

(21)申請案號：098103333

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 02 日

(51)Int. Cl. :

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/01

美國

61/025,725

2008/09/30

美國

61/101,595

(71)申請人：武田藥品工業有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：陳 洋 K CHEN, YOUNG K. (US)；辜 艾力克 W CO, ERICK W. (US)；古突佩利 帕斯那 GUNTUPALLI, PRASUNA (IN)；羅森 約翰 D LAWSON, JOHN D. (US)；諾茲 渥夫根 瑞哈德 盧 NOTZ, WOLFGANG REINHARD LU (DE)；史坦佛 傑佛瑞 A STAFFORD, JEFFREY A. (US)；通努 洪珠 TON-NU, HUONG-THU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：191 項 圖式數：1 共 486 頁

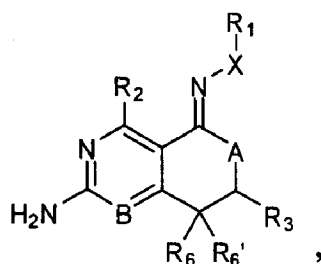
(54)名稱

HSP90抑制劑

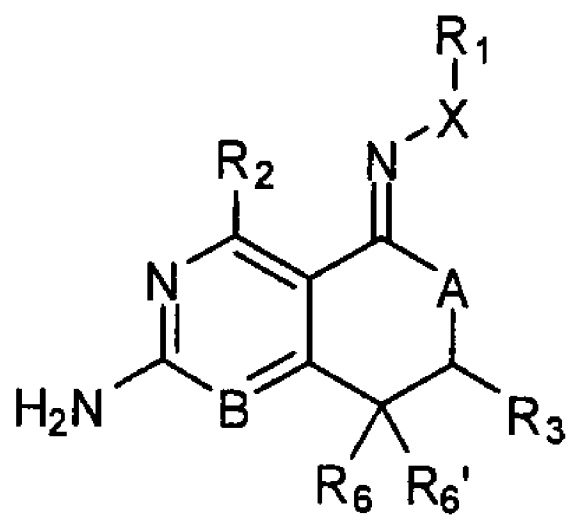
HSP90 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於 HSP90 抑制化合物，該等化合物係由下式組成：



其中變數係如本文中所定義。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製造物件；適用於製造該等化合物之方法及中間物；及使用該等化合物之方法。



(21)申請案號：098103333

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 02 日

(51)Int. Cl. :

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/01

美國

61/025,725

2008/09/30

美國

61/101,595

(71)申請人：武田藥品工業有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：陳 洋 K CHEN, YOUNG K. (US)；辜 艾力克 W CO, ERICK W. (US)；古突佩利 帕斯那 GUNTUPALLI, PRASUNA (IN)；羅森 約翰 D LAWSON, JOHN D. (US)；諾茲 渥夫根 瑞哈德 盧 NOTZ, WOLFGANG REINHARD LU (DE)；史坦佛 傑佛瑞 A STAFFORD, JEFFREY A. (US)；通努 洪珠 TON-NU, HUONG-THU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：191 項 圖式數：1 共 486 頁

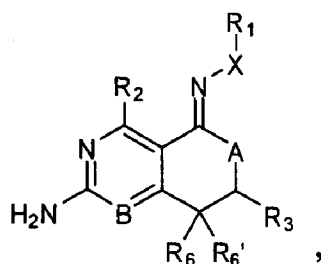
(54)名稱

HSP90抑制劑

HSP90 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於 HSP90 抑制化合物，該等化合物係由下式組成：



其中變數係如本文中所定義。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製造物件；適用於製造該等化合物之方法及中間物；及使用該等化合物之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可用於抑制熱休克蛋白90(HSP90)之化合物以及包含此等化合物之主題組合物、套組及製造物件。本發明亦係關於抑制HSP90之方法及使用本發明化合物之治療方法。此外，本發明亦係關於製造本發明化合物之方法，以及適用於該等方法之中間物。特定言之，本發明係關於HSP90抑制劑、包含此等化合物之主題組合物、套組及製造物件、抑制HSP90之方法及適用於製造該等抑制劑之方法及中間物。

【先前技術】

分子伴隨蛋白維持新生多肽之適當折疊及構形。此活性對於調節蛋白質合成與降解之間的平衡極為重要。當蛋白質受損時，分子伴隨蛋白亦可促進其再折疊，或在不能修補之受損蛋白質的情況下，促進藉由細胞之蛋白質降解機制將其移除¹。

熱休克蛋白(HSP)最初係根據其回應不同細胞損傷(例如高溫以及暴露於重金屬及氧化應¹)而增加之表現進行定義。大部分(但並非全部)HSP為分子伴隨蛋白，根據其分子大小或功能而將其組織為數個家族，包括HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40及小HSP。HSP基因表現之快速誘導係稱為熱休克反應(HSR)，其賦予細胞保護以避免重複暴露於初始損傷，否則將會引起致命分子損傷²。細胞保護為與生物體內正常細胞之功能相關的分子伴隨蛋

白表現增加之實例。然而，此蛋白質家族的異常表現亦可能與多種疾病病況相關。

存在大量證據支持分子伴隨蛋白維持癌症表型之作用。此外，愈來愈多證據表明分子伴隨蛋白表現與其他疾病相關，此等疾病包括(但不限於)：神經退化性病變，包括帕金森氏病、阿茲海默氏病、亨廷頓氏病及病原性蛋白顆粒相關疾病；發炎及發炎相關病變，例如疼痛、頭痛、發燒、關節炎、哮喘、支氣管炎、肌腱炎、濕疹、發炎性腸病及其類似疾病；及血管生成依賴性疾病，例如癌症、關節炎、糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變性(AMD)；及感染性疾病，特定言之真菌感染；病毒性疾病，包括(但不限於)由B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)及1型單純疱疹病毒(HSV-1)所引起的疾病；心血管及中樞神經系統疾病^{3,4,5,6,7}。

HSP90為豐富分子伴隨蛋白，其構成總細胞蛋白質之1-2%。其發揮其伴隨蛋白功能以確保細胞生長、分化及存活所涉及的多種蛋白質之正確構形、活性、細胞內定位及蛋白水解轉換^{3,5,8}。因為HSP90已顯示與大量重要的信號轉導蛋白相關且有助於使其穩定化(一般將此等蛋白稱為HSP90客戶蛋白)，故關於HSP90抑制劑用於治療多種人類疾病之治療用途存在理論基礎(如上文所討論)⁹。

HSP90活性為多種致癌客戶蛋白(其提供惡性腫瘤之所有重要特徵)之穩定性及功能所需且因此，已將HSP90公認為癌症治療的吸引人之治療標靶^{3,4,5,8}。此等客戶蛋白包括：

BCR-ABL、AKT/PKB、C-RAF、CDK4、類固醇激素受體(雌激素及雄激素)、surviving、c-Met、HER-2及端粒酶。HSP90功能之抑制經由泛素-蛋白酶體(ubiquitin-proteasome)途徑導致客戶蛋白之去穩定化及降解，從而造成經由致癌信號轉導路徑所傳播的多種信號之向下調節及惡性表型之所有態樣的調變^{3,5,8}。因此，HSP90抑制劑具有治療由多種不同分子異常所驅動的癌症之潛力，且其組合效應亦可減少發展抗藥性之可能性。

HSP90被視為經由利用多種共-伴隨蛋白的協同相互作用之循環發揮其伴隨蛋白功能，該等共-伴隨蛋白集體地涉及與藉由固有及基本N-末端三磷酸腺苷酶結構域而實現之ATP/ADP交換及ATP水解的經策劃、相互調節之相互作用。晶體學研究已顯示多種HSP90抑制劑佔據N-末端ATP結合位點¹⁰，由此抑制HSP90三磷酸腺苷酶活性及功能。

最初已證實4員巨環抗生素根赤殼菌素(radicalicol)具有活體外抗腫瘤活性，且顯示其逆轉v-SRC轉化細胞之惡性表型¹¹。隨後，使用X-射線晶體學顯示根赤殼菌素以高親和力結合HSP90之N-末端ATP-結合袋¹⁰，且抑制HSP90三磷酸腺苷酶活性，從而導致多種信號轉導蛋白質之降解¹²。雖然根赤殼菌素抑制活體外腫瘤細胞生長，但其缺乏活體內活性，這最有可能歸因於其潛在反應性環氧化物部分及產生不穩定性及可能毒性之其他不良化學特徵^{8,13}。

苯醌安沙黴素(benzoquinone ansamycin)為已證實抑制HSP90活性之第二類天然產生之抗生素。第一實例為格爾

德黴素(geldanamycin)，其亦與ATP競爭結合HSP90之N-末端核苷酸結合位點¹⁴。如同根赤殼菌素之情況，儘管存在活體外(及活體內)期望抗腫瘤活性，但由於在治療劑量下產生化合物不穩定性及無法接受的肝毒性而停止發展格爾德黴素為人類治療劑¹⁵。

已尋求格爾德黴素類似物以發現具有改良臨床使用安全限度之試劑，包括衍生物17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG或坦螺旋黴素)¹⁶。17-AAG具有與格爾德黴素類似的細胞效應，包括客戶蛋白降解及細胞週期停滯，但具有改良之代謝穩定性及較低毒性^{5,8}。使用17-AAG之臨床前研究已在多種人類腫瘤異種移植模型中顯示此衍生物在活體外極其有效且在無毒劑量下展現抗腫瘤活性^{17,18}。基於生物活性，17-AAG近來已完成多個I期臨床試驗，並具有一些令人鼓舞之結果^{9,19}。因此，17-AAG現已進入多種腫瘤類型(包括黑色素瘤及乳癌)之II期單一療法臨床試驗中。

存在多種可能降低17-AAG之臨床功效之可能因素。臨床前研究已顯示，藉由細胞色素P450實現的17-AAG之肝代謝導致形成17-胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AG)¹⁷。雖然17-AG保持抑制活性，但由CYP3A4實現之代謝可能為可變藥物動力學之原因。此外，由於17-AAG藉由還原酶NQO1或DT-黃遞酶而轉化為對苯二酚形式17-AAGH₂，所以其活性得以增強^{17,20}。此兩種代謝酶之多態性表現可能對跨群體之17-AAG臨床用途造成限制^{5,8,17}。

17-AAG之功效可能由於其與多重抗藥性蛋白MDR1或P-糖蛋白之相關性而進一步減少¹⁷。最終，17-AAG受限於其不良可溶性、繁瑣且複雜配方及缺乏口服生物可用性。再調配17-AAG之嘗試已導致以CNF1010及基於cremaphore之調配物(KOS-953)開始的臨床試驗，後一調配物在具有復發-難治骨髓瘤之患者中的I期試驗期間顯示預期結果。美國國家癌症協會(US National Cancer Institute)及柯山生物科學有限公司(Kosan Biosciences)亦已開發一種更具水溶性及潛在口服生物可用性之17-AAG類似物，即17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-DMAG)或阿螺旋黴素，其目前正處於臨床前及臨床評估下⁹。17-AAGH₂(亦稱作IPI-504)亦已作為可溶性17-AAG衍生物進入臨床試驗中²¹。

近來已描述非天然產物HSP90抑制劑。其中，一種抑制劑含有3,4-二芳基吡唑間苯二酚骨架。此等分子由化合物CCT018159及類似物CCT0129397/VER-49009與VER-50589所例示。用此等HSP90抑制劑治療癌細胞導致HSP70誘導、客戶蛋白耗盡、細胞鬱滯及細胞凋亡^{22,23,24,25}。

Chiosis等人²⁶使用合理藥物設計來發展新種類的具有嘌呤骨架之HSP90抑制劑。欲自此系列鑑別之第一種化合物PU3以適度親和力結合HSP90，從而產生為HSP90抑制劑特徵之細胞效應²⁶。PU3之重要特徵在於其比17-AAG更具可溶性；然而，其抗細胞之有效性亦顯著低於安沙黴素²⁶。隨後努力集中於改良PU3之效能且導致鑑別PU24FCI²⁷。此

化合物在2-6 μM 之濃度範圍內展現對細胞之生物效應²⁷且亦證實與來自正常組織之HSP90相比，對來自轉化細胞之HSP90的親和力為10-50倍高²⁷。將PU24FC1投與至人類乳房腫瘤異種移植模型中導致抗腫瘤活性，而無顯著毒性²⁷。一項最近研究已鑑別PU種類之8-芳基硫基、8-芳基硫氧基及8-芳基磺醯基腺嘌呤衍生物，其在細胞模型中展現改良水溶性及約50 nM效能，且在人類腫瘤異種移植模型中展現治療活性²⁸。

已鑑別其他非天然產物小分子HSP90抑制劑，包括2-胺基-喹唑啉-5-酮化合物(WO2006113498A2)、2-胺基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮化合物(WO2007041362A1)及喹唑啉-脞衍生物(WO2008142720A2)，其靶向HSP90以預防或治療細胞增生性疾病。此等分子具有合理效能及類藥性。

將由具有合理類藥性質之小分子所提供之臨床前概念驗證與用17-AAG實現的HSP90活性抑制方法之臨床概念驗證相結合，此舉已在工業中引發高度興趣以發展具有改良類藥性質之其他HSP90抑制劑，該等抑制劑可對罹患與異常蛋白質折疊相關之疾病病況的患者提供治療益處。

先前技術中提及下列出版物：

1. J.C. Young, V.R. Agashe, K. Siegers及F.U. Hartl, Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5 (2004), 第781-791頁。

2. S.D. Westerheide 及 R.I. Morimoto, Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation, *J. Biol. Chem.* **280** (2005), 第 33097-33100 頁。

3. L. Whitesell 及 S.L. Lindquist, HSP90 and the chaperoning of cancer, *Nat. Rev. Cancer* **5** (2005), 第 761-772 頁。

4. S.K. Calderwood, M.A. Khaleque, D.B. Sawyer 及 D.R. Ciocca, Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis, *Trends Biochem. Sci.* **31** (2006), 第 164-172 頁。

5. M.V. Powers 及 P. Workman, Targeting of multiple signaling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors, *Endocr. Relat. Cancer* **13** (增刊 1) (2006), 第 S125-S135 頁。

6. A.J. Macario 及 Conway de Macario, Sick chaperones, cellular stress, and disease, *N. Engl. J. Med.* **353** (2005), 第 1489-1501 頁。

7. J.M. Barral, S.A. Broadley, G. Schaffar 及 F.U. Hartl, Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases, *Semin. Cell Dev. Biol.* **15** (2004), 第 17-29 頁。

8. S. Sharp 及 P. Workman, Inhibitors of the HSP90 molecular chaperone: current status, *Adv. Cancer Res.* **95** (2006), 第 323-348 頁。

9. S. Pacey, U. Banerji, I. Judson及P. Workman, Hsp90 inhibitors in the clinic, Handbook Exp. Pharmacol. **172** (2006), 第331-358頁。

10. S.M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper及L.H. Pearl, Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin, J. Med. Chem. **42** (1999), 第260-266頁。

11. H.J. Kwon, M. Yoshida, K. Abe, S. Horinouchi及T. Beppu, Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotypes of src-transformed fibroblasts, Biosci. Biotechnol. Biochem. **56** (1992), 第538-539頁。

12. T.W. Schulte, S. Akinaga, T. Murakata, T. Agatsuma, S. Sugimoto, H. Nakano, Y.S. Lee, B.B. Simen, Y. Argon, S. Felts, D.O. Toft, L.M. Neckers 及 S.V. Sharma, Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, Mol. Endocrinol. **13** (1999), 第1435-1448頁。

13. Clarke, P.A., Powers, M. 及 Workman, P. (2006) Inhibition of the molecular chaperone heat shock protein 90 in cancer: consequences for the regulation of survival signaling and induction of cell death. In: Apoptosis and Cancer Therapy (Debatin, K.-M.及Fulda, S.編), 第933-959頁, Wiley-VCH, Weinheim, Germany。

14. C. Prodromou, S.M. Roe, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper 及 L.H. Pearl, Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, *Cell* **90** (1997), 第 65-75 頁。

15. J.G. Supko, R.L. Hickman, M.R. Grever 及 L. Malspeis, Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **36** (1995), 第 305-315 頁。

16. R.C. Schnur, M.L. Corman, R.J. Gallaschun, B.A. Cooper, M.F. Dee, J.L. Doty, M.L. Muzzi, J.D. Moyer, C.I. DiOrio 及 E.G. Barbacci, Inhibition of the oncogene product p185erbB-2 in vitro and in vivo by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives, *J. Med. Chem.* **38** (1995), 第 3806-3812 頁。

17. L.R. Kelland, S.Y. Sharp, P.M. Rogers, T.G. Myers 及 P. Workman, DT-Diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, *J. Natl. Cancer Inst.* **91** (1999), 第 1940-1949 頁。

18. U. Banerji, M. Walton, F. Raynaud, R. Grimshaw, L. Kelland, M. Valenti, I. Judson 及 P. Workman, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for the heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitor 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in human ovarian

cancer xenograft models, Clin. Cancer Res. **11** (2005), 第 7023-7032頁。

19. U. Banerji, A. O'Donnell, M. Scurr, S. Pacey, S. Stapleton, Y. Asad, L. Simmons, A. Maloney, F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman 及 I. Judson, Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced malignancies, J. Clin. Oncol. **23** (2005), 第 4152-4161頁。

20. W. Guo, P. Reigan, D. Siegel, J. Zirrolli, D. Gustafson 及 D. Ross, Formation of 17-allylamino-demethoxygeldanamycin (17-AAG) hydroquinone by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role of 17-AAG hydroquinone in heat shock protein 90 inhibition, Cancer Res. **65** (2005), 第 10006-10015頁。

21. J.R. Sydor, E. Normant, C.S. Pien, J.R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R.H. Pak, J.A. Ali, M.S. Dembski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M.A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D.S. Grayzel, J. Wright, J.A. Barrett, V.J. Palombella, J. Adams 及 J.K. Tong, Development of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **103** (2006), 第 17408-17413頁。

22. K.M. Cheung, T.P. Matthews, K. James, M.G. Rowlands, K.J. Boxall, S.Y. Sharp, A. Maloney, S.M. Roe, C. Prodromou, L.H. Pearl, G.W. Aherne, E. McDonald及P. Workman, The identification, synthesis, protein crystal structure and in vitro biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005), 第 3338-3343 頁。

23. S.Y. Sharp, K. Boxall, M. Rowlands, C. Prodromou, S.M. Roe, A. Maloney, M. Powers, P.A. Clarke, G. Box, S. Sanderson, L. Patterson, T.P. Matthews, K.M. Cheung, K. Ball, A. Hayes, F. Raynaud, R. Marais, L. Pearl, S. Eccles, W. Aherne, E. McDonald及P. Workman, In vitro biological characterization of a novel, synthetic diaryl pyrazole resorcinol class of heat shock Protein 90 inhibitors, *Cancer Res.* **67** (2007), 第 2206-2216 頁。

24. B.W. Dymock, X. Barril, P.A. Brough, J.E. Cansfield, A. Massey, E. McDonald, R.E. Hubbard, A. Surgenor, S.D. Roughley, P. Webb, P. Workman, L. Wright 及 M.J. Drysdale, Novel, potent small-molecule inhibitors of the molecular chaperone Hsp90 discovered through structure-based design, *J. Med. Chem.* **48** (2005), 第 4212-4215 頁。

25. S.Y. Sharp, C. Prodromou, K. Boxall, M.V. Powers, J.L. Holmes, G. Box, T.P. Matthews, K.M. Cheung, A.

Kalusa, K. James, A. Hayes, A. Hardcastle, B. Dymock, P.A. Brough, X. Barril, J.E. Cansfield, L. Wright, A. Surgenor, N. Foloppe, R.E. Hubbard, W. Aherne, L. Pearl, K. Jones, E. McDonald, F. Raynaud, S. Eccles, M. Drysdale 及 P. Workman, Inhibition of the heat shock protein 90 molecular chaperone in vitro and in vivo by novel, synthetic, potent resorcinylic pyrazole/isoxazole amide analogues, *Mol. Cancer Ther.* **6** (2007), 第1198-1211頁。

26. G. Chiosis, M.N. Timaul, B. Lucas, P.N. Munster, F.F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino 及 N. Rosen, A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, *Chem. Biol.* **8** (2001), 第289-299頁。

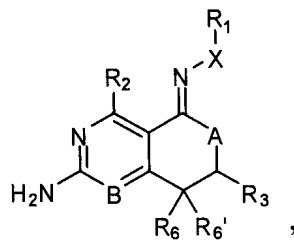
27. M. Vilenchik, D. Solit, A. Basso, H. Huez, B. Lucas, H. He, N. Rosen, C. Spampinato, P. Modrich 及 G. Chiosis, Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FC1, a specific inhibitor of tumor Hsp90, *Chem. Biol.* **11** (2004), 第787-797頁。

28. H. He, D. Zatorska, J. Kim, J. Aguirre, L. Llauger, Y. She, N. Wu, R.M. Immormino, D.T. Gewirth 及 G. Chiosis, Identification of potent water soluble purine-scaffold inhibitors of the heat shock protein 90, *J. Med. Chem.* **49** (2006), 第381-390頁。

【發明內容】

本發明係關於具有抑制HSP90之活性之化合物。本發明亦提供包含此等化合物之組合物、製造物件及套組。此外，本發明亦係關於製造本發明化合物之方法，以及適用於該等方法之中間物。

在一態樣中，本發明係關於具有下式之化合物：



或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中

A為NR₄或CR₅R₅；

B為CR₇或N；

X為O、NR₈或CR₉R₉；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基

(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羧氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₃係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烯基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷

基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R₄係由氫、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₅及R_{5'}係各自獨立地由氫、氟基、羰基、氧羰基、胺基、羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)

烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_6 及 $R_{6'}$ 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， $R_{6'}$ 不存在；

R_7 係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷

基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

其限制條件在於當A為CR₅R_{5'}，B為N，X為O時，R₁為經至少兩個羥基取代之(C₁₋₆)烷基。

在另一態樣中，本發明係關於包含本發明之HSP90抑制劑作為活性成分之醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可視情況包含0.001%-100%之一或多種本發明之抑制劑。此等醫藥組合物可藉由多種途徑投與或共投與，此等途徑包括(例如)經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳遞(例如藉由導管或支

架)、經皮下、脂肪內、關節內或鞘內。該等組合物亦可以緩釋劑型投與或共投與。

在另一態樣中，本發明係關於治療與HSP90相關之疾病病況之套組及其他製造物件。在一實施例中，該套組包含一種組合物，其包含至少一種本發明之HSP90抑制劑與說明書之組合。說明書可指示欲投與組合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明。該套組亦可包含包裝材料。包裝材料可包含用於容納組合物之容器。該套組亦可視情況包含其他組件，諸如用於投與組合物之注射器。該套組可包含呈單一或多劑量形式之組合物。

在另一態樣中，本發明係關於包含一種組合物之製造物件，該組合物包含至少一種本發明之HSP90抑制劑與包裝材料之組合。包裝材料可包含用於容納組合物之容器。該容器可視情況包含標籤，其指示欲投與組合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明。製造物件亦可視情況包含其他組件，諸如用於投與組合物之注射器。製造物件可包含呈單一或多劑量形式之組合物。

在另一態樣中，本發明係關於製備本發明之化合物、組合物、套組及製造物件之方法。例如，本文中提供多種合成流程以合成本發明化合物。

在另一態樣中，本發明係關於使用本發明之化合物、組合物、套組及製造物件之方法。

在一實施例中，使用該等化合物、組合物、套組及製造物件來抑制HSP90。

在另一實施例中，使用該該化合物、組合物、套組及製造物件來治療特定疾病病況，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性。

在另一實施例中，將一種化合物投與至受檢者，其中受檢者中之HSP90活性有所改變，較佳經降低。

在另一實施例中，將一種化合物之前藥投與至受檢者，該前藥在活體內轉化為該化合物，該化合物在活體內抑制HSP90。

在另一實施例中，提供一種抑制HSP90之方法，其包含使HSP90與本發明化合物接觸。

在另一實施例中，提供一種抑制HSP90之方法，其包含使本發明化合物存在於受檢者中以活體內抑制HSP90。

在另一實施例中，提供一種抑制HSP90之方法，其包含將第一化合物投與至受檢者，該化合物在活體內轉化為第二化合物，其中該第二化合物在活體內抑制HSP90。應注意，本發明化合物可為第一或第二化合物。

在另一實施例中，提供一種治療方法，其包含投與本發明化合物。

在另一實施例中，提供一種治療患者的已知由HSP90介導或已知由HSP90抑制劑治療之病狀之方法，其包含將治療有效量之本發明化合物投與至患者。

在另一實施例中，提供一種治療特定疾病病況之方法，

其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含：使本發明化合物以該疾病病況之治療有效量存在於受檢者中。

在另一實施例中，提供一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含：將第一化合物投與至受檢者，該化合物在活體內轉化為第二化合物，使得該第二化合物以該疾病病況之治療有效量存在於受檢者中。應注意，本發明化合物可為第一或第二化合物。

在另一實施例中，提供一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含：將本發明化合物投與至受檢者，使得該化合物以該疾病病況之治療有效量存在於受檢者中。

在另一實施例中，提供一種使用本發明化合物以製造用於治療已知由HSP90介導或已知由HSP90抑制劑治療之疾病病況之藥物之方法。

應注意，關於所有上述實施例，本發明意欲包含化合物之所有醫藥學上可接受之離子化形式(例如，鹽)及溶劑合物(例如，水合物)，而不考慮是否指定該等離子化形式及溶劑合物，因為此項技術中已熟知投與呈離子化或溶合形式之醫藥劑。亦應注意，除非指定特定立體化學，否則化合物之陳述意欲包含所有可能的立體異構物(例如對映異構物或非對映異構物，視對掌中心之數目而定)，而與該化合物以個別異構物或異構物混合物形式存在無關。此

外，除非另外指定，否則化合物之陳述意欲包含所有可能的共振形式及互變異構物。關於申請專利範圍，除非另外於特定技術方案中特定地指定，否則術語「包含下式之化合物」、「具有下式之化合物」及「下式之化合物」意欲包含該化合物及所有醫藥學上可接受之離子化形式及溶劑合物、所有可能的立體異構物及所有可能的共振形式及互變異構物。

應進一步注意，亦可投與前藥，其在活體內改變且成為本發明化合物。無論是否指定前藥傳遞，多種使用本發明化合物之方法意欲包含投與於活體內轉化為本發明化合物之前藥。亦應注意，某些本發明化合物可在抑制HSP90之前於活體內改變且因此本身可為另一化合物之前藥。另一化合物之該等前藥本身可能獨立地具有HSP90抑制活性，或本身可能無法獨立地具有HSP90抑制活性。

【實施方式】

定義

除非另外說明，否則用於本說明書及申請專利範圍中之以下術語應具有下列含義以達成本申請案之目的。

應注意，除非本文中另外清楚指出，否則如本說明書及附屬申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」應包括多個指示物。此外，標準化學術語之定義可見於參考文獻中，該等文獻包括 Carey 及 Sundberg 之「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第5版」，卷A(2007)及B(2007), Springer Science + Business Media, New York。另外，除

非另外指出，否則使用此項技術中之習知質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學方法。

當化學結構、特定言之基團中出現「*」時，其指示基團之連接點。

「脂環」意謂包含非芳環結構之部分。脂環部分可為飽和的，或因具有一個、兩個或兩個以上雙鍵或三鍵而為部分不飽和的。脂環部分亦可視情況包含雜原子，例如氮、氧及硫。氮原子可視情況經季胺化或氧化，且硫原子可視情況經氧化。脂環部分之實例包括(但不限於)具有(C₃₋₈)環之部分，例如環丙基、環己烷、環戊烷、環戊烯、環戊二烯、環己烷、環己烯、環己二烯、環庚烷、環庚烯、環庚二烯、環辛烷、環辛烯及環辛二烯。

「脂族」意謂特徵為具有組成碳原子之直鏈或支鏈排列之部分，且可為飽和的或因具有一個、兩個或兩個以上雙鍵或三鍵而為部分不飽和的。

「烯基」意謂直鏈或支鏈碳鏈，其含有至少一個碳-碳雙鍵(-CR=CR'-或-CR=CR'R''，其中R、R'及R''各自獨立為氫或其他取代基)。烯基之實例包括乙烯基、烯丙基、異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「烯基」可為(C₂₋₂₀)烯基、(C₂₋₁₅)烯基、(C₂₋₁₀)烯基、(C₂₋₅)烯基或(C₂₋₃)烯基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「烯基」可為(C₂)烯基、

(C₃)烯基或(C₄)烯基。

「伸烯基」意謂直鏈或支鏈二價碳鏈，其具有一或多個碳-碳雙鍵(-CR=CR'-，其中R及R'各自獨立為氫或其他取代基)。伸烯基之實例包括乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亞甲基-1,1-二基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「伸烯基」可為(C₂₋₂₀)伸烯基、(C₂₋₁₅)伸烯基、(C₂₋₁₀)伸烯基、(C₂₋₅)伸烯基或(C₂₋₃)伸烯基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「伸烯基」可為(C₂)伸烯基、(C₃)伸烯基或(C₄)伸烯基。

「烷氧基」意謂具有其他烷基取代基之氧部分。本發明之烷氧基可視情況經取代。

單獨表示之「烷基」意謂直鏈或支鏈、飽和或不飽和脂族基團，其具有碳原子鏈。通常使用(C_X)烷基及(C_{X-Y})烷基，其中X及Y指示鏈中碳原子之數目。例如，(C₁₋₆)烷基包括具有1至6個碳之鏈之烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基烯丙基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及其類似基團)。與另一基團一起表示之烷基(例如，如在芳基烷基、雜芳基烷基及其類似基團中)意謂具有所指示之原子數目的直鏈或支鏈、飽和或不飽和脂族二價基團，或當未指示原子時，其意謂鏈結(例如，(C₆₋₁₀)芳基(C₁₋₃)烷基包括苄基、苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、2-噻吩基甲基、2-吡啶基甲基及其類似基團)。在特定實施例

中，單獨或與另一基團一起表示之「烷基」可為(C₁₋₂₀)烷基、(C₁₋₁₅)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₅)烷基或(C₁₋₃)烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「烷基」可為(C₁)烷基、(C₂)烷基或(C₃)烷基。

除非另外指示，否則「伸烷基」意謂直鏈或支鏈、飽和或不飽和脂族二價基團。通常使用(C_X)伸烷基及(C_{X-Y})伸烷基，其中X及Y指示鏈中碳原子之數目。例如，(C₁₋₆)伸烷基包括亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、2-伸丁烯基(-CH₂CH=CHCH₂-)、2-甲基伸丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-)、伸戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「伸烷基」可為(C₁₋₂₀)伸烷基、(C₁₋₁₅)伸烷基、(C₁₋₁₀)伸烷基、(C₁₋₅)伸烷基或(C₁₋₃)伸烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「伸烷基」可為(C₁)伸烷基、(C₂)伸烷基或(C₃)伸烷基。

「亞烷基」意謂直鏈或支鏈、飽和或不飽和脂族基團，其藉由雙鍵連接至母體分子。通常使用(C_X)亞烷基及(C_{X-Y})亞烷基，其中X及Y指示鏈中碳原子之數目。例如，(C₁₋₆)亞烷基包括亞甲基(=CH₂)、亞乙基(=CHCH₃)、亞異丙基(=C(CH₃)₂)、亞丙基(=CHCH₂CH₃)、亞烯丙基(=CH-CH=CH₂)及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「亞烷基」可為(C₁₋₂₀)亞烷基、(C₁₋₁₅)亞烷基、(C₁₋₁₀)亞烷基、(C₁₋₅)亞烷基或(C₁₋₃)亞烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「亞烷基」可為(C₁)亞

烷基、(C₂)亞烷基或(C₃)亞烷基。

「炔基」意謂直鏈或支鏈碳鏈，其含有至少一個碳-碳三鍵(-C≡C-或-C≡CR，其中R為氫或其他取代基)。炔基之實例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「炔基」可為(C₂₋₂₀)炔基、(C₂₋₁₅)炔基、(C₂₋₁₀)炔基、(C₂₋₅)炔基或(C₂₋₃)炔基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「炔基」可為(C₂)炔基、(C₃)炔基或(C₄)炔基。

「伸炔基」意謂直鏈或支鏈二價碳鏈，其具有一或多個碳-碳三鍵(-CR≡CR'-，其中R及R'各自獨立為氫或其他取代基)。伸炔基之實例包括乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「伸炔基」可為(C₂₋₂₀)伸炔基、(C₂₋₁₅)伸炔基、(C₂₋₁₀)伸炔基、(C₂₋₅)伸炔基或(C₂₋₃)伸炔基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「伸炔基」可為(C₂)伸炔基、(C₃)伸炔基或(C₄)伸炔基。

「醯胺基」意謂基團-C(=O)-NR-、-C(=O)-NRR'、-NR-C(=O)-及/或-NR-C(=O)R'，其中每一R及R'獨立地為氫或其他取代基。

「胺基」意謂具有兩個其他取代基之氮部分，其中(例如)氫或碳原子係連接至氮。例如，代表性胺基包括-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH((C₁₋₁₀)烷基)、-N((C₁₋₁₀)烷基)₂、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-N(芳基)₂、-N(雜芳基)₂及其類似基團。兩個取代基與氮一起亦可視情況形成環。

除非另外指出，否則含有胺基部分之本發明化合物可包括其經保護衍生物。胺基部分之合適保護基包括乙醯基、第三丁氧羰基、苄氧羰基及其類似基團。

「動物」包括人類、非人類哺乳動物(例如，犬、貓、兔、牛、馬、綿羊、山羊、豬、鹿及其類似物)及非哺乳動物(例如，鳥及其類似物)。

「芳族」意謂其中組成原子構成不飽和環系統之部分，該環系統中之所有原子均為 sp^2 混成且 π 電子之總數等於 $4n+2$ 。芳環可使得環原子僅為碳原子或可包括碳及非碳原子(參見「雜芳基」)。

「芳基」意謂單環或多環組合，其中每一環為芳環或當與一或多個環稠合時形成芳環組合。若一或多個環原子不為碳(例如，N、S)，則芳基為雜芳基。通常使用 (C_X) 芳基及 (C_{X-Y}) 芳基，其中X及Y指示環中碳原子之數目。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「芳基」可為 (C_{3-14}) 芳基、 (C_{3-10}) 芳基、 (C_{3-7}) 芳基、 (C_{8-10}) 芳基或 (C_{5-7}) 芳基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「芳基」可為 (C_5) 芳基、 (C_6) 芳基、 (C_7) 芳基、 (C_8) 芳基、 (C_9) 芳基或 (C_{10}) 芳基。

「氮雜烷基」意謂如上文所定義之烷基，但形成烷基鏈之一或多個碳原子由經取代或未經取代之氮原子($-NR-$ 或 $-NRR'$ ，其中R及R'各自獨立為氫或其他取代基)置換。例如， (C_{1-10}) 氮雜烷基係指包含1至10個碳及一或多個氮原子之鏈。

「雙環烷基」意謂飽和或部分不飽和之稠合、螺或橋聯雙環組合。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雙環烷基」可為(C₄₋₁₅)雙環烷基、(C₄₋₁₀)雙環烷基、(C₆₋₁₀)雙環烷基或(C₈₋₁₀)雙環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雙環烷基」可為(C₈)雙環烷基、(C₉)雙環烷基或(C₁₀)雙環烷基。

「雙環芳基」意謂稠合、螺或橋聯雙環組合，其中構成該組合之至少一個環為芳環。通常使用(C_X)雙環芳基及(C_{X-Y})雙環芳基，其中X及Y指示雙環組合中直接連接至環之碳原子的數目。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雙環芳基」可為(C₄₋₁₅)雙環芳基、(C₄₋₁₀)雙環芳基、(C₆₋₁₀)雙環芳基或(C₈₋₁₀)雙環芳基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雙環烷基」可為(C₈)雙環芳基、(C₉)雙環芳基或(C₁₀)雙環芳基。

如本文所用之「橋聯環」係指將一環鍵結至另一環以形成具有雙環或多環結構之化合物，其中兩個環所共有之兩個環原子並未彼此直接結合。具有橋聯環之通用化合物之非排外性實例包括冰片、降莖烷、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷及其類似物。雙環系統之一或兩個環亦可包含雜原子。

「胺甲醯基」意謂基團-OC(O)NRR'，其中R及R'各自獨立為氫或其他取代基。

「碳環」意謂由碳原子組成之環。

「羰基」意謂基團-C(=O)-及/或-C(=O)R，其中R為氫或其他取代基。應注意，羰基可進一步經多種取代基取代，

以形成包括酸、鹼基鹵、醛、鹼胺、酯及酮之不同羰基。

「羰基」意謂基團 $-C(=O)-O-$ 及 / 或 $-C(=O)-OR$ ，其中 R 為氫或其他取代基。應注意，含有羰基部分之本發明化合物可包括其經保護衍生物，亦即，其中氧經保護基取代。羰基部分之合適保護基包括苄基、第三丁基及其類似基團。

「氰基」意謂基團 $-CN$ 。

「環烷基」意謂非芳族、飽和或部分不飽和、單環、雙環或多環組合。通常使用 (C_X) 環烷基及 (C_{X-Y}) 環烷基，其中 X 及 Y 指示環組合中碳原子之數目。例如， (C_{3-10}) 環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、2,5-環己二烯基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷-1-基、十氫萘基、側氧基環己基、二側氧基環己基、硫代環己基、2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「環烷基」可為 (C_{3-14}) 環烷基、 (C_{3-10}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{8-10}) 環烷基或 (C_{5-7}) 環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「環烷基」可為 (C_5) 環烷基、 (C_6) 環烷基、 (C_7) 環烷基、 (C_8) 環烷基、 (C_9) 環烷基或 (C_{10}) 環烷基。

「伸環烷基」意謂二價、飽和或部分不飽和、單環、雙環或多環組合。通常使用 (C_X) 伸環烷基及 (C_{X-Y}) 伸環烷基，其中 X 及 Y 指示環組合中碳原子之數目。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「伸環烷基」可為 (C_{3-14}) 伸環烷基、 (C_{3-10}) 伸環烷基、 (C_{3-7}) 伸環烷基、 (C_{8-10}) 伸環烷基或 (C_{5-7}) 伸環烷基。或者，單獨或與另一基團一

起表示之「伸環烷基」可為(C₅)伸環烷基、(C₆)伸環烷基、(C₇)伸環烷基、(C₈)伸環烷基、(C₉)伸環烷基或(C₁₀)伸環烷基。

「疾病」特定言之包括動物或其部位之任何不健康狀況，且包括可由應用於該動物之醫學或獸醫療法所引起或伴隨而來之不健康狀況，亦即該療法之「副作用」。

「EC₅₀」意謂促效劑之莫耳濃度，其產生該促效劑之50%的最大可能效應。促效劑之作用可為刺激或抑制。

如本文所用之「稠環」係指將一環鍵結至另一環以形成具有雙環結構之化合物，在該雙環結構中兩個環所共有之環原子直接彼此結合。通用稠環之非排外性實例包括十氫萘(decalin)、萘、蔥、菲、吲哚、呋喃、苯并呋喃、喹啉及其類似物。具有稠環系統之化合物可為飽和的、部分飽和的、碳環、雜環、芳族物、雜芳族物及其類似物。

「鹵基」意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

「雜烷基」意謂如本申請案所定義之烷基，其限制條件在於烷基鏈中之一或多個原子為雜原子或羰基。如本文所定義之「雜烷基」包括含有氧(參見「氧雜烷基」)、羰基(參見「側氧基烷基」)、硫(參見「硫代烷基」)及氮(參見「氮雜烷基」)之烷基鏈。通常使用雜(C_X)烷基及雜(C_{X-Y})烷基，其中X及Y指示鏈中碳原子之數目。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雜烷基」可為雜(C₁₋₂₀)烷基、雜(C₁₋₁₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₃)烷基或雜(C₁₋₂)烷基。或者，單獨或與另一基團一起

表示之「雜烷基」可為雜(C₁)烷基、雜(C₂)烷基或雜(C₃)烷基。

「雜芳基」意謂單環、雙環或多環芳族基團，其中至少一個環原子為雜原子且剩餘環原子為碳。單環雜芳基包括(但不限於)具有五或六個環原子之環狀芳族基團，其中至少一個環原子為雜原子且剩餘環原子為碳。氮原子可視情況經季胺化且硫原子可視情況經氧化。本發明之雜芳基包括(但不限於)自呋喃、咪唑、異噻唑、異噁唑、噁二唑、噁唑、1,2,3-噁二唑、吡咩、吡唑、噻咩、吡啶、嘧啶、吡咯啉、噻唑、1,3,4-噻二唑、三唑及四唑衍生之基團。

「雜芳基」亦包括(但不限於)雙環或三環，其中雜芳基環係稠合至一或兩個獨立地由芳基環、環烷基環、環烯基環及另一單環雜芳基或雜環烷基環組成之群中選出之環。此等雙環或三環雜芳基包括(但不限於)自苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、苯并咪唑、咪唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、吲哚、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹啉、異喹啉、酞咩、噁喹啉、噻啶、喹咩、吲哚、異吲哚、吲唑、吲哚啉、苯并噁唑、苯并吡唑、苯并噻唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,5-c]嘧啶、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吡咯并[3,2-c]吡啶、吡咯并[3,2-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡咯并[3,2-d]嘧啶、吡咯并[2,3-b]吡咩、吡唑并[1,5-a]吡啶、吡咯并[1,2-b]噻咩、吡

咯并[1,2-c]嘧啶、吡咯并[1,2-a]嘧啶、吡咯并[1,2-a]吡
 咩、三唑并[1,5-a]吡啶、喋啶、嘌呤、呋唑、吡啶、吩
 咩、噻吩、嘧啶、1,2-二氫吡咯并[3,2,1-hi]吡啶、
 吡啶并[1,2-a]吡啶及2(1H)-吡啶酮衍生之基團。
 雙環或三環雜芳基環可經由雜芳基本身或與其稠合之芳
 基、環烷基、環烯基或雜環烷基連接至母體分子。本發明
 之雜芳基可經取代或未經取代。在特定實施例中，單獨或
 與另一基團一起表示之「雜芳基」可為雜(C₁₋₁₃)芳基、雜
 (C₂₋₁₃)芳基、雜(C₂₋₆)芳基、雜(C₃₋₉)芳基或雜(C₅₋₉)芳基。
 或者，單獨或與另一基團一起表示之「雜芳基」可為雜
 (C₃)芳基、雜(C₄)芳基、雜(C₅)芳基、雜(C₆)芳基、雜(C₇)
 芳基、雜(C₈)芳基或雜(C₉)芳基。

「雜原子」係指非碳原子之原子。雜原子之特定實例包
 括(但不限於)氮、氧及硫。

「雜原子部分」包括所連接之原子不為碳之部分。雜原
 子部分之實例包括-NR-、-N⁺(O⁻)=、-O-、-S-或-S(O)₂-，
 其中R為氫或其他取代基。

「雜雙環烷基」意謂如本申請案所定義之雙環烷基，其
 限制條件在於環中之一或多個原子為雜原子。例如，如本
 申請案所用之雜(C₉₋₁₂)雙環烷基包括(但不限於)3-氮雜-雙
 環[4.1.0]庚-3-基、2-氮雜-雙環[3.1.0]己-2-基、3-氮雜-雙
 環[3.1.0]己-3-基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或
 與另一基團一起表示之「雜雙環烷基」可為雜(C₁₋₁₄)雙環
 烷基、雜(C₄₋₁₄)雙環烷基、雜(C₄₋₉)雙環烷基或雜(C₅₋₉)雙

環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雜雙環烷基」可為雜(C₅)雙環烷基、雜(C₆)雙環烷基、雜(C₇)雙環烷基、雜(C₈)雙環烷基或雜(C₉)雙環烷基。

「雜雙環芳基」意謂如本申請案所定義之雙環芳基，其限制條件在於環中之一或多個原子為雜原子。例如，如本申請案所用之雜(C₄₋₁₂)雙環芳基包括(但不限於)2-胺基-4-側氧基-3,4-二氫喋啶-6-基、四氫異喹啉基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雜雙環芳基」可為雜(C₁₋₁₄)雙環芳基、雜(C₄₋₁₄)雙環芳基、雜(C₄₋₉)雙環芳基或雜(C₅₋₉)雙環芳基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雜雙環芳基」可為雜(C₅)雙環芳基、雜(C₆)雙環芳基、雜(C₇)雙環芳基、雜(C₈)雙環芳基或雜(C₉)雙環芳基。

「雜環烷基」意謂如本申請案所定義之環烷基，其限制條件在於形成該環之一或多個原子為獨立地選自N、O或S之雜原子。雜環烷基之非排外性實例包括哌啶基、4-嗎啉基、4-哌啉基、吡咯啶基、全氫吡咯啶基(perhydropyrroliziny)l、1,4-二氫雜全氫化呋基、1,3-二呋烷基、1,4-二呋烷基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雜環烷基」可為雜(C₁₋₁₃)環烷基、雜(C₁₋₉)環烷基、雜(C₁₋₆)環烷基、雜(C₅₋₉)環烷基或雜(C₂₋₆)環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雜環烷基」可為雜(C₂)環烷基、雜(C₃)環烷基、雜(C₄)環烷基、雜(C₅)環烷基、雜(C₆)環烷基、雜(C₇)環烷基、雜(C₈)環烷基或雜(C₉)環烷基。

基。

「雜伸環烷基」意謂如本申請案所定義之伸環烷基，其限制條件在於一或多個環成員碳原子經雜原子置換。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雜伸環烷基」可為雜(C₁₋₁₃)伸環烷基、雜(C₁₋₉)伸環烷基、雜(C₁₋₆)伸環烷基、雜(C₅₋₉)伸環烷基或雜(C₂₋₆)伸環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雜伸環烷基」可為雜(C₂)伸環烷基、雜(C₃)伸環烷基、雜(C₄)伸環烷基、雜(C₅)伸環烷基、雜(C₆)伸環烷基、雜(C₇)伸環烷基、雜(C₈)伸環烷基或雜(C₉)伸環烷基。

「羥基」意謂基團-OH。

「IC₅₀」意謂抑制劑之莫耳濃度，其產生靶酶之50%抑制。

「亞胺基」意謂基團-CR(=NR')及/或-C(=NR')-，其中R及R'各自獨立地為氫或其他取代基。

「亞胺基酮衍生物」意謂包含部分-C(NR)-之衍生物，其中R為氫或其他取代基。

「異構物」意謂具有相同分子式、但原子鍵結性質或次序有所不同或空間原子排列有所不同之化合物。空間原子排列有所不同之異構物係稱為「立體異構物」。彼此並非鏡像之立體異構物係稱為「非對映異構物」，且為不重疊鏡像之立體異構物係稱為「對映異構物」或有時稱為「光學異構物」。鍵結至四個不同取代基之碳原子係稱為「對掌中心」。具有一個對掌中心之化合物具有兩種具有相

反對掌性之對映異構物形式。該兩種對映異構物形式之混合物係稱為「外消旋混合物」。具有超過一個對掌中心之化合物具有 2^{n-1} 個對映異構物對，其中 n 為對掌中心之數目。具有超過一個對掌中心之化合物可以個別非對映異構物形式或以非對映異構物之混合物形式存在，該混合物係稱為「非對映異構混合物」。當存在一個對掌中心時，立體異構物之特徵可為該對掌中心之絕對組態。絕對組態係指連接至對掌中心之取代基之空間排列。對映異構物之特徵在於其對掌中心之絕對組態且根據 Cahn、Ingold 及 Prelog 之 R-及 S-定序規則加以描述。立體化學命名規約、用於確定立體化學之方法及立體異構物之分離為此項技術中所熟知(例如，參見「Advanced Organic Chemistry」，第 5 版，March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 2001)。

「脫離基」意謂通常具有相關之合成有機化學含義之基團，亦即，在反應(例如，烷化)條件下可置換之原子或基團。脫離基之實例包括(但不限於)鹵基(例如，F、Cl、Br 及 I)、烷基(例如，甲基及乙基)及磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、乙烷磺醯氧基、苯磺醯氧基及甲苯磺醯氧基)、硫代甲基、噻吩基氧基、二鹵基磷醯氧基、四鹵基磷氧基、苄氧基、異丙氧基、乙醯氧基及其類似基團。

「連接子」係指將兩個部分連接在一起之二價基團。在兩個其他部分之間「提供 X 個原子分離之連接子」意謂直接連接兩個其他部分之原子鏈的長度為 X 個原子。當 X

以範圍形式(例如 X_1-X_2)給出時，則原子鏈之長度為至少 X_1 且不超過 X_2 。應瞭解，原子鏈可由原子之組合形成，該等原子包括(例如)碳、氮、硫及氧原子。此外，如價數允許，則每一原子可視情況結合一或多個取代基。此外，原子鏈可形成環之部分。因此，在一實施例中，在兩個其他部分(R及R')之間提供X個原子分離之部分可由 $R-(L)_x-R'$ 表示，其中每一L係獨立地選自由 $CR''R'''$ 、 NR'''' 、O、S、CO、CS、 $C=NR'''''$ 、SO、 SO_2 及其類似基團組成之群，其中 R'' 、 R''' 、 R'''' 及 R''''' 中之任何兩者或兩者以上均可合起來形成經取代或未經取代之環。

「硝基」意謂基團 $-NO_2$ 。

「氧雜烷基」意謂如上文所定義之烷基，但形成烷基鏈之一或多個碳原子經氧原子($-O-$ 或 $-OR$ ，其中R為氫或其他取代基)置換。例如，氧雜(C_{1-10})烷基係指包含1至10個碳及一或多個氧原子之鏈。

「側氧基烷基」意謂如上文所定義之烷基，但形成烷基鏈之一或多個碳原子經羰基($-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-R$ ，其中R為氫或其他取代基)置換。羰基可為醛、酮、酯、醯胺、酸或醯基鹵。例如，側氧基(C_{1-10})烷基係指包含1至10個碳原子及一或多個羰基之鏈。

「氧基」意謂基團 $-O-$ 或 $-OR$ ，其中R為氫或其他取代基。因此，應注意氧基可進一步經多種取代基取代以形成包括羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基或羰氧基之不同氧基。

「醫藥學上可接受」意謂適用於製備醫藥組合物者，其一般安全、無毒且既非生物學上所不欲、亦非其他學科所不欲，且包括獸醫用途以及人類醫藥用途可接受者。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂本發明化合物之鹽，其如上文所定義為醫藥學上可接受且具有所要藥理活性。該等鹽包括由諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之無機酸形成的酸加成鹽；或由諸如乙酸、丙酸、己酸、庚酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、*o*-(4-羥基苄醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、對氯苯磺酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基苯甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物之有機酸形成的酸加成鹽。

醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，當所存在之酸性質子能夠與無機或有機鹼反應時可形成該等鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基葡萄糖胺及其類似物。

「多環」包括雙環及多環。構成多環之個別環可為稠環、螺環或橋聯環。

「前藥」意謂可於活體內以代謝方式轉化為本發明之抑制劑之化合物。前藥本身可具有或亦可能不具有關於給定標靶蛋白之活性。例如，包含羥基之化合物可以酯形式投與，其藉由活體內水解轉化為羥基化合物。可於活體內轉化為羥基化合物之合適酯包括乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙-b-羥基苯甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙磺酸酯、二-對甲苯甲磺基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯、奎尼酸酯、胺基酸酯及其類似物。類似地，包含胺基之化合物可以鹽胺形式投與，其藉由活體內水解轉化為胺化合物。

「經保護衍生物」意謂其中一或多個反應性位點經保護基阻斷之抑制劑衍生物。經保護衍生物適用於製備抑制劑，或其本身可用作抑制劑。合適保護基之綜合清單可見於P.G.M. Wuts及T.W. Greene, *Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, John Wiley & Sons, Inc. 2007中。

「環」及「環組合」意謂碳環或雜環系統且包括芳族及非芳族系統。該系統可為單環、雙環或多環。此外，對於雙環及多環系統，構成多環之個別環可為稠環、螺環或橋聯環。

「受檢者」及「患者」包括人類、非人類哺乳動物(例如，犬、貓、兔、牛、馬、綿羊、山羊、豬、鹿及其類似

物)及非哺乳動物(例如，鳥及其類似物)。

「經取代或未經取代」意謂給定部分可由於可獲得價數而僅由氫取代基組成(未經取代)，或可由於可獲得價數而進一步包含給定部分之名稱未另外指定的一或多個非氫取代基(經取代)。例如，異丙基為經-CH₃取代之伸乙基部分之實例。一般而言，非氫取代基可為可結合指定經取代之給定部分的原子之任何取代基。取代基之實例包括(但不限於)醛、脂環、脂族、(C₁₋₁₀)烷基、伸烷基、亞烷基、醯胺、胺基、胺基烷基、芳族、芳基、雙環烷基、雙環芳基、胺甲醯基、碳環基、羧基、羰基、環烷基、伸環烷基、酯、鹵基、雜雙環烷基、雜伸環烷基、雜芳基、雜雙環芳基、雙環烷基、側氧基、羥基、亞胺基酮、酮、硝基、氧雜烷基及氧雜烷基部分，其中每一者亦可視情況經取代或未經取代。在一特定實施例中，取代基之實例包括(但不限於)氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氮雜烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、

(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基。此外，取代基本身視情況經其他取代基取代。在一特定實施例中，其他取代基之實例包括(但不限於)氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氮雜烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基。

「亞磺醯基」意謂基團-SO-及/或-SO-R，其中R為氫或其他取代基。應注意，亞磺醯基可進一步經多種取代基取代，以形成包括亞磺酸、亞磺醯胺、亞磺醯酯及亞磺之不同亞磺醯基。

「磺醯基」意謂基團-SO₂-及/或-SO₂-R，其中R為氫或其他取代基。應注意，磺醯基可進一步經多種取代基取代，以形成包括磺酸、磺醯胺、磺酸酯及磺之不同磺醯基。

「治療有效量」意謂當投與至動物以治療疾病時足以實

現疾病之該治療之量。

「硫基」表示以硫置換氧，且包括(但不限於)含-SR、-S-及=S之基團。

「硫代烷基」意謂如上文所定義之烷基，但形成烷基鏈之一或多個碳原子經硫原子(-S-或-S-R，其中R為氫或其他取代基)置換。例如，硫代(C₁₋₁₀)烷基係指包含1至10個碳及一或多個硫原子之鏈。

「硫羰基」意謂基團-C(=S)-及/或-C(=S)-R，其中R為氫或其他取代基。應注意，硫羰基可進一步經多種取代基取代以形成包括硫代酸、硫代醯胺、硫酯及硫酮之不同硫羰基。

「治療」意謂本發明化合物之任何投與，且包括：

(1) 預防動物發生疾病，該動物可能易感染該疾病但尚未經歷該疾病或尚未顯示該疾病之病理或症狀；

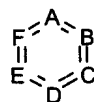
(2) 抑制正在經歷疾病或顯示疾病病理或症狀之動物之疾病(亦即，阻止病理及/或症狀的進一步發展)；或

(3) 改善正在經歷疾病或顯示疾病病理或症狀之動物之疾病(亦即，逆轉病理及/或症狀)。

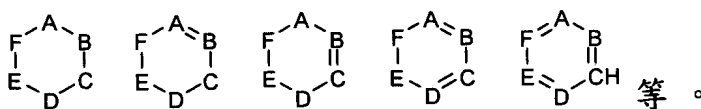
應注意，關於本文中所提供之所有定義，應以可能包括超出指定取代基的其他取代基之含義廣泛解釋該等定義。因此，C₁烷基指示存在一個碳原子，但並未指示碳原子上存在何種取代基。因此，(C₁)烷基包含甲基(亦即，-CH₃)以及-CRR'R''，其中R、R'及R''可各自獨立為氫或其他取代基，其中連接至碳之原子為雜原子或氫基。因此，例如

CF_3 、 CH_2OH 及 CH_2CN 均為(C_1)烷基。同樣，諸如烷基胺基及其類似基團之術語包含二烷基胺基及其類似基團。

具有以虛線鍵表示之分子式之化合物意欲包括如下文所例示及展示的視情況具有零、一或多個雙鍵之分子式：



代表



此外，構成本發明化合物之原子意欲包括該等原子之所有同位素形式。如本文所用之同位素包括具有相同原子數但具有不同質量數之原子。以一般實例說明且無限制，氫之同位素包括氕及氘，且碳之同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。

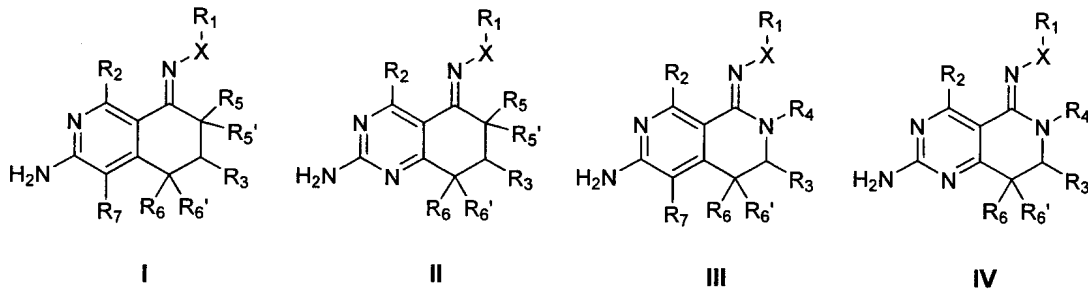
本發明之詳細描述

本發明係關於可用於抑制HSP90之化合物。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製造物件。此外，本發明係關於適用於製造該等化合物之方法及中間物。此外，本發明係關於使用該等化合物之方法。應注意，本發明化合物亦可具有對於同一蛋白質家族之其他成員之活性，且因此可用於處理與此等其他家族成員相關之疾病病況。

應注意，本發明化合物亦可具有對於其他HSP家族成員之抑制活性，且因此可用於處理與此等其他家族成員相關之疾病病況。

本發明化合物

在本發明之一態樣中，本發明係關於適用作HSP90抑制劑之化合物。在一實施例中，本發明之HSP90抑制劑具有由下列各式組成之群中選出的分子式：



或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中
X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R_2 係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羧氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_3 係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烯基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳

基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R₄係由氫、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₅及R_{5'}係各自獨立地由氫、氟基、羰基、氧羰基、胺基、羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者

經取代或未經取代；

R_6 及 R_6' 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， R_6' 不存在；

R_7 係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

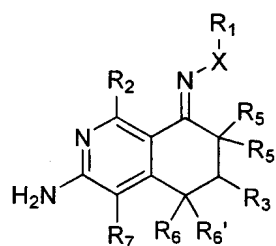
R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、

雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

其限制條件在於對於式II，當X為O時，R₁為經至少兩個羥基取代之(C₁₋₆)烷基。

在另一實施例中，本發明化合物係由下式或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽組成：



I ,

其中

X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷

基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取

代；

R_3 係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羧基、氧羧基、胺基羧基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烯基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羧基 (C_{1-10}) 烷基、硫羧基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R_5 及 R_5' 係各自獨立地由氫、氰基、羧基、氧羧基、胺基羧基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羧基 (C_{1-10}) 烷基、硫羧基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙

環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₆及R_{6'}係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為CR₅R₅時，R₆不存在；

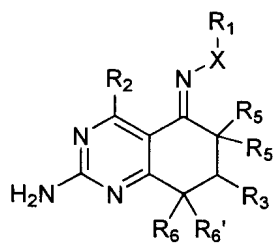
R₇係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₈係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環

烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一實施例中，本發明化合物係由下式或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽組成：



II ,

其中

X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺

基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_3 係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烯基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R_5 及 R_5 係各自獨立地由氫、氰基、羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者

經取代或未經取代；

R_6 及 R_6' 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， R_6 不存在；

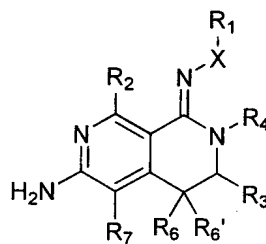
R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_9 及 R_9' 係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12})

雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

其限制條件在於當X為O時，R₁為經至少兩個羥基取代之(C₁₋₆)烷基。

在一實施例中，本發明化合物具有下式：



III ,

或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，其中X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環

烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羧氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₃係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烯基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)

芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R₄係由氫、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₆及R_{6'}係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙

