H), 4.42-4.56 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 2.95-3.10(m, 2H)
29a		
30		LCMS m/z [M+1]: 463.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.51-4.62 (s, 1H), 4.44-4.51 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 3H)。
31		LCMS m/z [M+1]: 459.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H)。
32		LCMS m/z [M+1]: 369.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 4H)。

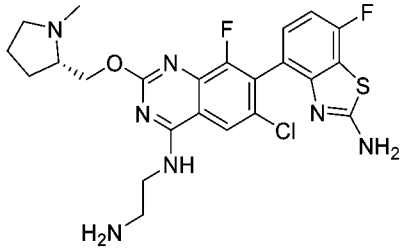
化合物編號	結構	分析數據
33		LCMS m/z [M+1]: 490.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H) 4.20-4.28 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 6H), 2.52-2.60 (m, 1H)。
36		LCMS m/z [M+1]: 405.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ:8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20-7.24 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.02-7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 2H)
37		LCMS m/z [M+1]: 401.01 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97-7.46 (m, 3H), 5.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 18.5, 11.0 Hz, 3H)。
38		LCMS m/z [M+1]: 383.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 5.01 - 5.31 (m, 2H), 4.48 (dt, J = 18.5, 11.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H)。
40		LCMS m/z [M+1]: 476.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz), 4.35-4.5 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H)。
41		LCMS m/z [M+1]: 463.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.79 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.88-3.11 (m, 3H)。

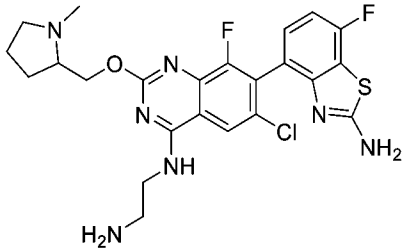
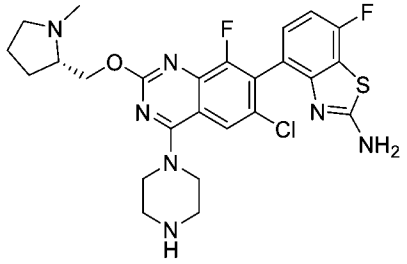
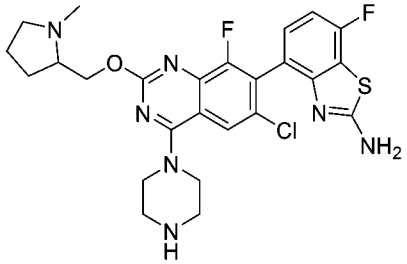
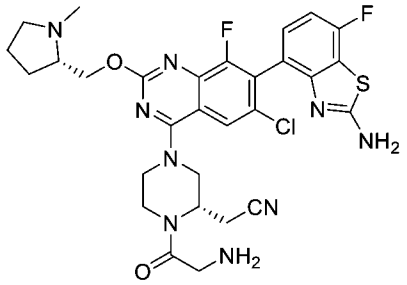
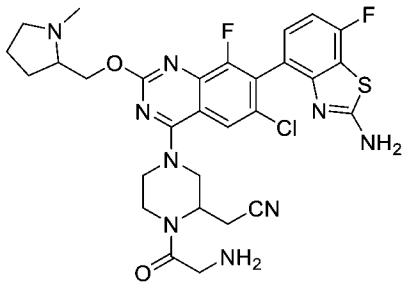
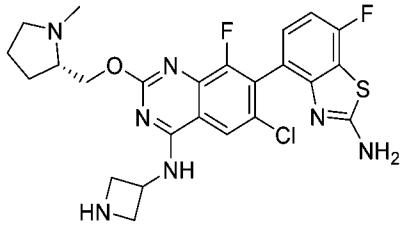
化合物編號	結構	分析數據
42		LCMS m/z [M+1]: 369.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (t, J =8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (m, 4H)。
43		LCMS m/z [M+1]: 404.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 4H)。
50		LCMS m/z [M+1]: 440.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.28-7.32 (dd, J = 8.2, 5.2Hz, 1H), 7.03-7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H)。
58		LCMS m/z[M+1]: 445.0 ^{1}HNMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 5H), 4.14 (s, 4H)。
65		LCMS m/z (M+1) 467.4 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 4H)。
66		LCMS m/z (M+1) 423.2 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H)。

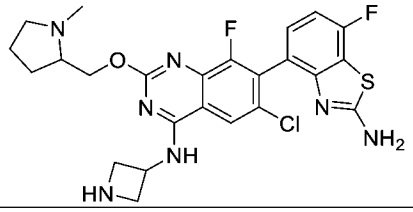
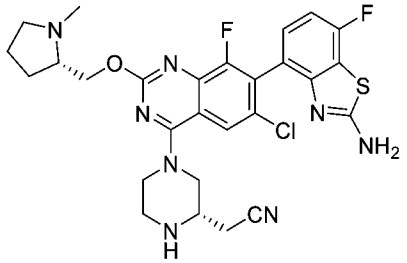
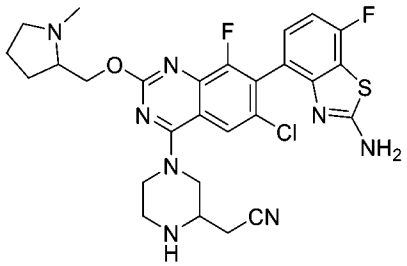
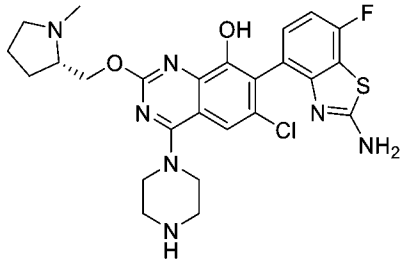
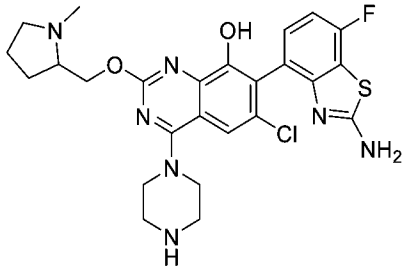
化合物編號	結構	分析數據
88		LCMS m/z [M+1]: 453.1 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 4H)。
94		LCMS m/z [M+1]: 424.2 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5及5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 4H)。
110		
111		
117		

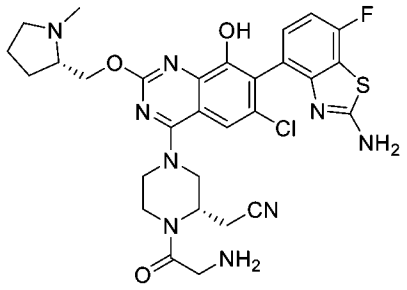
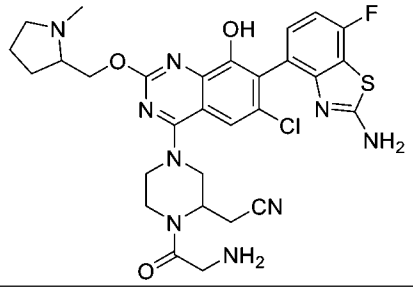
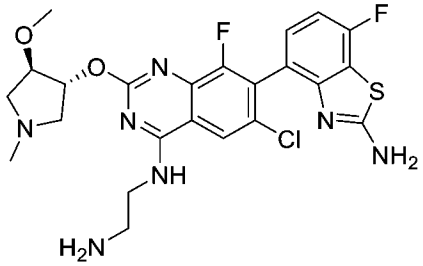
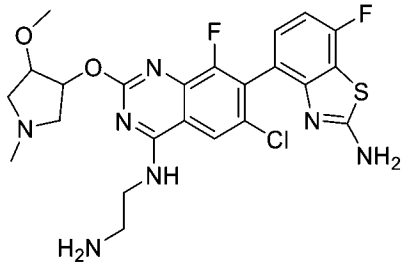
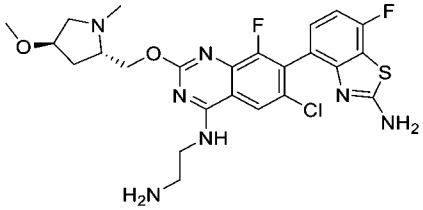
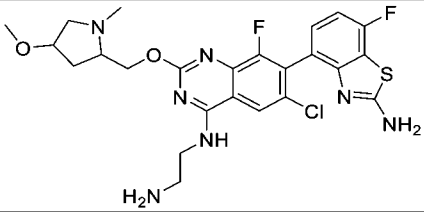
【1387】 表3中包括本揭示案之額外化合物。

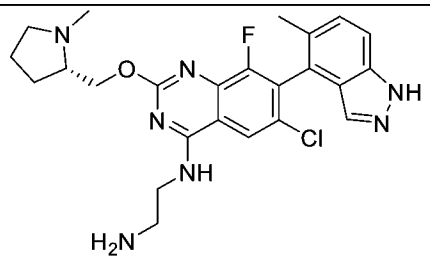
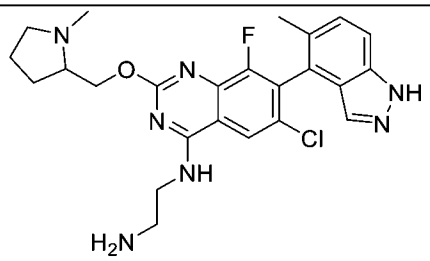
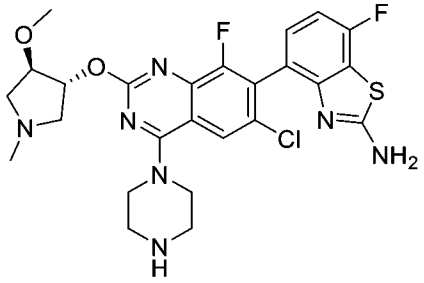
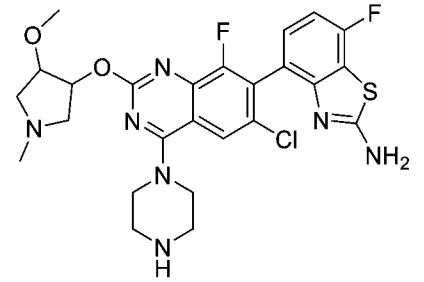
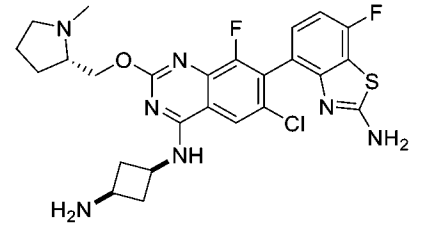
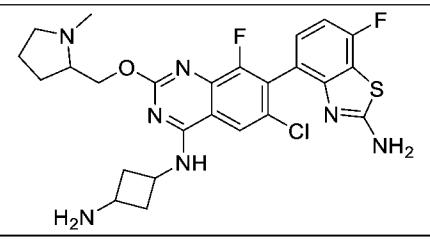
表3. 本揭示案之選定化合物。

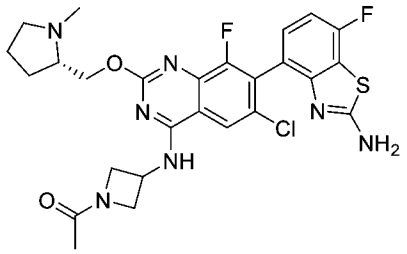
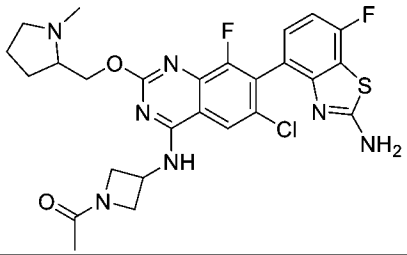
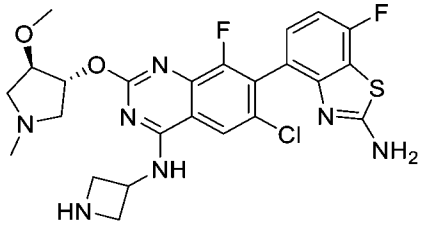
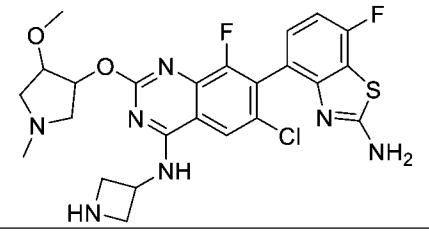
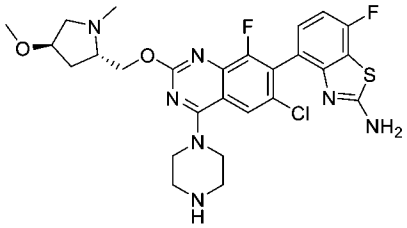
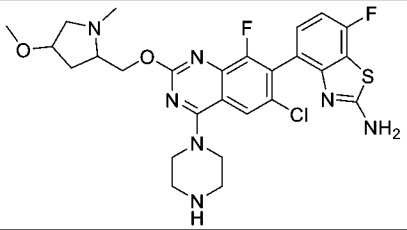
化合物編號	結構	分析數據
49		LCMS m/z [M+1]: 520.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 3H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.35-1.45 (m,

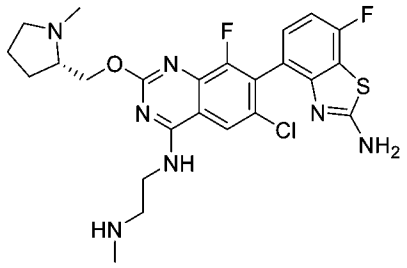
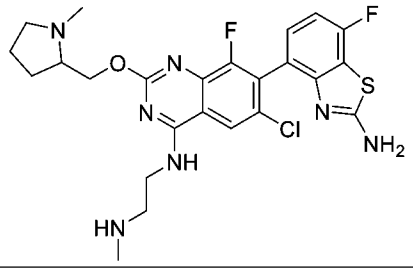
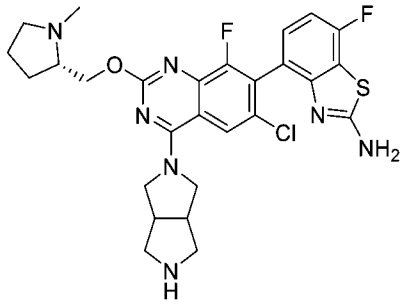
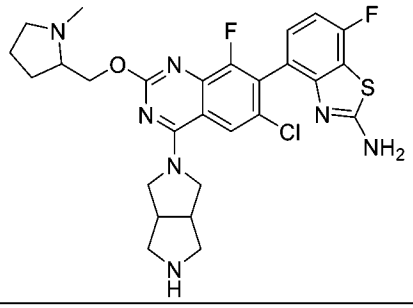
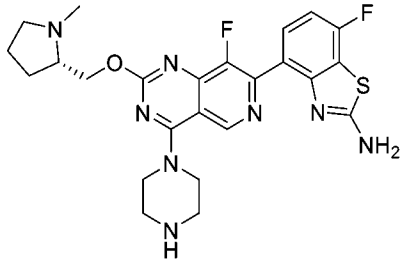
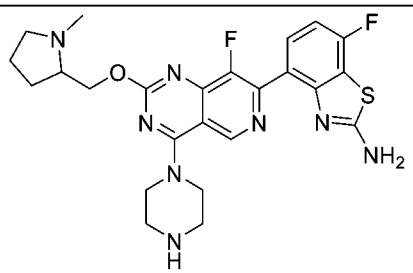
化合物編號	結構	分析數據
		1H), 2.02-2.30 (m, 3H)。
49a		
53		LCMS m/z [M+1]: 546.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (s, 1H) 7.20-7.22 (m, 1H) 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m,1H), 4.15 (s, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (s,1H) 3.59 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.39-2.42 (m, 1H), 2.19-2.21 (m,1H), 2.03-2.08 (m,2H), 1.28 (s,1H)。
53a		
54		LCMS m/z [M+1]: 642.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 3H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.75-3.87 (m, 5H), 3.21-3.25 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 5H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.03-2.23 (m, 3H)。
54a		
55		LCMS m/z [M+1]: 532.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 8.80 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.08 (m,

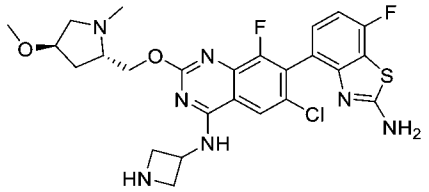
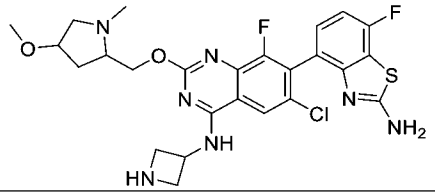
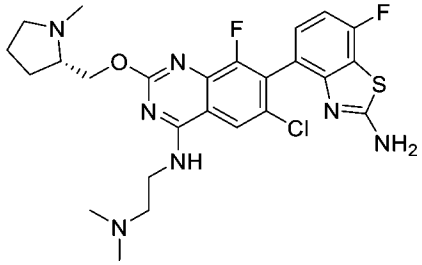
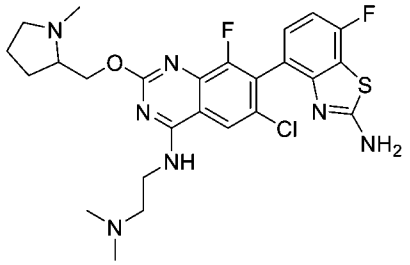
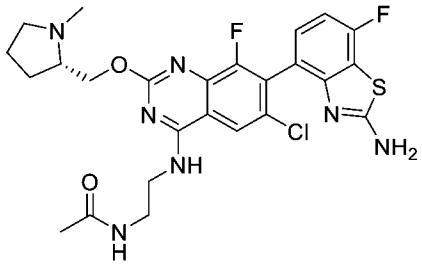
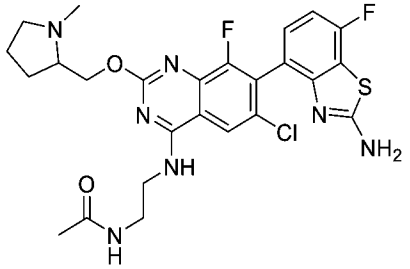
化合物編號	結構	分析數據
		1H), 2.98 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 3H)。
55a		
56		LCMS m/z [M+1]: 585.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H),7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.75-3.57 (m,3H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.12-3.10 (m,5H), 2.39-2.42 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 2H)。
56a		
57		LCMS m/z [M+1]: 544.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 13.1, 6.4, 2.5 Hz, 2H), 3.92-4.05 (m, 5H), 3.55-3.64 (m, 2H), 2.90-3.07 (m, 5H), 2.32 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.96-2.14 (m, 4H)。
57a		

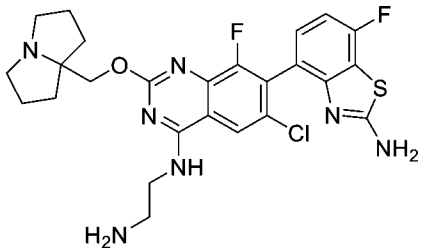
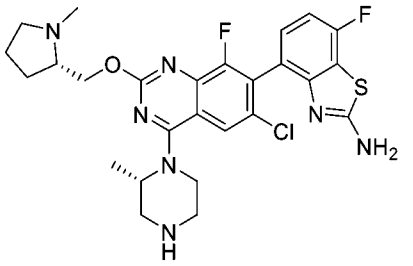
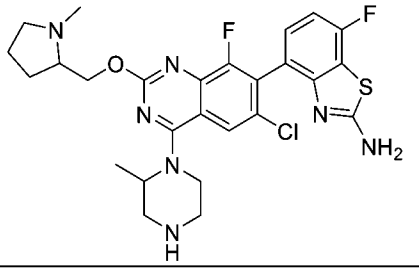
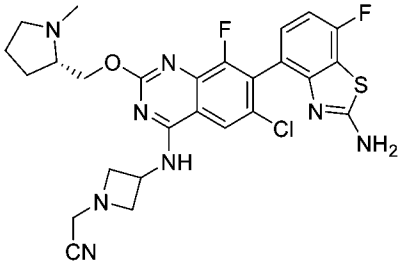
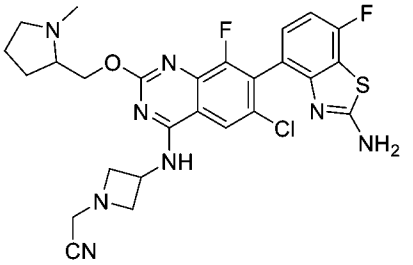
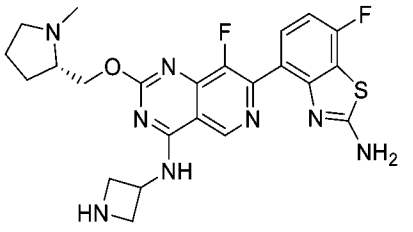
化合物編號	結構	分析數據
59		LCMS m/z [M+1]: 640.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.60- 3.67 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.81-3.08 (m, 5H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 3H)。
59a		
60		LCMS m/z[M+1]: 536.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ: 8.11 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.57 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.30-3.55 (m, 6H), 3.06 (s, 3H)。
60a		
61		LCMS m/z[M+1]: 550.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 3.76-4.20 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51 (dd, J = 14.3, 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H)。
61a		

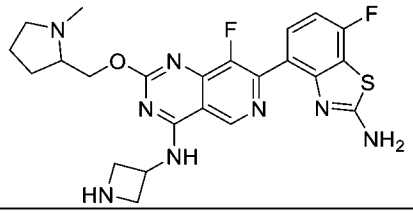
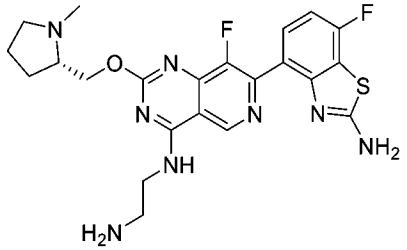
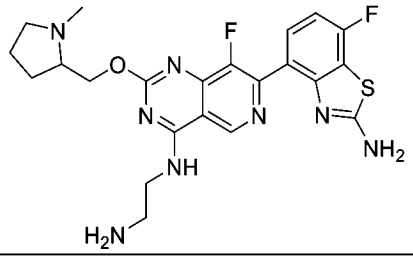
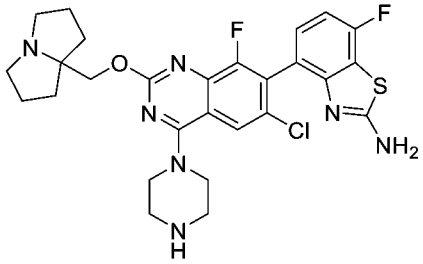
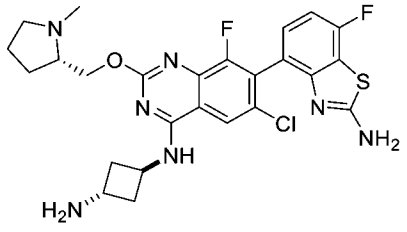
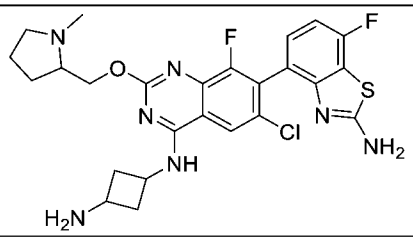
化合物編號	結構	分析數據
62		LCMS m/z [M+1]: 484.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.15 (m, 3H)。
62a		
63		LCMS m/z [M+1]: 562.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.24(dd, J = 8.4, 5.2Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.09 (t, J=4.4 Hz, 6H), 3.57 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.49(t, J = 4.8 Hz, 6H), 3.06 (s, 3H)。
63a		
64		LCMS m/z [M+1]: 547.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.30-2.97 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H)。
64a		

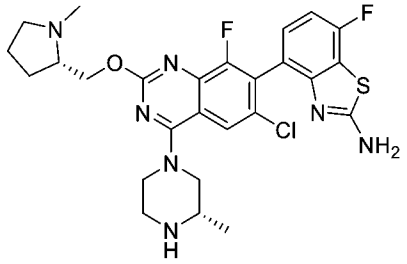
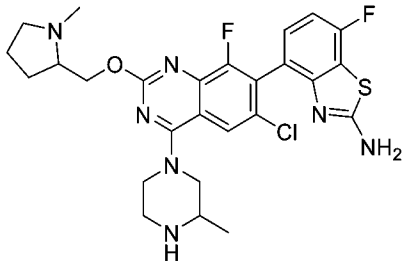
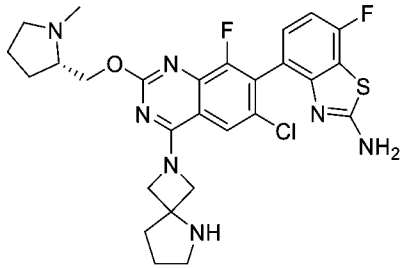
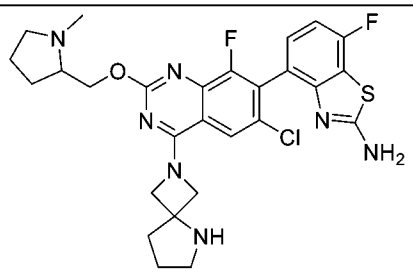
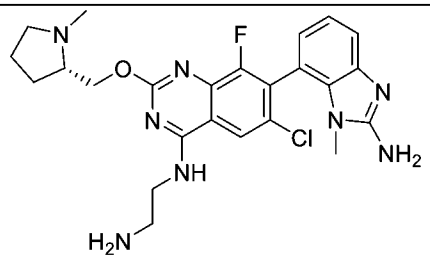
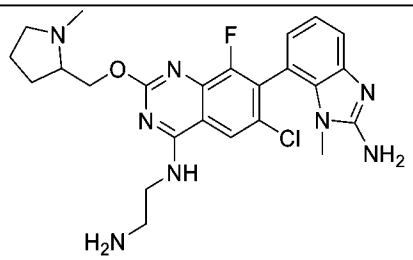
化合物編號	結構	分析數據
67		LCMS m/z [M+1]: 574.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.13 (dt, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.18- 3.28 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。
67a		
68		LCMS m/z [M+1]: 548.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 5.51(s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)。
68a		
69		LCMS m/z [M+1]: 576.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.97 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.08-4.14 (m, 6H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.37-3.42 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.36-2.57 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H)。
69a		

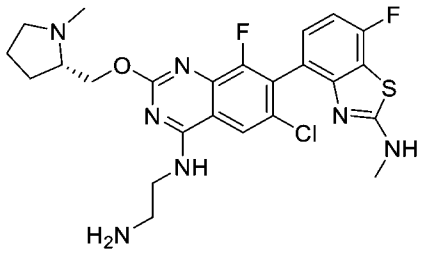
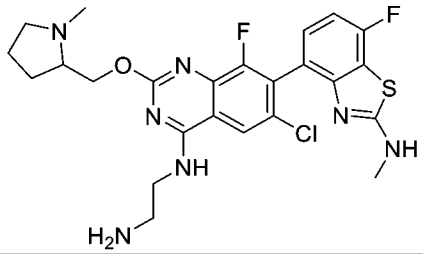
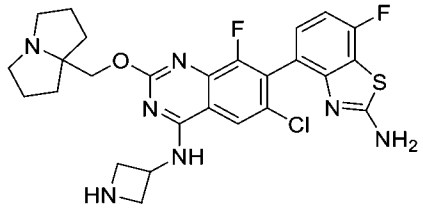
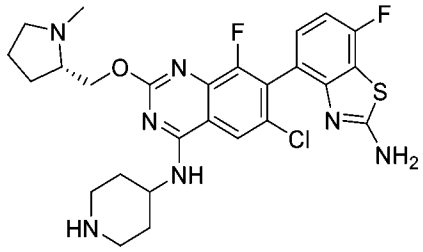
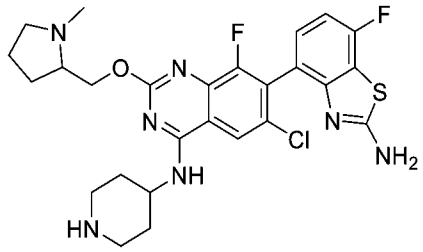
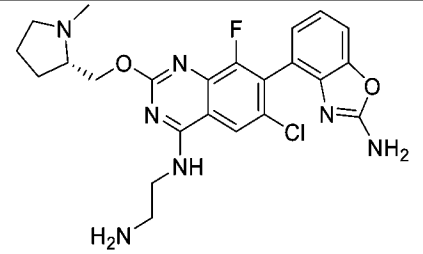
化合物編號	結構	分析數據
70		LCMS m/z [M+1]: 534.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 3.82-4.13 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.40 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.97-2.26 (m, 4H)。
70a		
71		LCMS m/z [M+1]: 572.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 4H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H)。
71a		
72		LCMS m/z [M+1]: 513.3 ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H)。
72a		

