



(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 202302113 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：111107759

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5395(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/03/03 美國

63/156,193

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司(德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

美商博德研究所有限公司(美國) THE BROAD INSTITUTE, INC. (US)

美國

美商達納 法伯癌症協會(美國) DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

(US)

美國

(72)發明人：藍居 馬丁 LANGE, MARTIN (DE)；卡福斯 史塔芬 KAULFUSS, STEFAN

(DE)；寇皮特斯 夏洛特 克里絲汀 KOPITZ, CHARLOTTE CHRISTINE (DE)；

格羅伊奇 海蒂 GREULICH, HEIDI (US)；吳 曉筠 WU, XIAOYUN (CN)；邁伊

爾森 馬修 MEYERSON, MATTHEW (US)

(74)代理人：陳長文

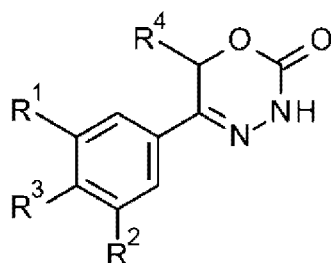
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：5 共 167 頁

(54)名稱

用於治療肉瘤之化合物

(57)摘要

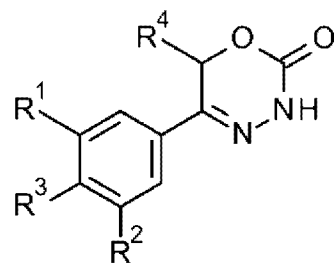
本發明提供一種治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，



式(I)

其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如本文所定義，該通式(I)化合物係單獨投與或呈包含該化合物作為唯一藥劑或與其他活性成分組合之醫藥組合物或組合形式投與。

The present invention provides a method of treatment of sarcoma comprising administering to a patient in need thereof a compound of general formula (I),

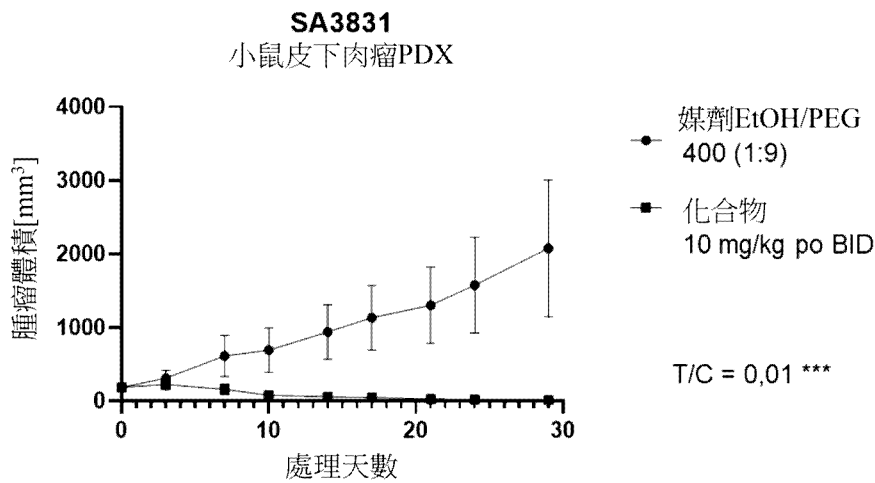


formula (I)

,

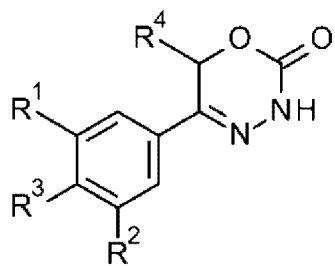
in which R¹, R², R³, and R⁴, are as defined herein, alone or in pharmaceutical compositions or combinations comprising said compounds as a sole agent or in combination with other active ingredients.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式(I)



【發明摘要】

【中文發明名稱】

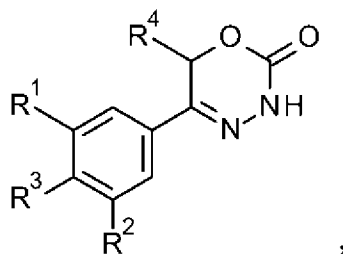
用於治療肉瘤之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF SARCOMA

【中文】

本發明提供一種治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，

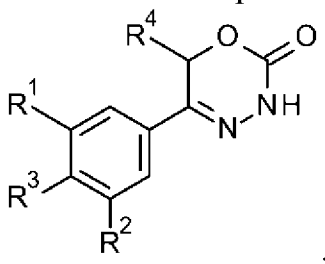


式(I)

其中R¹、R²、R³及R⁴如本文所定義，該通式(I)化合物係單獨投與或呈包含該化合物作為唯一藥劑或與其他活性成分組合之醫藥組合物或組合形式投與。

【英文】

The present invention provides a method of treatment of sarcoma comprising administering to a patient in need thereof a compound of general formula (I),



formula (I)

in which R¹, R², R³, and R⁴, are as defined herein, alone or in pharmaceutical

compositions or combinations comprising said compounds as a sole agent or in combination with other active ingredients.

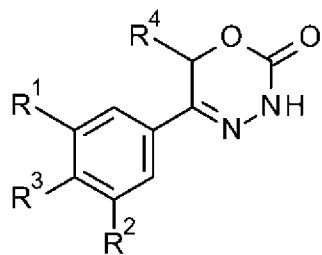
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療肉瘤之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF SARCOMA

【技術領域】

【0001】 本發明提供用於治療肉瘤之化合物，尤其如本文所描述及定義之通式(I)化合物的用途，及其醫藥組合物作為唯一藥劑或與其他活性成分組合用於治療肉瘤之用途。

【先前技術】

【0002】 每年癌症在美國殺死超過550,000人且在全世界殺死超過8百萬人。新穎藥劑(包括小分子、影響組織特異性生長要求之分子及免疫調節劑)已展示有利於癌症具有獨特基因體突變或其他特徵的病人之亞類。不幸的是，許多癌症患者仍無有效治療選項。肉瘤係已展示化學療法在一些情況下有效引起存活率增加之一組癌症。儘管如此，化學療法尚未改良侵襲性及轉移性肉瘤患者之預後且存在對經改良及靶向療法之較高醫療需求。

【0003】 鑑別新穎抗癌劑之一種方法為進行表型篩選以發現在癌細胞株之間呈現強選擇性的新穎小分子，隨後進行預測化學基因體學以鑑別與藥物反應相關的細胞特點。在20世紀90年代，Weinstein及同事證明可利用化合物之細胞毒性概況鑑別細胞特徵，諸如基因表現圖譜及DNA複本數，其與藥物敏感性相關。近年來，藉由對大量細胞株進行自動化高處理量化學敏感性測試以及對細胞株進行全面的基因體及表型表徵，使得鑑

別介導癌細胞株對小分子之反應之癌細胞株特點的能力已大大增強。小分子敏感性之表型觀察結果可與表現模式或體細胞變化有關，如在曲妥珠單抗(trastuzumab)敏感性HER2擴增的乳癌或埃羅替尼(erlotinib)敏感性EGFR突變體肺癌的情形下。

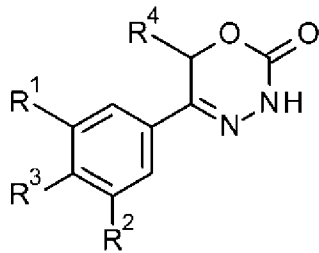
【0004】 表型篩選鑑別出文獻中已知的一些化合物為適用於治療某些癌症的PDE3抑制劑。PDE3A及/或PDE3B與Schlafen 12 (SLFN12)聚核苷酸或多肽的共表現典型地為細胞具有敏感性所必需的。已發現引起藥物敏感性之彼等PDE3A/B抑制劑使PDE3A或PDE3B與SLFN12之間的複合物穩定形成且有時甚至為弱PDE3A/PDE3B抑制劑。未引起細胞敏感性的PDE3A/PDE3B抑制劑典型地不能使PDE3A-SLFN12或PDE3B-SLFN12複合物穩定。

【0005】 肉瘤為結締組織之癌性腫瘤，該結締組織包括血管、骨骼、軟骨、深皮膚組織、脂肪、纖維組織、淋巴管、肌肉及神經。肉瘤難以診斷且不為在上皮細胞中開始生長但在構建軟組織及骨骼之間葉細胞中產生肉瘤之常見腫瘤。其出現在成人以及兒童中。對於兒童，甚至約15%之所有癌症診斷為肉瘤。因此，似乎迫切需要尋找新療法。

【發明內容】

【0006】 現已發現式(I)化合物，尤其(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮適用於治療肉瘤。

【0007】 根據第一態樣，本發明提供通式(I)化合物：



式(I)

其中

R¹係選自氫原子、鹵素原子、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C₁-C₄烷氧基及3至7員雜環烷基；

C₂-C₆烯基，其視情況經C₁-C₄烷氧基取代；

C₃-C₉環烷基，其視情況經羥基取代；

C₅-C₉環烯基，其視情況經羥基取代；

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR⁹-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-NR⁹-CH₂-及-CH₂-NR⁹-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C₁-C₃烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3 鹵烷基；

C_1-C_3 烷氧基；

C_1-C_3 鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$ 基團

及 NR^5R^6 基團；

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、 C_1-C_3 烷基、 $-C(O)R^5R^6$ 基團及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基及 NR^5R^6 基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、氰基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 羥烷基、 C_1-C_3 烷氧基、羥基及 NR^5R^6 基團，其限制條件為該單環雜芳基不為4-吡啶基；

及 NR^7R^8 基團；

R^4 係選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_5$ 伸烷基-O- C_1-C_5 烷基、 $-C_1-C_5$ 伸烷基-S- C_1-C_5 烷基、 C_3-C_6 環烷基及 C_3-C_5 雜環烷基；

R^7/R^8 獨立地選自氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_6 烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

C(O)NR⁵R⁶基團，

NR⁵R⁶基團，

C₁-C₃烷基，

C₃-C₇環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基、側氧基(=O)、羥基及C₁-C₃羥烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C₁-C₃烷基或側氧基(=O)取代；

雜芳基，其本身視情況經C₁-C₃烷基取代；

-C₁-C₅伸烷基-O-C₁-C₅烷基；

-C₁-C₅伸烷基-S-C₁-C₅烷基；

-C₁-C₅伸烷基-NR⁵-C₁-C₅烷基；

C₃-C₆環烷基，其視情況經羥基取代；及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及羥基；

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其用於治療肉瘤之混合物。通式(I)化合物可例如用於治療、預防或控制如本文所描述之有需要之個體的肉瘤。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖1：

肉瘤患者來源之異種移植模型中之(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮(「化合物」)之活體內抗腫瘤功效。肉瘤患者來源之異種移植模型SA3831在用化合物或媒劑處理之免疫受損小鼠上的皮下腫瘤生長。化合物展現T (經處理)/C (媒劑對照)比率為0.01之顯著抗腫瘤功效。T/C比率係基於最終腫瘤大小且已藉由未配對t-測試進行統計評估($ns = P > 0.05$, $* = P \leq 0.05$, $** = P \leq 0.01$, $*** = P \leq 0.001$)。

圖2：

肉瘤患者來源之異種移植模型中之(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮之活體內抗腫瘤功效。肉瘤患者來源之異種移植模型SA4058在用化合物或媒劑處理之免疫受損小鼠上的皮下腫瘤生長。化合物展現T (經處理)/C (媒劑對照)比率為0.12之顯著抗腫瘤功效。T/C比率係基於最終腫瘤大小且已藉由未配對t-測試進行統計評估($ns = P > 0.05$, $* = P \leq 0.05$, $** = P \leq 0.01$, $*** = P \leq 0.001$)。

圖3：

肉瘤患者來源之異種移植模型中之(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮之活體內抗腫瘤功效。肉瘤患者來源之異種移植模型SA16044在用化合物或媒劑處理之免疫受損小鼠上的皮下腫瘤生長。化合物展現T (經處理)/C (媒劑對照)比率為0.35之顯著抗腫瘤功效。T/C比率係基於最終腫瘤大小且已藉由未配對t-測試進行統計評估($ns = P > 0.05$, $* = P \leq 0.05$, $** = P \leq 0.01$, $*** = P \leq 0.001$)。

圖4：

肉瘤患者來源之異種移植模型中之(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-

4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮之活體內抗腫瘤功效。肉瘤患者來源之異種移植模型SA10199在用(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮或煤劑處理之免疫受損小鼠上的皮下腫瘤生長。(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮展現T (經處理)/C (煤劑對照)比率為0.31之顯著抗腫瘤功效。T/C比率係基於最終腫瘤大小且已藉由未配對t-測試進行統計評估(ns = $P > 0.05$, * = $P \leq 0.05$, ** = $P \leq 0.01$, *** = $P \leq 0.001$)。

圖5：

肉瘤患者來源之異種移植模型中之(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮之活體內抗腫瘤功效。肉瘤患者來源之異種移植模型SA10245在用(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮或煤劑處理之免疫受損小鼠上的皮下腫瘤生長。(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮展現T (經處理)/C (煤劑對照)比率為0.73之顯著抗腫瘤功效。T/C比率係基於最終腫瘤大小且已藉由未配對t-測試進行統計評估(ns = $P > 0.05$, * = $P \leq 0.05$, ** = $P \leq 0.01$, *** = $P \leq 0.001$)。

【實施方式】

定義

【0009】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有熟習本發明所屬領域者通常理解的含義。以下參考文獻為技術者提供用於本發明中之多個術語之一般定義：Singleton等人, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (第2版 1994)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker編, 1988)；The Glossary

of Genetics，第5版，R. Rieger等人(編), Springer Verlag (1991)；以及 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。除非另外規定，否則如本文所用之以下術語具有下文歸屬於該等術語之含義。

【0010】 所繪製之結構包括圍繞鍵之所有容許旋轉。

【0011】 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之一或多個氫原子經來自指定基團之選項置換，其限制條件為不超過指定原子在現有情形下之正常價。容許取代基及/或變數之組合。