環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， R_6 不存在；

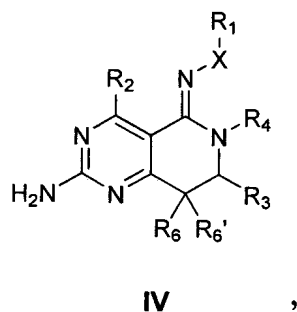
R_7 係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_9 及 $R_{9'}$ 係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12})

雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一實施例中，本發明化合物係由下式或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽組成：



其中

X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、

(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₃係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烯基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環

芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R₄係由氫、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

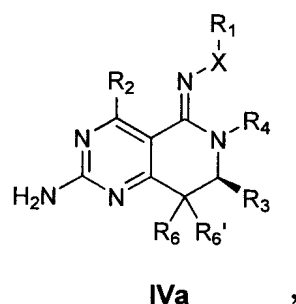
R₆及R_{6'}係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，

其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， R_6 不存在；

R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

R_9 及 R_{10} 係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一實施例中，本發明化合物係由下式或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽組成：



其中

X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)

烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₃係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烯基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R₄係由氫、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺

鹽胺基、磺鹽基、亞磺鹽基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

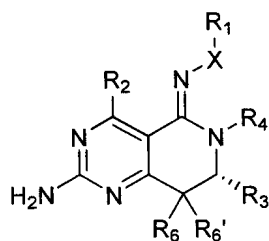
R_6 及 R_6' 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基、磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， R_6 不存在；

R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環

烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一實施例中，本發明化合物係由下式或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽組成：



IVb

其中

X為O、NR₈或CR₉R_{9'}；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺

基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_3 係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烯基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，且相鄰原子上之取代基可合起來形成經取代或未經取代之環；

R_4 係由氫、羰基、氧羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者

經取代或未經取代；

R_6 及 R_6' 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為 CR_5R_5 時， R_6 不存在；

R_8 係由氫、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

R_9 及 R_9' 係各自獨立地由氫、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12})

雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

X

在本發明化合物之上述實施例之一變體中，X為O。

在另一變體中，X為NR₈，其中R₈係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，X為NR₈，其中R₈係由氫、羥基烷基、烷基、胺基烷基及烷氧基烷基組成之群中選出。

在另一變體中，X為NR₈，其中R₈係由氫、羥基、(C₁₋₃)烷基及羥基(C₁₋₃)烷基組成之群中選出。

在另一變體中，X為NH。

在另一變體中，X為CR₉R₉，其中R₉及R₉係各自獨立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氧雜烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，X為CR₉R₉，其中R₉及R₉係各自獨立地

由氫、羥基、鹵基、 (C_{1-3}) 烷基、羥基 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、胺基、芳基及雜芳基組成之群中選出。

在另一變體中，X為 $CR_9R_{9'}$ ，其中 R_9 及 $R_{9'}$ 中之一者獨立地為氫。

在另一變體中，X為 CH_2 。

R_1

在本發明化合物之上述實施例及變體之一變體中， R_1 由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、烷氧基 (C_{1-6}) 烷基、胺基 (C_{1-6}) 烷基、亞胺基 (C_{1-6}) 烷基、羰基 (C_{1-6}) 烷基、磺醯基 (C_{1-6}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-6}) 烷基、羰胺基 (C_{1-6}) 烷基、硫羰基 (C_{1-6}) 烷基、羥基羰基 (C_{1-6}) 烷基、胺基羰基 (C_{1-6}) 烷基、胺基磺醯基 (C_{1-6}) 烷基、磺醯胺基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷基磺醯胺基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{3-5}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-6}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基及雜 (C_{1-5}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中， R_1 由氫、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、烷氧基 (C_{1-6}) 烷基、胺基 (C_{1-6}) 烷基、亞胺基 (C_{1-6}) 烷基、羰基 (C_{1-6}) 烷基、羰胺基 (C_{1-6}) 烷基、硫羰基 (C_{1-6}) 烷基、羥基羰基 (C_{1-6}) 烷基、胺基羰基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷基胺基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{3-5}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-6}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基及雜 (C_{1-5}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基

組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中， R_1 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、烷氧基 (C_{1-6}) 烷基、胺基 (C_{1-6}) 烷基、羰胺基 (C_{1-6}) 烷基、羥基羰基 (C_{1-6}) 烷基、胺基羰基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷基胺基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{3-5}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-6}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基及雜 (C_{1-5}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在本發明化合物之上述實施例及變體之一特定變體中， R_1 為 $-L-R_{45}$ ，其中：

L 不存在或為1至5個原子之連接子，其中 L 中之原子係各自獨立地由N、O及S組成之群中選出，且獨立地未經取代或經1-2個由硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、側氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、烷基羰胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、亞胺基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、芳基及雜芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代；或 L 之相鄰原子上的任何兩個取代基合起來形成3、4及5員環，每一環未經取代或經取代；且

R_{45} 係獨立地由氫、羥基、鹵基、 (C_{1-3}) 烷基、羥基 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、胺基、羰胺基、胺基羰基、羰基、羥基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基組成之群中選出，每一者未經取代或進一步經取代。

在一些變體中，L不存在。

在上述特定變體之一些變體中，L為1至5個原子之烷基或雜烷基，其中每一原子係獨立地由N及O組成之群中選出，且每一原子獨立地未經取代或經1-2個由羥基、側氧基、羰氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{4-6}) 芳氧基、雜 (C_{1-5}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、烷基羰胺基、 (C_{1-6}) 烷基胺基、亞胺基、 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、羰基 (C_{1-6}) 烷基、硫羰基 (C_{1-6}) 烷基、磺醯基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{3-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、雜芳基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基、雜 (C_{3-6}) 環烷基、芳基及雜芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代。

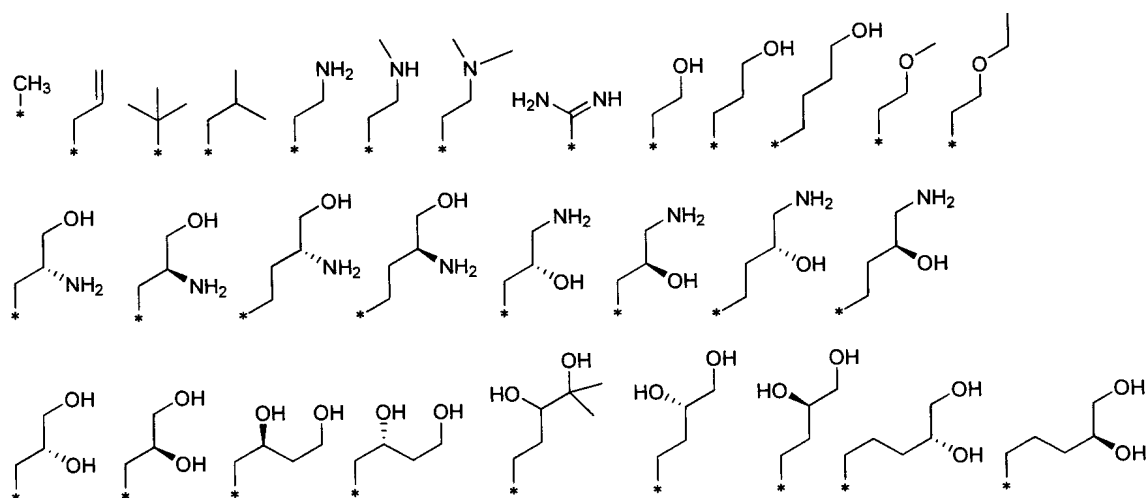
在其他變體中，L為 $(-CR_{46}R_{47-})_n$ ，其中n為1、2、3、4或5。在其他變體中，L為 $(-CR_{46}R_{47-})_5$ 。在其他變體中，L為 $(-CR_{46}R_{47-})_4$ 。在其他變體中，L為 $(-CR_{46}R_{47-})_3$ 。在其他變體中，L為 $(-CR_{46}R_{47-})_2$ 。在其他變體中，L為 $-(CR_{46}R_{47})-$ 。

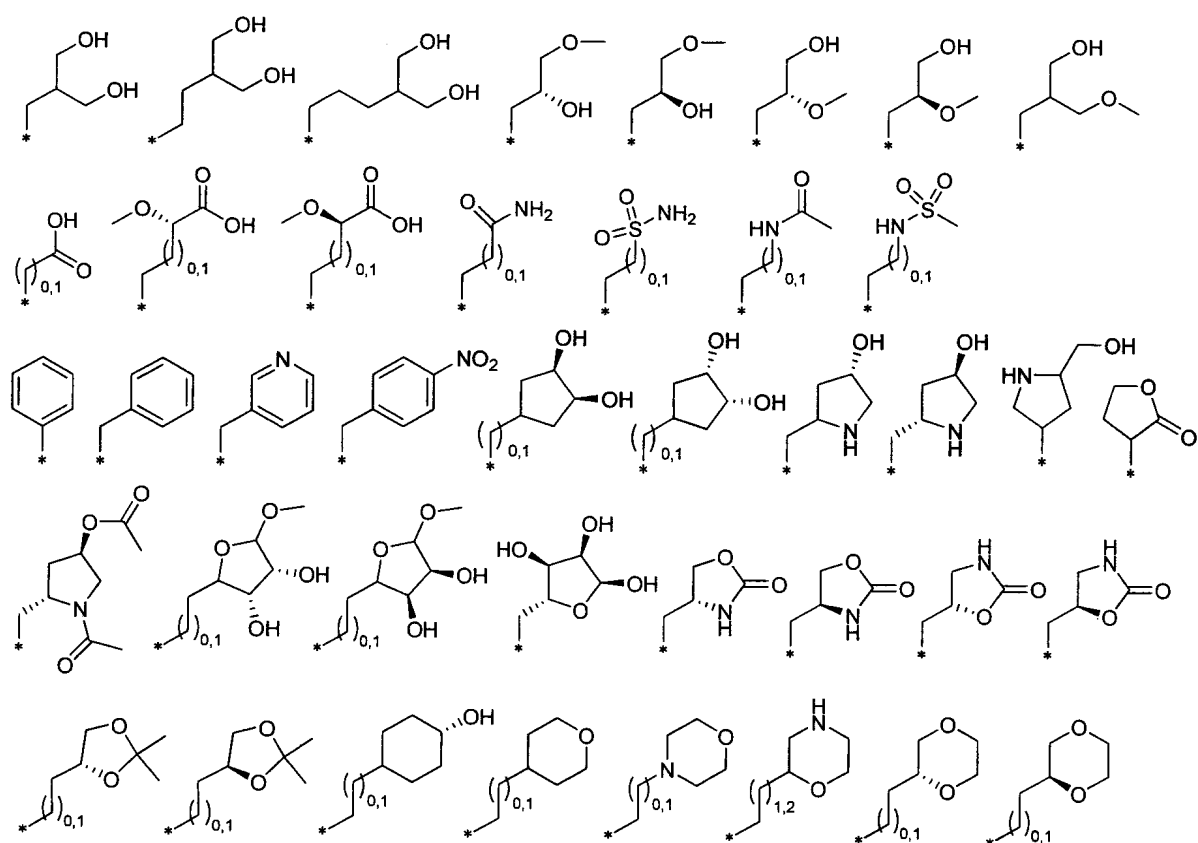
在L為 $(-CR_{46}R_{47-})_n$ 之上述變體中， R_{46} 及 R_{47} 係各自獨立地由氫、羥基、側氧基、羰氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{4-6}) 芳氧基、雜 (C_{1-5}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、烷基羰胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、亞胺基、 (C_{1-6}) 烷基、

雜(C₁₋₆)烷基、羥基(C₁₋₆)烷基、羰基(C₁₋₆)烷基、硫羰基(C₁₋₆)烷基、磺醯基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₆)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₃₋₆)環烷基(C₁₋₆)烷基、芳基(C₁₋₆)烷基、雜芳基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₆)環烷基、雜(C₃₋₆)環烷基、芳基及雜芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代。

在其他變體中，R₄₆及R₄₇係各自獨立地由氫、羥基、羥基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、側氧基、胺基、亞胺基、(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₅)芳基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₆)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基、雜(C₁₋₅)芳基、(C₃₋₆)環烷基及雜(C₁₋₅)環烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。在其他變體中，R₄₆及R₄₇係各自獨立地由氫、羥基、側氧基、(C₁₋₆)烷基、羥基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、胺基及胺基羰基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。在其他變體中，R₄₆及R₄₇均為氫。

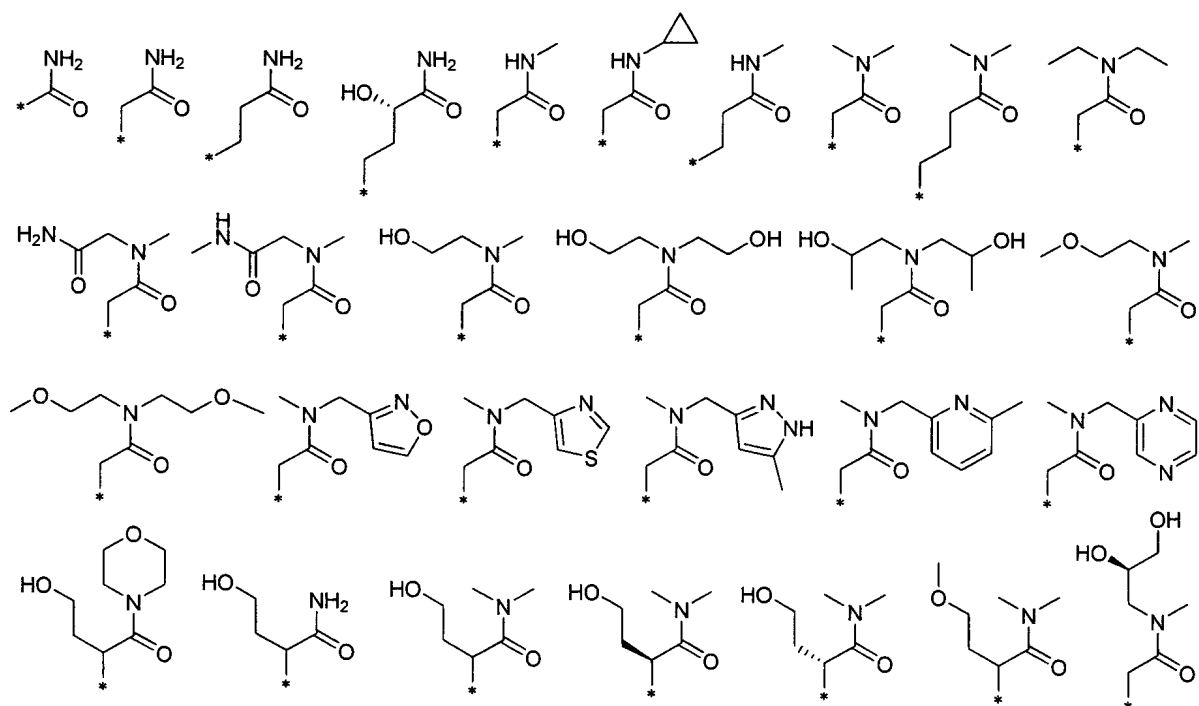
在上述實施例及變體之一變體中，R₁係由氫及

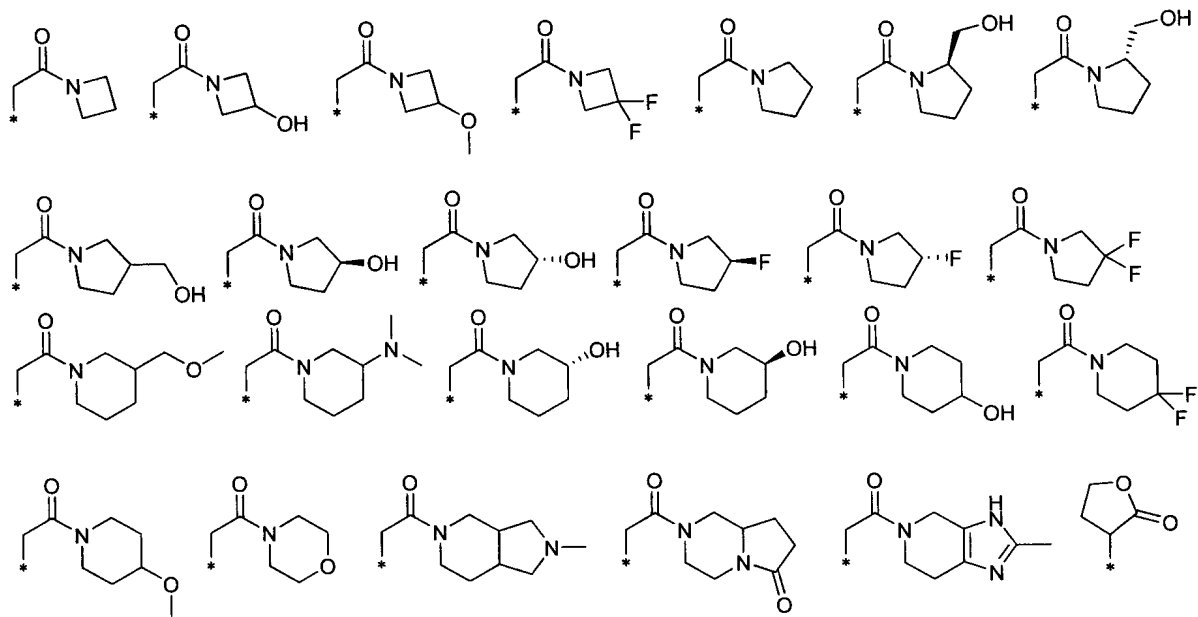




組成之群中選出。

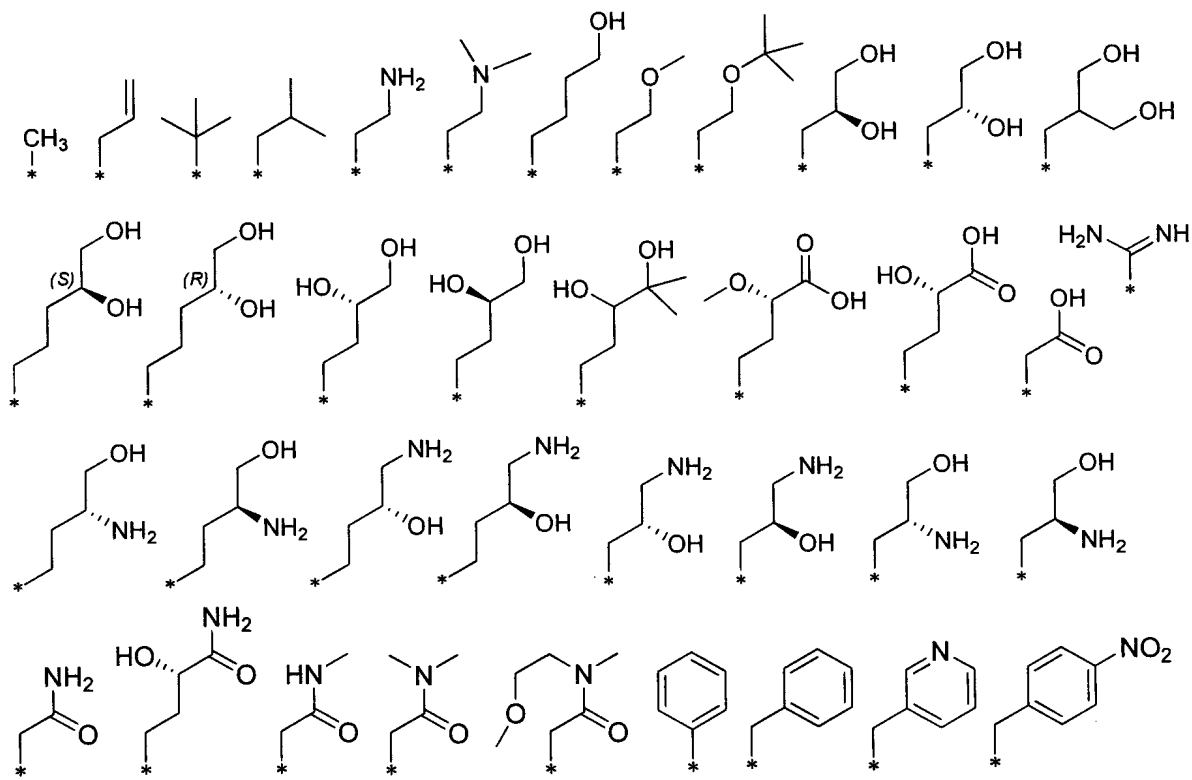
在另一變體中， R_1 係由氫、

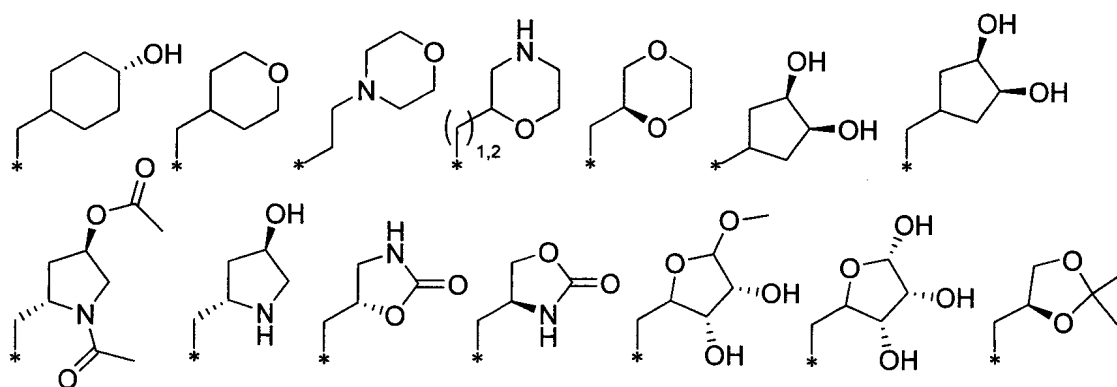




組成之群中選出。

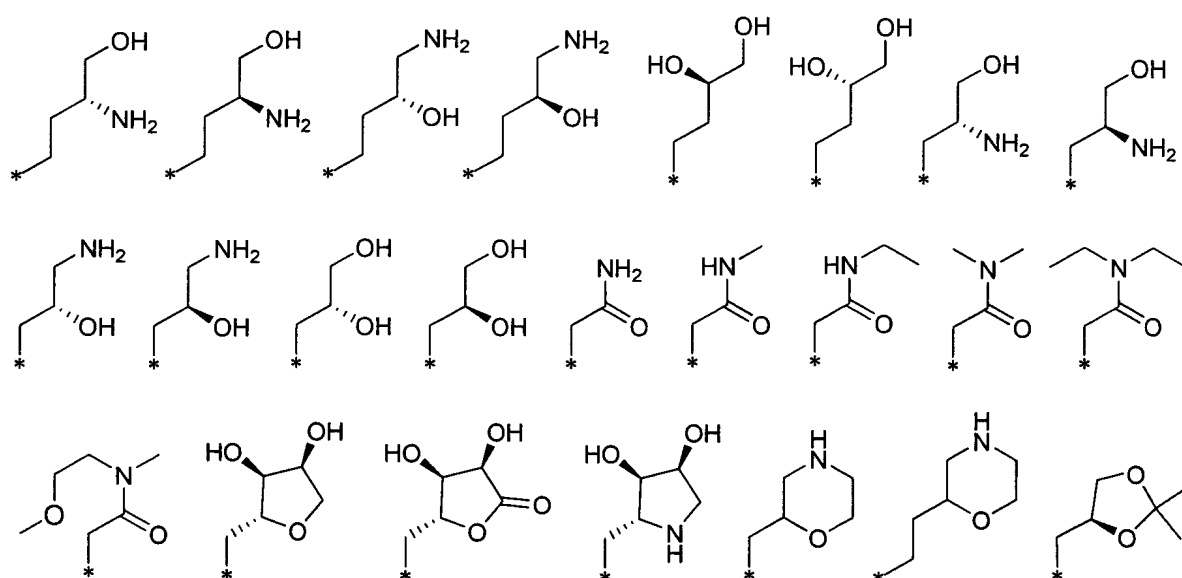
在另一變體中，R₁係由氫、





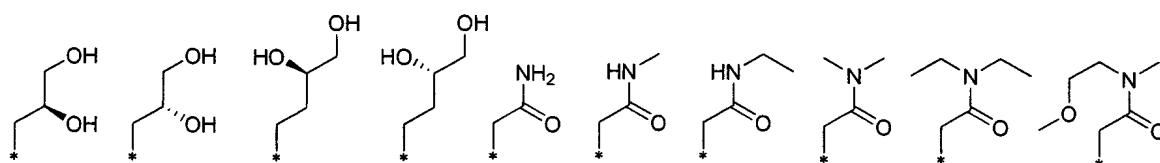
組成之群中選出。

在另一變體中， R_1 係由氫、

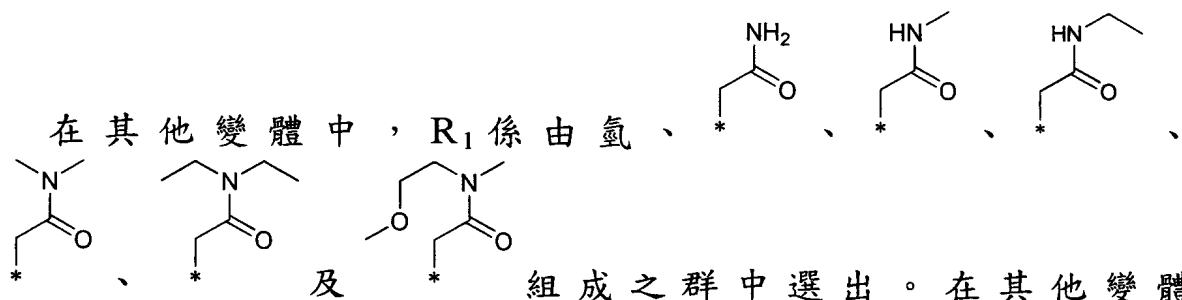


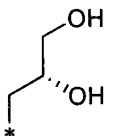
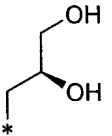
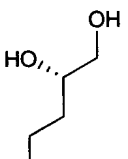
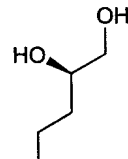
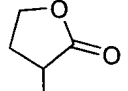
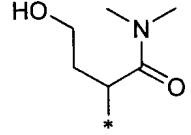
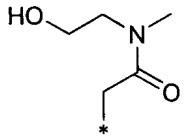
組成之群中選出。

在另一變體中， R_1 係由氫、



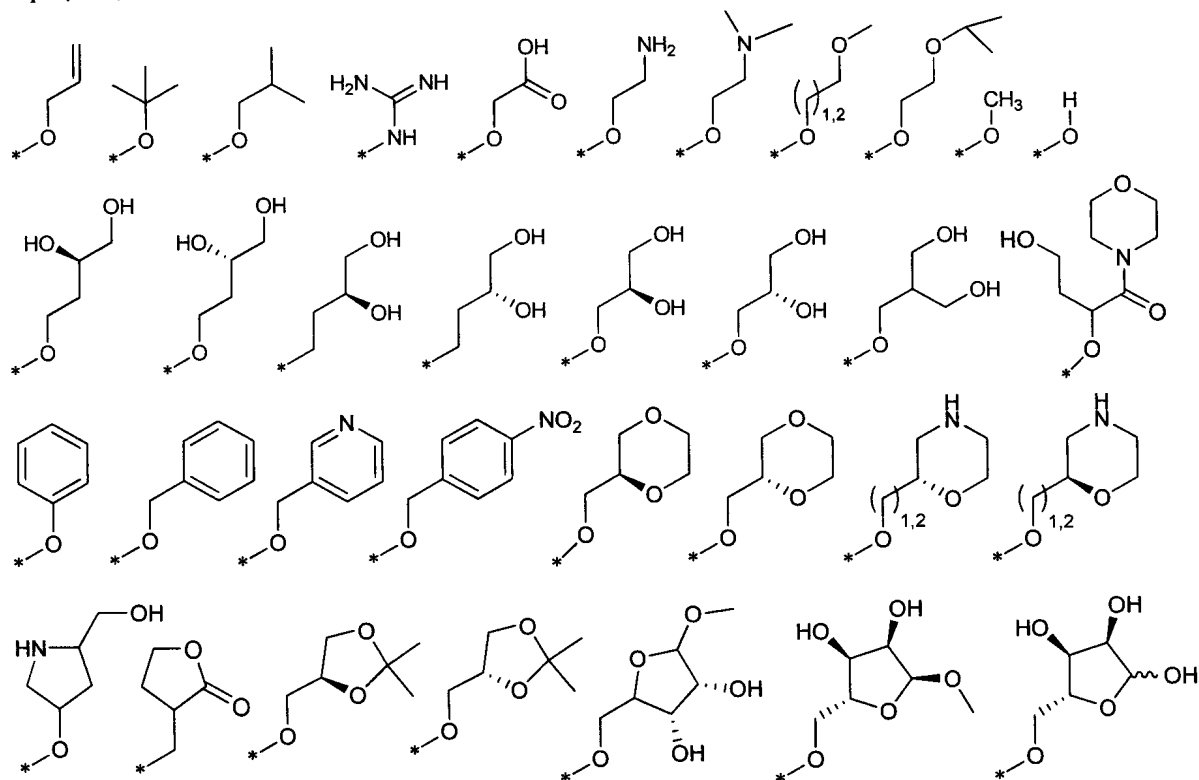
組成之群中選出。

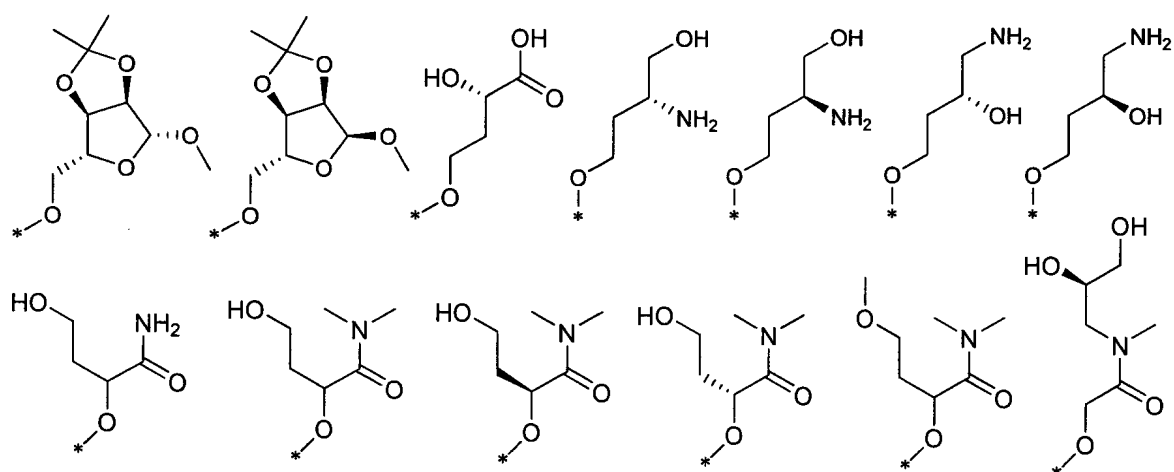


中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為 。在其他變體中， R_1 為氫。

X- R_1

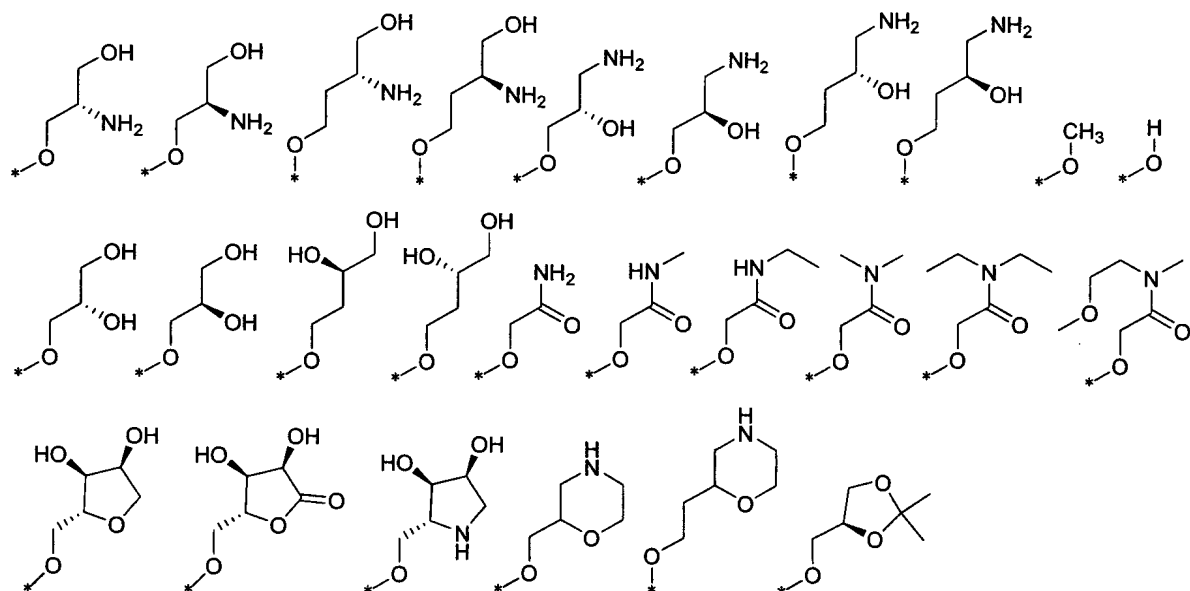
在本發明化合物之上述實施例及變體之一變體中，-X- R_1 係由





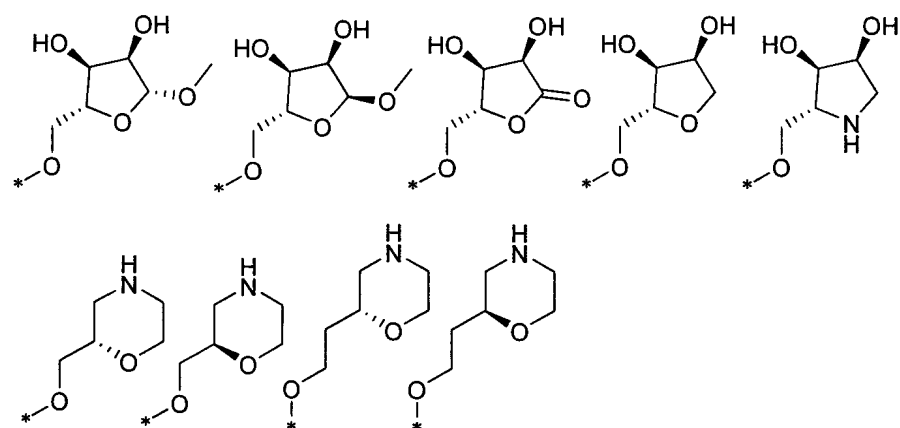
組成之群中選出。

在另一變體中， $-X-R_1$ 係由



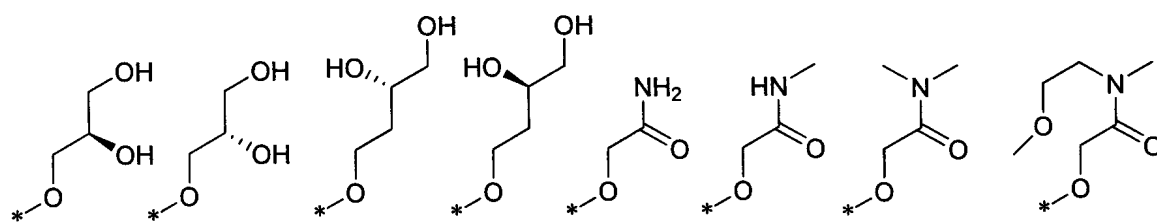
組成之群中選出。

在另一變體中， $-X-R_1$ 係由



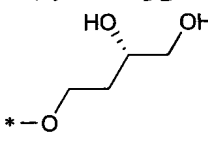
組成之群中選出。

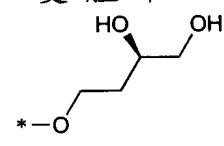
在另一變體中， $-X-R_1$ 係由羥基、甲氧基、

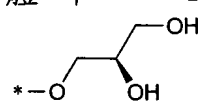
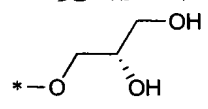


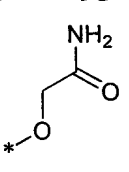
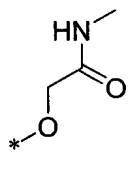
組成之群中選出。

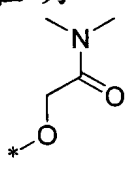
在另一變體中， $-X-R_1$ 為 $-OH$ 。在另一變體中， $-X-R_1$

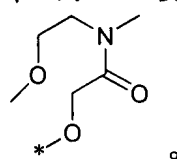
為 $-OCH_3$ 。在另一變體中， $-X-R_1$ 為 。在另一變

體中， $-X-R_1$ 為 。在另一變體中， $-X-R_1$ 為

。在另一變體中， $-X-R_1$ 為 。在另一變

體中， $-X-R_1$ 為 。在另一變體中， $-X-R_1$ 為 。

在另一變體中， $-X-R_1$ 為 。在另一變體中， $-X-R_1$ 為



R_2

在本發明化合物之實施例及變體之另一變體中， R_2 係由
 氫、鹵基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10})
 芳氧基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞
 磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、
 羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、

亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，R₂係由氫、羥基、鹵基、氰基、硫醇、(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₆)烷基硫醇、(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₆)烷基、芳基(C₁₋₆)烷基、雜芳基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基、(C₁₋₅)雜芳基、(C₁₋₆)環烷基及雜(C₁₋₅)環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中，R₂係由氫、羥基、鹵基、氰基、硫醇、(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₆)烷基硫醇、(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₆)烷基、芳基(C₁₋₆)烷基、雜芳基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基、(C₁₋₅)雜芳基、(C₁₋₆)環烷基及雜(C₁₋₅)環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中，R₂係由氫、羥基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、苄基及經取代苄基組成之群中選出，其中取代基係各自獨立地由甲氧基、鹵基、硝基、胺基及乙醯胺組成之群中選出。

在另一變體中，R₂係由氫、(C₁₋₆)烷基或鹵基(C₁₋₆)烷

基、氮雜(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中，R₂係由未經取代或經取代之(C₁₋₆)烷基組成之群中選出。

在另一變體中，R₂為氫。

在另一變體中，R₂為甲基。

R₄

在本發明化合物之上述實施例及變體之一變體中，當存在R₄時，其係由氫、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、羥基(C₁₋₆)烷基、胺基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₃₋₇)環烷基、(C₅₋₇)環烯基及雜(C₃₋₁₂)環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中，當存在R₄時，其係由氫、甲基、乙基、烯丙基、3-甲基丁基、異丁基、2-羥基乙基、3-胺基丙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、(2-甲基-2-嗎啉-4-基)丙基、吡啶-4-基甲基、四氫吡喃-4-基甲基、苄基、2,4-二甲氧基-苄基、3-氯-苄基、2-氯-苄基、2-氟-苄基、4-氟-苄基、3-三氟甲基-苄基、吡啶-2-基及-(CH₂)₃NHC(O)O-C(CH₃)₃組成之群中選出。

在另一變體中，當存在R₄時，其係由氫、未經取代(C₁₋₆)烷基及經取代(C₁₋₆)烷基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在R₄時，其係由甲基、乙基、烯丙

基、3-甲基-丁基及異丁基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在 R_4 時，其係由氫、苄基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、1-甲基-(4-甲氧基苯基)甲基、甲基、3-胺基丙基及2-甲基-2-嗎啉基丙基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在 R_4 時，其為氫。

R_5 及 R_5

在本發明化合物之實施例及變體之一變體中，當存在 R_5 及 R_5 時，其係各自獨立地由氫、鹵基、氰基、羰基、胺基、羧基、磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基及雜 (C_{1-10}) 烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，當存在 R_5 及 R_5 時，其係各自獨立地由氫、鹵素、 (C_{1-6}) 烷基、 $-OR_{42}$ 、 $-SR_{42}$ 、 $-N(R_{42})_2$ 、 $-OC(O)R_{42}$ 、 $-NR_{42}C(O)R_{42}$ 及 $-N(R_{42})S(O)_2R_{42}$ 組成之群中選出，其中 R_{42} 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{5-7}) 環烯基、芳基、雜芳基及 (C_{3-7}) 雜環烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，當存在 R_5 及 R_5 時，其係各自獨立地由氫、未經取代 (C_{1-6}) 烷基及經取代 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在 R_5 及 R_5 時，其為氫。

在另一變體中，當存在 R_5 及 R_5 時，其均為氫。

R_6

在本發明化合物之實施例及變體之一變體中，當存在 R_6

及 R_6 時，其係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基及雜 (C_{1-10}) 烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，當存在 R_6 及 R_6 時，其係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、 $-OR_{43}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-N(R_{43})_2$ 、 $-OC(O)R_{43}$ 、 $-NR_{43}C(O)R_{43}$ 及 $-N(R_{43})S(O)_2R_{43}$ 組成之群中選出，其中 R_{43} 係由氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{5-7}) 環烯基、芳基、雜芳基及 (C_{3-7}) 雜環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中，當存在 R_6 及 R_6 時，其係各自獨立地由氫、鹵素、未經取代或經取代 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在 R_6 及 R_6 時，其均為鹵素。

在另一變體中，當存在 R_6 及 R_6 時，其中一者為鹵素，且其中另一者為氫。

在另一變體中， R_6 及 R_6 定義之鹵素為氰基。

在其他變體中，當存在 R_6 及 R_6 時，其均為氫。

在其他變體中，當存在 R_6 時，其為氰基。在其他變體中，當存在 R_6 時，其為氰基。在另一變體中，當存在 R_6 時，其為氫。

R_7

在本發明化合物之實施例及變體之一變體中，當存在 R_7 時，其係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、

雜(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烷氧基及(C₁₋₁₀)烷氧基(C₁₋₁₀)烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

在另一變體中，當存在R₇時，其係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基及(C₁₋₁₀)氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，當存在R₇時，其係由氫、氰基、烷氧基、羥基烷基、烷基、胺基烷基及烷氧基烷基組成之群中選出。

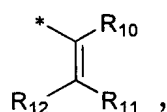
在另一變體中，當存在R₇時，其為氫。

R₃

在本發明化合物之上述實施例及變體之一變體中，R₃係由氫、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烯基、(C₃₋₁₅)環烷基、雜(C₁₋₁₄)環烷基環烯基、(C₄₋₁₅)芳基及雜(C₁₋₁₄)芳基組成之群中選出，每一者未經取代或經1-4個取代基取代，各取代基係獨立地由氫、鹵基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)

烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)
 烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、
 雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙
 環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，每一者未經
 取代或經1-3個取代基取代，或相鄰原子上之取代基可合
 起來形成經取代或未經取代之環。

在另一變體中，R₃具有下式：



其中

R₁₀及R₁₁係各自獨立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷
 基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)
 烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)
 環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)
 烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)
 烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、
 雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙
 環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，每一者經取
 代或未經取代，或R₁₀及R₁₁合起來形成環C，該環係由單
 環、雙環、飽和、不飽和、芳族、碳環基及雜環基組成之
 群中選出，每一者未經取代或經1-3個取代基取代，各取
 代基係獨立地由羥基、硝基、鹵基、氰基、硫基、氧基、
 羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰
 基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基

磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，每一者經取代或未經取代；且

R₁₂係由(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基、雜(C₄₋₁₂)雙環芳基、(C₃₋₁₂)環烷基及雜(C₂₋₁₁)環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，各取代基係獨立地由羥基、鹵基、硝基、氰基、硫基、烷硫基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₁₋₁₀)鹵烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、胺基、醯胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、亞胺基、烷氧基烷基、烷氧羰基烷基、芳氧基烷基、雜芳基烷基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環

芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；或R₁₂上之該1-3個取代基中的一者及該環C上之該1-3個取代基中的一者合起來形成六或七員飽和環、不飽和環或芳環，該環未經取代或經1-4個取代基取代。

在另一變體中，當存在R₁₀時，其係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基及雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，當存在R₁₀時，其係由氫、鹵基、未經取代或經取代烷基及未經取代或經取代雜烷基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在R₁₀時，其係由氫、鹵基、未經取代或經取代烷基組成之群中選出。

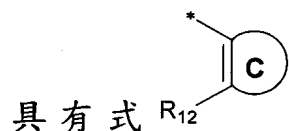
在一變體中，當存在R₁₁時，其係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基及雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基組成之群中選出，每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，當存在R₁₁時，其係由氫、鹵基、烷基及雜烷基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在 R_{11} 時，其為甲基。

R_{10} 及 R_{11} 合起來形成環

在 R_3 之一特定變體(其中 R_{10} 及 R_{11} 合起來形成環C)中， R_3



具有式 R_{12} ，其中環C係由 (C_{4-12}) 芳基、 (C_{1-11}) 雜芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{1-11}) 環烷基組成之群中選出，每一其未經取代或經該1-3個取代基取代，各取代基係獨立地由羥基、硝基、鹵基、氰基、硫基、氧基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在另一變體中，環C係由芳基、雜環基、雜芳基、 (C_{3-7}) 環烷基及 (C_{5-7}) 環烯基組成之群中選出，其中每一者經1-3個取代基取代。在一些變體中，芳基、雜環基、雜芳基、 (C_{3-7}) 環烷基及 (C_{5-7}) 環烯基係由吡咯基、苯基、吡啶基、

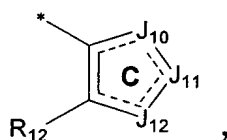
吡咭基、嘮咭基、嗒咭基、吡唑基、咪唑基、三唑基、呋
咭基、呋二唑、噻二唑、呋喃基、喹咭基、異喹咭基、異
呋唑基、呋唑基、噻唑基、嗎咭基、哌咭基、吡咯咭基、
噻吩基、環己基、環戊基、環己烯基及環戊烯基組成之群
中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，各
取代基係由鹵基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵烷
基及鹵烷氧基組成之群中選出。

在另一變體中，環C係由(C₄₋₆)芳基或(C₁₋₅)雜芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代。在一變體中，芳基或雜芳基係由苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基及噁吩基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代。

在上述實施例及變體中，環C上之1-3個取代基在某些變體中係獨立地由羥基、硝基、鹵基、氰基、硫基、氧基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙

環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。在一些其他變體中，該1-3個取代基係各自獨立地由經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基組成之群中選出。在一些其他變體中，環C上之1-3個取代基中的至少一者係由氟基、甲基及甲氧基組成之群中選出。在其他變體中，環C上之1-3個取代基係各自獨立地由鹵基組成之群中選出。在其他變體中，取代基為氟基。在其他變體中，取代基為甲基。在其他變體中，取代基為甲氧基。

在一特定變體中，R₃具有下式：



其中

J₁₀係由O、S、NR₂₆及CR₂₇R_{27'}組成之群中選出，

J₁₁係由O、S、NR₂₈及CR₂₉R_{29'}組成之群中選出，

J₁₂係由O、S、NR₃₀及CR₃₁R_{31'}組成之群中選出，

其中

R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜

(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時，R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨立地不存在，且

R₂₇、R_{27'}、R₂₉、R_{29'}、R₃₁及R_{31'}係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時，R_{27'}、R_{29'}、R_{31'}係各自獨立地不存在。

在環C的上述變體之一變體中，R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨

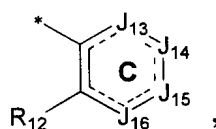
立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基及雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮形成雙鍵之部分時，R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨立地不存在；且R₂₇、R_{27'}、R₂₉、R_{29'}、R₃₁及R_{31'}係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時，R_{27'}、R_{29'}、R_{31'}係各自獨立地不存在。

在環C的上述實施例之另一變體中，R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基胺基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基及氮雜(C₁₋₁₀)烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時，R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨

立地不存在；且 R_{27} 、 $R_{27'}$ 、 R_{29} 、 $R_{29'}$ 、 R_{31} 及 $R_{31'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基及 (C_{1-10}) 氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{27'}$ 、 $R_{29'}$ 、 $R_{31'}$ 係各自獨立地不存在。

在另一變體中， R_{26} 、 R_{28} 及 R_{30} 係各自獨立地由氫、 (C_{1-6}) 烷基胺基、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、羰基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{26} 、 R_{28} 及 R_{30} 係各自獨立地不存在；且 R_{27} 、 $R_{27'}$ 、 R_{29} 、 $R_{29'}$ 、 R_{31} 及 $R_{31'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基、羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{27'}$ 、 $R_{29'}$ 、 $R_{31'}$ 係各自獨立地不存在。

在另一特定變體中， R_3 具有下式：



其中

J_{13} 係由 O、S、 NR_{32} 及 $CR_{33}R_{33'}$ 組成之群中選出，

J_{14} 係由O、S、 NR_{34} 及 $CR_{35}R_{35'}$ 組成之群中選出，

J_{15} 係由O、S、 NR_{36} 及 $CR_{37}R_{37'}$ 組成之群中選出，

J_{16} 係由O、S、 NR_{38} 及 $CR_{39}R_{39'}$ 組成之群中選出，

其中

R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地由氫、氧基、羥基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地不存在，且

R_{33} 、 $R_{33'}$ 、 R_{35} 、 $R_{35'}$ 、 R_{37} 、 $R_{37'}$ 、 R_{38} 及 $R_{38'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、

雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時，R_{33'}、R_{35'}、R_{37'}及R_{39'}係各自獨立地不存在，且

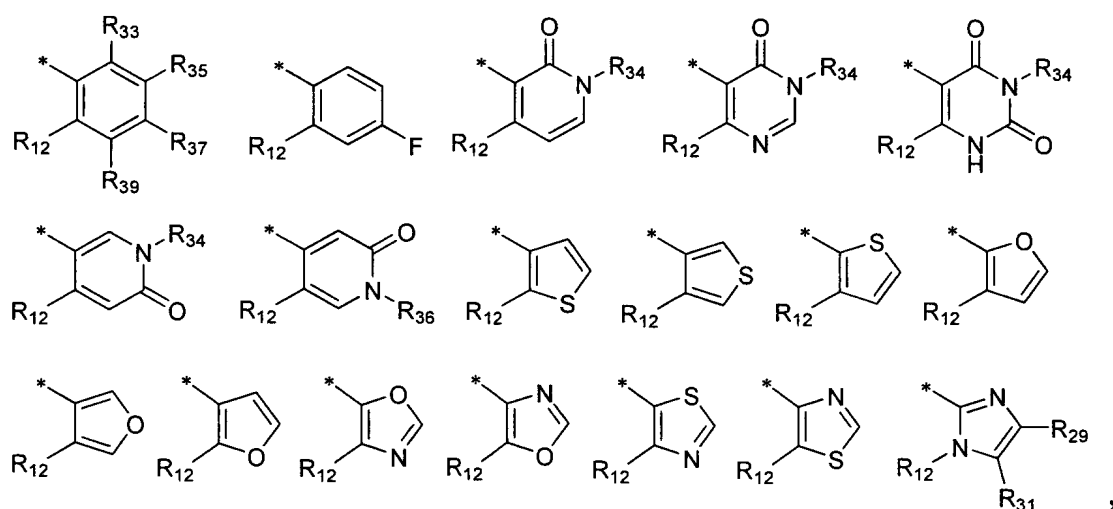
R₁₂係如先前所定義。

在環C的上述實施例之一變體中，R₃₂、R₃₄、R₃₆及R₃₈係各自獨立地由氫、氧基、羥基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時，R₃₂、R₃₄、R₃₆及R₃₈係各自獨立地不存在，且R₃₃、R_{33'}、R₃₅、R_{35'}、R₃₇、R_{37'}、R₃₉及R_{39'}係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時，R_{33'}、R_{35'}、R_{37'}及R_{39'}係各自

獨立地不存在。

在另一變體中， R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地由氫、氧基、羥基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地不存在，且 R_{33} 、 $R_{33'}$ 、 R_{35} 、 $R_{35'}$ 、 R_{37} 、 $R_{37'}$ 、 R_{39} 及 $R_{39'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、氧基、羥基、羧氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基羧基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羧基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{33'}$ 、 $R_{35'}$ 、 $R_{37'}$ 及 $R_{39'}$ 係各自獨立地不存在。

在另一變體中， R_3 係由下列各物組成之群中選出：



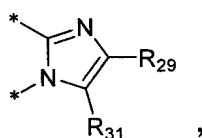
其中

R_{29} 及 R_{31} 係各自獨立地由氫、鹵基、氰基、羥基、羧氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、胺基

羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 及 R_{39} 係各自獨立地由氫、鹵基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 烷基組成之群中選出；且 R_{34} 及 R_{36} 係各自獨立地由烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基及羥基 (C_{1-10}) 烷基組成之群中選出。

在另一變體中，其中 R_3 具有下式：



其中

R_{29} 及 R_{31} 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、硝基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、胺基或經取代胺基、芳基、雜芳基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{5-7}) 環烯基、 (C_{3-7}) 雜環烷基、 $-OR_{40}$ 、 $-SR_{40}$ 、 $-C(O)R_{40}$ 、 $-C(O)OR_{40}$ 、 $-C(O)N(R_{40})_2$ 、 $-S(O)R_{40}$ 、 $-S(O)_2R_{40}$ 、 $-S(O)_2N(R_{40})_2$ 、 $-OC(O)R_{40}$ 、 $-NR_{40}C(O)R_{40}$ 及 $-N(R_{40})S(O)_2R_{40}$ 組成之群中選出；

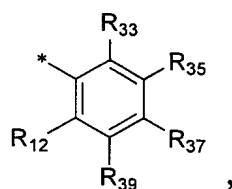
其中

R_{40} 係由甲基、乙基、異丙基、環戊基、環己基、未經取代或經取代苯基、未經取代或經取代噻唑基、未經取代或經取代吡啶基、未經取代或經取代吡嗪基及未經取代或經取代嘧啶基、2-胺基乙基、2-哌嗪基乙

基、2-吡啶基乙基、2-嗎啉基乙基及2-吡 (N-甲基吡啶基)乙基組成之群中選出。

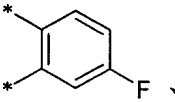
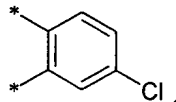
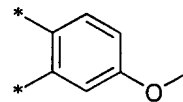
在上述變體之一變體中， R_{40} 係由甲基、乙基、異丙基、環戊基及2-氨基乙基組成之群中選出。在另一變體中， R_{40} 為甲基。在另一變體中， R_{40} 為乙基。在另一變體中， R_{40} 為異丙基。在另一變體中， R_{40} 為環戊基。在另一變體中， R_{40} 為2-氨基乙基。

在另一變體中， R_3 具有下式：



其中

R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 及 R_{39} 係各自獨立地由氫、烷基、烷氧基、鹵基、未經取代或經取代芳基及經取代雜芳基組成之群中選出。

在另一變體中， R_3 係由 、及 組成之群中選出。

R_{12}

在本發明之上述實施例及變體中， R_{12} 在一些變體中係由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代。在其他變體中， R_{12} 係由呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻

唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、嘌呤基、茶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、噁喹啉基、噻啶基、噻啶基、吡啶酮及嘧啶酮組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代。

在上述實施例及變體之一些變體中， R_{12} 之1-3個取代基係各自獨立地由鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、側氧基、羥基、羧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羧基、氧羧基、胺基羧基、胺基、醯胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羧基 (C_{1-10}) 烷基、硫羧基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代。

在其他變體中， R_{12} 上之1-3個取代基係各自獨立地由鹵基、氰基、氧基、側氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羧基、胺基、醯胺基、磺醯基、 (C_{1-6}) 烷

基、磺醯基(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基(C_{1-5})烷基、雜(C_{3-12})環烷基(C_{1-10})烷基、芳基(C_{1-10})烷基、雜(C_{1-10})芳基(C_{1-5})烷基、雜(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基、雜(C_{3-12})環烷基、(C_{4-12})芳基及雜(C_{1-10})芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

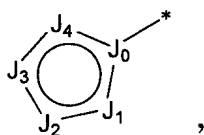
在其他變體中， R_{12} 上之1-3個取代基係各自獨立地由鹵基、氰基、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基、胺基、乙醯胺基、羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。在其他變體中， R_{12} 上之1-3個取代基係各自獨立地由氰基、二氰基、氯基、溴基、氟基、胺基、甲基胺基、乙基胺基二甲基胺基、羥基乙基胺基、甲基、乙基、乙炔基、三氟甲基、胺基甲基、甲氧基、乙氧基、二甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、三氟甲氧基、苯氧基、乙醯胺基、乙氧基乙醯胺基、乙醯基、經取代甲氧基羰基、乙氧基胺基羰基、甲烷磺醯胺基、4-三氟甲氧基苯氧基甲基、3-三氟甲氧基苯氧基甲基及異噻唑烷1,1二氧化物組成之群中選出。在其他變體中， R_{12} 上之1-3個取代基係各自獨立地由氟基、氯基、甲氧基、乙氧基及胺基組成之群中選出。在其他變體中， R_{12} 上之1-3個取代基係各自獨立地由氟基、氯基、甲氧基、乙氧基及胺基組成之群中選出。

在另一變體中， R_{12} 係由(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-2-基、1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基、2,3-二氟-苯基、

2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、
 2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯
 基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、2-乙醯胺基苯基、2-胺基羧基
 苯基、2-胺基-嘧啶-5-基、2-氯-4-甲氧基-嘧啶-5-基、2-
 氯-5-氟-吡啶-3-基、2-氯-苯基、2-氯-吡啶-3-基、2-氯-吡
 啶-4-基、2-二氟-3-甲氧基苯基、2-乙基-苯基、2-乙氧基-
 噻唑-4-基、2-氟-3-甲氧基-苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-
 4-甲基-苯基、2-氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-
 氟苯基、2-氟-吡啶-3-基、2-羥基甲基-3-甲氧基苯基、
 2-羥基甲基苯基、2-異喹啉-4-基、2-甲氧基-5-三氟甲基-
 苯基、2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-吡啶-3-基、2-甲氧基-嘧
 啶-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-甲基-苯基、2-甲基-吡
 啶-3-基、2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2-苯氧基苯基、
 2-吡啶-3-基、2-嘧啶-5-基、2-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲
 氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲基-異噁唑-4-
 基、3,6-二甲基-吡啶-2-基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基羧基
 苯基、3-溴-苯基、3-氯-吡啶-2-基、3-氟基苯基、3-二甲
 基胺基苯基、3-乙氧基-苯基、3-乙基-4-甲基-苯基、3-乙
 炔基-苯基、3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、3-氟苯基、3-氟-吡
 啶-2-基、3-甲烴磺醯胺基苯基、3-甲氧基羧基苯基、3-甲
 氧基苯基、3-甲氧基-吡啶-2-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]
 吡啶-5-基、3-甲基苯基、3-甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧
 基苯基、3-三氟甲基苯基、4,5-二甲氧基-嘧啶-2-基、4-胺
 基-5-氟-嘧啶-2-基、4-氯-2,5-二甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-

苯基、4-氟-2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-氟-吡啶-3-基、4-二
 氟-2-甲基-苯基、4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧
 啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-5-基、4-乙基-1H-吡唑-3-基、4-
 氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟苯基、4-甲氧
 基-5-甲基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-嘧
 啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-5-基、4-甲基-苯基、4-甲基-吡
 啶-2-基、4-甲基-吡啶-3-基、4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基、
 5,6-二甲氧基-吡啶-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、5-胺基-6-
 乙氧基-吡啶-2-基、5-胺基-6-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-基、
 5-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、
 5-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-二甲基胺基-6-甲氧基-吡啶-
 2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-
 氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-
 3-基、5-甲氧基-噻吩-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-乙
 醯基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、
 6-乙氧基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-3-基、
 6-羥基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基胺基-吡啶-2-基、6-甲
 氧基-5-甲基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-
 吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡啶-2-基、
 6-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基
 及6-三氟甲基-吡啶-2-基組成之群中選出。

在本發明之上述實施例及變體之其他變體中，當存在
 R_{12} 時，其為具有下式之五員芳基或雜芳基：



其中

J_0 係由N及C組成之群中選出；

J_1 係由O、S、N、 NR_{13} 及 CR_{14} 組成之群中選出；

J_2 係由O、S、N、 NR_{15} 及 CR_{16} 組成之群中選出；

J_3 係由O、S、N、 NR_{17} 及 CR_{18} 組成之群中選出；

J_4 係由O、S、N、 NR_{19} 及 CR_{20} 組成之群中選出；

其中

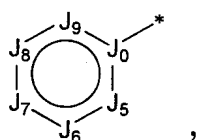
R_{13} 、 R_{15} 、 R_{17} 及 R_{19} 係各自獨立地由氫、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_{14} 、 R_{16} 、 R_{18} 及 R_{20} 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯