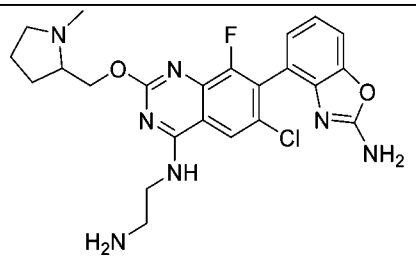
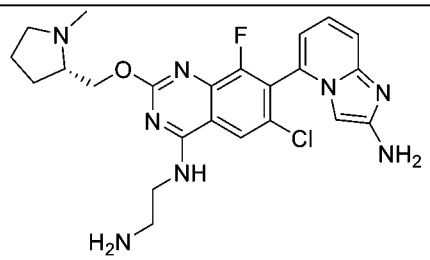
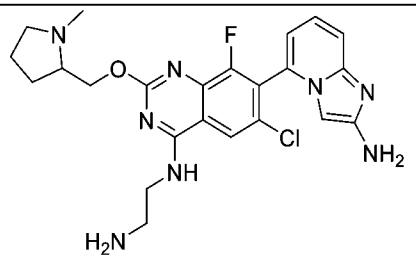
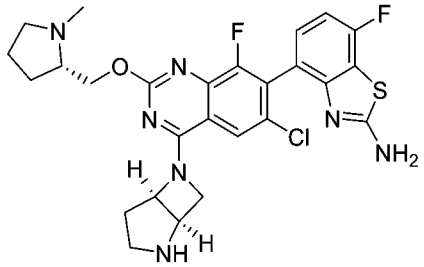
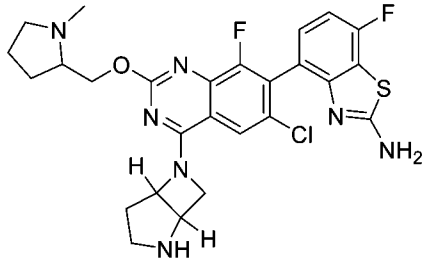
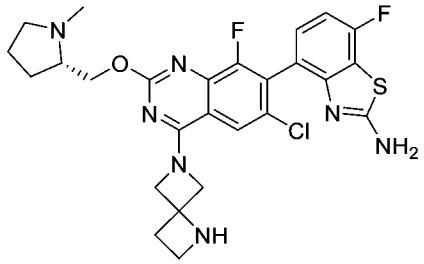
化合物編號	結構	分析數據
73		LCMS m/z [M+1]: 562.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.21 (t, J=6.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.11-5.21 (m, 1H), 4.25-4.70 (m, 6H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.41-3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H)
73a		
75		LCMS m/z [M+1]: 548.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.98-4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.20-2.41 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 3H)。
75a		
76		LCMS m/z [M+1]: 562.2
76a		

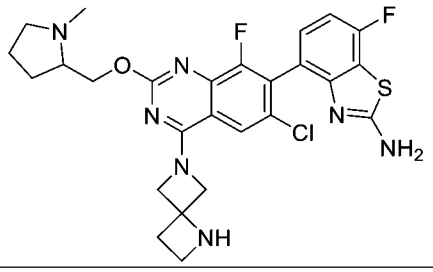
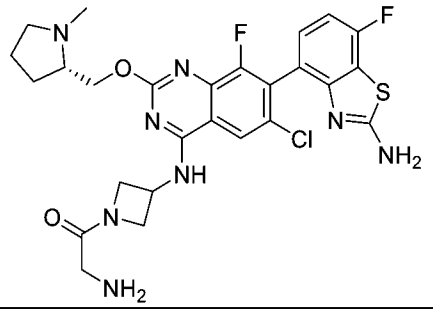
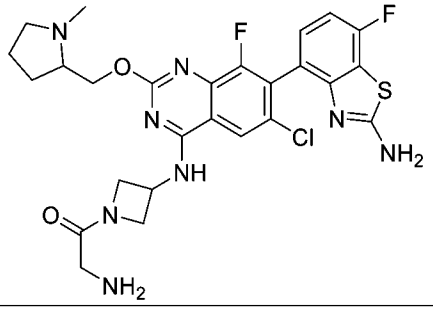
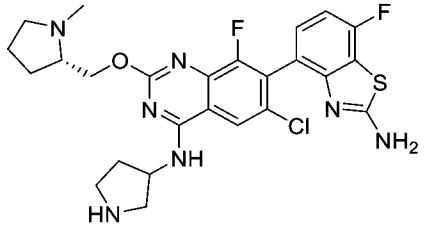
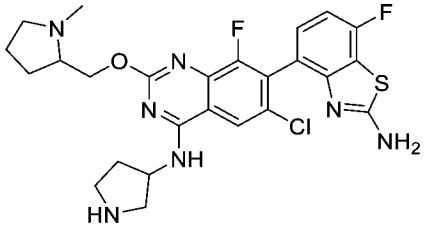
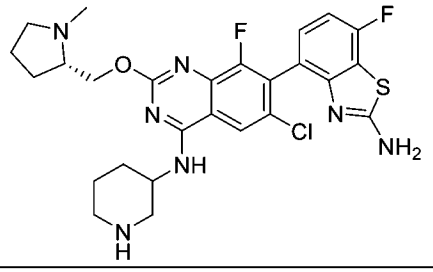
化合物編號	結構	分析數據
77		LCMS m/z [M+1]: 546.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD^3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J =8.8 Hz, 1H), 4.59-4.76 (m, 2H), 3.90-4.06 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 4H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 4H)。
78		LCMS m/z [M+1]: 560.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 7.93 (s, 1H) 7.22-7.24 (m, 1H) 7.05(t, J=7.6 Hz, 1H) 4.68-4.71(m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 3.89 (t, J=11.6 Hz, 2H) 3.71-3.75 (m, 1H) 3.49-3.5 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.40-2.41 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H), 1.59 (d, J=7.6 Hz, 3H)。
78a		
79		LCMS m/z [M+1]: 571.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.18- 7.29 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.00-5.31 (m, 2H), 4.69- 4.79 (m, 2H), 4.42- 4.51 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.67-3.87 (m, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 4H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.04-2.29 (m, 3H)。
79a		
80		LCMS m/z [M+1]: 499.2 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.37 (s, 1H), 7.77 - 7.42 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.60-4.27 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.14 (m,

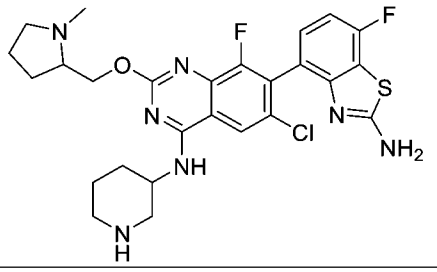
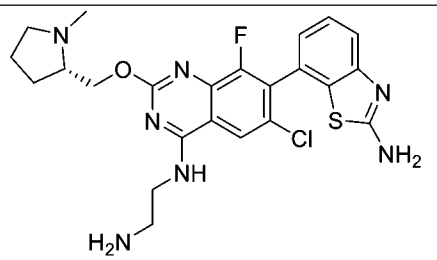
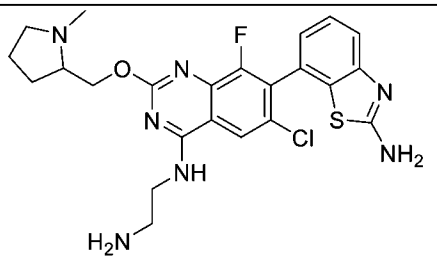
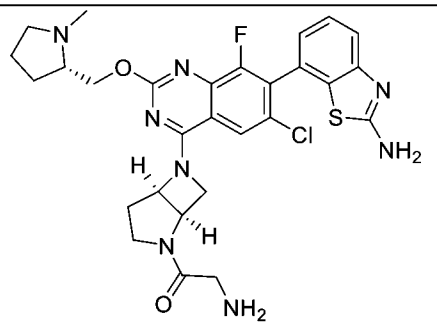
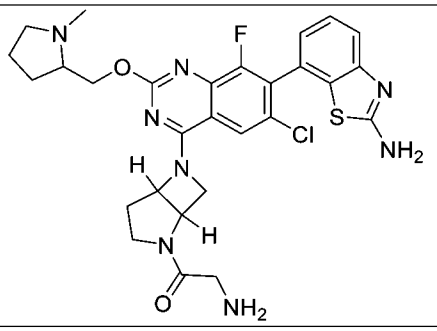
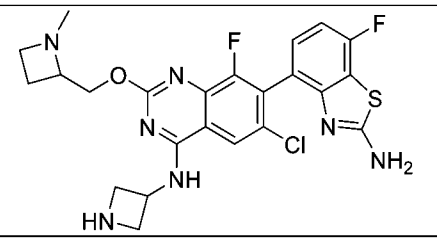
化合物編號	結構	分析數據
		3H)。
80a		
81		LCMS m/z [M+1]: 487.1 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.12 (m, 3H)。
81a		
82		LCMS m/z [M+1]: 572.3 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.49 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H)。
83		LCMS m/z [M+1]: 546.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.24 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92-5.01 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.69-2.74 (m, 4H), 2.36-2.40 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.0-2.09 (m, 2H)。
83a		

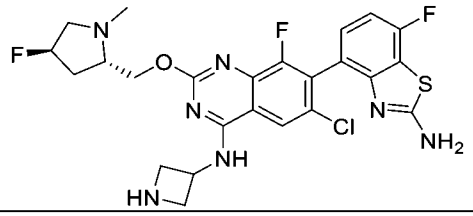
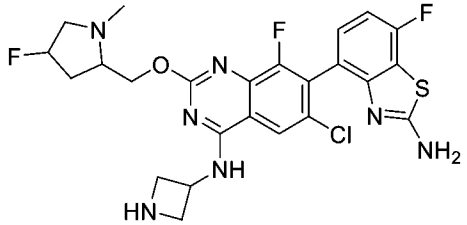
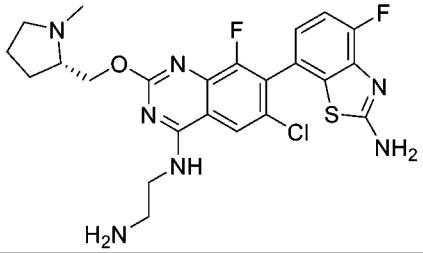
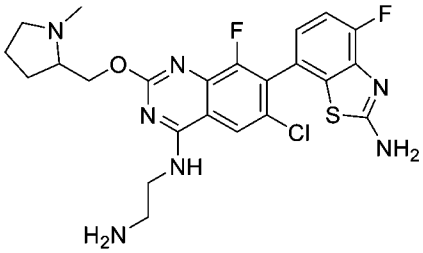
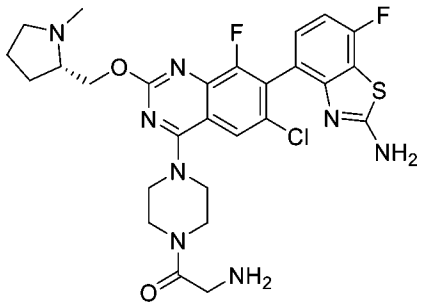
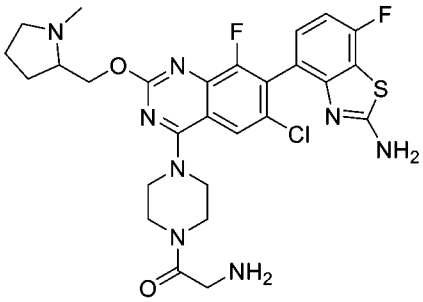
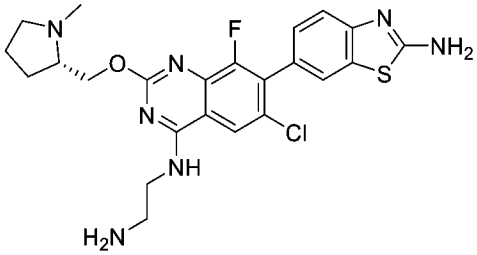
化合物編號	結構	分析數據
84		LCMS m/z [M+1]: 560.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.21 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.70 (m,1H), 4.41-4.56 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
84a		
85		LCMS m/z [M+1]: 572.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 3H), 2.02-2.30(m, 5H)。
85a		
86		LCMS m/z [M+1]: 499.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD^3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86-4.92 (m, 2H), 4.52-4.76 (m, 2H), 3.9-4.10 (m, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.32- 3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.32- 2.41 (m, 1H), 2.01-2.27 (m, 2H)。
86a		

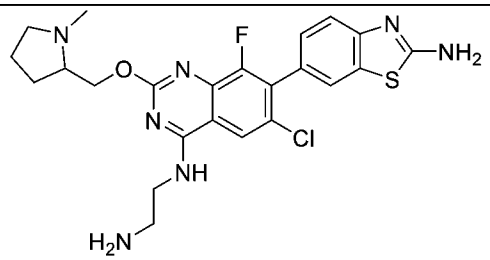
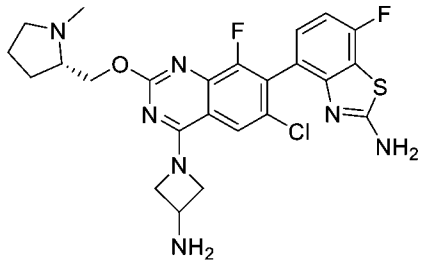
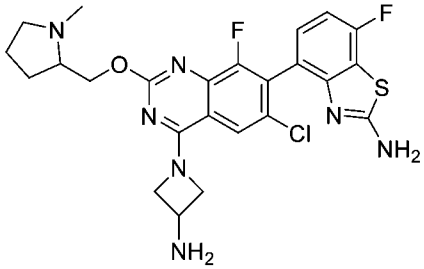
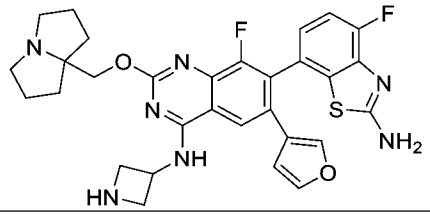
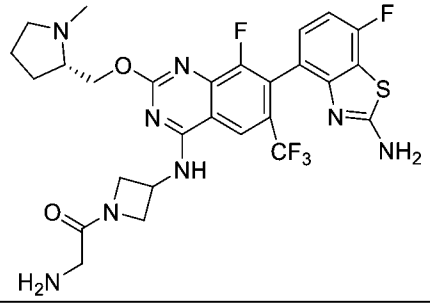
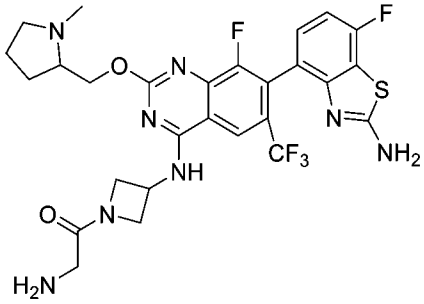
化合物編號	結構	分析數據
87		LCMS m/z [M+1]: 534.2
87a		
89		LCMS m/z [M+1]: 558.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 4.58-4.70 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H)。
91		LCMS m/z [M+1]: 560.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.01-7.06 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.85-4.92 (m, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 4.50-4.58(m, 1H), 3.70-3.91 (m, 2H), 3.54 (d, J =12.8 Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 3H), 1.97-2.19 (m, 5H)。
91a		
92		LCMS m/z [M+1]: 486.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 4.42-4.85 (m, 2H), 3.74 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.62-1.90 (m, 3H)。

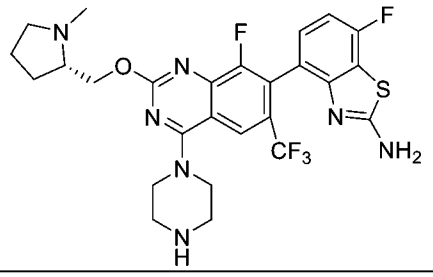
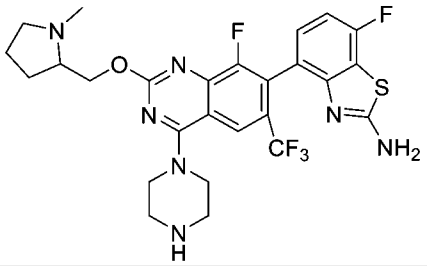
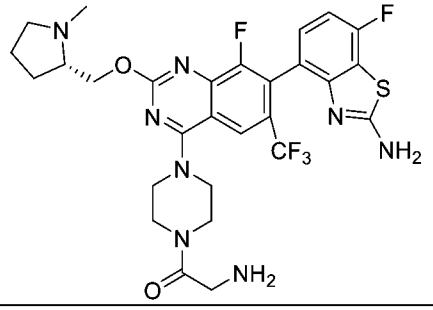
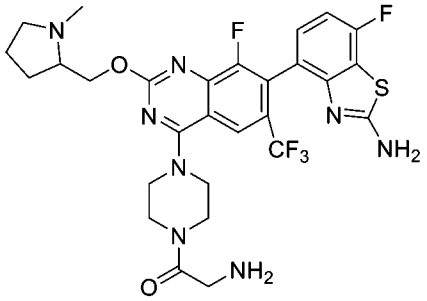
化合物編號	結構	分析數據
92a		
93		LCMS m/z [M+1]: 485.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 3H)。
93a		
95		
95a		
96		

化合物編號	結構	分析數據
96a		
97		
97a		
98		
98a		
99		

化合物編號	結構	分析數據
99a		
100		
100a		
104		
104a		
105		

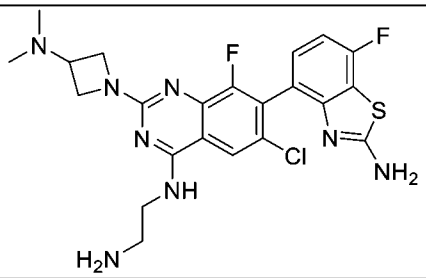
化合物編號	結構	分析數據
106		
106a		
107		
107a		
108		
108a		
109		

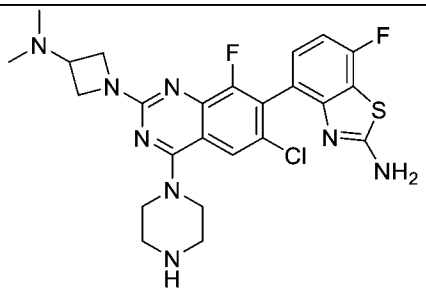
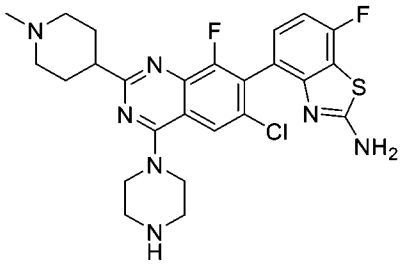
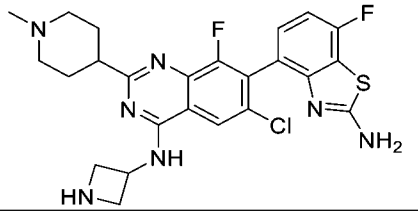
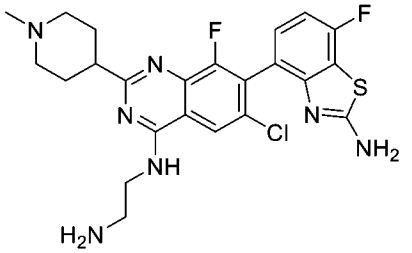
化合物編號	結構	分析數據
109a		
112		
112a		
113		
114		
114a		

化合物編號	結構	分析數據
115		
115a		
116		
116a		

【1388】 表4中包括本揭示案之額外化合物。

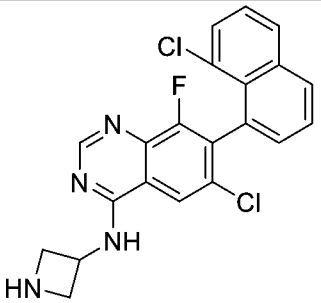
表4. 本揭示案之選定化合物。

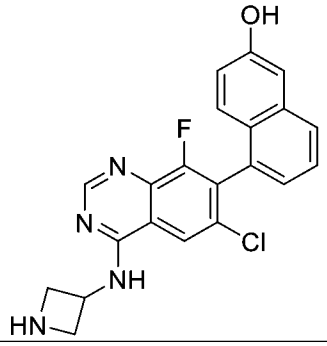
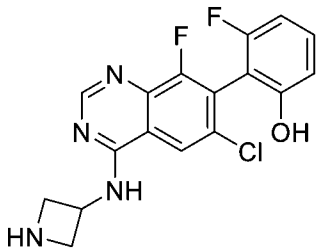
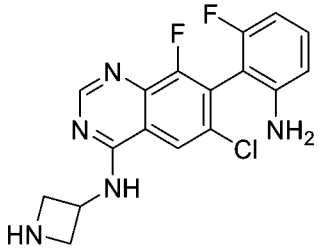
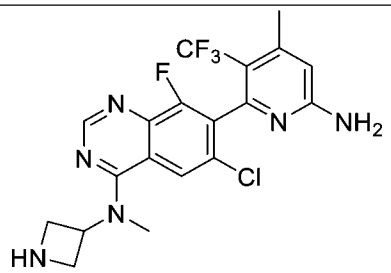
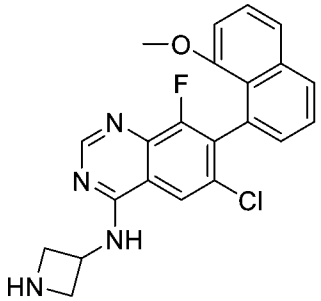
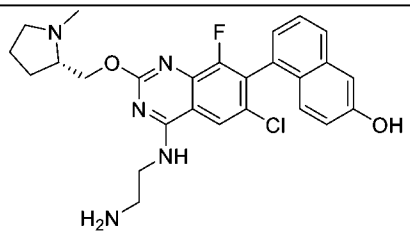
化合物編號	結構	分析數據
46		LCMS m/z [M+1]: 505.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H)。

化合物編號	結構	分析數據
47		LCMS m/z [M+1]: 531.20 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.84 (s,1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.35-4.39 (m, 2H) 4.22-4.24 (m, 1H), 3.95-4.10(m, 4H) 3.40-3.52 (m, 4H), 2.95(s, 6H)。
101		
102		
103		

【1389】 表5中包括本揭示案之額外化合物。

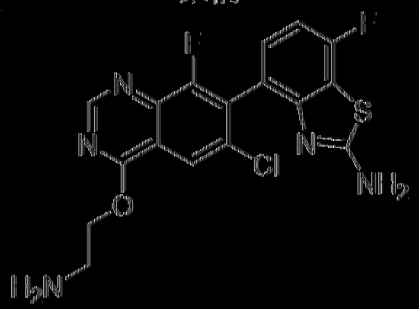
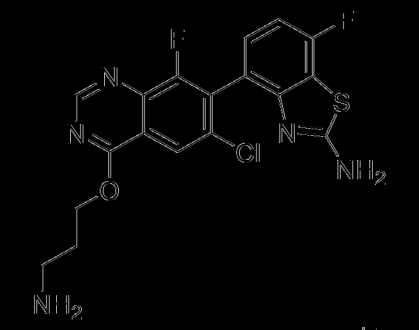
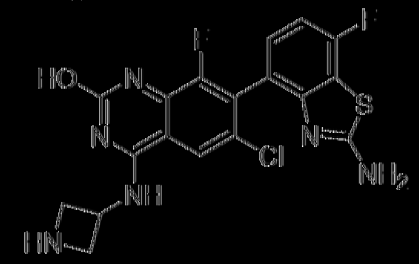
表5. 本揭示案之選定化合物。

化合物編號	結構	分析數據
34		LCMS m/z [M+1]: 413.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40-7.56 (m, 2H), 5.06-5.23 (m, 1H), 4.39-4.62 (m, 4H)。

化合物編號	結構	分析數據
35		LCMS m/z [M+1]: 395.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.03 (ddd, J = 2.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H)。
44		LCMS m/z[M+1]: 363.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.20Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.80 Hz, 1H), 6.74 (t, J=8.80 Hz, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 4H)。
45		LCMS m/z [M+1]:362.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.40 Hz,1H), 6.48 (t, J=8.40 Hz, 1H), 5.14 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.44-4.49 (m, 4H)。
51		LCMS m/z [M+1]: 441.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 4.25 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。
52		LCMS m/z [M+1]: 409.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 4H), 3.46 (s, 3H)。
74		LCMS m/z [M+1]: 496.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H) 4.61-4.69 (m, 2H), 3.81-3.97 (m, 3H), 3.51-3.70（m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.02-2.31(m, 3H), 1.21-1.30 (m, 2H)。

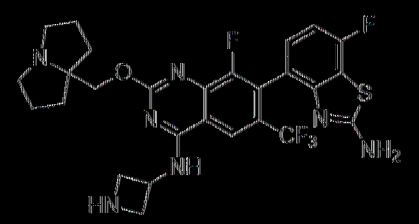
【1390】 表6中包括本揭示案之額外化合物。

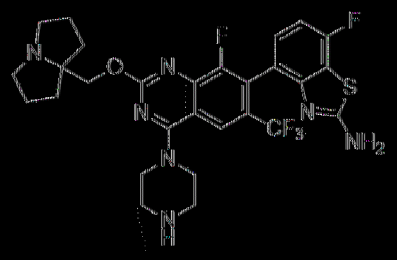
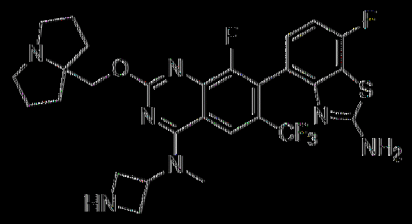
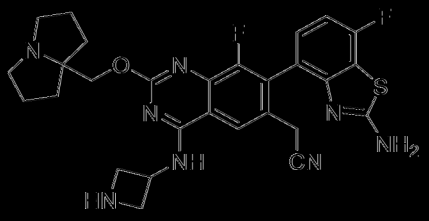
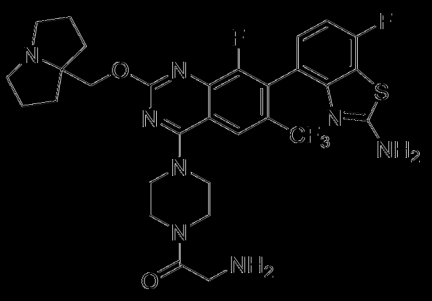
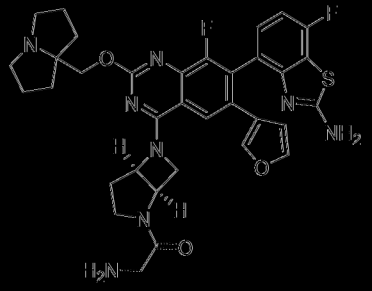
表6. 本揭示案之選定化合物。

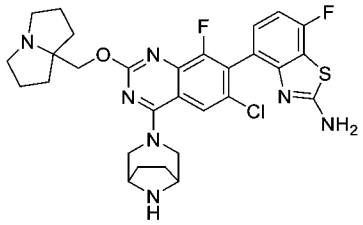
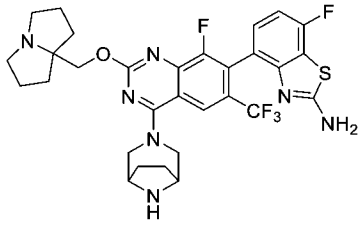
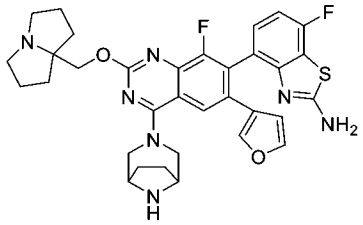
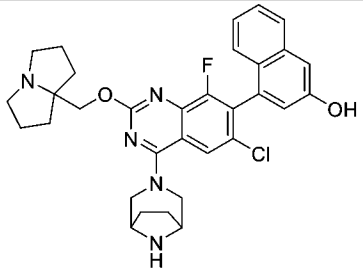
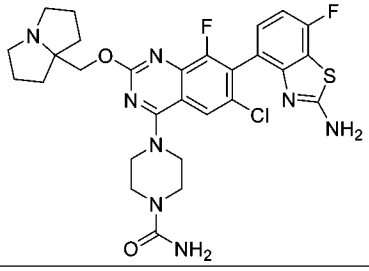
化合物編號	結構	分析數據
39		LCMS m/z [M+1]: 408.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.49-3.65 (m, 4H)。
48		LCMS m/z [M+1]: 423.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.35 (m, 2H), 2.17-2.42 (m, 2H)。
90		LCMS m/z [M+1]: 435.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 2H)。
90a		

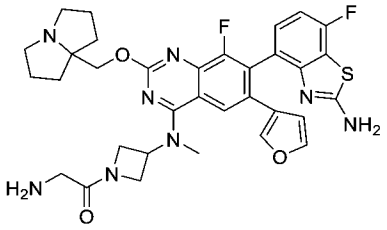
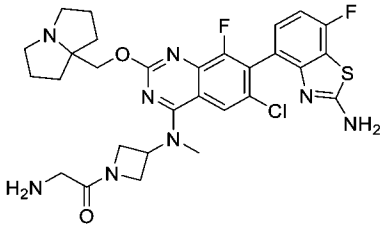
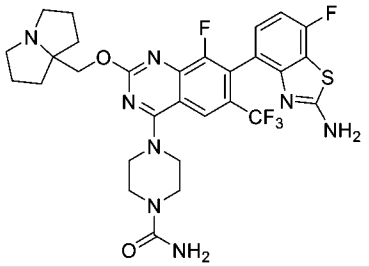
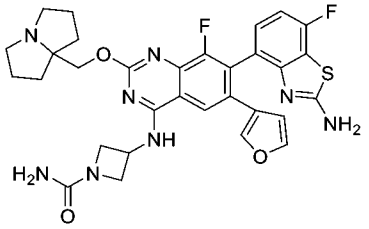
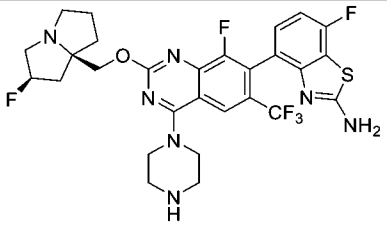
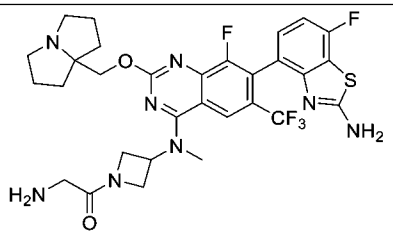
[1391] 表7中包括本揭示案之額外化合物。