【0012】 術語「視情況經取代」意謂取代基之數目可等於或不同於零。除非另外指示，否則視情況經取代之基團可經許多視情況存在之取代基取代，只要任何可利用之碳或氮原子上的氫原子被非氫取代基置換可容納該等取代基。通常，視情況存在之取代基(若存在)之數目可為1、2、3，特定言之，1或2。

【0013】 如本文所用，例如本發明之通式(I)化合物之取代基之定義中的術語「一或多個」意謂「1、2、3、4或5個，特定言之1、2、3或4個，更特定言之1、2或3個，甚至更特定言之1或2個」。

【0014】 如本文所用，側氧基取代基表示經由雙鍵鍵結至碳原子或硫原子之氧原子。

【0015】 術語「環取代基」意謂與芳族或非芳族環連接之取代基，其置換環上之可用氫原子。

【0016】 若複合取代基由超過一個部分構成，例如(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)-，則位於此類複合取代基開頭或末尾的連字符表示該複合取代基至分子其餘部分的連接點。若複合取代基經取代，則該取代基可在複合取代基之任何適合的碳原子處鍵結。

【0017】 若包含碳原子及視情況存在之一或多個雜原子(諸如氮、氧或硫原子)之環，例如經取代基取代，則該取代基有可能在該環之任何適合位置處鍵結，其鍵結至適合碳原子及/或適合雜原子。

【0018】 術語「包含」當用於本說明書中時包括「由...組成」。

【0019】 若在本發明文本內任何項目稱為「如本文所提及」，則其意謂其可在本發明文本中之任何位置提及。

【0020】 如本發明文本中所提及之術語具有以下含義：

【0021】 術語「鹵素原子」意謂氟、氯、溴或碘原子，尤其氟、氯或溴原子。

【0022】 術語「C₁-C₆烷基」意謂具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈的飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基或其異構體。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C₁-C₄烷基」)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基異丁基或三級丁基，更特定言之，具有1、2或3個碳原子(「C₁-C₃烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【0023】 術語「伸烷基」來源於術語「烷基」，其為術語「烷基」添加「烯」而得名之二價成分，例如「甲基」變成「亞甲基」，意謂「-CH₂-」成分，其中分支鏈成分之開放鍵位於最長鏈之相應末端。

【0024】 術語「C₁-C₆鹵烷基」意謂直鏈或分支鏈的飽和單價烴

基，其中術語「C₁-C₆烷基」如上文所定義，且其中氫原子中之一或多者經鹵素原子相同或不同地置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子。該C₁-C₆鹵烷基為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基，更特定言之三氟甲基或二氟甲基。

【0025】術語「C₁-C₆烷氧基」意謂式(C₁-C₆烷基)-O-之直鏈或分支鏈飽和單價基團，其中術語「C₁-C₆烷基」如上文所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、異戊氧基或正己氧基或其異構體。

【0026】術語「C₁-C₆鹵烷氧基」意謂如上文所定義之直鏈或分支鏈的飽和單價C₁-C₆烷氧基，其中氫原子中之一或多者經鹵素原子相同或不同地置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子。該C₁-C₆鹵烷氧基為例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

【0027】術語「C₂-C₆烯基」意謂直鏈或分支鏈單價烴基，其含有一或兩個雙鍵，且其具有2、3、4、5或6個碳原子，特定言之，2或4個碳原子(「C₂-C₄烯基」)，應理解若該烯基含有超過一個雙鍵，則該等雙鍵可能彼此分離或共軛。該烯基為例如乙烯基(ethenyl) (或「乙烯基(vinyl)」)、丙-2-烯-1-基(或「烯丙基」)、丙-1-烯-1-基(而非3-烯基(enyl)、而非2-烯基(enyl)、而非1-烯基(enyl))、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或「異丙烯基」)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-甲

基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-異丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基-、1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-異丙基丙-2-烯基、1-異丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-異丙基丙-1-烯基、1-異丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、五-1,4-二烯基或己-1,5-二烯基。特定言之，該基團為乙烯基或烯丙基、丙烯基-、異丙烯基-、丁烯基-，或異丁烯基。

【0028】術語「C₂-C₆炔基」意謂含有一個參鍵且含有2、3、4、5或6個碳原子，特定言之2或3個碳原子(「C₂-C₃炔基」)之直鏈或分支鏈單價烴基。該C₂-C₆炔基為例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或「炔丙基」)(而非1-炔基(ynyl)、而非2-炔基(ynyl)、而非3-炔基(ynyl))、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔

基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-異丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特定言之，該炔基為乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

【0029】術語「C₃-C₉環烷基」意謂含有3、4、5、6、7或8個碳原子的飽和單價單環或雙環烴環。該C₃-C₈環烷基為例如單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其亦包括稠合、橋接及螺接的環烷基環系統，例如雙環烴環，例如雙環[4.2.0]辛基、雙環[2.2.1]庚基或八氫并環戊二烯基，以及如下文所定義之螺環烷基系統。

【0030】術語「螺環烷基」意謂飽和單價雙環烴基，其中兩個環共用一個共同的環碳原子，且其中該雙環烴基含有5、6、7、8或9個碳原子，該螺環烷基可經由除螺接碳原子之外的任一碳原子連接至分子之其餘部分。該螺環烷基為例如螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一基或螺[5.5]十一基。

【0031】術語「C₅-C₆環烯基」意謂所得環戊烯基、環己烯基、環戊二烯基、環己二烯基。

【0032】術語「C₄-C₉環烯基」意謂含有4、5、6、7、8或9個碳原子及一個雙鍵之單價單環或雙環烴環。特定言之，該環含有4、5或6個碳原子(「C₄-C₆環烯基」)。該C₄-C₈環烯基為例如單環烴環，例如環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基或環辛烯基，或橋接環系統，以及雙環烴環，例如雙環[2.2.1]庚-2-烯基或雙環[2.2.2]辛-2-烯基、雙環[3.1.0]己-2-烯基。

【0033】術語「3至9員雜環烷基」及「3至6員雜環烷基」分別意謂具有3、4、5、6、7、8或9個環原子的飽和雜環，總計3、4、5或6個環原子的飽和雜環，其含有一或兩個相同或不同的選自系列N、O及S之環雜原子，該雜環烷基經由碳原子或雜原子中之任一者連接至分子之其餘部分。此等系統亦包括雙環系統，該等環系統為如下文所定義之稠合或橋接或螺接系統。其亦包括潛在地具有NR⁷R⁸基團之式(I)化合物，其中N原子屬於藉由R⁷與R⁸之連接形成非芳族環所形成之環，該非芳族環包括其所連接之N原子。如本文所用，術語「雜環烷」係指由以下組成的化合物：如本文所定義的雜環烷基及與該雜環烷基以其單價鍵結的氫原子。

【0034】該雜環烷基可為(不限於)例如3或4員環，諸如氮雜環丙基、氧雜環丙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基或硫雜環丁基；或例如5員環，諸如四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊基、硫雜環戊基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶基、1,1-二氧離子基硫雜環戊基、1,2-噁唑啉基、1,3-噁唑啉基或1,3-噻唑啉基；或例如6員環，諸如四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、哌啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫代嗎啉基、哌嗪基、1,3-二氧雜環己基、1,4-二氧雜環己基或1,2-氧氮雜環己基；或例如稠合系統，如氮雜雙環[3.1.0]己-3-基。

【0035】特定言之，「4至6員雜環烷基」意謂含有一個環氮原子或氧原子或硫原子的如上文所定義之4至6員雜環烷基且若其含有氮原子，則其可視情況含有選自系列：N、O、S之另一環雜原子。更特定言之，「5員或6員雜環烷基」意謂含有一個環氮原子及視情況另一個來自系列N、O之環雜原子的具有總計5或6個環原子之單環飽和雜環。該雜環烷基經由任何碳原子或適用時經由任何氮原子連接至分子之其餘部分。其均可包括如上

文所提及之雙環系統。「5員或6員雜環烷基」基團可特定言之經一或兩個氟原子或甲基取代。

【0036】 術語「部分不飽和3至9員雜環烷基」意謂具有總計5、6、7、8或9個環原子的單環不飽和非芳族雜環，其含有一或兩個雙鍵及一或兩個相同或不同的選自系列：N、O、S的環雜原子；該部分不飽和雜環烷基可經由碳原子或(若存在)氮原子中之任一者連接至分子之其餘部分。如本文所用，術語「部分不飽和雜環烷」係指由以下組成的化合物：如本文所定義之部分不飽和雜環烷基，及與該部分不飽和雜環烷基以其單價鍵結的氮原子。

【0037】 該部分不飽和雜環烷基為例如4*H*-哌喃基、2*H*-哌喃基、3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基、5,6-二氫-2*H*-哌喃-3-基、四氫吡啶基(例如1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)、二氫吡啶基(例如1,6-二氫吡啶基)、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、2,5-二氫-1*H*-吡咯基、[1,3]間二氧雜環戊烯基、4*H*-[1,3,4]噻二吡基、2,5-二氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫噻吩基、2,3-二氫噻吩基、4,5-二氫噁唑基或4*H*-[1,4]噻嗪基。

【0038】 術語「稠合的雜環烷基」意謂分別具有總計6、7、8或9個環原子或總計5、6或7個環原子的雙環飽和雜環，其中兩個環共用兩個相鄰環原子，該「稠合的雜環烷基」含有一或兩個相同或不同的選自系列：N、O、S之環雜原子；該稠合雜環烷基可經由碳原子或(若存在)氮原子中之任一者連接至分子之其餘部分。

【0039】 該稠合的雜環烷基為例如3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、氮雜雙環[3.3.0]辛基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、二氮雜雙環[4.3.0]壬基、氧氮雜雙環[4.3.0]壬基或硫氮雜雙環[4.3.0]壬基。

【0040】術語「橋接的雜環烷基」意謂分別具有總計7、8或9個環原子或總計7個環原子的雙環飽和雜環，其中兩個環共用兩個不相鄰的共同環原子，該「橋接的雜環烷基」含有一或兩個相同或不同的選自系列：N、O、S的環雜原子；該橋接的雜環烷基可經由碳原子或(若存在)氮原子中之任一者連接至分子之其餘部分。該橋接的雜環烷基為例如氮雜雙環[2.2.1]庚基、氧氮雜雙環[2.2.1]庚基、硫氮雜雙環[2.2.1]庚基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、二氮雜雙環[2.2.2]辛基、氧氮雜雙環[2.2.2]辛基、硫氮雜雙環[2.2.2]辛基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、二氮雜雙環[3.2.1]辛基、氧氮雜雙環[3.2.1]辛基、硫氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、二氮雜雙環[3.3.1]壬基、氧氮雜雙環[3.3.1]壬基、硫氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.2.1]壬基、二氮雜雙環[4.2.1]壬基、氧氮雜雙環[4.2.1]壬基、硫氮雜雙環[4.2.1]壬基。

【0041】術語「雜螺環烷基」意謂具有總計6、7、8或9個環原子之雙環飽和雜環，其中兩個環共用一個共同環碳原子，該「雜螺環烷基」含有一或兩個相同或不同的選自系列：N、O、S之環雜原子；該雜螺環烷基可經由除螺接碳原子之外的碳原子或(若存在)氮原子中之任一者連接至分子之其餘部分。該雜螺環烷基為例如氮雜螺[2.3]己基、氮雜螺[3.3]庚基、氧氮雜螺[3.3]庚基、硫氮雜螺[3.3]庚基、 $2\lambda^{>6}</sup>$ -硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮基團、氧氮雜螺[3.3]庚基、氧氮雜螺[5.3]壬基、氧氮雜螺[4.3]辛基、二氮雜螺[3.3]庚基、硫氮雜螺[3.3]庚基、硫氮雜螺[4.3]辛基，或其他同系架構之一，諸如螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-及螺[4.6]-。

【0042】術語「芳基」係指具有6至20個(例如6至10個)環碳原子的

芳族單環、雙環(2個稠合環)、三環(3個稠合環)或多環(兩個或超過兩個稠合環)烴環系統。芳基之非限制性實例包括苯基或萘基(例如1-萘基、2-萘基等)。特定言之，芳基為視情況經一或兩個獨立地選自氟、二氟甲基及三氟甲基之取代基取代的苯基。

【0043】 術語「雜芳基」意謂具有5、6、8、9或10個環原子(特定言之，5、6、9或10個環原子)的單價單環或雙環芳族環(「5至10員雜芳基」基團)，其含有至少一個環雜原子及視情況存在的一個、兩個或三個選自系列：N、O及/或S之其他環雜原子，且其經由環碳原子或雜原子鏈結至分子之其餘部分。如本文所用，術語「雜芳烴」係指由以下組成的化合物：如本文所定義的雜芳基及與該雜芳基以其單價鍵結的氫原子。

【0044】 該雜芳基可為5員雜芳基，諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、呋二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基；或6員雜芳基，諸如吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基或三吡基；或三環雜芳基，諸如呋喃基、吡啶基或呋吡基；或9員雜芳基，諸如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡唑基、吡啶基、異吡啶基、吡啶吡基或噻吩基；或10員雜芳基，諸如喹啉基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基或噻吩基。

【0045】 一般而言，且除非另有提及，否則雜芳基或伸雜芳基包括其所有可能的異構體形式，例如就連至分子之其餘部分的連接點而言的互變異構體及位置異構體。因此，對於一些說明性非限制性實例，術語吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；或術語噻吩基包括噻吩-2-基及噻吩-3-基。

【0046】 特定言之，雜芳基為2H-吡咯-1-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基(其視情況經一或兩個甲基取代)、1,2-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基(各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基及NH₂基團)、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基及1H-苯并咪唑-6-基(各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基及NH₂基團)。

【0047】 特定言之，雜芳基為：

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氫基及甲基，

1H-吡啶-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1H-吡啶-5-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡啶-3-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基及NH₂基團，