基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{19} 及 R_{20} 中之一者可與 R_{11} 合起來形成6或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或進一步經1-3個取代基取代，且 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{19} 及 R_{20} 中之一者可與藉由將 R_{10} 與 R_{11} 合起來所形成之環上的取代基合起來形成6或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或進一步經1-3個取代基取代。

在另一變體中，當存在 R_{12} 時，其為具有下式之六員芳基或雜芳基：



其中

J_0 係由N及C組成之群中選出；

J_5 係由 NR_{21} 、 CR_{21} 及 $C(O)$ 組成之群中選出；

J_6 係由 $NR_{22'}$ 、 CR_{22} 及 $C(O)$ 組成之群中選出；

J_7 係由 $NR_{23'}$ 、 CR_{23} 及 $C(O)$ 組成之群中選出；

J_8 係由 $NR_{24'}$ 、 CR_{24} 及 $C(O)$ 組成之群中選出；

J_9 係由 $NR_{25'}$ 、 CR_{25} 及 $C(O)$ 組成之群中選出；

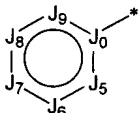
其中

R_{21} 、 $R_{21'}$ 、 R_{22} 、 $R_{22'}$ 、 R_{23} 、 $R_{23'}$ 、 R_{24} 、 $R_{24'}$ 、 R_{25} 及 $R_{25'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、烷硫基、羥基、氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 鹵烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰氧基、羰基、烷氧羰基、烷氧基胺基羰基、烷基胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、羥基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基羰基胺基、磺醯胺基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、磺醯基、胺基磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基、 (C_{1-10}) 烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、烷氧羰基烷基、芳氧羰基烷基、硫羰基、 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、環烷基磺醯基烷基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、雜、 (C_{1-10}) 烷基、烷氧羰基烷基、芳氧基烷基、雜芳氧基烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{1-5}) 烷基、雜、 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{1-10}) 烷基、芳基、 (C_{1-10}) 烷基、雜、 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、 (C_{1-5}) 烷基、雜、 (C_{8-12}) 雙環芳基、 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜、 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜、 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜、 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜、 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-4個取代基取代，且當所鍵

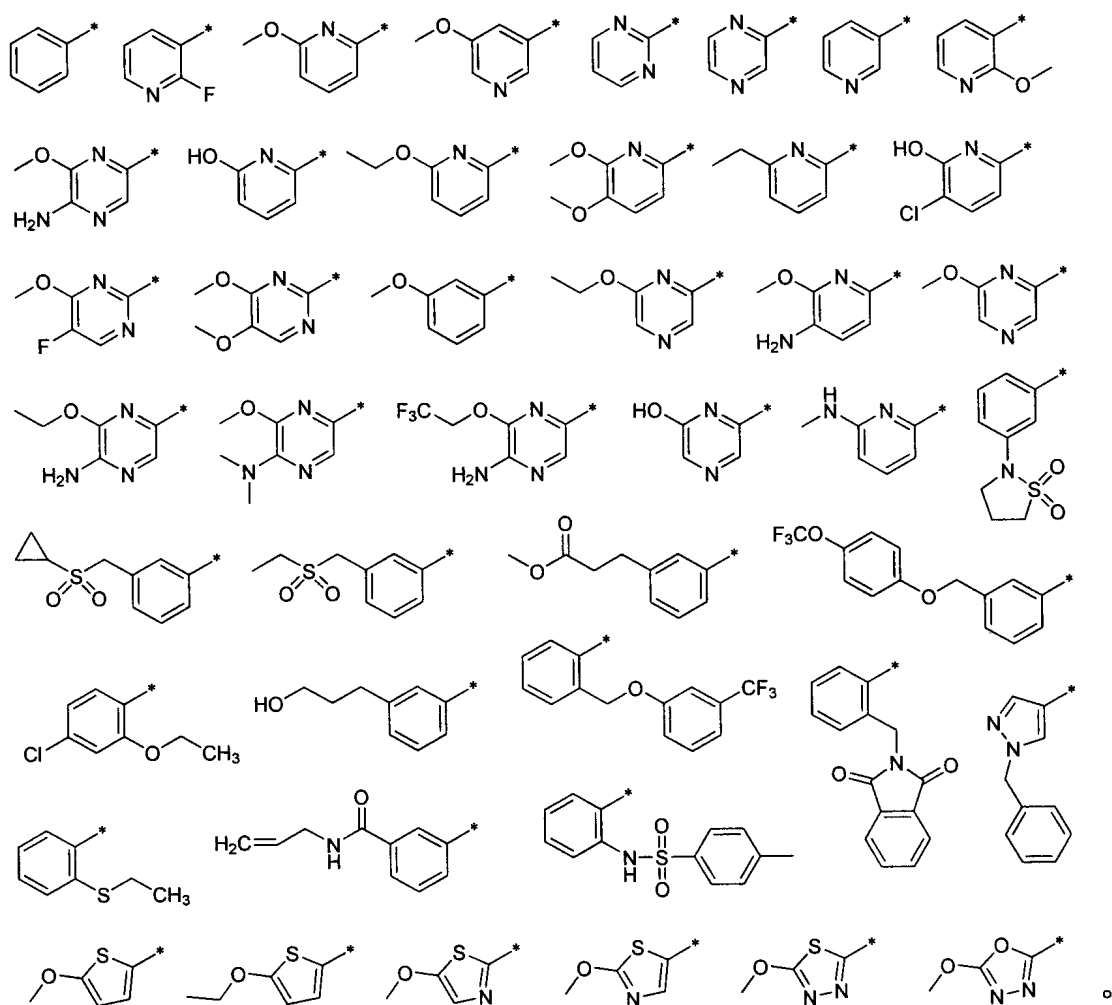
結之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{21}' 、 R_{22}' 、 R_{23}' 、 R_{24}' 及 R_{25}' 可獨立地不存在；且

R_{21} 及 R_{25} 中之一者可與 R_{11} 合起來形成6或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或進一步經1-3個取代基取代；且 R_{21} 及 R_{25} 中之一者可與藉由將 R_{10} 與 R_{11} 合起來所形成之環上的取代基合起來形成6或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或進一步經1-3個取代基取代。

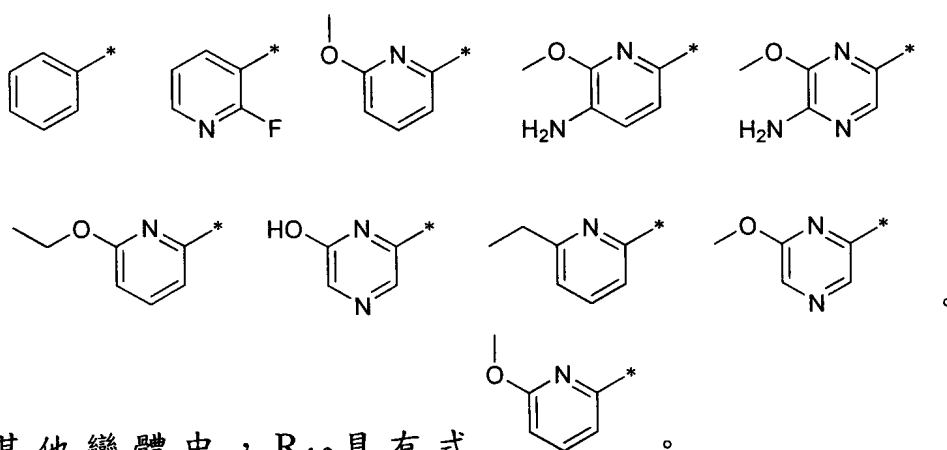
在上述實施例及變體之一變體中，當存在 R_{12} 時，其為

具有式  之六員芳基或雜芳基， J_0 係由N及C組成之群中選出； J_5 為N或 CR_{21} ，其中 R_{21} 為氫或氟基； J_6 為N或 CR_{22} ，其中 R_{22} 係由氫、羥基、氟基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群中選出； J_7 為N或 CR_{23} ，其中 R_{23} 為氫或氟基； J_8 為N或 CR_{24} ，其中 R_{24} 為氫或氟基；且 J_9 為N或 CR_{25} ，其中 R_{25} 為氫或氟基。在另一變體中， J_0 係由N及C組成之群中選出； J_5 為N； J_6 為N或 $C(OCH_3)$ ； J_7 為CH； J_8 為CH；且 J_9 為N或CH。

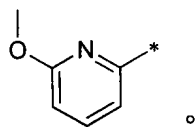
在另一變體中， R_{12} 係由下列各物組成之群中選出：



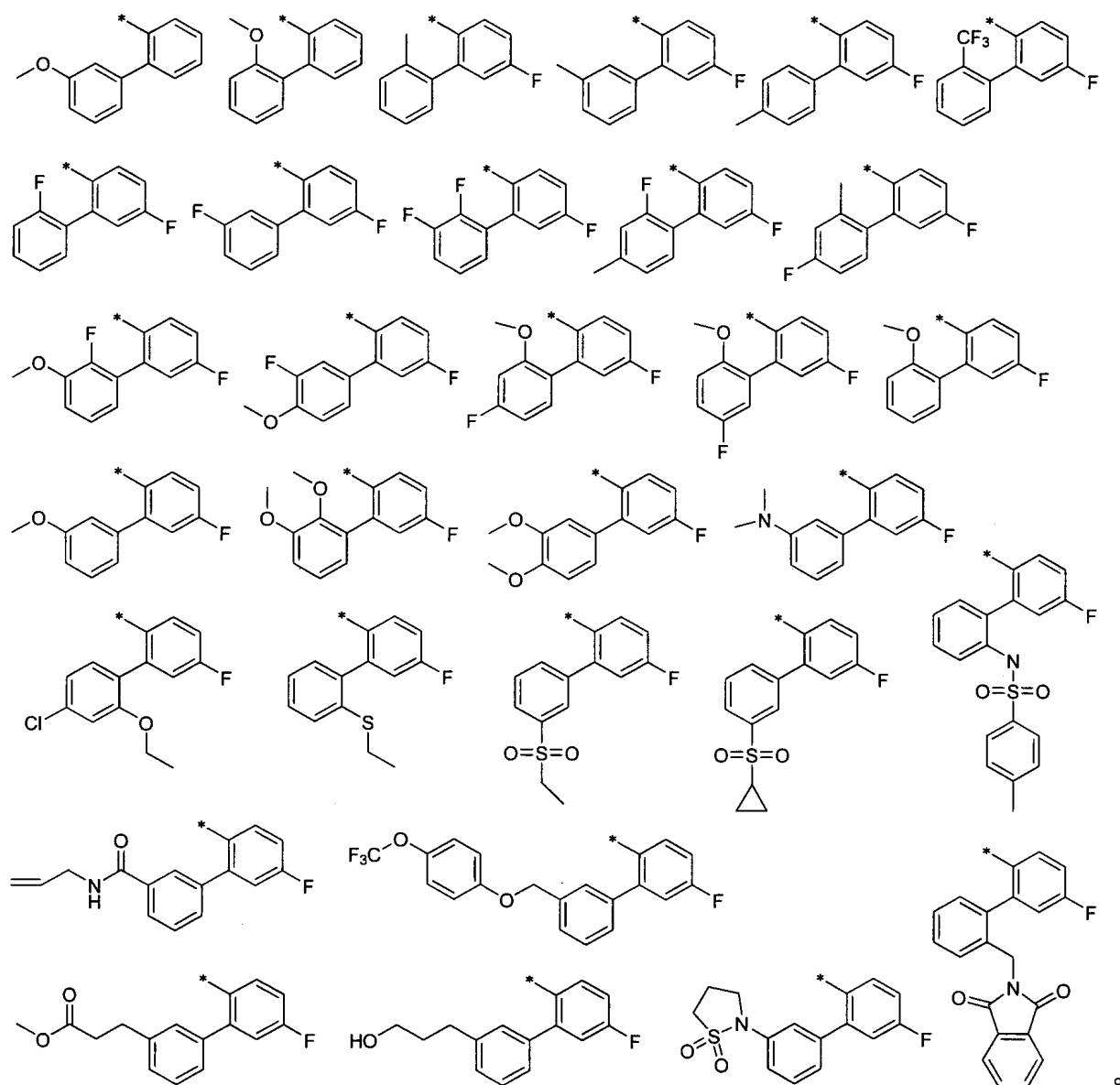
在其他變體中， R_{12} 係由下列各物組成之群中選出：



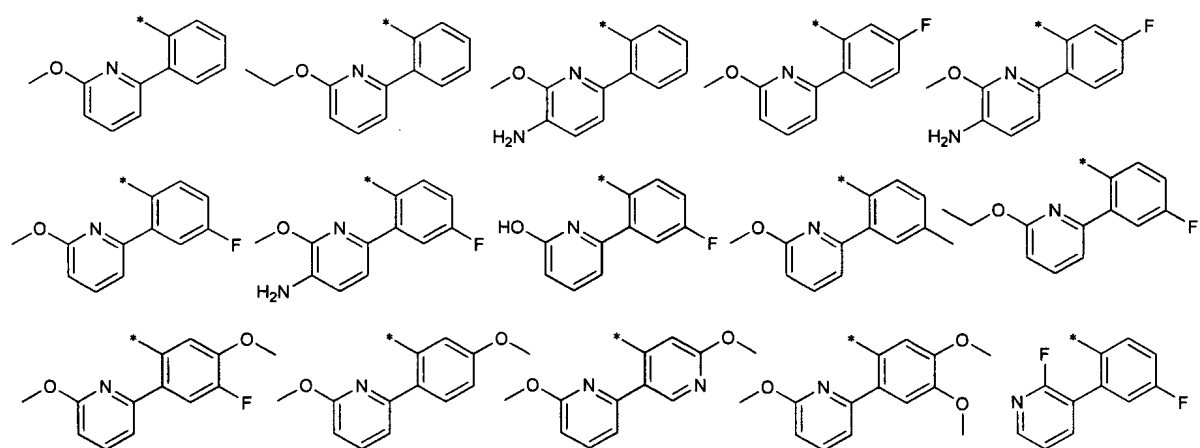
在其他變體中， R_{12} 具有式

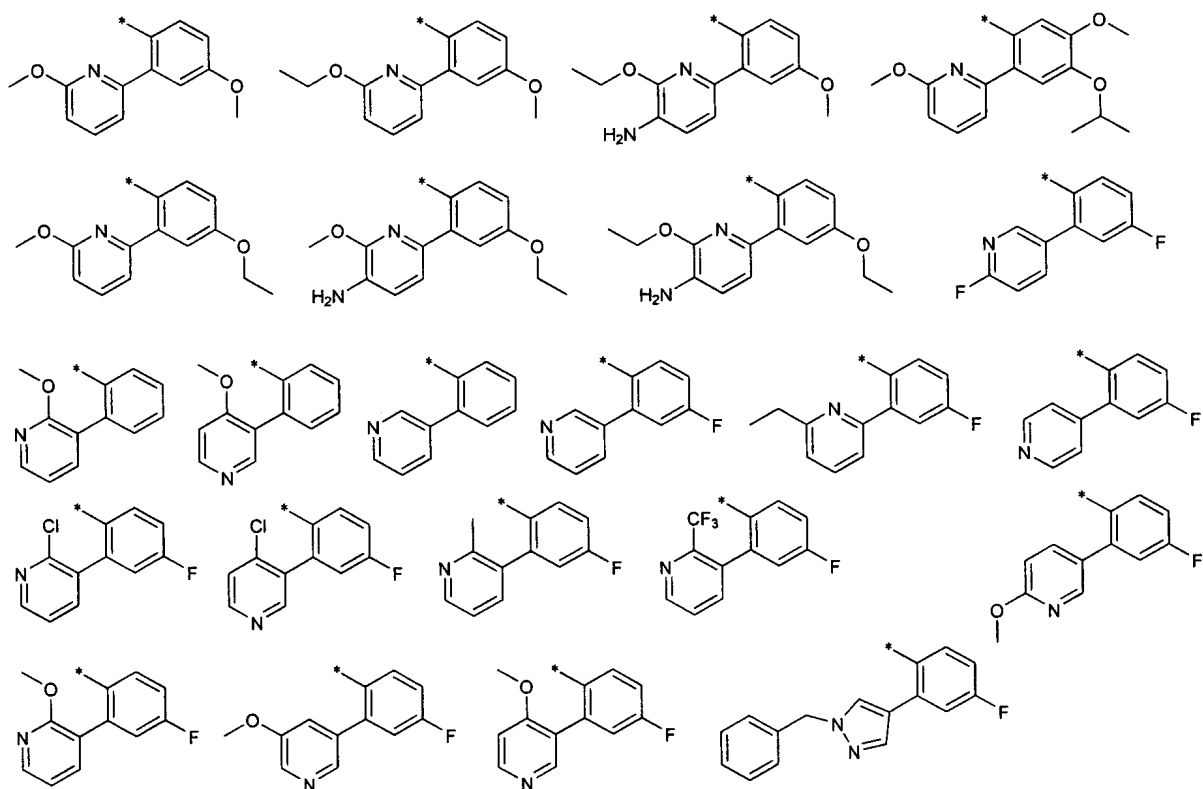


在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：

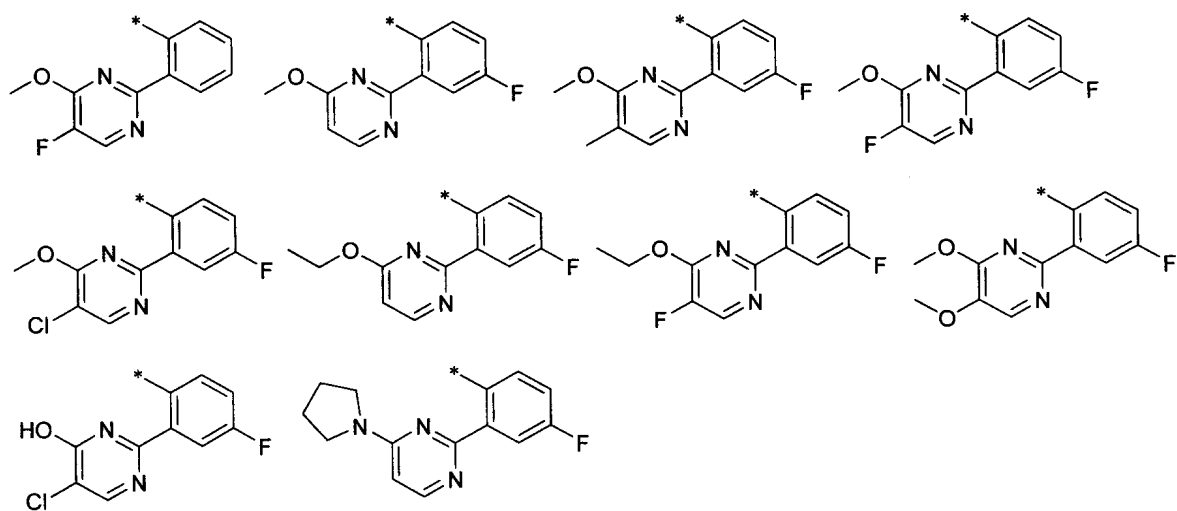


在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：

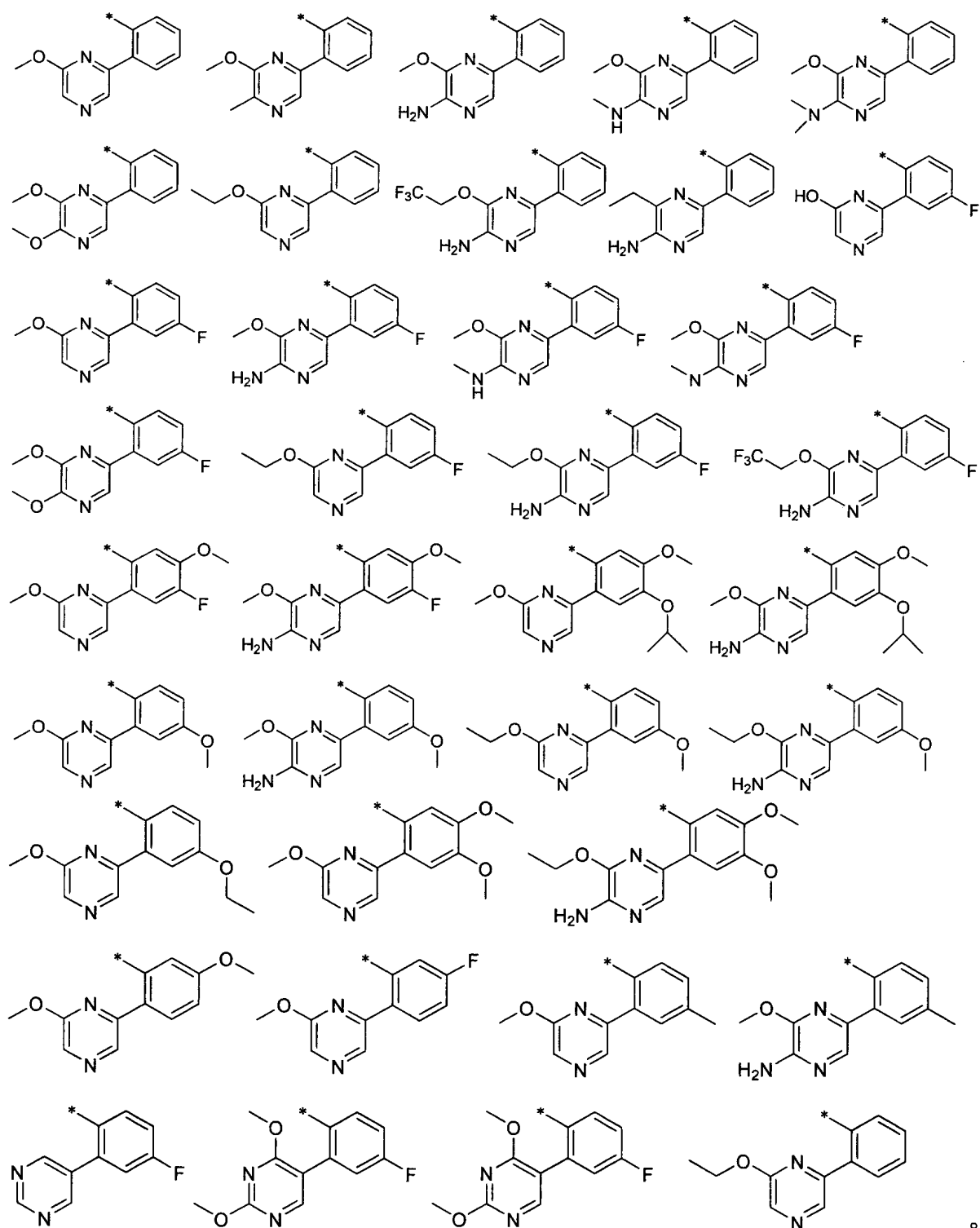




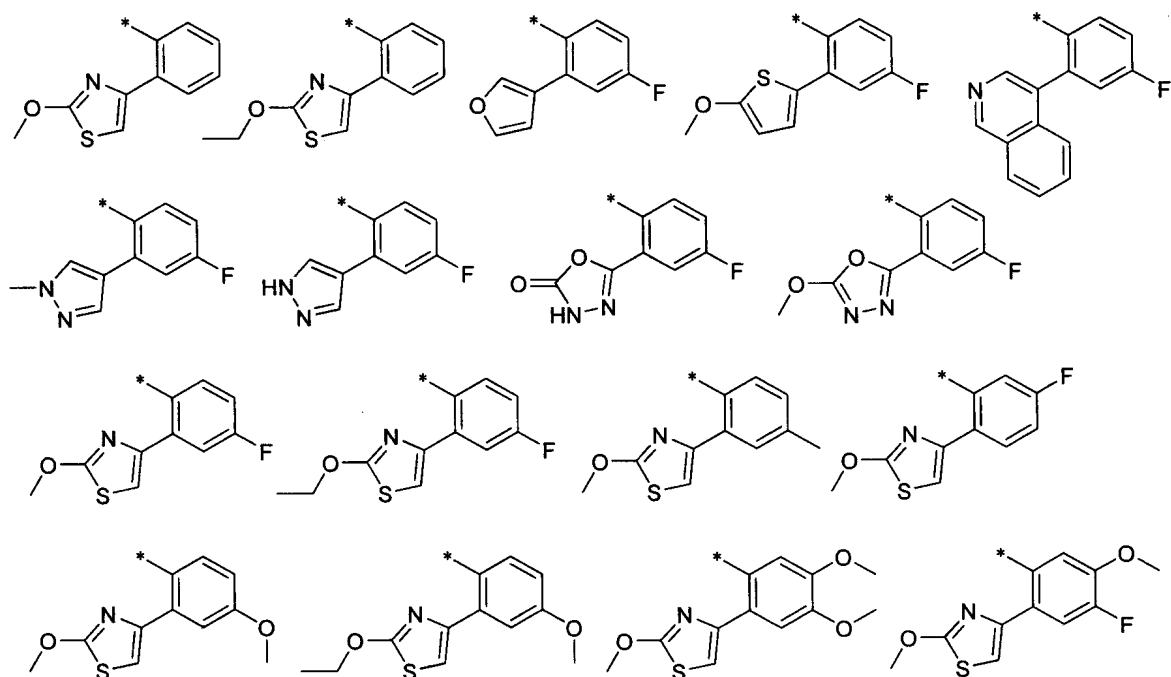
在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



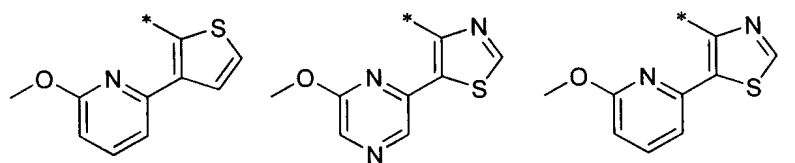
在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



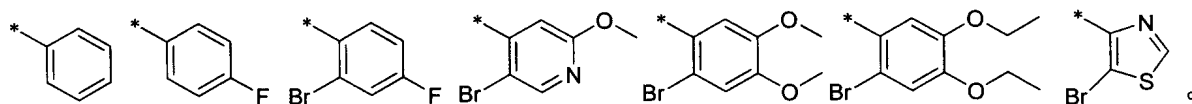
在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



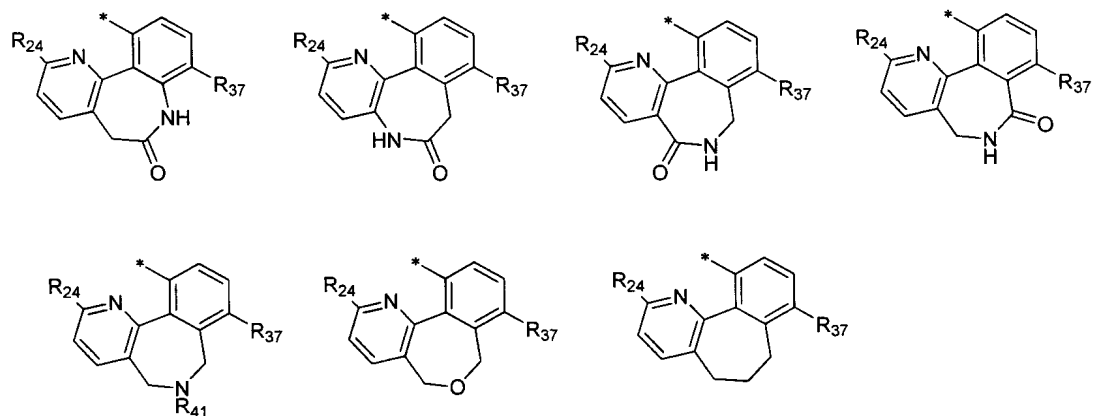
在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



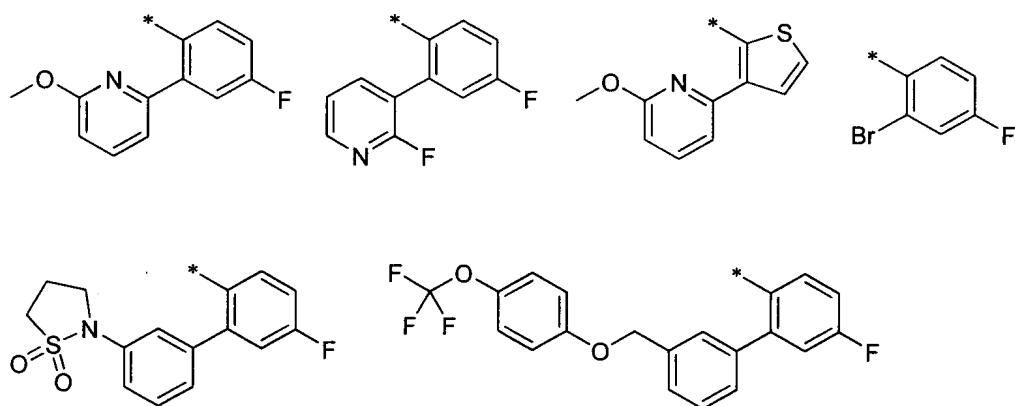
其中

R_{24} 係由甲氧基及乙氧基組成之群中選出；

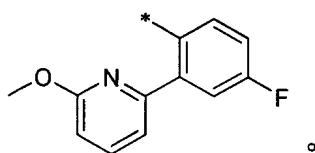
R_{37} 係由鹵基、烷氧基及烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

R_{41} 係由氫、 (C_{1-6}) 氧雜烷基及 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出。

在另一變體中，當存在 R_3 時，其係由下列各物組成之群中選出：



在另一變體中，當存在 R_3 時，其為：



本發明化合物之特定實例包括(但不限於)：

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮O-甲基肼；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮O-甲基肼；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮O-甲基肼；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-烯丙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-第三丁基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-異丁基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-苄基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-苯基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-4-硝基苄基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基脞；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-第三丁氧基乙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-甲氧基丙基脞；

(E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基脞；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基脞；

(Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肟；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肟；

(E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基)肼羰醯亞胺肼胺；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肟；

(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺基)丁烷-1,2-二醇；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-1,4-二噁烷-2-基)甲基肟；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-嗎啉-2-基甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-嗎啉-2-基甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-嗎啉-2-基甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R,5S)-3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6S,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(3'-(環丙基磺醯基)-5-氟聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4S)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲

基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(3R,5S)-乙酸 1-乙醯基-5-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)吡咯啉-3-酯；

(2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-2-甲酸甲酯；

(2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-2-甲酸；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3R,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基肼；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3R,4S)-3,4-二羥基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3R,4S)-3,4-二羥基環戊基肼；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3R,4S)-3,4-二羥基環戊基)甲基肼；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲

基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基-4-甲基戊基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟；

(R)-4-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)喹啉-2-酮；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-嗎啉基乙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((1S,4S)-4-羥基環己基)甲基肟；

(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁醯胺；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-(嗎啉-2-基)乙基肟；

(S)-4-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基

基)甲基)-3-苄基嘧啶-2-酮；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2-胺基-3-羥基丙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基肟；

(R)-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-亞胺基-4-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-甲氧基噻唑-4-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-4,5-二羥基戊基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3-胺基-2-羥基丙基肟；

(S)-5-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)喹啉-2-酮；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基丙基脞；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-4-羥基丁基脞；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-甲氧基丙基脞；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-4,5-二羥基戊基脞；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-

((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮；

(S)-4-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁酸；

3-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氢呋喃-2(3H)酮；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基丁醯胺；

(S,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基脞；

(S,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基脞；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(S)-2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二

甲基丁醯胺；

(R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(S)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-1-嗎啉基丁-1-酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-甲氧基-N,N-二甲基丁醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-N-((S)-2,3-二羥基丙基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-

雙(2-羥基乙基)乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-N,N-雙(2-羥基丙基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4-羥基哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-雙(2-甲氧基乙基)乙醯胺；

(R,Z)-N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧

啉-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-羥基哌啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-

(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-(2-(甲基氨基)-2-側氧基乙基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-異噁唑-3-基甲基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲

基-N-(噻唑-4-基甲基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡啶-2-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(2-甲基四氫-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(2-甲基-6,7-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)乙酮；

2-(2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)乙醯基)六氫吡啶并[1,2-a]吡啶-6(7H)-酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-

甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3-甲氧基吡啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酮；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基丁基肼；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基丁基肼；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3H)-酮；

5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3H)-酮；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲

基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基吡咯啶-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基吡咯啶-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基丁基脞；

(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基丁基脞；

(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)

苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羟基丁基肼；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羟基丁基肼；

(7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲

基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3-胺基-4-羥基丁基肟；

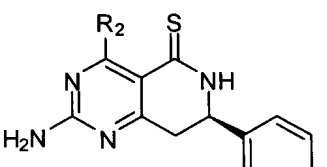
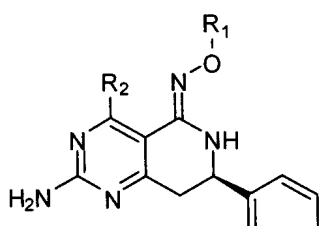
(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲
基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-4-胺基-3-羥基丁
基肟；

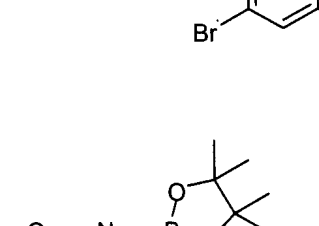
(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲
基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-2-胺基-3-羥基丙
基肟；及

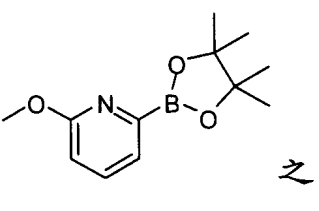
(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲
基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3-胺基-2-羥基丙
基肟。

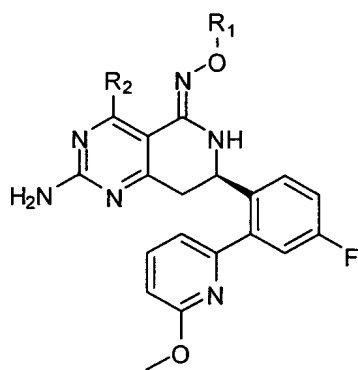
在本發明之另一態樣中，本發明係關於一種用於製造適
用作HSP90抑制劑之化合物之方法。

在一實施例中，該方法包含：

使具有式  之化合物與具有式 $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}_1$  之化合物在形成具有式

之化合物在形成具有式  的中間物之條件
下反應；

使該中間物與具有式  之化合物在形成具有



式

的產物之條件下反應；

其中

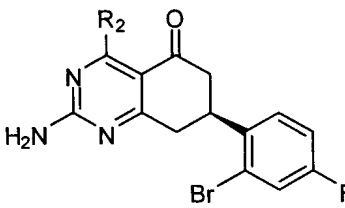
R_1 係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、烷氧基 (C_{1-10}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、羰胺基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、羥基羰基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基 (C_{1-10}) 烷基、胺基磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷基磺醯胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

R_2 係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺

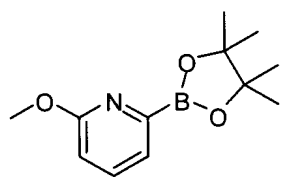
基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在製造本發明化合物之方法之另一實施例中，該方法包含：

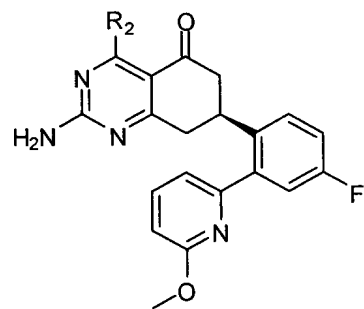
使具有式



之化合物與具有式



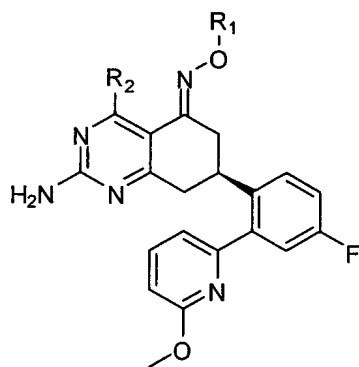
之化合物在形成具有式



的

中間物之條件下反應；及

使該中間物與具有式 H_2N-O-R_1 之化合物在形成具有式



的產物之條件下反應；

其中

R_1 係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、烷氧基 (C_{1-10}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、羰胺基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、羥基羰基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基 (C_{1-10}) 烷基、胺基磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷基磺醯胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

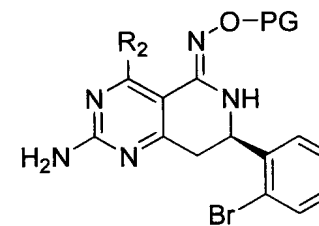
R_2 係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺

基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

在製造本發明化合物之方法之另一實施例中，該方法包含：



起始物質 I 在形成具有式



的中間物 F 之條件下反應；

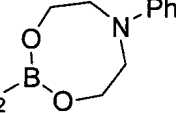
其中

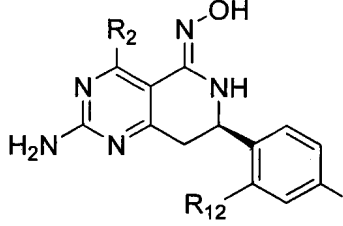
PG 為由 $((C_{1-6})_3\text{烷基})$ 矽烷基、 $((C_{1-6})_3\text{烷基})_{3-k}$ 苯基 $_k$ 矽烷基 (其中 k 為 0-3)、苄基及四氫吡喃基組成之群中選出之保護基；且

R_2 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷

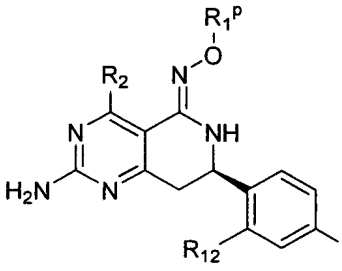
基、(C₁₋₆)氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

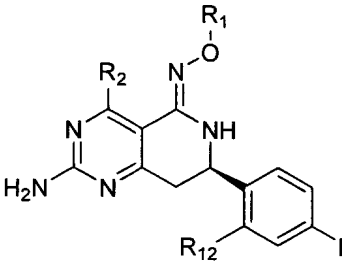
在該方法之上述實施例中，本發明化合物之製備可經由方法A實現，方法A包含：

使具有式  之起始物質II與該中間物F偶合，其

形成具有式  的中間物G；

使具有式  之起始物質III與該中間物G在形成具有式

 之中間物H之條件下偶合；

在形成具有式  的產物之條件下使該中間物H去保護；

其中

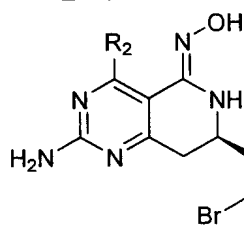
R₁^P為R₁之經保護形式；

R₁係由氫、羰基、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷

基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，每一取代基係獨立地由羥基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、胺基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代；且

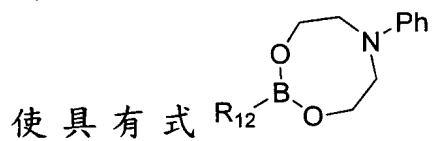
R₁₂係由(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基、雜(C₄₋₁₂)雙環烷基、(C₃₋₁₂)環烷基及雜(C₂₋₁₁)環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代。

在該方法之上述實施例中，本發明化合物之製備可經由方法B實現，方法B包含：



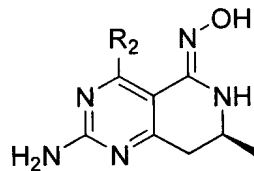
在形成具有式

 的中間物F'之條件下使中間物F去保護；



使具有式

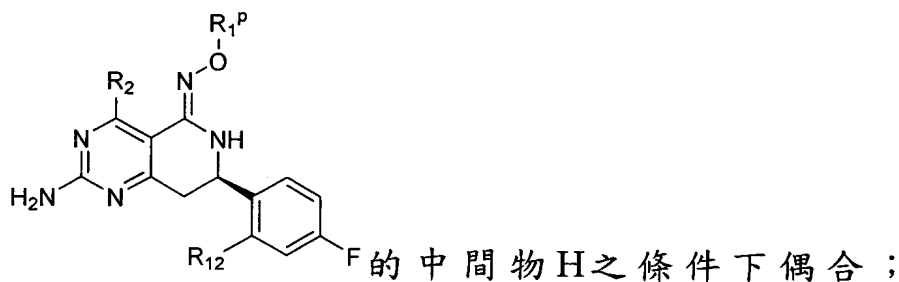
 之起始物質II與該中間物F'偶合，

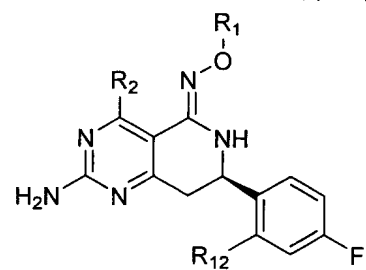


此形成具有式

 之中間物G；

使具有式 I^{R₁P}之起始物質III與該中間物G在形成具有式



在 形 成 具 有 式  之 產 物 之 條 件 下 使 該 中
間 物 H 去 保 護 ；

其 中

R_1^P 為 R_1 之 經 保 護 形 式 ；

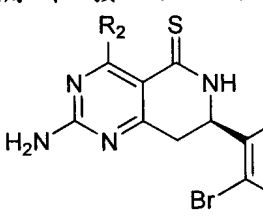
R_1 係 由 氫、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1-3 個獨立地由羥基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、胺基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代；且

R_{12} 係 由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環烷基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基組成之

群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代。

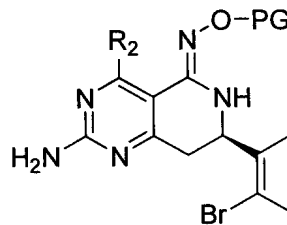
可用於製備本發明化合物之另一方法包含：

使具有式



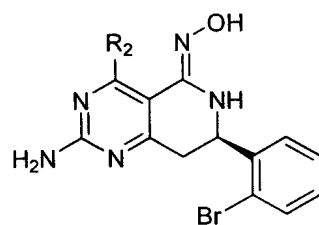
之化合物與具有式 $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{PG}$ 之

起始物質 I 在形成具有式



的中間物 F 之條件下反應；

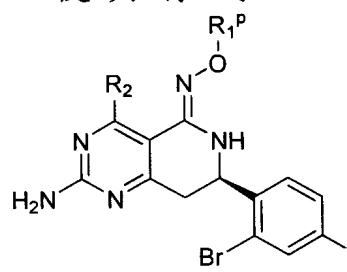
在形成具有式



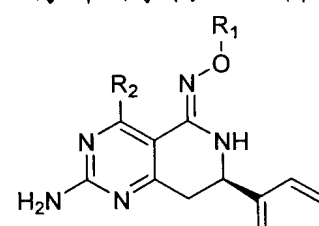
之中間物 F' 之條件下使該中間物 F 去保護；

使具有式 $\text{I}-\text{R}_1^{\text{P}}$ 之起始物質 III 與中間物 F' 在形成具有式

的中間物 J 之條件下偶合；



在形成具有式



之產物之條件下，使中

間物 J 去保護且接著使具有式 $\text{R}_{12}-\text{B}(\text{O})_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 之起始物質 II 與該中間物偶合；

其中

R_1^P 為 R_1 之經保護形式；

R_1 係由氫、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1-3 個獨立地由羥基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、胺基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代；

R_2 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1-3 個取代基取代。

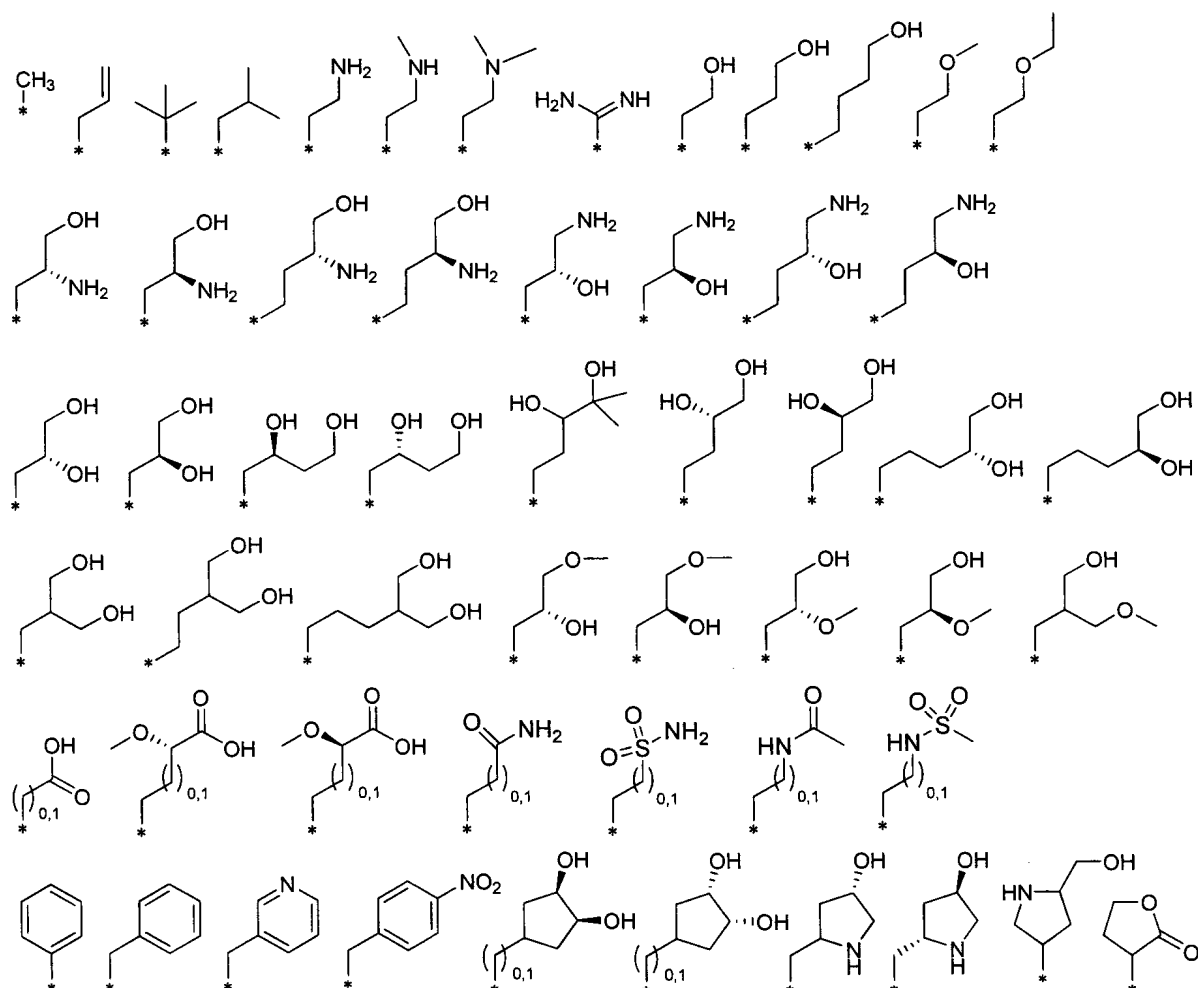
在該等方法之所有上述實施例中， R_1 在一些變體中為 $L-R_{45}$ ，其中：

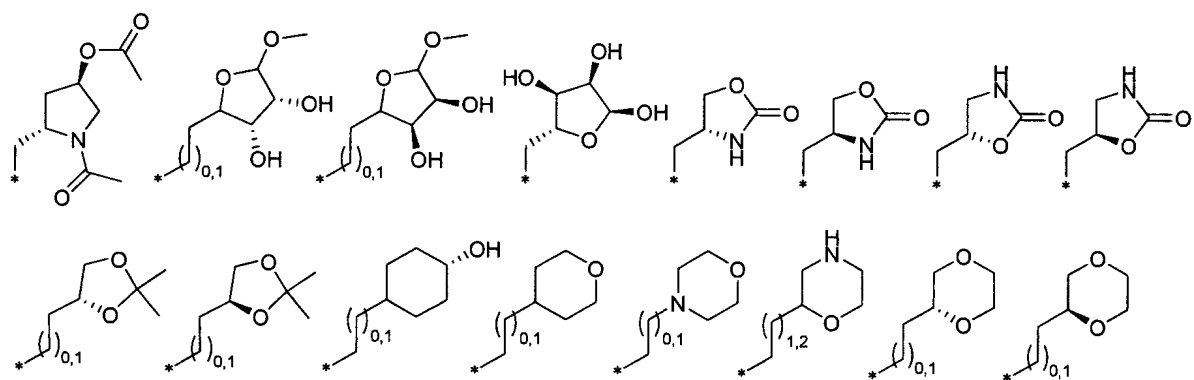
L 為 $(-CR_{46}R_{47}-)_n$ ，其中 n 為 1、2、3、4 或 5；其中 R_{46} 及 R_{47} 係各自獨立地由氫、羥基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、側氧基、胺基、亞胺基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-6}) 芳基 (C_{1-6})

烷基、雜(C₁₋₅)芳基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₆)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基、雜(C₁₋₅)芳基、(C₃₋₆)環烷基及雜(C₁₋₅)環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

R₄₅係獨立地由氫、羥基、鹵基、(C₁₋₃)烷基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、胺基、羰胺基、胺基羰基、羰基、羥基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代。

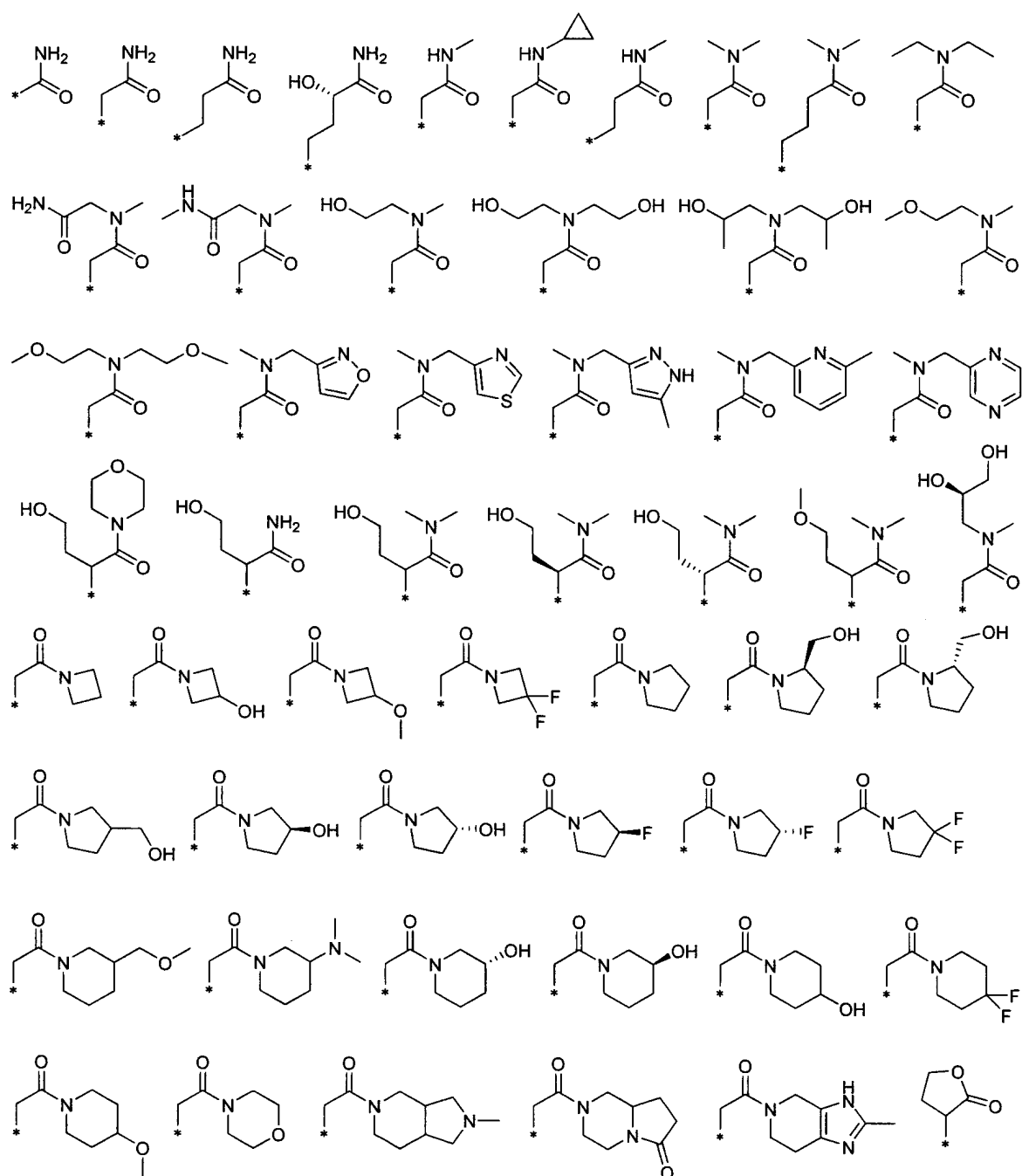
在其他變體中， R_1 係由氫、





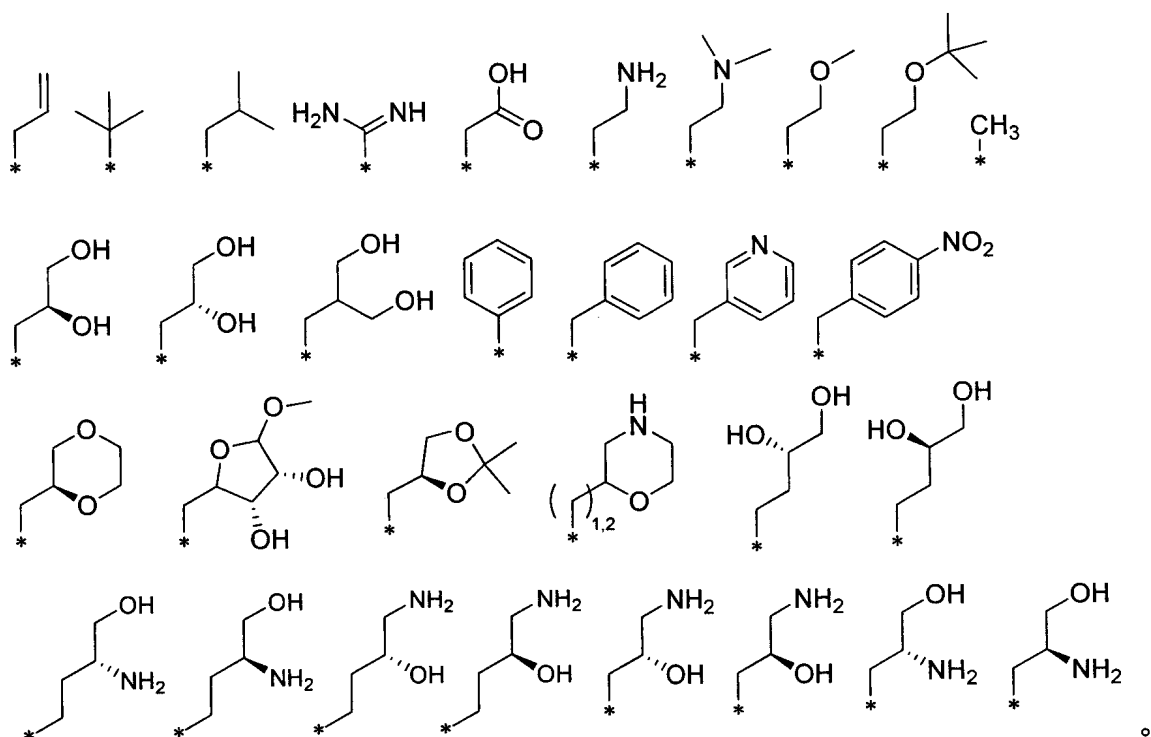
組成之群中選出。

在其他變體中，R₁係由氫、

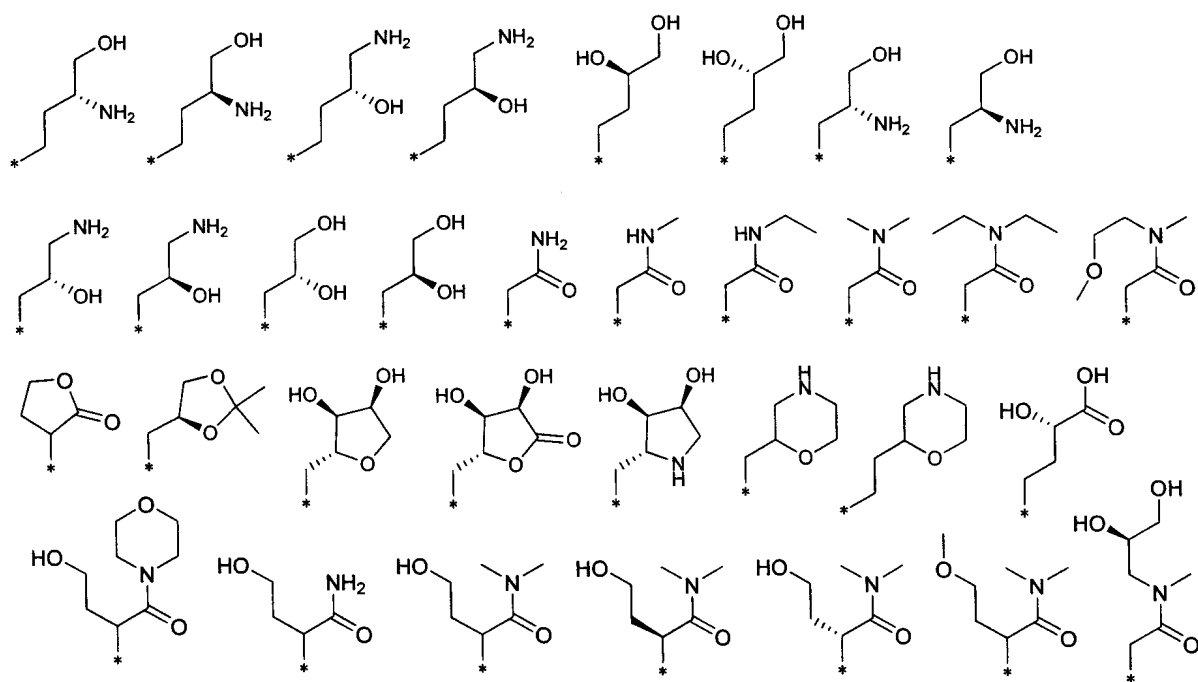


組成之群中選出。

在其他變體中， R_1 係由以下各物組成之群中選出：

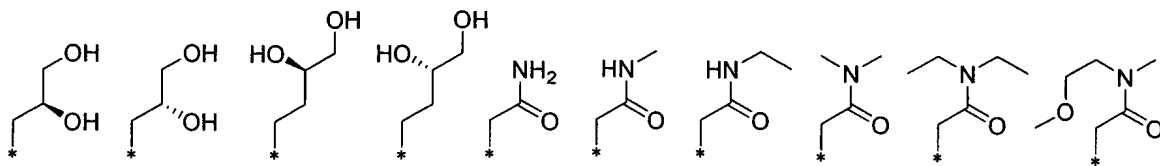


在其他變體中， R_1 係由氫、



組成之群中選出。

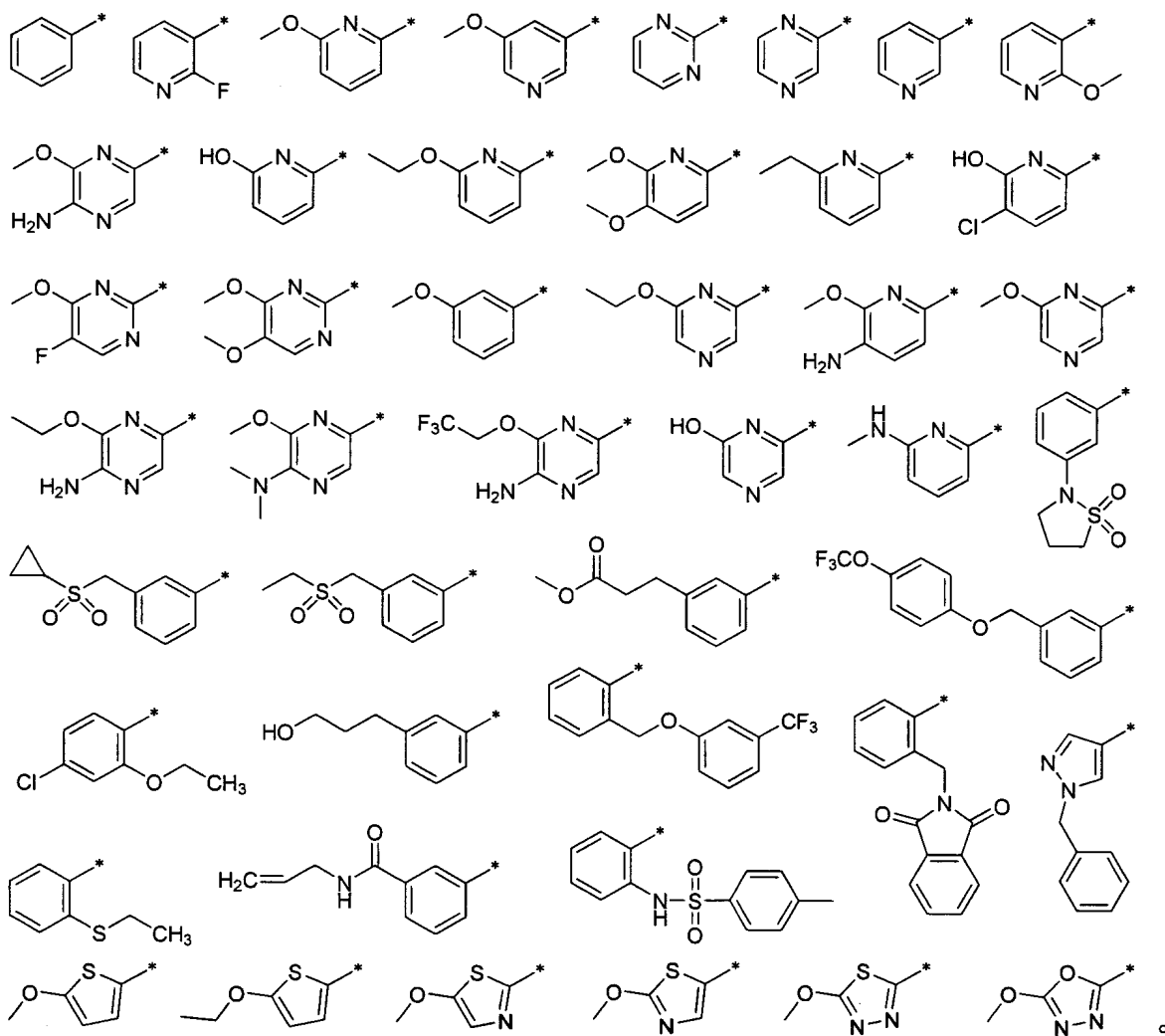
在其他變體中， R_1 係由氫、



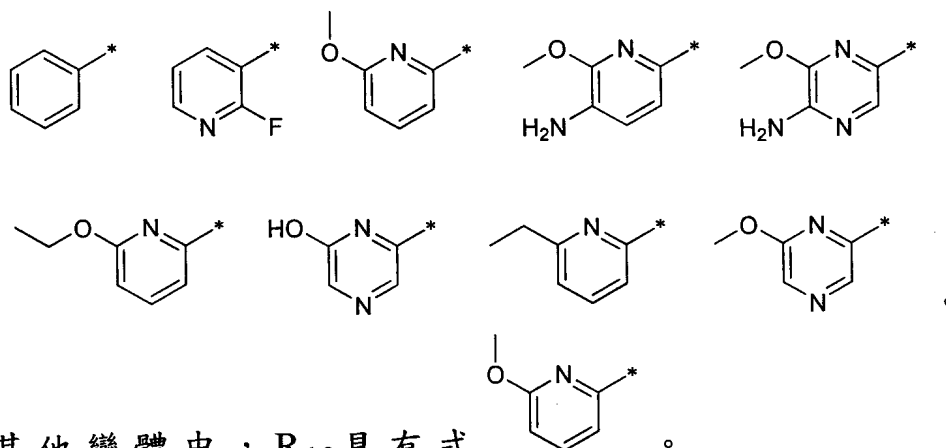
組成之群中選出。

在本發明方法之一些變體中， R_2 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 氧雜烷基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。在其他變體中， R_2 係由未經取代或經取代 (C_{1-6}) 烷基組成之群中選出。在其他變體中， R_2 為甲基。在其他變體中， R_2 為氫。