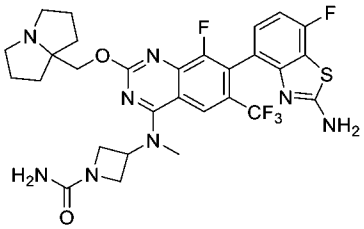
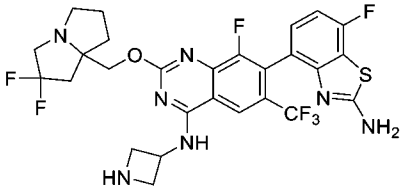
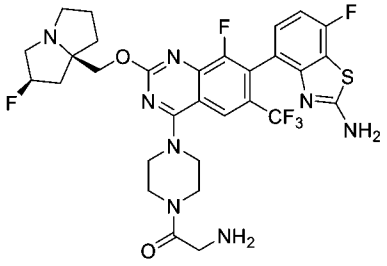
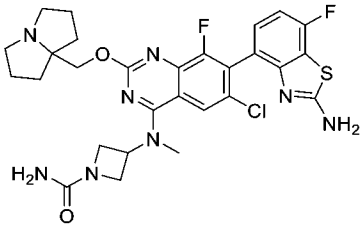
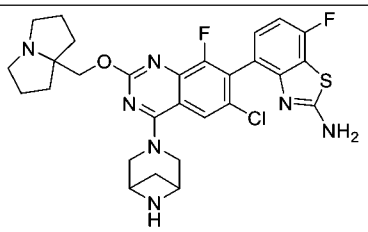
表7. 本揭示案之選定化合物。

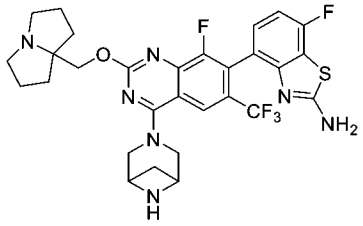
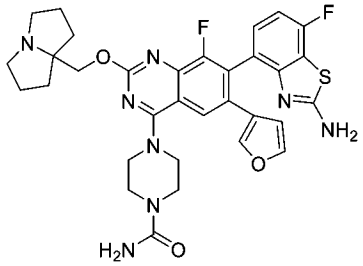
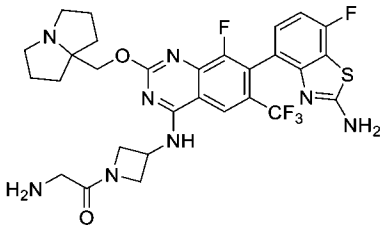
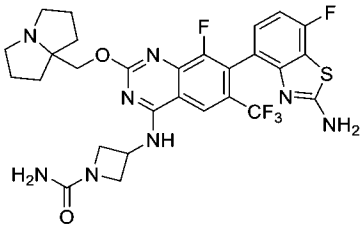
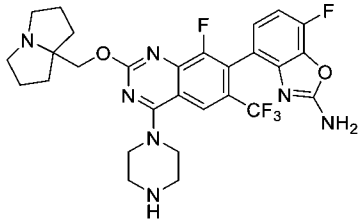
化合物編號	結構	分析數據
120		LCMS m/z [M+1]: 592.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57(s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.55(m, 2H), 4.32-4.43 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 8H)。

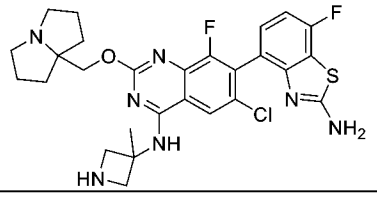
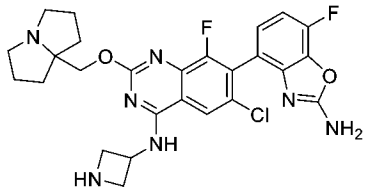
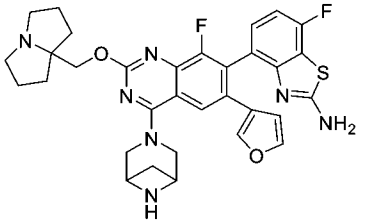
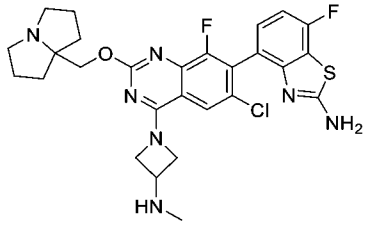
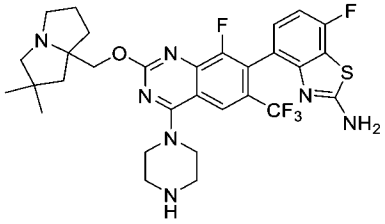
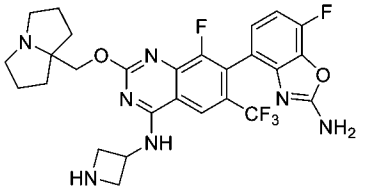
化合物編號	結構	分析數據
123		LCMS m/z [M+1]: 606.3 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.20(s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 4.19-4.22(m, 4H), 3.63-3.74(m, 2H), 3.46-3.53(m, 4H), 3.21-3.29(m, 2H), 2.13-2.36(m, 8H)。
124		LCMS m/z [M+1]: 572.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 2H), 4.77-4.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58-3.77 (m, 5H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.17-2.18 (m, 4H)。
126		LCMS m/z [M+1]: 563.4 ^{1}HNMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21-5.31 (m, 1H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.47-4.56 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 4H)。
127		LCMS m/z [M+1]: 663.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.15 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 8H)。
153		LCMS m/z [M+1]: 673.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04-7.17 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 1H), 6.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.54-5.81 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.53-4.78 (m, 3H), 3.98-4.12 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.05-2.41 (m, 10H)。

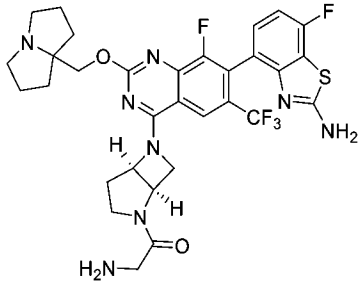
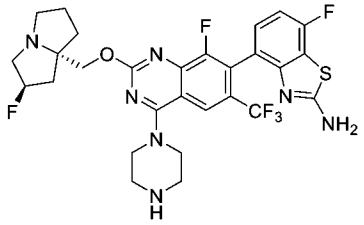
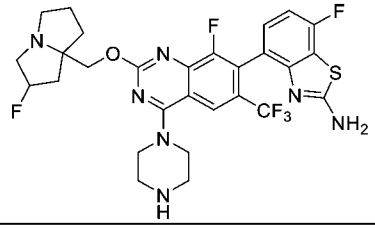
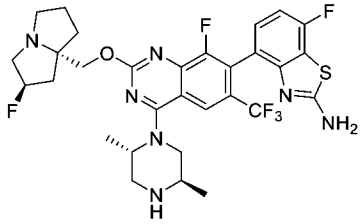
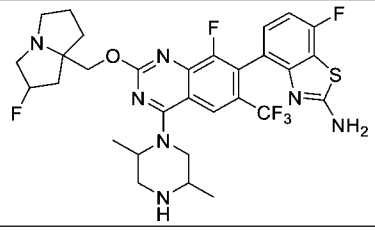
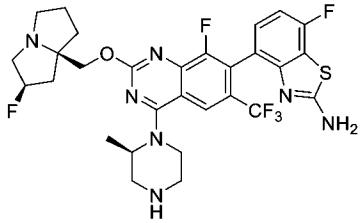
化合物編號	結構	分析數據
157		LCMS m/z [M+1]: 598.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, J= 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18 -4.32 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.0-2.18 (m, 8H)。
158		LCMS m/z [M+1]: 632.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.46-1.97 (m, 12H)。
159		LCMS m/z [M+1]: 630.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.96-5.02 (m, 2H), 4.78 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.21 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 2H), 3.63-3.78 (m, 2H), 2.51-1.73 (m, 12H)。
161		LCMS m/z [M+1]: 573.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H),, 7.76 (d, J = 6.36Hz, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.01-7.03(m, 1H), 4.76(d, J = 13.6Hz, 2H), 4.65-4.68(m, 2H), 4.21-4.29(m, 2H), 3.90(d, J =14.4 Hz, 2H), 3.63-3.72(m, 2H), 3.25-3.28(m, 2H), 3.29-3.36(m, 2H), 2.19-2.26(m, 2H), 2.06-2.18(m, 8H)。
162		LCMS m/z [M+1]: 615.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96-4.11 (m, 4H), 3.61-3.75 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H)。

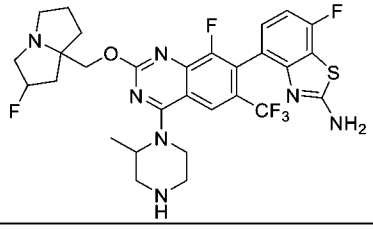
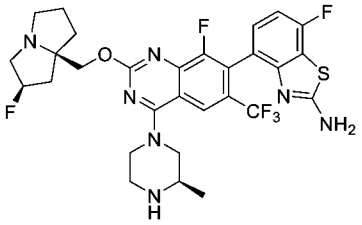
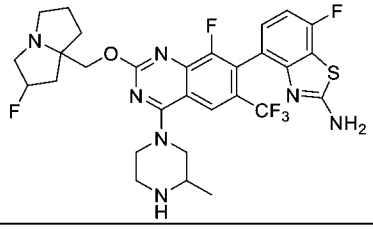
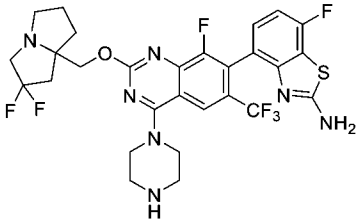
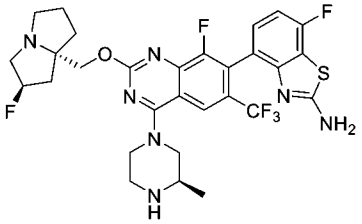
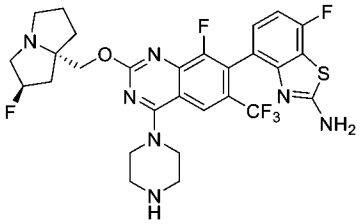
化合物編號	結構	分析數據
163		LCMS m/z [M+1]: 661.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09-5.35 (m, 4H), 4.74-4.80 (m, 2H), 4.43-4.66 (m, 2H), 3.98-4.12 (m, 3H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.11-2.43 (m, 8H)。
164		LCMS m/z [M+1]: 629.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.84 Hz, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 3H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.78-3.79 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.07-2.32 (m, 10H)。
165		LCMS m/z [M+1]: 649.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H)。
167		LCMS m/z [M+1]: 633.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 - 5.03 (m, 1H), 4.67 - 4.68 (m, 2H), 4.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 2H), 3.68 - 3.70 (m, 2H), 2.02 - 2.36 (m, 8H)。
169		LCMS m/z [M+1]: 624.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.69-4.88 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 1H) 3.61-3.73 (m, 1H), 3.41-3.61 (m, 6H), 2.61-2.80 (m, 1H), 2.11-2.58 (m, 5H)。
171		LCMS m/z [M+1]: 663.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.03-5.17 (m, 2H), 4.58-4.72 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.63-3.74 (m,

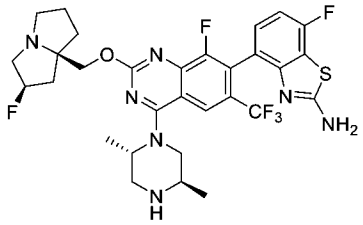
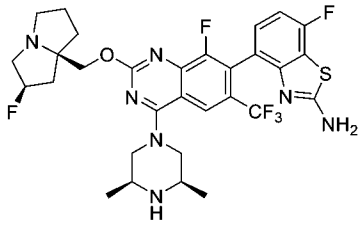
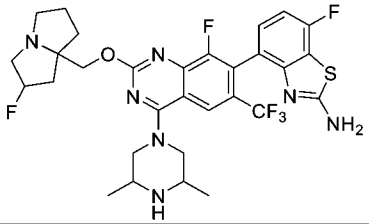
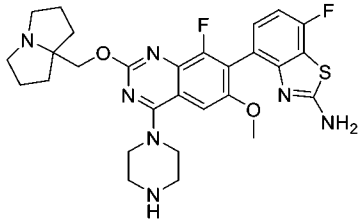
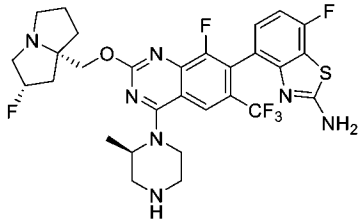
化合物編號	結構	分析數據
		2H), 3.56 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 2.09-2.35 (m, 8H)。
173		LCMS m/z [M+1]: 649.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.94 - 5.04 (m, 2H), 4.73-4.73 (m, 2H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 23.1, 11.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 23.4, 10.6 Hz, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.35-3.35 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.25-2.47 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 4H)。
179		LCMS m/z [M+1]: 594.1 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 5.4, 3.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 2H), 4.37 (ddd, J = 11.5, 7.3, 4.3 Hz, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.00 - 3.78 (m, 3H), 3.46 (dtd, J = 10.0, 6.4, 3.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.78 (m, 3H), 2.50 - 2.15 (m, 5H)。
181		LCMS m/z [M+1]: 681.0 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.01-4. 14 (m, 7H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 3H), 2.41-2.70 (m, 3H), 2.15-2.28 (m, 3H)。
182		LCMS m/z [M+1]: 615.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.89 Hz, 1H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.23-3.24 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.07-2.32 (m, 8H)。
184		LCMS m/z [M+1]: 584.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.64 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 2H),

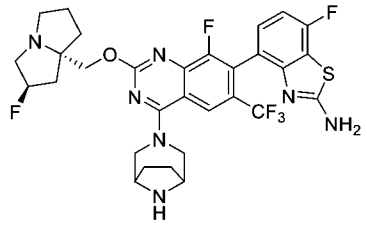
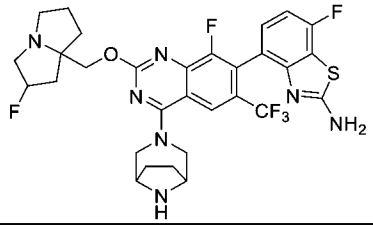
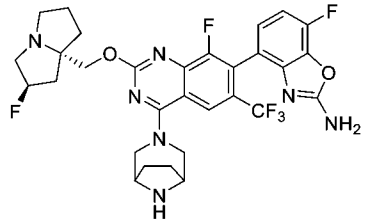
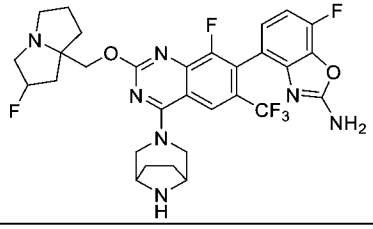
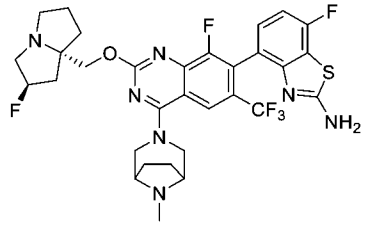
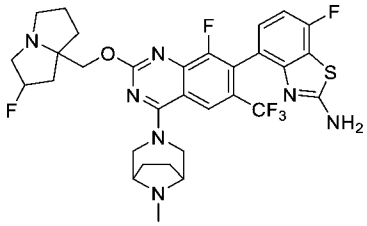
化合物編號	結構	分析數據
		3.26 - 3.29 (m, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.02 - 2.40 (m, 10H)。
185		LCMS m/z [M+1]: 618.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.61-4.63 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 10H)。
186		LCMS m/z [M+1]: 647.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.77 (m, 2H), 4.00 - 4.28 (m, 4H), 3.64 - 3.81 (m, 6H), 2.06 - 2.37 (m, 8H)。
187		LCMS m/z [M+1]: 649.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09-5.51 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06 - 2.36 (m, 8H)。
188		LCMS m/z [M+1]: 635.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-5.02 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.05-2.27 (m, 6H)。
189		LCMS m/z [M+1]: 590.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.99 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.08-2.39 (m, 8H)。

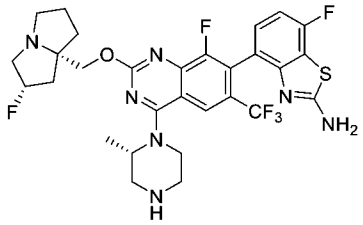
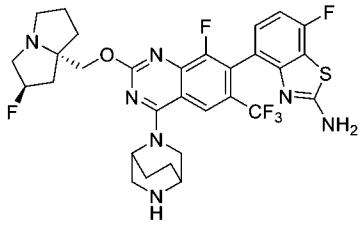
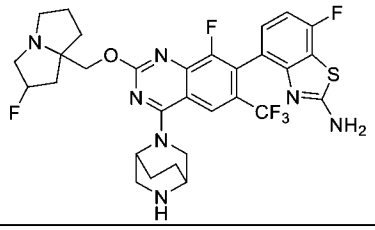
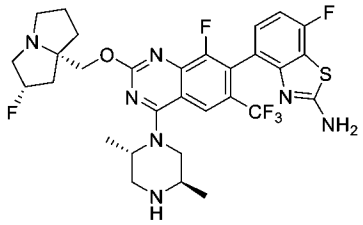
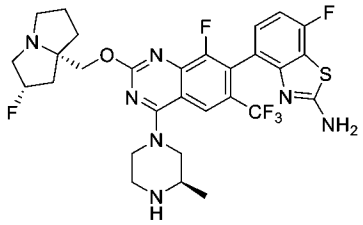
化合物編號	結構	分析數據
190		
192		LCMS m/z [M+1]: 542.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.12 (dd, J= 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 10 Hz, 1H), 5.19 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 2H), 4.43-4.54 (m, 2H), 4.31-4.41 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 8H)。
194		LCMS m/z [M+1]: 616.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.33 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 3H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.99-2.38 (m, 10H)。
195		LCMS m/z [M+1]: 572.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.03- 7.09 (m, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 2H), 4.61 -4.72 (m, 2H), 4.30-4.39 (m,1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.23 - 3.28 (m,2H), 2.84 (s, 3H), 2.05 - 2.36 (m, 8H)。
198		LCMS m/z [M+1]: 634.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.92 Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 4H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.07-2.45 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。
199		LCMS m/z [M+1]: 576.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.54 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.18-2.26 (m,

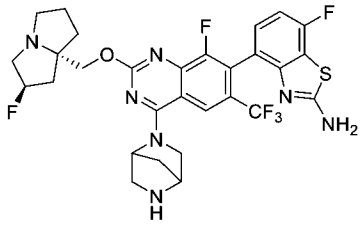
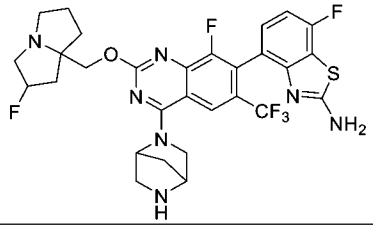
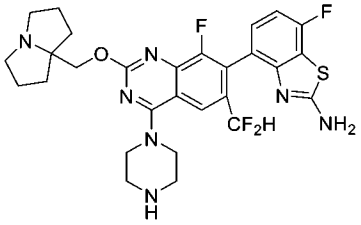
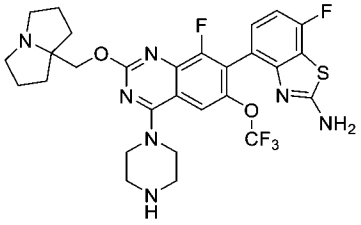
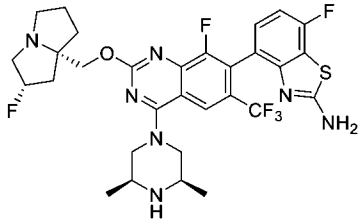
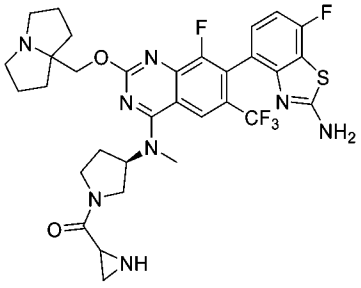
化合物編號	結構	分析數據
		2H), 2.07-2.17 (m, 4H)。
202		LCMS m/z [M+1]: 675.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.15- 7.22 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 1H), 5.52-5.72 (m, 1H), 4.42-4.68 (m, 3H), 3.78-4.10 (m, 1H), 3.35-3.75 (m, 5H), 2.83-3.10 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 1H), 1.85-2.36 (m, 9H)。
206		LCMS m/z [M+1]: 624.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.51-5.63 (m, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 4.67-4.75 (m, 2H), 4.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 6H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 3H), 2.10-2.28 (m, 1H)。
206a		
207		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51-5.64 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 6H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.35-3.51 (m, 2H), 2.18-2.76 (m, 6H), 1.58(d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.45-1.47 (m, 3H)。
207a		
209		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.22 (m,1H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 2H), 5.00-5.02 (m,2H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.47-4.51 (m,1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 6H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.37-2.53 (m,2H), 2.26-2.28 (m, 2H),2.13-2.16 (m, 1H), 1.65-1.67 (m,

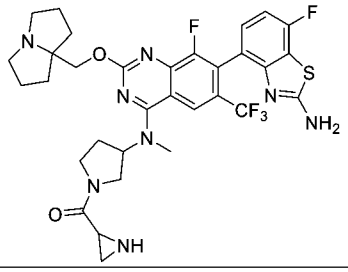
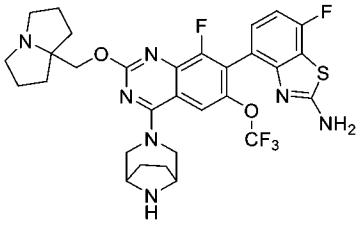
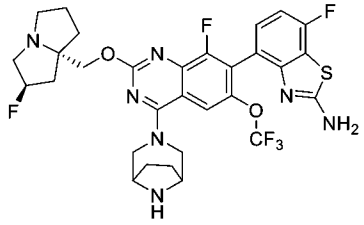
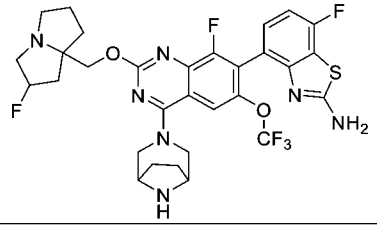
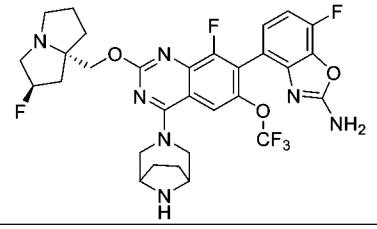
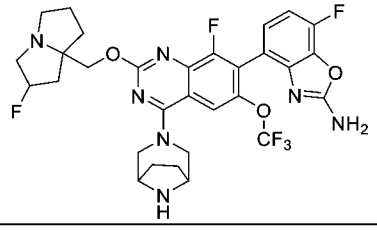
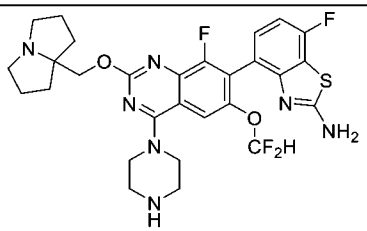
化合物編號	結構	分析數據
		3H)。
209a		
210		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 3H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.75 (m, 7H), 2.75 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.15-2.60 (m, 5H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
210a		
211		LCMS m/z [M+1]: 642.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.09-4.40 (m, 4H), 3.68-4.06 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.71-3.09 (m, 2H), 2.14-2.52 (m, 4H)。
212		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H), 3.82-4.08 (m, 2H) 3.40-3.82 (m, 8H), 2.11-2.73 (m, 6H), 1.41-1.49 (d, J= 6.4 Hz, 3H)。
213		LCMS m/z [M+1]: 624.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.01(t, J＝8.8 Hz, 1H), 5.57(d, J = 55.2 Hz, 1H), 4.69-4.88(m, 2H), 4.15-4.30(m, 4H), 3.89-4.05(m, 3H) 3.45-3.53(m, 5H), 2.11-2.73(m, 6H)

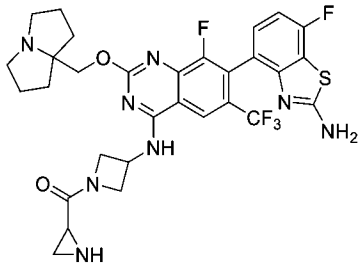
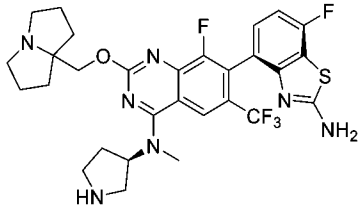
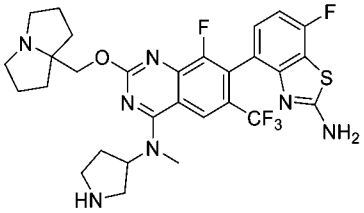
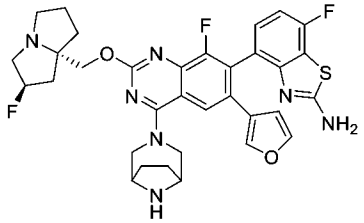
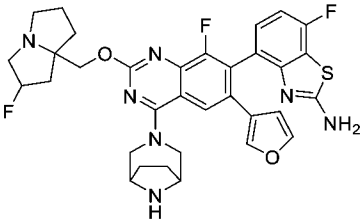
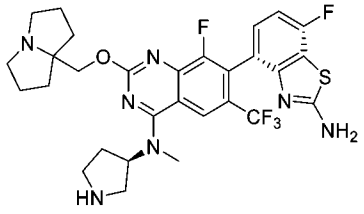
化合物編號	結構	分析數據
214		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 3.85-3.86 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.35-3.57 (m, 3H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 2.28-2.30 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.7Hz, 3H)。
215		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.57 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 3H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.31-3.66 (m, 6H), 2.14-2.73 (m, 6H), 1.28-1.44 (m, 8H)。
215a		
216		LCMS m/z [M+1]: 590.29 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.30 -3.23 (m, 2H), 2.41 - 2.05 (m, 8H)。
218		LCMS m/z [M+1]: 638.21 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.50 (d, J=51.2 Hz, 1H), 4.96-5.50 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 2H), 4.43-4.56 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.39-3.56 (m, 5H), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, J= 6.8Hz, 3H)。

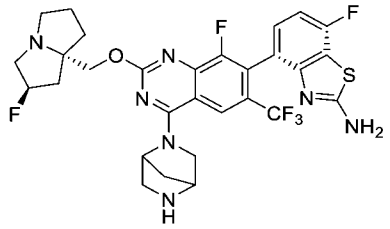
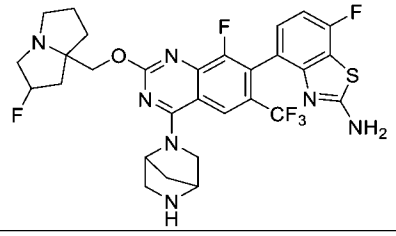
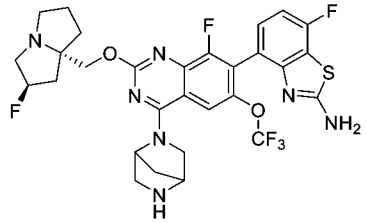
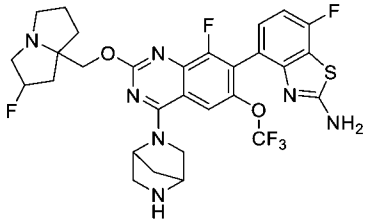
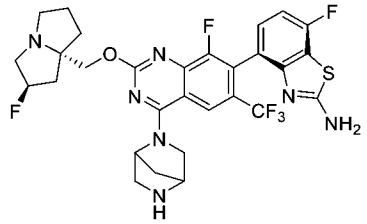
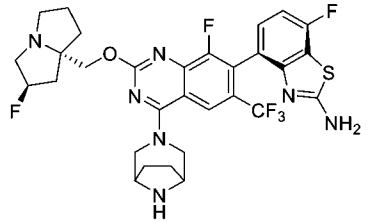
化合物編號	結構	分析數據
219		LCMS m/z [M+1]: 650.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 6.98 -7.09 (m, 1H), 5.38 - 5.67 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 3H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 3.82 - 4.10 (m, 6H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 5H)。
219a		
220		LCMS m/z [M+1]: 634.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.05 - 7.12(m, 1H), 6.96 -7.03 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 1H), 4.67 - 4.82 (m, 3H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 3.83 -4.09 (m, 6H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.56 - 2.77 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.23 (m, 5H)。
220a		
221		LCMS m/z [M+1]: 664.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.65 (m, 1H), 4.67 - 4.72 (m, 2H), 4.11 - 4.19 (m, 2H), 3.99 -4.08 (m, 3H), 3.85 - 3.96 (m, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 3H), 2.58 - 2.79 (m, 2H), 2.30 - 2.47 (m, 5H), 2.08 - 2.21 (m, 3H)。
221a		

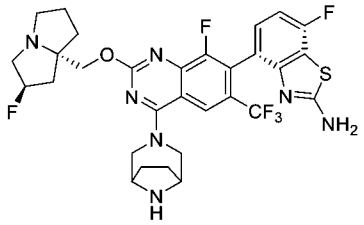
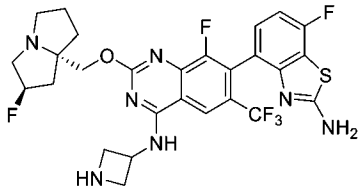
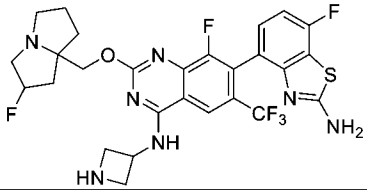
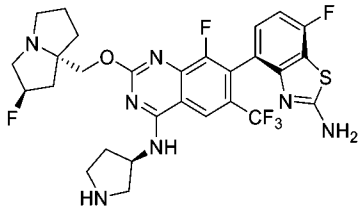
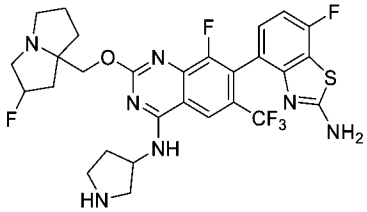
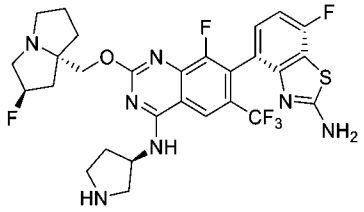
化合物編號	結構	分析數據
222		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.79-5.00 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.14-2.173 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
223		LCMS m/z [M+1]: 650.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) 8.32(s, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 6.98-7.03(m, 1H), 5.49-5.62(m, 1H), 5.18(s, 1H), 4.67-4.69(m, 2H), 4.52-4.55(m, 1H), 4.39-4.42(m, 1H), 3.79-3.99(m, 6H), 3.57-3.63(m, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 2.05-2.71(m, 10H)。
223a		
224		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J=50.8 Hz, 1H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.02-4.16 (m, 3H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.59 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 1.45 (d, J= 6.4 Hz, 3H)。
225		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 4.49-4.66 (m, 2H), 3.99-4.21 (m, 1H), 3.75-3.99 (m, 2H), 3.40-3.72 (m, 6H), 2.11-2.79 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