1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基及1H-苯并咪唑-6-基。

【0048】 更特定言之，雜芳基為視情況經胺基取代的吡啶基，或視情況經二氟甲基或三氟甲基取代的吡啶基。

【0049】 甚至更特定言之，雜芳基為1H-吡啶-4-基或1H-吡啶-1-基，其視情況經二氟甲基或三氟甲基取代。

【0050】 如本發明文本中所用，例如在「C₁-C₆烷基」、「C₁-C₆鹵烷基」、「C₁-C₆烷氧基」或「C₁-C₆鹵烷氧基」定義之上下文中，術語「C₁-

C₆」意謂具有1至6個有限數目個碳原子，亦即1、2、3、4、5或6個碳原子的烷基。

【0051】此外，如本文所用，如本發明文本中所用，例如在「C₃-C₈環烷基」之定義的上下文中，術語「C₃-C₈」意謂烷基具有3至8個有限數目個碳原子，亦即3、4、5、6、7或8個碳原子的環烷基。

【0052】環雜原子可在價數允許之情形(且適當時，芳族性)下經取代，例如以在環系統中包括-S(O)-、-S(O)₂-及-N(R)-作為雜原子(其中例如R可為氫原子或C₁-C₃烷基)。

【0053】當給出值的範圍時，在該範圍內涵蓋各值及該範圍內之子範圍。

【0054】例如：

「C₁-C₆」涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅及C₅-C₆；

「C₂-C₆」涵蓋C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅及C₅-C₆；

「C₃-C₁₀」涵蓋C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₃-C₁₀、C₃-C₉、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₁₀、C₄-C₉、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉及C₉-C₁₀；

「C₃-C₈」涵蓋C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、

C_5-C_6 、 C_6-C_8 、 C_6-C_7 及 C_7-C_8 ；

「 C_3-C_6 」 涵 蓋 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_3-C_6 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_4-C_6 、 C_4-C_5 及 C_5-C_6 ；

「 C_4-C_8 」 涵 蓋 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_4-C_8 、 C_4-C_7 、 C_4-C_6 、 C_4-C_5 、 C_5-C_8 、 C_5-C_7 、 C_5-C_6 、 C_6-C_8 、 C_6-C_7 及 C_7-C_8 ；

「 C_4-C_7 」 涵 蓋 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_4-C_7 、 C_4-C_6 、 C_4-C_5 、 C_5-C_7 、 C_5-C_6 及 C_6-C_7 ；

「 C_4-C_6 」 涵 蓋 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_4-C_6 、 C_4-C_5 及 C_5-C_6 ；

「 C_5-C_{10} 」 涵 蓋 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_5-C_{10} 、 C_5-C_9 、 C_5-C_8 、 C_5-C_7 、 C_5-C_6 、 C_6-C_{10} 、 C_6-C_9 、 C_6-C_8 、 C_6-C_7 、 C_7-C_{10} 、 C_7-C_9 、 C_7-C_8 、 C_8-C_{10} 、 C_8-C_9 及 C_9-C_{10} ；

「 C_6-C_{10} 」 涵 蓋 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_6-C_{10} 、 C_6-C_9 、 C_6-C_8 、 C_6-C_7 、 C_7-C_{10} 、 C_7-C_9 、 C_7-C_8 、 C_8-C_{10} 、 C_8-C_9 及 C_9-C_{10} 。

【0055】 除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用之術語「約」應理解為在此項技術中之一般公差範圍內，例如在平均值之2個標準差內。約可理解為在所陳述值之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%內。除非上下文另有明確說明，否則本文中所提供之所有數值均由術語約來修飾。

【0056】 「藥劑」意謂任何小分子化合物、抗體、核酸分子或多肽或其片段。

【0057】 「改善」意謂減少、抑制、緩解、減輕、遏止或穩定疾病之發展或進展。

【0058】 「類似物」意謂不相同、但具有類似功能或結構特點的分

子。舉例而言，多肽類似物保留天然產生之相應多肽之生物活性，同時具有相對於天然存在之多肽提高類似物之功能的某些生物化學修飾。此類生物化學修飾可增強類似物的蛋白酶抗性、膜滲透性或半衰期，而不會改變例如配體結合。類似物可包括非天然胺基酸。

【0059】 在本發明中，「包含(comprises/comprising)」、「含有」及「具有」及其類似術語可具有美國專利法中歸屬於其之含義且可意謂「包括(includes/including)」及其類似術語；「基本上由……組成」或「基本上組成」亦具有美國專利法中歸屬於其之含義且該術語為開放性的，允許存在超過所述內容，只要所述內容之基本或新穎特徵不會因存在超過所述內容而改變即可，但排除先前技術實施例。

【0060】 「控制」疾病(諸如肉瘤)可指疾病進展速率之任何減少。

【0061】 「偵測」係指鑑別待偵測之分析物之存在、不存在或量。在特定實施例中，分析物為PDE3A或SLFN12多肽。

【0062】 「疾病」意謂損害或干擾細胞、組織或器官之正常功能的任何病狀或疾病。疾病之實例包括肉瘤(例如惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤及滑膜肉瘤)。

【0063】 「有效量」意謂相對於肉瘤在未經治療之患者中之生長或增殖，抑制肉瘤生長或增殖的本文所描述之化合物之量。使用實踐本發明以治療性治療疾病之一或多種活性化合物的有效量視投與方式、個體之年齡、體重及一般健康狀況而變化。最終，主治醫師或獸醫將決定適當的量及劑量方案。此類量稱作「有效」量。

【0064】 如本文所用，術語「離去基」意謂在化學反應中與結合之電子一起置換為穩定物種之原子或原子群。特定言之，此類離去基係選自

包含以下之群：鹵離子(特定言之氟離子、氯離子、溴離子或碘離子)、(甲磺醯基)氧基、[(三氟甲基)磺醯基]氧基、[(九氟丁基)磺醯基]氧基、(苯磺醯基)氧基、[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-溴苯基)磺醯基]氧基、[(4-硝基)磺醯基]氧基、[(2-硝基)磺醯基]氧基、[(4-異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-三級丁基苯基)磺醯基]氧基及[(4-甲氧苯基)磺醯基]氧基。

【0065】 除非明確陳述或為自上下文顯而易見的，否則如本文使用之術語「或」應理解為包括性的。除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用，術語「一(a/an)」及「該」應理解為單數或複數。

【0066】 當本文使用複數形式之措詞化合物、鹽、多晶型物、水合物、溶劑合物及其類似物時，此亦理解為意謂單一化合物、鹽、多晶型物、異構體、水合物、溶劑合物或其類似物。

【0067】 「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固以承受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑之化合物。

【0068】 術語「前藥(prodrugs/prodrug)」表示自身可具有生物活性或無活性，但其在體內滯留期間轉化(例如經代謝或水解)為式(I)化合物的化合物。本發明涵蓋在生物學系統中轉化為化合物6或其鹽的化合物6衍生物及其鹽(生物前驅物或前藥)。該生物學系統可為例如哺乳動物生物體，尤其人類個體。生物前驅物例如藉由代謝過程轉化為式(I)化合物或其鹽。

【0069】 術語式(I)化合物之「醫藥學上可接受的鹽」包括衍生自醫藥學上可接受之無機及有機酸及鹼的彼等鹽。例如參見S. M. Berge,等人「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

【0070】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指藉由向本文所揭示之化合物中添加醫藥學上可接受之酸或鹼而形成的鹽。

【0071】如本文所用，片語「醫藥學上可接受」係指出於毒理學觀點，物質可接受用於醫藥應用，且與活性成分不發生有害相互作用。

【0072】如本文所用，「肉瘤(sarcoma/sarcomas)」包括(但不限於)軟組織及骨骼之肉瘤，更特定言之骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟組織肉瘤、滑膜肉瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，肉瘤不為軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤或橫紋肌肉瘤，在一些實施例中，肉瘤不包括橫紋肌肉瘤或淋巴肉瘤。

【0073】「個體」意謂哺乳動物，包括(但不限於)人類或非人類哺乳動物，諸如牛科動物、馬科動物、犬科動物、綿羊科動物、嚙齒類動物或貓科動物。有需要之個體通常為期望治療如本文所述之疾病、病症或病狀(例如肉瘤)的個體。舉例而言，有需要之個體可尋求或需要治療、需要治療、正接受治療、可能在未來接受治療、或由針對特定疾病、病症或病狀之經訓練專業人士照護之人類或動物。

【0074】除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用，若提供範圍，則總意欲包括上限及下限。本文所提供之範圍應理解為範圍內所有值之簡寫。舉例而言，1至50之範圍應理解為包括來自由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群的任何數字、數字之組合或子範圍。

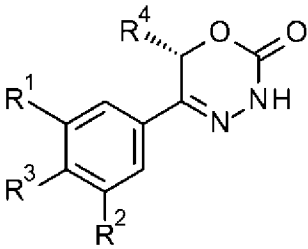
【0075】「參考」意謂標準或對照病狀，其可為健康細胞或一組代

表性腫瘤細胞或腫瘤細胞株中之平均表現。舉例而言，用本文所描述之化合物治療之肉瘤的生長或增殖與充當參考之未經治療肉瘤的生長或增殖進行比較。

【0076】 本文變數之任何定義中之化學基團清單的敘述包括該變數作為任何單一基團或所列基團組合的定義。本文中之變數或態樣的實施例之列舉包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合的彼實施例。

【0077】 較佳異構體為產生更合乎需要的生物活性的彼等異構體。用於本發明之化合物的此等經分離之純或部分純化異構體或外消旋混合物亦包括在本發明之範疇內。此類材料之純化及分離可藉由此項技術中已知的標準技術實現。

【0078】 因此，作為本發明之一個實施例，對於式(I)化合物用於治療肉瘤之用途， R^4 中烷基之組態(特定言之對於 $R^4=C_1-C_3$ 烷基，更特定言之對於 R^4 =甲基)為如式(Ia)中所指示之S組態



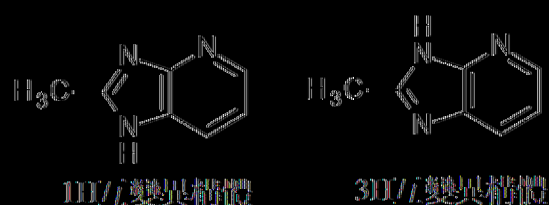
式(Ia)。

【0079】 光學異構體可藉由根據習知方法解析外消旋混合物來獲得，例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，或形成共價非對映異構體來獲得。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。非對映異構體之混合物可藉由此項技術中已知之方法(例如，藉由層析或分步結晶)基於其物理及/或化學差異分離成其個別非對

映異構體。隨後自經分離之非對映異構鹽釋放光學活性鹼或酸。分離光學異構體之不同方法包括聯合或不聯合習知衍生法使用對掌性解析(例如使用對掌相的HPLC管柱)，其經最佳選擇以使對映異構體之分離最大化。適合的使用對掌相之HPLC管柱為可商購的，諸如由Daicel製造之管柱，例如Chiracel OD及Chiracel OJ，例如以及許多其他管柱，其均可常規地選擇。聯合或不聯合衍生法之酶分離亦為適用的。本發明之光學活性化合物同樣可藉由對掌性合成，利用光學活性起始物質來獲得。

〔0080〕 為了將不同類型之異構體彼此區分，參考IUPAC規則H章節(Pure Appl Chem 45, 1130, 1976)。

〔0081〕 此外，用於本發明之化合物有可能可以互變異構體之形式存在。舉例而言，含有例如咪唑并吡啶部分作為雜芳基的任何本發明化合物可以1H互變異構體或3H互變異構體形式或甚至以任何量之兩種互變異構體之混合物形式存在，亦即：



〔0082〕 對於式(I)化合物之用途，可使用呈單一互變異構體形式或呈該等互變異構體之任何比率之任何混合物形式之所有可能的互變異構體。

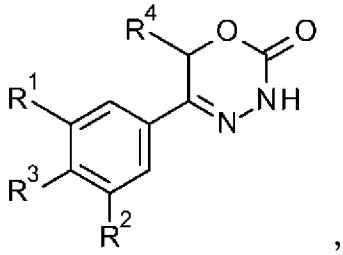
〔0083〕 用於本發明中用於治療肉瘤之化合物之適用形式可為諸如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽(特定官之醫藥學上可接受之鹽)及/或共沈澱物。

〔0084〕 其亦可以水合物或溶劑合物之形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑(特定官之水、甲醇或乙醇)例如作為化合物之晶格的結構

元素。極性溶劑(特定言之水)之量有可能以化學計量或非化學計量比率存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之情況下，半(hemi-/semi-)溶劑合物或水合物、單溶劑合物或水合物、倍半溶劑合物或水合物、二溶劑合物或水合物、三溶劑合物或水合物、四溶劑合物或水合物、五溶劑合物或水合物分別為可能的。本發明包括所有此類水合物或溶劑合物。

【0085】 此外，用於本發明之化合物包括式(I)化合物之所有可能結晶形式或多晶型物，其為單一多晶型物或超過一種多晶型物之任何比率的混合物形式。

【0086】 根據第一態樣，本發明包括治療肉瘤之方法，該方法包含向有需要之患者投與通式(I)化合物：



式(I)

其中

R¹係選自氫原子、鹵素原子、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自經基、C₁-C₄烷氧基及3至7員雜環烷基；

C₂-C₆烯基，其視情況經C₁-C₄烷氧基取代；

C₃-C₉環烷基，其視情況經經基取代；

C₅-C₉環烯基，其視情況經經基取代；

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR⁹-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-NR⁹-CH₂-及-CH₂-NR⁹-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

經基；

C₁-C₃烷基，其視情況進一步經經基取代；

C₁-C₃鹵烷基；

C₁-C₃烷氧基；

C₁-C₃鹵烷氧基；

C(O)NR⁵R⁶基團

及NR⁵R⁶基團；

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C₁-C₃烷基、-C(O)R⁵R⁶基團及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、經基、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷

氧基、C₁-C₃鹵烷氧基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C₁-C₃烷基、氰基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃羥烷基、C₁-C₃烷氧基、羥基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為4-吡啶基；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子、C₁-C₆烷基、-C₁-C₅伸烷基-O-C₁-C₅烷基、-C₁-C₅伸烷基-S-C₁-C₅烷基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₅雜環烷基；