在本發明方法之上述實施例中， R_{12} 在一些變體中係由下列各物組成之群中選出：



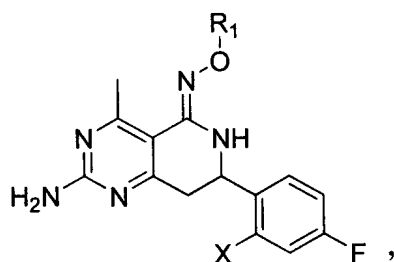
在一些其他變體中， R_{12} 係由下列各物組成之群中選出：



在其他變體中， R_{12} 具有式

本發明之另一態樣係關於適用於製備本發明化合物之化合物。

在一實施例中，本發明之中間化合物係由下式組成：



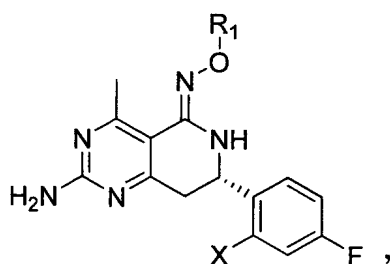
其中

R_1 係由氫、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個獨立地由羥基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基

(C₁₋₁₀)烷基、胺基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代；且

X為脫離基。

在中間化合物之上述實施例之另一變體中，其中該中間化合物係由下式組成：

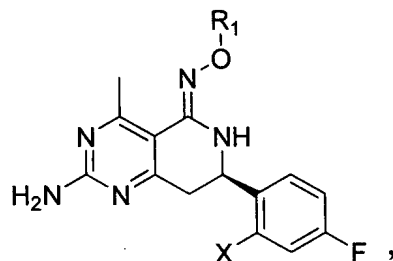


其中

R₁係由氫、羰基、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個獨立地由羥基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、胺基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代；且

X為脫離基。

在中間化合物之上述實施例之另一變體中，其中該中間化合物係由下式組成：

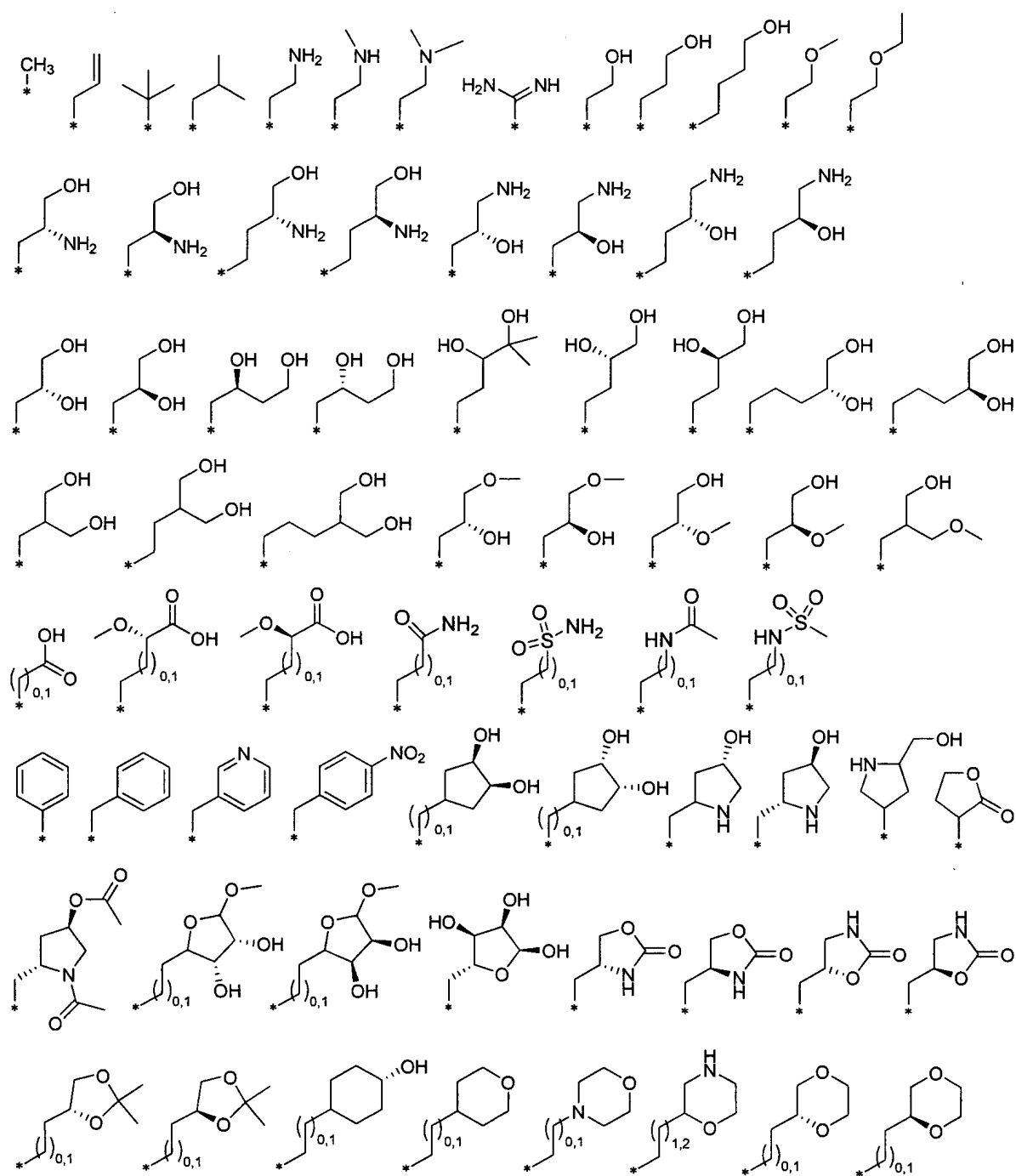


其中

R_1 係由氫、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個獨立地由羥基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、胺基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或進一步經取代；且

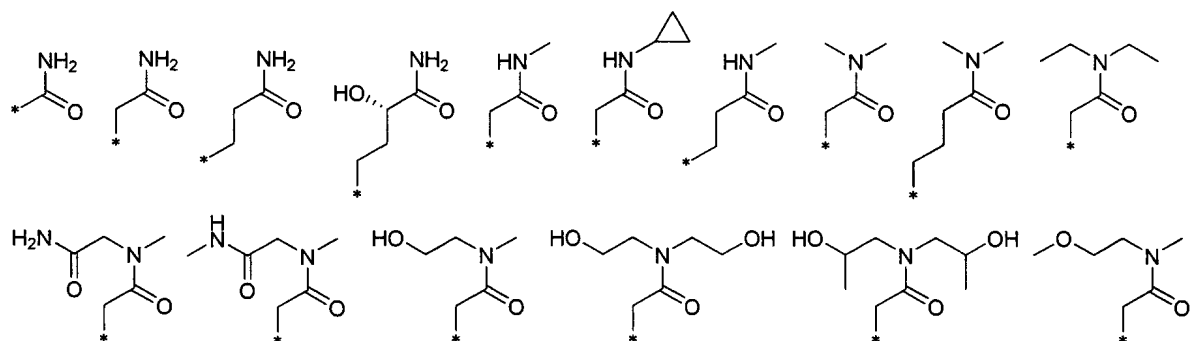
X為脫離基。

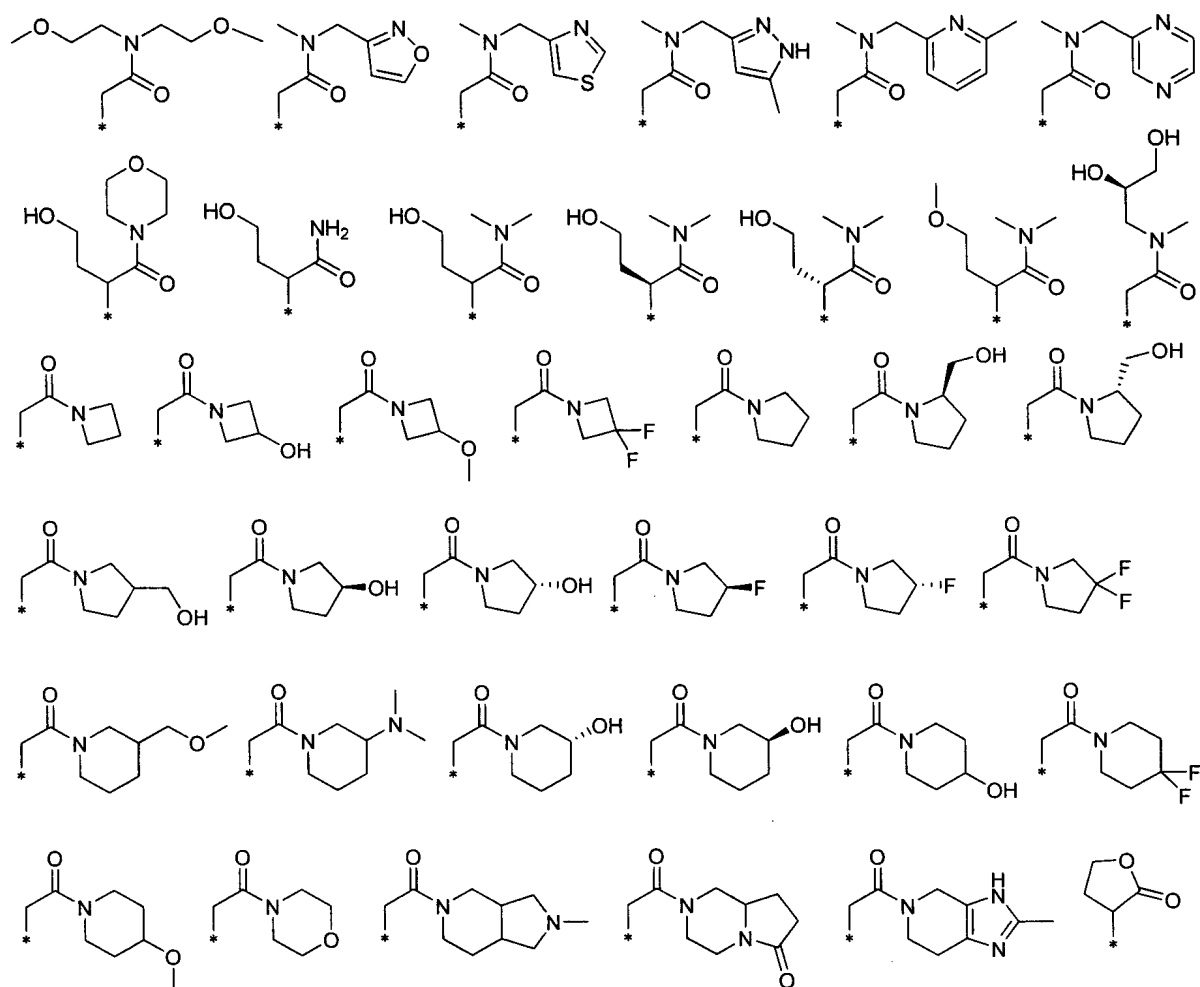
在本發明之中間化合物的上述實施例及變體之一些變體中， R_1 係由氫、



組成之群中選出。

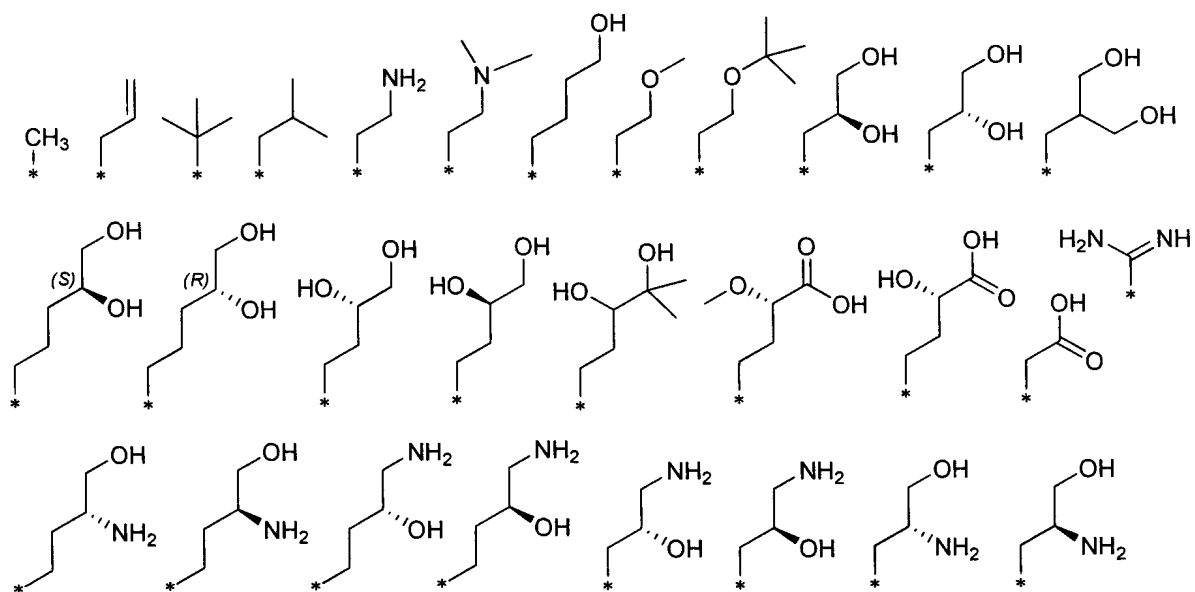
在一些其他變體中， R_1 係由氫、

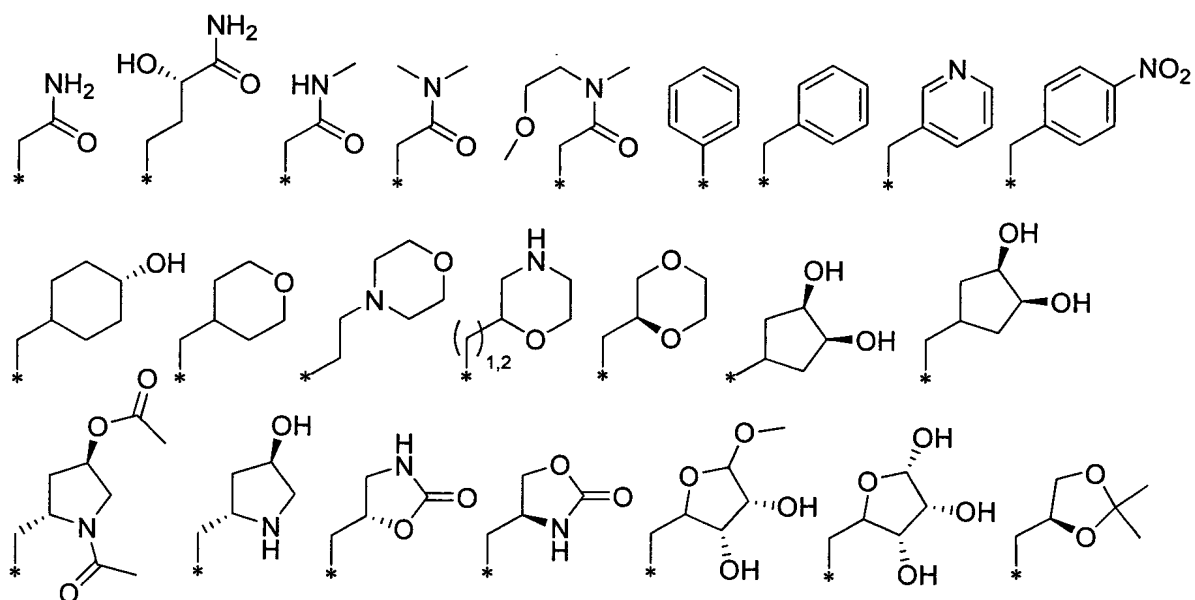




組成之群中選出。

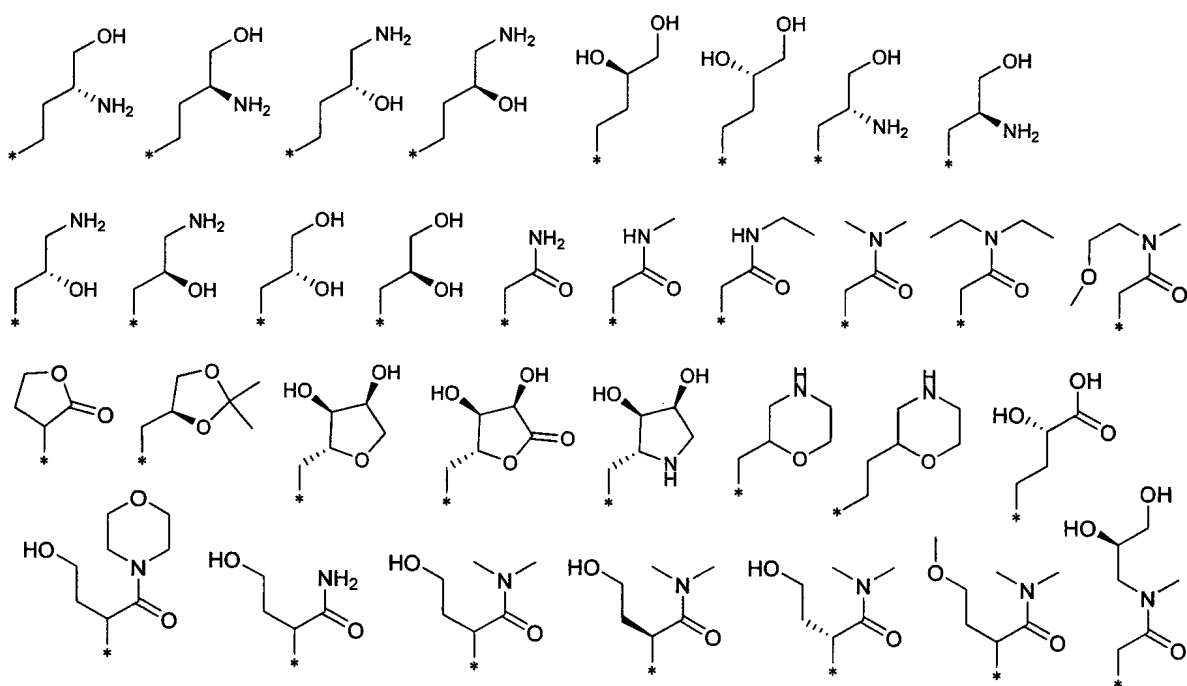
在其他變體中， R_1 係由氫、





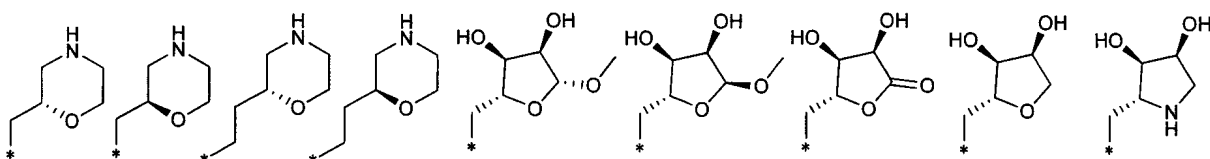
組成之群中選出。

在其他變體中， R_1 係由氫、



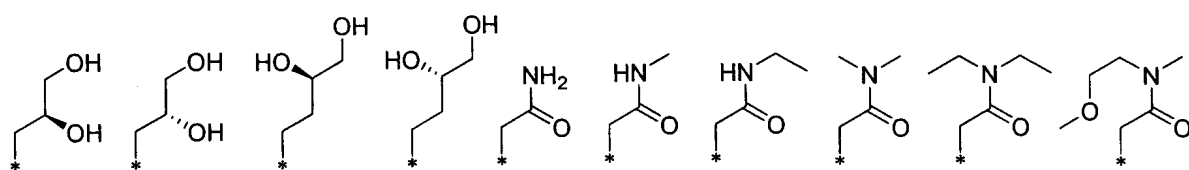
組成之群中選出。

在其他變體中， R_1 係由

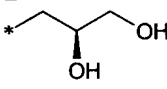
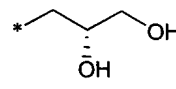


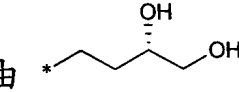
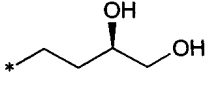
組成之群中選出。

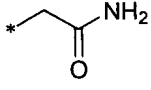
在其他變體中， R_1 係由氫、

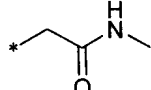


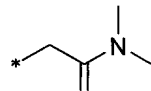
組成之群中選出，其中「*」指示 R_1 之連接點。

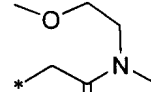
在其他變體中， R_1 係由  及  組成之群中選出，其中「*」指示 R_1 之連接點。

在其他變體中， R_1 係由  及  組成之群中選出，其中「*」指示 R_1 之連接點。

在其他變體中， R_1 為 ，其中「*」指示 R_1 之連接點。

在其他變體中， R_1 為 ，其中「*」指示 R_1 之連接點。

在其他變體中， R_1 為 ，其中「*」指示 R_1 之連接點。

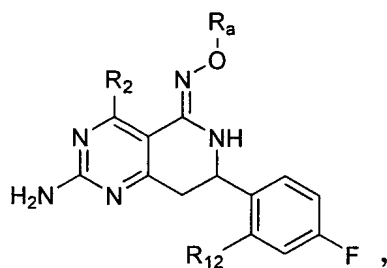
在其他變體中， R_1 為 ，其中「*」指示 R_1 之連接點。

在本發明化合物之上述變體之一些變體之一些變體中， R_{12} 為由鹵基及經取代與未經取代烷基磺酸酯基組成之群中選出的脫離基。在一些變體中， R_{12} 為溴基。在其他變體中， R_{12} 為氯基。

在其他變體中， R_{12} 為碘基。在一些變體中， R_{12} 為三氟

甲烷磺酸酯基。

在另一實施例中，本發明之中間化合物係由下式組成：



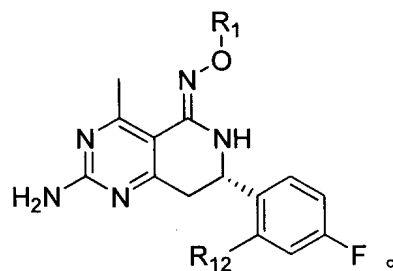
其中

R_a 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基及保護基組成之群中選出；且

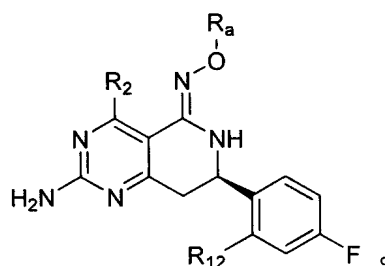
R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個獨立地由鹵基、硝基、氰基、硫基、烷硫基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 鹵烷氧基、羥基、芳氧基、雜芳氧基、羰氧基、羰基、烷基胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、胺基磺醯基、烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基烷基、芳氧基烷基、雜芳氧基烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基組成之群中選出的取代基取代。

在上述實施例之一變體中，本發明之中間化合物具有下

式：

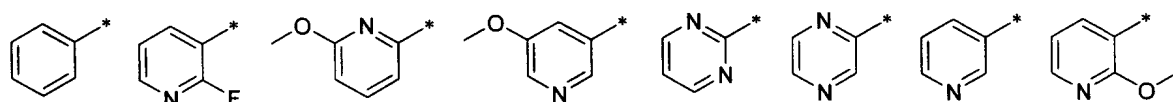


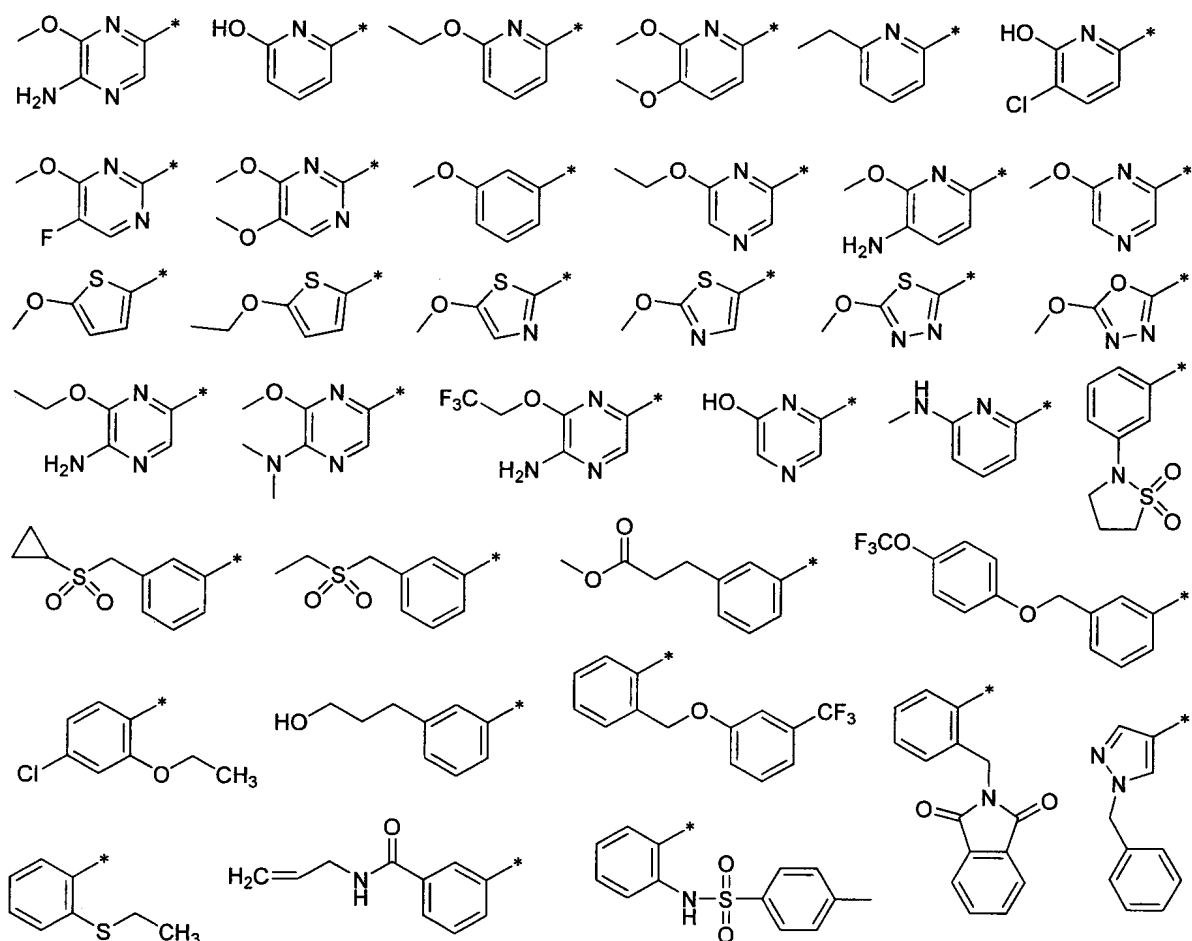
在上述實施例之另一變體中，本發明之中間化合物具有下式：



在本發明化合物之上述實施例及變體之一些變體中， R_a 為氫。在其他變體中， R_a 為甲基。在其他變體中， R_a 為由 $((C_{1-6})_3$ 烷基)矽烷基、 $((C_{1-6})_{3-n}$ 苯基 $_n$)矽烷基(其中 n 為0-3)、苄基及四氫呋喃基組成之群中選出之保護基。在其他變體中， R_a 係由三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及第三丁基二苯基矽烷基組成之群中選出。在其他變體中， R_a 為第三丁基二甲基矽烷基。在其他變體中， R_a 為三甲基矽烷基。在另一變體中， R_a 為苄基。在其他變體中， R_a 為四氫呋喃基。

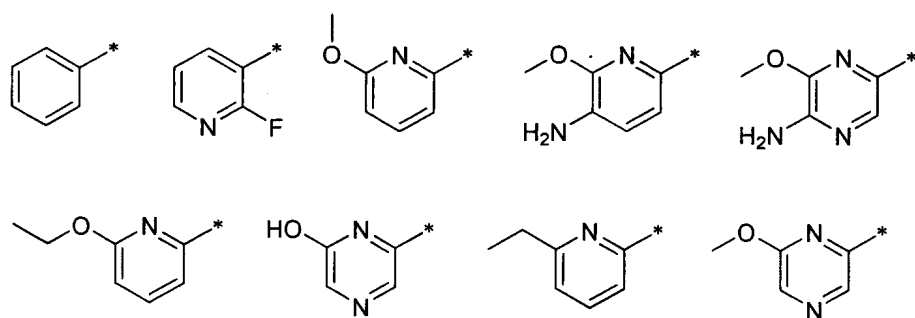
在本發明化合物之上述實施例及變體之一些變體中， R_{12} 為苯基或雜 (C_{1-5}) 芳基，其中每一者未經取代或經該1-3個取代基取代。在其他變體中， R_{12} 係由鹵基、



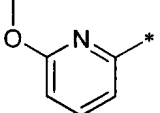


組成之群中選出。

在其他變體中， R_{12} 係由溴基、



組成之群中選出。

在其他變體中， R_{12} 為 。

本發明之中間化合物之特定實例包括(但不限於)：

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并
[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肟；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基乙醯胺；及

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基乙醯胺。

應注意，本發明化合物可為醫藥學上可接受之鹽、可生物水解之酯、可生物水解之醯胺、可生物水解之胺基甲酸酯、溶劑合物、水合物或其前藥的形式。例如，該化合物視情況包含可於活體內轉化為不同取代基(例如氫)之取代

基。

應進一步注意，該化合物可以立體異構物之混合物形式存在，或該化合物可以單一立體異構物形式存在。

在其另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含根據上述實施例及變體中任一者之化合物作為活性成分。在一特定變體中，該組合物為適於經口投與之固體調配物。在另一特定變體中，該組合物為適於經口投與之液體調配物。在另一特定變體中，該組合物為錠劑。在另一特定變體中，該組合物為適於非經腸投與之液體調配物。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含根據上述實施例及變體中任一者之化合物，其中該組合物適於藉由選自由經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳遞(例如藉由導管或支架)、經皮下、脂肪內、關節內及鞘內組成之群之路徑投與。

在其另一態樣中，提供一種套組，其包含上述實施例及變體中任一者之化合物；及說明，其包含由指示欲投與組合物之疾病病況、組合物之儲存資訊、給藥資訊及關於如何投與組合物之說明組成之群中選出的一或多種資訊型式。在一特定變體中，該套組包含呈多劑量形式之化合物。

在其另一態樣中，提供一種製造物件，其包含上述實施例及變體中任一者之化合物；及包裝材料。在一變體中，包裝材料包含用於容納化合物之容器。在一特定變體中，

該容器包含標籤，該標籤指示由欲投與化合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與化合物之說明組成之群中的一或多個成員。在另一變體中，製造物件包含呈多劑量形式之化合物。

在其另一態樣中，提供一種治療方法，其包含將上述實施例及變體中任一者之化合物投與至受檢者。

在其另一態樣中，提供一種抑制HSP90之方法，其包含使HSP90與上述實施例及變體中任一者之化合物接觸。

在其另一態樣中，提供一種抑制HSP90之方法，其包含使上述實施例及變體中任一者之化合物存在於受檢者中以活體內抑制HSP90。

在其另一態樣中，提供一種抑制HSP90之方法，其包含將第一化合物投與至受檢者，該化合物在活體內轉化為第二化合物，其中該第二化合物在活體內抑制HSP90，該第二化合物為根據上述實施例及變體中任一者之化合物。

在其另一態樣中，提供一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含使上述實施例及變體中任一者之化合物以該疾病病況之治療有效量存在於受檢者中。

在其另一態樣中，提供一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含將上述實施例及變體中任一者之化合物投與至受檢者，其中該化合物以該疾病病況之治療有效量存在於受檢者中。

在其另一態樣中，提供一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含將第一化合物投與至受檢者，該化合物在活體內轉化為第二化合物，其中該第二化合物在活體內抑制HSP90，該第二化合物為根據上述實施例及變體中任一者之化合物。

在上述各方法之一變體中，疾病病況係由癌症、發炎、發炎性腸病、牛皮癬、關節炎及移植排斥組成之群中選出。

在上述各方法之一變體中，疾病病況為癌症。癌症係由鱗狀細胞癌、星形細胞瘤、Kaposi氏肉瘤、神經膠母細胞瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、黑色素瘤、卵巢癌、攝護腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神經膠質瘤、結腸直腸癌、生殖泌尿系統癌症、腸胃癌、腎癌、血液癌症、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病)、骨髓發育不良症候群及間皮瘤組成之群中選出。

在上述各方法之一變體中，HSP90為HSP90 α 。在另一變體中，HSP90為HSP90 β 。

HSP90抑制劑之鹽、水合物及前藥

應瞭解，本發明化合物可以鹽、水合物及活體內轉化為本發明化合物之前藥形式存在及視情況投與。例如，根據此項技術中熟知之程序將本發明化合物轉化為其醫藥學上可接受之鹽(獲自各種有機及無機酸及鹼)形式且以該形式

使用係在本發明之範疇內。

當本發明化合物具有游離鹼形式時，可藉由使化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機或有機酸反應而將該等化合物製備為醫藥學上可接受之酸加成鹽形式，該無機或有機酸例如鹵化氫，諸如氯化氫、溴化氫、碘化氫；其他無機酸及其相應鹽，諸如硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等；及烷基及單芳基磺酸鹽，諸如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽；及其他有機酸及其相應鹽，諸如乙酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽及抗壞血酸鹽。本發明之其他酸加成鹽包括(但不限於)：己二酸鹽、海藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(得自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、氯化氫、溴化氫、碘化氫、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯乙酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽及鄰苯二甲酸鹽。應瞭解，游離鹼形式通常將與其個別鹽形

式關於物理性質(諸如極性溶劑中之溶解度)略微有所不同，但另外用於達成本發明之目的時，此等鹽與其個別游離鹼形式等效。

當本發明化合物具有游離酸形式時，可藉由使化合物之游離酸形式與醫藥學上可接受之無機或有機鹼反應來製備醫藥學上可接受之鹼加成鹽。該等鹼之實例為鹼金屬氫氧化物，包括鉀、鈉及鋰氫氧化物；鹼土金屬氫氧化物，諸如鋇及鈣氫氧化物；鹼金屬烷氧化物，例如乙醇鉀及丙醇鈉；及各種有機鹼，諸如氫氧化銨、哌啶、二乙醇胺及N-甲基麩胺鹽。亦包括本發明化合物之鋁鹽。本發明之其他鹼鹽包括(但不限於)：銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、亞錳、鉀、鈉及鋅鹽。有機鹼鹽包括(但不限於)下列各物之鹽：一級、二級及三級胺，經取代胺(包括天然產生之經取代胺)，環胺及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、氯普魯卡因、膽碱、N,N'-二苳基乙二胺(苳星青黴素)、二環己胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、葡萄糖胺糖(glucosamine)、組胺酸、海卓胺、異丙胺、利多卡因、離胺酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、嗎啉、哌啶、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及三-(羥基甲基)-甲胺(緩血酸胺)。應瞭解，游離酸形式通常將與其個別鹽形式關於物理性質(諸如極性溶劑中之溶解度)略微有所不同，但另外用於達成本發明之目的

時，此等鹽與其個別游離酸形式等效。

可用一些試劑使包含含鹼性氮的基團之本發明化合物季銨化，此等試劑例如(C₁₋₄)烷基鹵化物，例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基氯化物、溴化物及碘化物；二(C₁₋₄)烷基硫酸酯，例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二戊酯；(C₁₀₋₁₈)烷基鹵化物，例如，癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基及硬脂醯基氯化物、溴化物及碘化物；及芳基(C₁₋₄)烷基鹵化物，例如，苄基氯及苯乙基溴。該等鹽允許製備水溶性及油溶性之本發明化合物。

本發明化合物之N-氧化物可由一般技術者已知之方法來製備。例如，可藉由在約0°C下於合適惰性有機溶劑(例如，鹵化烴，諸如二氯甲烷)中用氧化劑(例如，三氟過乙酸、過順丁烯二酸、過苯甲酸、過乙酸、間氯過氧苯甲酸或其類似物)處理本發明化合物之未氧化型式來製備N-氧化物。或者，可由適當起始物質之N-氧化物來製備該等化合物之N-氧化物。

可藉由使本發明化合物之取代基改質，隨後使其在活體內轉化為不同取代基來製備本發明化合物之前藥衍生物。應注意，在多種情況下，前藥本身亦在本發明化合物之範疇內。例如，可藉由使化合物與胺基甲醯化劑(例如，1,1-醯氧基烷基氯甲酸酯、對硝基苯基碳酸酯或其類似物)或醯化劑反應來製備前藥。前藥製造方法之其他實例係描述於Saulnier等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985頁中。

亦可製備本發明化合物之經保護衍生物。可用於產生保護基且可用於其移除之技術之實例可見於P.G.M. Wuts及T.W. Greene, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 第4版, John Wiley and Sons, 2007中。

本發明化合物亦可在本發明方法期間以溶劑合物(例如, 水合物)形式便利地製備或形成。可藉由使用有機溶劑(例如戴奧辛、四氫呋喃或甲醇)自水相/有機溶劑混合物中再結晶而便利地製備本發明化合物之水合物。

如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」意欲涵蓋以鹽形式使用的任何本發明化合物, 特定言之當與化合物之游離形式或化合物之不同鹽形式相比時, 該鹽賦予化合物改良之藥物動力學性質。醫藥學上可接受之鹽形式最初亦可對化合物賦予其先前所不具有之所需藥物動力性質, 且甚至可關於化合物在體內之治療活性正面地影響化合物之藥物動力學。可有利地受到影響之藥物動力學性質之實例係通過細胞膜傳送化合物之方式, 其又可直接地且正面地影響化合物之吸收、分布、生物轉化及排泄。儘管醫藥組合物之投與途徑極為重要, 且多種解剖、生理及病理因素可決定性地影響生物可用性, 但化合物之溶解度通常取決於其特定鹽形式之特性。熟習此項技術者應瞭解, 化合物之水溶液將提供化合物於所治療受檢者體內之最迅速吸收, 而脂質溶液及懸浮液以及固體劑型將導致化合物之較慢吸收。

本發明化合物之使用

可使用本發明之HSP90抑制劑來治療之一組適應症為涉及不良或不受控制之細胞增生的適應症。該等適應症包括良性腫瘤、多種癌症類型(例如原發性腫瘤及腫瘤轉移)、再狹窄(例如冠狀動脈、頸動脈及大腦損害)、內皮細胞之異常刺激(動脈粥樣硬化)、由於手術而對身體組織造成之傷害、異常創傷癒合、導致組織纖維化之疾病、重複性運動病症、未高度血管化之組織病症、與器官移植相關之增生反應、神經退化性病症(包括帕金森氏、阿茲海默氏、亨廷頓氏及病原性蛋白顆粒相關疾病)、發炎及發炎相關病症(諸如疼痛、頭痛、發燒、關節炎、哮喘、支氣管炎、肌腱炎、濕疹、發炎性腸病及其類似疾病)及血管生成依賴性疾病(諸如癌症、關節炎、糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變性(AMD))及感染性疾病(特定言之，真菌感染)、病毒性疾病(包括(但不限於)由B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)及1型單純疱疹病毒(HSV-1)引起之疾病)、心血管及中樞神經系統疾病^{3,4,5,6,7}。

通常，良性腫瘤中之細胞保持其分化特征且不會以完全不受控制之方式分化。良性腫瘤通常為局部化的且具有非轉移性。可使用本發明之HSP90抑制劑治療之良性腫瘤之特定類型包括血管瘤、肝細胞腺瘤、海綿狀血管瘤、局部結節性增生、聽神經瘤、神經纖維瘤、膽管腺瘤、膽管囊腺瘤、纖維瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、間皮瘤、畸胎瘤、黏液瘤、結節再生性增生、沙眼(trachomas)及化膿性肉芽腫。

在惡性腫瘤之情況下，細胞變得不分化，對於身體之生長控制信號不起反應且以不受控制之方式增殖。惡性腫瘤具有侵襲性且能夠擴散至遠方部位(轉移性)。惡性腫瘤一般分為兩類：原發性及繼發性。原發性腫瘤直接地自其發現組織中產生。繼發性腫瘤或轉移係源自身體其他處、但現已擴散至遠端器官之腫瘤。常見轉移路徑係直接生長至相鄰結構中，經由血管或淋巴系統擴散且沿著組織平面及身體空間(腹膜液、腦脊液等)行進。

可使用本發明之HSP90抑制劑治療的癌症或惡性腫瘤(原發性或繼發性)之特定類型包括(但不限於)白血病、乳癌、生殖泌尿系統癌症、皮膚癌、骨癌、攝護腺癌、肝癌、肺癌、腦癌、喉、膽囊、胰腺、直腸、副甲狀腺、甲狀腺、腎上腺、神經組織、膀胱、頭頸部、結腸、胃、結腸直腸、支氣管、腎臟之癌症、基底細胞癌、潰瘍性及乳頭狀類型之鱗狀細胞癌、轉移性皮膚癌、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、網細胞肉瘤、骨髓瘤、巨細胞腫瘤、小細胞肺腫瘤、非小細胞肺癌、膽石、胰島細胞腫瘤、原發性腦腫瘤、急性及慢性淋巴球性及顆粒球性腫瘤、毛狀細胞腫瘤、腺瘤、增生、髓性癌、嗜鉻細胞瘤、黏膜神經瘤、腸神經節細胞瘤、增生性角膜神經腫瘤、類馬伐氏症候群腫瘤(marfanoid habitus tumor)、威爾姆氏腫瘤、精原細胞瘤、卵巢腫瘤、肌瘤、子宮頸發育異常及原位癌、神經母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、軟組織肉瘤、惡性類癌、典型皮膚損害、腸胃癌、血癌、骨髓發育不良症候群、蕈樣真菌

病、橫紋肌肉瘤、星形細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、Kaposi氏肉瘤、成骨性及其他肉瘤、惡性血鈣過多症、腎細胞腫瘤、真性紅細胞增多症(Polycythemia vera)、腺癌、多型性神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病)、淋巴瘤、惡性黑色素瘤、表皮樣癌及其他癌瘤及肉瘤。

本發明之HSP90抑制劑亦可用於治療由於在手術期間對身體組織造成之傷害而產生之異常細胞增生。此等傷害可因多種外科手術程序(例如關節手術、腸手術及癰疽瘡癤結疤)而產生。產生纖維化組織之疾病包括肺氣腫。可使用本發明治療之重複性運動病症包括腕隧道症候群。可使用本發明治療之細胞增生病症之實例為骨腫瘤。

可使用本發明之HSP90抑制劑治療之與器官移植相關的增生反應包括有助於潛在器官排斥或相關併發症之增生反應。特定言之，此等增生反應可發生在心臟、肺、肝臟、腎臟及其他身體器官或器官系統之移植期間。

可使用本發明治療之異常血管生成包括伴隨類風濕性關節炎、局部缺血再灌注相關之腦水腫及損害、皮層局部缺血、卵巢增生及高血管性、(多囊性卵巢症候群)、子宮內膜異位、牛皮癬、糖尿病性視網膜病變及其他眼科血管生成疾病(例如早產兒視網膜病變(晶狀體後纖維組織增生)、黃斑變性、角膜移植排斥、神經肌青光眼及奧韋症候群(Oster Webber syndrome))之彼等異常血管生成。

可根據本發明治療之與不受控制的血管生成相關之疾病之實例包括(但不限於)視網膜/脈絡膜血管新生及角膜血管新生。視網膜/脈絡膜血管新生之實例包括(但不限於)貝氏疾病、近視、視盤小凹、Stargart氏疾病、柏哲德氏症、靜脈閉塞、動脈閉塞、鐮狀細胞貧血症、結節病、梅毒、彈性假黃色瘤頸動脈梗塞疾病、慢性葡萄膜炎/葡萄膜炎、分支桿菌傳染、萊姆病、全身性紅斑狼瘡、早產兒視網膜病變、Eale氏疾病、糖尿病性視網膜病變、黃斑變性、貝賽特氏疾病、導致視網膜炎或脈絡膜炎之感染、眼擬組織胞漿菌病、平坦部炎、慢性視網膜脫離、高黏血症症候群、弓形體病、創傷及雷射後併發症、與虹膜紅變(隅角之血管新生)相關之疾病及由纖維血管或纖維組織之異常增生(包括所有形式之增生性玻璃體視網膜病變)引起的疾病。角膜血管新生之實例包括(但不限於)流行性角膜結膜炎、維生素A缺乏、隱形眼鏡超戴症、遺傳性過敏症之角膜炎、上輪部角結膜炎、翳性乾燥性角膜結膜炎、修格蘭氏症候群、粉刺紅斑痤瘡、phlyctenulosis、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、角膜移植排斥、蠟蝕性角膜炎、Terrie角膜邊緣性變性、邊緣角質層分離、多動脈炎、韋格納肉狀瘤、鞏膜炎、周邊放射狀角膜切開術、血管生成性青光眼及晶狀體後纖維組織增生、梅毒、分枝桿菌屬傳染、油脂退化、化工燒傷、細菌潰瘍、真菌潰瘍、單純疱疹感染、火帶瘡感染、原蟲感染及Kaposi氏肉瘤。

亦可使用本發明之HSP90抑制劑來治療與不受控制之血管生成相關的慢性發炎性疾病。慢性發炎係取決於微血管芽之連續形成以維持發炎細胞流入。發炎細胞之流入及出現導致肉芽腫且因此維持慢性發炎狀態。單獨或與其他消炎劑一起使用HSP90抑制劑之血管生成之抑制可防止肉芽腫形成且因此緩解疾病。慢性發炎性疾病之實例包括(但不限於)發炎性腸病(諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、牛皮癬、類肉瘤及類風濕性關節炎。

發炎性腸病(諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)之特徵在於在胃腸道中的各部位處之慢性發炎及血管生成。例如，克羅恩氏病作為最常影響末端迴腸及結腸之慢性透壁發炎性疾病發生，但亦可發生於胃腸道中自口至肛門及肛周區之任何部分中。患有克羅恩氏病之患者一般具有與腹痛、發燒、厭食、減重及胃腸膨脹相關之慢性腹瀉。潰瘍性結腸炎亦為出現於結腸黏膜中之慢性、非特異性、發炎及潰瘍性疾病，且其特徵在於出現帶血腹瀉。此等發炎性腸病一般由發生於整個胃腸道中之慢性肉芽腫性發炎所造成，其涉及發炎細胞圓筒所圍繞之新的微血管芽。藉由此等抑制劑抑制血管生成應抑制新芽之形成且防止肉芽腫之形成。發炎性腸病亦展現腸外表現(extra intestinal manifestation)，例如皮膚損害。該等損害之特徵為發炎及血管生成，且可在胃腸道以外之多個部位發生。藉由本發明之HSP90抑制劑抑制血管生成可減少發炎細胞流入且防止損害形成。

肉狀瘤(另一種慢性發炎性疾病)之特徵在於其為多系統肉芽腫性病變。此疾病之肉芽腫可在身體任何部位形成。因此，症狀取決於肉芽腫之部位及疾病是否具有活性。肉芽腫係由提供發炎細胞的恆定供應之血管生成微血管芽所產生。藉由使用本發明之HSP90抑制劑抑制血管生成，可抑制該肉芽腫形成。牛皮癬(亦為慢性及復發性發炎性疾病)之特徵在於各種大小之丘疹及斑塊。單獨或與其他消炎劑一起使用此等抑制劑之治療應防止形成維持特徵損害所必需之新血管且提供患者之症狀緩解。

類風濕性關節炎(RA)亦為特徵在於周邊關節之非特異性發炎之慢性發炎性疾病。咸信關節之滑液內襯中的血管經歷血管生成。除形成新的血管網路之外，內皮細胞亦釋放導致關節翳生長及軟骨破壞之因子及活性氧。血管生成所涉及之因子可能積極地促進類風濕性關節炎之慢性發炎狀態，並輔助維持慢性發炎狀態。單獨或與其他抗RA劑結合使用本發明之HSP90抑制劑之治療可防止形成維持慢性發炎所必需之新血管且提供RA患者之症狀緩解。

組合療法

多種治療劑與本發明之HSP90抑制劑一起可具有治療相加或協同效應。包含一或多種本發明化合物與一或多種其他治療劑之組合療法可用於(例如)：1)增強該或該等本發明化合物及/或該或該等其他治療劑之治療效應；2)減少該或該等本發明化合物及/或該或該等其他治療劑所展現之副作用；及/或3)減少該或該等本發明化合物及/或該或該

等其他治療劑之有效劑量。應注意，組合療法意欲涵蓋藥劑在彼此之前或之後投與之情形(依序療法)以及同時投與藥劑之情形。

可與HSP90抑制劑組合使用之該等治療劑之實例包括(但不限於)抗細胞增生劑、抗癌劑、烷基化劑、抗生素劑、抗代謝劑、激素劑、源自植物之藥劑及生物劑。

抗細胞增生劑為抑制不良及不受控制之細胞增生之試劑。可與本發明之HSP90抑制劑結合使用之抗細胞增生劑之實例包括(但不限於)類視色素酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN™蛋白質、ENDOSTATIN™蛋白質、舒拉明、角鯊胺、金屬蛋白酶-I之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖溶酶原活化劑抑制劑-I、纖維蛋白活化劑抑制劑-2、源自軟骨之抑制劑、太平洋紫杉醇、血小板因子4、魚精蛋白硫酸鹽(鯢精蛋白)、硫化甲殼素衍生物(自雪花蟹殼製備)、硫化多醣肽聚糖複合物(sp-pg)、星形孢菌素、基質代謝之調節劑，包括(例如)脯胺酸類似物((1-吡啶-2-甲酸(LACA)、順式羥基脯胺酸、d,l-3,4-脫氫脯胺酸、硫雜脯胺酸、 β -胺基丙腈反丁烯二酸酯、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、 β -環糊精十四硫酸酯、eponemycin；菸鹼素、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺(CDPT)、 β -1-抗膠原酶-血清、 α -2-抗纖溶酶、比生群(bisantrene)、氯苯扎利二鈉(lobenzarit disodium)、n-(2-羧

基苯基-4-氯鄰胺苯甲酸二鈉或「CCA」、沙立度胺、血管生成抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑(諸如BB94)。可使用之其他抗血管生成劑包括抗體，較佳對抗此等血管生成生長因子之單株抗體：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。Ferrara N.及Alitalo, K., "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5: 1359-1364。

烷基化劑為具有用烷基取代氫離子之能力之多官能化合物。烷基化劑之實例包括(但不限於)雙氯乙胺(氮芥，例如苯丁酸氮芥、環磷酰胺、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、美法崙、尿嘧啶芥)、氮丙啶(例如噻替哌)、烷基酮磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲佐菌素)、非典型烷基化劑(六甲蜜胺、達卡巴仁及丙卡巴肼)、鉑化合物(卡波鉑及順鉑)。此等化合物與磷酸鹽、胺基、羥基、巰基、羧基及咪唑基反應。在生理情況下，此等藥物電離且產生帶正電荷之離子，此等離子連接於易受影響之核酸及蛋白質，從而導致細胞週期停滯及/或細胞死亡。包括HSP90抑制劑及烷基化劑之組合療法對於癌症具有治療協同效應且減少與此等化學治療劑相關之副作用。

抗生素劑為一組藥物，其以類似於抗生素之方式作為天然產品之改質產生。抗生素劑之實例包括(但不限於)蔥環黴素(例如阿霉素、道諾黴素、表柔比星、黃膽素及蔥二

酮)、絲裂黴素C、博來黴素、更生黴素、plicatomycin。此等抗生素劑藉由標靶不同細胞組分而干擾細胞生長。例如,一般威信蔥環黴素在轉錄活性DNA區域中干擾DNA拓撲異構酶II之作用,其導致DNA鏈切斷。一般威信博來黴素與鐵螯合且形成活化複合物,其接著結合DNA之鹼基,從而導致鏈切斷及細胞死亡。包括HSP90抑制劑及抗生素劑之組合療法對於癌症可具有治療協同效應且減少與此等化學治療劑相關之副作用。

抗代謝劑為一組藥物,其干擾對癌細胞之生理及增生極為重要之代謝過程。活性增生之癌細胞需要持續合成大量核酸、蛋白質、脂質及其他重要細胞組成。多種抗代謝劑抑制嘌呤或嘧啶核苷之合成或抑制DNA複製之酶。一些抗代謝劑亦干擾核糖核苷及RNA之合成及/或胺基酸代謝及蛋白質合成。藉由干擾重要細胞組成之合成,抗代謝劑可延遲或停滯癌細胞生長。抗代謝劑之實例包括(但不限於)氟尿嘧啶(5-FU)、氟苷(5-FUdR)、甲胺蝶呤、甲醯四氫葉酸、羥基脲、硫鳥嘌呤(6TG)、巯基嘌呤(6MP)、阿糖胞苷、噴司他丁、磷酸氟達拉濱、克拉屈濱(2-CDA)、天冬胺酸酶及吉西他濱。包括HSP90抑制劑及抗代謝劑之組合療法對於癌症可具有治療協同效應且減少與此等化學治療劑相關之副作用。

激素劑為一組藥物,其調節其標靶器官之生長及發育。大多數激素劑為性類固醇及其衍生物及其類似物,例如雌激素、雄激素及助孕素。此等激素劑可用作性類固醇的受

體之拮抗劑以下調關鍵基因之受體表現及轉錄。該等激素之實例為合成雌激素(例如二乙基乙烯雌酚)、抗雌激素(例如三苯氧胺、托瑞米芬、氟甲萘酮及雷諾昔酚)、抗雄激素(比卡魯胺、尼魯米特、氟他胺)、芳族酶抑制劑(例如，胺基苯吡啶酮、安美達錠及四唑)、酮康唑、乙酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、乙酸甲地孕酮及米非司酮。包括HSP90抑制劑及激素劑之組合療法對於癌症具有治療協同效應且減少與此等化學治療劑相關之副作用。

源自植物之藥劑為一組藥物，其源自植物或基於藥劑之分子結構進行改質。源自植物之藥劑之實例包括(但不限於)長春花屬生物鹼(例如，長春新鹼、長春鹼、長春地辛、長春利定及長春瑞濱)、鬼臼毒素(例如，依託泊苷(VP-16)及替尼泊苷(VM-26))、紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇及多西紫杉醇)。此等源自植物之藥劑一般用作抗有絲分裂劑，其結合微管蛋白且抑制有絲分裂。威信鬼臼毒素(例如依託泊苷)藉由與拓撲異構酶II相互作用而干擾DNA合成，從而導致DNA鏈斷裂。包括HSP90抑制劑及源自植物之藥劑之組合療法對於癌症具有治療協同效應且減少與此等化學治療劑相關之副作用。

生物劑為一組生物分子，其在單獨使用或與化學療法及/或放射療法組合使用時引發癌症/腫瘤退化。生物劑之實例包括(但不限於)免疫調節蛋白質，例如細胞因子、抵抗腫瘤抗原之單株抗體、腫瘤抑制基因及癌症疫苗。包括HSP90抑制劑及生物劑之組合療法對於癌症具有治療協同

效應，增加患者對腫瘤發生信號之免疫反應且減少與此等化學治療劑相關之副作用。

細胞因子具有極強之免疫調節活性。一些諸如介白素-2(IL-2，普留淨)之細胞因子及干擾素展示抗腫瘤活性且已經批准用於治療患有轉移性腎細胞癌及轉移性惡性黑色素瘤之患者。IL-2為T細胞生長因子，其對T細胞介導之免疫反應極為重要。咸信IL-2對於某些患者之選擇性抗腫瘤作用為區別自身及非自身之間之細胞介導免疫反應的結果。可與HSP90抑制劑結合使用之介白素之實例包括(但不限於)介白素2(IL-2)之介白素4(IL-4)、介白素12(IL-12)。