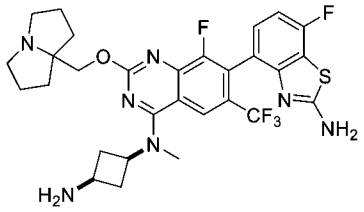
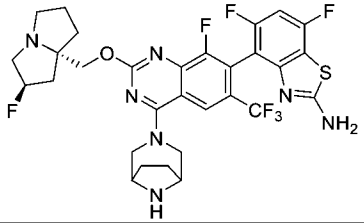
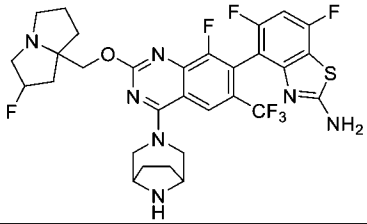
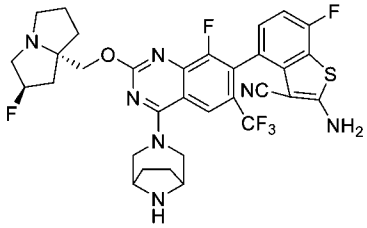
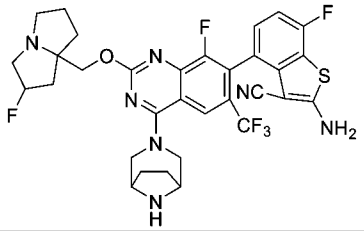
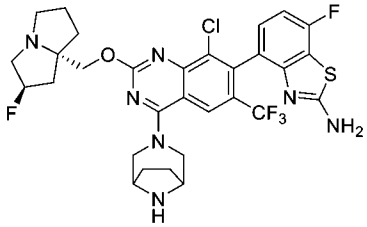
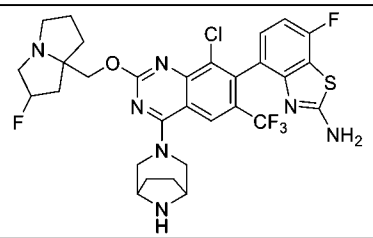
化合物編號	結構	分析數據
226		LCMS m/z [M+1]: 636.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.0 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.50-5.70 (m, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.86-4.10 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 6H)。
226a		
227		LCMS m/z [M+1]: 588.09 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.49 - 2.08 (m, 8H)。
228		LCMS m/z [M+1]: 622.36 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.20 - 1.91 (m, 8H)。
229		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.45-3.67 (m, 6H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.14-2.53 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。
230		LCMS m/z [M+1]: 689.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37-8.40 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.17-7.25 (m,1H), 6.97 (t, J＝8.8 Hz, 1H), 5.25-5.52 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.80-4.23 (m, 4H), 3.48-3.69 (m, 7H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 1H), 1.85-2.63 (m, 10H)。

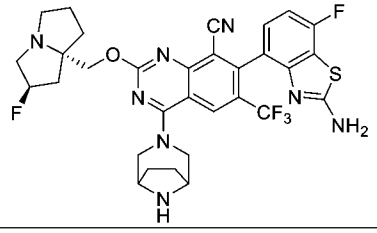
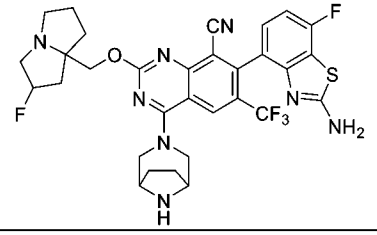
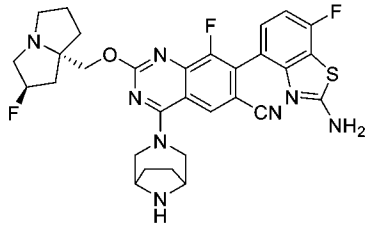
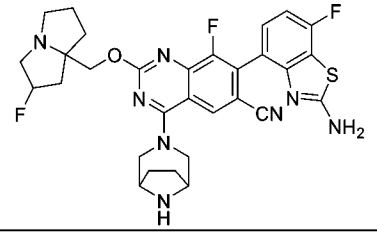
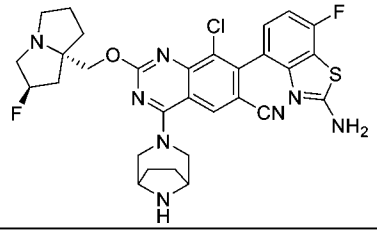
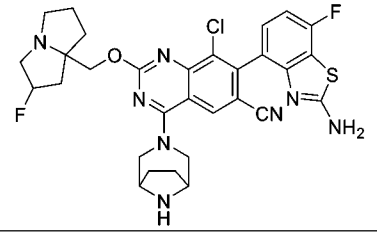
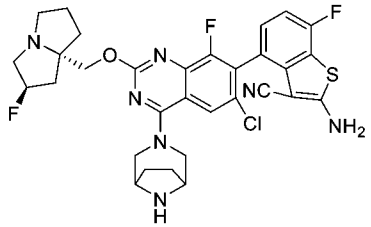
化合物編號	結構	分析數據
230a		
231		LCMS m/z [M+1]: 648.08 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.41 - 2.03 (m, 12H)。
232		LCMS m/z [M+1]: 666.2 [1]HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51-5.63 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.88-4.04 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.32-2.75 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 5H)。
232a		
233		LCMS m/z [M+1]: 650.2
233a		
234		LCMS m/z [M+1]: 650.2 [1]HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.88-4.04 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.32-2.75 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 5H)。

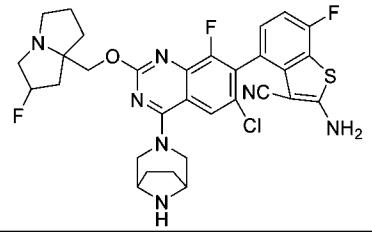
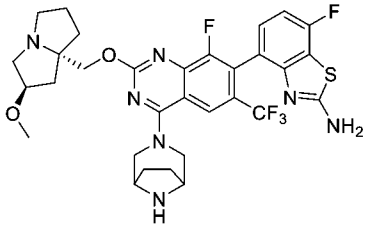
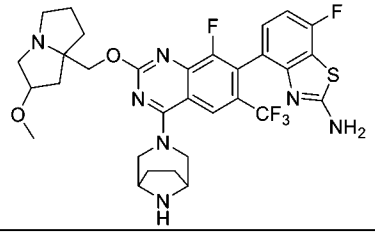
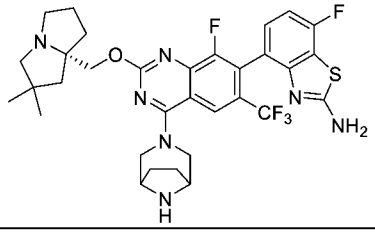
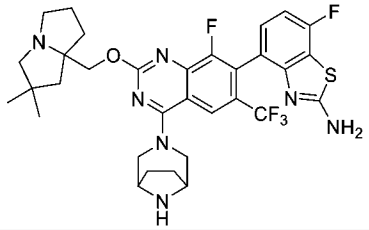
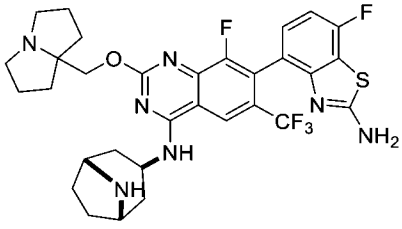
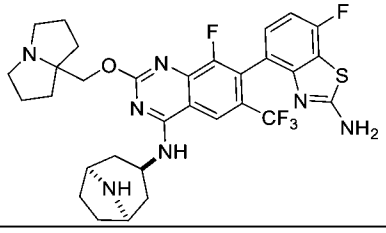
化合物編號	結構	分析數據
235		LCMS m/z [M+1]: 661.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 - 5.21 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.61 (m, 2H), 4.15-4.34 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 4H), 2.03 (s, 1H)。
236		LCMS m/z [M+1]: 620.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.80 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.30-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H)。
236a		
237		LCMS m/z [M+1]: 648.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 3H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86-3.99 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.08-2.22 (m, 5H)。
237a		
238		LCMS m/z [M+1]: 620.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 3H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H),

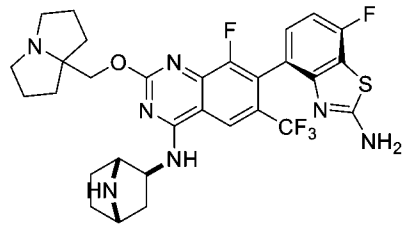
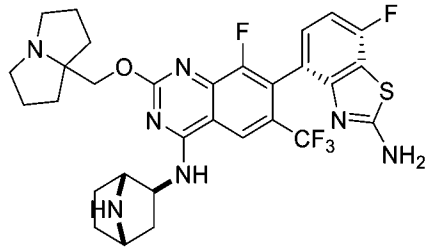
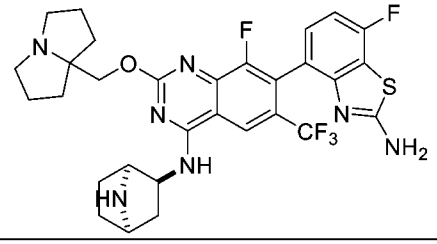
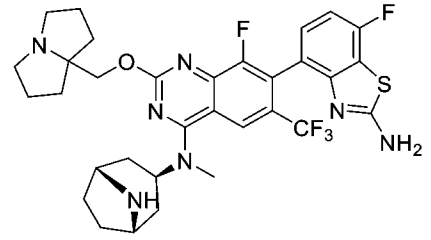
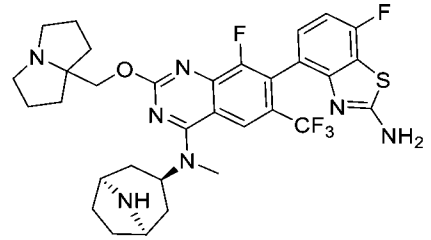
化合物編號	結構	分析數據
		2.08 - 2.47 (m, 10H)。
239		LCMS m/z [M+1]: 636.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27(s, 1H), 7.10-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.51 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=11.2 Hz 1H), 3.80-4.04 (m, 4H), 3.31-3.57 (m, 3H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.10-2.47 (m, 6H)。
239a		
240		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 2H), 4.61-4.66 (m, 3H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.43-4.16 (m, 7H), 2.03-2.70 (m, 8H)。
240a		
241		LCMS m/z [M-1]: 636.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz 1H), 7.0 (t, J=9.2 Hz 1H), 5.50-5.70 (m, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=10.8 Hz 1H), 3.86-4.10 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 6H)。
245		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 5.32及5.45 (m, 1H), 4.59-4.84 (m, 2H), 4.36-4.55 (m, 2H), 3.73-3.84 (m, 4H), 3.39-3.76 (m, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 1.87-2.25 (m, 10 H)。

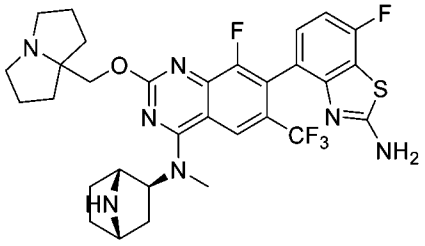
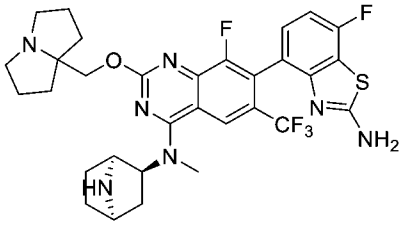
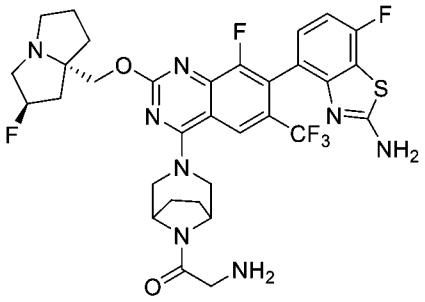
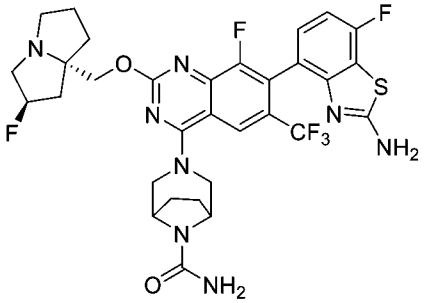
化合物編號	結構	分析數據
246		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 5.43 and 5.56 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.54-4.59 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.87-2.25 (m, 10 H)。
247		LCMS m/z [M-1]: 608.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H), 6.98(t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J= 52.2 Hz, 1H), 5.18-5.31 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 2H), 4.52 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 3H), 3.40-3.53 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 3 H), 2.10-2.18 (m, 1 H)。
247a		
248		LCMS m/z [M+1]: 624.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 2H), 4.70-4.72 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 3H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.32-2.44 (m, 4H), 2.15(m, 1H)。
248a		
249		LCMS m/z [M+1]: 624.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 2H), 4.70-4.71(m, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.30-2.43 (m, 4H), 2.15 (m, 1H)。

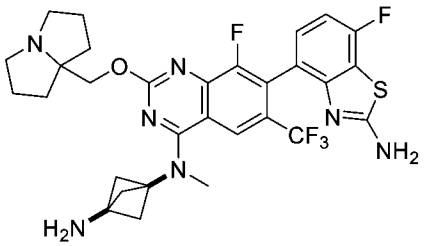
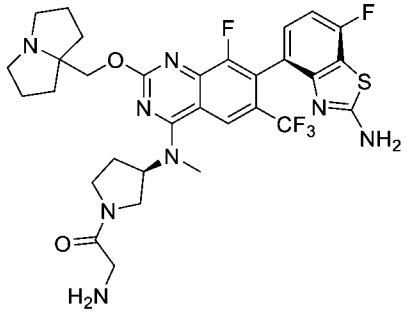
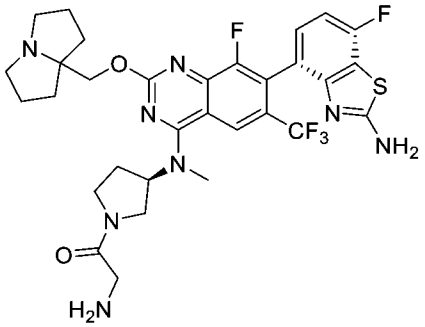
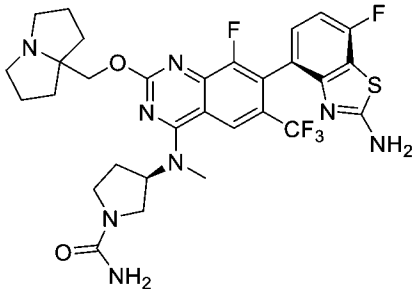
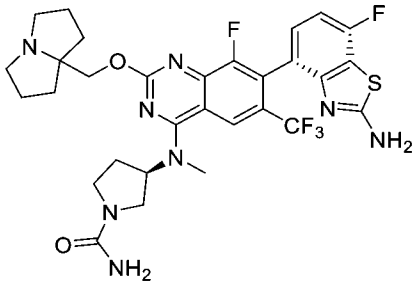
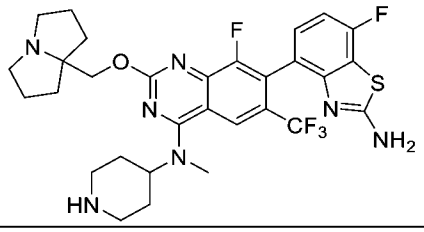
化合物編號	結構	分析數據
250		LCMS m/z [M+1]: 620.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.66 (m, 3H), 3.67-3.69 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.15-2.34 (m, 8H)
254		
254a		
255		LCMS m/z [M+1]: 674.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.64-4.83 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H)。
255a		
256		LCMS m/z (M+H): 666.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.85-4.10 (m, 5H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 2H), 2.30-2.52 (m, 3H), 1.83-2.23 (m, 5H)。
256a		

化合物編號	結構	分析數據
257		
257a		
258		
258a		
259		
259a		
260		LCMS m/z [M+1]: 640.35 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 5H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 5H)。

化合物編號	結構	分析數據
260a		
261		LCMS m/z [M+1]: 662.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.23 (m,1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.81 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.24-2.50 (m, 4H), 2.03-2.19 (m, 6H)。
261a		
262		
262a		
263		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (dq, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J = 11.8, 7.4, 6.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.41 - 2.03 (m, 14H)。
264		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 3.2

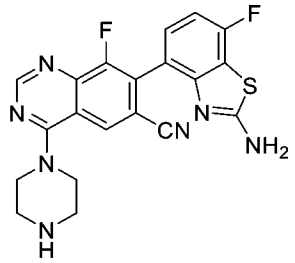
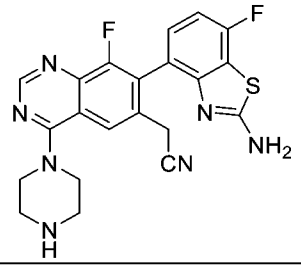
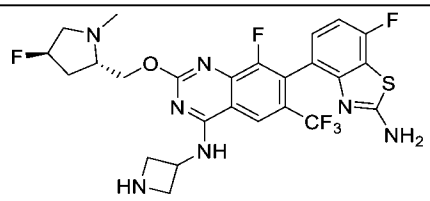
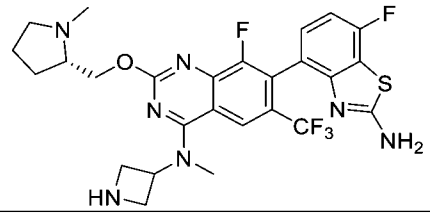
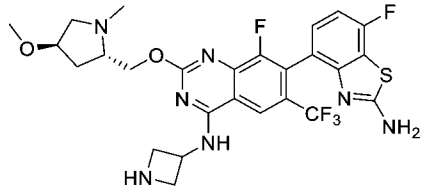
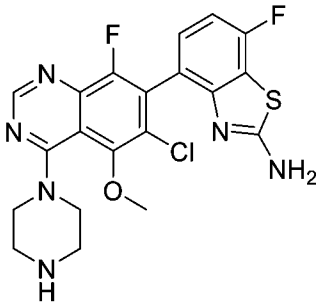
化合物編號	結構	分析數據
		Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.47 (ddt, J = 16.2, 6.7, 3.4 Hz, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.8, 9.2, 6.1 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 5.4, 4.4 Hz, 5H), 2.17 - 2.06 (m, 4H)。
265		LCMS m/z [M+1]: 632.1 ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.53 - 1.81 (m, 15H)。
266		LCMS m/z [M+1]: 632.1 ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 4.50 (ddt, J = 21.8, 7.7, 4.2 Hz, 2H), 4.40 (p, J = 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.58 - 1.80 (m, 15H)。
267		
268		LCMS m/z [M+1]: 660.2 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.34 (tt, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 4.27 (p, J = 3.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 3H), 2.43 - 1.96 (m, 15H)。
269		

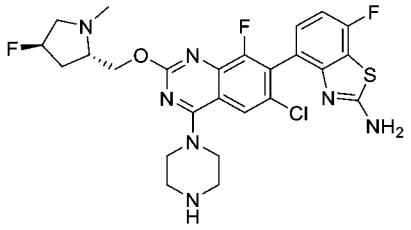
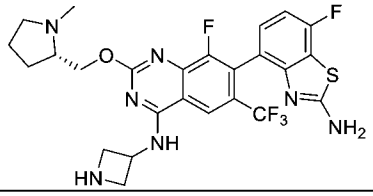
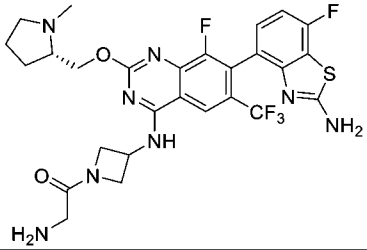
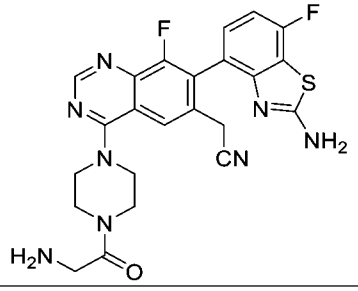
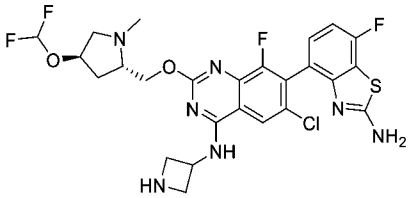
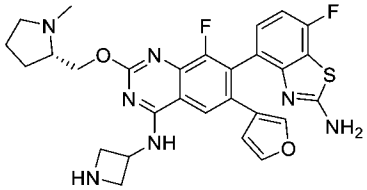
化合物編號	結構	分析數據
270		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 2H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.11 (dq, J = 11.6, 6.1, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.41 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.31 (ddd, J = 17.7, 13.7, 7.1 Hz, 2H), 2.24 (ddd, J = 16.1, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 6H), 2.07 - 1.83 (m, 2H)。
271		LCMS m/z [M+1]: 646.3 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.32 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 4H), 2.29 - 2.08 (m, 6H), 2.08 - 1.82 (m, 3H)。
272		LCMS m/z [M+1]: 707.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.0 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H) 4.57-4.79 (m, 4H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.81-3.99 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.53-2.76 (m, 2H) 2.28-2.48 (m, 3H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 3H)。
273		LCMS m/z [M+1]: 693.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.52-4.74 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.77-4.07 (m, 5H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.54-2.7 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H)。

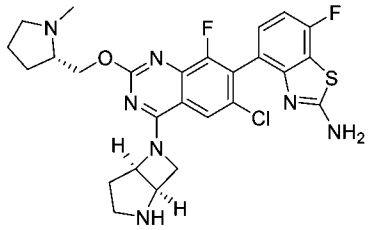
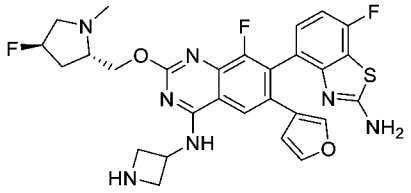
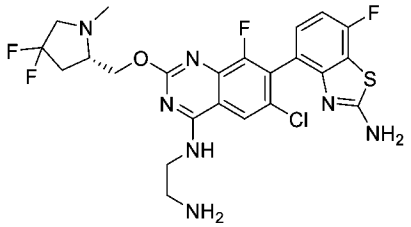
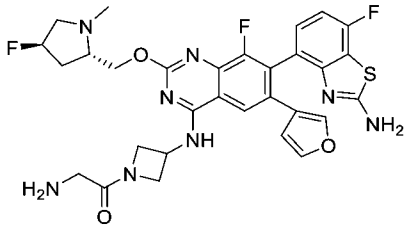
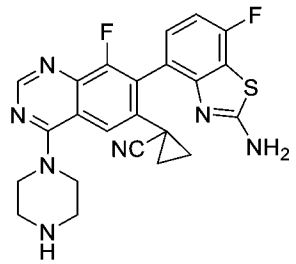
化合物編號	結構	分析數據
274		LCMS m/z [M+1]: 632.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.48 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.10-2.35 (m, 8H)。
276		LCMS m/z [M+1]: 677.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76-4.2 (m, 4H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.39-3.55 (m, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 1.91-2.62(m, 10H)。
277		LCMS m/z [M+1]: 677.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.40 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76-4.21 (m, 4H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.19-3.30 (m, 2 H), 1.91-2.62 (m, 10H)。
278		LCMS m/z [M+1]: 663.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.53-3.79 (m, 3H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.03-2.54 (m, 10H)。
279		LCMS m/z [M+1]: 663.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.53-3.79 (m, 3H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.03-2.54 (m, 10H)。
280		LCMS m/z [M+1]: 634.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.18-7.24 (m,1H), 6.99 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.58-3.73 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.05-2.35 (m, 12H)。

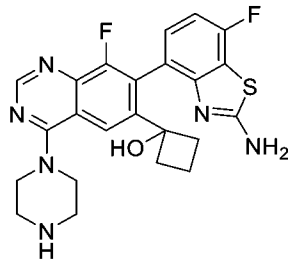
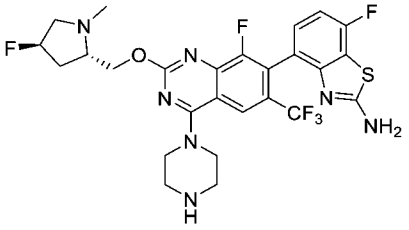
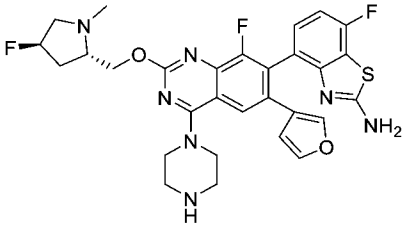
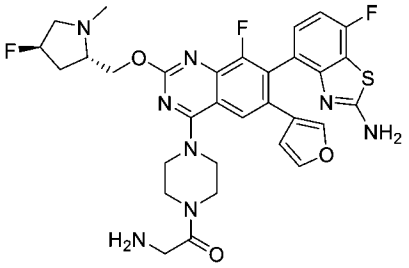
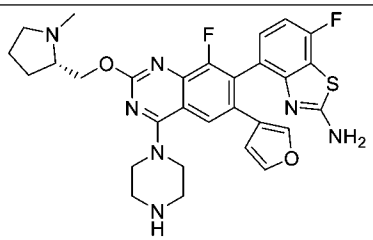
【1392】 表8中包括本揭示案之額外化合物。

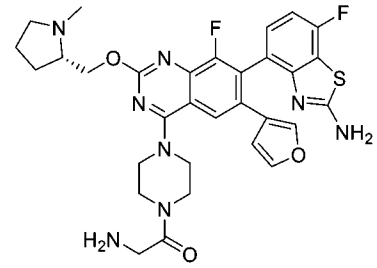
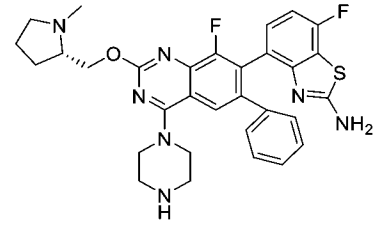
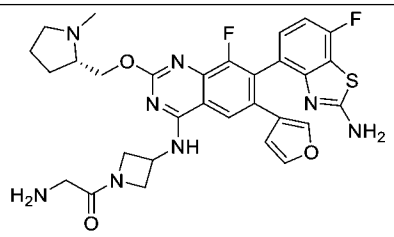
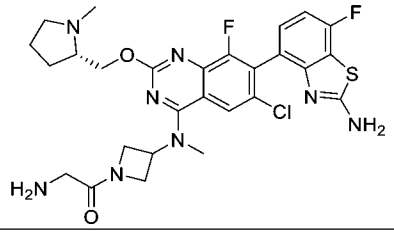
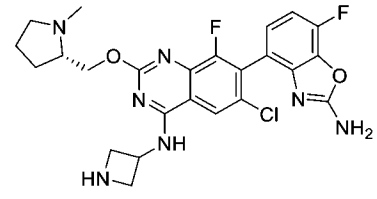
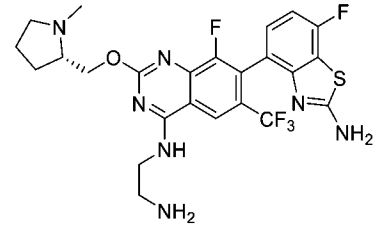
表8. 本揭示案之選定化合物。

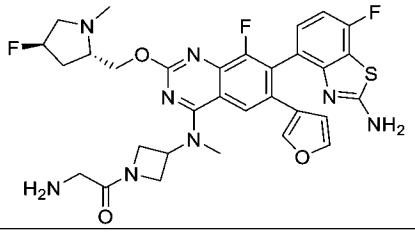
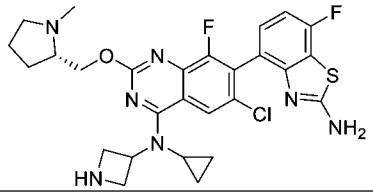
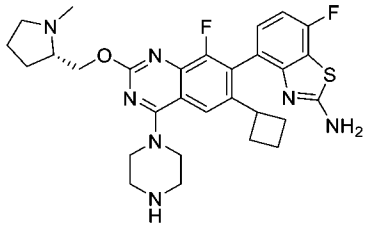
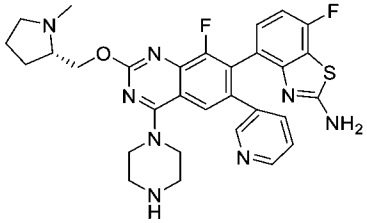
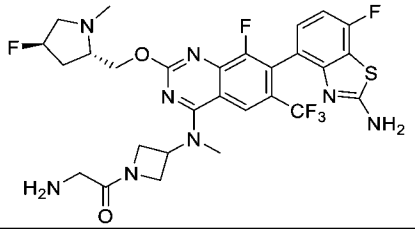
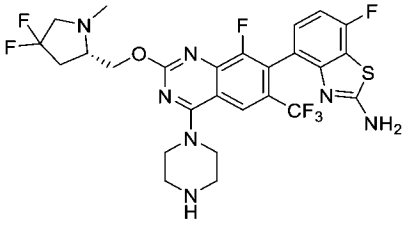
化合物編號	結構	分析數據
117		LCMS m/z [M+1]: 424 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 4H)。
118		LCMS m/z [M+1]: 424 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 4H)。
119		LCMS m/z [M+1]: 584.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.99 (td, J= 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J= 2.8, 51.6 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 3.95-4.16 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 1H)。
121		
122		LCMS m/z [M+1]: 596.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.14 - 5.31 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 2H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.33 - 4.56 (m, 4H), 4.07-4.16 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H)。
125		LCMS m/z [M+1]: 463.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): 8.72 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 3.95-4.10 (br, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 4H)。