R⁷/R⁸獨立地選自氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₆烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

C(O)NR⁵R⁶基團，

NR⁵R⁶基團，

C₁-C₃烷氧基，

C₃-C₇環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基、側氧基(=O)、羥基及C₁-C₃羥烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C₁-C₃烷基或側氧基(=O)取代；

雜芳基，其本身視情況經C₁-C₃烷基取代；

-C₁-C₅伸烷基-O-C₁-C₅烷基；

-C₁-C₅伸烷基-S-C₁-C₅烷基；

-C₁-C₅伸烷基-NR⁵-C₁-C₅烷基；

C₃-C₆環烷基，其視情況經經基取代；及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及經基；

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0087】 根據第一態樣之第二實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自氫原子、鹵素原子、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：經基、C₁-C₄烷氧基及3至7員雜環烷基；

C₂-C₆烯基，其視情況經C₁-C₄烷氧基取代；

C₃-C₇環烷基，其視情況經經基取代；

C₅-C₇環烯基，其視情況經經基取代；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、S(O)₂及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C₁-C₃烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C₁-C₃烷氧基；

C(O)NR⁵R⁶基團，及

NR⁵R⁶基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR⁹-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C₁-C₃烷基及鹵素原子的取代基取代；

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C₁-C₃烷基、氰基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及C₁-C₆烷基；

R⁷/R⁸獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₆烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

$C(O)NR^5R^6$ 基團；

NR^5R^6 基團；

C_1-C_3 烷氧基；

C_3-C_7 環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基、側氧基(=O)、羥基及 C_1-C_3 羥烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

C_3-C_7 環烷基，其視情況經羥基或 C_1-C_3 烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基及羥基；

R⁹為氫原子或 C_1-C_3 烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0088】 根據第一態樣之第三實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自氫原子、鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基及 C_1-C_3 鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C_1-C_6 烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、 C_1-C_4 烷氧

基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6 烯基，其視情況經 C_1-C_4 烷氧基取代；

C_3-C_7 環烷基，其視情況經經基取代；

C_5-C_7 環烯基；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

經基；

C_1-C_3 烷基，其視情況進一步經經基取代；

C_1-C_3 烷氧基，及

C(O)NR⁵R⁶基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自 C_1-C_3 烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、經基、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 C_1-C_6 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_6 烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

NR^5R^6 基團；

C_1-C_3 烷氧基；

C_3-C_7 環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基、側氧基(=O)、羥基及 C_1-C_3 羥烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

C_3-C_7 環烷基，其視情況經羥基或 C_1-C_3 烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基及羥基；

R^9 為氫原子或 C_1-C_3 烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0089】 根據第一態樣之第四實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基及 C_1 - C_3 鹵烷氧基；

R^2 係選自氫原子及鹵素原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、 C_1 - C_4 烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2 - C_6 烯基，其視情況經 C_1 - C_4 烷氧基取代；

C_4 - C_6 環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5 - C_7 環烯基；

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1 - C_3 烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自 C_1 - C_3 烷基及鹵素原子的取代基取代；

芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基及NR⁵R⁶基團，其限制條件

為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及 NR^7R^8 基團；

R^4 係選自氫原子及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $\text{R}^7=\text{R}^8=\text{氫}$ ，

$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

$\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基；

$\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 羥烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及- NR^9 -的雜原子，其視情況進一步經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代；

$\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視情況經羥基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代；

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及羥基，及

R^9 為氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0090】 根據第一態樣之第五實施例，本發明包括治療肉瘤之方

法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_3 烷基及 C_1 - C_3 鹵烷基；

R^2 係選自氫原子及鹵素原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自
 羥基、 C_1 - C_4 烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2 - C_6 烯基，其視情況經 C_1 - C_3 烷氧基取代；

C_3 - C_7 環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5 - C_6 環烯基，其視情況經羥基取代；

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-
 的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1 - C_3 烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自 C_1 - C_3 烷基及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C₁-C₃烷基、氰基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基、羥基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及C₁-C₆烷基；

R⁷/R⁸獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₆烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

C₁-C₃烷氧基，

C₃-C₇環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基、羥基及C₁-C₃羥烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C₁-C₃烷基取代；

及雜芳基，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代；

C₃-C₆環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及羥基，

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0091】根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自氫原子、鹵素原子、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基；

R^2 係選自氫原子及鹵素原子；

R^3 係選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

及 C_1-C_3 烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及 C_1-C_3 鹵烷基；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R^4 係選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_6 烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

C_1-C_3 烷氧基；

C_3-C_5 環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

C_3-C_6 環烷基，其視情況經羥基或 C_1-C_3 烷基取代；

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基及羥基；且

R⁹為氫原子或 C_1-C_3 烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0092】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自CF₃及氟原子；

R²為氫原子；

R³係選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及 C_1-C_3 鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基及NR⁵R⁶基團的取代基取代；
及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及甲基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及甲基；

R⁷/R⁸獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₃烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0093】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自CF₃及氟原子；

R²為氫原子；

R³係選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C₁-C₃鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基及NR⁵R⁶基團的取代基取代；
及NR⁷R⁸基團；

R⁴為氫原子；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及甲基；

R⁷/R⁸獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₃烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0094】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自CF₃及氟原子；

R²為氫原子；

R³係選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C₁-C₃鹵烷基的取代基取代，

R⁴係選自氫原子；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0095】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自CF₃及氟原子；

R²為氫原子；

R³係選自

單環雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基及NR⁵R⁶基團的取代基取代；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及甲基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_3 烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0096】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CF_3 及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及 C_1-C_3 鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自 C_1-C_3 鹵烷基及 NR^5R^6 基團的取代基取代；

及 NR^7R^8 基團；

R^4 為甲基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及甲基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_3 烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

物。

【0097】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CF_3 及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及 C_1 - C_3 鹵烷基的取代基取代，

R^4 為甲基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0098】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CF_3 及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

單環雜芳基，其經選自 C_1 - C_3 鹵烷基及 NR^5R^6 基團的取代基取代；

及 NR^7R^8 基團；

R^4 為甲基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及甲基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1 - C_3 烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，
或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0099】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 C_1 - C_3 烷基(例如 CH_3 基團)、 C_1 - C_3 鹵烷基(例如 CF_3 基團)及鹵素(例如氟原子)；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經 C_1 - C_4 烷氧基(例如甲氧基)取代

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子及 C_1 - C_3 烷基，

苯基，其經一或兩個選自鹵素原子或 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基取代，

單環5員雜芳基，其經選自 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基取代；

R^4 係選自氫原子及 C_1 - C_3 烷基(例如甲基)；

R^9 為一鍵或 C_1 - C_3 烷基(例如甲基)，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0100】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 C_1 - C_3 烷基(例如 CH_3 基團)、 C_1 - C_3 鹵烷基(例如 CF_3 基團)及

鹵素(例如氟原子)；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經 C_1 - C_4 烷氧基(例如甲氧基)取代

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子及 C_1 - C_3 烷基，

苯基，其經一或兩個選自鹵素原子或 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基取代，

單環5員雜芳基，其經選自 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基取代；

R^4 為氫原子；

R^9 為一鍵或 C_1 - C_3 烷基(例如甲基)，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0101】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 C_1 - C_3 烷基(例如CH₃基團)、 C_1 - C_3 鹵烷基(例如CF₃基團)及鹵素(例如氟原子)；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經 C_1 - C_4 烷氧基(例如甲氧基)取代

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立

地選自

鹵素原子及C₁-C₃烷基，

苯基，其經一或兩個選自鹵素原子或C₁-C₃鹵烷基之取代基取代，

單環5員雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基之取代基取代；

R⁴為C₁-C₃烷基(例如甲基)；

R⁹為一鍵或C₁-C₃烷基(例如甲基)，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0102】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹係選自C₁-C₃烷基(例如CH₃基團)、C₁-C₃鹵烷基(例如CF₃基團)及鹵素(例如氟原子)；

R²為氫原子；

R³係選自

鹵素原子，

C₁-C₆烷基，其視情況經C₁-C₄烷氧基(例如甲氧基)取代

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子及C₁-C₃烷基，

苯基，其經一或兩個選自鹵素原子或C₁-C₃鹵烷基之取代基取代，

單環5員雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基之取代基取代；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基(例如甲基)；

R^9 為 C_1 - C_3 烷基(例如甲基)，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0103】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CH_3 基團、 CF_3 基團及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

氟原子，

$-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ 基團、 $-(CH_2)_3-OCH_3$ 基團，

N-甲基-哌啶-基團、嗎啉基、4,4-二氟哌啶-1-基，

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及二氟甲基之取代基取代，

吡唑基團，其經二氟甲基或三氟甲基取代，

R^4 係選自氫原子及甲基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0104】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CH_3 基團、 CF_3 基團及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

$-CH_3$ 基團、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ 基團、 $-(CH_2)_3-OCH_3$ 基團，

N-甲基-哌啶-基團、嗎啉基、4,4-二氟哌啶-1-基，

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及二氟甲基之取代基取代，
吡唑基團，其經二氟甲基或三氟甲基取代，

R⁴係選自氫原子及甲基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0105】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹為C₁-C₃鹵烷基；

R²為氫原子；

R³係選自

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-NR⁹-之雜原子，

單環5員雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基之取代基取代，及

苯基，其取代鹵素原子，

R⁴為甲基；

R⁹為一鍵或C₁-C₃烷基

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0106】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R¹為CF₃基團；

R²為氫原子；

R³係選自

N-甲基-哌咻-基團、三氟甲基吡唑基團及苯基，其經氟原子取代，

R^4 為甲基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0107】根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 為 CF_3 基團；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

N-甲基-哌啶-基團或苯基，其取代氟原子，

R^4 為甲基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0108】根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CH_3 基團、 CF_3 基團及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

氟原子，

$-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ 基團、 $-(CH_2)_3-OCH_3$ 基團，

嗎啉基、4,4-二氟哌啶-1-基，

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及二氟甲基之取代基取代，

吡唑基團，其經二氟甲基或三氟甲基取代，

R^4 為氫

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0109】根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CH_3 基團、 CF_3 基團及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

$-CH_3$ 基團、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ 基團、 $-(CH_2)_3-OCH_3$ 基團，

嗎啉基、4,4-二氟哌啶-1-基，

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及二氟甲基之取代基取代，

吡唑基團，其經二氟甲基或三氟甲基取代，

R^4 為氫原子或 $-CH_3$ 烷基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0110】根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中：

R^1 係選自 CH_3 基團、 CF_3 基團及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

CH_3 基團、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ 基團、 $-(CH_2)_3-OCH_3$ 基團，

嗎啉基、4,4-二氟哌啶-1-基，

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及二氟甲基之取代基取代，

吡唑基團，其經二氟甲基取代；

R⁴為氫原子；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0111】 根據第一態樣之另一實施例，本發明包括治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其選自以下群組：

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-5-基)苯甲腈，

3-氯-2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-5-基)苯甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

(6S)-5-(3-溴-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-

酮，

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

2-酮，

5-[4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二
吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-
2-酮，

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二
吡-2-酮，

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-
2-酮，

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-
2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-
噤二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-
噤二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-
2-酮，

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-
噤二吡-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-
2-酮，

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-5-基)-2-(三氟甲
基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈，

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4'-(甲胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二吡啶-2-酮，

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(丁胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(乙胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(丙胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡啶-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-
 酮，
 5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-(3'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-
 酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4',5'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,2',3',4'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,2',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)聯苯-4-甲腈，
5-(2'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
酮，
5-(2-氟-3'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2-氟-4'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2-氟-2'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,3',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,2',3'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,3',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,2',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2-氟-2',4'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,3'-二氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,2'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,2',6'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-(2,3'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
(外消旋)-5-(3-溴-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

2-酮，

(6S)-6-甲 基-5-[4-(嗎 啉-4-基)-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(3-氯-4--(嗎 啉-4-基)-5-(三 氟 甲 基)苯 基)-])-6-甲 基-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

6S)-5-(-[(4-氯-3-(三 氟 甲 基)苯 基)-])-6-甲 基-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(4-氟-3-(三 氟 甲 基)苯 基)-])-6-甲 基-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三 氟 甲 氧 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-(4-氯-3-甲 苯 基)-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲 基-5-(4-嗎 啉 基-3-(三 氟 甲 基)苯 基)-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[1-甲 基-3-(三 氟 甲 基)-1H-吡 啶-4-基]-3-(三 氟 甲 基)苯 基}-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二 甲 基-1H-吡 啶-4-基)-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二 甲 基-1,2-噤 啶-4-基)-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{3-(三 氟 甲 基)-4-[3-(三 氟 甲 基)-1H-吡 啶-4-基]苯 基}-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙 基-1H-吡 啶-4-基)-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(環戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(環戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

- 1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
3-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲腈，
5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
(外消旋)-5-[4-(雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

2'-氟-2-甲基-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)[1,1'-聯苯]-4-甲腈，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

4'-[(6S)-6-甲基-2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-甲腈，

(6S)-5-[4-(1H-吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-胺基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(1H-噻吩-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-

二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(呋氧雜環己-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(順/反)-3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(順或反)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(反)-4-羥基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-({[(外消旋)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-

二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[2(R)-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(3R)-3-羥丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-羥基環丁基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[乙基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(三級丁胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-({[(2R)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(吡 吡-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-1-羥 丁-2-基]胺 基}-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮(外消旋混合物)，

(外消旋)-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲
基)苯基]哌啶-3-甲醯胺，

5-{4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-
2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹
二吡-2-酮，

5-[4-{[(1R,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-
3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-
二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二
氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]
哌啶-4-甲腈，

(外消旋)-5-{4-[(1-環丙基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(噁啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(氧雜環戊-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮 (外消旋混合物)，

5-[4-{[(2S)-4-羥丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-
3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-
3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[1-(羥甲基)環丁基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2S)-2-(羥甲基)氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4-乙基-4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

4-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈，

6-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2λ⁶-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮，