干擾素包括超過23種具有重疊活性之相關子型，所有IFN子型均在本發明之範疇內。IFN展示對抗多種實體及血液科惡性疾病之活性，後者似乎尤其敏感。

可與HSP90抑制劑結合使用之其他細胞因子包括對造血及免疫功能施加極強效應之彼等細胞因子。該等細胞因子之實例包括(但不限於)紅血球生成素、粒細胞-CSF(非格斯亭，filgrastin)及粒細胞、巨噬細胞-CSF(沙格司亭)。此等細胞因子可與HSP90抑制劑結合使用以減少化學療法誘導之骨髓形成毒性。

除細胞因子之外之其他免疫調節劑亦可與HSP90抑制劑結合使用以抑制異常細胞生長。該等免疫調節劑之實例包括(但不限於)卡介苗、左旋咪唑及奧曲肽(一種模擬自然發生之激素生長抑素之功效的長效奧曲肽)。

對抗腫瘤抗原之單株抗體為對抗由腫瘤表現之抗原(較

佳為腫瘤特異性抗原)所引發之抗體。例如，單株抗體 HERCEPTIN®(Trastuzumab)係由於對抗在一些乳房腫瘤(包括轉移性乳癌)中過度表現之人類表皮生長因子受體2(HER2)而產生。HER2蛋白質之過度表現在臨床上伴隨有更具侵襲性疾病及更差預後。HERCEPTIN®係用作治療患有轉移性乳癌(其腫瘤過度表現HER2蛋白質)之患者之單一藥劑。包括HSP90抑制劑及HERCEPTIN®之組合療法對於腫瘤、特定言之轉移性癌症可具有治療協同效應。

對抗腫瘤抗原之單株抗體之另一實例為RITUXAN®(Rituximab)，其係由於對抗淋巴瘤細胞上之CD20而產生且選擇性耗盡正常及惡性CD20⁺前體-B(pre-B)及成熟B細胞。RITUXAN®係用作治療患有復發性或難治低度或囊泡CD20⁺ B細胞非霍奇金氏淋巴瘤之患者之單一藥劑。包括HSP90抑制劑及RITUXAN®之組合療法不僅對於淋巴瘤可具有治療協同效應，且對於其他形式或類型之惡性腫瘤亦具有治療協同效應。

腫瘤抑制基因為用於抑制細胞生長及分裂週期，因此防止瘤形成之發育的基因。腫瘤抑制基因之突變使得細胞忽略抑制信號網路之一或多種組分，從而克服細胞週期檢核點且產生較高速率之受控細胞生長-癌症。腫瘤抑制基因之實例包括(但不限於)DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1及BRCA2。DPC-4涉及胰腺癌且參與抑制細胞分裂之細胞質路徑。NF-1編碼抑制Ras之蛋白質(細胞質抑制蛋白質)。NF-1涉及神經系統及骨髓性白血病之神經

纖維瘤及嗜鉻細胞瘤。NF-2編碼涉及神經系統之腦膜瘤、神經鞘瘤及室管膜瘤之核蛋白質。RB編碼pRB蛋白質(作為細胞週期的主要抑制劑之核蛋白質)。RB涉及視網膜胚細胞瘤及骨癌、膀胱癌、小細胞肺癌及乳癌。P53編碼調節細胞分裂且可誘導細胞凋亡之p53蛋白質。在多種癌症中發現p53突變及/或無作用。WT1涉及腎臟之威爾姆氏腫瘤。BRCA1涉及乳癌及卵巢癌，且BRCA2涉及乳癌。腫瘤抑制基因可轉移至腫瘤細胞中，其於腫瘤細胞中發揮其腫瘤抑制功能。包括HSP90抑制劑及腫瘤抑制劑之組合療法對罹患各種形式之癌症的患者可具有治療協同效應。

癌症疫苗為一組誘導身體對抗腫瘤之特異性免疫反應之藥劑。處於研究及發展及臨床試驗中之大多數癌症疫苗為腫瘤相關抗原(TAA)。TAA為存在於腫瘤細胞上且相對於正常細胞為不存在或有所減少之結構(亦即，蛋白質、酶或碳水化合物)。由於對腫瘤細胞而言相當獨特，TAA為免疫系統提供標靶以識別且導致其破壞。TAA之實例包括(但不限於)神經節苷脂(GM2)、攝護腺特異性抗原(PSA)、 α 胎蛋白(AFP)、胚性癌抗原(CEA)(由結腸癌及其他腺癌(例如乳癌、肺癌、胃癌及胰腺癌)所產生)、黑色素瘤相關抗原(MART-1、gp100、MAGE 1,3酪胺酸酶)、乳頭狀病毒E6及E7片段、全細胞或自體外腫瘤細胞及同種異體腫瘤細胞之部分/溶解產物。

可使用佐劑來增添對TAA之免疫反應。佐劑之實例包括(但不限於)卡介苗(BCG)、內毒素脂多醣、匙孔螺血氫蛋

白(GKLH)、介白素-2(IL-2)、粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)及環磷醯胺(咸信當以低劑量提供時會減少腫瘤誘導之抑制的化學治療劑)。

包含HSP90抑制劑之組合物

多種組合物及投與方法可與本發明化合物結合使用。除本發明化合物之外，該等組合物亦可包括習知醫藥賦形劑，及其他習知之醫藥非活性劑。此外，除本發明化合物之外，該等組合物亦可包括活性劑。此等其他活性劑可包括其他本發明化合物，及/或一或多種其他醫藥活性劑。

組合物可為氣態、液體、半液體或固體形式，其以適於欲使用之投與路徑的方式經調配。對經口投與而言，通常使用膠囊及錠劑。對非經腸投與而言，通常使用如本文中所述而製備之冷凍乾燥粉末之復水。

包含本發明化合物之組合物可經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳遞(例如藉由導管或支架)、經皮下、脂肪內、關節內或鞘內投與或共投與。本發明之化合物及/或組合物亦可以緩釋劑型投與或共投與。

HSP90抑制劑及包含其之組合物可以任何習知劑型投與或共投與。在本發明之上下文中，共投與意欲意謂在協同治療之過程中投與一種以上治療劑(其中一者包括HSP90抑制劑)以實現改良臨床結果。該共投與亦可為伸及同時間的，亦即，發生在重疊時期期間。

用於非經腸、皮內、皮下或局部應用之溶液或懸浮液可視情況包括一或多種以下成分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理食鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑，諸如如苄醇及對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸及亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝液，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽；用於調節張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖；及用於調節組合物的酸度或鹼度之試劑，諸如鹼性或酸化劑或緩衝液(如碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、鹽酸)，及有機酸(如乙酸及檸檬酸)。可視情況將非經腸製劑封閉於由玻璃、塑料或其他適合材料製成之安瓿、拋棄式注射器或單一或多藥量小瓶中。

當本發明化合物展現不充分溶解度時，可使用使該等化合物增溶之方法。該等方法為熟習此項技術者已知，且包括(但不限於)使用共溶劑，諸如二甲亞砜(DMSO)；使用界面活性劑，例如吐溫(TWEEN)；或溶解於碳酸氫鈉水溶液中。化合物之衍生物(例如化合物之前藥)亦可用於調配有有效醫藥組合物。

在將本發明化合物混合或添加至組合物中之後，隨即可形成溶液、懸浮液、乳液或其類似物。所得組合物之形式將取決於多個因素，包括所欲投與模式及化合物於所選載劑或媒劑中之溶解度。改善所治療疾病所需之有效濃度可根據經驗來確定。

視情況提供呈單位劑型之本發明組合物以投與至人類及

動物，該等劑型例如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、用於吸入器之乾粉、顆粒劑、無菌非經腸溶液或懸浮液及經口溶液或懸浮液，及含有適量化合物、特定言之其醫藥學上可接受之鹽、較佳鈉鹽之油-水乳液。醫藥學上之治療活性化合物及其衍生物通常以單位劑型或多劑量形式經調配及投與。如本文所用之單位劑型係指適用於人類及動物受檢者且如此項技術中已知單獨進行包裝之物理離散單位。每一單位劑量含有足以產生所欲治療效果之預定量之治療活性化合物，以及所需醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。單位劑型之實例包括單獨包裝成錠劑或膠囊之安瓿及注射器。單位劑型可以其分率或倍數投與。多劑量形式為多個包裝於欲以分離之單位劑型投與的單一容器中之相同的單位劑型。多劑量形式之實例包括小瓶、錠劑或膠囊瓶或品脫或加侖瓶。因此，多劑量形式為多個未在包裝中分離之單元劑量。

除一或多種本發明化合物之外，組合物亦可包含：稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或羧甲基纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石；及黏合劑，諸如澱粉、天然膠(例如阿拉伯膠)、明膠、葡萄糖、糖蜜、聚乙烯吡咯啶、纖維素及其衍生物、聚乙烯吡咯酮、交聯聚乙烯吡咯酮及熟習此項技術者已知之其他該等黏合劑。舉例而言，液體醫藥學上可投與之組合物可藉由在諸如水、生理食鹽水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇及其類似物之載劑中溶解、分散或混合如上文所定義之活性化合物及

可選醫藥佐劑以形成溶液或懸浮液來製備。必要時，欲投與之醫藥組合物亦可含有少量輔助物質，諸如濕潤劑、乳化劑或增溶劑、pH緩衝劑及其類似物，例如乙酸鹽、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯及其他該等試劑。製備該等劑型之實際方法為此項技術中已知，或對於熟習此項技術者為顯而易見的；例如，參見Remington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams, and Wilkins Publisher, 第21版，2005。欲投與之組合物或調配物在任何情況下均將含有足量本發明之抑制劑以活體內降低HSP90活性，藉此治療受檢者之疾病病況。

劑型或組合物可視情況包含在0.005%至100%(重量/重量)範圍內之一或多種本發明化合物，餘下包含其他物質，諸如本文中所述者。對經口投與而言，醫藥學上可接受之組合物可視情況包含任何一或多種常用賦形劑，例如，醫藥等級之甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、纖維素衍生物、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂、糖精鈉、滑石。該等組合物包括溶液、懸浮液、錠劑、膠囊、散劑、用於吸入器之乾粉及緩釋型調配物(例如(但不限於)植入物及微膠囊化傳送系統)及生物可分解之生物可相容聚合物，例如膠原蛋白、乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸及其他物質。該等調配物之製備方法為熟習此項技術者所已知。組合物可視情況含有0.01%-100%(重量/重量)之一或多種HSP90抑制

劑，視情況0.1-95%且視情況1-95%。

抑制劑之鹽、較佳鈉鹽可用保護化合物免於自身體迅速排出之載劑來製備，該等載劑例如時間釋放調配物或塗層。調配物可進一步包括其他活性化合物以獲得所需性質組合。

A. 用於經口投與之調配物

經口醫藥劑型可為固體、凝膠或液體形式。固體劑型之實例包括(但不限於)錠劑、膠囊、顆粒劑及塊狀散劑。經口錠劑之更特定實例包括可經腸衣塗布、糖塗布或薄膜塗布之壓縮的咀嚼口含劑及錠劑。膠囊之實例包括硬或軟明膠膠囊。顆粒劑及散劑可以非發泡或發泡形式提供。每一者均可與熟習此項技術者已知之其他成分組合。

在某些實施例，本發明化合物係以固體劑型、較佳膠囊或錠劑形式提供。錠劑、丸劑、膠囊、藥錠及其類似物可視情況含有一或多種以下成分或類似性質之化合物：黏合劑；稀釋劑；崩解劑；潤滑劑；助流劑；甜味劑；及調味劑。

可使用之黏合劑之實例包括(但不限於)微晶纖維素、黃耆膠、葡萄糖溶液、阿拉伯樹膠、明膠溶液、蔗糖及澱粉糊。

可使用之潤滑劑之實例包括(但不限於)滑石、澱粉、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣、石松及硬脂酸。

可使用之稀釋劑之實例包括(但不限於)乳糖、蔗糖、澱粉、高嶺土、鹽、甘露糖醇及磷酸二鈣。

可使用之助流劑之實例包括(但不限於)膠體二氧化矽。

可使用之崩解劑之實例包括(但不限於)交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、海藻酸、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、膨潤土、甲基纖維素、瓊脂及羧甲基纖維素。

可使用之著色劑之實例包括(但不限於)任何經批准之認證水溶性FD及C染料，其混合物；及懸浮於水合氧化鋁上之水溶性FD及C染料。

可使用之甜味劑之實例包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露糖醇及人工甜味劑(例如賽克拉美鈉及糖精)，及多種噴霧乾燥之香料。

可使用之調味劑之實例包括(但不限於)自植物(諸如水果)提取之天然香料，及產生令人愉悅感覺之化合物之合成摻合物，例如(但不限於)薄荷及水楊酸甲酯。

可使用之濕潤劑之實例包括(但不限於)丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂醚。

可使用之止吐塗層之實例包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、蠟、蟲膠、氯化蟲膠及乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯。

可使用之薄膜塗層之實例包括(但不限於)羥基乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯。

若需要經口投與，則可視情況將化合物之鹽提供於保護其免於接觸胃之酸性環境的組合物中。例如，該組合物可以腸衣形式經調配，該腸衣在胃中維持其完整性且在腸中

釋放活性化合物。該組合物亦可與抗酸劑或其他此類成分組合調配。

當單位劑型為膠囊時，其可視情況另外包含液體載劑，例如脂肪油。此外，單位劑型亦可視情況另外包含多種調整劑量單位之物理形式的其他材料，例如，糖及其他腸溶劑之塗層。

本發明化合物亦可作為酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑、灑劑、口嚼錠或其類似物之組分投與。除活性化合物之外，糖漿亦可視情況包含作為甜味劑之蔗糖及某些防腐劑、染料及著色劑及香料。

本發明化合物亦可與不削弱所要作用之其他活性物質混合，或與補充所要作用之物質(諸如抗酸劑、H₂阻斷劑及利尿劑)混合。例如，若將化合物用於治療哮喘或高血壓，則其可分別與其他支氣管擴張劑及抗高血壓劑一起使用。

可包括於含有本發明化合物之錠劑中的醫藥學上可接受之載劑之實例包括(但不限於)黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑及濕潤劑。經腸衣塗布之錠劑因為腸衣而抵抗胃酸之作用且在中性或鹼性腸中溶解或崩解。經糖塗布之錠劑可為塗覆有不同層之醫藥學上可接受之物質的壓縮錠劑。經薄膜塗布之錠劑可為已塗布有聚合物或其他適合塗層之壓縮錠劑。多種壓縮錠劑可為利用先前所提及之醫藥學上可接受之物質藉由一個以上壓縮週期所製成之壓縮錠劑。著色劑亦可用於錠劑中。調味劑及甜

味劑可用於錠劑中，且尤其適用於形成咀嚼錠劑及口含劑。

可使用之液體經口劑型之實例包括(但不限於)水溶液、乳液、懸浮液、自非發泡顆粒劑復水之溶液及/或懸浮液及自發泡顆粒劑復水之發泡製劑。

可使用之水溶液之實例包括(但不限於)醃劑及糖漿。如本文所用之醃劑係指澄清、加甜、氫醇製劑。可用於醃劑之醫藥學上可接受之載劑的實例包括(但不限於)溶劑。可使用之溶劑之特定實例包括甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。如本文所用之糖漿係指糖(例如，蔗糖)之濃縮水溶液。糖漿亦可視情況包含防腐劑。

乳液係指兩相系統，其中一液體以小球之形式分散於另一液體中。乳液可視情況為水包油或油包水型乳液。可用於乳液中之醫藥學上可接受之載劑的實例包括(但不限於)非水性液體、乳化劑及防腐劑。

可用於欲復水成液體經口劑型之非發泡顆粒劑的醫藥學上可接受之物質之實例包括稀釋劑、甜味劑及濕潤劑。

可用於欲復水成液體經口劑型之發泡顆粒劑的醫藥學上可接受之物質之實例包括有機酸及二氧化碳來源。

著色劑及調味劑可視情況用於所有上述劑型中。

可使用之防腐劑之特定實例包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇。

可用於乳液之非水性液體之特定實例包括礦物油及棉籽油。

可使用之乳化劑之特定實例包括明膠、阿拉伯膠、黃耆膠、膨潤土及界面活性劑(諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。

可使用之懸浮劑之特定實例包括羧甲基纖維素鈉、果膠、黃耆膠、矽酸鋁鎂鹽(Veegum)及阿拉伯膠。稀釋劑包括乳糖及蔗糖。甜味劑包括蔗糖、糖漿、甘油及人工甜味劑(諸如賽克拉美鈉及糖精)。

可使用之濕潤劑之特定實例包括丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂醚。

可使用之有機酸之特定實例包括檸檬酸及酒石酸。

可用於發泡組合物之二氧化碳來源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。著色劑包括任何經批准之認證水溶性FD及C染料，及其混合物。

可使用之調味劑之特定實例包括自植物(諸如水果)提取之天然香料及產生令人愉悅感覺之化合物的合成摻合物。

對固體劑型而言，較佳將(例如)丙烯酸酯、植物油或甘油三酸酯中之溶液或懸浮液囊封於明膠膠囊中。該等溶液及其製備及囊封係揭示於美國專利第4,328,245號、第4,409,239號及第4,410,545號中。對液體劑型而言，可用足量醫藥學上可接受之液體載劑(例如，水)稀釋(例如)聚乙二醇中之溶液，以易於量測用於投與。

或者，可藉由將活性化合物或鹽溶解或分散於植物油、二醇、甘油三酸酯、丙二醇酯(例如，丙烯酸酯)及其他

此類載劑中且將此等溶液或懸浮液囊封於硬或軟明膠膠囊殼中來製備液體或半固體經口調配物。其他適用調配物包括陳述於美國專利第Re28,819號及第4,358,603號中之調配物。

B. 注射劑、溶液及乳液

本發明亦係關於經設計以藉由非經腸投與來投與本發明化合物之組合物，此非經腸投與之特徵通常在於皮下、肌肉內或靜脈內注射。注射劑可以任何習知形式製備，例如以液體溶液或懸浮液形式、在注射之前適用於溶液或懸浮液之固體形式或乳液形式製備。

可與本發明之注射劑結合使用的賦形劑之實例包括(但不限於)水、生理食鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。可注射組合物亦可視情況包含少量無毒輔助物質，例如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑、穩定劑、溶解度增強劑及其他此類試劑，例如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。緩釋或持續釋放系統之植入使得本文中亦涵蓋維持恆定劑量水準(參見，例如美國專利第3,710,795號)。含於該等非經腸組合物中之活性化合物之百分比係高度依賴於其特定性質以及化合物活性及受檢者需求。

調配物之非經腸投與包括靜脈內、皮下及肌肉內投與。非經腸投與之製劑包括預備用於注射之無菌溶液；預備恰在使用之前與溶劑組合的無菌乾燥可溶性產品，諸如本文所述之冷凍乾燥粉末，包括皮下錠劑；預備用於注射之無菌懸浮液；預備恰在使用之前與媒劑組合的無菌乾燥不

溶性產品；及無菌乳液。溶液可為水性或非水性。

當經靜脈內投與時，適合載劑之實例包括(但不限於)生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)，及含有增稠劑及增溶劑之溶液，諸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物。

可視情況用於非經腸製劑中之醫藥學上可接受之載劑的實例包括(但不限於)水性媒劑、非水性媒劑、抗菌劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、乳化劑、錯隔劑或螯合劑及其他醫藥學上可接受之物質。

可視情況使用之水性媒劑之實例包括氯化鈉注射劑、林格氏注射劑、等張右旋糖注射劑、無菌注射用水、右旋糖及乳化林格氏注射劑。

可視情況使用之非水性非經腸媒劑之實例包括植物來源之不揮發性油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。

尤其在將非經腸製劑包裝於多劑量容器中且因此設計用於儲存且欲移出多個等分試樣時，可將抑菌或抑真菌濃度之抗菌劑添加至該等製劑中。可使用之抗菌劑之實例包括酚或甲酚、汞製劑、苜醇、氯代丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯苄烷銨及苜索氯銨。

可使用之等張劑之實例包括氯化鈉及右旋糖。可使用之緩衝劑之實例包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。可使用之抗氧化劑之實例包括硫酸氫鈉。可使用之局部麻醉劑之實例包括鹽酸普魯卡因。可使用之懸浮劑及分散劑之實例包括羧甲基

纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。可使用之乳化劑之實例包括聚山梨醇酯80(吐溫80)。金屬離子之錯隔劑或螯合劑包括EDTA。

醫藥載劑亦可視情況包括乙醇、聚乙二醇及丙二醇以用於水混溶性媒劑，及氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸以用於pH值調節。

可調節抑制劑於非經腸調配物中之濃度，使得注射劑投與足以產生所要藥理學效應之醫藥有效量。如此項技術中已知，抑制劑之精確濃度及/或欲使用之劑量最終將取決於患者或動物之年齡、重量及健康狀況。

單位劑量非經腸製劑可包裝於安瓿、小瓶或具有針之注射器中。如此項技術中已知及實踐，所有用於非經腸投與之製劑均應為無菌的。

注射劑可經設計用於局部及全身性投與。通常，治療有效劑量係經調配以含有至少約0.1% w/w至高達約90% w/w或更高、較佳1% w/w以上濃度之HSP90抑制劑，以投與至所治療組織。該抑制劑可同時投與，或可分成多個欲以時間間隔投與之較小劑量。應瞭解，治療之精確劑量及持續時間應為非經腸投與組合物之位置、載劑及其他變數之函數，其可使用已知之測試方案或藉由自活體內或活體外測試資料外推而根據經驗來確定。應注意，濃度及劑量值亦可隨著所治療個體之年齡而變化。應進一步瞭解，對任何特定受檢者而言，特定劑量方案可能需要根據個體需求及投與或監督投與調配物之人的專業判斷而隨時間加以調

節。因此，本文中所陳述之濃度範圍意欲為例示性的且不欲限制所主張調配物之範圍或實踐。

可視情況使HSP90抑制劑以微米尺寸化或其他適合形式懸浮，或可使其衍生以產生更具可溶性之活性產物或產生前藥。所得混合物之形式取決於多個因素，包括所欲投與模式及化合物於所選載劑或媒劑中之溶解度。有效濃度足以改善疾病病況之症狀且可根據經驗來確定。

C. 冷凍乾燥之粉末

亦可將本發明化合物製備為冷凍乾燥之粉末形式，其可復水用於以溶液、乳液及其他混合物形式投與。冷凍乾燥之粉末亦可調配為固體或凝膠形式。

可藉由將化合物溶解於含有右旋糖或其他適合賦形劑之磷酸鈉緩衝溶液中來製備無菌、冷凍乾燥之粉末。在熟習此項技術者已知之標準條件下進行溶液之後續殺菌過濾、接著冷凍乾燥可提供所要調配物。簡言之，可視情況藉由在通常約中性pH值下將約1-20%、較佳約5-15%之右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他適合試劑溶解於適合緩衝液(諸如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀或熟習此項技術者已知之其他此類緩衝液)中來製備冷凍乾燥之粉末。接著，較佳在室溫以上、更佳在約30-35°C下將HSP90抑制劑添加至所得混合物中，且攪拌直至其溶解。藉由添加更多緩衝液將所得混合物稀釋至所要濃度。將所得混合物無菌過濾或加以處理以移除微粒物質且確保無菌性，且將其分攤至小瓶中以進行

冷凍乾燥。每個小瓶可含有單一劑量或多個劑量之抑制劑。

D. 用於局部投與之調配物

本發明化合物亦可以局部混合物形式投與。局部混合物可用於局部及全身性投與。所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液或其類似物且經調配為乳膏、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酏劑、糊劑、發泡劑、氣霧劑、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、皮膚貼片或適用於局部投與之任何其他調配物。

HSP90抑制劑可經調配為局部投與之氣霧劑，諸如藉由吸入投與(參見美國專利第4,044,126號、第4,414,209號及第4,364,923號，其描述用於傳送適用於治療發炎性疾病、尤其哮喘之類固醇的氣霧劑)。此等投與至呼吸道之調配物可單獨或與惰性載劑(例如乳糖)組合以氣霧劑或溶液之形式用於霧化器，或可作為微細粉末用於吹入。在此情況下，調配物之顆粒通常將具有少於50微米、較佳少於10微米之直徑。

抑制劑亦可經調配用於局部應用，諸如局部應用於皮膚及黏膜，諸如以凝膠、乳膏及洗劑之形式用於眼睛中，及用於眼睛或用於腦池內或脊椎內應用。局部投與意欲用於經皮傳送且亦用於投與至眼睛或黏膜，或用於吸入療法。亦可投與單獨或與其他醫藥學上可接受之賦形劑組合的HSP90抑制劑之鼻溶液。

E. 用於其他投與路徑之調配物

視所治療之疾病病況而定，亦可使用其他投與途徑，例如局部應用、經皮貼片及直腸投與。例如，用於直腸投與之醫藥劑型為用於實現全身效應之直腸栓劑、膠囊及錠劑。本文中所用之直腸栓劑意謂插入直腸中之固體，其於體溫下融化或軟化，從而釋放一或多種藥理或治療有效成分。用於直腸栓劑中之醫藥學上可接受之物質為鹼或媒劑及提昇熔點之試劑。鹼之實例包括可可脂(可可油)、甘油-明膠、卡波蠟、(聚氧乙二醇)及脂肪酸之單-、二-及三甘油酸酯之適當混合物。可使用各種鹼之組合。提昇栓劑熔點之試劑包括鯨蠟及蠟。直腸栓劑可藉由壓縮方法或藉由模製來製備。直腸栓劑之典型重量為約2至3公克。用於直腸投與之錠劑及膠囊可使用與關於經口投與調配物所用相同之醫藥學上可接受之物質及相同方法來製造。

F. 調配物之實例

以下為可視情況與本發明化合物一起使用之經口、靜脈內及錠劑調配物之特定實例。應注意，此等調配物可根據所用之特定化合物及欲使用該調配物之適應症而變化。

經口調配物

本發明化合物	10-100 mg
檸檬酸單水合物	105 mg
氫氧化鈉	18 mg
調味劑水	適量至100 mL

靜脈內調配物

本發明化合物	0.1-10 mg

右旋糖單水合物	適量至製成等張
檸檬酸單水合物	1.05 mg
氫氧化鈉	0.18 mg
注射用水	適量至 1.0 mL

錠劑調配物

本發明化合物	1%
微晶纖維素	73%
硬脂酸	25%
膠體二氧化矽	1%

劑量、宿主及安全性

本發明化合物為穩定的且可安全地使用。特定言之，本發明化合物適用作用於多種受檢者(例如，人類、非人類哺乳動物及非哺乳動物)之HSP90抑制劑。

最佳劑量可根據諸如以下情況而變化：受檢者類型、受檢者體重、病狀嚴重性、投與途徑及所用之特定化合物之特定性質。通常，可接受且有效之每日藥量為足以有效地減慢或消除所治療病狀之量。通常，經口投與至成人(約60 kg體重)之每日劑量為約1至1000 mg，約3至300 mg或約10至200 mg。應瞭解，每日藥量可以每日單次投與或分數(例如，2或3)份投與之形式提供。

包含HSP90抑制劑之套組及製造物件

本發明亦係關於治療與HSP90相關之疾病之套組及其他製造物件。應注意，疾病意欲包括HSP90具有有助於病狀之病理及/或症狀之活性之所有病狀。

在一實施例中，提供一種套組，其包含包括至少一種本發明之抑制劑之組合物以及說明書。說明書可指示欲投與組合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明。該套組亦可包含包裝材料。包裝材料可包含用於容納組合物之容器。該套組亦可視情況包含其他組件，諸如投與組合物之注射器。該套組可包含呈單一或多劑量形式之組合物。

在另一實施例中，提供一種製造物件，其包含包括至少一種本發明之抑制劑之組合物以及包裝材料。包裝材料可包含用於容納組合物之容器。容器可視情況包含指示欲投與組合物之疾病病況之標籤、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明。該套組亦可視情況包含其他組件，諸如投與組合物之注射器。該套組可包含呈單一或多劑量形式之組合物。

應注意，用於本發明之套組及製造物件之包裝材料可形成多個分隔容器，諸如分隔瓶或分隔箔封包。容器係由醫藥學上可接受之材料製造，其可為此項技術中已知之任何習知形狀或形式，例如紙或紙板箱、玻璃或塑料瓶或罐、可再密封袋(例如，以容納「再填充」錠劑，從而置於不同容器中)或具有個別劑量之發泡包裝以根據治療方案自包裝中壓出。所使用之容器將取決於所涉及之精確劑型，例如習知紙板箱一般不會用於容納液體懸浮液。將一個以上容器一起用於單一包裝中以銷售單一劑型係可行的。例如，錠劑可含於又含於箱中之瓶中。通常，套組包括關於

投與單獨組份之說明書。當單獨組份較佳以不同劑型(例如，經口、局部、經皮及非經腸)投與時，當單獨組分以不同給藥間隔投與時，或當組合中之個別組份之滴定為處方醫師所期望時，套組形式為尤其有利的。

本發明套組之一特定實例為所謂的發泡包裝。發泡包裝為包裝產業中所熟知且廣泛用於包裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。發泡包裝一般由覆蓋有較佳透明塑料材料之箔之相當硬材料的薄片組成。在包裝過程期間，在塑料箔中形成凹口。凹口具要欲包裝之個別錠劑或膠囊之大小及形狀，或可具有適於欲包裝的多種錠劑及/或膠囊之大小及形狀。接著，將錠劑或膠囊相應地置於凹口中且在與形成凹口之方向相對的塑料箔之表面處相對塑料箔密封相當硬材料之薄片。結果，如所需在塑料箔與薄片之間的凹口中單獨地密封或合起來密封錠劑或膠囊。較佳地，薄片之強度使得可藉由在凹口上手動施加壓力，藉此在凹口位置處於薄片形成開口而自發泡包裝中移出錠劑或膠囊。接著，可經由該開口移出錠劑或膠囊。

套組之另一特定實施例為經設計以按其所欲用途之次序每次分配一個每日藥量之分配器。分配器較佳地配備有記憶輔助物，以進一步促進順應方案。該記憶輔助物之實例為指示已分配之每日藥量之數目的機械計數器。該記憶輔助物之另一實例為電池供電微晶片記憶體，其耦合(例如)讀取已取用最後每日藥量之日期及/或當欲取用下一藥量時提醒使用者的液晶讀出或可聽見之提醒信號。

HSP90抑制劑之製備

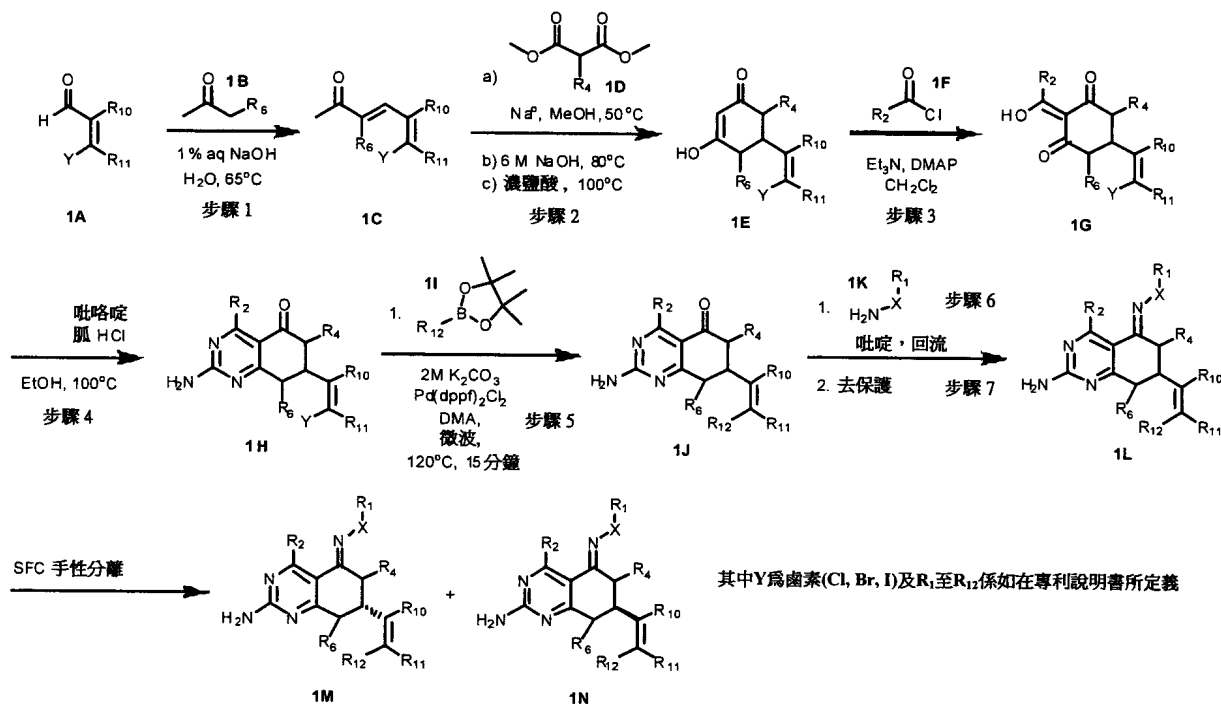
可發展多種合成本發明化合物之方法。合成此等化合物之代表性方法提供於實例中。然而，應注意本發明化合物亦可藉由其他人可設想之其他合成路徑來合成。

本發明化合物之合成流程

本發明化合物可根據下文所示之反應流程合成。熟習此項技術者可易於設想其他反應流程。亦應了解，可改變多種不同的溶劑、溫度及其他反應條件以最佳化反應產率。

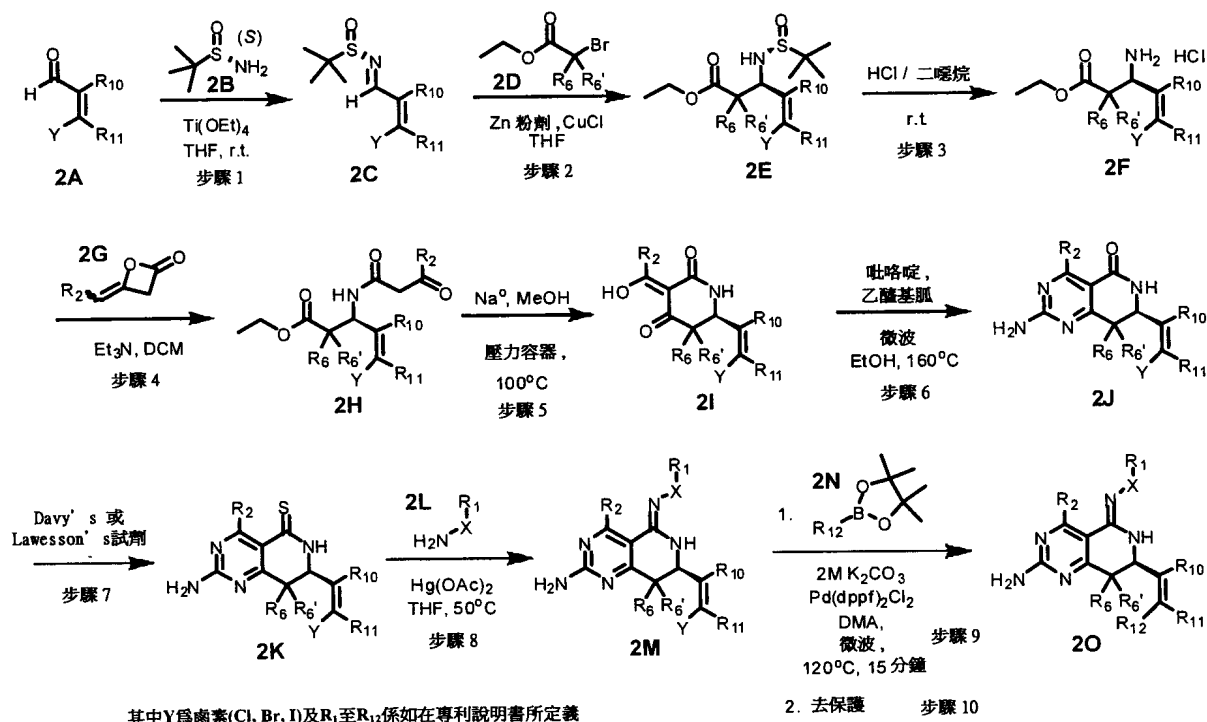
在下文所述之反應中，可能有必要保護反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基(在最終產物中需要此等保護基之情況下)，以避免其參與不需要之反應。習知保護基可根據標準實踐來使用，例如參見 P.G.M. Wuts 及 T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版, John Wiley and Sons, 2007。

流程1：二氫喹啉酮肟-醚之製備



醛 1A 與丙酮衍生物 1B 之反應產生烯酮 1C (步驟 1)。用丙二酸酯衍生物 1D 處理烯酮 1C，接著進行皂化及脫羧會產生插烯酸 1E (步驟 2)。使用酸氯化物 1F 之 C-醯化產生三酮 1G (步驟 3)。在吡咯啉存在下用胍處理 1G 產生二氫喹啉酮 1H (步驟 4)。使用硼酸酯 1I 之 Suzuki 偶合 (步驟 5) 產生化合物 1J。在回流吡啶中與烷氧基胺 1K 反應 (步驟 6) 及必要時去保護 (步驟 7) 會產生脞醚 1L。經由 SFC 之對掌性分離產生兩種對映異構物 1M 及 1N。

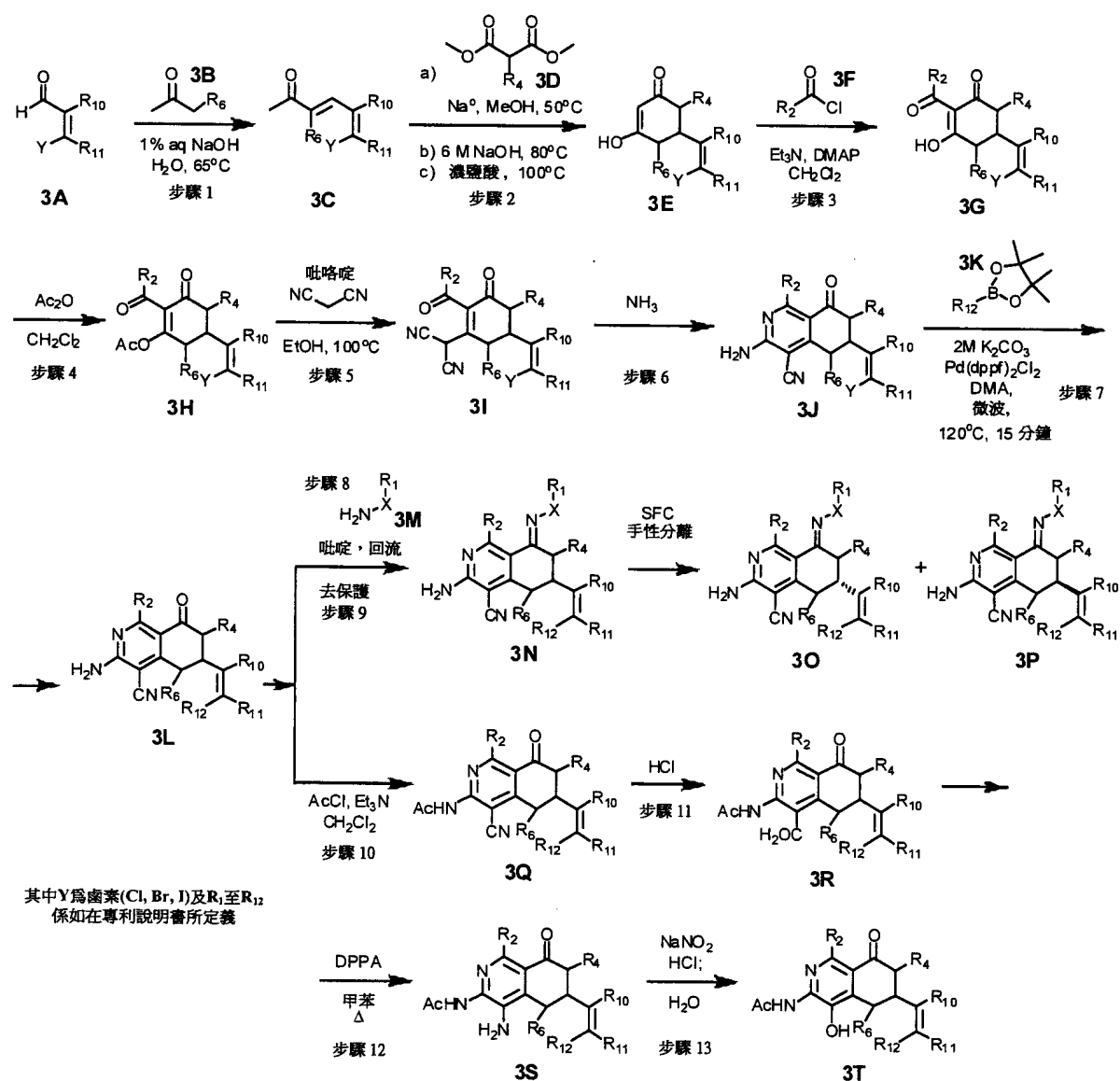
流程 2. 二氫吡啶并嘧啶酮脞醚之製備



醛 2A 與對掌性亞磺醯胺 2B 在四乙氧基鈦存在下之反應產生亞胺 2C (步驟 1)。用 2D 之雷福馬斯基試劑 (Reformatsky reagent) 處理亞磺醯胺僅產生對掌性亞磺醯胺 2E (步驟 2)，其後進行酸催化之去保護以產生對掌性 β-胺基酸 2F (步驟 3)。該胺與官能化二烯酮 2G 之反應產生醯胺 2H (步驟 4)。

4)，其後用甲烷氧化物處理以形成狄克曼縮合(Dieckmann condensation)產物**2I**(步驟5)。插烯酸**2I**與乙醯基胍之反應產生縮合產物**2J**(步驟6)。內醯胺**2J**轉化為硫代內醯胺**2K**係使用硫醇化試劑(諸如戴氏或勞氏試劑)來實現(步驟7)。硫代內醯胺**2K**轉化為脒**2M**係藉由用經取代烷氧基胺**2L**處理而實現(步驟8)。最終，使用硼酸酯**2N**之Suzuki偶合(步驟9)及必要時去保護(步驟10)產生最終產物**2O**。

流程3：二氫異喹啉酮肟醚之製備

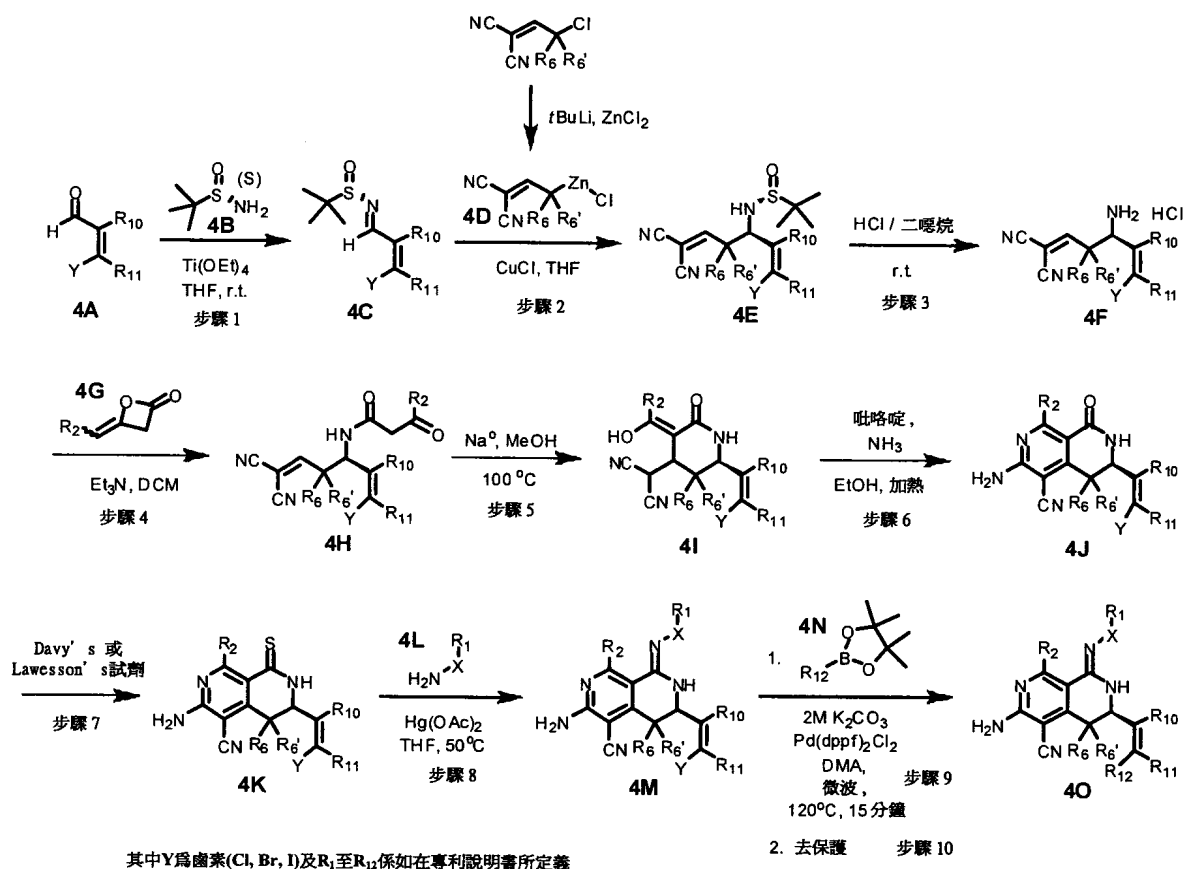


醛**3A**與丙酮衍生物**3B**之反應產生烯酮**3C**(步驟1)。用丙

二酸酯衍生物**3D**處理烯酮**3C**，接著進行皂化及脫羧會產生插烯酸**3E**(步驟2)。使用酸氯化物**3F**之C-醯化產生三酮**3G**(步驟3)。插烯酸之乙醯化產生**3H**(步驟4)，接著使**3H**在鹼性條件下與丙二腈反應以產生**3I**(步驟5)。用氨處理雙腈**3I**產生胺基吡啶**3J**(步驟6)。使用硼酸酯**3K**之Suzuki偶合(步驟7)產生化合物**3L**。在回流吡啶中與烷氧基胺**3M**反應(步驟8)及必要時去保護(步驟9)會產生肟醚**3N**。經由SFC之對掌性分離產生兩種對映異構物**3O**及**3P**。

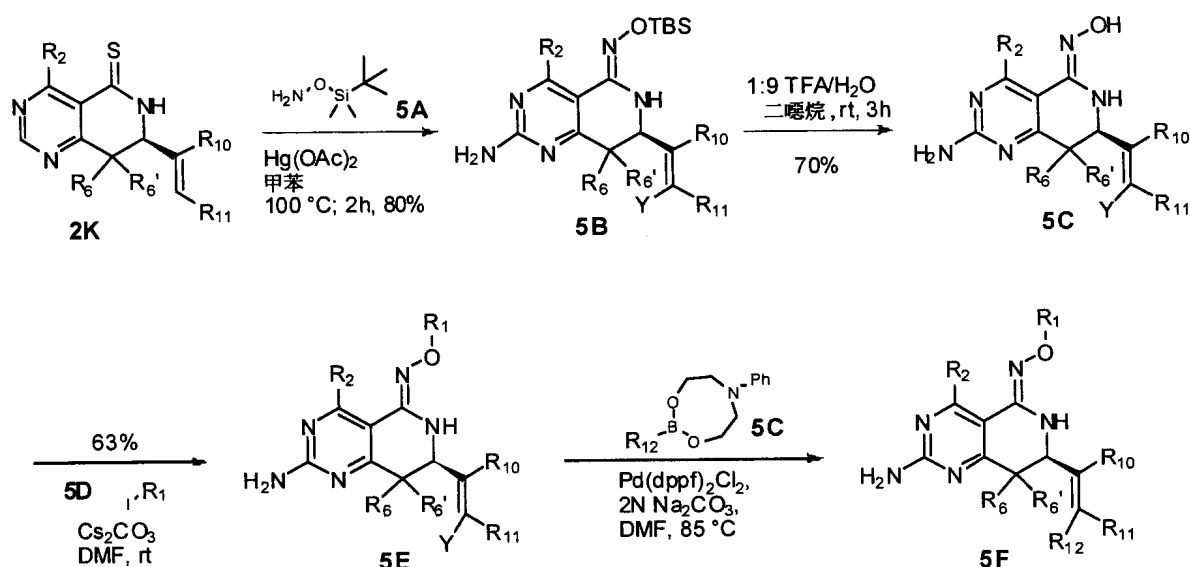
此外，可用以下多種轉換來操縱**3L**以得到多種R₇部分。胺基吡啶**3L**係經保護為其乙醯基衍生物**3Q**(步驟10)。用HCl處理腈**3Q**產生酸**3R**(步驟11)。由二苯基磷醯基疊氮化物誘導之庫爾修斯重排(步驟12)產生苯胺**3S**。最終，苯胺**3S**可經由山德邁耳化學(Sandmeyer chemistry)轉化為酚**3T**。中間物**3Q**、**3R**、**3S**及**3T**中之任一者均可如同步驟8及9中經官能化以產生相應肟醚，接著經由SFC進行對掌性分離。

流程4：二氫-嘧啶酮肪醚之製備



醛4A與對掌性磺醯胺4B在四乙氧基鈦存在下之反應產生亞胺4C(步驟1)。用雷福馬斯基試劑4D處理亞磺醯胺僅產生對映純磺醯胺4E(步驟2)，其後進行酸催化之去保護以產生β-胺基酸4F(步驟3)。該胺與官能化二乙烯酮4G之反應產生醯胺4H(步驟4)，其後用甲烷氧化物處理以形成狄克曼縮合產物4I(步驟5)。在氧化後，雙胺4I與氯之反應產生縮合產物4J(步驟6)。內醯胺4J轉化為硫代內醯胺4K係使用硫醇化試劑(諸如戴氏或勞氏試劑)來實現(步驟7)。硫代內醯胺4K轉化為脒4M係藉由用經取代烷氧基胺4L處理而實現(步驟8)。最終，使用硼酸酯4N之Suzuki偶合(步驟9)及必要時去保護(步驟10)產生最終產物4O。

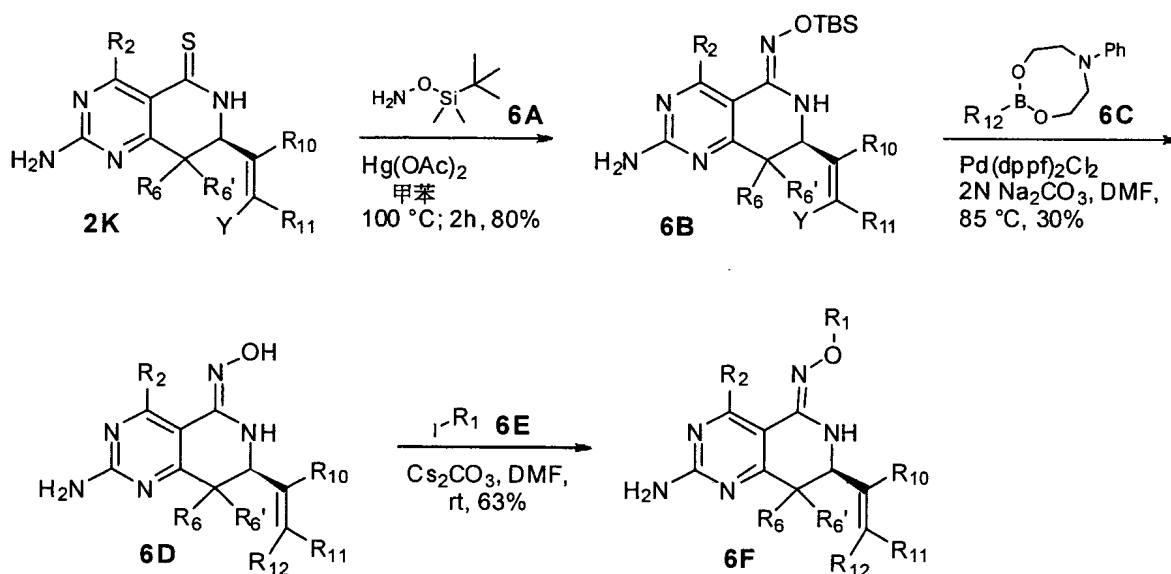
流程 5：二氫吡啶并嘧啶酮肟醚之製備



其中Y為鹵素(Cl, Br, I)及 R_1 至 R_{12}
係如在專利說明書所定義

硫代內醯胺 **2K** 與經保護羥胺 **5A** (例如，經 TBS 保護) 於乙酸汞存在下之反應產生脒 **5B**，其後進行酸催化之去保護以產生羥基衍生物 **5C**。使用適當鹵烷基 **5D** 於鹼 (例如， Cs_2CO_3) 中進行之烷化產生肟醚 **5E**，接著使用硼酸 **5C** 進行之偶合反應 (諸如 Suzuki 偶合) 及必要時去保護產生產物 **5F**。

流程 6：二氫-噻啉酮肟醚之製備



其中Y為鹵素(Cl, Br, I)及R₁至R₁₂係如在專利說明書所定義

硫代內醯胺 **2K** 與經保護羥胺 **6A** (例如，經 TBS 保護) 於強親硫劑 (例如 乙酸汞) 存在下之反應產生脒 **6B**。使用硼酸酯 **6C** 進行之芳化反應 (例如 Suzuki 偶合) 及去保護產生羥基衍生物 **6D**。使用適當鹵烷基 **6E** 於鹼 (例如 Cs₂CO₃) 中進行之烷化產生產物 **6F**。

在上述反應程序或流程之每一者中，多種取代基可選自本文中另外教示之多種取代基。

一般程序

應易於瞭解，本發明之某些化合物具有與賦予該化合物特定立體化學之其他原子鍵聯之原子 (例如，對掌中心)。應瞭解，本發明化合物之合成可導致產生不同立體異構物之混合物 (亦即，對映異構物及非對映異構物)。除非指定特定立體化學，否則化合物之陳述意欲包涵所有不同的可能立體異構物。

亦可藉由使本發明化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異構化合物，分離非對映異構物且恢復光學純對映異構物而製備呈個別立體異構物形式之本發明化合物。當可使用化合物之共價非對映異構衍生物進行對映異構物之解析時，可分離之複合物為較佳的(例如，結晶非對映異構鹽)。

亦可藉由使本發明化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機或有機酸反應而將本發明化合物製備為醫藥學上可接受之酸加成鹽。或者，可藉由使化合物的游離酸形式與醫藥學上可接受之無機或有機鹼反應而製備化合物之醫藥學上可接受之鹼加成鹽。適用於製備化合物之醫藥學上可接受之鹽的無機及有機酸及鹼係陳述於此申請案之定義部分中。或者，化合物之鹽形式可使用起始物質或中間物之鹽來製備。

化合物之游離酸或游離鹼形式可由相應之鹼加成鹽或酸加成鹽形式來製備。例如，呈酸加成鹽形式之化合物可藉由用合適鹼(例如，氫氧化銨溶液、氫氧化鈉及其類似物)處理而轉化為相應游離鹼。呈鹼加成鹽形式之化合物可藉由用合適酸(例如，鹽酸等)處理而轉化為相應游離酸。

本發明化合物之N-氧化物可藉由一般技術者已知之方法製備。例如，可藉由在約0°C下在合適的惰性有機溶劑(例如，鹵化烴，諸如二氯甲烷)中用氧化劑(例如，三氟過乙酸、過順丁烯二酸、過苯甲酸、過乙酸、間氯過氧苯甲酸或其類似物)處理化合物之未氧化形式來製備N-氧化物。

或者，化合物之N-氧化物可由適當起始物質之N-氧化物來製備。

呈未氧化形式之化合物可藉由在0至80°C下在合適的惰性有機溶劑(例如，乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或其類似物)中用還原劑(例如，硫、二氧化硫、三苯膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化物或其類似物)處理化合物之N-氧化物而製備。

化合物之前藥衍生物可由一般技術者已知之方法來製備(例如，其他細節參見Saulnier等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985頁)。例如，可藉由使非衍生物化合物與合適的胺基甲醯化劑(例如，1,1-醯氧基烷基氯甲酸酯、對硝基苯基碳酸酯或其類似物)反應來製備適當前藥。

化合物之經保護衍生物可由一般技術者已知之方法來製備。可用於保護基之產生及其移除之技術之詳細描述可見於 P.G.M. Wuts 及 T.W. Greene, 「*Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*」, 第4版, John Wiley & Sons, Inc. 2007中。

在本發明之方法期間，可便利地製備或形成呈溶劑合物(例如，水合物)形式之本發明化合物。本發明化合物之水合物可藉由使用有機溶劑(例如戴奧辛、四氫呋喃或甲醇)自水性/有機溶劑混合物中再結晶而便利地製備。

如本文所用，用於此等方法、流程及實例中之符號及規定與用於當代科學文獻(例如，美國化工協會期刊(the

Journal of the American Chemical Society)或生物化學期刊 (the Journal of Biological Chemistry))中之符號及規定一致。標準單字母或三字母縮寫一般用於表示胺基酸殘基，除非另外指出，否則假設該等殘基為L-構型。除非另外指出，否則所有起始物質均獲自商業供應商且無需進一步純化即使用。具體言之，以下縮寫可用於實例及整篇說明書中：

μL (微升)	Ac (乙醯基)
atm (大氣壓)	ATP (腺苷三磷酸酶)
BOC (第三丁氧羰基)	BOP (雙(2-側氧基-3-呋唑啉)次磷醯氯)
BSA (牛血清白蛋白)	CBZ (苄氧羰基)
CDI (1,1-羰基二咪唑)	DCC (二環己基碳化二亞胺)
DCE (二氯乙烷)	DCM (二氯甲烷)
DMAP (4-二甲基胺基吡啶)	DME (1,2-二甲氧基乙烷)
DMF (N,N-二甲基甲醯胺)	DMPU (N,N'-二甲基伸丙基脲)
DMSO (二甲亞砜)	EDCI (乙基碳化二亞胺鹽酸鹽)
EDTA (乙二胺四乙酸)	Et (乙基)
Et ₂ O (乙醚)	EtOAc (乙酸乙酯)
Fmoc (9-芴基甲氧基羰基)	g (公克)
h (小時)	HOAc或AcOH (乙酸)
HOBT (1-羥基苯并三唑)	HOSu (N-羥基琥珀醯亞胺)
HPLC (高壓液相層析)	Hz (赫茲)
i.v. (靜脈內)	IBCF (氯甲酸異丁酯)
i-PrOH (異丙醇)	L (公升)
M (莫耳濃度)	mCPBA (間氯過苯甲酸)
Me (甲基)	MeOH (甲醇)
mg (毫克)	MHz (百萬赫茲)
min (分鐘)	mL (毫升)
nM (毫莫耳濃度)	nMol (毫莫耳)
mol (莫耳)	MOPS (嗎啉丙烷磺酸)
mp (熔點)	NaOAc (乙酸鈉)
OMe (甲氧基)	psi (磅每平方吋)
RP (逆相)	r.t. (環境溫度)

SPA (閃爍親近檢定)	TBAF (四正丁基氟化銨)
TBS (第三丁基二甲基矽烷基)	tBu (第三丁基)
TEA (三乙胺)	TFA (三氟乙酸)
TFAA (三氟乙酸酐)	THF (四氫呋喃)
TIPS (三異丙基矽烷基)	TLC (薄層層析)
TMS (三甲基矽烷基)	TMSE (2-(三甲基矽烷基)乙基)
Tr (滯留時間)	Brij35 (聚氧乙二醇十二烷基醚)

對於醚或 Et_2O 之所有提及參均係指乙醚；且鹽水係指 NaCl 之飽和水溶液。除非另外指示，否則所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ (攝氏度) 表示。除非另外指出，否則所有反應均在惰性環境下於室溫下進行。

^1H NMR 光譜係在 Bruker Avance 400 上加以記錄。化學位移係以百萬分率 (ppm) 表示。偶合常數之單位為赫茲 (Hz)。分裂型式描述表觀多重性且係命名為 s (單峰)，d (二重峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，m (多重峰)，br (寬峰)。