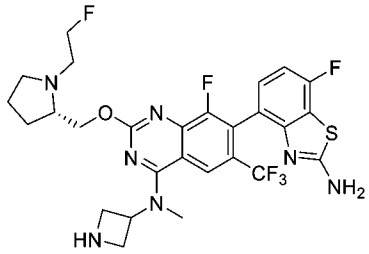
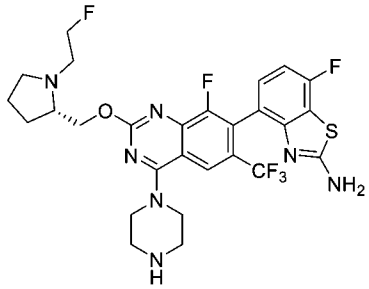
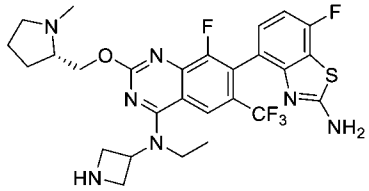
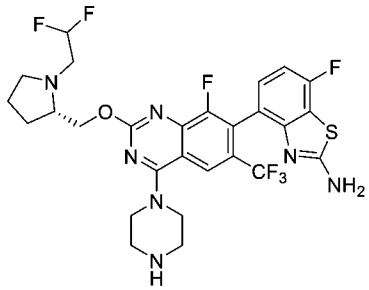
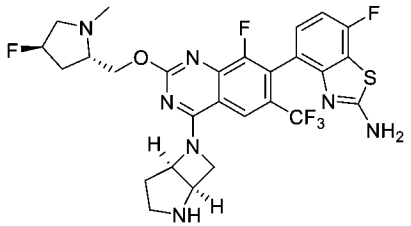
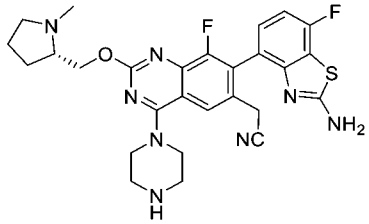
化合物編號	結構	分析數據
128		LCMS m/z [M+1]: 564.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 5H), 3.58-3.73 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 1H)。
129		
130		
131		
132		LCMS m/z [M+1]: 598.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H),6.56 (t, J = 72 Hz, 1H), 5.06-5.17 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.01-4.03(m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 3H)，3.40-3.53 (m, 2H)。
133		LCMS m/z [M+1]: 564.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88-7.21 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.18-5.32(m, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 2H), 3.60-3.98 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.03-2.24 (m, 3H)。

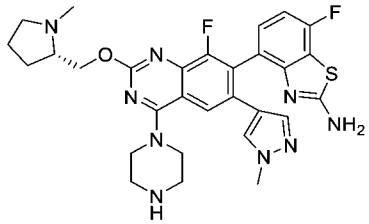
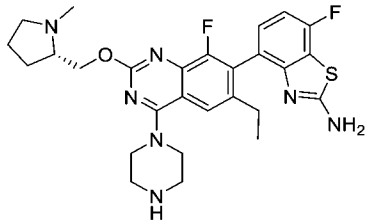
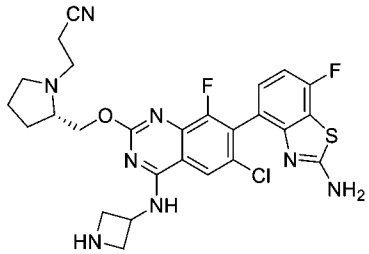
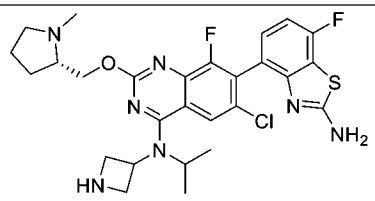
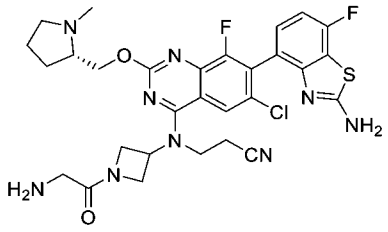
化合物編號	結構	分析數據
134		LCMS m/z [M+1]: 576.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.52-5.62 (m, 1H), 5.39 - 5.52 (m, 1H), 4.62-5.10 (m, 6H), 4.18-4.30(m, 1H), 3.88-4.15(m, 1H), 3.79-3.88(m, 2H), 3.58-3.70(m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.62 - 2.77(m, 2H), 2.21-2.50 (m, 2H)。
135		LCMS m/z [M+1]: 582.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.44 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.23-5.30 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.73-4.82 (m,1H), 4.35-4.85 (m, 4H), 4.01-4.28 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H)。
136		LCMS m/z [M+1]: 556.1 ^{1}HNMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.86 (tt, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.33 (s, 1H)。
137		LCMS m/z [M+1]: 639.4 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94-7.10 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.45 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.69-4.85 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H)。
138		

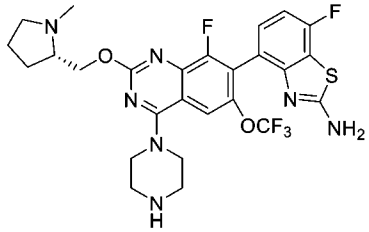
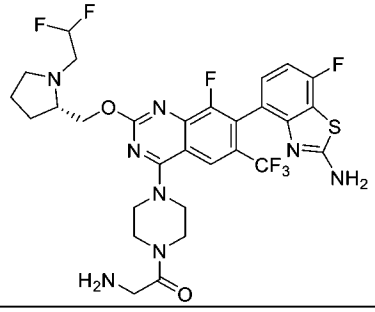
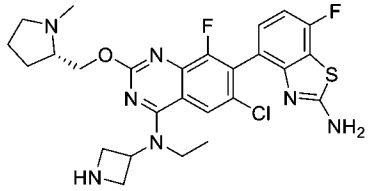
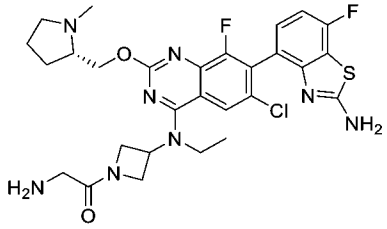
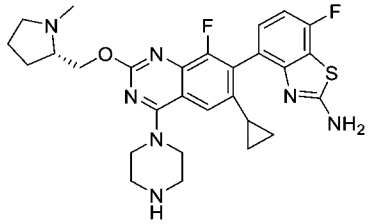
化合物編號	結構	分析數據
139		LCMS m/z [M+1]: 469.15 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H)。
140		LCMS m/z [M+1]: 598.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.16-7.28(m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.96-5.08(m, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 3.97-4.35 (m, 6H), 3.61-3.75(m, 1H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.29-2.86(m, 2H)。
141		LCMS m/z [M+1]: 596.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.47 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 4.99-5.18(m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.95-4.31(m, 6H), 3.57-3.85(m, 1H), 3.42-3.58 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.25-2.75(m, 2H)。
142		LCMS m/z [M+1]: 653.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.11-5.32 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.00-4.09 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.50-3.68 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 1H)。
143		LCMS m/z [M+1]: 578.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 - 7.14(m, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 4.66 - 4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.68 - 3.80 (m, 1H), 3.45 - 3.57 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.36 - 2.48 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.03 - 2.16 (m, 2H)。

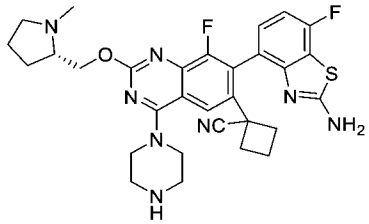
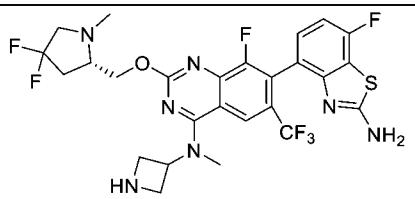
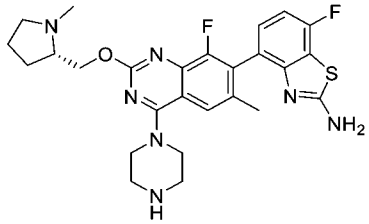
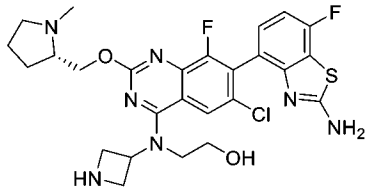
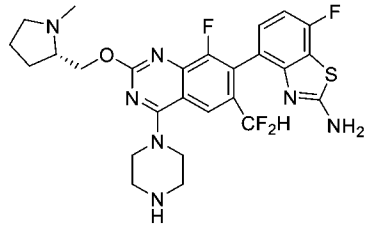
化合物編號	結構	分析數據
144		LCMS m/z [M+1]: 635.1 ^{1}HNMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H)。
145		LCMS m/z [M+1]: 588.19 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 5H), 6.92 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50 - 2.04 (m, 5H)。
146		LCMS m/z [M+1]: 621.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.08-5.19 (s, 2H), 4.61-4.77 (m, 2H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 3.68-3.92 (m, 4H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.02-2.49 (m, 4H)。
147		
148		LCMS m/z [M+1]: 516.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 4H), 3.70-3.95 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.00-2.30 (m, 3H)。
149		LCMS m/z [M+1]: 554.07 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.79 - 4.57 (m, 1H), 4.13 - 3.61 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m,

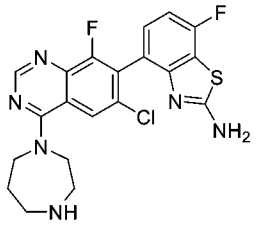
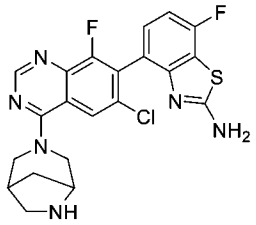
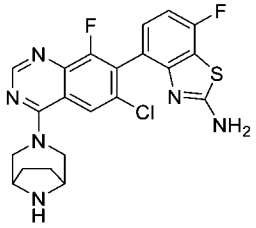
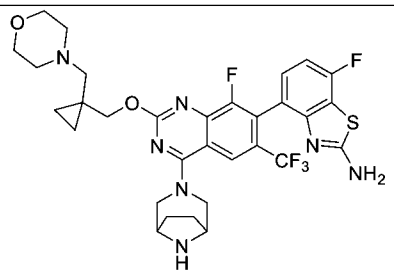
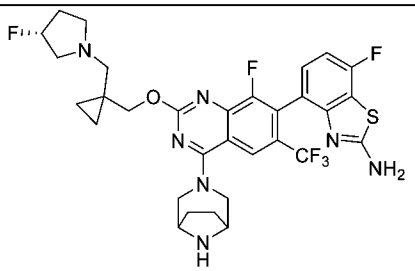
化合物編號	結構	分析數據
		3H), 1.49 - 1.03 (m, 3H)。
150		
152		
154		LCMS m/z [M+1]: 453.18 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 2.28 - 1.98 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 3H)。
155		LCMS m/z [M+1]: 589.28 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.61 (m,4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (dd,J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 3H)。
156		
160		LCMS m/z [M+1]: 616.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.65 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 5H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H)。

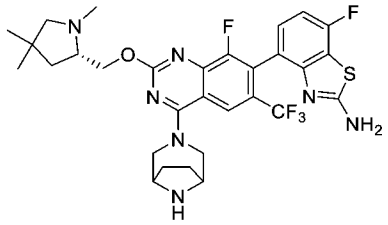
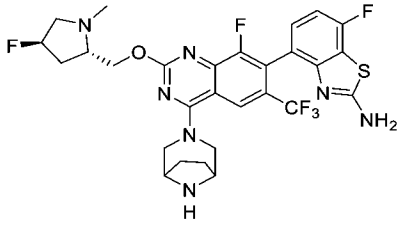
化合物編號	結構	分析數據
166		LCMS m/z [M+1]: 612.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.01-5.27 (m, 4H), 4.79-4.88 (m, 2H), 4.12-4.27 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 5H), 3.60-3.76 (m, 4H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 3H)。
168		LCMS m/z [M+1]: 612.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17 -7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 4.17-4.29 (m, 4H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 1H), 3.42-3.71 (m, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.05-2.50 (m, 4H)。
170		LCMS m/z [M+1]: 594.1 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05-5.35 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.55-3.85 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.60 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
172		LCMS m/z [M+1]: 630.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 6H), 3.64 - 3.97 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 5H), 2.03-2.44 (m, 4H)。
174		LCMS m/z [M+1]: 610.0
175		LCMS m/z [M+1]: 551.23 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.94 - 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 4H)。

化合物編號	結構	分析數據
176		LCMS m/z [M+1]: 592.40 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.4, 5.3, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (td, *J* = 9.2, 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 12.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 3.29 -3.20 (br s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.44 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 3H)。
177		LCMS m/z [M+1]: 540.28 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (dt, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。
178		LCMS m/z [M+1]: 571.1 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (q, J = 2.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.7, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 7.07 (tt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 5.20 (dqt, J = 7.6, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 4.66 (ddd, J = 13.0, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 4.51 (dddd, J = 10.5, 8.1, 4.7, 2.5 Hz, 2H), 4.36 (tt, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.98 (ddt, J = 14.0, 6.8, 3.5 Hz, 1H), 3.81 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dtd, J = 12.8, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 3.37 (dtd, J = 11.2, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 1.99 (m, 3H)。
180		LCMS m/z [M+1]: 574.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21-8.22 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10-5.28 (m, 4H), 4.74-4.78 (m, 2H), 3.56-3.96 (m, 4H), 3.11-3.27 (m, 4H), 2.14-2.44 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 6H)。
183		LCMS m/z [M+1]: 642.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.66 (m, 3H), 4.18-4.24 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 3H), 3.22-3.27 (m,

化合物編號	結構	分析數據
		2H), 3.09 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H)。
191		LCMS m/z [M+1]: 596.26 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 4H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 3H)。
193		LCMS m/z [M+1]: 687.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 4.02-4.19 (m, 8H), 4.03 (s, 3H), 3.69 - 3.96 (m, 6H), 3.35 - 3.54 (m, 1H), 1.98 - 2.48 (m, 4H)。
196		LCMS m/z [M+1]: 560.0 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 3H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 3H), 3.20-3.3 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39-2.52 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 3H), 1.57 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。
197		LCMS m/z [M+1]: 617.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14-5.29 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.17-4.47 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 3H)。
200		LCMS m/z [M+1]: 574.13 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.02 - 0.49 (m, 4H)。

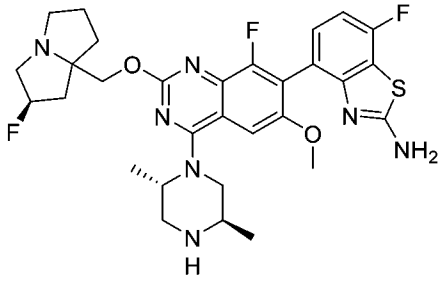
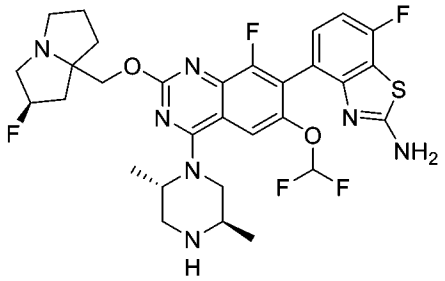
化合物編號	結構	分析數據
203		LCMS m/z [M+1]: 590.79 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.89 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H)。
204		LCMS m/z [M+1]: 616.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 4.76-4.81 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.57-3.74 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 4H), 2.49-2.59 (m, 1H)。
205		LCMS m/z [M+Na]: 548.17 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 0.44H), 7.48 - 7.42 (m, 0.48H), 7.26 (d, J = 5.7 Hz, 0.6H), 7.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 4.29-4.20 (s, 4H), 3.58-3.48 (s, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.12 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.20 (m, 5H)。
208		LCMS m/z [M+1]: 576.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 1H), 4.96-5.10 (m, 3H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 5H), 3.88-3.99 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 3H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H)。
217		LCMS m/z [M+1]: 562.19 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 54.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 3H)。

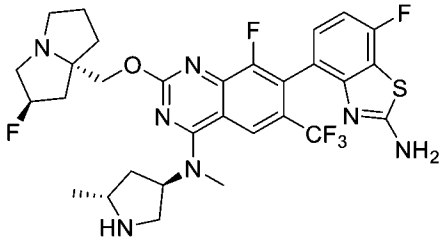
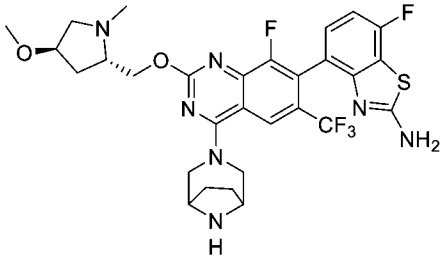
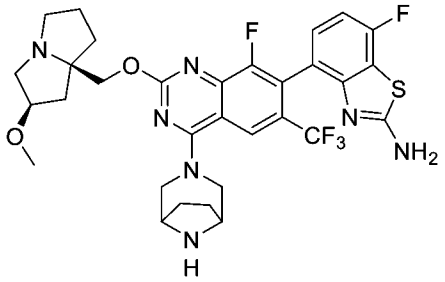
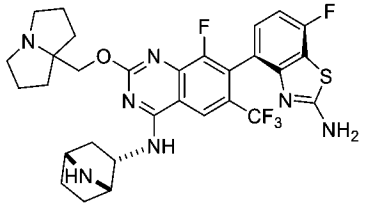
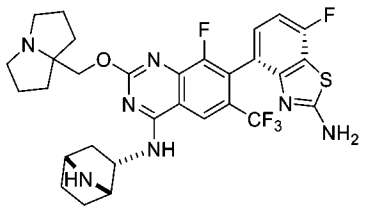
化合物編號	結構	分析數據
242		LCMS m/z [M+1]: 447.0 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H)。
243		LCMS m/z [M+1]: 459.0 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.29 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 25.5, 13.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H)。
244		LCMS m/z [M+1]: 459.0 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.06 (dd, *J* = 14.1, 8.5 Hz, 2H), 2.14 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H)。
251		LCMS m/z [M+1]: 662.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 12 Hz, 49.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.70-3.96 (m, 6H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.12-3.26 (m,2H), 2.07-2.19 (m, 4H), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H)。
252		LCMS m/z [M+1]: 664.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.0 (t, J = 8.8Hz, 1H), 5.45 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14 Hz, 2H), 4.31-4.65 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.15-3.67 (m, 5H), 2.25-2.45 (m, 2H) 2.05-2.19 (m, 4H), 0.85-1.01 (m, 4H)。

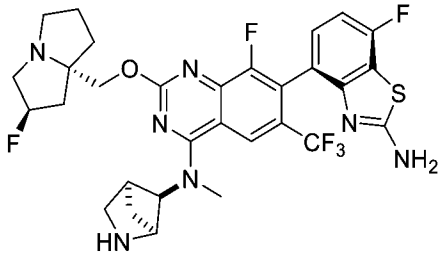
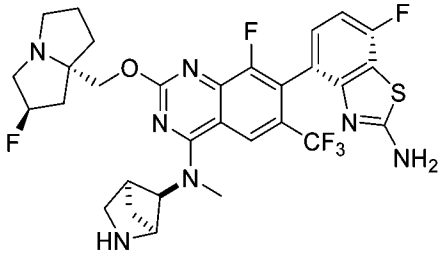
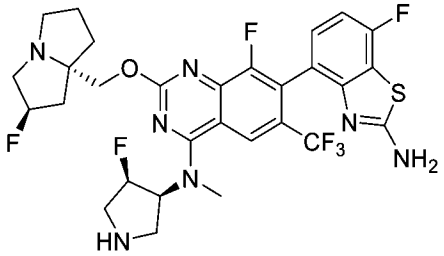
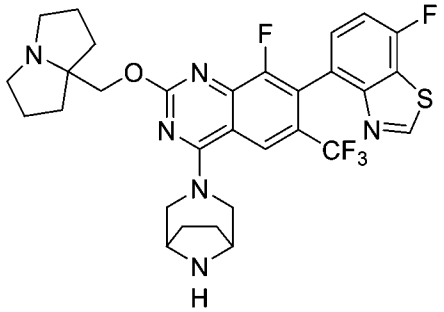
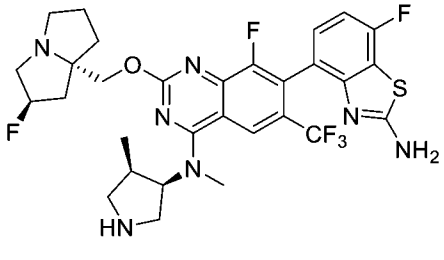
化合物編號	結構	分析數據
253		LCMS m/z [M+1]: 634.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD4O) δ 8.17 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 3H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.44-3.59 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.90-2.28 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。
275		LCMS m/z [M+1]: 624.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.15-7.27 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.95-5.10 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 3H), 4.19-4.35 (m, 3H), 3.89-4.19 (m, 3H), 3.56-3.78 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.50-2.79 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 1.85 -2.28 (m, 4H)。

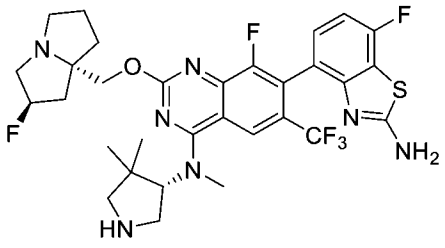
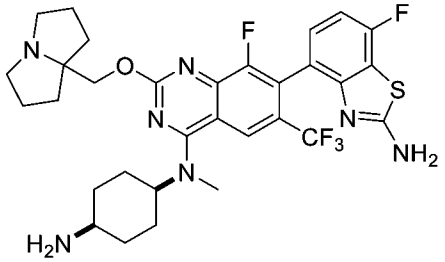
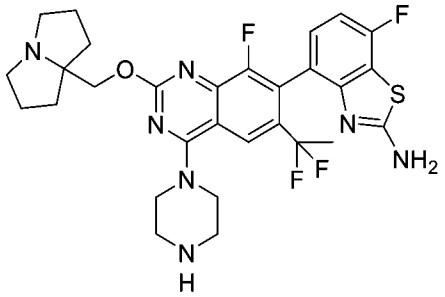
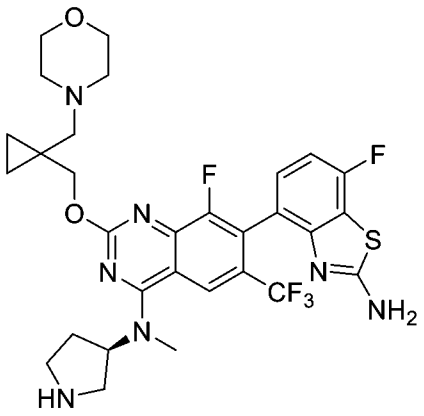
【1393】 表9中包括本揭示案之額外化合物。

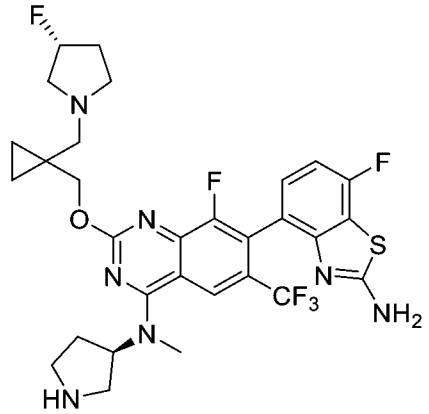
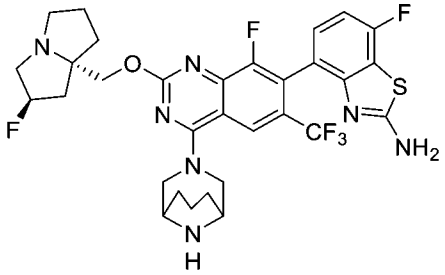
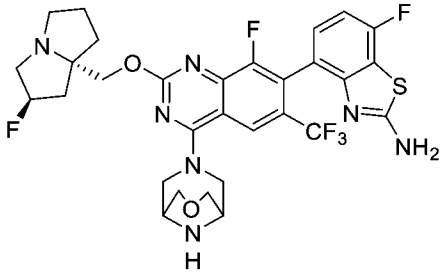
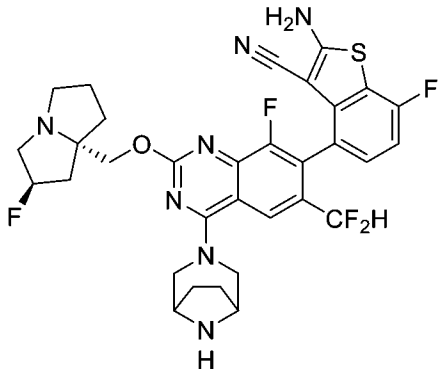
表9. 本揭示案之選定化合物。

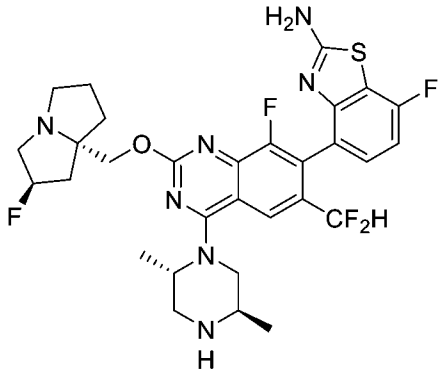
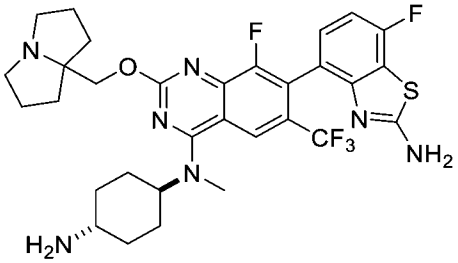
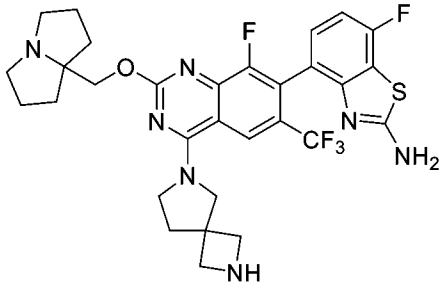
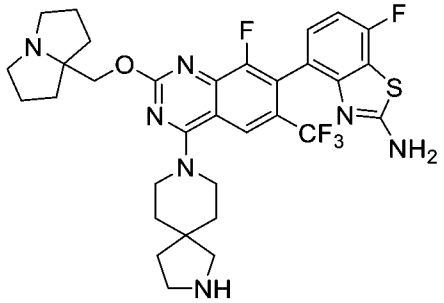
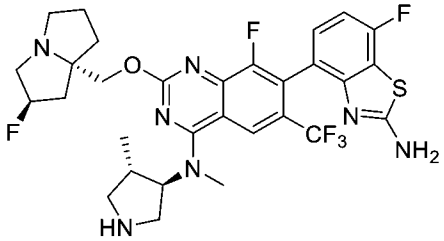
化合物	結構	分析數據
281		LCMS m/z [M+1]: 614.35 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.13- 3.73 (m, 8H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.46 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 3H), 1.41 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 3H)。
282		LCMS m/z [M+1]: 650.4 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 6.60 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 8H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, *J* = 17.6, 8.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.51 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 3H)。

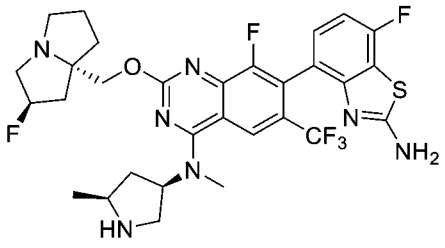
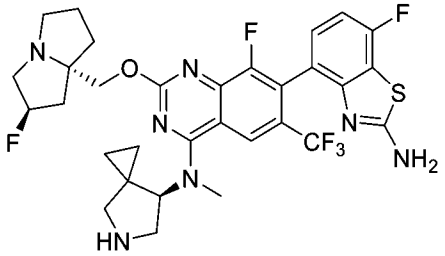
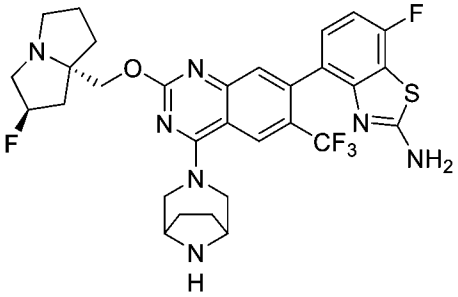
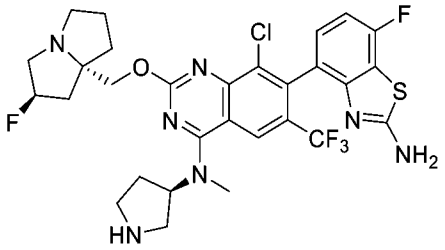
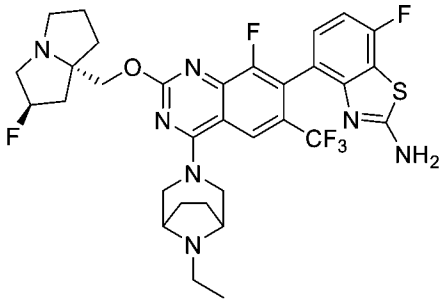
化合物	結構	分析數據
283		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.83-4.19 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.12-2.47 (m, 5H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
284		LCMS m/z [M+1]: 636.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61-5.00 (m, 5H), 4.04-4.30 (m, 4H), 3.79-4.00 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 1H), 1.96-2.24 (m, 5H)。
285		LCMS m/z [M+1]: 662.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84-4.87(m, 1H), 4.76-4.84(m, 2H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.26-4.33(m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H) 3.41 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 2H) 2.27-2.40 (m, 3H), 2.08-2.19 (m, 5H)。
286		LCMS m/z [M+1]: 632.2 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 4.72 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 6H), 2.06 - 1.97 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H)。
287		LCMS m/z [M+1]: 632.2 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (tt, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.23 (dqt, *J* = 13.4, 9.2, 5.2 Hz, 3H), 2.12 (dp, *J* = 13.2, 6.3, 5.8 Hz, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.93 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H)。