N²-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺，

5-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮

5-[4-({[(2S)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-乙氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{{[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[噁氧雜環己-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(反)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮 (反式異構物)，

(順)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二吡啶-2-酮，

5-{4-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二吡啶-2-酮一鹽酸鹽，

5-{4-[1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二

氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮一鹽酸鹽，

5-[4-(甲胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(2-羥基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮以及

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-
 2-酮，
 5-[3-甲基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-
 喹二吡-2-酮，
 5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 (外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
 酮，
 (外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啶-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-
 1,3,4-喹二吡-2-酮，
 (外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基嗎啶-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二
 氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 (外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮
 (外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-
 2-酮，
 5-[3,5-二氟-4-(嗎啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 2-(嗎啶-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)苯甲
 腓，
 3-氯-2-(嗎啶-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)苯

甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

2-酮，

(6S)-5-(3-溴-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-

酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-

酮，

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-

酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

-2-酮，

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二

吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-

酮，

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-

酮，

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二

吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈，

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-(甲胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-

酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮，

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
酮，

5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-
2-酮，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹
二吡-2-酮，

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
酮，

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
酮，

5-[4-(丁胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(乙胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(丙胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹
二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
酮，

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
 酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',4',5'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',3',4'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)聯苯-4-甲腈，
 5-(2'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
 酮，

5-(2-氟-3'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2-氟-4'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2-氟-2'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,3',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',3'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,3',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2-氟-2',4'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,3'-二氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',6'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,3'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 (外消旋)-5-(3-溴-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-
 2-酮，
 (6S)-6-甲 基-5-[4-(嗎 啉-4-基)-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-
 1,3,4-喹二吡-2-酮，
 (6S)-5-(-[(3-氯-4--(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-])]-6-甲基-3,6-二
 氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 6S)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-])]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
 吡-2-酮，
 (6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-])]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹
 二吡-2-酮，
 5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(4-氯-3-甲苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 (外消旋)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-
 喹二吡-2-酮，
 5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-
 二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲腈，

5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-(雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

2'-氟-2-甲基-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-5-基)[1,1'-聯

苯]-4-甲腈，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-
噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二
氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫
-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫
-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-
2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

4'-[(6S)-6-甲基-2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基]-2'-(三氟
甲基)[1,1'-聯苯]-2-甲腈，

(6S)-5-[4-(1H-吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-胺基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡
-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-
2-酮，

5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-
2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-
二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(喹氧雜環己-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(順/反)-3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-
2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-
二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(順或反)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-
二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-
2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(反)-4-羥基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[(外消旋)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[2(R)-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(3R)-3-羥丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-羥基環丁基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[乙基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮，

5-[4-(三級丁胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
酮，

5-[4-({[(2R)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二
氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{{[(吡 吡-2-基)甲 基]胺 基}}-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮，

5-[4-{{[(2S)-1-羥 丁-2-基]胺 基}}-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-3,6-二 氫-2H-
1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二
吡-2-酮 (外消旋混合物)，

(外消旋)-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲
基)苯基]哌啶-3-甲醯胺，

5-{4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-
2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹
二吡-2-酮，

5-[4-{{[(1R,2R,4R)-雙 環[2.2.1]庚-2-基]胺 基}}-3-(三 氟 甲 基)苯 基]-
3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

- 1,3,4-噁二吡-2-酮，
- (外消旋)-5-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- 5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- 5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- 5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- 1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈，
- (外消旋)-5-{4-[(1-環丙基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- (外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮
- (外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮
- 5-[4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- 5-[4-{[(噁啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，
- 5-[4-{[(氧雜環戊-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮 (外消旋混合物)，

5-[4-{{[(2S)-4-羥丁-2-基]胺基}}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{{[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基}}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{{[(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基}}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-({[1-(羥甲基)環丁基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2S)-2-(羥甲基)氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4-乙基-4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

4-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈，

6-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2λ6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮，

N2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺，

5-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-({[(2S)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫

-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-乙氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-

噁二吡-2-酮，

5-[4-{{[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基}}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-

噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡

-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-

3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪啶-1-基]苯基}-

3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-

2-酮，

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-

酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[喹氧雜環己-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(反)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮 (反式異構物)，

(順)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮一鹽酸鹽，

5-{4-[1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮一鹽酸鹽，

5-[4-(甲胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌吡-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(2-羥基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮以及

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或上述化

合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【0112】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中化合物係選自以下群組：

5-[4-(4,4-二氟吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮及

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0113】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，同上，其中化合物係選自以下群組：

5-[4-(4,4-二氟吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-(二氟甲基-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合

物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0114】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0115】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮及

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0116】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0117】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮及

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合

物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0118】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0119】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0120】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

甲基-5-[4-(4-甲基哌吡-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0121】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物係選自以下群組：

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

甲基-5-[4-(4-甲基哌吡-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或此等化合物中之任一者，以用於治療肉瘤。

【0122】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方

法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[4-(4,4-二氟吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0123】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0124】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0125】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0126】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混

合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0127】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0128】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0129】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0130】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混

合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0131】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0132】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0133】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0134】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與通式(I)化合物，其中化合物為

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其鹽，或其混合物或用於治療肉瘤之化合物。

【0135】 在另一實施例中，本發明提供本文所揭示之式(I)化合物或任何子組，其用於製造用於治療肉瘤之藥劑。

【0136】 在第一態樣之另一特定實施例中，本發明包括兩個或更多個在用於治療肉瘤之標題「本發明之第一態樣的其他實施例」下的上文所提及之實施例的組合。

【0137】 用於治療肉瘤之通式(I)化合物可根據WO2019/025562之揭示內容製備，該文獻以全文引用之方式併入本文中且尤其參考其中實例1-330所描述之合成。

【0138】 本發明之化合物可用於治療肉瘤。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療肉瘤之量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯。

【0139】 本發明亦提供治療肉瘤之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之式(I)化合物。

【0140】 本發明進一步包含一種治療肉瘤之方法，其包含以下步驟：

(a)分析產生PDE3A或PDE3B及SLFN12之患者的腫瘤樣本，

(b)在PDE3A或PDE3B及SLFN12表現情況下發現用如本文所揭示之式(I)化合物治療該患者。

【0141】 可如此項技術中所描述進行分析方法，例如J.Biol.Chem. (2020) 295 (11), 3431-3446。

【0142】 肉瘤類型之癌症已在人類中表徵，且亦存在於其他哺乳動

物中，且可藉由投與式(I)化合物之醫藥組合物來治療。肉瘤出現於身體之各種部位上，自形成骨骼之間葉細胞開始且開始於骨骼、骨髓或軟骨或結締組織，諸如血管、軟骨、深皮膚、脂肪、纖維組織、關節、韌帶、淋巴管、肌肉、神經及肌腱。對於肉瘤類型之癌症，可存在超過70種肉瘤亞型，包括血管肉瘤、軟骨肉瘤、隆凸性皮膚纖維肉瘤、結締組織增生性小圓形細胞腫瘤、上皮樣肉瘤、尤文氏肉瘤、纖維組織細胞瘤、胃腸基質腫瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、惡性周邊神經鞘腫瘤、黏液纖維肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤、孤立性纖維腫瘤、滑膜肉瘤及未分化多形態肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤及滑膜肉瘤。

【0143】 如本發明文本中所用，術語「治療(treating/treatment)」習知地用於例如管理或照護個體，用於對抗、減輕、減少、緩解、改善肉瘤之病狀且最成功使肉瘤完全消失。若提及治療或預防，則治療較佳。

【0144】 根據另一態樣，本發明提供如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物，其用於治療或預防肉瘤，尤其用於肉瘤治療且更特定言之，用於治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤之肉瘤。

【0145】 根據另一態樣，本發明提供如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，特定言之其醫藥學上可接受之鹽或其混合物，用於治療肉瘤，包括骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤

立性纖維腫瘤，參見實驗章節)或纖維組織細胞瘤。

【0146】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防肉瘤，尤其用於治療肉瘤且更特定言之用於治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤。

【0147】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防肉瘤，尤其用於治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤。

【0148】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於製備供預防或治療肉瘤，尤其用於治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤之醫藥組合物，較佳藥劑。

【0149】 根據另一態樣，本發明包括一種治療或預防肉瘤之方法，尤其一種治療肉瘤之方法，且更特定言之，一種使用有效量之如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物治療骨肉瘤、

滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤之方法。

【0150】 根據另一態樣，本發明包括包含如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物、鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)或其混合物以及一或多種賦形劑(特定言之或多種醫藥學上可接受之賦形劑)之醫藥組合物,特定言之藥劑，其用於治療肉瘤，尤其用於治療肉瘤且更具體言之用於治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤。可使用將此類醫藥組合物製備成適當劑型之習知程序。

【0151】 本發明另外包括醫藥組合物，特定言之藥劑，其包含至少一種式(I)化合物，習知地連同一或多種醫藥學上適合的賦形劑一起用於治療肉瘤，尤其用於治療肉瘤且更具體言之用於治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由細胞株SA10199表示，表示復發性惡性孤立性纖維腫瘤，參見實驗章節)、惡性纖維組織細胞瘤。

【0152】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防肉瘤之方法中，尤其用於治療肉瘤且更具體言之用於治療軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、由SA10199表示之肉瘤或滑膜肉瘤之方法中。

【0153】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防肉

瘤之方法中，尤其用於治療肉瘤且更特定言之用於治療軟組織肉瘤、骨肉瘤、由SA10199表示之肉瘤或滑膜肉瘤之方法中。

【0154】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防肉瘤之方法中，尤其用於治療肉瘤且更具體言之用於治療軟組織肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、由SA10199表示之肉瘤或滑膜肉瘤之方法中。

【0155】 根據另一態樣，本發明包括如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防肉瘤之方法中，尤其用於治療肉瘤且更特定言之用於治療骨肉瘤之方法中。

【0156】 此外，本發明之第一態樣之一個實施例為一種治療骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、肉瘤(由模型S10199表示)或纖維組織細胞瘤之方法，該方法包含向有需要之患者投與(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮。

【0157】 有可能用於治療肉瘤之化合物具有全身及/或局部活性。出於此目的，其可以適合的方式進行投與，諸如經由口服、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、經直腸、經陰道、經皮、透皮、經結膜、經耳途徑或以植入物或血管支架形式。

【0158】 對於此等投與途徑，式(I)化合物有可能以適合的投與形式投與。

【0159】 對於經口投與，有可能將式(I)化合物調配成此項技術中已知之劑型，該等劑型將本發明化合物快速及/或以改質方式遞送，諸如錠

劑(非包衣或包衣錠劑，例如具有延遲溶解或不可溶之腸溶或控制釋放包衣)經口崩解錠劑、膜/粉片、膜/凍乾製劑、膠囊(例如硬明膠膠囊或軟明膠膠囊)、糖衣錠劑、顆粒劑、丸劑、散劑、乳液、懸浮液、噴霧劑或溶液。有可能將呈結晶及/或非晶形及/或溶解形式之式(I)化合物併入該等劑型中。

【0160】 非經腸投與可在避免吸收步驟之情況下(例如靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內)或在包括吸收之情況下(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)實現。適合於非經腸投與之投與形式尤其為供注射及輸注用之製劑，其呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾製劑或無菌散劑形式。

【0161】 適用於其他投與途徑之實例為用於吸入之醫藥形式[尤其粉末吸入劑、噴霧劑]、經鼻滴劑、經鼻溶液、經鼻噴霧劑；用於經舌、舌下或經頰投與之錠劑/膜/粉片/膠囊；栓劑；滴眼劑、眼膏、洗眼液、眼部插入物、滴耳劑、噴耳劑、耳用散劑、沖耳劑、耳塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、震盪混合物)、親脂性懸浮液、乳液、軟膏、乳膏、經皮治療系統(諸如貼片)、牛奶、糊劑、泡沫劑、敷粉、植入物或血管支架。

【0162】 式(I)化合物可併入所陳述投與形式中。此可以本身已知之方式藉由與醫藥學上適合之賦形劑混合而實現。醫藥學上適合的賦形劑尤其包括

- 填充劑及載劑(例如纖維素、微晶纖維素(諸如Avicel[®])、乳糖、甘露醇、澱粉、磷酸鈣(諸如Di-Cafos[®]))，
- 軟膏基質(例如石油膏、石蠟、甘油三酯、蠟、毛絨蠟、毛絨蠟醇、羊毛蠟、親水性軟膏、聚乙二醇)，
- 栓劑用基質(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪)，

- 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈長度三酸甘油酯、脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，
- 界面活性劑、乳化劑、分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(諸如Lanette®)、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Span®)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(諸如Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamers) (諸如Pluronic®)，
- 緩衝劑、酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺丁三醇、三乙醇胺)，
- 等張劑(例如葡萄糖、氯化鈉)，
- 吸附劑(例如高度分散二氧化矽)，
- 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙炔吡咯啉酮、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆、聚丙烯酸(諸如Carbopol®)、海藻酸鹽、明膠)，
- 崩解劑(例如改質澱粉、羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉(諸如Explotab®)、交聯聚乙炔吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素鈉(諸如AcDiSol®))，
- 流量調節劑、潤滑劑、滑動劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散二氧化矽(諸如Aerosil®))，
- 包衣材料(例如糖、蟲膠)及快速或以經調節之方式溶解之用於膜或擴散膜之成膜劑(例如聚乙炔吡咯啉酮(諸如Kollidon®)、聚乙炔醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯

(諸如Eudragit®))，

- 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素)，
- 合成聚合物(例如聚乳酸交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如Eudragit®)、聚乙烯吡咯啉酮(諸如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚氧乙烯、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，
- 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯、檸檬酸三乙醯酯、鄰苯二甲酸二丁酯)，
- 穿透增強劑，
- 穩定劑(例如抗氧化劑，諸如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，
- 防腐劑(例如對羥苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、氯己定乙酸酯(chlorhexidine acetate)、苯甲酸鈉)，
- 著色劑(例如無機顏料，諸如氧化鐵、二氧化鈦)，
- 調味劑、甜味劑、味道及/或氣味遮蔽劑。