低解析度質譜 (MS) 及化合物純度資料係在配備有電噴霧電離 (ESI) 來源、UV 偵測器 (220 及 254 nm) 及蒸發光散射偵測器 (ELSD) 之 Waters ZQ LC/MS 單一四極系統上獲得。在 0.25 mm E. Merck 矽膠板 (60F-254) 上進行薄層層析，以 UV 光、5% 乙醇磷鉬酸、茚三酮、對甲氧基苯甲醛溶液進行觀測。在矽膠 (230-400 網目，Merck) 上進行急驟管柱層析。

用於製備此等化合物之起始物質及試劑可獲自商業供應商，例如 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO)，或可根據諸如下列標準文獻中所述的程序由一般技術者熟知之方

法製備：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-23卷, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊, Elsevier Science Publishers, 1998；Organic Reactions, 第1-68卷, John Wiley and Sons, New York, NY, 2007；March J.: Advanced Organic Chemistry, 第5版, 2001, John Wiley and Sons, New York, NY；及 Larock: Comprehensive Organic Transformations, 第2版, John Wiley and Sons, New York, 1999。整個本申請案中所引用之所有文件之完整揭示內容均以引用的方式併入本文中。

此項技術中已知用於分離不同立體異構物之混合物之多種方法。例如，可使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對映異構化合物。接著，可分離非對映異構物以回收光學純對映異構物。可分離之複合物亦可用於解析對應異構物(例如，結晶非對映異構鹽)。非對映異構物通常具有充分不同之物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)且可易於藉由利用此等相異性進行分離。例如，非對映異構物通常可藉由層析或藉由基於溶解度差異之分離/解析技術進行分離。可用於自化合物之外消旋混合物解析其立體異構物之技術之更詳細描述可見於 Jean Jacques, Andre Collet 及 Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)中。

非對映異構物具有不同的物理性質(例如，熔點、沸

點、溶解度、反應性等)且可易於藉由利用此等相異性進行分離。非對映異構物可藉由層析或較佳地藉由基於溶解度差異之分離/解析技術進行分離。接著，藉由任何不會產生外消旋之實踐方式回收光學純對映異構物以及解析劑。可用於自化合物之外消旋混合物解析其立體異構物之技術之更詳細描述可見於Jean Jacques, Andre Collet及Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)中。

可使用一般技術者已知之多種技術中之任一者來分離及純化對掌性組分。例如，可使用超臨界流體層析(SFC)來純化對掌性組分。在一特定變體中，使用Berger分析性SFC系統(AutoChem, Newark, DE)來進行對掌性分析性SFC/MS分析，該系統由具有Berger FCM 1100/1200超臨界流體泵及FCM 1200調節劑流體泵之Berger SFC雙泵流體控制模組、Berger TCM 2000烘箱及Alcott 718自動取樣器組成。該整合系統可由BI-SFC Chemstation軟體版本3.4控制。可用Waters ZQ 2000偵測器完成偵測，該偵測器由ESI界面以正性模式操作且掃描範圍為200-800 Da且每次掃描耗時0.5秒。層析分離可在ChiralPak AD-H、ChiralPak AS-H、ChiralCel OD-H或ChiralCel OJ-H管柱(5 ..4.6×250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA)上進行，其中以10-40%甲醇作為調節劑且含或不含乙酸銨(10 mM)。可利用多種流動速率中之任一者，包括(例如)1.5或3.5 mL/min且將入口壓力設定為100巴。另外，亦可使用

多種樣品注入條件，包括(例如)將5或10 L樣品注入甲醇中，濃度為0.1 mg/mL。

在另一變體中，使用Berger MultiGram II SFC純化系統來進行製備性對掌性分離。例如，可將樣品裝載至ChiralPak AD管柱(21×250 mm, 10)上。在特定變體中，用於分離之流動速率可為70 mL/min，注入容積高達2 mL，且將入口壓力設定為130巴。可應用堆疊注入以增加效率。

關於本發明之特定化合物之合成的描述係基於上述反應流程，且其變體係陳述於實例部分中。

檢定本發明化合物之生物活性

本發明化合物對HSP90之抑制作用可藉由多種結合檢定及功能檢定加以評估。已熟知，結合HSP90之N-末端ATP-結合域將抑制ATP結合及ATP依賴性伴隨蛋白活性，Roe等人，J. Med. Chem. **1999** 42, 260-266。在文獻中可獲得多種活體外及活體內結合檢定，以分析本發明化合物對HSP90之親和性；例如，Chiosis等人，Chemistry & Biology **2001** 8: 289-299；Carreras等人，Anal Biochem **2003** 317(1): 40-6；Kim等人，J Biomol Screen **2004** 9(5): 375-81；及Zhou等人，Anal Biochem **2004** 331(2): 349-57。

下文實例A-1提供一種活體外競爭螢光極化檢定，其中測試化合物與螢光探針競爭結合人類重組HSP90之結合域。可使用螢光(激發485 nm；發射=538 nm)以動力學方

式進行反應。測試化合物與HSP90之結合親和力係藉由極化螢光之變化進行測定；極化螢光之強度與結合探針之分率成比例。已特定發展一種新穎之小分子螢光探針(S,E)-5-(2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基胺氧基)乙基胺甲鹽基)-2-(6-羥基-3-側氧基-3H-吡-9-基)苯甲酸(TSD-FP探針)以用於該檢定。抑制常數(IC₅₀)可藉由化合物濃度及螢光強度相對於標準IC₅₀方程式之非線性曲線擬合來計算。作為參考，藉由該檢定發現兩種已知的HSP90抑制劑格爾德黴素(GM)及17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)在使用酶及TSD-FP探針之一小時培育之後的IC₅₀值分別為90 nM及400 nM。使用實例A-1中所述之程序，某些例示性化合物顯示具有IC₅₀小於10 μM之HSP90結合親和力，一些其他化合物顯示IC₅₀小於約1 μM，且大多數其他化合物具有小於約0.1 μM之IC₅₀值。本發明之例示性化合物之IC₅₀值係提供於表1中。

活細胞中本發明化合物對HSP90之抑制作用可藉由量測細胞活力進行評估。實例A-2描述一種細胞活力檢定，其中將指數性生長之腫瘤細胞暴露於多種藥物濃度下。在藥物治療之後，藉由以代謝活性細胞轉化四唑鎢鹽MTS(3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-5-[3-羧基甲氧基-苯基]-2-[4-磺基苯基]-2H-四唑鎢，內鹽)(Promega, Madison, WI)來量測細胞活力。此外，所選擇之癌細胞組包括BT-474、HT-29、K-562及MKN-45細胞，其中每一者代表不同癌症類型及致

癌轉換之熟知路徑。

HSP90抑制之下游效應可基於HSP70之誘導且基於多種類固醇受體及信號轉導蛋白質(包括，例如HER2/ERBB2)之功能及穩定性進行評估。HSP70誘導為HSP90抑制之重要特徵。本身為ATP依賴性熱休克蛋白質之HSP70將以轉錄方式經上調以回應摺疊異常、變性或聚集蛋白質。當HSP90功能受損時，在對細胞內的HSP90客戶蛋白變化之直接回應中誘導HSP70。Guo等人，Cancer Res 2005 65(22) 10536。實例A-3提供一種方法以藉由監測 β -半乳糖苷酶之非紅外發光來定量HSP70誘導且測定測試化合物關於HSP70/ β -半乳糖苷酶誘導之 EC_{50} 值。

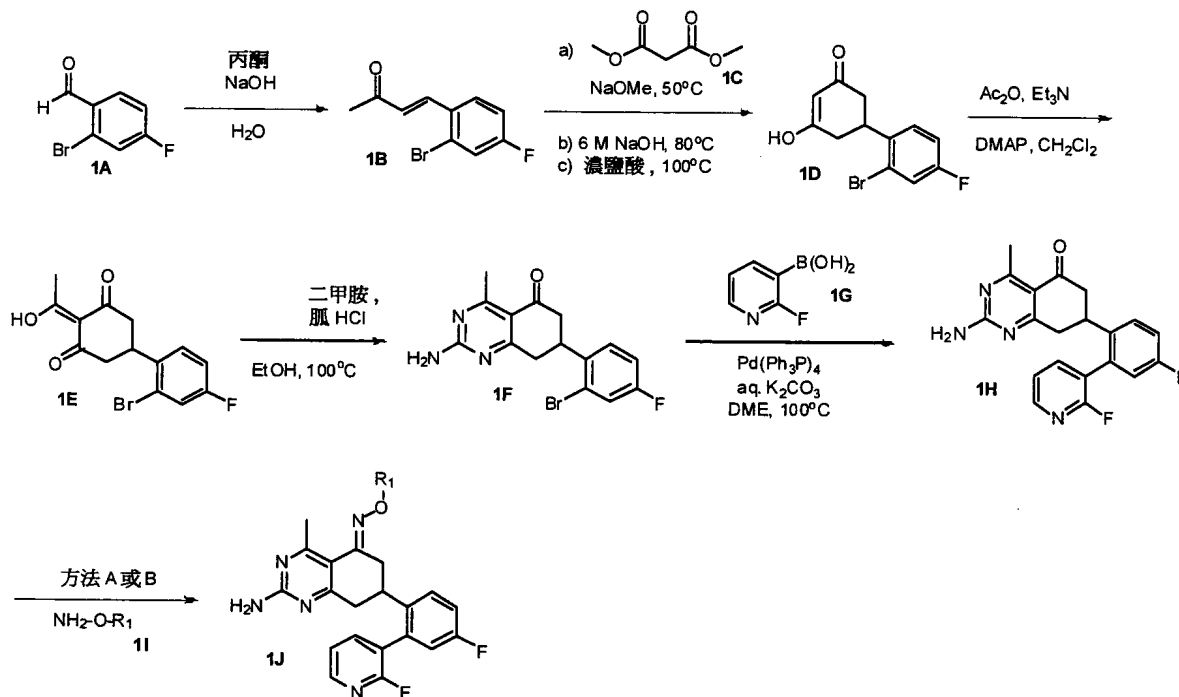
HER-2/ERBB2致癌蛋白之耗盡亦為HSP90抑制之重要特徵。Sain等人，Mol Cancer Ther 2006 5(5) 1197；Sharp等人，Mol Cancer Ther 2007 6(4) 1198。HER-2使用HSP90來達成成熟；HSP90功能之擾動導致摺疊異常蛋白質，該等蛋白質最終將會經傳送用於泛素化及蛋白酶體降解。本發明化合物誘導此等分子之降解，可使用諸如免疫墨點、放射免疫檢定、西方墨點、免疫沈澱、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)及利用針對HER2的抗體之衍生技術之熟知抗體技術來量測降解。實例A-4提供用於測定測試化合物關於HER2/ERBB2耗盡之 EC_{50} 值的西方墨點程序。

熟習此項技術者顯而易見，可對本發明之化合物、組合物、套組及方法進行多種修改及變化，而不偏離本發明之精神或範疇。因此，本發明意欲涵蓋本發明之修改及變

化，其限制條件在於該等修改及變化在附屬申請專利範圍及其等效物之範疇內。

實例

實例 1. 製備肟醚及類似物之一般程序



A. (E)-4-(2-溴-4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮(1B)：

向 500 mL 回收燒瓶中添加 2-溴-4-氟苯甲醛(1A，10.0 g，49.3 mmol，1.0 當量)及丙酮(22.9 g，394 mmol，8.0 當量)。將混合物在冰浴中冷卻至 0°C。添加 H₂O(200 mL)且混合物變為濃稠懸浮液。添加固體 NaOH(2.16 g，54.2 mmol，1.1 當量)且將反應逐漸溫至室溫，並攪拌隔夜。用 1 N HCl 酸化反應且用 EtOAc(3×100 mL)萃取。合併有機相且以飽和 NaCl 水溶液洗滌。使有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以生成暗黃色油狀物，該油狀物可進行下一步驟而無需進一步純化(11.9 g，99%)。ESI-MS: m/z 243.2

(M+H)⁺。

B. 5-(2-溴-4-氟苯基)-3-羥基環己-2-烯酮(1D)

向 500 mL 回收燒瓶中添加 (E)-4-(2-溴-4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮 (**1B**, 11.9 g, 49.0 mmol, 1.0 當量) 及 MeOH (200 mL)。添加 丙二酸二甲酯 (**1C**, 6.47 g, 49.0 mmol, 1.0 當量), 接著添加 NaOMe (30 重量% 於 MeOH 中, 9.6 mL, 51.4 mmol, 1.05 當量)。使反應混合物回流隔夜, 接著將其濃縮為棕紅色固體。將殘餘物溶解於 1 N NaOH (150 mL) 中且回流 1 h, 在此期間反應顏色自混濁棕色變為澄清棕色, 變為具有棕色沈澱物之澄清溶液。小心添加濃 HCl, 直至混合物根據 pH 試紙呈酸性。用 EtOAc (200 mL) 稀釋反應混合物且以飽和 NaCl 水溶液洗滌。用 EtOAc (1×75 mL) 萃取水相。使有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮以生成發泡狀橙色固體, 該固體可進行下一步驟而無需進一步純化 (14.3 g, 100%)。ESI-MS: m/z 285.2 (M+H)⁺。

C. 5-(2-溴-4-氟苯基)-2-(1-羥基亞乙基)環己烷-1,3-二酮 (1E)

向 500 mL 回收燒瓶中添加 5-(2-溴-4-氟苯基)-3-羥基環己-2-烯酮 (**1D**) (14.3 g, 50.1 mmol, 1.0 當量)、CH₂Cl₂ (200 mL)、乙酸酐 (6.65 g, 65.2 mmol, 1.3 當量)、Et₃N (15.22 g, 150 mmol, 3.0 當量) 及 DMAP (催化量)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜。藉由 LC/MS 進行監測以判斷反應完成。濃縮反應混合物且經由管柱層析 (梯度 70% CH₂Cl₂/Hex 至 100% CH₂Cl₂) 進行純化以生成呈淡黃色泡沫狀之產物,

其稍後變為油狀物(3.55 g, 22%)。將粗物質用於下一步驟中，而無需進一步純化。ESI-MS: m/z 327.2 ($M+H$)⁺。

D. 2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1F)

向150 mL壓力容器中添加5-(2-溴-4-氟苯基)-2-(1-羥基亞乙基)環己烷-1,3-二酮(1E, 1.12 g, 3.42 mmol, 1.0當量)、EtOH(30 mL)、鹽酸胍(818 mg, 8.56 mmol, 2.5當量)及二甲胺(2.0 M於THF中, 10 mL, 20.5 mmol, 6.0當量)。密封該容器且於100℃下加熱72小時。LC/MS確定反應完成。冷卻且濃縮反應以生成糊狀灰色固體。將EtOH(約10 mL)添加至殘餘物中且進行超音波降解處理以生成懸浮液。藉由過濾收集固體且用冷EtOH沖洗以生成淡黃色固體(288 mg, 24%)。ESI-MS: m/z 350.2 ($M+H$)⁺。

E. 2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1H)

向10 mL回收燒瓶中添加2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(33 mg, 0.0942 mmol, 1.0當量)、2-氟吡啶-3-硼酸(27 mg, 0.188 mmol, 2.0當量)、DME(2 mL)、碳酸鉀(2.0 M水溶液, 94 L, 0.188 mmol, 2.0當量)及鈹肆三苯膦(5 mg, 0.00471 mmol, 0.05當量)。使反應回流隔夜，隨後LC/MS分析判斷反應完成。將反應混合物經由矽藻土過濾且濃縮為殘餘物。使殘餘物經由製備性HPLC純化以生成白色固體產物(30 mg, 96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.67 (dd, $J=3.54, 1.77$

Hz, 1 H) 2.89 (br. s., 1 H) 3.06 (t, $J=12.51$ Hz, 2 H) 3.18 (br. s., 1 H) 7.18 (dd, $J=9.60, 2.78$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.53 (m, 4 H) 7.72 (dd, $J=8.84, 5.81$ Hz, 1 H) 7.98 (ddd, $J=9.79, 7.52, 1.89$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 367.3 ($M+H$)⁺。ESI-MS: m/z 367.3 ($M+H$)⁺。

F. 脞醚之形成

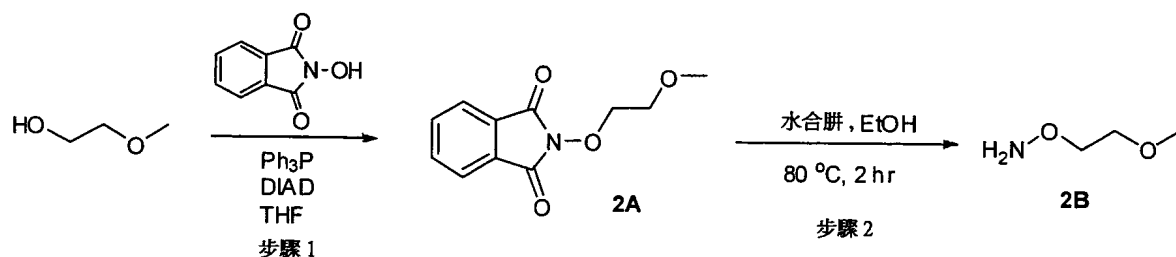
可由下文方法A或方法B形成脞醚。

方法A，鹼性條件：將2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1H, 0.27 mmol, 1.0當量)及相應羥胺1I(0.54 mmol, 2.0當量)於無水吡啶(2 mL)中之溶液於75℃下攪拌隔夜。將混合物傾入冰水中且藉由過濾收集所得沈澱物。使粗固體於熱乙醇中再結晶以產生呈白色固體狀之純產物1J，產率為90%。

方法B，酸性條件：在氮氣下攪拌2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1H, 0.27 mmol, 1.0當量)於EtOH(3 mL)中之溶液。添加相應羥胺1I(0.35 mmol, 1.3當量)及HCl水溶液(5 M, 0.48 mmol, 1.8當量)且將反應加熱至回流歷時4 h。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。收集所得殘餘物且於熱乙醇中再結晶以獲得呈白色或灰白色粉末狀之純產物1J，產率為約90%。

實例2. 羥胺試劑之製備

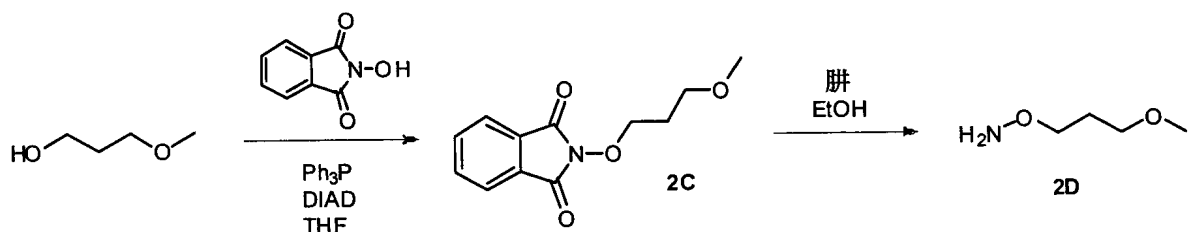
A. O-(2-甲氧基乙基)羥胺(2B)之合成



步驟 1：將 2-甲氧基乙醇 (2.00 g, 26.3 mmol)、N-羥基苯二醯亞胺 (4.72 g, 28.9 mmol, 1.1 當量) 及三苯膦 (7.58 g, 28.9 mmol, 1.1 當量) 溶解於 85 mL 無水 THF 中，且接著在冰浴中冷卻混合物。將偶氮二甲酸二異丙酯 (6.91 g, 34.2 mmol, 1.3 當量) 溶解於 15 mL 無水 THF 中且緩慢添加至上述混合物中。將反應在冰浴中攪拌 10 分鐘且接著移除冰浴。接著，在 N_2 下將反應於室溫下攪拌隔夜。藉由 LC/MS 進行反應且將其濃縮為油狀物。接著，藉由使用己烷/乙酸乙酯 70/30 之急驟管柱層析對其進行純化以生成 2-(2-甲氧乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (2A, 5.19 g, 89.2% 產率)。ESI-MS: m/z 222.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟 2：將 2-(2-甲氧乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (5.18 g, 23.4 mmol) 溶解於 50 mL 乙醇及水合肼 (22.7 mL, 468 mmol) 中。將溶液於 80 $^\circ\text{C}$ 油浴中加熱 2 小時。接著，將反應冷卻至室溫且沈澱出固體。接著，過濾此固體且濃縮濾液，且以使用氯仿/甲醇 98/2 之急驟管柱層析進行純化以生成 O-(2-甲氧基乙基)羥胺 (2B, 0.866 g, 36.2% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.36 (s, 3 H) 3.52 - 3.59 (m, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H)。

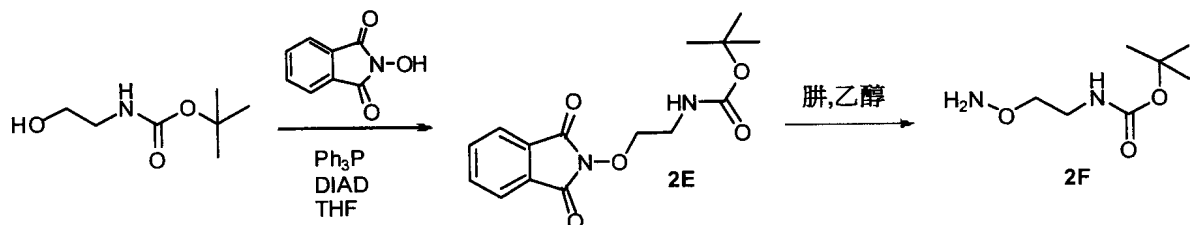
B. O-(3-甲氧基丙基)羥胺 (2D) 之合成



藉由類似於實例 2A 步驟 1 之程序，自 3-甲氧基丙-1-醇及 N-羥基苯二醯亞胺製備 2-(3-甲氧丙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (**2C**) (3.71 g, 94.9% 產率)。ESI-MS: m/z 236.3 ($M+H$)⁺。

如實例 2A 步驟 2 中所述使 **2C** 去保護，以生成 O-(3-甲氧基丙基)胺 (**2D**, 0.633 g, 38.1% 產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.81 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.45 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H) 3.70 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H)。ESI-MS: m/z 106.4 ($M+H$)⁺。

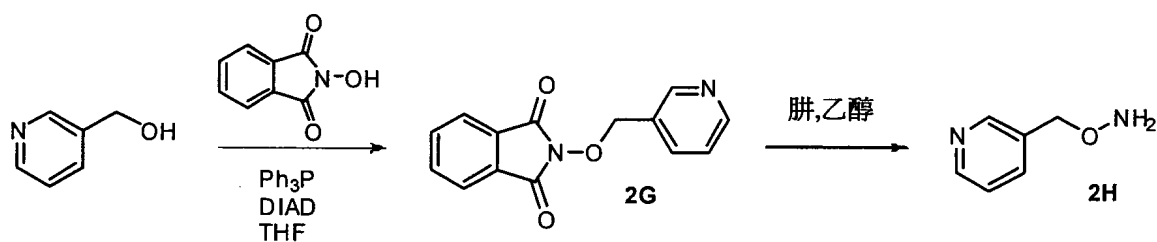
C. 2-(胺氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯 (**2F**) 之合成



藉由類似於實例 2A 步驟 1 之程序，以定量產率自 2-羥基乙基胺基甲酸第三丁酯及 N-羥基苯二醯亞胺製備 2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯 **2E**。ESI-MS: m/z 329.3 ($M+Na$)⁺。

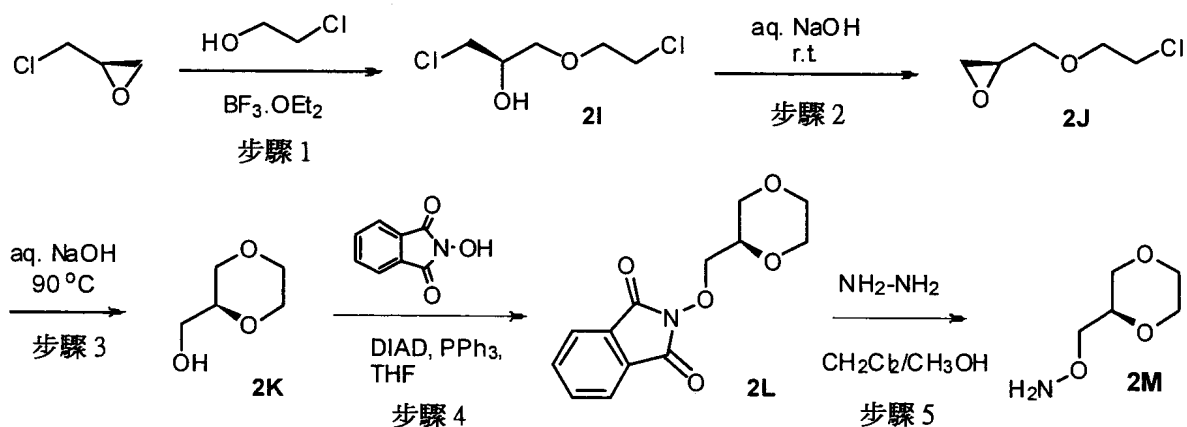
如 2A 步驟 2 中先前所述使 **2E** 去保護，以生成 2-(胺氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯 (**2F**, 1.26 g, 58% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 3.37 (q, $J=5.31$ Hz, 2 H) 3.62 - 3.85 (m, 2 H) 4.90 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 2

H)。

D. O-(吡啶-3-基甲基)脛胺(2H)之合成

藉由類似於實例2A步驟1之程序，自吡啶-3-基甲醇及N-羥基苯二醯亞胺製備經苯二醯亞胺保護之中間物 **2G** (3.22 g, 81.3% 產率)。ESI-MS: m/z 255.2 ($M+H$)⁺。

如實例2A步驟2中先前所述使 **2G** 去保護，以生成 O-(吡啶-3-基甲基)脛胺 (**2H**, 0.734 g, 69.2% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.71 (s, 2 H) 7.44 (dd, $J=7.83$, 5.05 Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 8.47 (dd, $J=5.05$, 1.26 Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 125.3 ($M+H$)⁺。

2E. (R)-O-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)脛胺(2M)之合成

步驟1：將2-氯乙醇(34.8 g, 43.2 mmol)及三氟化硼合二乙醚(0.136 mL, 1.08 mmol)溶解於20 mL THF中且在冰浴

中冷卻。經由注射器緩慢添加 10 mL THF 中之(R)-(-)-表氯醇(10.0 g, 10.8 mmol)。添加之後，移除冰浴且於 45°C 油浴中加熱混合物歷時 90 min，此時反應完成。於真空中濃縮反應以生成油性粗產物(R)-1-氯-3-(2-氯乙氧基)丙-2-醇(**2I**，16.2 g，86.6%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.56 - 3.71 (m, 6 H) 3.85 - 3.92 (m, 3 H)。

步驟 2：將 **2I**(16.2 g, 93.6 mmol) 溶解於 45 mL THF 中且在冰浴中冷卻。逐滴添加 20 mL 水中之氫氧化鈉(9.36 g, 234 mmol)且將反應在冰浴中攪拌 15 min，且在室溫下攪拌 6 h。用乙酸乙酯及飽和氯化鈉溶液稀釋反應混合物。將產物萃取至乙酸乙酯層中三次。接著，以飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮為粗油狀產物(S)-2-((2-氯乙氧基)甲基)氧呋(**2J**，11.1 g，86.7%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.57 - 2.72 (m, 2 H) 2.76 - 2.89 (m, 2 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 3.45 (dd, J=12.25, 5.68 Hz, 1 H) 3.51 - 3.70 (m, 2 H)。

步驟 3：將 **2J**(11.1 g, 81.3 mmol) 溶解於 50 mL THF 中。添加 50 mL 水中之氫氧化鈉(16.3 g, 406 mmol)且將反應於 90°C 油浴中加熱一天。儘管 TLC 顯示反應僅完成一半，仍用乙酸乙酯/THF、二氯甲烷、正丁醇自水層萃取產物。前兩種萃取物含有產物及起始物質，稍後藉由急驟管柱(乙酸乙酯/己烷 30/70)對其進行純化。其後萃取物含有純(S)-(1,4-二噁烷-2-基)甲醇(**2K**，1.98 g，20.8%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.47 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 3.51 -

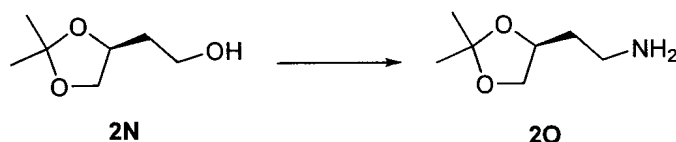
3.67 (m, 3 H) 3.67 - 3.87 (m, 5 H)。

步驟4：將**2K**(1.33 g, 11.2 mmol)、N-羥基苯二醯亞胺(2.02 g, 12.4 mmol)、三苯膦(3.25 g, 12.4 mmol)溶解於30 mL無水THF中且在冰浴中冷卻混合物。將5 mL THF中之偶氮二甲酸二異丙酯(2.51 g, 12.4 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在添加完成之後，移除冰浴且將反應於室溫下攪拌隔夜。次日，進行反應。將其於真空中濃縮成油狀物且接著以使用乙酸乙酯/己烷20/80之急驟管柱層析進行純化以生成(R)-2-((1,4-二噁烷-2-基)甲氧基)異吲哚啉-1,3-二酮(**2L**)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.56 (t, J=10.74 Hz, 1 H) 3.60 - 3.85 (m, 4 H) 3.92 (dd, J=11.75, 2.40 Hz, 1 H) 4.05 (ddd, J=9.98, 3.03, 2.91 Hz, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 1 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 2 H) 7.81 - 7.91 (m, 2 H)。

步驟5：將**2L**(4.30 g, 12.4 mmol)溶解於90 mL甲醇/二氯甲烷(1/9比率)中。添加水合肼(1.67 mL, 22.4 mmol)且將反應於室溫下攪拌2 h，此時進行去保護。過濾沈澱物副產物且將濾液濃縮為油狀物，且接著藉由使用氯仿/甲醇(99/1比率)之急驟管柱層析進行純化以生成(R)-O-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)羥胺(**2M**, 0.915 g, 61.4%產率，歷經2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.41 (t, J=10.86 Hz, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 4 H) 3.71 - 3.82 (m, 3 H) 3.83 - 3.92 (m, 1 H) 5.55 (br. s., 2 H)。

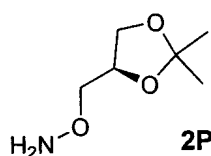
F. (S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環噁-4-基)乙胺(**2O**)之

合成



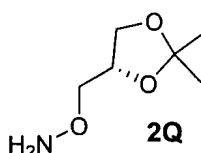
使用文獻程序(Tetrahedron Lett, **2005**, 46, 5475-5478), 自(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醇(**2N**)製備(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙胺(**2O**)。

G. (R)-O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)羥胺 (2P)之合成



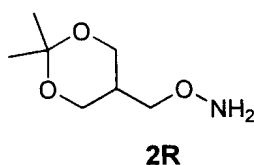
標題化合物係根據Bailey等人, J. Med. Chem., **1991**, 34, 51-65製備。

2H. (S)-O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)羥胺 (2Q)之合成



標題化合物係根據Bailey等人, J. Med. Chem., **1991**, 34, 51-65製備。

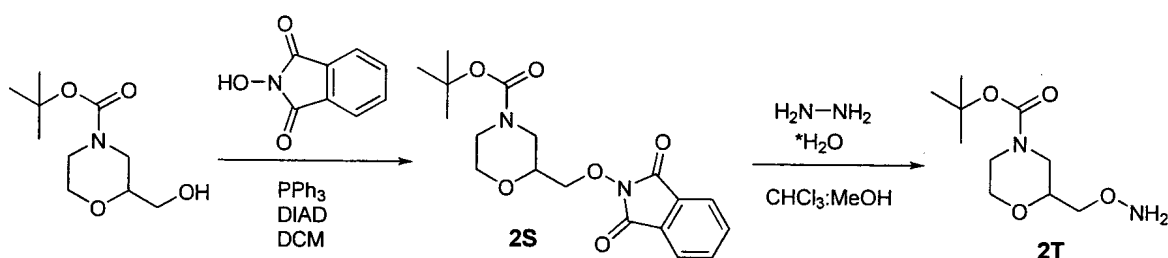
2I. O-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)羥胺(2R)之合成



標題化合物係根據Harnden等人, J. Med. Chem., **1990**,

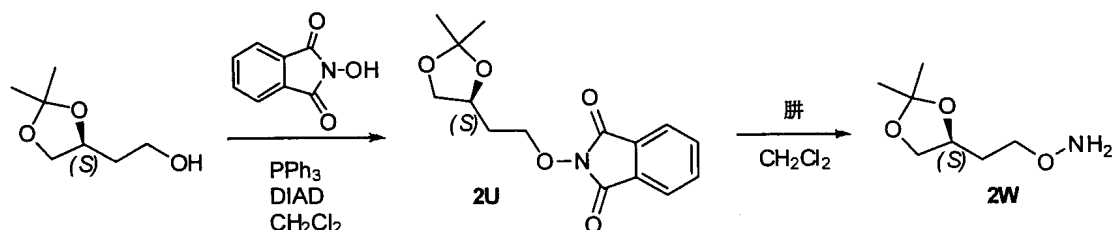
33, 187-196 製備。

J. 2-(胺氧基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2T)之合成



向2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(5 g, 23 mmol)於CH₂Cl₂(250 mL)中之溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(5.6 g, 34.5 mmol)及三苯膦(15 g, 57.5 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃且在N₂環境下用加料漏斗緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(11.1 mL, 57.5 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌48 h。向反應混合物中添加H₂O(300 mL)且用CH₂Cl₂萃取。以鹽水洗滌有機層。經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃縮以提供澄清油狀物，藉由急驟層析(50% EtOAc-己烷)純化該油狀物。將所得澄清油性化合物2S溶解於CHCl₃:CH₃OH(50 mL)中。添加水合肼(25 mL, 0.25 mol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌隔夜。過濾出所得固體且在減壓下濃縮濾液以提供澄清油狀物，藉由急驟層析(10% CH₃OH-CH₂Cl₂)純化該油狀物以提供3 g(56%，歷經2個步驟)呈澄清油狀物之2-(胺氧基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2T)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 3.46 - 3.62 (m, 2 H) 3.61 - 3.79 (m, 4 H) 3.79 - 4.04 (m, 3 H)。關於C₁₀H₂₀N₂O₄所計算之[M+H]⁺, 233; 實驗值, 233。

**K. (S)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺
(2W)之合成**

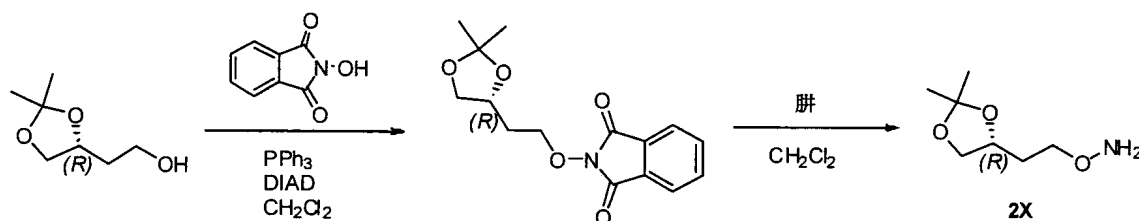


向 (S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醇 (14.2 mL, 0.1 mol) 於 CH_2Cl_2 (250 mL) 中之溶液中添加 2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮 (16.3 g, 0.1 mol) 及三苯膦 (39.3 g, 0.15 mol)。將所得混合物冷卻至 0°C 且在 N_2 環境下用加料漏斗緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯 (29.5 mL, 0.15 mol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 48 h。向反應混合物中添加 H_2O (300 mL) 且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。以鹽水洗滌有機層。經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，藉由急驟層析 (50% EtOAc-己烷) 純化該油狀物以生成呈淡黃色油狀物之 2U。

將 2U 溶解於 CH_2Cl_2 (250 mL) 中且冷卻至 0°C 。經由加料漏斗逐滴添加水合肼 (25 mL, 0.25 mol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌隔夜。過濾出所得固體且在減壓下濃縮濾液以提供黃色油狀物，藉由急驟層析 (70% EtOAc-己烷) 純化該油狀物以提供 7.2 g (45%，歷經 2 個步驟) 呈淡黃色油狀物之 (S)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺 (2W)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 3.53 (q, $J=6.48$ Hz, 2

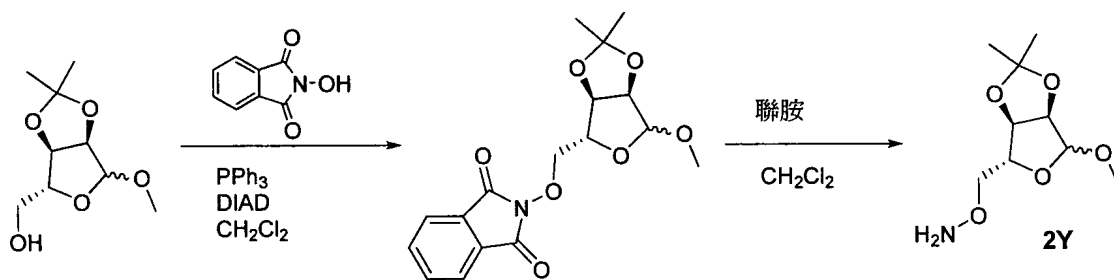
H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 4.63 - 4.81 (m, 1 H)。關於 $C_7H_{16}NO_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 162.11; 實驗值, 162.0。

2L. (R)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺 (2X) 之合成



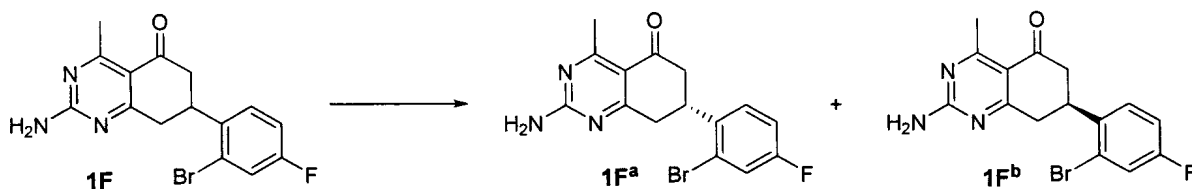
使用關於實例 2K 所述之程序，藉由使用 (R)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醇 (4.28 mL, 30 mmol)、 CH_2Cl_2 (100 mL)、2-脛基異吲哚啉-1,3-二酮 (4.9 g, 30 mmol)、三苯膦 (11.8 g, 45 mmol)、偶氮二甲酸二異丙酯 (8.8 mL, 45 mmol) 及水合肼 (6.0 mL, 60 mmol) 來製備標題化合物以提供 2.1 g (43%，歷經 2 個步驟) 呈淡黃色油狀物之 (R)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺 (2X)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 4.63 - 4.81 (m, 1 H)。關於 $C_7H_{16}NO_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 162.11; 實驗值, 162.0。

2M. O-(((3aR,4R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)脛胺 (2Y) 之合成



使用關於實例2K所述之程序，藉由使用((3aR,4R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇(2.04 g, 10 mmol)、CH₂Cl₂(25 mL)、2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(2.0 g, 12 mmol)、三苯膦(4.0 g, 15 mmol)、偶氮二甲酸二異丙酯(3.0 ml, 15 mmol)及水合肼(2.0 mL, 20 mmol)來製備標題化合物以提供1.12 g呈淡黃色油狀物之O-(((3aR,4R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基)羥胺(2Y)(50%，歷經2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.24 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.59 - 3.75 (m, 2 H) 4.44 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 1 H)。關於C₉H₁₈NO₅所計算之MS (ES) [M+H], 220.11; 實驗值, 220.10。

實例3. 2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮之外消旋混合物(1F^a及1F^b)之對掌性分離

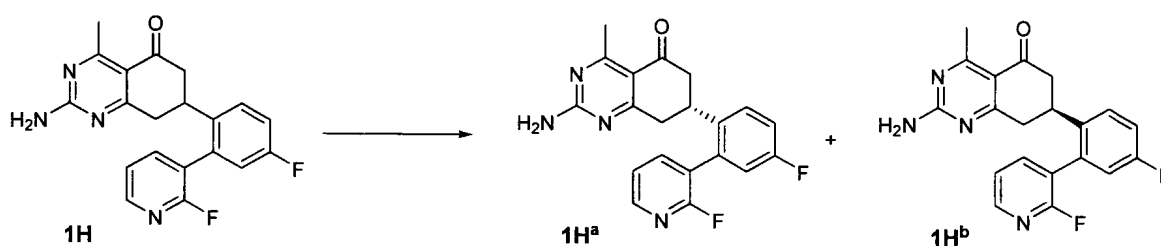


在下列條件下，藉由超臨界流體層析(SFC)將二氫喹啉酮1F(實例1)分離為其對映異構物：

- 管柱：ChiralPak IA, 250×10 mm, 5 μm
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)
 - B: MeOH
- 梯度條件：20% MeOH
- 運行時間：12 min
- 流動速率：20 mL/min
- 注入體積：800 μL

兩種對映異構物之總產率為外消旋混合物的初始量之82%。(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1F^a)之產率為45%。(S)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1F^b)之產率為37%。

實例4. 2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1H^a及1H^b)之對掌性分離



在下列條件下，藉由超臨界流體層析(SFC)將二氫喹啉酮1H(實例1)分離為其對映異構物1H^a及1H^b：

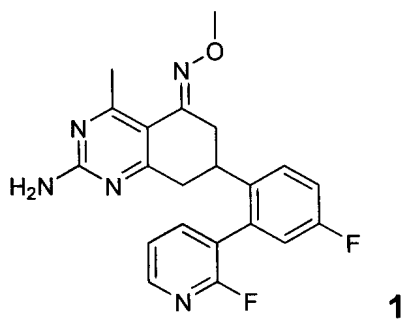
- 管柱：ChiralPak AD-H, 250×2 mm, 5 μm
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)

○ B: MeOH

- 梯度條件：30% MeOH
- 運行時間：10 min
- 流動速率：50 mL/min
- 注入體積：1000 μ L

兩種對映異構物之總產率為外消旋混合物的初始量之68%。(R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1H^a)之產率為36%。(S)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(1H^b)之產率為32%。

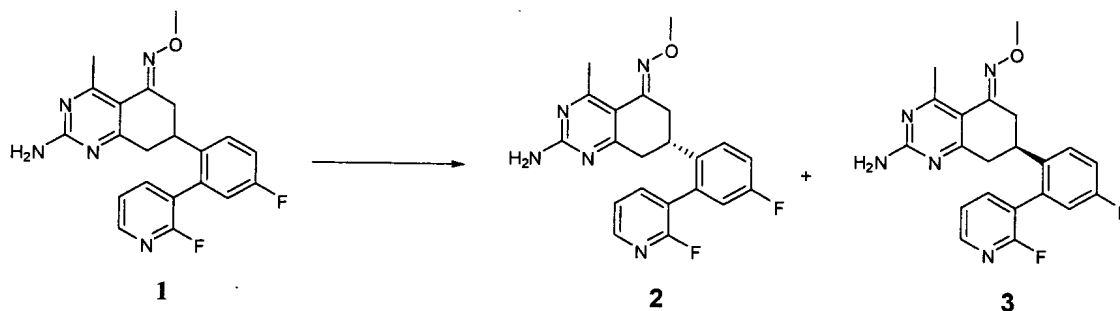
實例5. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-甲基肟(化合物1)之製備



根據類似於實例1之程序，使用 O-甲基羥胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物1(90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.58-2.68 (m, 5H), 2.78-2.88 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.17 (td, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.25 (d, 1H)。ESI-MS: m/z 396.1 (M+H)⁺。

實例6. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-

7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-甲基肟之 R 及 S 對映異構物 (化合物 2 及化合物 3) 之對掌性分離

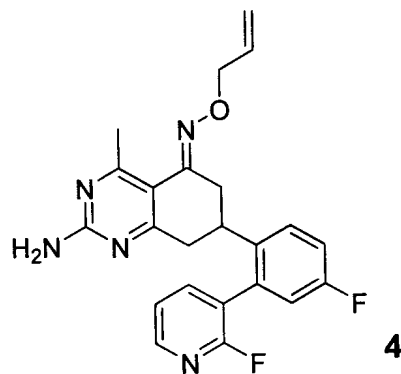


在下列條件下，藉由 SFC 將化合物 1 之外消旋混合物分離為其 R 及 S 對映異構物，化合物 2 及化合物 3：

- 管柱：ChiralPak AD-H, 250×21 mm, 5 μ m
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)
 - B: EtOH
- 梯度條件：40% EtOH
- 運行時間：8 min
- 流動速率：50 mL/min
- 注入體積：1000 μ L

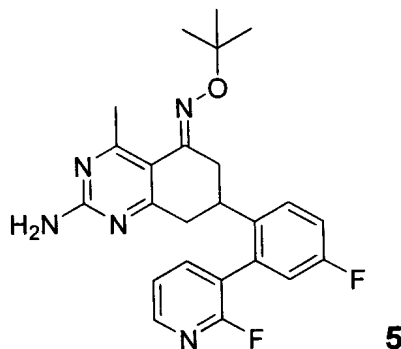
兩種對映異構物之總產率為 45%。(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-甲基肟 (1) 之產率為 23%。(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 (2) 之產率為 22%。

實例 7. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-烯丙基肟 (化合物 4) 之製備



根據描述於實例1中之程序，使用 O-烯丙基脛胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物 4(90%)。可使用類似於實例 6 之程序，藉由 SFC 獲得化合物 4 之 R 及 S 對映異構物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.58 (m, 5H), 2.82 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.19-5.23 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.17 (td, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.23 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 422.1 (M+H)⁺。

實例 8. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-第三丁基脛(化合物 5)之製備

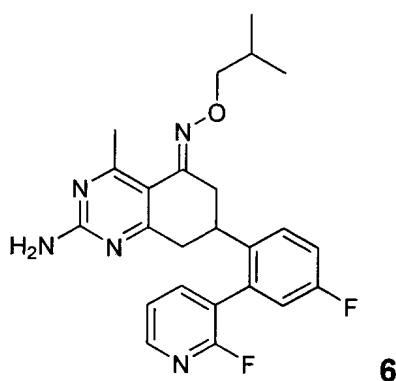


根據描述於實例1中之程序，使用 O-第三丁基脛胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物 5(90%)。可使用類似於實例 6 之程序，藉由 SFC 獲得化合物 5 之 R 及 S 對映異構物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (s, 9H), 2.61 (m, 4H), 2.82 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H),

7.30 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.25 (s, 1H)。

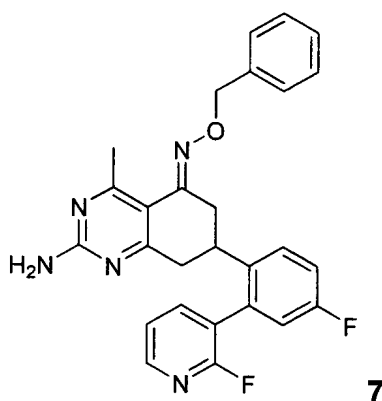
ESI-MS: m/z 438.2 ($M+H$)⁺。

實例 9. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-異丁基肟(化合物 6)之製備



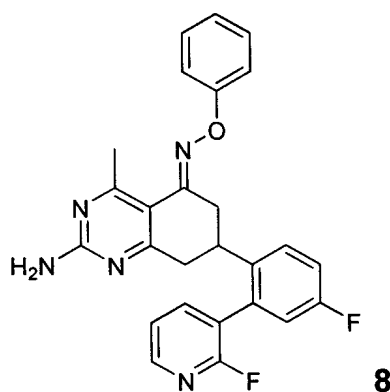
根據描述於實例 1 中之程序，使用 O-異丁基羥胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物 6(90%)。可使用類似於實例 6 之程序，藉由 SFC 獲得化合物 6 之 R 及 S 對映異構物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (m, 6H), 1.67 (m, 1H), 2.29 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。

實例 10. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-苄基肟(化合物 7)之製備



根據描述於實例1中之程序，使用O-苄基羥胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物7(90%)。可使用類似於實例6之程序，藉由SFC獲得化合物7之R及S對映異構物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.51 (s, 3H), 2.60-2.81 (m, 4H), 4.97 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.26-7.39 (m, 7H), 7.65 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 472.1 (M+H)⁺。

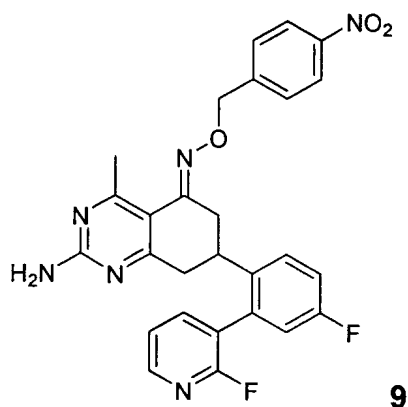
實例11. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-苄基肼(化合物8)之製備



根據描述於實例1中之程序，使用O-苄基羥胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物8(90%)。可使用類似於實例6之程序，藉由SFC獲得化合物8之R及S對映異構物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.65-3.07 (m, 7H), 6.04 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 458.1 (M+H)⁺。

實例12. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-4-硝基苄基肼(化合物9)之

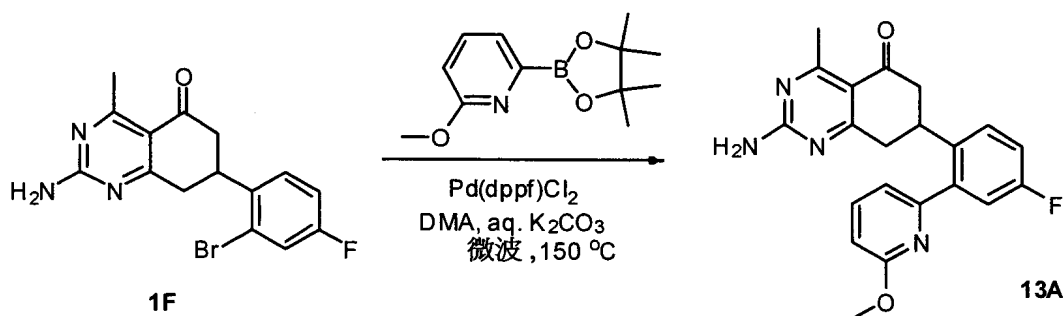
製備



根據描述於實例1中之程序，使用O-4-硝基苄基羥胺製備呈白色或灰白色粉末狀之化合物**9**(90%)。可使用類似於實例6之程序，藉由SFC獲得化合物**9**之R及S對映異構物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.44 (s, 3H), 2.64-6.80 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (m, 3H)。ESI-MS: m/z 517.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例13. 2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(**13A**)之製備

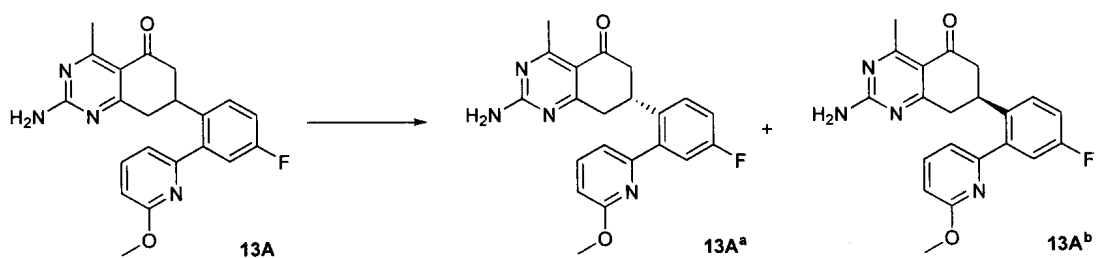


向5 mL微波小瓶中添加2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(**1F**(實例1)，56 mg，0.163 mmol，1.0當量)、2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(77 mg，0.325 mmol，2.0當量)、Pd(dppf)Cl₂

(11 mg, 0.013 mmol, 0.08當量)、2.0 M K_2CO_3 水溶液(162 μ L, 0.325 mmol, 2.0當量)及二甲基乙醯胺(2 mL)。密封小瓶且在微波中於150°C下加熱10 min。LC/MS分析顯示反應完成。將反應混合物經由矽藻土過濾且經由製備性HPLC純化以生成呈白色固體狀之產物**13A**(33 mg, 55%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 2.62 (ddd, $J=15.73, 3.03, 2.72$ Hz, 1 H) 2.84 - 3.04 (m, 2 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.60 - 3.73 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 6.81 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=9.60, 2.78$ Hz, 1 H) 7.33 (td, $J=8.59, 2.78$ Hz, 1 H) 7.55 (br. s., 2 H) 7.71 (dd, $J=8.84, 5.81$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=8.34, 7.33$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 379.3 ($M+H$) $^+$ 。

實例 14. 2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮之R及S對映異構物(**13A^a**及**13A^b**)之對掌性分離



在下列條件下，藉由SFC將化合物**13A**之外消旋混合物分離為其R及S對映異構物，化合物**13A^a**及化合物**13A^b**：

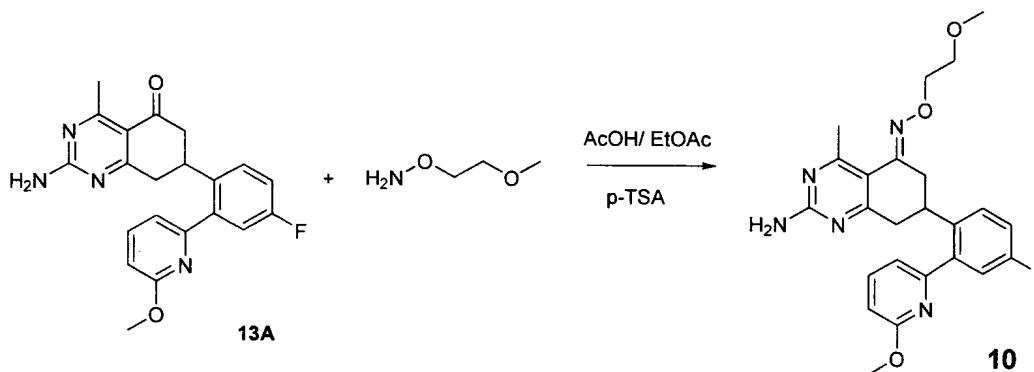
- 管柱：ChiralPak AD-H, 150×2.1 mm, 5 μ m
- 移動相：
 - A: CO_2 (1)

○ B: MeOH

- 梯度條件：30% MeOH
- 運行時間：10 min
- 流動速率：50 mL/min
- 注入體積：1000 μ L

兩種對映異構物之總產率為20%。(R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮(**13A^a**)之產率為10%。(S)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮(**13A^b**)之產率為10%。

實例 15. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-甲氧基乙基肼(化合物 **10**)之製備

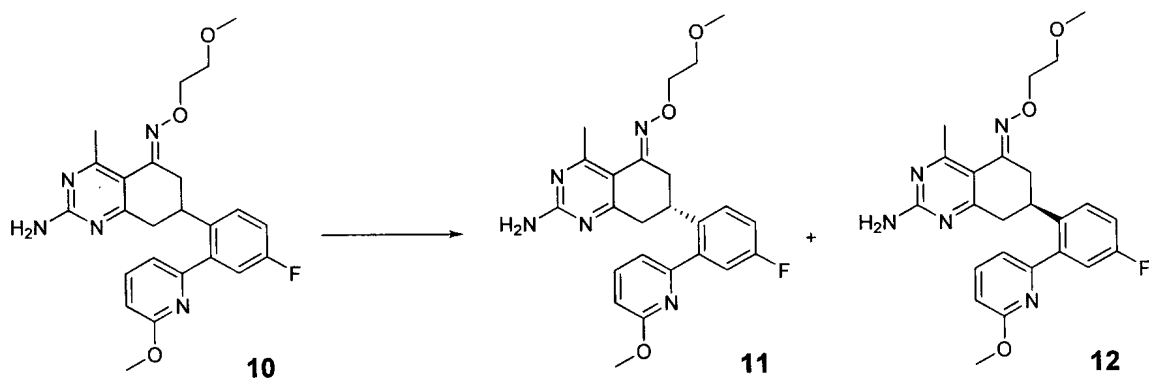


將 2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮(**13A**(實例 13)，0.126 g，0.33 mmol)及 O-(2-甲氧基乙基)羥胺(0.121 g，1.33 mmol)溶解於含有少量對甲苯磺酸單水合物(0.0127 g，0.0666 mmol)之 2.2 mL 乙酸/乙酸乙酯(20/80 mol/mol 比率)中。將反應於 80-85 $^{\circ}$ C 油浴中加熱隔夜。藉由製備性 LC/MS(35-50%

CH₃CN於H₂O中)純化產物以生成作為TFA鹽之(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基肼(**10**)(0.067 g, 45%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H) 3.17 - 3.22 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.36 (dd, J=13.89, 2.02 Hz, 2 H) 3.55 (t, J=4.67 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.17 (q, J=4.29 Hz, 2 H) 6.79 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=9.73, 2.65 Hz, 1 H) 7.32 (td, J=8.53, 2.65 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.59, 5.81 Hz, 1 H) 7.78 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 452.2 (M+H)⁺。

實例 16. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基肼之R及S對映異構物(化合物11及化合物12)之對掌性分離



在下列條件下，藉由SFC將化合物**10**之外消旋混合物分離為其R及S對映異構物，化合物**11**及化合物**12**：

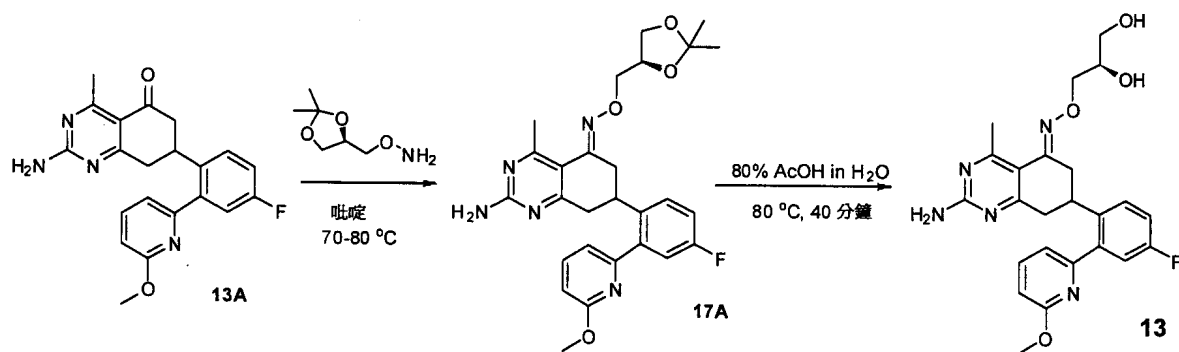
- 管柱：ChiralPak AD-H, 250×21.2 mm, 5 μm
- 移動相：
 - A: CO₂ (1)

○ B: EtOH

- 梯度條件：30% B
- 運行時間：15 min
- 流動速率：50 mL/min
- 注入體積：1000 μ L

兩種對映異構物之總產率為68.1%。(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-甲氧基乙基肼(11)之產率為33.6%。(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-甲氧基乙基肼(12)之產率為34.5%。

實例 17. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼(化合物 13)之製備

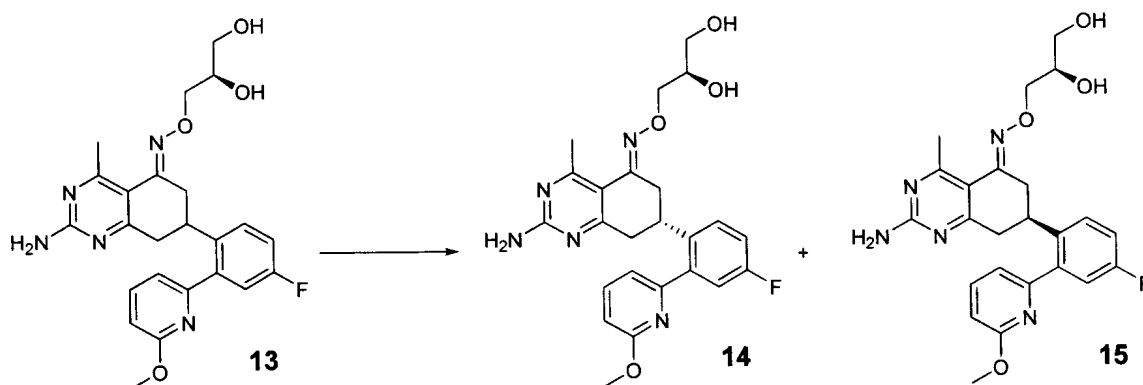


將 2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(13A(實例 13))，0.097 g，0.256 mmol)及 R-O-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基-甲基)-羥胺(0.113 g，0.769 mmol)溶解於 2.0 mL 無水吡啶中。將反應於 70-80 °C 油浴中加熱隔夜。將反應傾入冰冷水燒杯中且沈澱出產物。接著，將其過濾且用 H₂O 沖洗以生成(E)-2-

胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基肼(17A)，其可進行下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS: m/z 508.4 ($M+H$)⁺。

用水中之80%乙酸使17A去保護歷時40 min，且接著藉由製備性LC/MS(30-45% CH₃CN於H₂O中)純化產物以生成作為TFA鹽之(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼(13)(0.108 g, 89.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.69 - 2.81 (m, 4 H) 3.07 (br. s., 1 H) 3.15-3.25 (m, 2H) 3.36 - 3.63 (m, 3 H) 3.81 - 3.86 (s, 3 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 4.21 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 4.42 - 4.54 (m, 1 H) 6.75 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 1 H) 7.57 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.73 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 468.4 ($M+H$)⁺。

實例 18. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼之R及S對映異構物(化合物14及化合物15)之對掌性分離

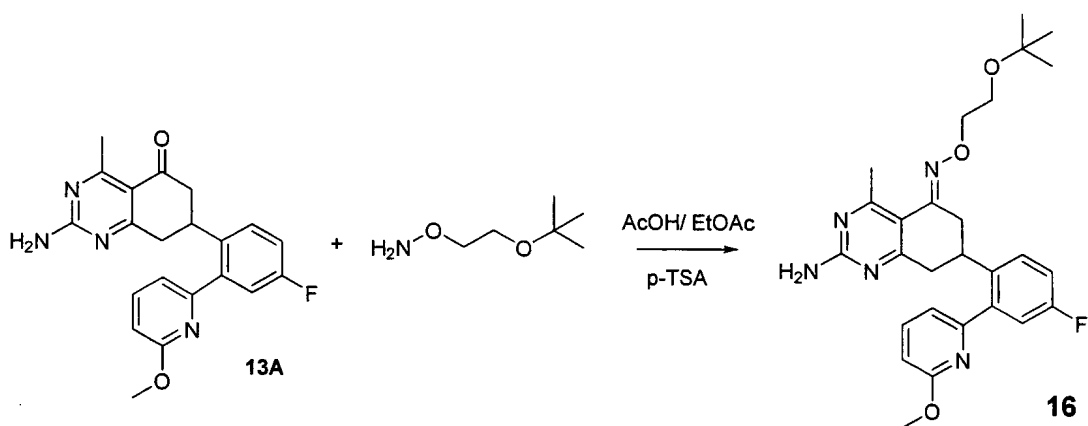


在下列條件下，藉由SFC將化合物**13**之外消旋混合物分離為其R及S對映異構物，化合物**14**及化合物**15**：

- 管柱：ChiralPak AD-H, 250×21.2 mm, 5 μm
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)
 - B: EtOH
- 梯度條件：20% B
- 運行時間：25 min
- 流動速率：20 mL/min
- 注入體積：1000 μL

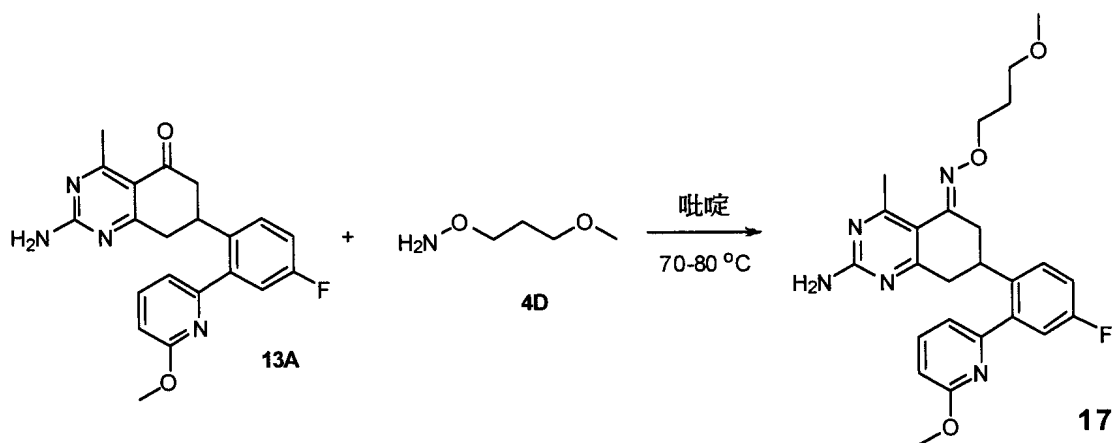
兩種對映異構物之總產率為16.2%。(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼(**14**)之產率為9.0%。(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼(**15**)之產率為7.2%。

實例 19. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-2-第三丁氧基乙基肼(化合物**16**)之製備



根據類似於實例 15 中所述程序之程序，使用 O-(2-第三丁氧基乙基)脛胺來製備化合物 16。藉由製備性 LC/MS(45-55% CH₃CN 於 H₂O 中)純化粗產物以生成作為 TFA 鹽之化合物 16(0.0417 g, 51%產率)。可使用類似於實例 16 之程序藉由 SFC 獲得化合物 16 之 R 及 S 對映異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.58 (s, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.73 - 2.87 (m, 1 H) 3.20 (dd, J=16.04, 12.25 Hz, 1 H) 3.28 - 3.44 (m, 2 H) 3.52 (t, J=5.31 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 6.79 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=9.73, 2.91 Hz, 1 H) 7.32 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.59, 5.81 Hz, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H)。ESI-MS: m/z 494.3 (M+H)⁺。

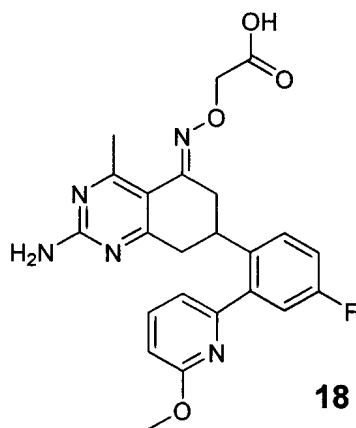
實例 20. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-甲氧基丙基脛(化合物 17)之製備



根據類似於實例 15 中所述程序之程序來製備化合物 17，例外在於使用 O-(3-甲氧基-丙基)脛胺。藉由製備性 LC/MS(50-65% CH₃CN 於 H₂O 中)純化粗產物以生成作為

TFA鹽之化合物**17**(0.0428 g, 55.4%產率)。可使用類似於實例16之程序，藉由SFC獲得化合物**17**之R及S對映異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.55 - 2.66 (m, 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.08 (td, J=6.44, 1.77 Hz, 2 H) 6.79 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=9.60, 2.78 Hz, 1 H) 7.31 (td, J=8.65, 2.91 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 1 H)。ESI-MS: m/z 466.4 (M+H)⁺。

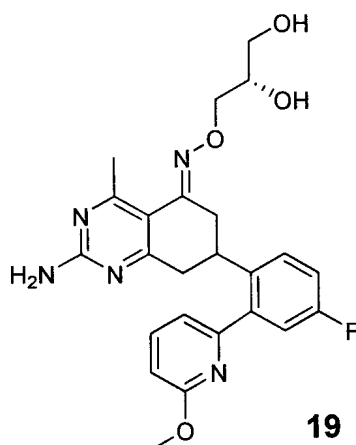
實例 21. (E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸(化合物**18**)之製備



使用關於實例15所述之類似程序製備化合物**18**，例外在於使用2-(胺氧基)乙酸。藉由製備性LC/MS(40-60% CH₃CN於H₂O中)純化粗產物以生成作為TFA鹽之化合物**18**(0.0413 g, 70%產率)。可使用類似於實例16之程序，藉由SFC獲得化合物**18**之R及S對映異構物。¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 2.66-2.79 (m, 3 H) 3.08-3.12 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.56 (d, $J=1.77$ Hz, 2 H) 6.79 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $J=9.73, 2.91$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H)。ESI-MS: m/z 452.3 ($M+H$) $^+$ 。

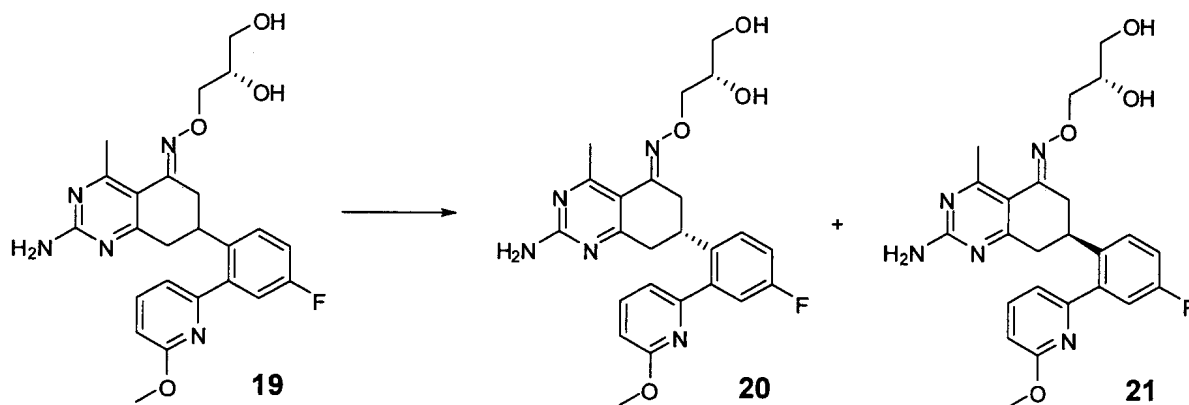
實例 22. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基肟 (化合物 19) 之製備



使用關於實例 17 所述之類似程序製備化合物 **19**，例外在於使用 S-O-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基-甲基)-羥胺。藉由製備性 LC/MS (30-40% CH_3CN 於 H_2O 中) 純化粗產物以生成作為 TFA 鹽之化合物 **19** (0.0818 g, 70.5% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 2.62 (dd, $J=17.94, 14.15$ Hz, 1 H) 2.75 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.27 - 3.38 (m, 5 H) 3.68 - 3.73 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.89 - 3.99 (m, 1 H) 4.06 (ddd, $J=10.86, 4.67, 3.16$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $J=9.60, 2.78$ Hz, 1 H) 7.32 (td, $J=8.59, 2.78$ Hz, 1

H) 7.69 (dd, $J=8.72, 5.94$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H)。
ESI-MS: m/z 468.4 ($M+H$)⁺。

實例 23. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基脒之 R 及 S 對映異構物(化合物 20 及化合物 21)之對掌性分離



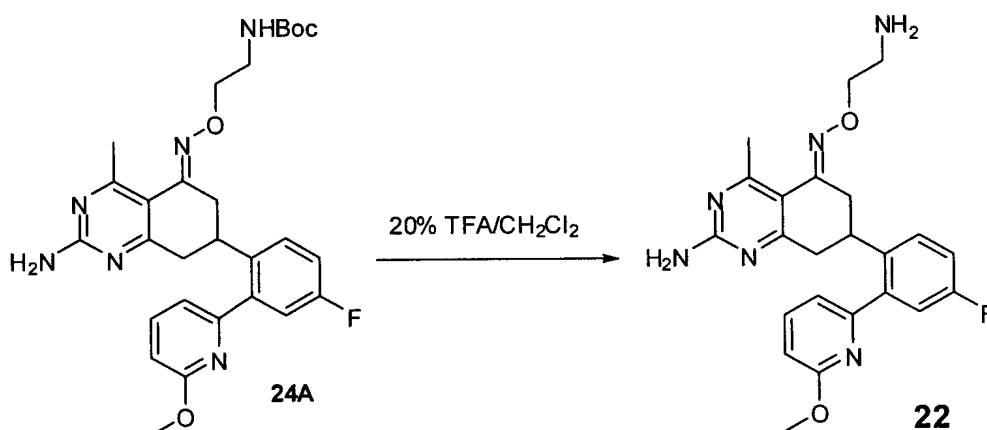
在下列條件下，藉由 SFC 將化合物 19 之外消旋混合物分離為其 R 及 S 對映異構物，化合物 20 及化合物 21：

- 管柱：ChiralPak AD-H, 250×10 mm, 5 μ m
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)
 - B: MeOH
- 梯度條件：25% B
- 運行時間：15 min
- 流動速率：20 mL/min
- 注入體積：1000 μ L

兩種對映異構物之總產率為 34.7%。(R,E)-(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基脒(20)之產率為 14.1%。

(S,E)-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼(21)之產率為20.6%。

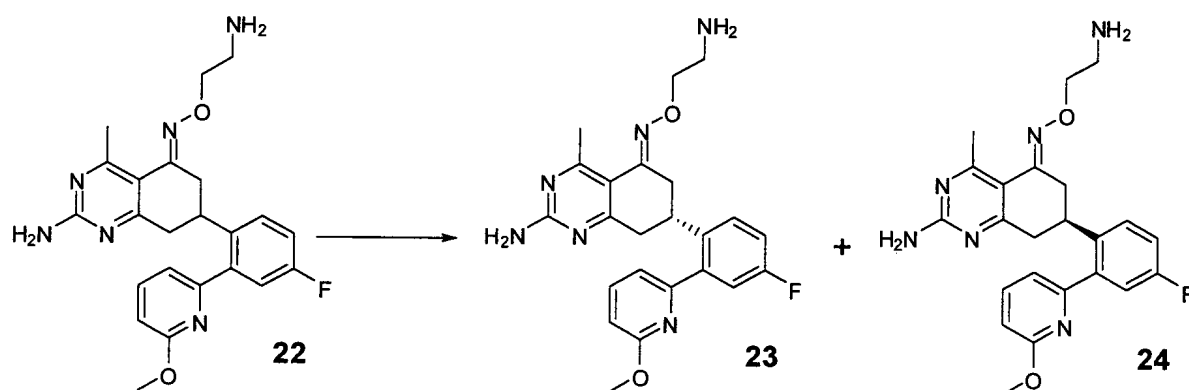
實例 24. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基肼(化合物 22)之製備



使用關於實例 15 所述之類似程序製備化合物 22，例外在於使用 2-(胺氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯。最終 Boc-去保護係藉由用 20% TFA/CH₂Cl₂ 處理 24A(0.180 g, 0.019 mmol) 歷時 10 min 而實現。藉由 LC/MS 判斷反應完成。於真空中濃縮反應，且藉由製備性 LC/MS(25-35% CH₃CN 於 H₂O 中) 純化殘餘物以生成作為 TFA 鹽之產物 22(0.0625 g, 75.3% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 2.62 - 2.74 (m, 1 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 2.99 - 3.18 (m, 3 H) 3.32 (d, J=12.38 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.20 (t, J=5.05 Hz, 2 H) 6.80 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=9.73, 2.91 Hz, 1 H) 7.33 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H) 7.74 - 7.86

(m, 1 H)。ESI-MS: m/z 437.4 ($M+H$)⁺。

實例 25. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基脒之 R 及 S 對映異構物(化合物 23 及化合物 24)之對掌性分離



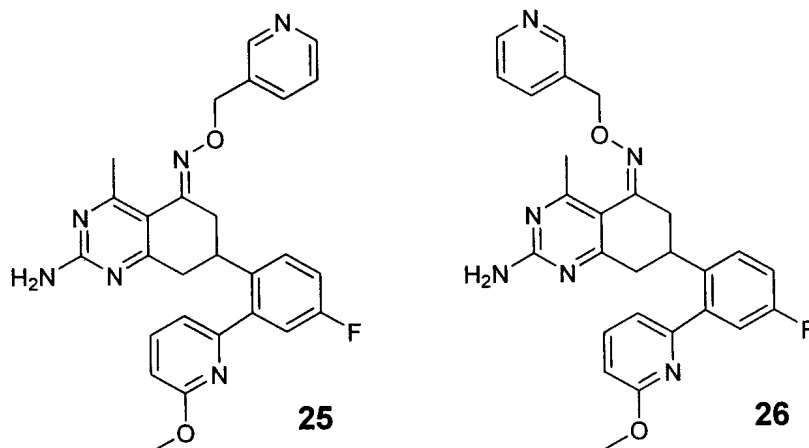
在下列條件下，藉由 SFC 將化合物 22 之外消旋混合物分離為其 R 及 S 對映異構物，化合物 23 及化合物 24：

- 管柱：ChiralPak AD-H, 250×10 mm, 5 μ m
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)
 - B: MeOH + 10 mM NH₄OAc
- 梯度條件：30% B
- 運行時間：8 min
- 流動速率：20 mL/min
- 注入體積：75 μ L

兩種對映異構物之總產率為 23%。(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基脒(23)之產率為 9.2%。(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹唑

啉-5(6H)-酮 O-2-胺基乙基肼(24)之產率為 13.9%。

實例 26. 2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基肼之 (E) 及 (Z) 異構物 (化合物 25 及化合物 26) 之製備



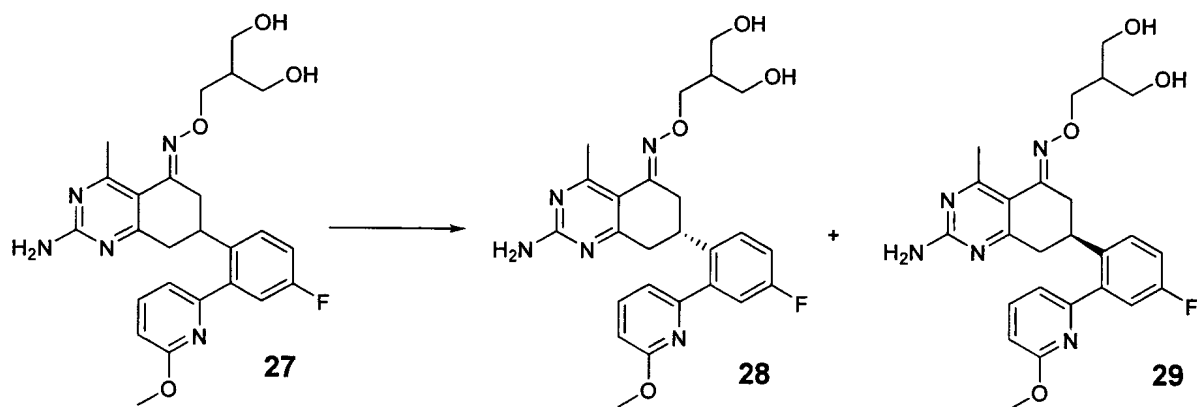
藉由類似於實例 15 中所述程序之程序來製備含有化合物 25 及 26 之外消旋混合物，例外在於使用 O-(吡啶-3-基甲基)脛胺。藉由製備性 LC/MS(25-40% CH₃CN 於 H₂O 中)純化粗產物以生成作為 TFA 鹽之產物。藉由製備性 LC/MS(25%-40% CH₃CN 於 H₂O 中)分離 E 及 Z 異構物，總產率為 71.6%。

(E) 2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基肼(25)之產率為 0.0398 g, 50.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 2.58 - 2.83 (m, 2 H) 3.12 (dd, J=16.04, 12.25 Hz, 1 H) 3.32 (dd, J=13.26, 3.92 Hz, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 5.20 (d, J=3.03 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=9.60, 2.78 Hz, 1 H) 7.31 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.78 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.68 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H)。

ESI-MS: m/z 485.4 ($M+H$)⁺。

(Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基肟(26)之產率為 0.017 g, 21.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 2.72 - 3.00 (m, 4 H) 3.80 (s, 3 H) 5.11 (s, 2 H) 6.83 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=9.73, 2.91$ Hz, 1 H) 7.26 (td, $J=8.53, 2.91$ Hz, 1 H) 7.57 (ddd, $J=13.71, 8.40, 5.43$ Hz, 2 H) 7.73 - 7.88 (m, 1 H) 7.96 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.79 (br. s., 1 H)。ESI-MS: m/z 485.4 ($M+H$)⁺。

實例 27. (E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肟(化合物 27)之製備及對映異構物之對掌性分離



藉由類似於實例 17 中所述程序之程序製備化合物 27，例外在於使用 O-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基甲基)羥胺。藉由製備性 LC/MS(35-40% CH_3CN 於 H_2O 中)純化粗產物以生成作為 TFA 鹽之化合物 17(0.109 g, 42.9% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.89 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H)

2.54 (m, 1 H) 2.67 (br. s., 2 H) 3.07 (d, $J=15.66$ Hz, 1 H) 3.25 (m, 1H) 3.41 (q, $J=5.31$ Hz, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.03 (d, $J=8.00$ Hz, 2 H) 4.39 (q, $J=4.97$ Hz, 2 H) 6.79 (d, $J=8.34$ Hz, 1H) 7.13 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=9.60, 2.53$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.68 (dd, $J=8.59, 5.81$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H)。ESI-MS: m/z 482.4 ($M+H$)⁺。

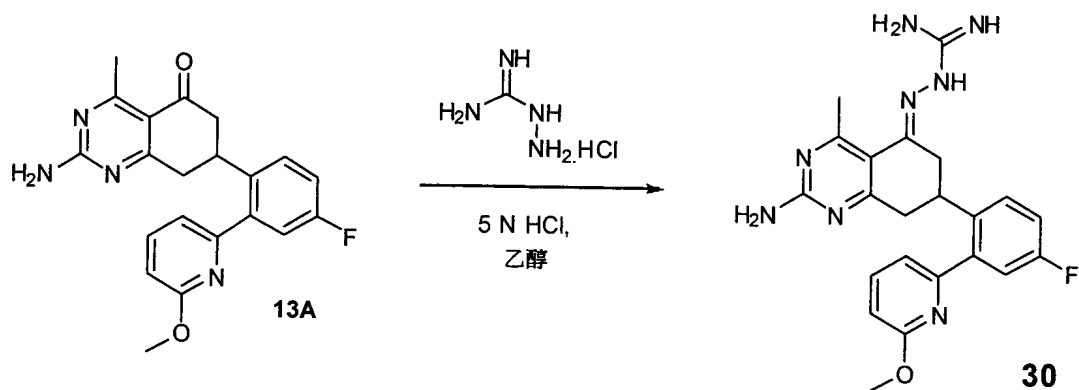
在下列條件下，藉由SFC分離化合物**27**之R及S對映異構物：

- 管柱：ChiralPak AD, 250×10 mm, 5 μ m
- 移動相：
 - A: CO₂ (l)
 - B: IPOH
- 梯度條件：40% B
- 運行時間：12 min
- 流動速率：15 mL/min
- 注入體積：500 μ L

兩種對映異構物之總產率為50.3%。(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基脞(**28**)之產率為27.9%。(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基脞(**29**)之產率為22.4%。

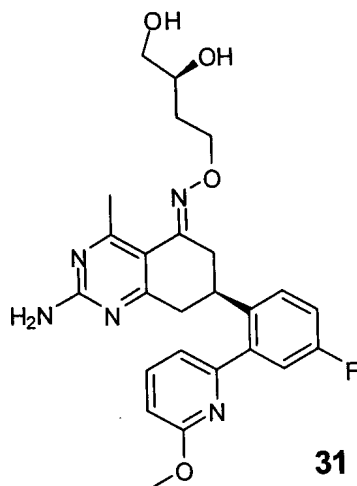
實例 28. (E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基)肼羧醯亞胺醯胺

(化合物 30)之製備



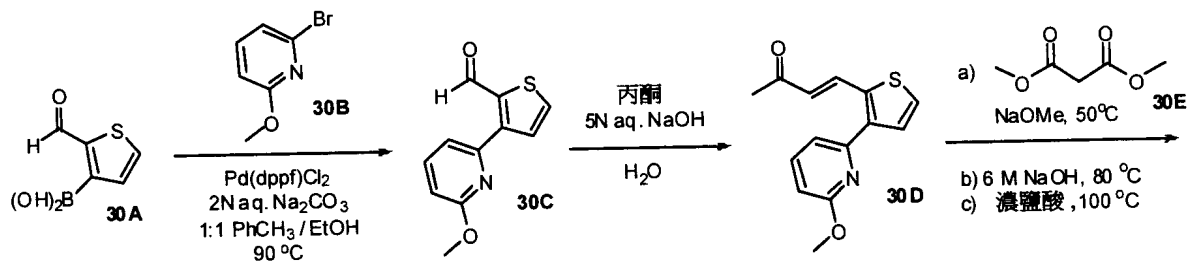
將酮 13A((實例 13)0.100 g)、鹽酸胺基胍(0.0876 g, 3當量)及 5 N HCl(5當量)溶解於乙醇中，並於 90℃ 油浴中加熱 2 小時。接著，藉由製備性 LC/MS(40-45% CH₃CN 於 H₂O 中)純化粗產物以生成作為 TFA 鹽之(E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基)胍羧酸鹽(30)(0.0617 g, 53.6% 產率)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.70 - 2.82 (m, 2 H) 3.15 - 3.33 (m, 2 H) 3.48 (br. s., 1 H) 3.73 (s, 3 H) 6.80 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=9.73, 2.65 Hz, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.74 - 7.86 (m, 2 H) 10.74 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 435.4 (M+H)⁺。

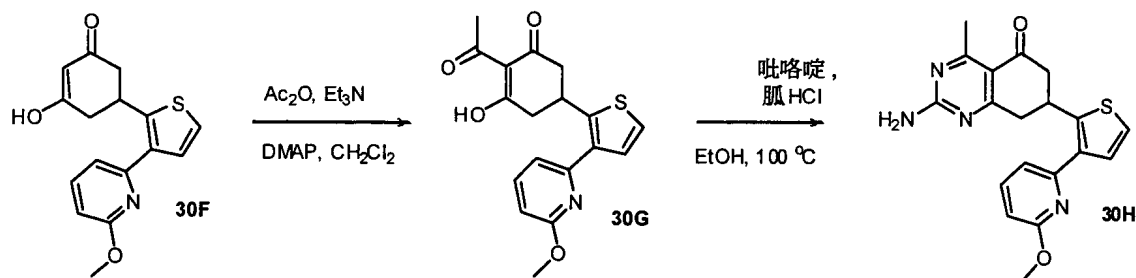
實例 29. (S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟(化合物 31)之製備



使用關於實例17所述之類似程序製備化合物**31**，例外在於使用(S)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺。藉由製備性LC/MS(CH₃CN於H₂O中)純化粗產物以生成作為TFA鹽之(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(S)-3,4-二羥基丁基脛(**31**, 4.5 mg, 7.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.17 - 1.37 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 4 H) 2.81 - 2.99 (m, 2 H) 3.25 - 3.53 (m, 3 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 4 H) 4.16 - 4.38 (m, 3 H) 5.18 (br. s., 2 H) 6.66 - 6.78 (m, 1 H) 6.95 (dd, J=7.33, 4.29 Hz, 1 H) 7.02 - 7.22 (m, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H) 7.55 - 7.68 (m, 1 H)。關於C₂₅H₂₈FN₅O₄所計算之[M+H]⁺, 482; 實驗值, 482。

實例30. 2-胺基-7-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(30H)之製備





A. 3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-甲醛(30C)之合成

向 500 mL 燒瓶中添加 2-甲醯基噻吩-3-硼酸酸(30A, 5.00 g, 32.1 mmol, 1.0 當量)、2-溴-6-甲氧基吡啶(30B, 6.03 g, 32.1 mmol, 1.0 當量)、甲苯(100 mL)、EtOH(100 mL)、碳酸鈉水溶液(2 N, 32 mL, 64 mmol, 2.0 當量)及 Pd(dppf)Cl₂(1.17 g, 1.6 mmol, 0.05 當量)。將反應於 90 °C 下攪拌隔夜。冷卻反應且添加飽和 NaCl 水溶液(100 mL)，且將混合物攪拌 20 min。用 EtOAc(2×100 mL)萃取反應混合物且合併所得有機層，並使其經過矽藻土以移除殘餘 Pd。相繼用 H₂O(100 mL)及飽和 NaCl 水溶液(100 mL)洗滌有機相且接著經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以生成發泡狀棕色固體，將其用於下一步驟而無需進一步純化(6.2 g, 88%)。ESI-MS: m/z 220.2 (M+H)⁺。

B. (E)-4-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)丁-3-烯-2-酮(30D)之合成

向 500 mL 回收燒瓶中添加 3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-甲醛(30C, 6.2 g, 28.3 mmol, 1.0 當量)、丙酮(16.6 mL, 226 mmol, 8.0 當量)及 H₂O(130 mL)。於冰浴中冷卻至 0 °C 之後，隨即添加 NaOH 水溶液(5 N, 6.2 mL, 31.1 mmol, 1.1 當量)。將反應混合物攪拌隔夜，同時溫至室溫。

LC/MS監測顯示反應為約60%完成，故添加其他NaOH水溶液(5 N, 1 mL, 5.0 mmol, 0.18當量)。在另外攪拌6 h之後，藉由LC/MS確定反應完成。用3 N HCl水溶液將反應混合物中和至pH值約為8。以EtOAc(3×100 mL)萃取混合物。合併有機相並以飽和NaCl水溶液(100 mL)洗滌。以EtOAc(100 mL)萃取合併之水相。合併有機相並經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以生成黑色固體。經由急驟層析(60% CH₂Cl₂/Hex至100% CH₂Cl₂)純化殘餘物以生成黃色固體30D(4.8 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.59 (d, J=15.92 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 2 H) 8.71 (d, J=15.92 Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 260.3 (M+H)⁺。

C. 3-羥基-5-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)環己-2-烯酮(30F)之合成

向200 mL回收燒瓶中添加(E)-4-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)丁-3-烯-2-酮(30D, 4.81 g, 18.6 mmol, 1.0當量)、MeOH(100 mL)及丙二酸二甲酯(30E, 2.13 mL, 18.6毫莫耳mmol, 1.0當量)。添加NaOMe(30重量%於MeOH中, 3.66 mL, 19.5 mmol, 1.05當量)且於回流下將反應混合物攪拌隔夜。LC/MS分析顯示所要中間物，且濃縮混合物且接著將其溶解於1 N NaOH水溶液(100 mL)中，並回流1 h。接著，將反應於冰浴中冷卻至0℃且用1 N HCl酸化直至呈酸性。接著，將反應混合物於80℃下攪拌1h。在冷卻

至室溫之後，添加 EtOAc(200 mL)並以飽和 NaCl 水溶液(100 mL)洗滌有機相。以 EtOAc(100 mL)萃取合併之水相。使合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以生成發泡狀棕色固體 **30F**，其可進行下一步驟而無需進一步純化(4.9 g, 88%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.67 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.54 - 4.70 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 6.73 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 2 H) 7.76 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 302.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

D. 2-乙醯基-3-羥基-5-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)環己-2-烯酮(**30G**)之合成

向 200 mL 回收燒瓶中添加 3-羥基-5-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)環己-2-烯酮(**30F**, 4.9 g, 16.3 mmol, 1.0 當量)、 CH_2Cl_2 (100 mL)、乙酸酐(2.15 g, 21.1 mmol, 1.3 當量)、 Et_3N (6.8 mL, 48.8 mmol, 3.0 當量)及 DMAP(催化量)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜，隨後 LC/MS 顯示對應於 $\text{M}+\text{H}=344$ 之兩個信號。添加其他乙酸酐(0.5 mL, 5.3 mmol, 0.32 當量)，並將反應混合物於 40°C 下加熱 6 h。LC/MS 分析顯示反應完成，隨後將混合物濃縮為固體且經由急驟層析(70% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ 至 100% CH_2Cl_2)純化以生成深橙色固體 **30G**(1.72 g, 31%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 - 2.57 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.09 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.68 (m, 1 H) 6.74 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.51 (d,

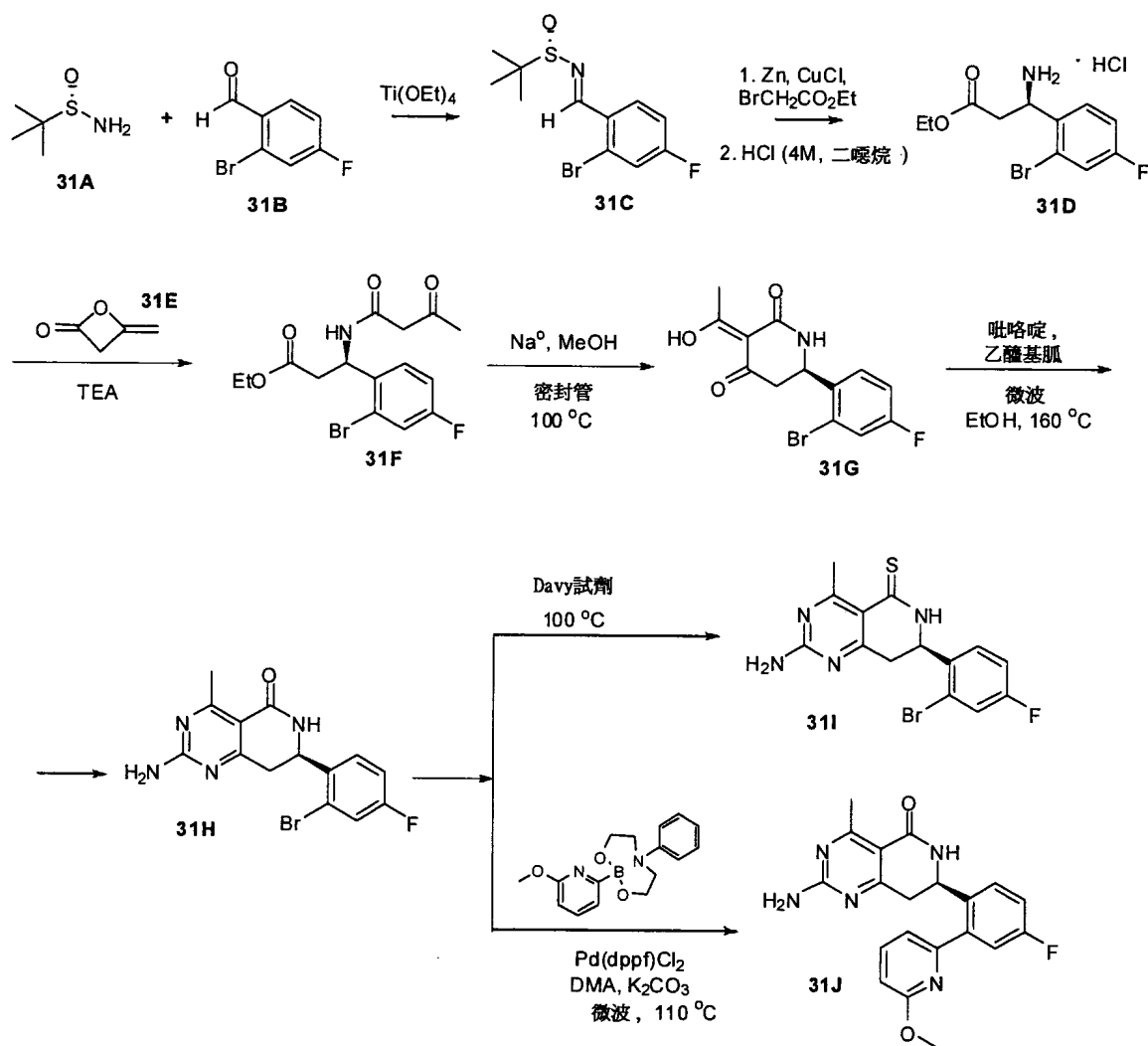
$J=5.31$ Hz, 1 H) 7.76 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 344.3 (M+H)⁺。

E. 2-胺基-7-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮(30H)之合成

向 150 mL 壓力容器中添加 2-乙醯基-3-羥基-5-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)環己-2-烯酮(30G, 1.72 g, 5.01 mmol, 1.0 當量)、EtOH(50 mL)、吡咯啉 2.13 g, 30.1 mmol, 6.0 當量)、鹽酸胍(1.44 g, 15 mmol, 3.0 當量)。密封容器且於 100°C 下加熱隔夜。LC/MS 分析顯示反應完成, 隨後濃縮反應混合物並將殘餘物溶解於 20% EtOAc/CH₂Cl₂ 中。過濾出並非產物之不可溶固體。經由管柱層析(20% EtOAc/CH₂Cl₂ 至 70% EtOAc/CH₂Cl₂)純化剩餘濾液以生成呈淡灰色固體狀之產物 30H(270 mg, 15%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 2.76 - 2.95 (m, 2 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.62 - 4.77 (m, 1 H) 6.72 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 4 H) 7.75 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 367.3 (M+H)⁺。

實例 31. (R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟-苯基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-硫酮(31I)及(R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮(31J)之製備



A. (S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(2-溴-4-氟-苯基)-甲基-(E)-亞基醯胺(31C)之合成

將(S)-第三丁烷亞磺醯亞胺(31A, 9.9 g, 81.6 mmol)、2-溴-4-氟-苯甲醛(31B, 15.5 g, 76 mmol)及四乙氧化鈦(34 mL)饋入至含有THF(無水, 50 mL)之500 mL圓底燒瓶中。將反應在環境溫度下攪拌2 h, 並由LCMS判斷反應完成。添加EtOAc(200 mL)、鹽水(150 mL)及矽藻土, 並攪拌1 h。使非均勻混合物經由矽藻土墊過濾, 且用EtOAc洗滌。用鹽水洗滌有機層且乾燥(Na_2SO_4), 接著於真空中濃縮以提供呈黏性油狀物之產物31C(23.3 g, 99%產率)。將

31C用於下一步驟而無需進一步純化。

B. (R)-3-胺基-3-(2-溴-4-氟-苯基)-丙酸乙酯(31D)之合成

在 N_2 環境下，在配備頂置式攪拌器、150 mL加料漏斗及回流冷凝器之500 mL 3頸燒瓶中饋入THF(無水，150 mL)、Zn(74.5 g，1.14 mol，10 μ m粒子大小)及CuCl(11.3 g，114 mmol)。使非均勻混合物在劇烈攪拌下回流1 h。在冷卻至環境溫度之後，添加溴乙酸乙酯(12.61 mL，114 mmol)且將反應在50°C下保持1 h，接著冷卻至0°C。歷經10 min經由加料漏斗添加THF(無水，80 mL)中之**31C**(23.3 g，76 mmol)。將反應在0°C下保持4 h，接著溫至環境溫度並攪拌12 h。使非均勻混合物經由矽藻土墊過濾，並用EtOAc洗滌。用檸檬酸(1 M)、 $NaHCO_3$ 、鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且於真空中濃縮以生成24.3 g淡黃色固體。接著，將固體溶解於乙醚(200 mL)、EtOH(5 mL)及HCl(38 mL，4 M於二噁烷中)中。30 min之後，產物**31D**沉澱且經過濾，用過量乙醚洗滌該固體，於高真空下乾燥以提供具有良好產率之 β -胺基酯HCl鹽(115.6 g，47.7 mmol，63%)。在中和及管柱層析(1-5% MeOH於DCM中)之後，母液含有另外1.9 g(6.5 mmol，8.5%)游離鹼。ESI-MS: m/z 290.01 (MH⁺)。

C. (R)-3-(2-溴-4-氟-苯基)-3-(3-側氧基-丁醯基胺基)-丙酸乙酯(31F)之合成

向饋有200 mL DCM中之**31D**(13.3 g，41 mmol)及TEA(22.8 mL，3當量)之500 mL圓底燒瓶中添加二乙烯酮

(**31E**, 8.81 mL, 50%於DCM中)。將反應於環境溫度下攪拌直至完成(2 h, 藉由LCMS確定)。用1 N NaHSO₄、鹽水洗滌反應混合物, 經Na₂SO₄乾燥且於真空中濃縮以提供呈黃色固體狀之化合物**31F**(15.3 g, 99%)。ESI-MS: m/z 374.0 (MH⁺)。

D. (R,E)-6-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-羥基亞乙基)哌啶-2,4-二酮(31G**)之合成**

向含有30 mL無水MeOH之燒瓶中添加鈉金屬(1.00 g, 43.5 mmol, 3.4當量)。劇烈攪拌混合物直至鈉溶解。向含有MeOH(50 mL)中之**31F**(4.81 g, 12.9 mmol, 1.0當量)之壓力容器中添加新鮮製備之NaOMe溶液。密封壓力容器且於100°C下加熱隔夜。LC/MS分析顯示產物為主要信號。濃縮反應混合物且接著以二氯甲烷(500 mL)及1 N NH₄Cl水溶液(100 mL)稀釋。進一步以1 N NH₄Cl水溶液(100 mL)及飽和NaCl水溶液(100 mL)洗滌有機相。用二氯甲烷(2×75 mL)萃取合併之水相。使合併之有機相經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮以生成深黃色固體**31G**, 認為該固體足夠純以進行下一步驟而無需進一步純化(2.05 g, 49%)。ESI-MS: m/z 328.2 (M+H)⁺。

E. (R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮(31H**)之合成**

向饋有乙醯基胍(800 mg, 7.9 mmol)之微波小瓶中添加吡咯啶(3.25 mL, 39 mmol)、5 mL EtOH及**31G**(1.3 g, 3.9 mmol)。將混合物在160°C下於微波中加熱10 min。用

EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物且以1 M NaHSO₄(40 mL×2)、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，於真空中濃縮。藉由管柱層析(DCM中之2-5% MeOH梯度)純化所得固體以生成呈淡黃色結晶固體狀之產物**31H**(989 mg, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.61 (s, 3 H) 2.83 (dd, J=16.29, 5.94 Hz, 1 H) 3.22 (dd, J=16.42, 6.06 Hz, 1 H) 4.84 - 5.06 (m, 1 H) 7.11 (br. s., 2 H) 7.19 - 7.40 (m, 2 H) 7.61 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=3.28 Hz, 4 H)。ESI-MS: m/z 351.0 (MH⁺)。

F. (R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-硫酮(31I)之合成

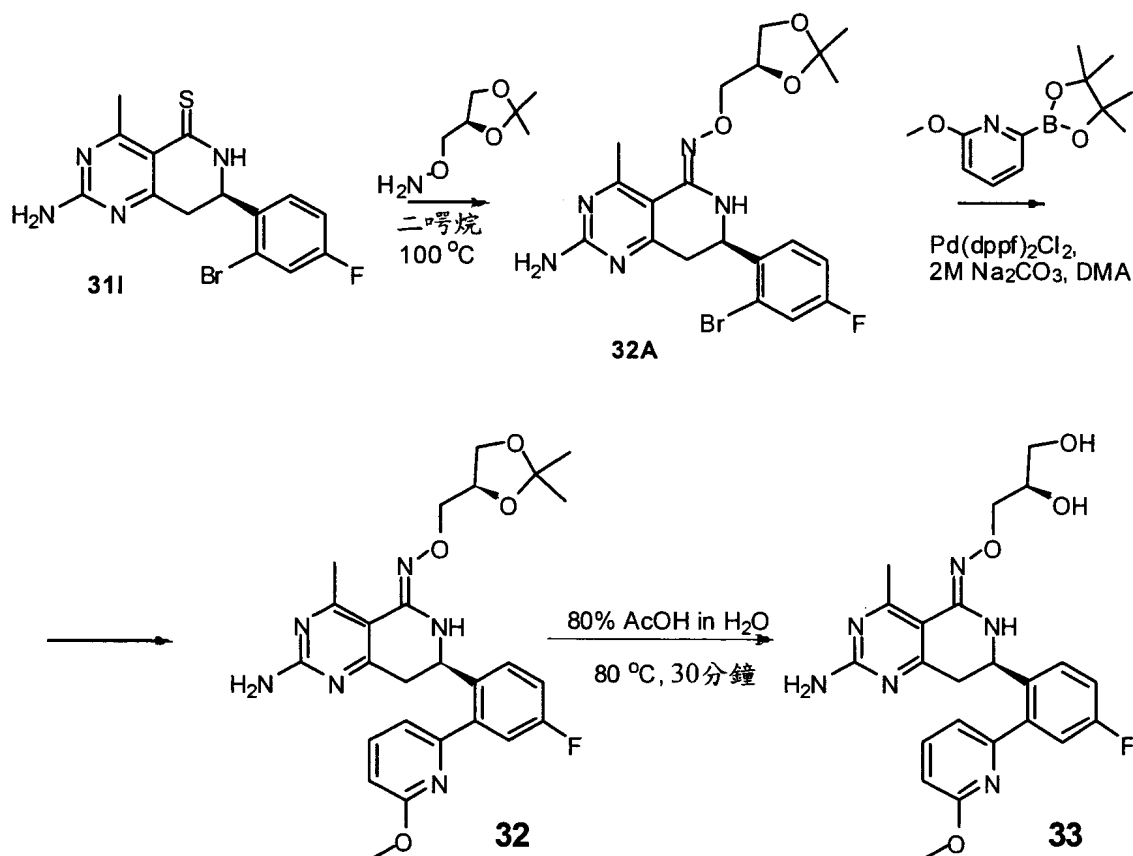
向饋有**31H**及2 mL DME之4 mL小瓶中添加加戴氏試劑(250 mg, 0.71 mmol)。將混合物加熱至100°C歷時20 min。將粗混合物直接饋入12 g矽膠管柱中且溶離(2-4% MeOH於DCM中)以生成具有適度產率之硫代內醯胺**31I**(134 mg, 52%)。ESI-MS: m/z 367.0 (MH⁺)。

G. (R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮(31J)之合成

向5 mL微波小瓶中添加**31H**(700 mg, 1.99 mmol, 1.0當量)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(1.43 g, 4.78 mmol, 2.4當量)、Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.0997 mmol, 0.05當量)、K₂CO₃(826 mg, 5.98 mmol, 3.0當量)及二甲基乙醯胺(10 mL)。密封小瓶且在110°C下於微波中加熱30 min。LC/MS分析顯示反應完成。用甲醇

稀釋反應混合物，過濾且經由製備性HPLC純化以提供呈白色固體狀之產物 **31J** (618 mg, 81.7% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 2.80 - 2.95 (m, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 5.15 (br. s., 1 H) 6.86 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.59, 5.81 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=8.34, 7.33 Hz, 2 H)。ESI-MS: m/z 380.2 (M+H)⁺。

實例 32. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基肼 (化合物 32) 及 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肼 (化合物 33) 之製備



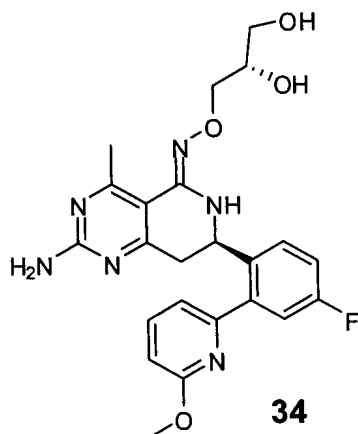
將含有有(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟-苯基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-硫酮(**31I**(實例31), 107 mg, 0.28 mmol)、(R)-O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)脛胺(247 mg, 1.68 mmol)及二噁烷(2 mL)之4 mL小瓶加熱至100°C歷時12 h。藉由製備性逆相HPLC(10-70% H₂O-AcCN, 0.035% TFA)純化粗混合物以提供具有適當產率之產物(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟-苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基脛(**32A**)(40 mg, 30%產率)。ESI-MS: m/z 480.1 (M+H)⁺。

將含有**32A**(40 mg, 0.083 mmol)、2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(58 mg, 0.25 mmol)、Na₂CO₃(0.5 mL, 1.0 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(3.4 mg, 0.004 mmol)及DMA(0.5 mL)之小瓶於微波中加熱至130°C歷時20 min。用EtOAc稀釋所得粗混合物, 且以H₂O、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且於真空中濃縮以在逆相製備性HPLC之後生成(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基脛(**32**)(16 mg, 39%產率, 10-70% H₂O-AcCN, 0.035% TFA)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=17.05, 10.48 Hz, 1 H) 3.46 (dd, J=17.18, 3.79 Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.99 - 4.17 (m, 3 H) 4.36 - 4.49 (m, 1 H) 4.90 (dd, J=10.36, 3.54 Hz, 1 H) 4.30-

5.10 (br, 2H) 5.80 (br, 1H) 6.76 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 7.60 (dd, $J=8.59$, 5.56 Hz, 1 H) 7.68 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 509.4 ($M+H$)⁺。

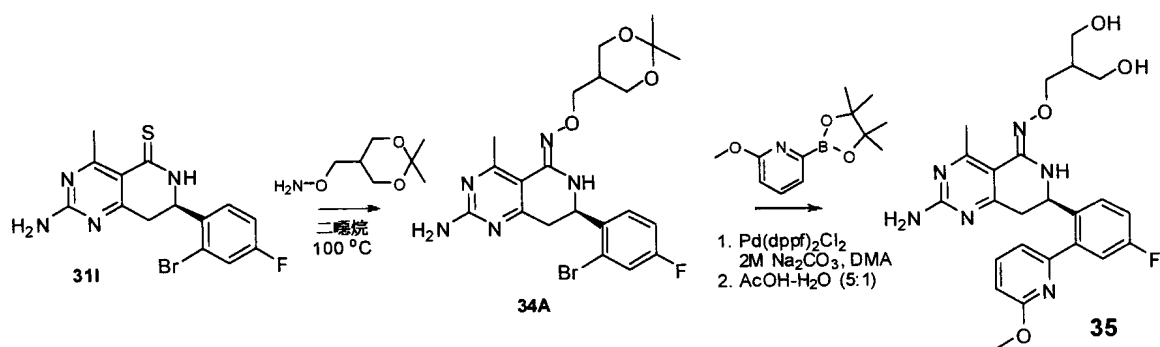
將化合物 32 溶解於 AcOH-H₂O (1 mL, 5:1) 中且加熱至 80°C 歷時 30 min；在真空下移除過量 AcOH。接著，藉由逆相製備性 HPLC 純化粗產物以生成 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基脲 (33, 12 mg, 20-75% H₂O-AcCN, 10 mM (NH₄)₂CO₂)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.48 (s, 3H) 2.81 (dd, $J=16.17$, 7.83 Hz, 1 H) 3.04 (dd, $J=16.17$, 4.80 Hz, 1 H) 3.28-3.41 (m, 2H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 3.89 - 3.97 (m, 1 H) 4.51 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H) 4.64 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.79 (s, 2 H) 6.85 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.53 (dd, $J=8.59$, 5.81 Hz, 1 H) 7.84 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 469.2 ($M+H$)⁺。

實例 33. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基脲 (化合物 34) 之製備



藉由實例32之程序製備標題化合物，例外在於使用(S)-O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)羥胺。ESI-MS: m/z 469.2 ($M+H^+$)。

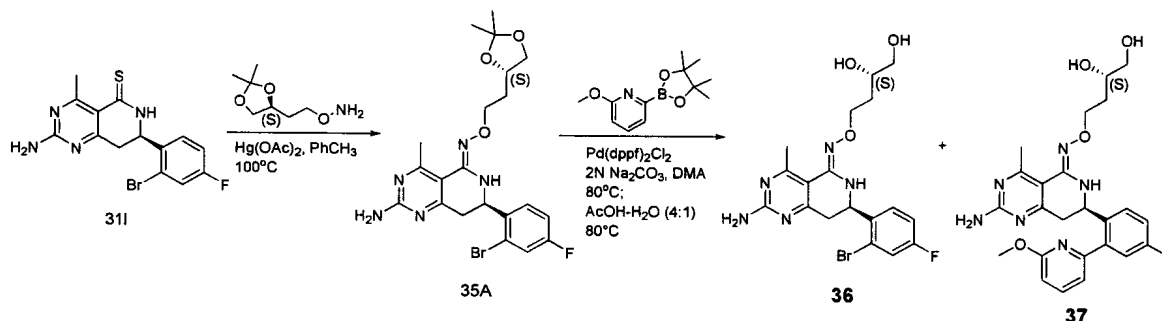
實例 34. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肼(化合物335)之合成



藉由類似於實例32中所揭示程序之程序製備標題化合物 **35**，例外在於使用 O-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)羥胺。藉由逆相 HPLC (5 mg, 20-75% H_2O -AcCN, 10 mM $(NH_4)_2CO_2$) 純化粗產物以提供 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肼 (**33**, 5 mg, 2.9% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.88 - 2.05 (m,

1 H) 2.53 (s, 3 H) 2.81 (dd, $J=16.17$, 7.33 Hz, 1 H) 3.03 (dd, $J=16.04$, 4.93 Hz, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 3.93 (dd, $J=6.32$, 2.53 Hz, 2 H) 4.29 - 4.39 (m, 2 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.76 (s, 2 H) 6.85 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.49 (dd, $J=8.59$, 5.81 Hz, 1 H) 7.84 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 483.3 ($M+H^+$)。

實例 35. (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(化合物 36)及(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(化合物 37)之合成



將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮(31I, 100 mg, 0.3 mmol)、(S)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)羥胺(194 mg, 1.2 mmol)、Hg(OAc)₂(192 mg, 0.6 mmol)及無水甲苯(2 mL)之混合物於100°C(加熱1 h。LCMS顯示反應完成。冷卻混合物，經由矽藻土過濾並以乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液且藉由製備性LCMS純化所得油性殘餘物以提供呈淡黃色固體狀

之(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基肼(**35A**, 87 mg, 65%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.35 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 2.01 (qd, $J=6.32, 3.03$ Hz, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.95 (dd, $J=16.42, 8.84$ Hz, 1 H) 3.18 (dd, $J=17.18, 5.05$ Hz, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 4.09 (dd, $J=7.96, 5.94$ Hz, 1 H) 4.16 - 4.28 (m, 2 H) 4.98 (ddd, $J=8.78, 4.61, 1.52$ Hz, 1 H) 7.07 (td, $J=8.21, 2.53$ Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=8.08, 2.53$ Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=12.00, 6.95$ Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 494.11; 實驗值, 494.00。

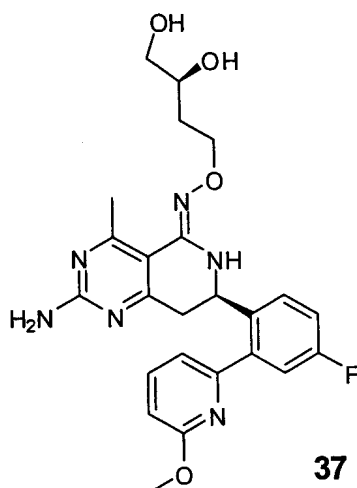
用 N_2 使上述化合物 (83.0 mg, 0.17 mmol)、2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶 (880.0 mg, 0.34 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (14 mg, 0.017 mmol)、2 N Na_2CO_3 (0.42 mL, 0.85 mmol) 於 DMA (2 mL) 中之混合物脫氣且於 80°C 下加熱 2.5 h。LCMS 顯示起始物質與產物之 1:1 混合物。冷卻反應混合物，經由矽藻土過濾並以 1:1 MeOH- CH_2Cl_2 洗滌。濃縮濾液且將殘餘物溶解於 AcOH- H_2O 之 4:1 混合物中，並於 80°C 下加熱 30 分鐘。於減壓下移除溶劑且藉由製備性 HPLC (鹼性模式) 純化殘餘物以提供化合物 **36** 及 **37**。

化合物 **36**: (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼 (**36**, 8.0 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 1.68 - 1.80

(dddd, $J = 14.31, 8.75, 5.65, 5.65$ Hz, 1 H), 2.02 (dddd, $J = 14.24, 7.74, 6.44, 3.92$ Hz, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.18 (dd, $J = 16.93, 6.57$ Hz, 1 H), 3.37 (dd, $J = 16.80, 5.43$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 5.14 (t, $J = 5.94$ Hz, 1 H), 7.15 (td, $J = 8.40, 2.65$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 8.84, 5.81$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 8.34, 2.78$ Hz, 1 H)。關於 $C_{18}H_{22}BrFN_5O_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]$, 454.29; 實驗值, 454.20。

● 化合物 37: (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟(37, 8.0 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.53 - 1.58 (m, 1 H) 1.69 - 1.73 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.93 - 2.98 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 1 H) 3.54 - 3.60 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 - 4.00 (m, 2 H) 4.69 (ddd, $J=10.23, 3.03, 2.91$ Hz, 1 H) 6.55 (dd, $J=8.34, 2.53$ Hz, 1 H) 6.84 (dd, $J=7.33, 2.53$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.43 - 7.52 (m, 2 H)。關於 $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]$, 483.50; 實驗值, 483.30。

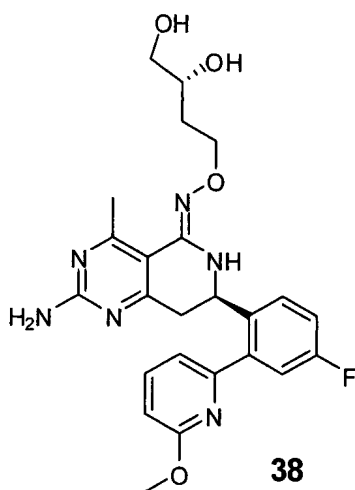
● 實例 36. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟(化合物 37)之合成



使用關於實例39所述之類似程序成化合物37，例外在於使用(S)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺。

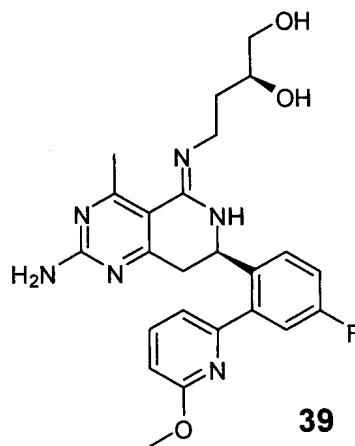
^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.11 - 3.44 (m, 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.68 (ddd, $J=10.23$, 3.03, 2.91 Hz, 1 H) 6.53 (dd, $J=8.34$, 2.53 Hz, 1 H) 6.81 (dd, $J=7.33$, 2.53 Hz, 1 H) 6.90 (dt, $J=9.28$, 2.68 Hz, 1 H) 6.96 (td, $J=8.40$, 2.65 Hz, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H)。關於 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_4$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 483.21; 實驗值, 483.00。

實例37. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基脞(化合物38)



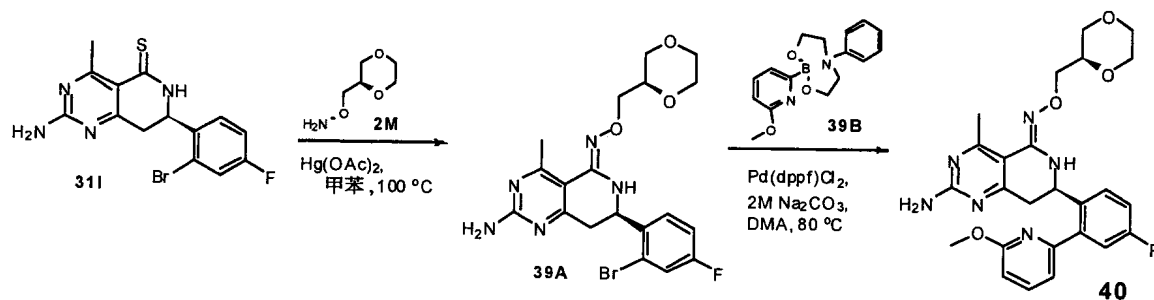
使用關於實例39所述之類似程序合成化合物**38**，例外在於使用(R)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)脛胺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.74 - 1.93 (m, 1 H) 2.13 - 2.16 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 3.00 - 3.11 (m, 1 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 3.32 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 3.50 (ddd, $J=11.18, 7.01, 4.55$ Hz, 1 H) 3.65 (ddd, $J=10.74, 6.95, 3.54$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.13 - 4.28 (m, 2 H) 4.88 (dd, $J=10.61, 4.04$ Hz, 1 H) 5.11 (s, 2 H, OH) 5.72 (s, 1 H, NH) 6.74 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H)。關於C₂₄H₂₈FN₆O₄所計算之MS (ES) [M+H], 483.21; 實驗值, 483.30。

實例 38. (S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺基)丁烷-1,2-二醇(化合物39)



使用關於實例39所述之類似程序合成化合物**39**，例外在於使用(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙胺(**20**，實例2-F)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.55 - 1.68 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 3.16 (dd, J=16.17, 3.54 Hz, 1H) 3.25 (ddd, J=14.08, 4.29, 4.11 Hz, 1 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.52 - 3.59 (m, 1 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.83 (dd, J=12.63, 3.03 Hz, 1 H) 5.30 (br. s., 2 H, OH) 6.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=9.47, 2.65 Hz, 1 H) 7.17 (td, J=8.27, 2.65 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=8.59, 5.81 Hz, 1 H)。
關於C₂₄H₂₈FN₆O₃所計算之MS (ES) [M+H]⁺，467.21；實驗值，467.30。