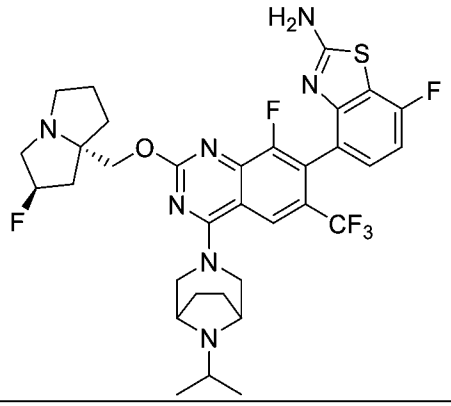
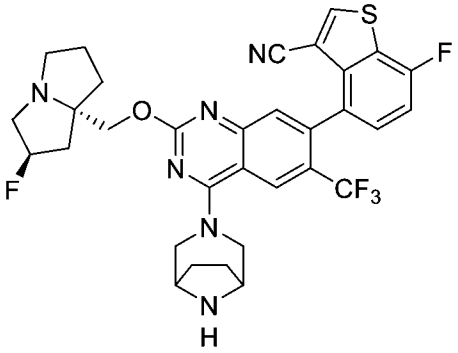
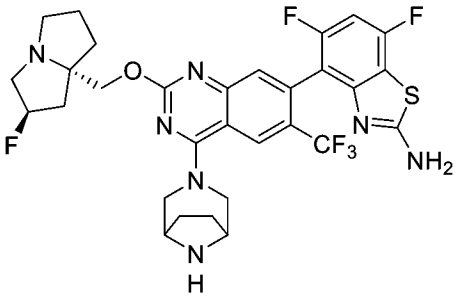
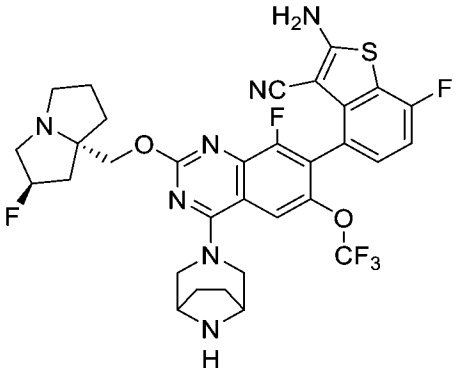
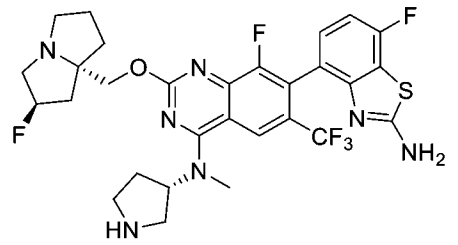
化合物	結構	分析數據
288		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.65-4.77 (m, 3H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.33-3.56 (m, 8H), 2.57-2.74 (m, 2H), 2.30-2.48 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。
289		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 2H), 4.65-4.78 (m, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 2H), 3.32-3.63 (m, 8H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。
290		LCMS m/z [M+1]: 656.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 4.64-4.75 (m, 2H), 3.73-4.06 (m, 7H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 2.15-2.72 (m, 6H)。
291		LCMS m/z [M+1]: 617.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.31 (m 1H), 2.09-2.35 (m, 12H)。
292		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.17-7.24 (m,1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J=50.8 Hz, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 2H), 3.80-4.01 (m, 5H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 3H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.14 (d, J= 7.2 Hz, 3H)。

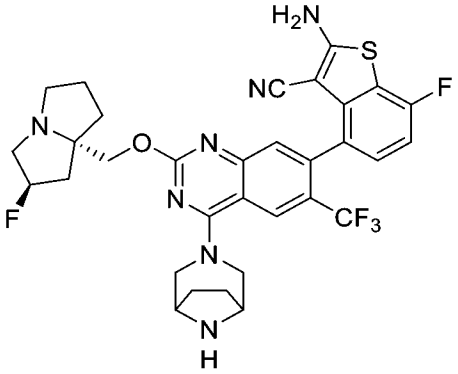
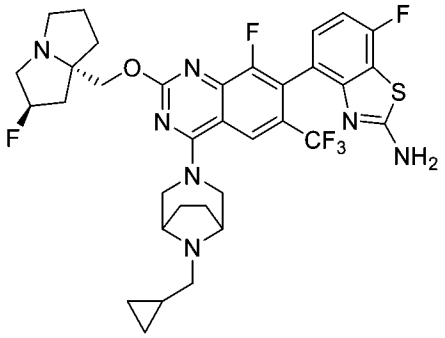
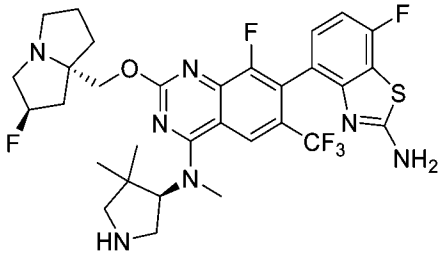
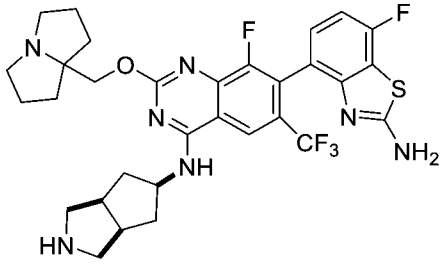
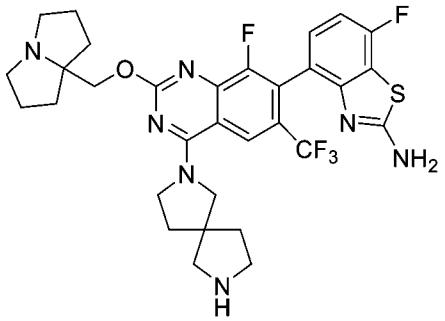
化合物	結構	分析數據
293		LCMS m/z [M+1]: 663.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45-5.65 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.95-5.11 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 5H), 3.52-3.71 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.50-2.78 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。
294		LCMS m/z [M+1]: 648.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.68 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.41 (m, 2H), 2.03-2.34 (m, 16H)。
295		LCMS m/z [M+1]: 602.34 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, *J* = 21.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.69 (dq, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (dddt, *J* = 43.6, 18.7, 12.0, 5.6 Hz, 8H), 1.66 (dd, *J* = 19.3, 18.1 Hz, 3H)。
296		LCMS m/z [M+1]: 650.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.69-4.04 (m, 8H), 3.35-3.51 (m, 7H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.37-2.55 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 4H)。

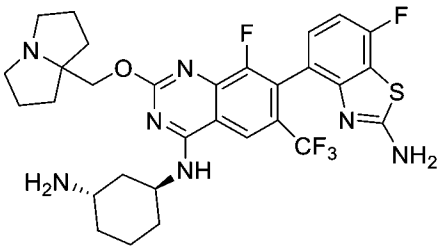
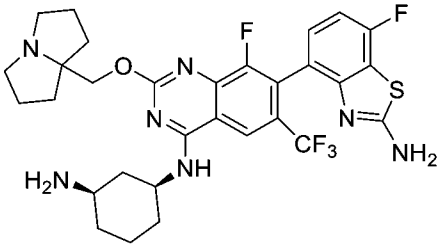
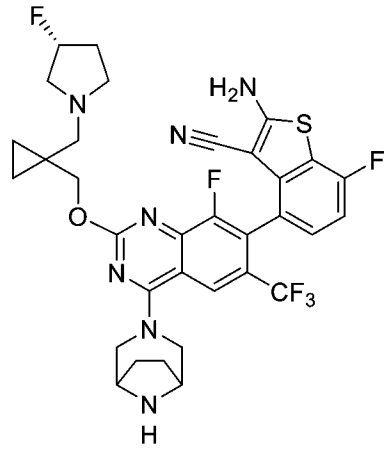
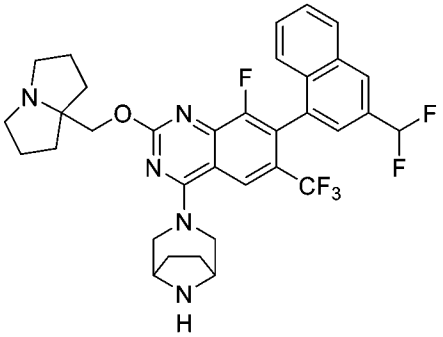
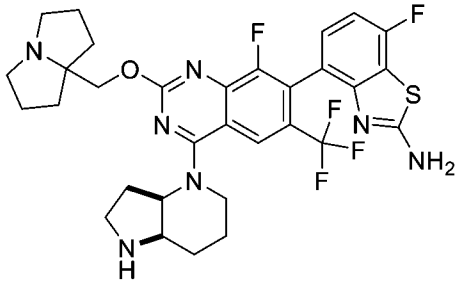
化合物	結構	分析數據
297		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28-5.51 (m, 2H), 4.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.40-3.99 (m, 13H), 2.39-2.60 (m, 4H), 0.86-0.98 (m, 4H)。
299		LCMS m/z [M+1]: 664.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.89-4.95 (s, 2H), 4.68-4.77 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 7H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.56-2.78 (m, 2H), 2.31-2.78 (m, 3H), 2.04-2.26 (m, 6H), 1.66-1.75 (m, 1H)。
300		LCMS m/z [M+1]: 666.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 21.6, 14.0 Hz, 2H), 4.64-4.76 (m, 2H), 3.83-4.28 (m, 8H), 3.72 (s, 2H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H)。
301		LCMS m/z [M+1]: 656.32 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H), 1.97 (s, 4H)。

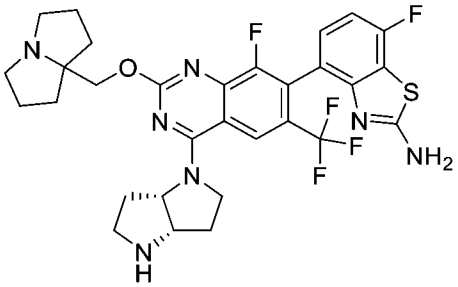
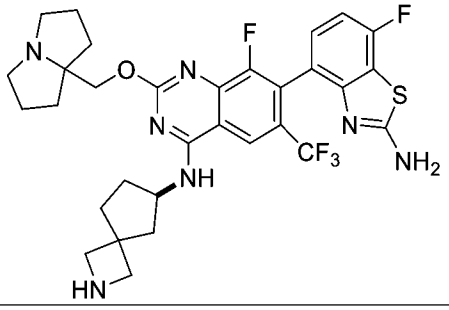
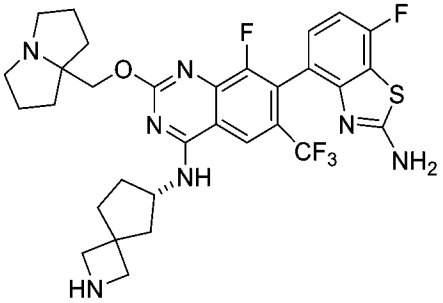
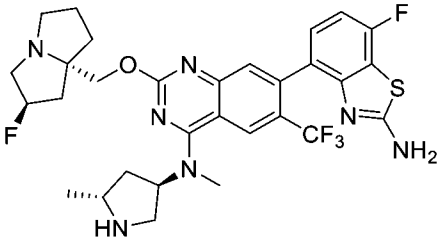
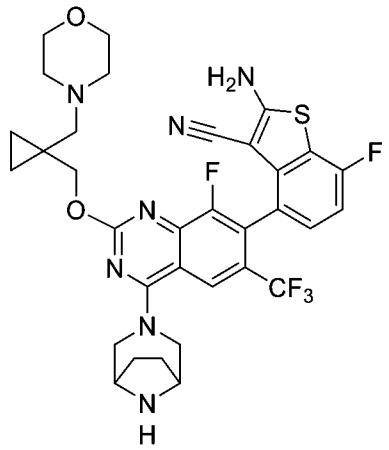
化合物	結構	分析數據
302		LCMS m/z [M+1]: 634.35 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.79 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.21 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。
304		LCMS m/z [M+1]: 648.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.16-3.30 (m, 4H), 1.84-2.58 (m, 14H), 1.58-1.74 (m, 2H)。
307		LCMS m/z [M+1]: 632.2 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36 - 4.11 (m, 7H), 3.73 (dtd, J = 14.4, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.06 (m, 8H)。
308		LCMS m/z [M+1]: 660.2 ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 4.20 - 3.96 (m, 5H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39 - 2.05 (m, 10H), 1.93 (ddqt, J = 15.8, 12.5, 8.3, 4.0 Hz, 4H)。
309		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 5H), 3.03-3.06 (m, 1H), 2.30-2.83 (m, 7H), 1.25-1.27 (m, 3H)。

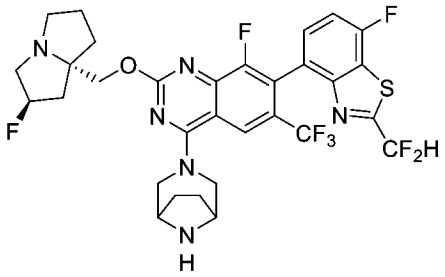
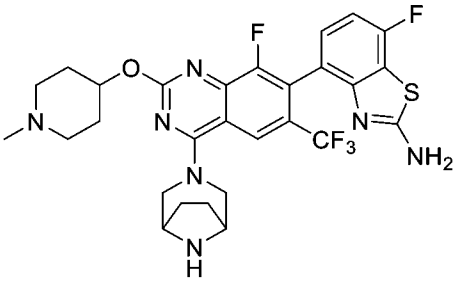
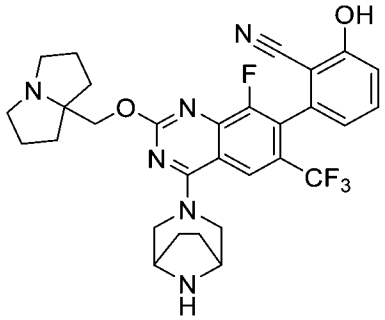
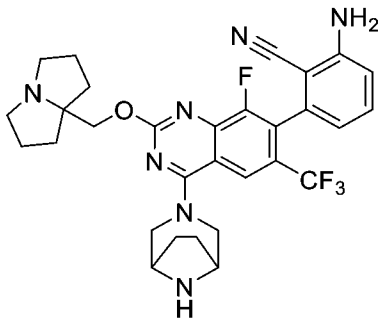
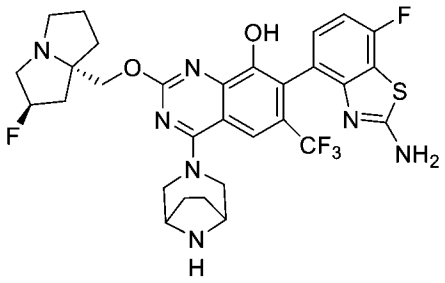
化合物	結構	分析數據
311		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.0Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.28-5.39 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.79-4.01 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.51 (m, 2H), 2.58-2.86 (m, 3H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
312		LCMS m/z [M+1]: 664.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 3.75-4.12 (m, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.09-2.21 (m, 1H), 0.91-1.29 (m, 4H)。
313		LCMS m/z [M+1]: 632.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.31 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 5.53 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.65-4.83 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.80-4.12 (m, 5H), 3.41-3.54 (m, 1H), 2.06-2.76 (m, 10H)。
314		LCMS m/z [M+1]: 654.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 4.68-4.78 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 3H), 3.70-3.71 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 3H), 2.33-2.69 (m, 8H), 2.08-2.21(s, 1H)。
315		LCMS m/z [M+1]: 678.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 3H), 4.64-4.75 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 2H) 2.08-2.50 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 3H)。

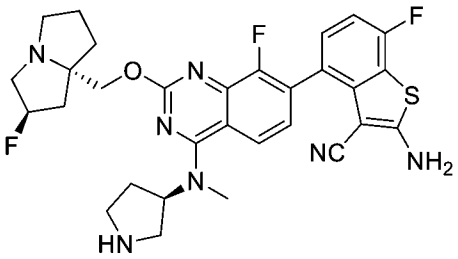
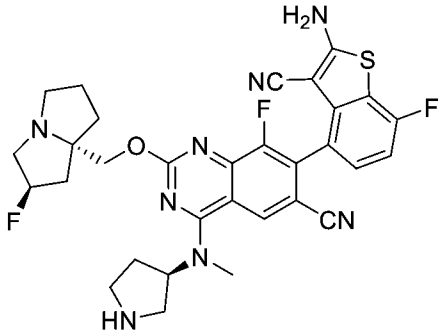
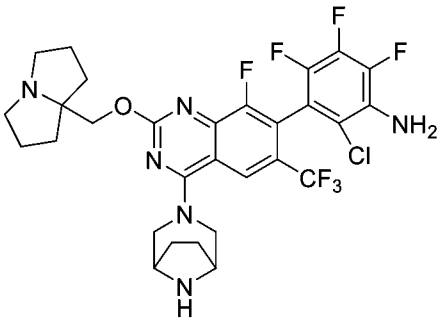
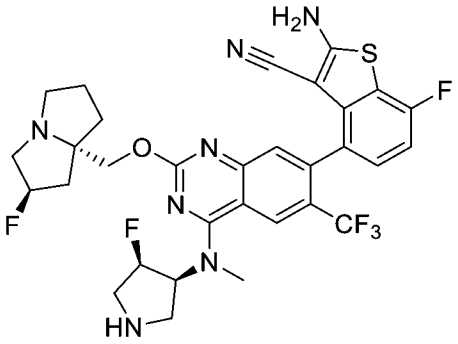
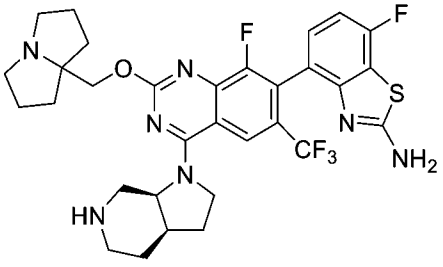
化合物	結構	分析數據
316		LCMS m/z [M+1]: 692.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.78-4.88 (m, 2H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.22-4.52 (m, 2H), 3.83-3.11 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.53-2.76 (m, 2H), 2.02-2.47 (m, 8H), 1.43-1.54 (m, 6H)。
318		LCMS m/z [M+1]: 641.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 3H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.88-4.06 (m, 6H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.02-2.72 (m, 10H)。
319		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.63-4.84 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.86-3.99 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 5H)。
320		LCMS m/z [M+1]: 690.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.62-4.76 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.07 (m, 5H), 3.47-3.48 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 3H), 2.09-2.12 (m, 5H)。
322		LCMS m/z [M+1]: 638.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 3.81-4.06 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.52-2.77 (m, 3H), 2.26-2.49 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 1H)。

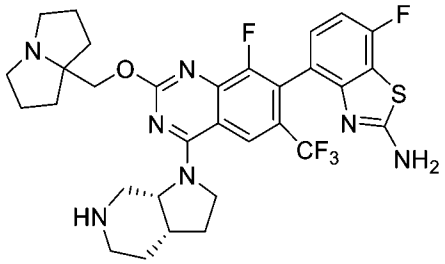
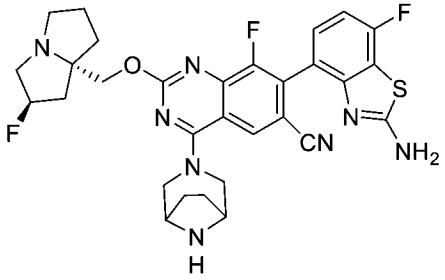
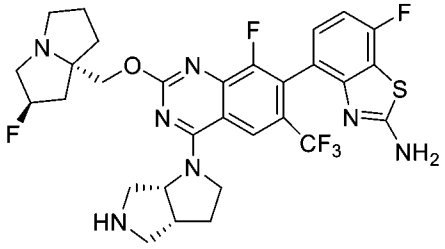
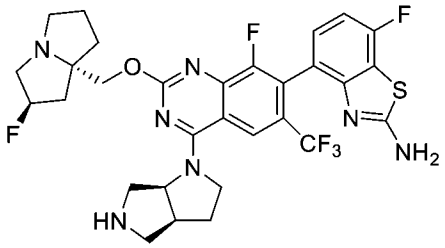
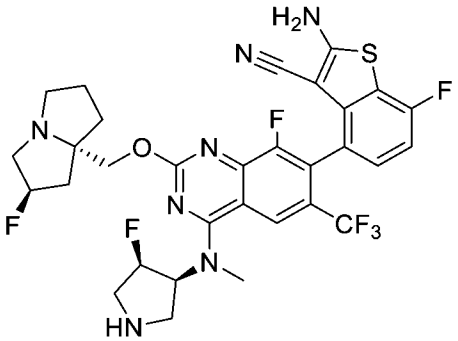
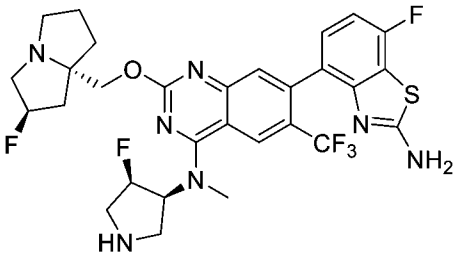
化合物	結構	分析數據
323		LCMS m/z [M+1]: 656.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.85-4.01 (m, 5H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 5H)。
324		LCMS m/z [M+1]: 704.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 3H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.82-4.15 (m, 5H), 3.15-3.43 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.54-2.79 (m, 2H), 2.06-2.47 (m, 8H) 1.16-1.26 (m, 1H), 0.79-0.86 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H)。
325		LCMS m/z [M+1]: 665.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 5.03-5.11 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 2H), 3.62-3.99 (m, 10H), 3.45-3.48 (m, 1H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。
326		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) 8.69 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.74-4.80 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.27-3.32 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.10-2.37 (m, 8H), 1.68 (s, 2H),1.30 (s, 1H)。
327		LCMS m/z [M+1]: 646.2 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 4.76 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.72 (dt, J = 11.9, 6.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.07 (m, 10H)。

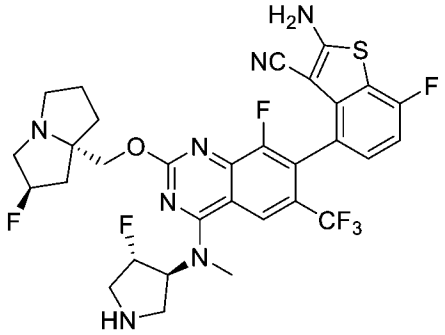
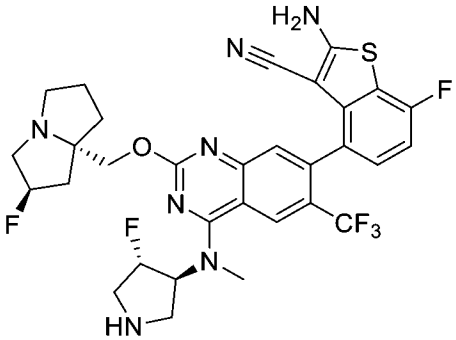
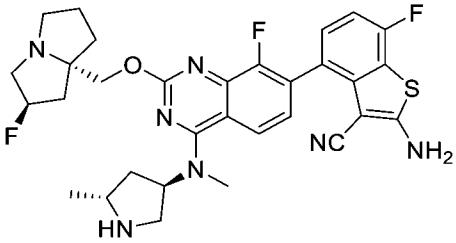
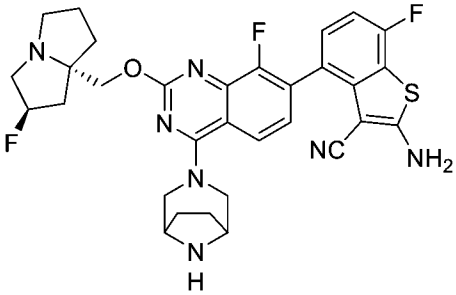
化合物	結構	分析數據
328		LCMS m/z [M+1]: 634 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.21-3.32 (m, 3H), 1.86-2.33 (m, 15H)。
329		LCMS m/z [M+1]: 634 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) 8.65 (s, 1H),7.24-7.28 (m, 1H),7.03-7.07 (m, 1H), 4.71-4.72 (m, 2H), 4.78-4.79 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.27-3.28 (m, 3H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 6H), 1.44-1.65 (m, 5H)。
330		LCMS m/z [M+1]: 688.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.63-4.80 (m, 2H), 4.37-4.59 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.89-3.97 (m, 3H), 3.31-3.62 (m, 5H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 4H), 0.84-0.96 (m, 4H)。
331		LCMS m/z [M+1]: 642.3 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.71 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.92-4.09 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 1.97-2.39 (m, 12H)。
332		LCMS m/z [M+1]: 646 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD) 8.23 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H),7.04-7.09 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.01-2.37 (m, 11H), 1.87-1.89 (m, 1H)。

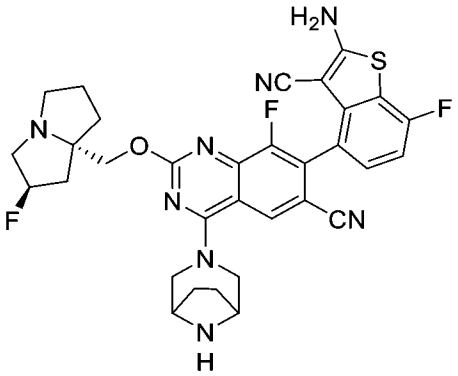
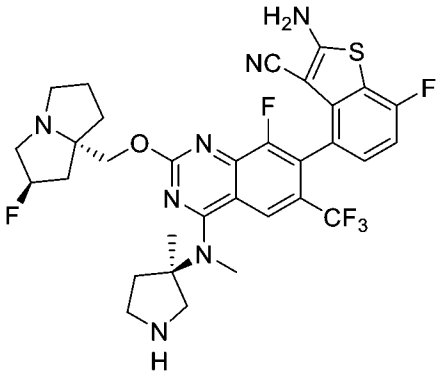
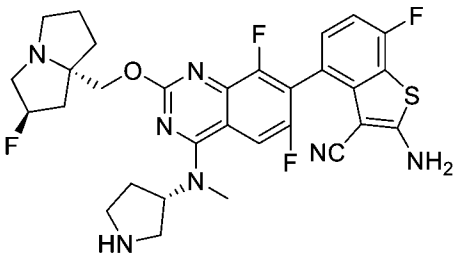
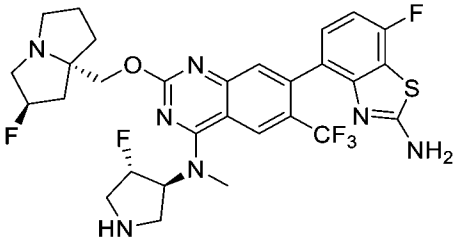
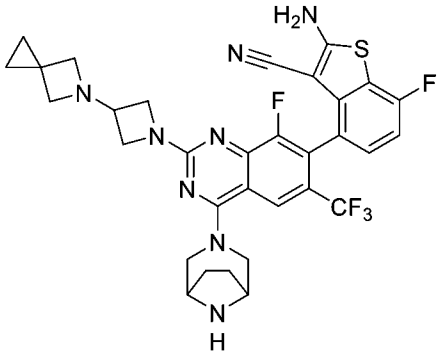
化合物	結構	分析數據
333		LCMS m/z [M+1]: 632 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) 8.46-8.48 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48-4.58(m, 4H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.70-3.71 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.30-2.31 (m, 2H), 2.10-2.31 (m, 7H)。
334		LCMS m/z [M+1]: 646 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H)。
335		LCMS m/z [M+1]: 646 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H)。
336		LCMS m/z [M+1]: 634.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.97 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.45-5.64 (m, 2H), 4.66-4.73 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H), 2.18-2.46 (m, 5H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
337		LCMS m/z [M+1]: 686.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.75-3.96 (m, 6H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.20-3.21 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 4H), 0.99 (s, 2H), 0.89 (s, 2H)。