【0163】 本發明進一步係關於醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含至少一種根據本發明之化合物，習知地連同一或多種醫藥學上適合的賦形劑一起用於治療肉瘤。

【0164】 根據另一態樣，本發明包括尤其用於治療及/或預防肉瘤之醫藥組合，特定言之藥劑，其包含至少一種通式(I)化合物及至少一或多種其他活性成分。

【0165】 特定言之，本發明包括一種醫藥組合，其包含：

- 一或多種第一活性成分，特定言之，如上文所定義之通式(I)化合

物，及

- 一或多種其他活性成分(例如抗癌藥)，其用於治療肉瘤。

【0166】 作為組合之其他活性成分，可使用例如布萊西珠單抗(Bevazizumab)、帕潘立酮(Paliperidone)或曲貝替定(Trabectidin)作為額外肉瘤藥劑。

【0167】 替代地，可組合其他抗癌藥，諸如：

【0168】 131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿貝力布(abemaciclib)、阿比特龍(abiraterone)、阿可替尼(acalabrutinib)、阿柔比星(aclarubicin)、阿達木單抗(adalimumab)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿法利貝(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、阿來替尼(alectinib)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、艾法雷啉(alpharadin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺麩精(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸己酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啉(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、大茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、阿奈妥單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)、血管緊張素II、抗凝血酶III、阿帕魯胺(apalutamide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿特珠單抗、阿維魯單抗、阿基侖賽、阿西替尼、氮胞苷、巴利昔單抗、貝洛替康、苯達莫司汀、貝索單抗、貝利司他、貝伐單抗、貝沙羅汀、比卡魯胺、比山群(bisantrene)、博萊黴素、博納吐單抗、硼替佐米、伯舒替尼、布舍瑞林、本妥昔單抗維多汀、布加替尼、白消安、卡巴利他索、卡博替尼、降

鈣素、亞葉酸鈣、左醛葉酸鈣、卡培他濱、卡羅單抗、卡馬西平卡鉑、卡波醌、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、卡托莫西單抗、塞內昔布、西莫白介素、測米匹單抗、塞利替尼、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞、順鉑、克拉屈濱、氯膦酸、氯法拉濱、考比替尼、考班昔布、克立他酶(crisantaspase)、克卓替尼、環磷醯胺、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素、達雷木單抗、阿法達貝泊汀、達拉非尼、達沙替尼、道諾黴素、地西他濱、地加瑞克、地尼白介素、德諾單抗、地普奧肽、德舍瑞林、衛康醇、右雷佐生、二溴螺氯鉍、衛康醇、雙氯芬酸、迪奴圖單抗、多西他賽、多拉司瓊、去氧氟尿苷、小紅莓、小紅莓+雌酮、屈大麻酚、德瓦魯單抗、艾庫組單抗(eculizumab)、依決洛單抗、依利醋鉍、埃羅妥珠單抗、艾曲波帕、艾那尼布、內皮生長抑素、依諾他濱、恩雜魯胺、表柔比星、環硫雄醇、阿法依泊汀、倍他依泊汀、依伯汀ζ、依鉑、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼、埃索美拉唑、雌二醇、雌氮芥、炔雌醇、依託泊苷、依維莫司、依西美坦、法屈唑、芬太尼、非格司亭、氟甲羥酮、氟尿苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟他胺、醛葉酸、福美司坦、福沙匹坦、福莫司汀、氟維司群、釷布醇、釷特醇、釷特酸酸葡甲胺、釷弗塞胺、釷塞酸、硝酸鎂、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他濱、吉妥單抗、麩卡匹酶、氧化型谷胱甘肽、GM-CSF、戈舍瑞林、格拉司瓊、粒細胞群落刺激因子、二氫氯組胺、組胺瑞林、羥基脲、I-125晶種、蘭索拉唑、伊班膦酸、替伊莫單抗、依魯替尼、艾達黴素、異環磷醯胺、伊馬替尼、咪喹莫特、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊、英卡膦酸、巨大戟醇甲基丁烯酸酯、奧英妥珠單抗、干擾素α、干擾素β、干擾素γ、碘比醇、碘苳胍(123I)、碘美普

爾、伊派利單抗、伊立替康、伊曲康唑、伊沙匹隆、依薩佐米、蘭瑞肽、
 蘭索拉唑、拉帕替尼、艾索膽鹼、來那度胺、樂伐替尼、來格司亭、磨菇
 多糖、來曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、左炔諾孕酮、左旋甲狀腺素鈉、麥
 角乙脲、洛鉑、洛莫司汀、氯尼達明、鎳Lu 177 dotatate、馬索羅酚、甲
 經孕酮、甲地孕酮、美拉腫醇、美法侖、美雄烷(mepitiostane)、巯基嘌
 呤、美司鈉、美沙酮、甲胺喋呤、甲氧沙林、胺基乙醯丙酸甲酯、甲基潑
 尼松龍、甲基羥固酮、甲酞胺酸、米哌妥林、米伐木肽、米替福新、米
 鉑、二溴甘露醇、丙脒脞、二溴衛矛醇、絲裂黴素、米托坦、米托蒽醌、
 莫格利珠單抗、莫拉司亭、莫哌達醇、氫氯嗎啡鹼、硫酸嗎啡鹼、美維絲
 (mvasi)、納比隆(nabilone)、納比系莫耳(nabiximols)、那法瑞林、納洛
 酮+戊唑星、納曲酮、那托司亭、萊西單抗、蔡達鉑、奈拉濱、來那替
 尼、奈立磷酸、奈妥吡坦/帕洛諾司瓊、納武單抗、噴曲肽、尼羅替尼、
 尼魯米特、尼莫唑、尼妥珠單抗、尼莫司汀、尼達尼布、尼拉帕尼、二胺
 硝吡啶、納武單抗、阿托珠單抗、奧曲肽、奧伐木單抗、奧拉帕尼、奧拉
 單抗、高三尖杉酯鹼、奧美拉唑、昂丹司瓊、奧普瑞白介素、奧古蛋白、
 奧瑞洛替莫德、奧希替尼、奧沙利鉑、經考酮、經次甲氫龍、奧佐米星、
 p53基因療法、太平洋紫杉醇、帕柏西利、帕利夫明、鉀-103晶種、帕洛
 諾司瓊、帕米磷酸、帕尼單抗、帕比諾他、泮托拉唑、帕佐泮尼、培門冬
 酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、帕博利珠單抗、派非格
 司亭、聚乙二醇化干擾素 α -2b、帕博利珠單抗、培美曲塞、戊唑星、噴司
 他汀、培洛黴素、全氟正丁烷、培磷醯胺、帕妥珠單抗、畢西巴尼、毛果
 芸香鹼、吡柔比星、匹蒽醌、普樂沙福、普卡黴素、聚胺葡萄糖、聚磷酸雌
 二醇、聚乙烯吡咯啶酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺、普納替尼、吡吩

姆鈉、普拉曲沙、潑尼氮芥、普賴松、丙卡巴肼、丙考達唑、普蔡洛爾、
 喹高利特、雷貝拉唑、拉克莫單抗、鐳-223氯、拉多替尼、雷諾昔酚、雷
 替曲塞、拉莫司瓊、雷莫蘆單抗、雷莫司汀、拉布立酶、雷佐生、瑞法美
 替尼、瑞戈非尼、利波西利、利塞膦酸、依替膦酸銻-186、利妥昔單抗、
 羅拉吡坦、羅米地辛、羅米司亭、羅莫肽、盧卡帕尼、釷(¹⁵³Sm)來昔泐
 南釷、沙格司亭、沙瑞盧單抗、沙妥莫單抗、腸泌素、司妥昔單抗、西普
 亮塞-T、西索菲蘭、索布佐生、甘胺雙唑鈉、索尼得吉、索拉非尼、康力
 龍、鏈脲菌素、舒尼替尼、他拉泊芬、塔里穆尼拉赫帕雷普韋克、他米巴
 羅汀、他莫昔芬、他噴他多、他索那明、替西白介素、諾非單抗美噴坦鎢
 (^{99m}Tc)、^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽、喃氟啶、喃氟啶+吉美拉西+奧
 特拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、坦羅莫司、替尼泊苷、鞣固酮、替曲膦、
 沙立度胺、噻替派、胸腺法新、促甲狀腺激素 α 、硫鳥嘌呤、替沙津魯、
 緹勒珠單抗、托西利單抗、拓朴替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲貝替
 定、曲美替尼、曲馬多、曲妥珠單抗、曲妥珠單抗恩他新、曲奧舒凡、維
 甲酸、曲氟尿苷+替吡嘧啶、曲洛司坦、曲普瑞林、曲美替尼、曲磷胺、
 血小板生成素、色胺酸、烏苯美司、伐拉替尼、戊柔比星、凡德他尼、伐
 普肽、維羅非尼、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟甯、長春瑞濱、
 維莫德吉、伏立諾他、伏羅唑、釷-90玻璃微粒、淨司他丁、淨司他丁司
 他美、唑來膦酸、左柔比星。

在本發明中，術語「組合」如熟習此項技術者所知加以使用，該組
 合可能為固定組合、非固定組合或分裝部件之套組。

【0169】 如熟習此項技術者所知使用「固定組合」且定義為一種組
 合，其中例如第一活性成分(諸如一或多種本發明之通式(I)化合物)及另一

活性成分一起存在於一種單位劑量中或一種單一實體中。「固定組合」之一個實例為醫藥組合物，其中第一活性成分與另一活性成分存在於供同時投與用之摻合物中，諸如調配物。「固定組合」之另一實例為以下醫藥組合，其中第一活性成分與另一活性成分存在於一個單元中，而非存在於摻合物中。

【0170】 非固定組合或「分裝部件之套組」如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為一個組合，其中第一活性成分與另一活性成分存在於超過一個單元中。非固定組合或分裝部件之套組的一個實例為其中第一種活性成分與另一種活性成分分開存在之組合。非固定組合或分裝部件之套組之組分有可能單獨、依序、同時、並行或按交錯時間順序投與。

【0171】 式(I)化合物可呈單一醫藥劑形式或與一或多種其他醫藥活性成分組合投與，其中該組合不會引起用於治療肉瘤之不可接受的不良作用。舉例而言，式(I)化合物可與已知的抗肉瘤劑或其他抗癌藥組合。

【0172】 抗肉瘤劑可選自例如布萊西珠單抗、帕潘立酮、曲貝替定、長春新鹼、放線菌素D、小紅莓及環磷醯胺，其不應視其為排他性清單。

【0173】 基於已知可評估適用於治療肉瘤之化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試且藉由用於確定哺乳動物之上述所鑑別之病狀之療法的標準藥理學分析，且藉由將此等結果與用於治療此等病狀之已知活性成分或藥劑之結果比較，可容易確定本發明化合物用於治療各種期望適應症之有效劑量。治療此等病狀中之一者所投與之活性成分之量可根據諸如下考慮因素而廣泛變化：所用特定化合物及劑量單位、投與模式、治療週期、所治療患者之年齡及性別，及所治療病狀之性質及程度。

【0174】待投與之活性成分之總量通常在約0.001 mg/kg至約500 mg/kg體重/天範圍內，特定言之，約0.001 mg/kg至約200 mg/kg體重/天，且更特定言之，約0.01 mg/kg至約50 mg/kg體重/天。臨床上適用之給藥時程之範圍將為一天給藥一至三次至每四週給藥一次。另外，「停藥期」(其中在一定時間段內不向患者給與藥物)有可能有益於藥理學效應與耐受性之間的整體平衡。單位劑量有可能含有約0.5 mg至約1500 mg活性成分，且可每日投與一或多次或少於每日投與一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與之平均日劑量較佳將為每公斤總體重0.01 mg至200 mg。直腸平均日劑量方案較佳為每公斤總體重0.01 mg至200 mg。陰道平均日劑量方案較佳為每公斤總體重0.01 mg至200 mg。局部體表平均日劑量方案較佳為0.1 mg至200 mg，每日投與次數介於一次至四次之間。透皮濃度較佳為維持0.01 mg/kg至200 mg/kg日劑量時之所需濃度。平均日吸入劑量方案較佳為每公斤總體重0.01 mg至100 mg。對於經口投與而言，給藥時程可為每天一次或兩次或三次且如上文在通用劑量中所提及的劑量範圍為可行的。

【0175】當然，各患者之特定初始及連續劑量方案將根據如主治診斷醫師所確定之病狀之性質及嚴重程度、所用特定化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投與時間、投與途徑、藥物之排泄速率、藥物組合及其類似因素而變。所需治療模式及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯或組合物之劑量次數可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

【0176】

實驗章節

所用縮寫具有熟習此項技術者本身慣用之含義。

【0177】 用於治療肉瘤之通式(I)化合物可根據WO2019/025562之揭示內容製備。本文實驗章節中所提及之實例編號係指此公開案中之實例編號。

【0178】 本申請案中所描述之本發明之各種態樣藉由以下實例來說明，該等實例不意欲以任何方式限制本發明。

【0179】 本文所描述之實例測試實驗用以說明本發明且本發明不限於所給出之實例。

【0180】

實驗章節-通用部分

均未描述於實驗部分中之合成或其生產之其他方法的所有試劑為市售的，或已知的或可藉由熟習此項技術者已知之方法由已知成分形成。

【0181】

實驗章節-生物分析

在所選生物分析中測試實例一或多次。當測試超過一次時，資料係以平均值形式或以中位值形式報導，其中

- 平均值(亦稱為算術平均值)表示所獲得值之總和除以所測試次數，且
- 中位值表示一組值當以升序或降序排列時之中間數。若資料集中之值數目為奇數，則中位值為中間值。若資料集中之值數目為偶數，則中位值為兩個中間值之算術平均值。