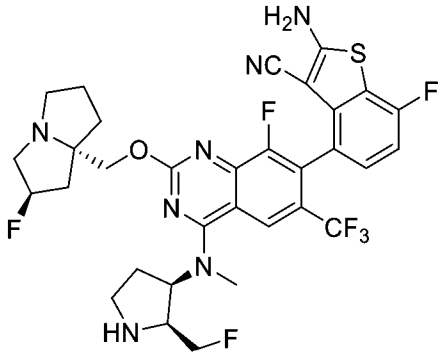
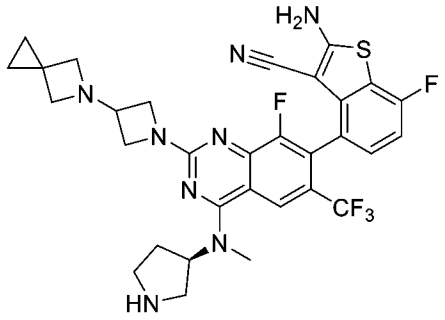
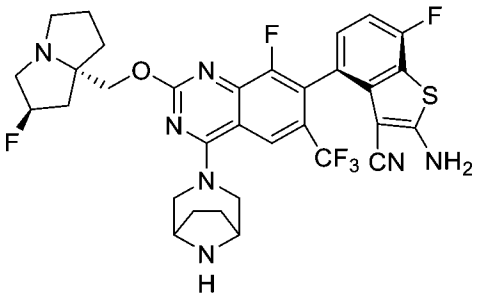
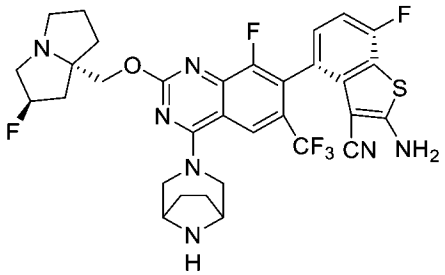
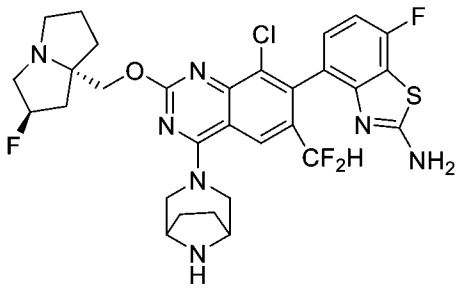
化合物	結構	分析數據
339		LCMS m/z [M+1]: 685.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.74-4.83 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 3.79-4.06 (m, 5H), 3.41-3.53 (m, 1H), 2.52-2.79 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 3H), 1.95-2.26 (m, 5H)。
340		LCMS m/z [M+1]: 606.0 ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.2 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.78-1.71 (m, 6H)。
341		LCMS m/z [M+1]: 583.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.67 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.69-4.46 (m, 4H), 4.20 (d, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 2H), 2.20-1.87 (m, 10H)
342		LCMS m/z [M+1]: 582.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.97-3.98 (t, 2H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 3H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 10H)。
343		LCMS m/z [M+1]: 648.5 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H, 7.26-7.28 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11 (s, 0.5H), 4.28-4.31 (m, 3H), 3.81-4.04 (m, 6H), 1.92-2.22 (m, 8H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H)。

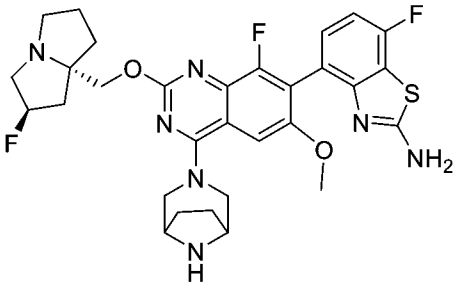
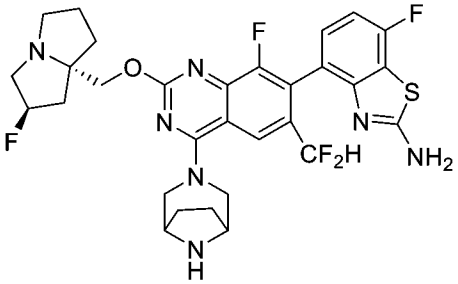
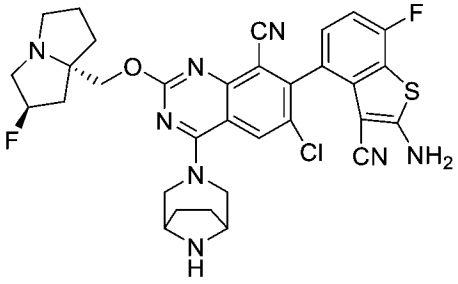
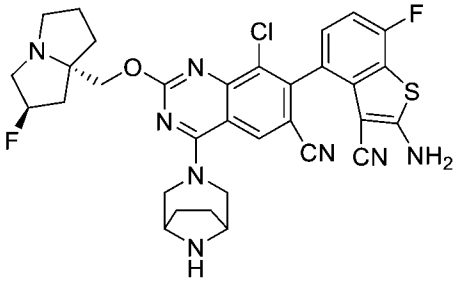
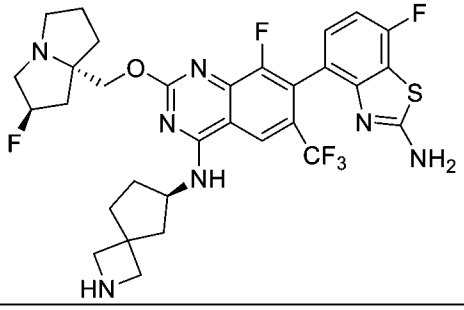
化合物	結構	分析數據
344		LCMS m/z [M+1]: 594.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 3.83-3.98 (m, 5H), 3.51 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 3H), 2.32-2.62 (m, 8H)。
345		LCMS m/z [M+1]: 619.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.64 (s, 0.57 H), 5.51 (s, 0.57 H), 5.39-5.34 (m, 2H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.69 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.04 (t, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.62 (t, 1H)。
346		LCMS m/z [M+1]: 645.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.38-1.99 (m, 12H)。
347		LCMS m/z [M+1]: 662.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54-8.56 (m, 1H),7.60 (s, 1H) 7.01-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.15-5.25 (m, 1H), 4.61-4.74(m, 2H), 3.65-4.05 (m, 10H), 3.47-3.48 (m, 1H), 2.19-2.64 (m, 6H)。
348		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.64-3.83 (m, 5H), 3.20-3.29 (m, 3H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 11H)。

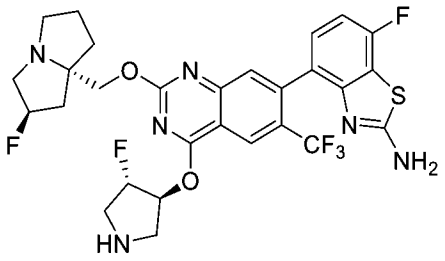
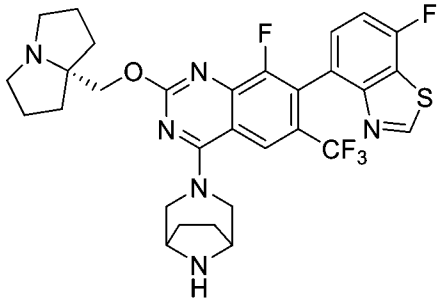
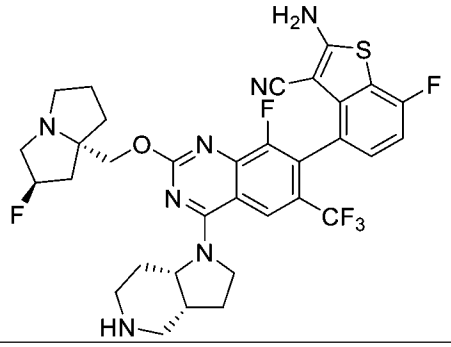
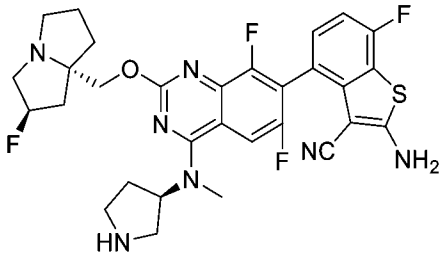
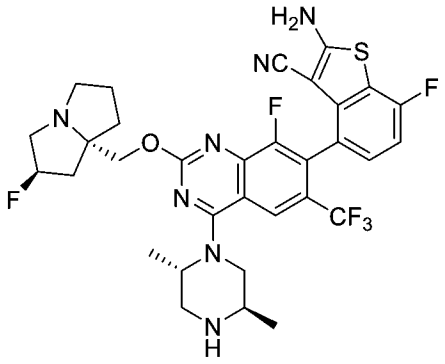
化合物	結構	分析數據
349		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.44-4.69 (m, 2H), 4.20-4.44 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 4H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 5H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.02-2.34 (m, 10H)。
350		LCMS m/z [M+1]: 607.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5 H), 5.53 (s, 0.5H), 4.91-4.76 (m, 3H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 4H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.84-2.55 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.24-1.97 (m, 5H), 1.40-1.32 (m, 2H)。
351		LCMS m/z [M+1]: 650.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.49 (m, 3H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.23-3.27 (m, 4H), 2.15-2.44 (m, 7H)。
352		LCMS m/z [M+1]: 650.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.20 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.46 (m, 3H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 4H), 2.11-2.41 (m, 7H)。
353		LCMS m/z [M+1]: 680.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 3.78-4.06 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.42-3.54 (m, 1H), 2.12-2.71 (m, 6H)。
354		LCMS m/z [M+1]: 638.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.39 (m, 1H), 4.70 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 3.84 -

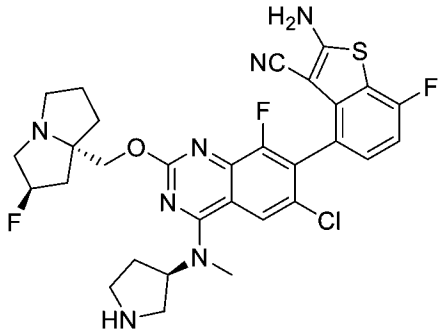
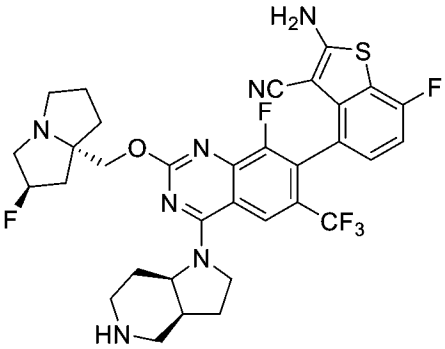
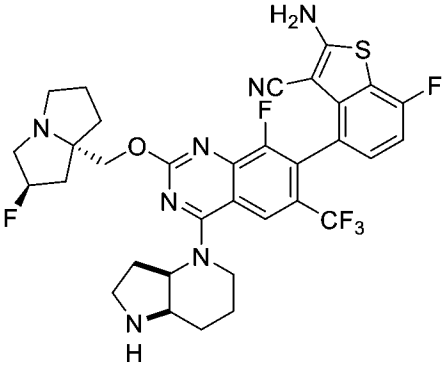
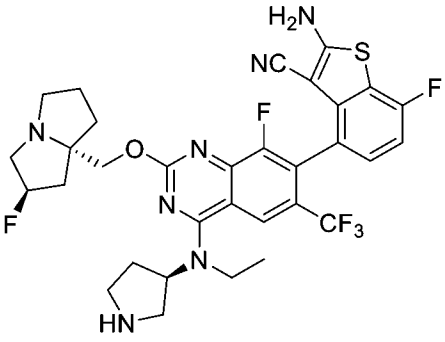
化合物	結構	分析數據
		4.09 (m, 5H), 3.73 - 3.82 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 2.57 - 2.78 (m, 2H), 2.28 - 2.49 (m, 3H), 2.14 - 2.25 (m, 1H)。
355		LCMS m/z [M+1]: 680.2 ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.88 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.98-5.13 (m, 2H), 4.65-4.82 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 1H), 3.71-4.06 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H)。
356		LCMS m/z [M+1]: 662.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (dd, J= 8.4, 5.6Hz, 1H), 6.98 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J=52.8Hz, 1H), 5.45 (d, J=53.4 Hz, 1H), 5.01-5.10 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.71-3.90 (m, 2H), 3.30-3.67 (m, 8H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.04-2.60 (m, 6H)。
357		LCMS m/z [M+1]: 608.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.03-7.08 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 4.58-4.78 (m, 2H), 5.58-5.69 (m, 1H), 3.87-4.20 (m, 6H), 3.45-3.54 (m, 4H), 2.24-2.62 (m, 8H), 1.66 (s, 3H)
358		LCMS m/z [M+1]: 606.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.83-4.09 (m, 5H), 3.44-3.54 (m, 1H), 2.45-2.78 (m, 3H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 5H)。

化合物	結構	分析數據
359		LCMS m/z [M+1]: 631.1 ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.40-6.55 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 5.35-5.36 (m, 0.5H), 5.34-5.35 (m, 0.5H), 5.20-5.26 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 2H), 3.98-4.23 (m, 3H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.34-3.60 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 2.03-2.50 (m, 6H), 1.27 (s, 1H)。
360		LCMS m/z [M+1]: 676.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.59-4.80 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 5H), 3.42-3.64 (m, 6H), 2.56-2.76 (m, 3H), 2.31-2.51 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.80 (s, 3H)。
361		LCMS m/z [M+1]: 612.4 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 6H), 2.16-2.63 (m, 8H)。
362		LCMS m/z [M+1]: 638.3 ^{1}HNMR(400 MHz, CD3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 5.87 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.66-4.25 (m, 7H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.10-2.23 (m, 1H)。
363		LCMS m/z [M+1]: 653.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 5H), 4.21-4.35 (m, 8H), 3.84 (dd, J= 26.0, 14.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 0.86 (s, 4H)。

化合物	結構	分析數據
364		LCMS m/z [M+1]: 694.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.42 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 5H), 2.98-3.21 (m, 3H), 1.92-2.52 (m, 8H)。
365		LCMS m/z [M+1]: 614.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.15-5.22 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 3H), 3.84 (dd, J=21.6, 9.6 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 5H), 2.34-2.62 (m, 2H), 0.86 (s, 4H)。
366		LCMS m/z [M+1]: 674.3 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.0Hz, 1H), 5.36 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.11-2.42 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 5H)。
367		LCMS m/z [M+1]: 674.3 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.02(t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33(d, J = 53.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.25(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.21-3.45 (m, 3H), 2.95-3.14 (m, 1H), 2.12-2.48 (m, 3H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 5H)。
368		LCMS m/z [M+1]: 648.40 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.14 - 3.91 (m, 5H), 3.49 (s, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 5H)。

化合物	結構	分析數據
369		LCMS m/z [M+1]: 612.45 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.69 - 5.42 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.11 - 3.74 (m, 7H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.25 (m, 5H), 2.16 (s, 5H)。
370		LCMS m/z [M+1]: 632.43 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 4H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 5H)。
371		LCMS m/z [M+1]: 647.25 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.39 (m, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 3H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 4H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 5H)。
372		LCMS m/z [M+1]: 647.24 ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 52.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.02 - 3.71 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 34.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 5H)。
373		LCMS m/z [M+1]: 646 ^{1}H NMR (400 MHz, CD30D) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H)。

化合物	結構	分析數據
374		LCMS m/z [M+1]: 625.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.86-5.89 (m, 1H), 5.45 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.36-3.57 (m, 5H), 3.07-3.23 (m, 2H), 1.96-2.44 (m, 6H)。
375		LCMS m/z [M+1]: 617.2 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (dd, J= 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 3.68 (t, J= 6 Hz, 2H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 2 H), 2.10-2.29 (m, 10 H)。
376		LCMS m/z [M+1]: 688.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 4.50-4.65 (m, 3H), 4.02 -4.04 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 3H), 3.42-3.45 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.17-2.81 (m, 10H)。
377		LCMS m/z [M+1]: 612.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.77-4.02 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 6H), 2.28-2.68 (m, 7H), 2.10-2.21 (m, 1H)。
378		LCMS m/z [M+1]: 676.3 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.66-4.80 (m, 3H), 3.82-4.16 (m, 6H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.56-2.79 (m, 2H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.11-2.24 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.41-1.52 (m, 3H)。

化合物	結構	分析數據
379		LCMS m/z [M+1]: 628.3 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57(d, J = 50.8 Hz, 1H), 5.21-5.32 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 2H), 3.64-4.04 (m, 6H), 3.45-3.54 (m, 5H), 2.10-2.73(m, 8H)。
380		LCMS m/z [M+1]: 688.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 5.56 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.67-3.74 (m, 3H), 3.47-3.50 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 4H), 2.05-2.59 (m, 10H)。
381		LCMS m/z [M+1]: 688.1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.17 (d, 1H), 4.65-4.82 (m, 2H), 3.99 (d, 4H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.43-2.75 (m, 5H), 2.31-2.41 (m, 2H), 1.94-2.25 (m, 6H)。
382		

生物學實例1：藉由SPR確定化合物對RAS配位體之結合親和力

【1394】使用表面電漿子共振(SPR)結合分析，使用Biacore S200 (GE Healthcare Life Sciences)儀器評估本揭示案之化合物對RAS配位體之親和力。SPR結合分析採用以下試劑及方案：

【1395】*緩衝液製備*：為製得0.5 L，添加所需量之以下儲備液：20

mM Hepes、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、1 mM TCEP、0.05% P20及5 μM核苷酸。將pH調整至7.4，接著經0.2 μm醋酸纖維素膜使體積達到475 mL 1.05x過濾器。取出一定體積之緩衝液作為無DMSO緩衝液1.05x且留置。將適當體積之DMSO添加至緩衝液中達到5% DMSO之最終濃度。

【1396】 *晶片製備*：Prime 2x與5% DMSO緩衝液。使系統全天處於待機狀態。

【1397】 *樣品製備*：在待篩選之最高化合物濃度之100% DMSO中製得20x化合物溶液(對於最終100 μM化合物為2 mM)。添加適當體積之不含 DMSO之1.05x緩衝液以得到5% DMSO且藉由移液進行混合。在25℃下使樣品以18,000 x g離心5分鐘。在用於所需濃度之5% DMSO運行緩衝液中自最高濃度進行適當連續稀釋。使用不含DMSO之緩衝液製備5.8% DMSO及4.5% DMSO溶劑校正溶液。藉由混合200 μL 4.5% 500 μL 5.8%及400 μL 4.5% 300 μL 5.8%再進行兩次溶劑校正。

【1398】 *捕獲Avi標記之蛋白質*：在冰上解凍蛋白質儲備液，等分成一次性大小，且在-80℃下冷凍以供將來使用。將蛋白質(avi-KRAS WT、avi-KRAS-G12D、avi-KRAS-G12V或avi-RhoA)適當稀釋至20 μg/mL以始於5% DMSO緩衝液。以10 μL/min手動注射，接觸時間為12秒。調整流量及/或接觸時間以達到所需之捕獲蛋白質水準。當捕獲所需水準之蛋白質時，流動10分鐘以穩定信號。

【1399】 *一般結合水準篩選方法*：在結合篩選文件夾中在片段/LMW子文件夾中選擇LMW篩選模板。30 μL/min高效能注射，60秒接觸及解離時間，繼續控制，每次注射用50% DMSO額外洗滌。十五個啟動週期進行調節。在混配樣品之前及之後控製樣品。對於GppNHp負載之

KRAS，控制為20 μM Raf1 RBD結構域。將此樣品調整至最終5% DMSO以匹配運行緩衝液。在25℃之溫度下進行此過程，每次實驗使用單個晶片。

【1400】 *結合親和力*確定：在劑量反應中評價自結合水準篩選中選擇之化合物以確定結合親和力(K_D)。製備化合物之連續稀釋液且使用30 μL/min之流動速率注射於感測器晶片上，接觸及解離時間為60秒。在對感測圖進行雙重參考後，計算每個濃度下化合物結合之總水準。使用BIAevaluation軟體假設以受限之Rmax進行1:1相互作用，用朗繆爾結合模型計算穩態結合親和力。

生物學實例2：破壞RAS-效應子結合HTRF檢定

【1401】 蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間解析螢光(HTRF)檢定用於確定本揭示案之化合物在破壞KRAS蛋白質及效應子(RAF1或PIK3CA)結合中之有效性。

【1402】 HTRF檢定使用以下試劑及蛋白質：375 nM Avi-KRAS G12D/Q25A (1-169) GppNHp/ 3xFLAG-PI3KCA (157-299)；100 nM Avi-KRAS G12D (1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；35 nM Avi-PI3K RBD CA-3xFLAG；檢定緩衝液：50 mM Tris pH 7.5、100 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.1% BSA、0.01% Tween、1 mM TCEP、10% DMSO；珠粒緩衝液：50 mM Tris pH 7.5、0.01% Tween 20；檢定體積：20 μL (384孔板-低體積格式)；及化合物滴定：100-0.02 μM，3x稀釋系列。

【1403】 HTRF檢定採用以下方案：

【1404】 使用Echo (型號555)按以下劑量反應設置將化合物分配於

檢定板(384孔，Grenier Bione #784075)中：200 nL最終體積，自100 μM滴定，作為10點稀釋系列。在檢定緩衝液中製備蛋白質混合物，且以每孔10 μL分配於板上，接著在室溫下培育1小時，以700 rpm振盪。製備試劑混合物，且以每孔10 μL分配於板上，接著在室溫下培育1小時，以700 rpm振盪。

【1405】 使用以下設置在Envision讀板器上分析板：激發320 nM，帶寬75 nM；發射615 nM，帶寬85 nM，增益100%，閃爍100次，滯後60 μs。數據以活性百分比報告，以DMSO作為100%。使用Prism 8繪製及分析數據。本文所述之選定化合物之SPR Kd、生物化學Raf1-KRAS G12D-GppNHP及PI3KCA-KRAS G12D/Q25A-GppNHp破壞檢定IC_{50}示於表10中。

生物學實例3. 基於細胞之pERK HTRF檢定

【1406】 pERK檢定(Perkin Elmer)用於確定化合物在破壞細胞中之KRAS G12D蛋白質/效應子信號傳導中之有效性。

【1407】 第1天，將細胞(GP2d)於80 μl完全生長培養基(DMEM，10% FBS)中以3x10^4個細胞/孔接種至96孔板中。

【1408】 第2天，在0.25% DMSO下用化合物處理細胞。用在培養基中以最終檢定濃度之5倍稀釋之化合物製成源板。化合物起始於1 μM以9點濃度曲線運行，在濃度之間進行半對數稀釋。將20 μL轉移至細胞板上(孔中之最終體積為100 μL)。培育60分鐘後，藉由吸出培養基且將套組提供之1x補充溶解緩衝液添加至所有孔中(每孔50 μl)來收集板。接著將板置於板振盪器上且以850 rpm再培育30分鐘。

【1409】 藉由在套組提供之偵測緩衝液中以1:20稀釋等分之d2及銪

穴狀化合物抗體，混合稀釋之抗體溶液(1:1 v:v)來製備抗體混合溶液。接著將4 μL此溶液添加至384孔偵測板(Perkin Elmer；6008230)中。

【1410】 藉由上下移液使樣品均質化，接著(16 μL細胞溶解產物)自96孔細胞培養板轉移至含有抗體溶液之HTRF 384孔偵測板之兩個孔中。將板離心(524 g持續1分鐘)且在室溫下培育4至24小時。4小時培育時間後達到最大信號，且經24小時之時段保持穩定。因此，可在4小時與24小時培育之間進行讀數。將板再次離心(524 *g*持續1分鐘)，接著使用以下設置在EnVision讀板器上進行分析：激發320 nm，帶寬75 nm；發射615 nm，帶寬85 nm；增益100%；閃爍100次；滯後60 μs。

【1411】 表10包括使用生物學實例1-3中所述之檢定對選定化合物進行之生物學表徵的數據。對於KRAS G12D結合親和力：A：$K_D \leq 0.1$ μM；B：0.1 μM$< K_D \leq 1$ μM；C：1 μM$< K_D \leq 10$ μM；D：$K_D > 10$ μM。對於Raf1-KRAS G12D-GppNHP及PI3KCA-KRAS G12D/Q25A-GppNHp破壞檢定：A：$IC_{50} \leq 0.1$ μM；B：0.1 μM$< IC_{50} \leq 1$ μM；C：1 μM$< IC_{50} \leq 10$ μM；D：$IC_{50} > 10$ μM。對於GP2d pERK HTRF偵測：A：$IC_{50} \leq 0.1$ μM；B：0.1 μM$< IC_{50} \leq 1$ μM；C：$IC_{50} > 1$ μM。表中之空白表示化合物未在指定之檢定中進行測試。

表10. 本揭示案之選定化合物之生物學表徵。

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
1	C	D	D	D	
5	C	D	D	D	
46	C	D	D	D	
47	C	D	D	D	
49	A	C	C	C	
53	A	C	D	D	
54	B	C	C	C	
55	A	C	C	C	

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
56	B	D	D	D	
59		C	D	D	
60		D	D	D	
61		C	C	C	
62		D	D	D	
63		D	D	D	
64			D	D	
65			D	D	
66			D	D	
67			D	D	
68			D	D	
69			D	D	
70			C	D	
71			D	D	
73			C	D	
74		D	D	D	
75			C	D	
76			D	D	
77		B	C	C	
78			D	D	
80			D	D	
81			D	D	
82			C	C	
83			C	C	
84			D	D	
85			D	D	
86			D	D	
87			D	D	
88			D	D	
89		B	C	C	
90			D	D	
91			C	C	
92			D	D	
93			D	D	
94			D	D	
95			D	D	
96			D	D	
97			C	D	
98			C	C	
99			C	D	
100			D	D	
101			D	D	
102			D	D	
103			D	D	
104			D	D	

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
105			D	D	
106			C	C	
107			D	D	
108			D	D	
109			D	D	
112			C	C	
113			B	C	
114			C	C	
115			C	C	
116			C	C	
119			C	C	
120	A	A	B	B	C
122			C	C	
123			C	C	
124			D	D	
125			D	D	
126			C	C	C
127			B	C	C
128			D	D	
129			B	C	C
130			C	C	
131			D	D	
132			C	C	
133			B	C	C
134			C	D	
135			C	C	
136			D	D	
137			C	D	
140			C	D	
141			D	D	
143			D	D	
144			D	D	
145			D	D	
146			C	D	
147			D	D	
148			C	C	
149			C	C	
150			D	D	
151			C	D	
152			D	D	
153			C	D	
154			D	D	
155			D	C	
156			D	D	
157	A	A	B	B	B

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
158	A	A	B	B	A
159			B	D	
160			D	D	
161			C	C	
162			D	D	
163			D	D	
164			D	D	
165			D	D	
166			D	D	
167			D		
168			D		
169			D		
170			D	D	
171			C		
172			D		
173			C		
174			C		C
175			D	C	
176			D	D	
177			D	D	
178			D	D	
179			C	D	
180			D	D	
181			C	C	
182			C	D	
183			D	D	
184			B	C	C
185			B	B	B
186			D	D	
187			B	C	C
188			B	C	C
189			C	C	
190			C	C	
191			C	C	
192			C	C	
193			D		
194			C		
196			D	D	
197			D	D	
198			C	C	
199			B	C	C
201			D	D	
202			B	C	
203			D	D	
204			D	D	

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
205			D	D	
206			B	C	
207			B	C	A
208			D	D	
209			B	C	
210			C	D	
211			C	D	
212			B	C	
214			B	D	
215			C	D	
216			C	C	
217			C	C	
219	A	A	A	B	A
220			B	B	A
221	A	C	C	C	B
222			C	D	
223			B	B	A
224			D	D	
225			C	D	
226			B	B	A
227			C	C	
228			C	C	
229			D	D	
230			C	C	
231			C	C	
232			B	D	A
233			C	C	
234			C	C	
235			C	D	
236			B	B	C
237			B	C	
238			C	C	
239			C	C	
240			C	C	
241	A	A	B	B	A
242			D	D	
243			D	D	
245	A	A	A	A	A
246	A	C	C	C	
247			B	B	C
248	A	A	A	B	C
249	A	C	C	D	
250			B	B	
251			B	C	A
252			B	B	A

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
253			C	C	
255	A	A	A	B	A
256			B	B	A
258			B	B	A
260	A	A	A	B	A
261			B	B	A
263			C	C	
264			B	B	C
265			B	C	
266			B	C	
268			C	C	
270			C	D	
271			B	C	
272			B	C	
273			C	C	
274			B	B	B
275			C	C	A
276			B	C	C
277			C	C	
278			C	C	
279			D	C	
280			C	C	
281			D	D	
282			C	C	
283			B	B	B
284			B	B	
285			B	B	A
286			B	B	
287			C	C	
288			B	C	
289	A	B	B	B	
290	A	B	B	B	A
291	C	D	D	D	
292			C	C	
293			B	B	B
294			B	C	
295			C	C	
296			B	C	A
297			B	C	B
299			B	B	A
300			B	B	B
301	A	A	B	B	A
302			C	C	
304			C	C	C
307			B	C	

化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
308			B	C	
309			C	C	B
311			B	D	A
312			C	D	B
313			B	C	A
314			B	C	B
315			C	D	B
316			C	C	B
318			C	D	B
319			B	B	A
320			B	B	A
322			B	C	B
323			A	B	A
324			C	C	B
325			C	C	C
326			C	C	C
327			B	C	C
328			C	C	C
329			D	D	C
330			A	B	A
331			D	D	C
332			B	C	B
333			C	C	C
334			C	C	C
335			B	B	C
336			B	C	B
337			A	B	A
339			D	D	C
340			C	C	B
341			D	D	C
342			D	D	C
343			D	D	C
344			B	B	B
345			B	B	B
346			D	D	C
347			B	B	A
348			C	C	C
349			C	C	C
350			B	B	A
351			B	B	B
352			C	C	B
353			B	B	A
354			B	B	B
355			B	C	A
356			C	C	B

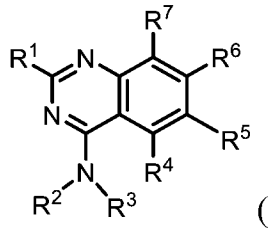
化合物編號	GDP KRAS G12D結合親和力	GppNHp KRAS G12D結合親和力	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A破壞	pERK-Gp2D-1hr
357			C	C	B
358			B	C	A
359			B	B	A
360			A	B	A
361			B	B	B
362			D	D	
363			B	B	A
364			A	B	A
365			B	B	B
366			A	A	A
367			C	C	B
368			B	B	A
369			B	C	
370			B	B	A
371			B	B	A
372			C	C	B
373			C	C	C
374			C	D	C
375			D	D	
376			B	B	A
377			B	B	B
378			A	B	A
379			B	B	A