【0182】 合成實例一或多次。當合成超過一次時，生物學分析資料表示利用自一或多次合成批料測試獲得的資料集所計算的平均值或中位值。

【0183】 可在以下分析中證實化合物之活體外活性：

【0184】

分析1

在人類肉瘤細胞株G-292純系A141B1中活體外量測細胞增殖

在人類肉瘤細胞株G-292純系A141B1 (來自ATCC)中活體外檢驗通式(I)化合物之抗增生活性。出於此目的，將適當數目之細胞(1000個)接種於具有適當生長培養基McCoy's 5a Medium Modified，最終FCS 10% (Biochrom；# S 0415)之384孔培養盤中；且在37°C下培育隔夜。在24小時之後，一個培養盤(0小時培養盤)上之細胞用30微升/孔腔之CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄號G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且藉助於VICTOR V (Perkin Elmer)量測螢光，以測定治療開始時之細胞存活率。測試培養盤上之細胞用如下文所指示之一組通式(I)化合物處理且在37°C下培育72小時。利用10步2.5倍連續稀釋(通常以100 nM的最大藥物最終濃度開始)，藉助於HP D300數位分配器將化合物添加至細胞中。作為對照，用媒劑(0.3%最終濃度之DMSO)處理細胞。在72小時之後，細胞用30微升/孔腔之CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄號G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且藉助於VICTOR V (Perkin Elmer)量測螢光，以測定在處理結束時之細胞存活率。使用來自0小時培養盤(=最大抑制)及DMSO對照(=最小抑制)之值測定各測試物質對細胞生長之作用百分比及由其獲得之 IC_{50} 。使用4參數擬合計算 IC_{50} 值。

【0185】 總之，表1中所示之所有實例證實在人類肉瘤細胞株G-292純系A141B1 (其中 IC_{50} 在604 nM-13 nM範圍內)中的抗增殖活性。

表1：人類骨肉瘤細胞株G-292純系A141B1中之若干活體外實例之

抗增殖IC₅₀值

WO2019/ 025562之實例	化合物	目標IC ₅₀ [M]
1	5-[4-(4,4-二氟吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4- 噁二吡-2-酮	2,60E-08
3	5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁 二吡-2-酮	3,82E-08
4	5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡- 2-酮	1,03E-07
7	5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2- 酮	4,96E-08
8	5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二 吡-2-酮	9,68E-08
92	5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H- 1,3,4-噁二吡-2-酮	3,51E-08
135	(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫- 2H-1,3,4-噁二吡-2-酮	1,76E-08
139	5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡 -2-酮	1,93E-07
146	5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}- 3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮	1,25E-08
265	(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑- 1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮	3,72E-08
267	5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H- 1,3,4-噁二吡-2-酮	1,68E-08
269	5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H- 1,3,4-噁二吡-2-酮	8,57E-08
277	(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]- 3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮	6,04E-07

【0186】

分析2

活體內異種移植模型

在人類癌症之鼠類異種移植模型中檢查(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯
苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮之抗腫瘤活性。出於此目
的，將腫瘤碎片皮下植入小鼠。依據20-40 mm²之平均腫瘤大小，將動物
隨機分為處理組及對照組(每組至少n=10隻動物)且初始僅以媒劑或相應化

合物處理(調配物：90% PEG400/10%乙醇；施用途徑：經口(「p.o.」，口服)。經口施用體積為10 ml/kg。在每日處理兩次之情況下，每天兩次施用之間的時間間隔為6-7小時。每週至少一次測定腫瘤大小及體重。藉助於電子測徑規偵測腫瘤面積[長度(mm)×寬度(mm)]。當研究基於德國及歐洲動物福祉規定(German and European animal welfare regulation)達至預定的倫理終點時，結束實驗。活體內抗腫瘤功效係以研究結束時的T/C比率(處理/對照；處理組之平均腫瘤重量/對照組之平均腫瘤重量)呈現於表2中。T/C低於0.5的化合物定義為具有活性(亦即，有效)。利用SigmaStat軟體評估統計分析。進行單因子變異數分析且藉由逐對比較程序(鄧恩方法(Dunn's method))比較與對照組的差異。

【0187】 在表2中所使用及指定之肉瘤模型中，(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮有效減少腫瘤體積。

表2：小鼠中之不同人類癌症異種移植模型中之(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-嘔二吡-2-酮化合物之抗腫瘤活性

患者來源之異種移植模型 (CrownBio)	自患有以下之患者分離之 腫瘤碎片	劑量及時程	T/C
SA3831	骨肉瘤	10 mg/kg 2QD p.o.	0.01
SA4058	滑膜肉瘤	10 mg/kg 2QD p.o.	0.12
SA16044	軟組織肉瘤	10 mg/kg 2QD p.o.	0.33
SA10199	肉瘤(復發性惡性孤立性纖維腫瘤，未知亞型)	10 mg/kg 2QD p.o.	0.34
SA10245	纖維組織細胞瘤	10 mg/kg 2QD p.o.	0.73

【0188】 相比於已在活體外培養達數十年之細胞株所確立之異種移植模型，藉由直接移植新鮮人類腫瘤建立之患者來源之異種移植模型視為更緊密類似於實際人類腫瘤之異質性。在肉瘤(由許多亞型組成之腫

瘤類型及歸因於不存在經批准之靶向療法之高醫療需求)之患者來源之異種移植模型中評估(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮之抗腫瘤活性。腫瘤模型來源於CrownBio。

【0189】 患者來源之異種移植肉瘤模型響應於(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮處理相比於媒劑對照組具有減少的腫瘤生長。模型SA3831為最敏感模型，展示由處理結束時之T/C比率為0.01所反映之強腫瘤生長抑制(圖1)。模型SA4058為第二敏感模型，展示由治療結束時之T/C比率為0.12所反映之強腫瘤生長抑制(圖2)。模型SA16044及SA10199亦響應於(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮處理分別展示由處理結束時之T/C比率為0.33及0.34所反映之中等腫瘤生長抑制(圖3及圖4)。模型SA10245為T/C比率為僅0.73之最不敏感模型(圖5)。

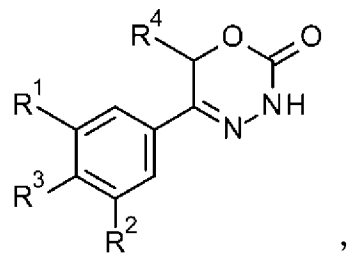
【0190】 總之，(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮在若干種患者來源之肉瘤異種移植模型中具有顯著的抗腫瘤活性。

【0191】 因此，本發明之第一態樣之一個實施例為一種治療肉瘤，更具體言之骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、由細胞株SA10199表示之肉瘤或纖維組織細胞瘤的方法，該方法包含向有需要之患者投與(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抑制肉瘤生長或增殖之方法，該方法包含向患有肉瘤之個體投與通式(I)化合物：



式(I)

其中

R¹係選自氫原子、鹵素原子、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C₁-C₄烷氧基及3至7員雜環烷基；

C₂-C₆烯基，其視情況經C₁-C₄烷氧基取代；

C₃-C₉環烷基，其視情況經羥基取代；

C₅-C₉環烯基，其視情況經羥基取代；

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR⁹-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-、-CH₂-O-、-NR⁹-CH₂-及-CH₂-NR⁹-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C₁-C₃烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C₁-C₃鹵烷基；

C₁-C₃烷氧基；

C₁-C₃鹵烷氧基；

C(O)NR⁵R⁶基團

及NR⁵R⁶基團；

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C₁-C₃烷基、-C(O)R⁵R⁶基團及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃鹵烷氧基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C₁-C₃烷基、氰基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃羥烷基、C₁-C₃烷氧基、羥基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為4-吡啶基；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子、C₁-C₆烷基、-C₁-C₅伸烷基-O-C₁-C₅烷基、
-C₁-C₅伸烷基-S-C₁-C₅烷基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₅雜環烷基；

R⁷/R⁸獨立地選自氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，
C₁-C₆烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立
地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

C(O)NR⁵R⁶基團，

NR⁵R⁶基團，

C₁-C₃烷氧基，

C₃-C₇環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基、側氧基(=O)、羥基及C₁-C₃羥烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C₁-C₃烷基或側氧基(=O)取代；

雜芳基，其本身視情況經C₁-C₃烷基取代；

-C₁-C₅伸烷基-O-C₁-C₅烷基；

-C₁-C₅伸烷基-S-C₁-C₅烷基；

-C₁-C₅伸烷基-NR⁵-C₁-C₅烷基；

C₃-C₆環烷基，其視情況經羥基取代；及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立

立地選自C₁-C₃烷基及羥基；

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項2】

如請求項1之治療方法，其中：

R¹係選自氫原子、鹵素原子、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C₁-C₄烷氧基及3至7員雜環烷基；

C₂-C₆烯基，其視情況經C₁-C₄烷氧基取代；

C₃-C₇環烷基，其視情況經羥基取代；

C₅-C₇環烯基，其視情況經羥基取代；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、S(O)₂及-NR⁹-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C₁-C₃烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3 烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$ 基團，及

NR^5R^6 基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR⁹-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自 C_1-C_3 烷基及鹵素原子的取代基取代；

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基及 NR^5R^6 基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、氰基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基及 NR^5R^6 基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及 NR^7R^8 基團；

R^4 係選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 C_1-C_6 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_6 烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

$C(O)NR^5R^6$ 基團；

NR^5R^6 基團；

C₁-C₃烷基氧基；

C₃-C₇環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基、側氧基(=O)、羥基及C₁-C₃羥烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代；

C₃-C₇環烷基，其視情況經羥基或C₁-C₃烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及羥基；

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項3】

如請求項1之治療方法，其中：

R¹係選自氫原子、鹵素原子、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R²係選自氫原子及鹵素原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C₁-C₄烷氧基及3至7員雜環烷基；

C₂-C₆烯基，其視情況經C₁-C₄烷氧基取代；

C₃-C₇環烷基，其視情況經羥基取代；

C₅-C₇環烯基；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C₁-C₃烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C₁-C₃烷氧基，及

C(O)NR⁵R⁶基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C₁-C₃烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及C₁-C₆烷基；

R⁷/R⁸獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₆烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

NR⁵R⁶基團；

C₁-C₃烷氧基；

C₃-C₇環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基、側氧基(=O)、羥基及C₁-C₃羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代；

C₃-C₇環烷基，其視情況經羥基或C₁-C₃烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及羥基；

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項4】

如請求項1之治療方法，其中：

R¹選自氫原子、鹵素原子、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基及C₁-C₃鹵烷氧基；

R^2 係選自氫原子及鹵素原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、 C_1 - C_4 烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2 - C_6 烯基，其視情況經 C_1 - C_4 烷氧基取代；

C_4 - C_6 環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5 - C_7 環烯基；

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1 - C_3 烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自 C_1 - C_3 烷基及鹵素原子的取代基取代；

芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R^4 係選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 C_1-C_6 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8=$ 氫，

C_1-C_6 烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

C_1-C_3 烷氧基；

C_3-C_6 環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 羥烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經 C_1-C_3 烷基取代；

C_3-C_6 環烷基，其視情況經羥基或 C_1-C_3 烷基取代；

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自 C_1-C_3 烷基及羥基，及

R^9 為氫原子或 C_1-C_3 烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項5】

如請求項1之治療方法，其中：

R^1 係選自氫原子、鹵素原子、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基；

R^2 係選自氫原子及鹵素原子；

R^3 係選自

C_1 - C_6 烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、 C_1 - C_4 烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2 - C_6 烯基，其視情況經 C_1 - C_3 烷氧基取代；

C_3 - C_7 環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5 - C_6 環烯基，其視情況經羥基取代；

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1 - C_3 烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自 C_1 - C_3 烷基及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基及NR⁵R⁶基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、 C_1 - C_3 烷基、氰基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧

基、羥基及 NR^5R^6 基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及 NR^7R^8 基團；

R^4 係選自氫原子及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $\text{R}^7=\text{R}^8=\text{氫}$ ，

$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

$\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，

$\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、羥基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 羥烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代；

及雜芳基，其視情況進一步經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代；

$\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基及羥基，

R^9 為氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合

物。

【請求項6】

如請求項1之治療方法，其中：

R^1 係選自氫原子、鹵素原子、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基；

R^2 係選自氫原子及鹵素原子；

R^3 係選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

及 C_1-C_3 烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及 C_1-C_3 鹵烷基；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基及NR⁵R⁶基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR⁷R⁸基團；

R^4 係選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^5/R^6 獨立地選自氫原子及 C_1-C_3 烷基；

R^7/R^8 獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除 $R^7=R^8$ =氫，

C₁-C₆烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

C₁-C₃烷氧基；

C₃-C₅環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及C₁-C₃羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-的雜原子，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C₁-C₃烷基取代；

C₃-C₆環烷基，其視情況經羥基或C₁-C₃烷基取代；

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C₁-C₃烷基及羥基；且

R⁹為氫原子或C₁-C₃烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項7】

如請求項1之治療方法，其中：

R¹係選自C₁-C₃烷基(例如CH₃基團)、C₁-C₃鹵烷基(例如CF₃基團)及鹵素(例如氟原子)；

R²為氫原子；

R³係選自

C₁-C₆烷基，其視情況經C₁-C₄烷氧基(例如甲氧基)取代

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子及C₁-C₃烷基，

苯基，其經一或兩個選自鹵素原子或C₁-C₃鹵烷基之取代基取代，

單環5員雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基之取代基取代；

R⁴係選自氫原子及C₁-C₃烷基(例如甲基)；

R⁹為一鍵或C₁-C₃烷基(例如甲基)，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物或上述化合物之混合物，以用於治療肉瘤。

【請求項8】

如請求項1之治療方法，其中：

R¹係選自CF₃及氟原子；

R²為氫原子；

R³係選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C₁-C₃鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C₁-C₃鹵烷基及NR⁵R⁶基團的取代基取代；

及NR⁷R⁸基團；

R⁴係選自氫原子及甲基；

R⁵/R⁶獨立地選自氫原子及甲基；

R⁷/R⁸獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R⁷=R⁸=氫，

C₁-C₃烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基

獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項9】

如請求項1之治療方法，其中：

R^1 係選自 CH_3 基團、 CF_3 基團及氟原子；

R^2 為氫原子；

R^3 係選自

鹵素原子，

C_1 - C_6 烷基，其視情況經甲氧基取代

6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR⁹-之雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子及 C_1 - C_3 烷基，