【1412】自前文應了解，儘管已說明及描述具體實施，但可對其進行各種修改且為本文所預期。本發明亦不欲受限於本說明書中所提供之具體實例。儘管已參考前述說明書描述本發明，但本文中對優選實施例之描述及說明並不意味以限制性含義解釋。此外，應了解，本發明之所有態樣不限於本文所闡述之具體描繪、配置或相對比例，此取決於多種條件及變數。本發明之實施例之形式及細節的各種修改對於熟習此項技術者將為顯而易見的。因此預期本發明亦應涵蓋任何此類修改、變化及等效物。以下申請專利範圍意欲定義本發明之範疇，且由此涵蓋此等請求項及其等效物之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由式I表示之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^5係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基及苯基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環、雜環、雜芳基及苯基未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為苯基、單環雜芳基、雙環芳基或雙環雜芳基，其中任何苯

基、單環雜芳基、雙環芳基及雙環雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{22}、-CN、-$N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN、-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、-CN、-$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基、3-6員雜環及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、鹵素及3-6員碳環；

各R^{21}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中R^1為-OR^8。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中R^8為雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^8為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-8員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物，其中R^8為烷基雜環，其中該烷基雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項6】

如請求項5之化合物，其中該烷基雜環為-CH_2(雜環)，其中該雜環未

經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項7】

如請求項5或6之化合物，其中該烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-8員雜環，且該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項8】

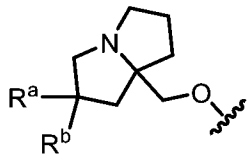
如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^8經一或多個R^{16}取代。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中各R^{16}係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項10】

如請求項1、2及5至9中任一項之化合物，其中$-OR^8$為：

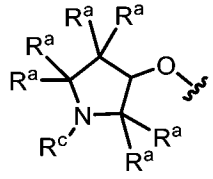


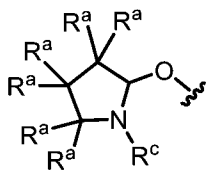
，

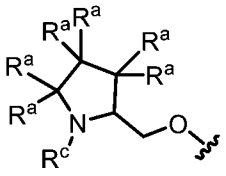
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

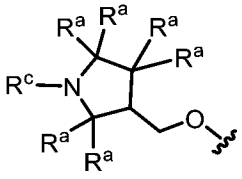
【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中$-OR^8$係選自：



、


、


及


，

其中：

各R^a係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且

R^c係選自C_{1-6}烷基，

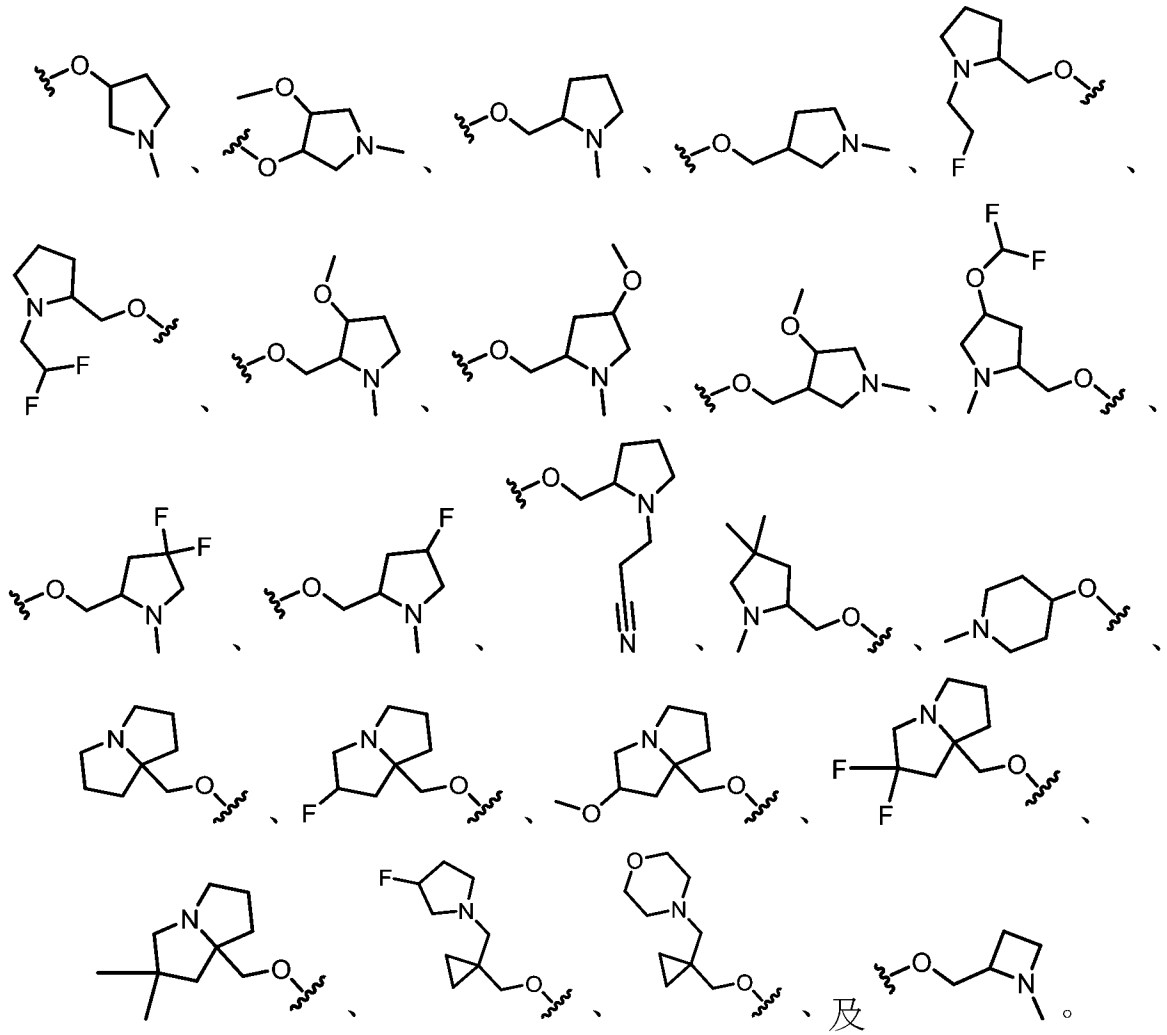
其中R^a或R^c之C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項12】

如請求項11之化合物，其中一個R^a係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a為H。

【請求項13】

如請求項1之化合物，其中-OR^8係選自：



【請求項14】

如請求項1之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項15】

如請求項1或14之化合物，其中各R^{16}係獨立地選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及3-6員雜環。

【請求項16】

如請求項1、14及15中任一項之化合物，其中R^1係選自：



。

【請求項17】

如請求項1之化合物，其中R^1為H。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^2為H。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項20】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^2為3-6員碳環。

【請求項21】

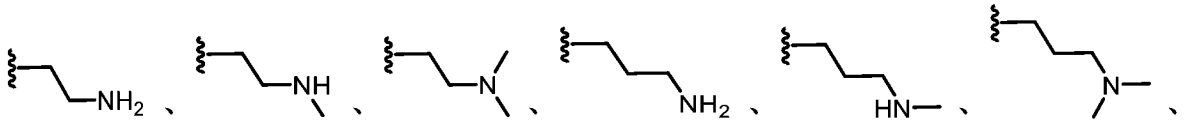
如請求項1至20中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

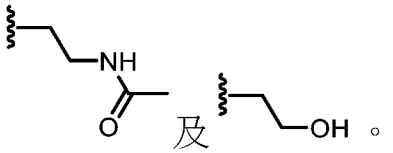
【請求項22】

如請求項21之化合物，其中R^9為-N(R^{17})$_2$。

【請求項23】

如請求項1或21之化合物，其中R^3係選自：





。

【請求項24】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之碳環。

【請求項25】

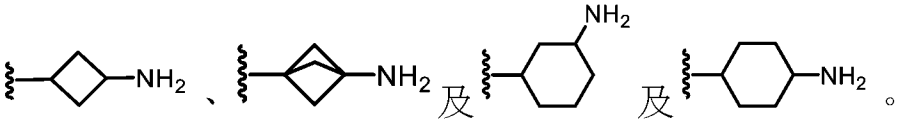
如請求項24之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-6員碳環。

【請求項26】

如請求項24或25之化合物，其中R^{10}為$-N(R^{19})_2$，其中各R^{19}係獨立地選自未經取代或經取代之C_{1-6}烷基及H。

【請求項27】

如請求項1、25及26中任一項之化合物，其中R^3係選自：



。

【請求項28】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之雜環。

【請求項29】

如請求項28之化合物，其中R^3為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-8員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

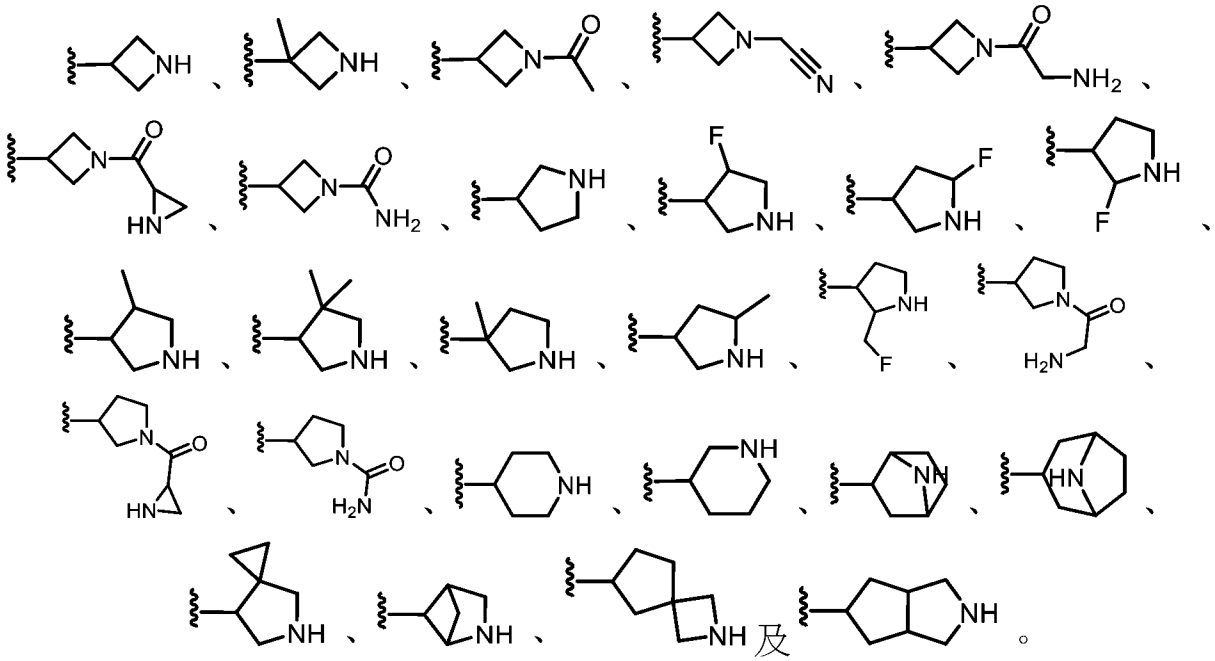
【請求項30】

如請求項28或29之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$及C_{1-6}烷基，

其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項31】

如請求項1及28至30中任一項之化合物，其中R^3係選自：



【請求項32】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

【請求項33】

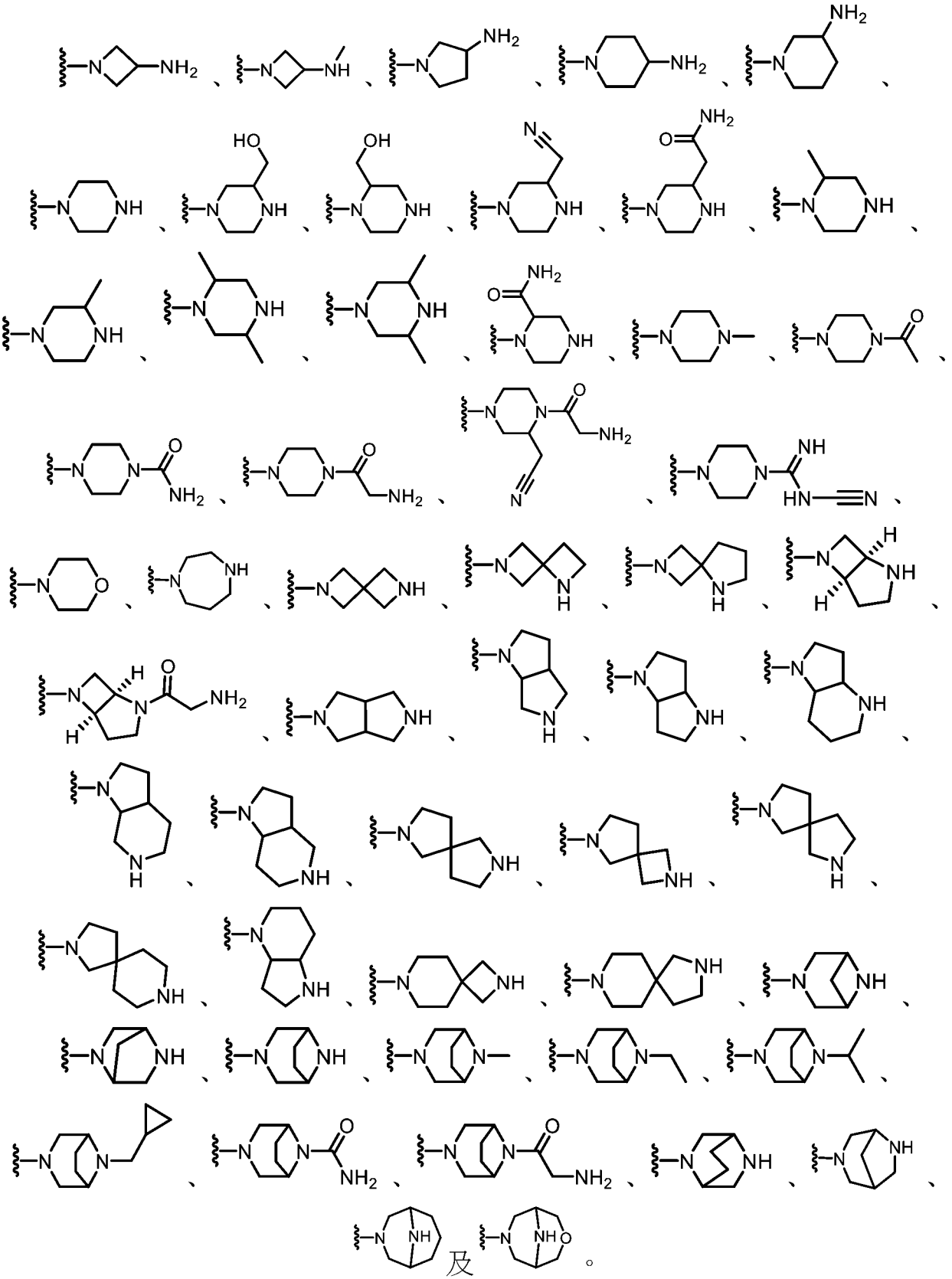
如請求項32之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的4-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【請求項34】

如請求項1、32及33中任一項之化合物，其中各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項35】

如請求項1、32及33中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成選自以下之雜環：



【請求項36】

如請求項1至35中任一項之化合物，其中R^6為雙環芳基或雙環雜芳基，其中該芳基或雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物，其中R^6為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9-10員雜芳基，該雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。

【請求項38】

如請求項37之化合物，其中R^6經一或多個R^{15}取代。

【請求項39】

如請求項38之化合物，其中各R^{15}係獨立地選自鹵素、-CN及-$N(R^{12})_2$。

【請求項40】

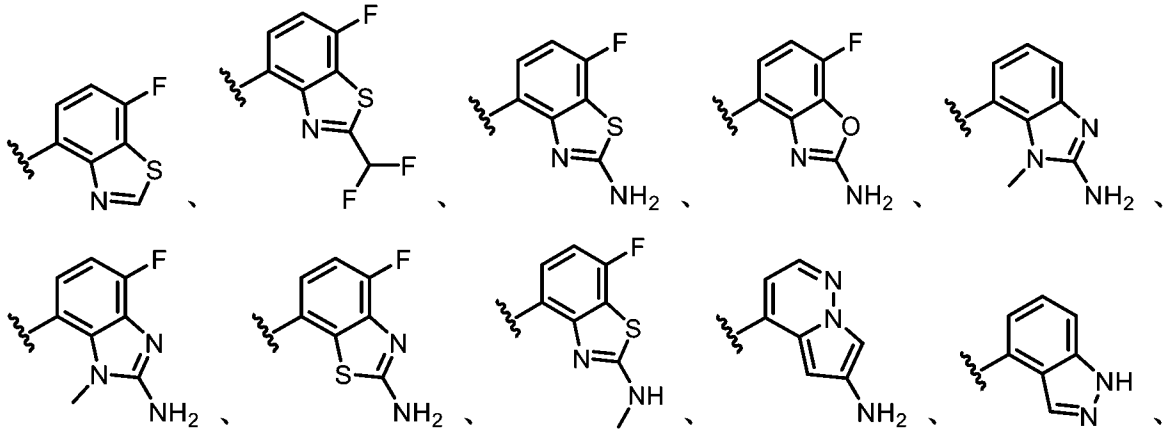
如請求項38或39之化合物，其中至少一個R^{15}為-$N(R^{12})_2$。

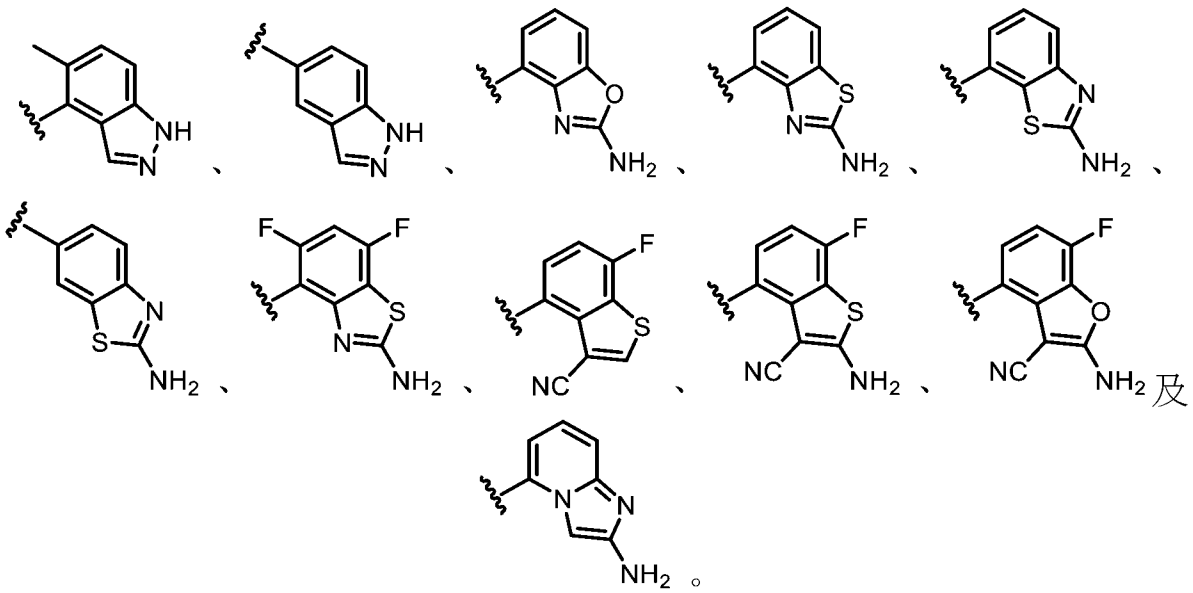
【請求項41】

如請求項38至40中任一項之化合物，其中至少一個R^{15}為鹵素。

【請求項42】

如請求項1、36及37中任一項之化合物，其中R^6係選自：





【請求項43】

如請求項42之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之萘基。

【請求項44】

如請求項1至35中任一項之化合物，其中R^6為苯基或單環雜芳基，其中該苯基或雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之化合物，其中R^4為H。

【請求項46】

如請求項1至44中任一項之化合物，其中R^4為-OR^{12}。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之化合物，其中R^5係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環、5-6員雜芳基及苯基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環、雜芳基及苯基未經取代或經一或多個R^{14}取代。

【請求項48】

如請求項47之化合物，其中R^5為H。

【請求項49】

如請求項47之化合物，其中R^5為鹵素。

【請求項50】

如請求項47之化合物，其中R^5為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項51】

如請求項47之化合物，其中R^5係選自3-6員碳環、5-6員雜芳基及苯基，其中任何碳環、雜芳基及苯基未經取代或經一或多個R^{14}取代。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【請求項53】

如請求項1至51中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

【請求項54】

如請求項1至53中任一項之化合物，其中：

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^5係選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$

及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

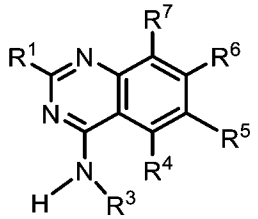
各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；且

各R^{20}係獨立地選自$-OH$、$-OC_{1-6}$烷基、$-CN$、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素。

【請求項55】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中該化合物具有式IA：

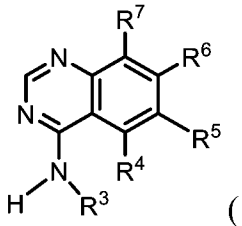


(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項56】

如請求項55之化合物，其中該化合物具有式IA1：

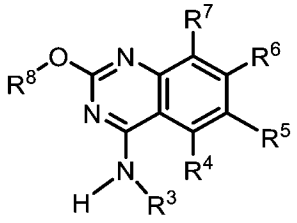


(IA1)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項57】

如請求項55之化合物，其中該化合物具有式IA2：

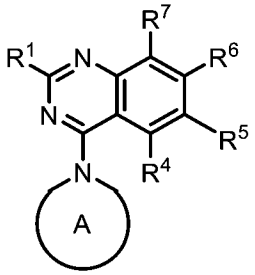


(IA2)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項58】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中該化合物具有式IB：



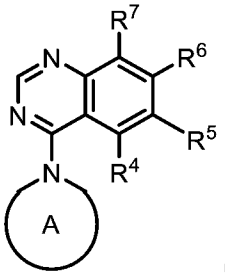
(IB)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

【請求項59】

如請求項58之化合物，其中該化合物具有式IB1：

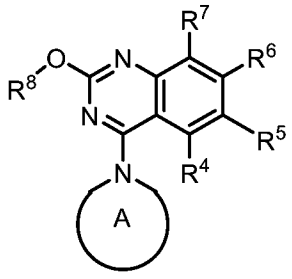


(IB1)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項60】

如請求項58之化合物，其中該化合物具有式IB2：

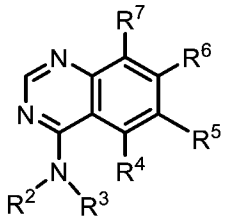


(IB2)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項61】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中該化合物具有式IC：

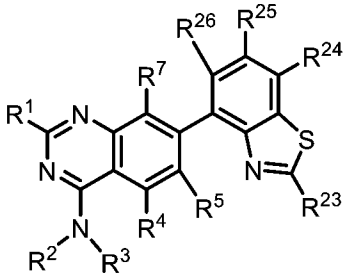


(IC)

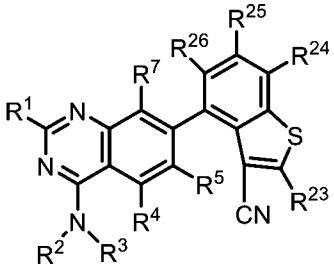
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項62】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中該化合物具有式ID或ID'：



(ID)或



(ID')

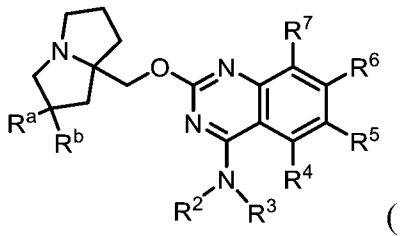
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$及C_{1-6}烷基-N(R^{12})$_2$；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{11}取代。

【請求項63】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中該化合物具有式IE：



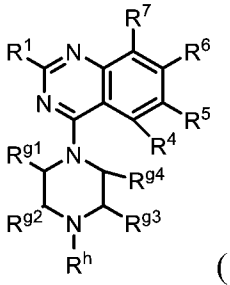
(IE)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^a及R^b係獨立地選自鹵素、-OR^{12}、C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項64】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中該化合物具有式IF：



(IF)

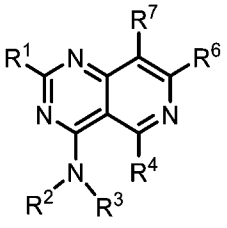
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}各自獨立地選自H及C_{1-6}烷基；或(a) R^{g1}及R^{g3}或(b) R^{g2}及R^{g3}連接在一起形成含有4-6個成員之第二環，且不作為該第二環之一部分的R^{g1}、R^{g2}、R^{g3}及R^{g4}中之任一者係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^h係選自H、C_{1-6}烷基、-$C(O)NH_2$及-$C(O)C_{1-6}$烷基NH_2。

【請求項65】

一種根據式II之化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1係選自-OR^8、包含氮原子之4-6員雜環及H，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代；

R^2係選自H、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中該3-6員碳環或該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自C_{1-6}烷基、碳環及雜環，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^9取代，且其中該碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環；

R^4係選自H、鹵素、-OR^{12}、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-6員碳環及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中任何碳環及雜環未經取代或經一或多個R^{14}取代；

R^6為苯基、單環雜芳基、雙環芳基或雙環雜芳基，其中任何苯基、單環雜芳基、雙環芳基及雙環雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素、-OR^{12}、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^9係獨立地選自-$N(R^{17})_2$、-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$烷基及-OR^{17}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{18}取代；

各R^{10}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、-$(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、-$C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{11}係獨立地選自-$N(R^{19})_2$、-$C(O)R^{19}$、-$C(O)N(R^{19})_2$、-

$C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{22}$、-CN、$-N(R^{22})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-OR^{12}$、-CN、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及3-6員雜環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{17}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{18}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基、3-6員雜環及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素及3-6員碳環；

各R^{21}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；且

各R^{22}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H。

【請求項66】

如請求項65之化合物，其中R^1為$-OR^8$。

【請求項67】

如請求項65或66之化合物，其中R^8為雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項68】

如請求項65或66之化合物，其中R^8為烷基雜環，其中該烷基雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項69】

如請求項68之化合物，其中該烷基雜環為-CH_2(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項70】

如請求項65至69中任一項之化合物，其中各R^{16}係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項71】

如請求項65之化合物，其中R^1為包含氮原子之4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{16}取代。

【請求項72】

如請求項65或71之化合物，其中各R^{16}係獨立地選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及3-6員雜環。

【請求項73】

如請求項65之化合物，其中R^1為H。

【請求項74】

如請求項65至73中任一項之化合物，其中R^2為H。

【請求項75】

如請求項65至73中任一項之化合物，其中R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項76】

如請求項65至73中任一項之化合物，其中R^2為3-6員碳環。

【請求項77】

如請求項65至76中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^9取代之C_{1-6}烷基。

【請求項78】

如請求項77之化合物，其中R^9為$-N(R^{17})_2$。

【請求項79】

如請求項65至76中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之碳環。

【請求項80】

如請求項65至76中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之雜環。

【請求項81】

如請求項65至76中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之雜環。

【請求項82】

如請求項65至81中任一項之化合物，其中R^6為雙環芳基或雙環雜芳基，其中該芳基或雜芳基未經取代或經一或多個R^{15}取代。

【請求項83】

如請求項82之化合物，其中各R^{15}係獨立地選自鹵素、-CN及-

$N(R^{12})_2$。

【請求項84】

如請求項65至83中任一項之化合物，其中R^4為H。

【請求項85】

如請求項65至84中任一項之化合物，其中R^7為鹵素。

【請求項86】

如請求項65至85中任一項之化合物，其中：

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任一者未經取代或經一或多個R^{16}取代；

各R^{10}係獨立地選自$-N(R^{19})_2$、$-C(O)R^{19}$、$-C(O)N(R^{19})_2$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)N(R^{19})_2$、$-(C_{1-6}$烷基$)C(O)N(R^{19})_2$、$-C(NR^{19})NR^{19}CN$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{14}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$N(R^{12})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{16}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及$-OR^{12}$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{19}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{21}取代；且

各R^{20}係獨立地選自$-OH$、$-OC_{1-6}$烷基、$-CN$、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基

及鹵素。

【請求項87】

一種選自表2至表9中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項88】

一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至87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。

【請求項89】

如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

【請求項90】

如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於製造藥劑。

【請求項91】

如請求項89或90之化合物，其中該藥劑適用於治療藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項92】

如請求項89至91中任一項之化合物，其中該藥劑適用於治療癌症。

【請求項93】

如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療疾病、病症或疾患。

【請求項94】

如請求項93之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

【請求項95】

如請求項92或94之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項96】

一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項97】

如請求項96之方法，其中該個體患有藉由抑制具有G12D突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項98】

如請求項96或97之方法，其中該個體患有癌症。

【請求項99】

如請求項98之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

【請求項100】

如請求項98之方法，其中該個體先前已經歷用於該癌症之治療方案。

【請求項101】

如請求項98之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

【請求項102】

如請求項98至101中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項103】

如請求項98至102中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與額外治療劑組合投與。

【請求項104】

一種如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造藥劑。

【請求項105】

如請求項104之用途，其中該藥劑係用於治療癌症。

【請求項106】

如請求項105之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項107】

一種方法，該方法包括使KRAS蛋白質與如請求項1至87中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項108】

如請求項107之方法，其中使該KRAS蛋白質與該化合物接觸會調節KRAS。

【請求項109】

如請求項107或108之方法，其中該KRAS蛋白質具有G12D突變。

【請求項110】

如請求項107至109中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於活性狀態。

【請求項111】

如請求項107至109中任一項之方法，其中該KRAS蛋白質處於非活性狀態。