苯基，其經一或兩個選自鹵素原子或 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基取代，

單環5員雜芳基，其經選自 C_1 - C_3 鹵烷基之取代基取代；

R^4 係選自氫原子及甲基；

R^9 為 C_1 - C_3 烷基；

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項10】

如請求項1之治療方法，其中該通式(I)化合物係選自以下群組：

5-[4-(4,4-二氟吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基吡啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟吡啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1H-吡嗪-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)苯甲腈，

3-氯-2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)苯甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二

吡啶-2-酮，

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-2-甲腈，

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡啶-2-酮，

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-

喹二吡-2-酮，

5-[4'-(甲胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(丁胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(乙胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(丙胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
 酮，
 5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(3'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-
 酮，
 5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',4',5'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',3',4'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(2,2',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)聯苯-4-甲腈，
 5-(2'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
 5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-

酮，

- 5-(2-氟-3'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2-氟-4'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2-氟-2'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,3',4'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,2',3'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,3',5'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,2',4'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2-氟-2',4'-二甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,3'-二氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,2'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,2',6'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-(2,3'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- 5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，
- (外消旋)-5-(3-氟-4-吗啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(吗啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(3-氯-4-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-])-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

6S)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-])-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二

吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-])]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁吡-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(環戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(環戊胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-

2-酮，

5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二
吡-2-酮，

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁
二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡
-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-
噁二吡-2-酮，

3-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲
基)苯基]噻吩-2-甲腈，

5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-(雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二
氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-
2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氫-2H-
1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二
吡-2-酮，

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-
2-酮，

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

2'-氟-2-甲基-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)[1,1'-聯苯]-4-甲腈，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫

-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

4'-[(6S)-6-甲基-2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-甲腈，

(6S)-5-[4-(1H-吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-胺基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(1H-吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(噁氧雜環己-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(順/反)-3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(順或反)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(反)-4-羥基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-({[(外消旋)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[2(R)-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(3R)-3-羥丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噤二吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-

喹二吡-2-酮，

5-[4-{{(1-羟基环丁基)甲基}胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[乙基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(三級丁胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-({(2R)-氧雜環戊-2-基}甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{{(吡 吡-2-基)甲基}胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{{(2S)-1-羟基丁-2-基}胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮(外消旋混合物)，

(外消旋)-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲醯胺，

5-{4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(1R,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈，

(外消旋)-5-{4-[(1-環丙基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(噁啉-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(氧雜環戊-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮 (外消旋混合物)，

5-[4-{[(2S)-4-羥丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[1-(羥甲基)環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2S)-2-(羥甲基)氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4-乙基-4-羥基吡啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

4-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈，

6-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2 λ^6 -硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮，

N²-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺，

5-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-({[(2S)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-乙氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{{[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡

-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[喹氧雜環己-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(反)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮 (反式異構物)，

(順)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

5-{4-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮一鹽酸鹽，

5-{4-[1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮一鹽酸鹽，

5-[4-(甲胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喹二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-羥基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮以及

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項11】

如請求項9之治療方法，其中該化合物係選自以下之群：

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，以及

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項12】

如請求項9之方法，其中該化合物係選自以下之群：

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項13】

如請求項9之方法，其中該化合物為

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之方法，其中所提及之該化合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該化合物以醫藥組合形式組合，該醫藥組合包含：

一或多種如請求項1至12中任一項之通式(I)之第一活性成分，及
一或多種其他活性成分。

【請求項16】

一種用於控制個體體內之肉瘤的方法，其藉由投與有效量之至少一種如請求項1至12中任一項所定義之化合物或如請求項13至14中任一項所定義之醫藥組合物或其醫藥組合來進行。

【請求項17】

如請求項1至15之方法，其中該肉瘤為軟組織或骨骼之肉瘤。

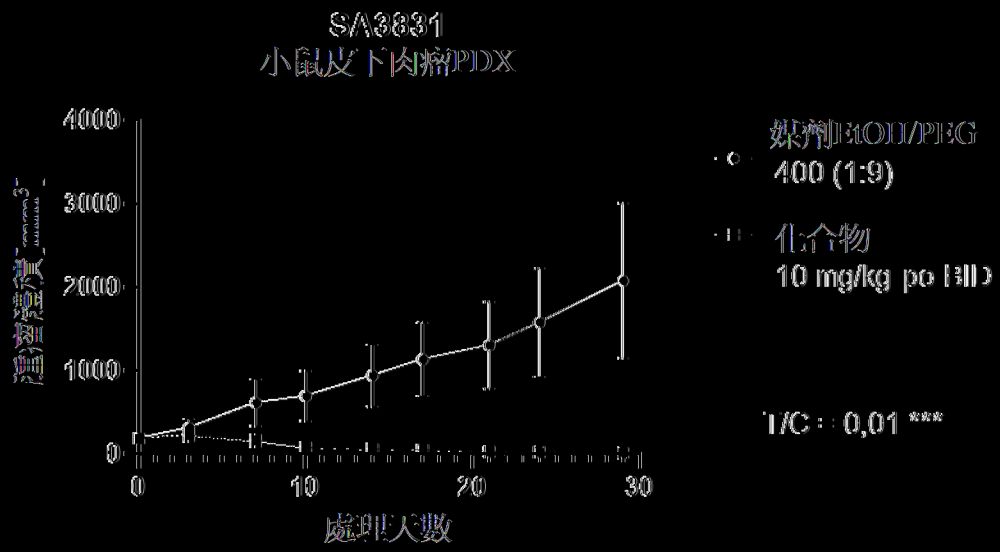
【請求項18】

如請求項1至15之方法，其中該肉瘤係選自惡性纖維組織細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、軟組織肉瘤及滑膜肉瘤。

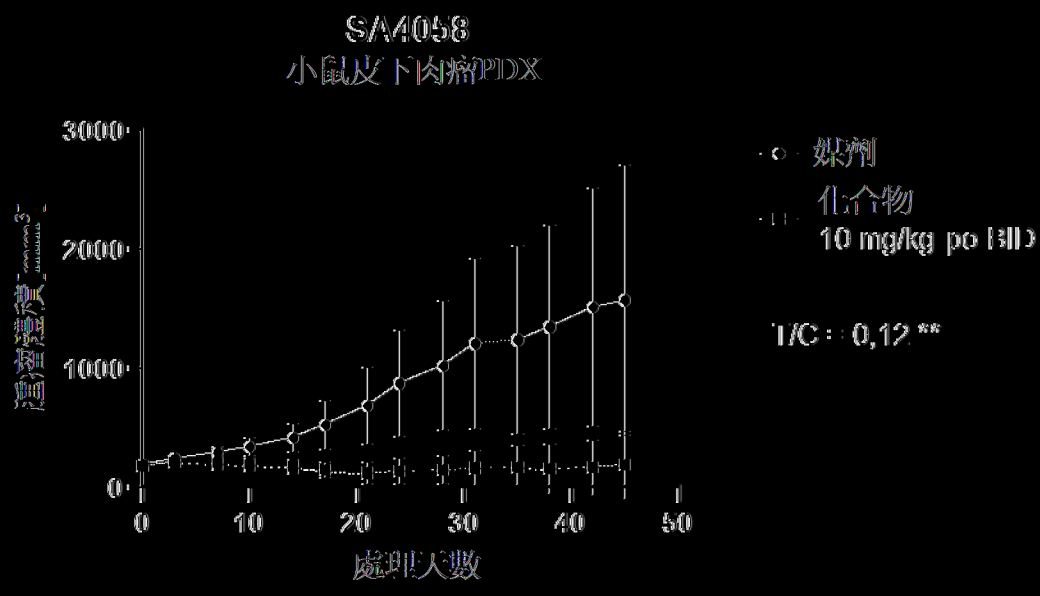
【請求項19】

一種抑制肉瘤生長或增殖的方法，該方法包含向患有肉瘤的個體投與有效量之包含(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮的醫藥組合物，該肉瘤選自由以下組成之群：骨肉瘤、滑膜肉瘤、軟組織肉瘤、由復發性惡性孤立纖維腫瘤代表之肉瘤、及纖維組織細胞瘤。

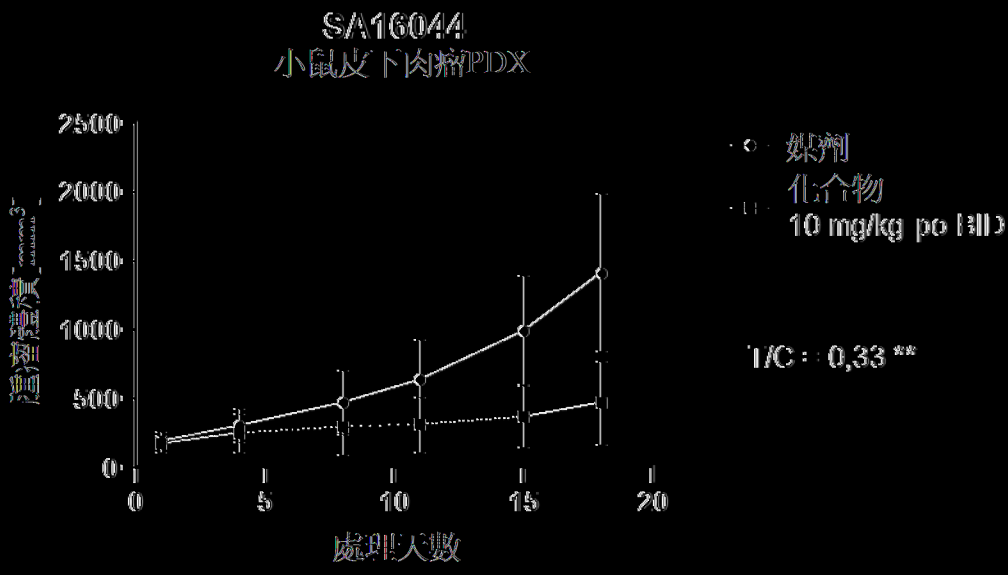
(發明圖式)



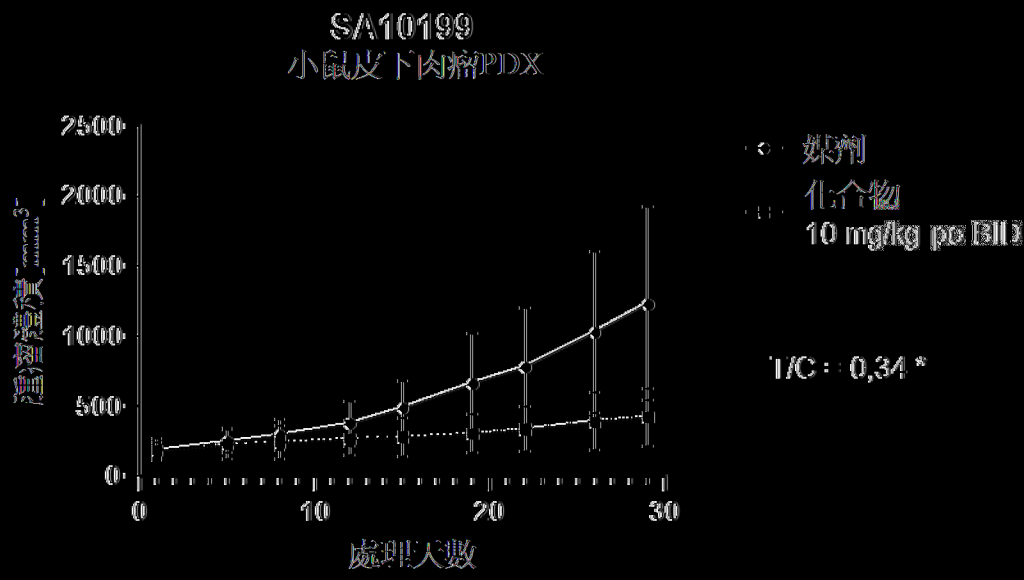
(圖1)



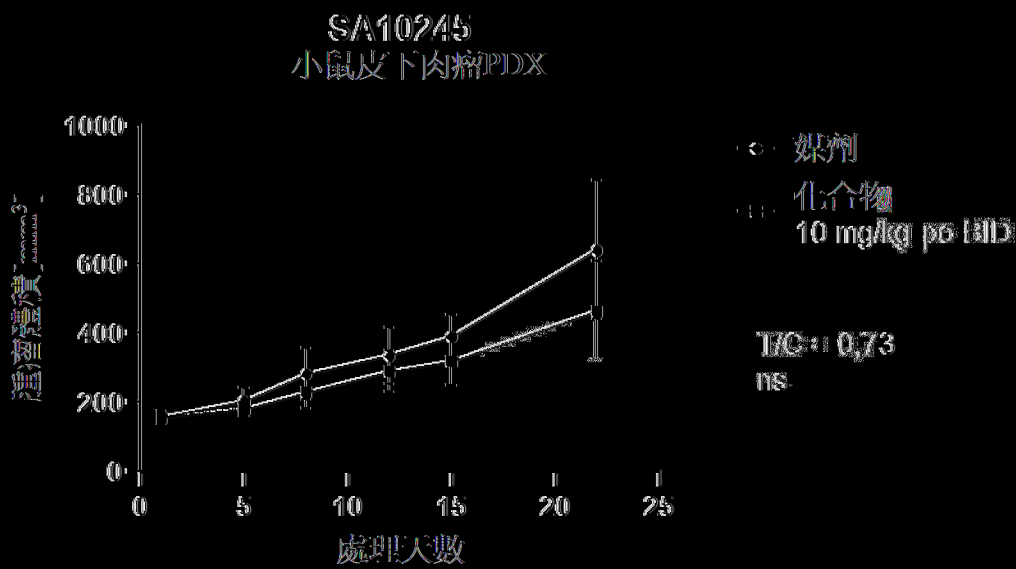
(圖2)



[(圖3)]



[(圖4)]



(圖5)