實例 39. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((R)-1,4-二噁烷-2-基)甲基肼(化合物40)之合成

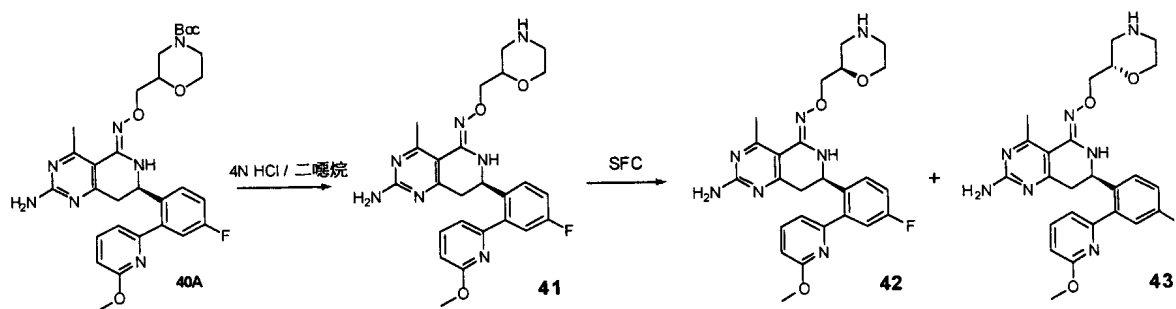


將硫代內醯胺(**31I**(實例 31)，0.087 g，0.0272 mmol)、(R)-O-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)脛胺(**2M**(實例 2-E)，0.145 g，1.09 mmol)及乙酸汞(II)(0.173 g，0.045 mmol)溶解於 3.5 mL 無水甲苯中，並於 100°C 油浴中加熱 1 h。藉由 LC/MS 判斷反應完成。使粗混合物經由矽藻土過濾，用甲醇沖洗且接著濃縮，且經製備性 LC/MS(25-55% CH₃CN 於 H₂O 中)純化以提供(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((R)-1,4-二噁烷-2-基)甲基脛(**39A**，0.0405 g，36.7% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.90 (s, 3 H) 3.04 (dd, J=17.05, 8.97 Hz, 2 H) 3.28 (dd, J=17.56, 4.17 Hz, 1 H) 3.43 (dd, J=11.62, 9.85 Hz, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.70 - 3.76 (m, 2 H) 3.77 - 3.88 (m, 2 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 5.01 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 7.11 (td, J=8.21, 2.53 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=7.96, 2.65 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 468.1 (M+H)⁺。

使 **39A** 與 2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(**39B**)根據類似於實例 31 步驟 **31H** 至 **31J** 之程序反應以提供(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯

基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-1,4-二噁烷-2-基)甲基肼(**40**, 37.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 2.85 (dd, J=16.17, 7.07 Hz, 1 H) 3.10 (dd, J=16.29, 5.18 Hz, 1 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.45 (dd, J=10.99, 2.65 Hz, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.59 - 3.74 (m, 2 H) 3.76 - 3.84 (m, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.89 - 3.96 (m, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 6.54 (br. s., 1 H) 6.85 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.45 (dd, J=8.46, 5.94 Hz, 1 H) 7.78 - 7.92 (m, 1 H)。
ESI-MS: m/z 495.3 (M+H)⁺。

實例 40. (7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-嗎啉-2-基甲基肼及異構物(化合物**41-43**)之製備



藉由類似於實例 39 中所揭示程序之程序合成**40A**，例外在於使用 2-(胺氧基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯。最終 Boc-去保護係藉由用二噁烷(0.7 mL)中之 4 N HCl 處理**40A**(6 mg, 0.01 mmol)而實現。將反應於真空中乾燥以提供呈淺棕色油狀物之(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-嗎

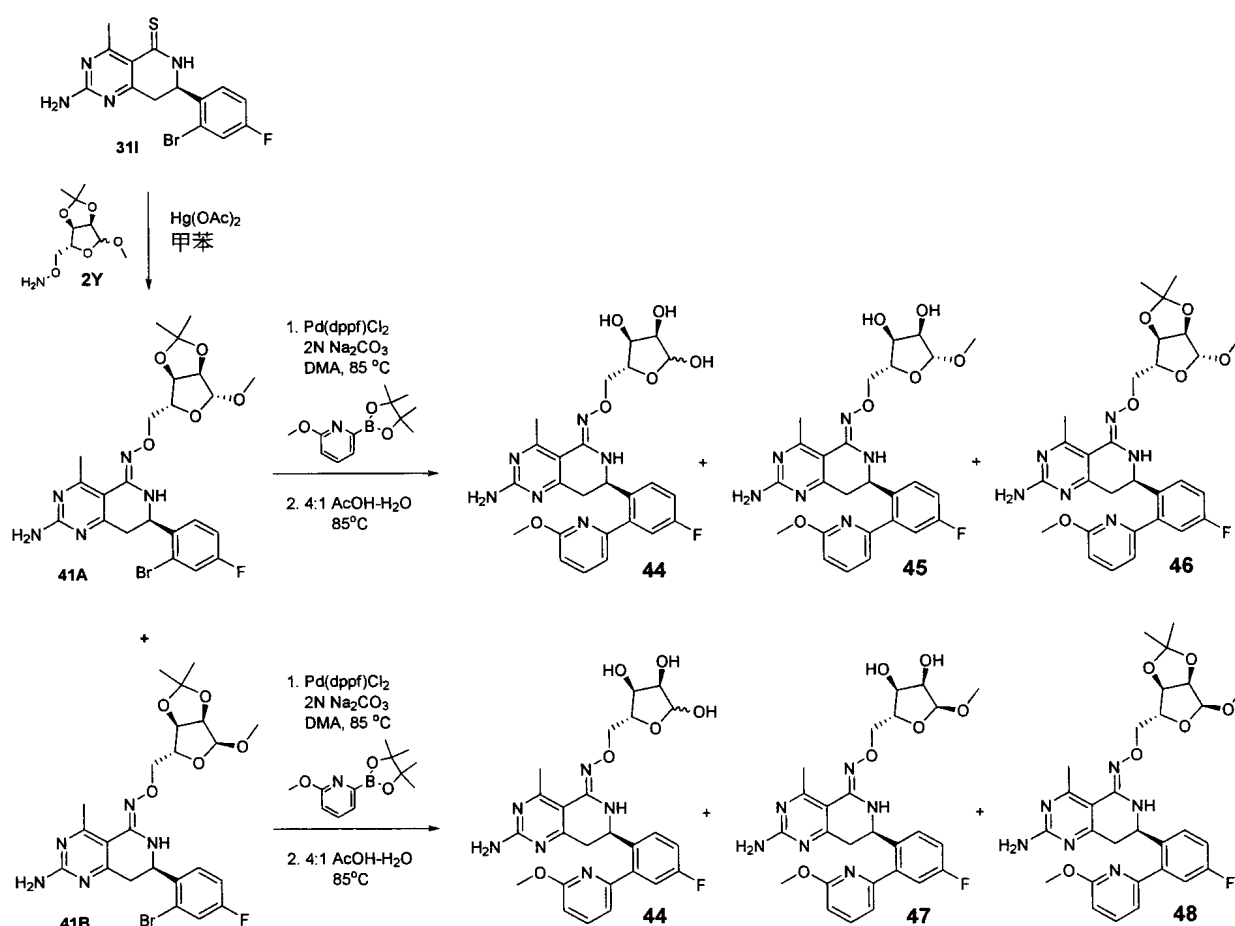
啉-2-基甲基肼(**41**, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.84 (s, 3 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 3.11 - 3.21 (m, 1 H) 3.34 - 3.50 (m, 2 H) 3.53 - 3.77 (m, 2 H) 3.81 - 3.92 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.09 - 4.13 (m, 2 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 4.95 - 4.99 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.67 - 7.76 (m, 1 H) 8.04 - 8.12 (m, 1 H)。關於 $C_{25}H_{28}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]^+$, 494; 實驗值, 494。**41**之SFC分離產生兩種對映異構物。

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-嗎啉-2-基甲基肼(**42**)。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.82 (s, 3 H) 2.95 - 3.28 (m, 4 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.83 (td, $J=12.57$, 2.40 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.02 - 4.21 (m, 4 H) 5.07 (dd, $J=8.84$, 4.29 Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.63 (dd, $J=8.59$, 5.56 Hz, 1 H) 7.78 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H)。關於 $C_{25}H_{28}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]$, 494; 實驗值, 494。

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-嗎啉-2-基甲基肼(**43**)。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.82 (s, 3 H) 2.95 - 3.28 (m, 4 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.83 (td, $J=12.57$, 2.40 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.02 - 4.21 (m, 4 H) 5.07 (dd, $J=8.84$, 4.29 Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.63 (dd, $J=8.59$, 5.56

Hz, 1 H) 7.78 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。關於 $C_{25}H_{28}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]$ ，494；實驗值，494。

實例 41. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲基脛(44)及其類似物(化合物 44)及立體異構物(化合物 45、46、47及 48)之合成



使 31I 與 O-(((3aR,4R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]嘓二氧雜環戊烯-4-基)甲基)脛胺(2Y)根據類似於實例 39 之程序反應，從而產生(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]嘓

二氧雜環戊烯-4-基)甲基肼之外消旋混合物。製備性 LC/MS(40-85% NH_4OAc - H_2O - AcCN)分離產生非對映異構物 **41A**及 **41B**。

非對映異構物 **41A**及 **41B**亦根據實例39中所述之程序各自獨立地偶合至2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶。每一種反應混合物之去保護及製備性 LC/MS(40-85% NH_4OAc - H_2O - AcCN)分離均產生羥基類似物及兩種立體異構物。

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲基肼(**44**)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 2.67 - 2.72 (m, 1 H) 2.78 - 2.90 (m, 1 H) 3.29 (dt, $J=11.94, 2.87$ Hz, 1 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 4.83 - 4.97 (m, 1 H) 6.37 - 6.50 (m, 1 H) 6.75 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 6.79 - 6.91 (m, 2 H) 7.32 - 7.44 (m, 2 H)。關於 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_6$ 所計算之MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 527.20; 實驗值, 527.20。

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-甲氧四氫呋喃-2-基)甲基肼(**45**)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.70 (d,

$J=2.27$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H) 4.56 (s, 1 H) 4.69 (dd, $J=9.98$, 3.16 Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 6.88 - 7.00 (m, 2 H) 7.39 - 7.52 (m, 2 H)。關於 $C_{26}H_{30}FN_6O_6$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 541.21; 實驗值, 541.20。

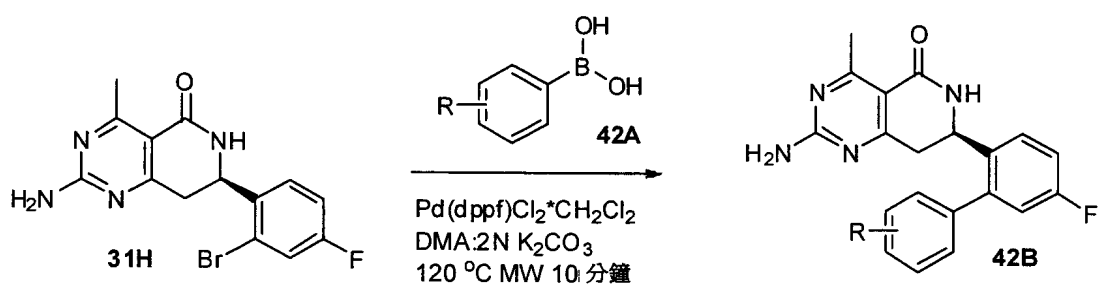
(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲
基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6R,6aR)-
6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]呋二氧雜環戊
烯-4-基)甲基肼(46)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm
1.10 (s, 3 H) 1.27 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H)
2.92 - 3.01 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.78 - 3.91
(m, 2 H) 4.32 (t, $J=6.44$ Hz, 1 H) 4.37 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H)
4.57 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H) 4.72 (dd, $J=10.74$, 3.66 Hz, 1 H)
4.75 (s, 1 H) 6.56 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 6.84 (d, $J=6.32$ Hz, 1
H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 2 H)。關於
 $C_{29}H_{34}FN_6O_6$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 581.24; 實驗值,
581.30。

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲
基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R,5S)-
3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基肼(47)。 ^1H NMR
(400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 2.81 - 2.91 (m, 1
H) 2.96 - 3.04 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 (d,
 $J=4.80$ Hz, 1 H) 3.92 - 4.00 (m, 2 H) 4.01 - 4.07 (m, 2 H)
4.63 (s, 1 H) 4.74 (dd, $J=10.36$, 4.04 Hz, 1 H) 6.59 (d,

$J=8.08$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.07 (m, 2 H) 7.52 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H)。關於 $C_{26}H_{30}FN_6O_6$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 541.21; 實驗值, 541.20。

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6S,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]𪔐二氧雜環戊烯-4-基)甲基肼(48)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.04 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.72 - 2.81 (m, 1 H) 2.86 - 2.94 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 3.64 - 3.79 (m, 3 H) 4.26 (t, $J=6.69$ Hz, 1 H) 4.51 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H) 4.62 - 4.70 (m, 2 H) 6.50 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.95 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H)。關於 $C_{29}H_{34}FN_6O_6$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 581.24; 實驗值, 581.30。

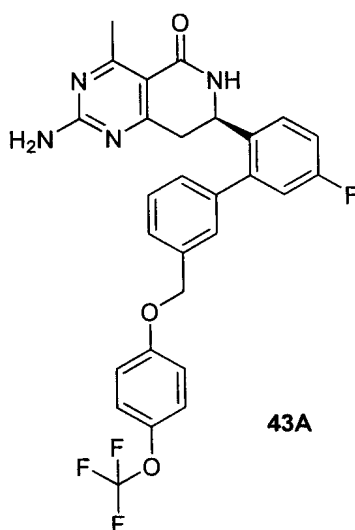
實例 42. Suzuki 偶合之一般程序



向 5 mL 微波小瓶中饋入 (R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 (**31H** (實例 31), 100 mg, 0.28 mmol, 1 當量)、硼酸 **42A** (4 當量) 及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (93 mg, 0.11 mmol, 0.4 當量)。將化合物溶解於 DMA (3 mL) 及 2 M K_2CO_3 (1 mL, 8 當量) 之混合物中, 並密

封小瓶。將反應混合物於微波反應器中加熱至 120°C 歷時 10 min。在冷卻至室溫之後，用 DCM 稀釋反應混合物且以 H₂O(×3) 與飽和鹽水洗滌，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下蒸發以生成粗產物。經由製備性 HPLC 純化該粗物質以生成呈灰白色固體狀之產物 **42B** 之純 TFA 鹽。

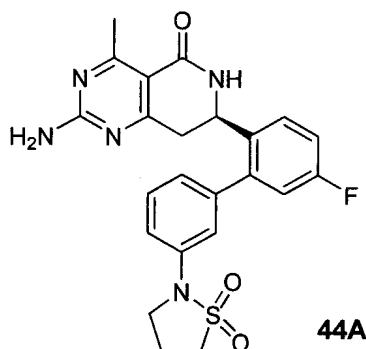
實例 43. (R)-2-胺基-7-(5-氟-3'-((4-(三氟甲氧基)苯氧基)甲基)聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮(43A)之製備



藉由實例 42 中所概述之方法，使用 3-((4-(三氟甲氧基)苯氧基)甲基)苯基硼酸來製備化合物 **43A**。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.79 (s, 3 H) 2.86 - 2.93 (m, 1 H) 3.08 (dd, J=16.80, 11.75 Hz, 1 H) 4.83 (dd, J=11.49, 4.42 Hz, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.91 - 6.97 (m, 3 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.45 - 7.48 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 - 7.75 (m, 1 H)。ESI-MS: m/z 539 (MH⁺)。

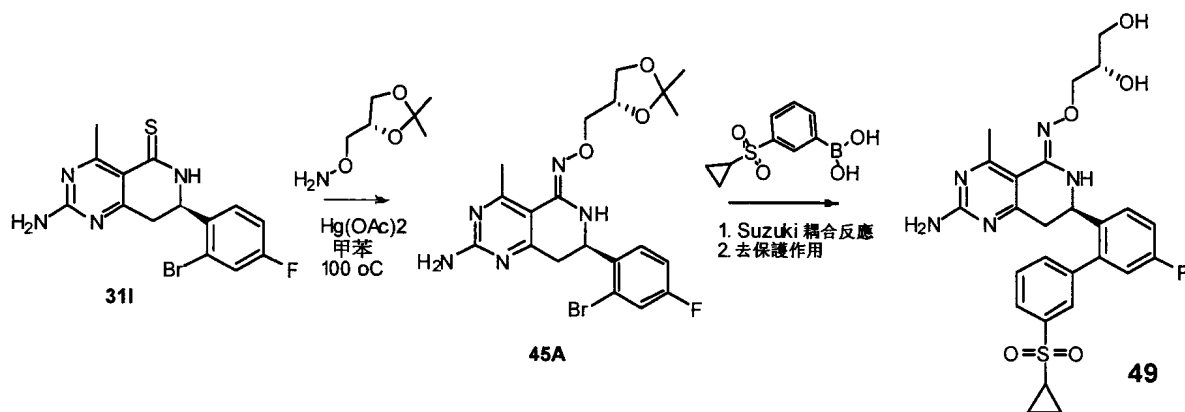
實例 44. (R)-2-胺基-7-(5-氟-2'-((3-(1,1-二氧離子基異噻唑啉-2-基)甲基)聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶

啖-5(6H)-酮(41A)之製備



藉由實例 42 中所概述之方法，使用 3-(1,1-二氧離子基異噻啉啖-2-基)苯基硼酸來製備標題化合物 **44A**。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.50 (五重峰, $J=6.88$ Hz, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 3.00 (dd, $J=17.05, 4.17$ Hz, 1 H) 3.23 - 3.29 (m, 1 H) 3.43 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H) 3.80 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H) 4.90 - 4.93 (m, 1 H) 7.06 (dd, $J=9.22, 2.40$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 3 H) 7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J=8.84, 5.56$ Hz, 1 H)。ESI-MS: m/z 468 (MH^+)。

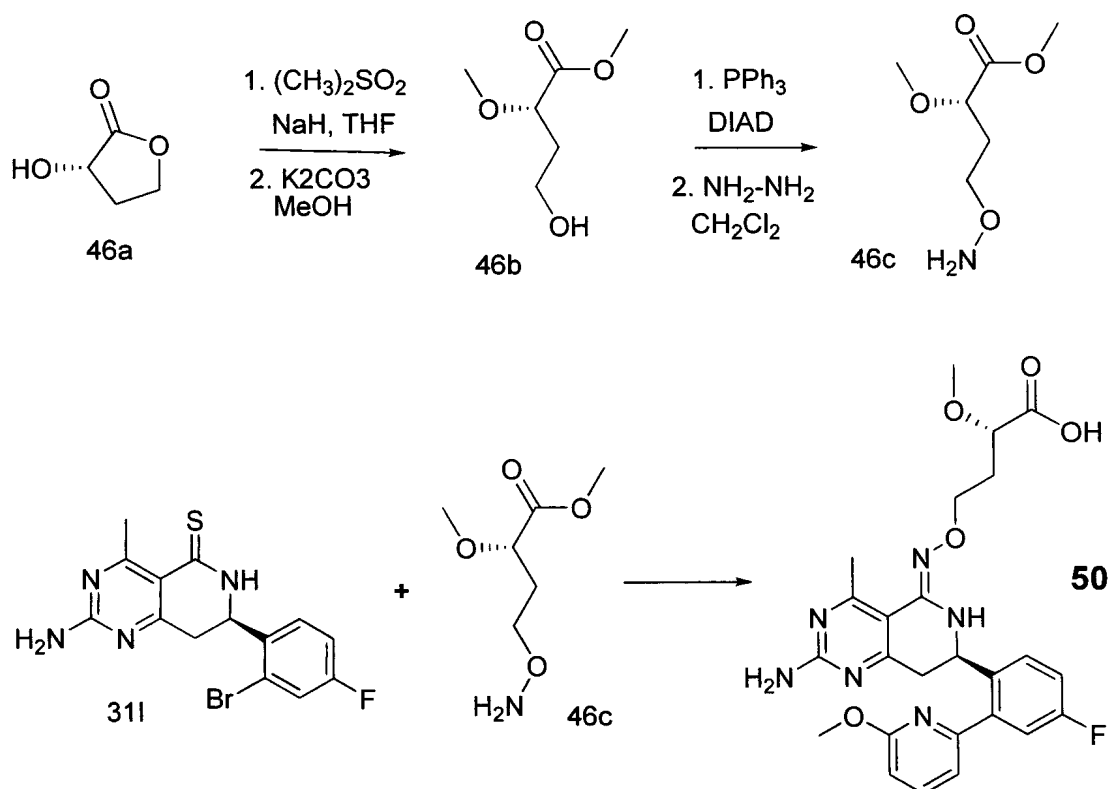
實例 45. (R,Z)-2-胺基-7-(3'-(環丙基磺醯基)-5-氟聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫吡啖并[4,3-d]嘧啖-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基肼(化合物 49)



根據實例 39 之程序，使用 (S)-O-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊

環-4-基)甲基)脛胺合成化合物**45A**。接著，根據實例42之 Suzuki 偶合反應將3-(環丙基磺醯基)苯基硼酸偶合至**45A**，從而產生標題化合物**49**。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 0.76 - 0.88 (m, 1 H) 0.99 - 1.11 (m, 1 H) 2.29 - 2.38 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.60 (dd, $J=16.55, 3.66$ Hz, 1 H) 2.81 (dd, $J=16.42, 10.86$ Hz, 1 H) 3.28 - 3.43 (m, 1 H) 3.70 - 3.76 (m, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.85 - 3.92 (m, 1 H) 4.21 (dd, $J=10.86, 3.28$ Hz, 1 H) 6.78 (dd, $J=9.09, 2.53$ Hz, 1 H) 6.98 (td, $J=8.27, 2.40$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.62 (s, 1 H) 7.68 (dt, 1 H)。關於 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$ ，542.18；實驗值，542.20。

實例 46. (S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3- d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-甲氧基丁酸(化合物**50**)



A. 4-(胺氧基)-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯之合成

在 0℃ 下，於 N₂ 環境下向 NaH(60% 於礦物油中，552 mg，12.0 mmol) 於 THF(5 mL) 中之懸浮液中緩慢地逐滴添加 (S)-3-羥基二氫呋喃-2(3H)-酮(**46a**，1.02 g，10.0 mmol) 於 THF(5 mL) 中之溶液。將反應混合物攪拌 30 分鐘，並添加硫酸二甲酯(1.4 mL，15.0 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜，且 TLC 顯示反應完成。將冷水(25 mL)添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。濃縮以提供呈黃色油狀物之 (S)-3-羥基二氫呋喃-2(3H)-酮(**46a**)，將其溶解於 MeOH 中。於 0℃ 下添加催化量之 K₂CO₃(50 mg) 且將反應混合物攪拌 1 h。TLC 顯示反應完成。將冷水(25 mL)添加至反應混合物中且以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。濃縮以提供呈黃色油狀物之 4-羥基-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(**6b**，1.5 g，99%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.07 - 2.28 (m, 1 H) 2.36 - 2.58 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.85 - 4.07 (m, 1 H) 4.29 - 4.42 (m, 2 H)。

向 4-羥基-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(**46b**，1.48 g，10.0 mmol) 於 CH₂Cl₂(25.0 mL) 中之溶液中添加 2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(1.63 g，10.0 mmol) 及三苯膦(3.93 g，15.0 mmol)。將所得混合物冷卻至 0℃，並於 N₂ 環境下緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.95 ml，15.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 48 h。向反應混合物中添加

H₂O(100 mL)，並用CH₂Cl₂萃取。用鹽水洗滌有機層。經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，藉由急驟層析(50% EtOAc-己烷)純化該油狀物以提供呈淡黃色油狀物之4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基氧基)-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(46c, 1.25 g, 42%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.23 - 2.37 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.24 (dd, J=9.47, 3.66 Hz, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 2 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H)。

在0℃下，向4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基氧基)-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(1.2 g, 4.0 mmol)於CH₂Cl₂(5.0 ml)中之溶液中逐滴添加水合肼(0.98 mL, 10.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌隔夜。過濾出所得固體且於減壓下濃縮濾液以提供黃色油狀物，藉由急驟層析(70% EtOAc-己烷)純化該油狀物以提供呈淡黃色油狀物之4-(胺氧基)-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(46c, 0.552 g, 84%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.75 - 2.23 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.65 - 3.86 (m, 2 H) 4.96 (dt, J=12.57, 6.22 Hz, 1 H)。

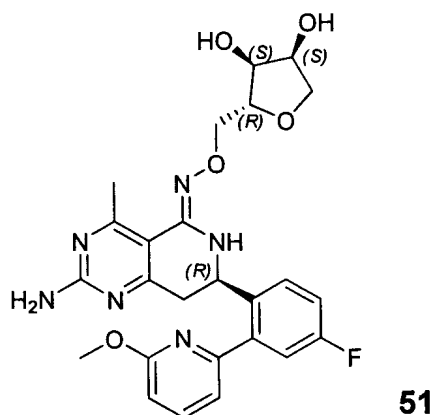
B. 化合物50之製備

將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(31I, 146 mg, 0.4 mmol)、4-(胺氧基)-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(46c, 260 mg, 1.6 mmol)、Hg(OAc)₂(257 mg, 0.8 mmol)及甲苯(2 mL)之混合物於100℃下加熱2 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以

提供呈灰白色固體狀之4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-甲氧基丁酸(S)-甲酯(23 mg, 12%)。關於C₂₀H₂₄BrFN₅O₄所計算之MS (ES) [M+H], 496.09; 實驗值, 496.20。

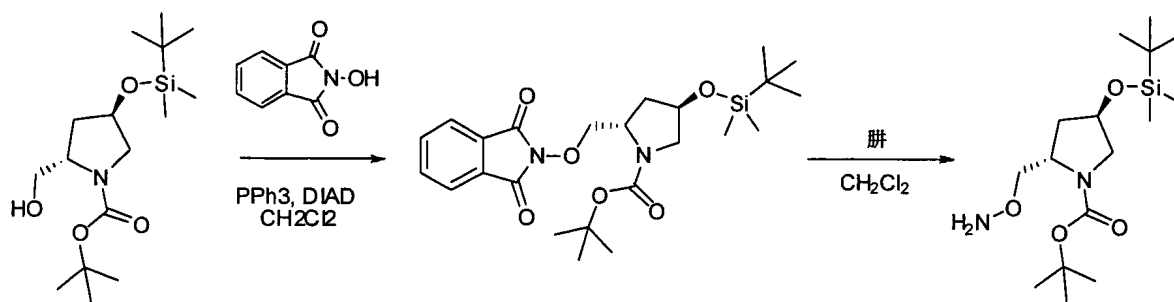
用N₂使所得化合物(23 mg, 0.05 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(74.5 mg, 0.25 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(4.0 mg, 0.005 mmol)、2 N Na₂CO₃水溶液(0.25 mL, 0.5 mmol)及DMA(2 mL)之混合物脫氣, 並於85°C下加熱4 h。在反應期間, 使該甲酯當場皂化。冷卻至室溫, 經由矽藻土過濾且純化以提供呈灰白色固體狀之(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-甲氧基丁酸(4.6 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.84 - 2.98 (m, 1 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 3.31 (br. s., 3 H) 3.75 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.02 - 4.16 (m, 2 H) 4.82 (ddd, J=10.23, 2.91, 2.78 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=7.20, 1.89 Hz, 1 H) 7.06 (ddd, J=9.16, 2.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.60 (dddd, J=15.73, 8.15, 7.96, 2.27 Hz, 2 H)。關於C₂₅H₂₈FN₆O₅所計算之MS (ES) [M+H], 511.20; 實驗值, , 511.40。

實例 47. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4S)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞(化合物 51)



在 0℃ 下，於 N₂ 環境下向 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4S)-3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基肟(10.52 mg, 0.02 mmol)於 CH₂Cl₂(1 mL)中之溶液中添加 Et₃SiH(16 μL, 0.05 mmol)及 BF₃·Et₂O(8.0 μL, 0.05 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且傾於碎冰上。用 CH₂Cl₂萃取所得漿液且用鹽水洗滌。藉由製備性 LCMS 進行之處理及純純化提供呈淡棕色固體狀之標題化合物(3.0 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.50 (s, 3 H) 2.77 (dd, J=16.04, 6.95 Hz, 1 H) 3.00 (dd, J=16.04, 5.18 Hz, 1 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.85 - 3.94 (m, 2 H) 4.38 - 4.41 (m, 1 H) 4.93 - 5.13 (m, 1 H) 6.82 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 7.45 (dd, J=8.46, 5.94 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J=8.34, 7.33 Hz, 1 H)。關於 C₂₅H₂₈FN₆O₅所計算之 MS (ES) [M+H]⁺, 511.51; 實驗值, 511.20。

實例 48. (2S,4R)-2-(胺氧基甲基)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

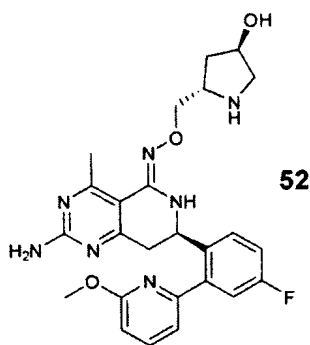


向((2S,4R)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 6.0 mmol)於CH₂Cl₂(15.0 mL)中之溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(978 mg, 6.0 mmol)及三苯膦(2.36 g, 9.0 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃且在N₂環境下緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.78 ml, 9.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪攪拌48 h。向反應混合物中添加H₂O(100 mL)且用CH₂Cl₂萃取。用鹽水洗滌有機層。經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，藉由急驟層析(50% EtOAc-己烷)純化該油狀物以生成呈淡黃色油狀物之(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-((1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

將所得油性化合物溶解於CH₂Cl₂(250 mL)中冷卻至0℃。逐滴添加水合肼(1.2 mL, 12.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌隔夜。過濾出所得固體且在減壓下濃縮濾液以提供黃色油狀物，藉由急驟層析(70% EtOAc-己烷)純化該油狀物以提供1.2 g(60%，歷經兩個步驟)呈淡黃色油狀物之(2S,4R)-2-(胺氧基甲基)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.24 (s, 3 H) 0.26 (s, 3 H) 0.87 (s, 9 H) 1.26

(s, 9 H) 1.67 - 1.76 (m, 1 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 3.18 (dd, $J=12.25, 4.93$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 3.98 - 4.09 (m, 1 H) 4.12 - 4.21 (m, 1 H)。關於 $C_{16}H_{35}N_2O_4Si$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 347.23; 實驗值, 347.22。

實例 49. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基)甲基脞(化合物 52)



將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(183 mg, 0.5 mmol)、(2S,4R)-2-(胺氧基甲基)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(692 mg, 2.0 mmol)、 $Hg(OAc)_2$ (320 mg, 1.0 mmol)及甲苯(2 mL)之混合物於 $100^\circ C$ 下加熱 2 h。

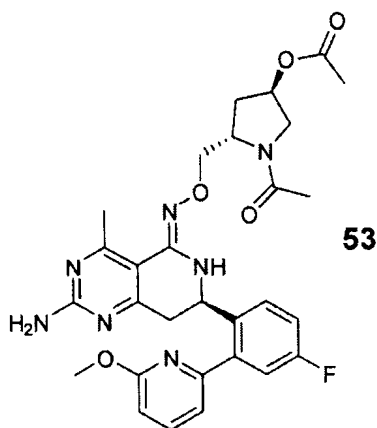
冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以提供呈灰白色固體狀之(2S,4R)-2-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 50%)。關於 $C_{30}H_{45}BrFN_6O_4Si$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 679.24; 實驗值, 679.20。

用 N_2 使所得化合物 (200 mg, 0.3 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷 (447 mg, 1.5 mmol)、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (25 mg, 0.03 mmol)、2 N Na_2CO_3 水溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol) 及 DMA (2 mL) 之混合物脫氣，並於 $85^\circ C$ 下加熱 4 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以提供呈黏性油狀物之 (2S,4R)-2-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (94 mg, 53%)。關於 $C_{30}H_{37}FN_7O_5$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]$ ，594.28；實驗值，594.30。

將所得油性化合物溶解於二噁烷 (1.0 ml) 中且冷卻至 $0^\circ C$ 。添加二噁烷中之 4 N HCl (0.1 mL, 0.375 mmol) 且將反應混合物於環境溫度下攪拌 2 h。過濾出所得固體且乾燥以提供呈白色固體狀之化合物 52，其為 HCl 鹽 (56 mg, 76%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.64 (ddd, $J=13.64, 8.08, 5.56$ Hz, 1 H) 1.88 (dd, $J=13.64, 7.07$ Hz, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.90 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 3.00 - 3.09 (m, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 4 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.40 (t, $J=4.67$ Hz, 1 H) 4.87 (dd, $J=10.48, 3.92$ Hz, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.73 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 2 H) 7.57 - 7.77 (m, 2 H)。關於 $C_{25}H_{29}FN_7O_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]$ ，494.22；實驗值，494.20。

實例 50. (3R,5S)-乙酸 1-乙醯基-5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-

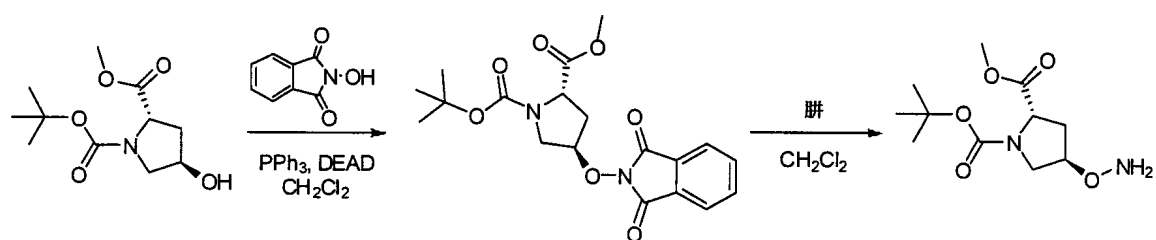
氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)吡咯啉-3-酯(化合物 53)



在 0℃ 下，於 N₂ 環境下向 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基)甲基肟 (20 mg, 0.05 mmol) 於含有催化量 DMAP 之 CH₂Cl₂ (1 mL) 中之溶液中添加 Et₃N (20.86 μL, 0.15 mmol) 及 乙烯氯 (10.0 μL, 0.1 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。用飽和 NH₄Cl 溶液使其驟冷且以 CH₂Cl₂ 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥。藉由製備性 LCMS 純化所得殘餘物以提供呈白色固體狀之標題化合物 (5 mg, 25%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.09 - 2.23 (m, 1 H) 2.29 - 2.41 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.95 - 3.11 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=11.37, 5.56 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3H) 4.04 (dd, J=11.87, 5.31 Hz, 1 H) 4.13 - 4.30 (m, 1 H) 4.32 - 4.49 (m, 1 H) 4.77 - 4.95 (m, 1H), 5.06 -

5.16 (m, 1 H) 5.20 - 5.32 (m, 1 H) 6.74 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.57 - 7.74 (m, 2 H)。關於 $C_{29}H_{33}FN_7O_5$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 578.60; 實驗值, 578.30。

實例 51. (2S,4R)-4-(胺氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯 2-甲酯之合成



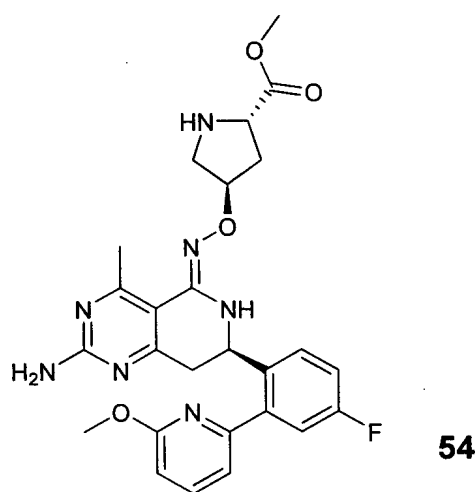
向 (2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯 2-甲酯 (4.9 g, 20.0 mmol) 於 CH_2Cl_2 (50.0 mL) 中之溶液中添加 2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮 (3.26 g, 20.0 mmol) 及三苯膦 (7.86 g, 30.0 mmol)。將所得混合物冷卻至 $0^\circ C$ 且在 N_2 環境下緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯 (5.90 mL, 30.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 48 h。如實例 2A 步驟 1 所述之處理及純化提供呈黏性油狀物之 (2S,4R)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯 2-甲酯。

將所得油性化合物溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL) 中，並冷卻至 $0^\circ C$ 。逐滴添加水合肼 (4.0 mL, 40.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌隔夜。如實例 2A 步驟 2 所述之處理及純化提供呈淡黃色油狀物之 (2S,4R)-4-(胺氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯 2-甲酯 (2.8 g, 53%，歷經兩個步驟)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.13 -

2.29 (m, 1 H) 2.34 - 2.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.68 (m, 2H) 3.72 (s, 3 H) 4.23 - 4.30 (m, 1 H) 4.30 - 4.49 (m, 1 H)。關於 $C_{11}H_{21}N_2O_5$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 261.14; 實驗值, 261.22。

實例 52. (2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(化合物 54)

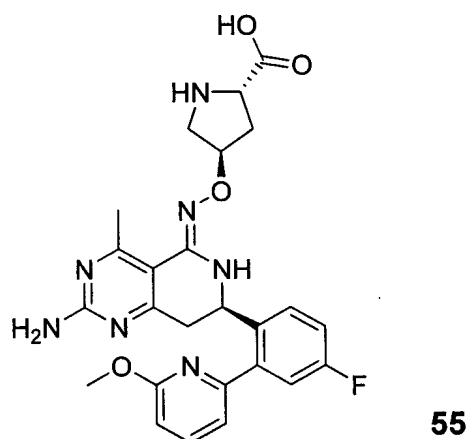


將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮(150 mg, 0.4 mmol)、(2S,4R)-4-(胺氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(416 mg, 1.6 mmol)、 $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0.8 mmol)及甲苯(2 mL)之混合物於 $100^{\circ}C$ 下加熱2 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以提供呈灰白色固體狀之(2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(172 mg, 570%)。關於 $C_{25}H_{31}BrFN_6O_5$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 593.14; 實驗值, 593.10。

將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(150 mg, 0.4 mmol)、(2S,4R)-4-(胺氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(416 mg, 1.6 mmol)、Hg(OAc)₂(256 mg, 0.8 mmol)及甲苯(2 mL)之混合物於100℃下加熱2 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以提供呈灰白色固體狀之(2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(172 mg, 570%)。關於C₂₅H₃₁BrFN₆O₅所計算之MS (ES) [M+H]⁺, 593.14; 實驗值, 593.10。

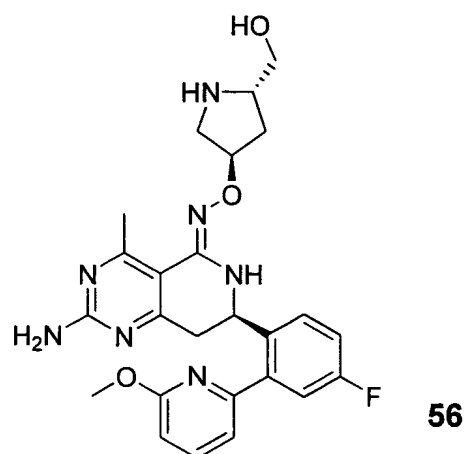
將所得油性化合物溶解於二噁烷(1.0 ml)中且冷卻至0℃。添加二噁烷中之4 N HCl(62.0 μL, 0.25 mmol)，並將反應混合物於環境溫度下攪拌2 h。過濾出所得固體且乾燥以提供呈白色固體狀之化合物54，其為HCl鹽(45.0 mg, 82%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.87 (dd, J=16.80, 10.74 Hz, 2 H) 3.12 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 3.30 (dd, J=12.63, 3.54 Hz, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.38 (dd, J=9.98, 2.65 Hz, 1 H) 4.67 (t, J=3.79 Hz, 1 H) 4.73 (dd, J=10.23, 3.66 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=9.22, 2.65 Hz, 1 H) 7.03 (td, J=8.46, 2.02 Hz, 1 H) 7.46 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.71 Hz, 1 H)。關於C₂₆H₂₉FN₇O₄所計算之MS (ES) [M+H]⁺, 522.542; 實驗值, 522.24。

實例 53. (2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-2-羧酸(化合物 55)



類似於關於實例 52 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.23 - 2.36 (m, 1 H) 2.39 - 2.49 (m, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 4.53 (dd, $J=9.09, 3.79$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 6.93 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.84, 5.31$ Hz, 1 H) 7.68 - 7.90 (m, 1 H)。關於 $C_{25}H_{27}FN_7O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 507.51; 實驗值, 508.20。

實例 54. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3R,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基肼(化合物 56)

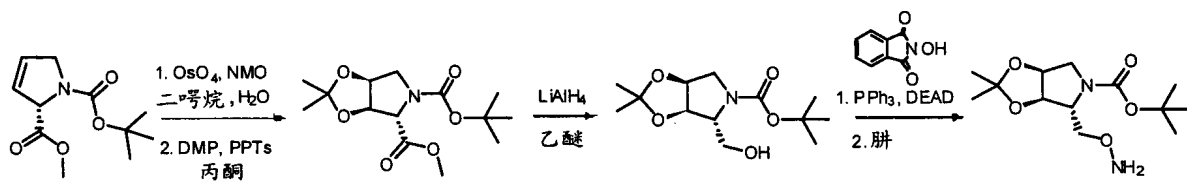


56

在 0℃ 下，於 N₂ 環境下向 (2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-2-甲酸甲酯 (25.0 mg, 0.04 mmol) 於無水乙醚 (1 mL) 中之溶液中添加 LiAlH₄ (0.1 mL, 0.01 mmol, 乙醚中之 1 M 溶液)。攪拌 1 h，並用 1 N NaOH (0.1 mL) 溶液使其驟冷。添加無水 MgSO₄ 且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液且藉由製備性 LCMS 純化以提供呈白色固體狀之標題化合物 (6.0 mg, 32%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.67 - 1.95 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.58 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 2.71 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 2.94 - 3.00 (m, 2 H) 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 3.22 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 (dd, J=11.12, 6.32 Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 4.65 - 4.73 (m, 1 H) 6.47 (dd, J=8.46, 2.91 Hz, 1 H) 6.76 (dd, J=7.20, 2.65 Hz, 1 H) 6.84 (ddd, J=9.73, 2.78, 2.65 Hz, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。關於 C₂₅H₂₉FN₇O₃ 所計算之 MS (ES) [M+H]⁺, 494.53; 實驗值, 494.20。

實例 55. (3aR,4R,6aS)-4-(胺氧基甲基)-2,2-二甲基二氫-

3aH-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸第三丁酯之合成

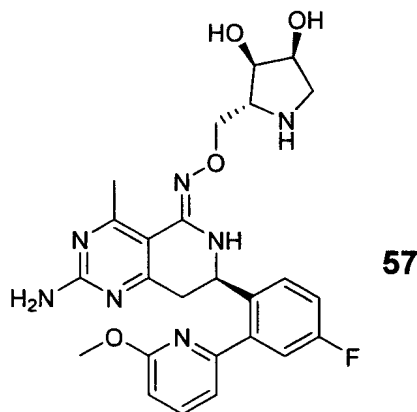


向(S)-1H-吡咯-1,2(2H,5H)-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(1.0 g, 4.5 mmol)於二噁烷-H₂O(4:1)中之溶液中添加NMO(580 mg, 4.95 mmol)及OsO₄(114 mg, 0.45 mmol, 2.5重量%於H₂O中), 且將反應混合物於室溫下攪拌24 h。用10% Na₂S₂O₃水溶液使其驟冷且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。將所得殘餘物溶解於丙酮(5 mL)中, 添加催化量之PPTS及二甲氧基丙烷(1.5 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且用乙酸乙酯稀釋。用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙醚(5.0 mL)中且在0℃下於N₂環境下添加LiAlH₄(3.0 mL, 3.0 mmol, 乙醚中之1 M溶液)。攪拌1 h且用1 N NaOH(0.1 mL)溶液使其驟冷。添加無水MgSO₄且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液且藉由急驟層析(5% MeOH-CH₂Cl₂)純化以提供(3aR,4R,6aS)-4-(羥基甲基)-2,2-二甲基二氫-3aH-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸第三丁酯(550 mg, 45%, 歷經3個步驟)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 3.33 - 3.38 (m, 1 H) 3.50 (dd, J=13.14, 6.06 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.59 - 4.61 (m, 1 H) 4.66 - 4.73

(m, 2 H)。

使所得油性化合物(550 mg, 2.0 mmol)經受Mitsunobu偶合，接著類似於實例2中所述之程序的苯二醯亞胺去保護提供呈黏性油狀物之(3aR,4R,6aS)-4-(胺氧基甲基)-2,2-二甲基二氫-3aH-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸第三丁酯(340 mg, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.31 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 3.26 - 3.47 (m, 1 H) 3.59 - 3.80 (m, 2 H) 4.07 - 4.38 (m, 1 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 5.41 - 5.71 (m, 2 H)。關於 $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 所計算之MS (ES) [M+H], 289.17; 實驗值, 289.20。

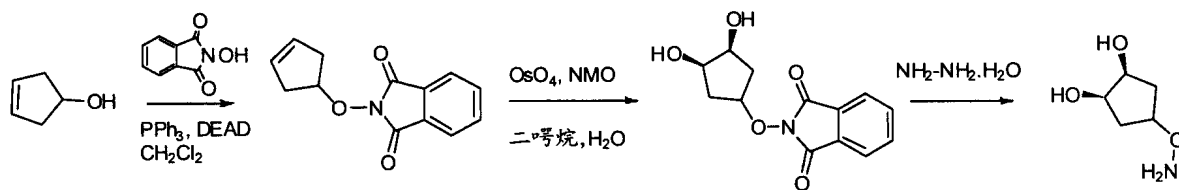
實例 56. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((2R,3R,4S)-3,4-二羥基吡咯啶-2-基)甲基肼(化合物 57)



根據關於實例#所述之程序，使用(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮(150 mg, 0.4 mmol)及(3aR,4R,6aS)-4-(胺氧基甲基)-2,2-二甲基二氫-3aH-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡咯-5(4H)-甲酸第三丁酯(340 mg, 1.2 mmol)製備標題化合物。Suzuki

偶合，接著去保護提供呈白色固體狀之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.18 - 3.25 (m, 1 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 4.10 (brs, 1 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 4.37 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 4.60 (brs, 1 H) 4.81 (dd, $J=9.47, 3.41$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H) 7.01 - 7.14 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 1 H) 7.61 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_4$ 所計算之MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 510.53; 實驗值, 510.40。

實例 57. (1R,2S)-4-(胺氧基)環戊烷-1,2-二醇之合成



向環戊-3-烯醇(840 mg, 10.0 mmol)於 CH_2Cl_2 (25.0 mL)中之溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(1.96 g, 12.0 mmol)及三苯膦(3.93 g, 15.0 mmol)。將所得混合物冷卻至 0°C 且在 N_2 環境下緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.95 ml, 15.0 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌48 h。向反應混合物中添加 H_2O (100 mL)且用 CH_2Cl_2 萃取。用鹽水洗滌有機層。經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，藉由急驟層析(50% EtOAc-己烷)純化該油狀物以生成呈淡黃色油狀物之2-(環戊-3-烯基氧基)異吲哚啉-1,3-二酮(740 mg, 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ

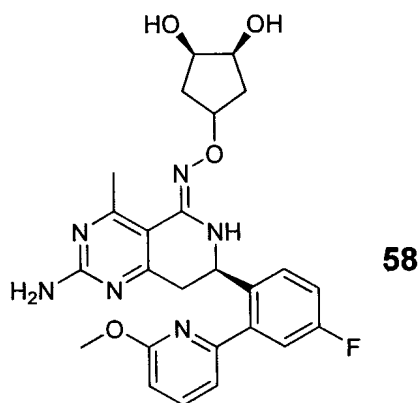
ppm 2.57 - 2.87 (m, 4 H) 5.12 (t, $J=6.19$ Hz, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 7.74 (dd, $J=5.68, 3.16$ Hz, 2 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H)。關於 $C_{13}H_{12}NO_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 230.07; 實驗值, 230.20。

向 2-(環戊-3-烯基氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (736 mg, 3.2 mmol) 於二噁烷- H_2O (5.0 mL, 4:1) 中之溶液中添加 NMO (421 mg, 3.60 mmol) 及 OsO_4 (1.0 mL mg, 0.32 mmol, 2.5 重量%於 H_2O 中), 並將反應混合物於室溫下攪拌 24 h。用 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液使其驟冷且以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾且濃縮以提供黃色油狀物, 藉由急驟層析 (80% EtOAc-己烷) 純化該油狀物以生成呈淡黃色油狀物之 2-((3R,4S)-3,4-二羥基環戊基氧基)異吲哚啉-1,3-二酮 (650 mg, 77%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.94 - 2.12 (m, 2 H) 2.14 - 2.35 (m, 2 H) 4.22 - 4.88 (m, 2H) 4.75 - 5.11 (m, 1H) 7.67 - 7.78 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 2 H)。關於 $C_{13}H_{14}NO_5$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 264.08; 實驗值, 264.20。

將所得油性化合物 (650 mg, 2.47 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (5 ml) 中且冷卻至 $0^\circ C$ 。逐滴添加水合肼 (0.3 mL, 6.17 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌隔夜。過濾出所得固體且於減壓下濃縮濾液以提供 (248 mg, 71%) 呈淡黃色油狀物之 (1R,2S)-4-(胺氧基)環戊烷-1,2-二醇。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.67 - 1.87 (m, 4 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 4.00 - 4.21 (m, 1 H)。關於 $C_6H_{12}NO_3$ 所計算之 MS

(ES) [M+H], 134.07; 實驗值, 134.21。

實例 58. (7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(3R,4S)-3,4-二羥基環戊基肼(化合物 58)

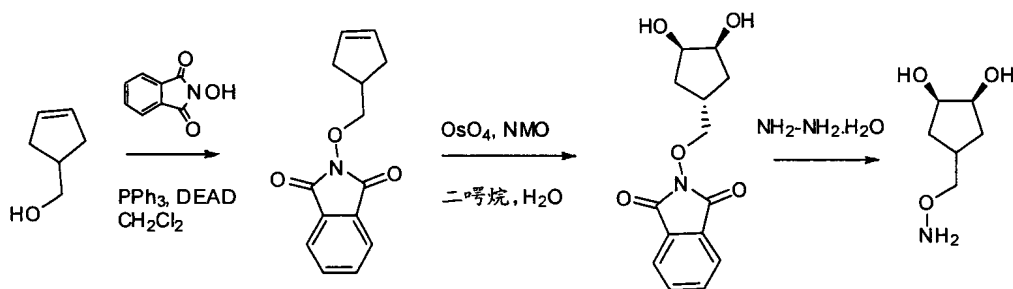


將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮(146 mg, 0.4 mmol)、(1R,2S)-4-(胺氧基)環戊烷-1,2-二醇(212 mg, 1.6 mmol)、Hg(OAc)₂(256 mg, 0.8 mmol)及甲苯(2 mL)之混合物於100℃下加熱2 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以提供呈灰白色固體狀之(7R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(3R,4S)-3,4-二羥基環戊基肼(78 mg, 43%)。關於C₁₉H₂₂BrFN₅O₃所計算之MS (ES) [M+H], 466.08; 實驗值, 467.30。

用N₂使所得化合物(75 mg, 0.16 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(238 mg, 0.8 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(13 mg, 0.016 mmol)、2 N Na₂CO₃水溶液(0.4 mL, 0.8 mmol)及DMA(2 mL)之混合物脫氣，並於85℃下加熱4 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且純化以

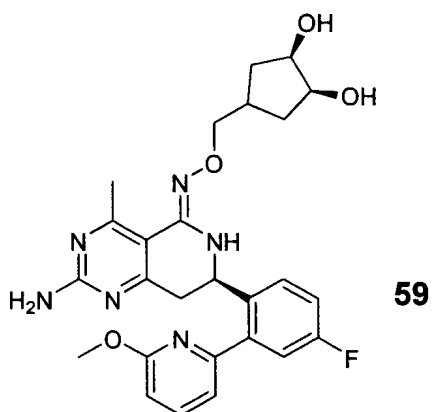
提供呈白色固體狀之(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(3R,4S)-3,4-二羥基環戊基肼 (8.4 mg, 12%)。關於 $C_{25}H_{28}FN_6O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 495.52; 實驗值, 495.40。

實例 59. (1R,2S)-4-(胺氧基甲基)環戊烷-1,2-二醇之合成



類似於實例 57 中所述之程序製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.21 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 - 1.64 (m, 2 H) 1.69 - 1.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 4.11 (dd, $J=7.33, 1.52$ Hz, 2 H)。關於 $C_6H_{14}NO_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 148.09; 實驗值, 148.07。

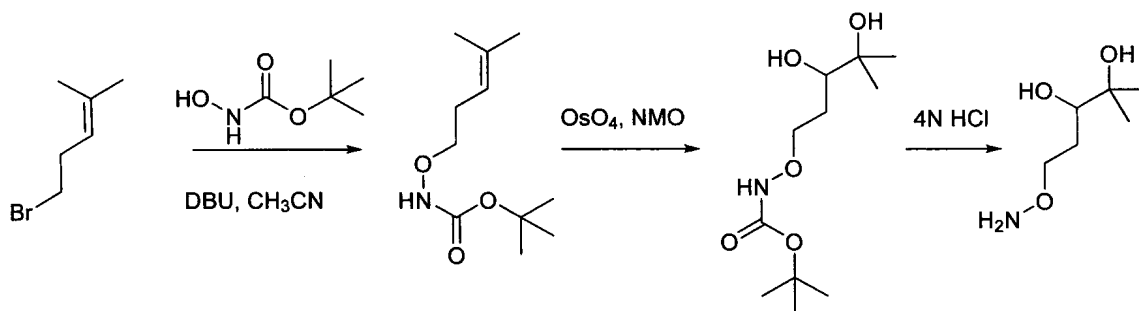
實例 60. (7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-((3R,4S)-3,4-二羥基環戊基)甲基肼(化合物 59)



類似於實例 58 中所述之程序製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.54 - 1.69 (m, 2 H), 1.73 - 1.88 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 3.11 (dd, J = 16.29, 4.42 Hz, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.94 - 4.05 (m, 2 H), 5.00 (dd, J = 8.46, 4.42 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.08, 5.81 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 509.22; 實驗值, 509.20。

實例 61. 5-(胺氧基)-2-甲基戊烷-2,3-二醇之合成

路徑 -A



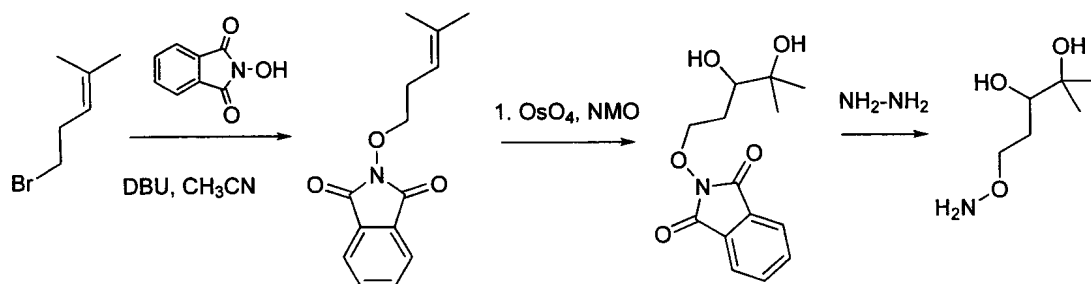
在 0°C 下，向 5-溴-2-甲基戊-2-烯 (1.33 mL, 10.0 mmol) 於 CH_3CN (25 mL) 中之溶液中添加羥基胺基甲酸第三丁酯 (2.0 g, 15.0 mmol) 及 DBU (4.5 mL, 30 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌隔夜。用飽和 NH_4Cl 溶液使其驟冷且以鹽水萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，藉由急驟層析 (50% EtOAc-己烷) 純化該油狀物以生成呈黏性油狀物之 4-甲基戊-3-烯基氧基胺基甲酸第三丁酯 (750 mg, 70%)。 ^1H NMR

(400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 1.54 (s., 3 H) 1.61 (s., 3 H) 2.21 - 2.31 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H)。關於 $C_{11}H_{22}NO_3$ 所計算之 MS (ES) [M+H], 216.15; 實驗值, 216.10。

將所得油性化合物 (750 mg, 3.5 mmol) 溶解於 4:1 二噁烷-H₂O 中, 添加 NMO (409 mg, 3.85 mmol) 及 OsO₄ (0.2 mL, 0.35 mmol, 2.5 重量%於 H₂O 中)。將反應混合物於室溫下攪拌 24 h。類似於實例 58 中所述之程序的處理提供呈黏性油狀物之 3,4-二羥基-4-甲基戊氧基胺基甲酸第三丁酯 (510 mg, 58%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.14 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.57 - 1.70 (m, 1 H) 1.72 - 1.88 (m, 1 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.92 - 4.15 (m, 2 H)。關於 $C_{11}H_{24}NO_5$ 所計算之 MS (ES) [M+H], 250.15; 實驗值, 250.20。

將所得油性化合物 (498 mg, 2.0 mmol) 溶解於二噁烷 (2.0 ml) 中且冷卻至 0°C。添加二噁烷中之 4 N HCl (1.25 mL, 5.0 mmol), 並將反應混合物於環境溫度下攪拌 2 h。過濾出所得固體且乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物之 HCl 鹽 (260 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.16 (s, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.63 - 1.71 (m, 1 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 3.45 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 4.14 - 4.33 (m, 2 H)。關於 $C_6H_{16}NO_3$ 所計算之 MS (ES) [M+H], 150.11; 實驗值, 150.10。

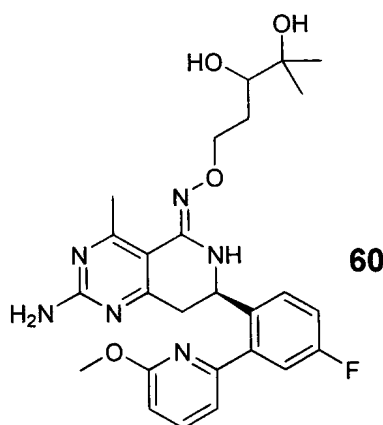
路徑-B



向 5-溴-2-甲基戊-2-烯(0.66 mL, 5.0 mmol)於 CH₃CN(15 mL)中之混合物中添加 2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(3.33 g, 6.0 mmol)及 DBU(4.5 mL, 30 mmol), 並於 100°C 下加熱 4 h。類似於實例 58 中所述之程序的處理提供呈黏性油狀物之 2-(4-甲基戊-3-烯基氧基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.14 g, 90%)。

使所得化合物經受二羥基化, 接著類似於先前所述之程序(實例 59)的苯二醯亞胺去保護提供標題化合物。

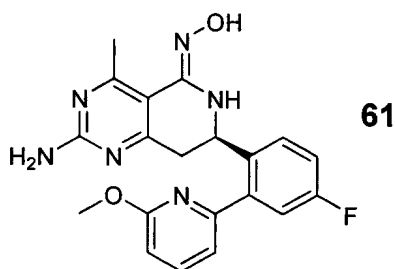
實例 62. (7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基-4-甲基戊基肟(化合物 60)



類似於實例 58 中所述之程序製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.99 (d, J=5.31 Hz, 3 H) 1.04 (d, J=5.31 Hz, 3 H) 1.34 - 1.51 (m, 1 H) 1.92 - 2.07 (m, 1 H) 2.53 (d, J=1.77 Hz, 3 H) 2.73 - 2.89 (m, 1 H) 3.03 (dd,

$J=16.17, 5.05$ Hz, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 1 H) 3.86 (d, $J=3.03$ Hz, 3 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 4.93 - 5.13 (m, 1 H) 6.86 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H) 7.41 - 7.56 (m, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 1 H)。關於 $C_{26}H_{32}FN_6O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 511.56; 實驗值, 511.40。

實例 63. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮肟(化合物 61)

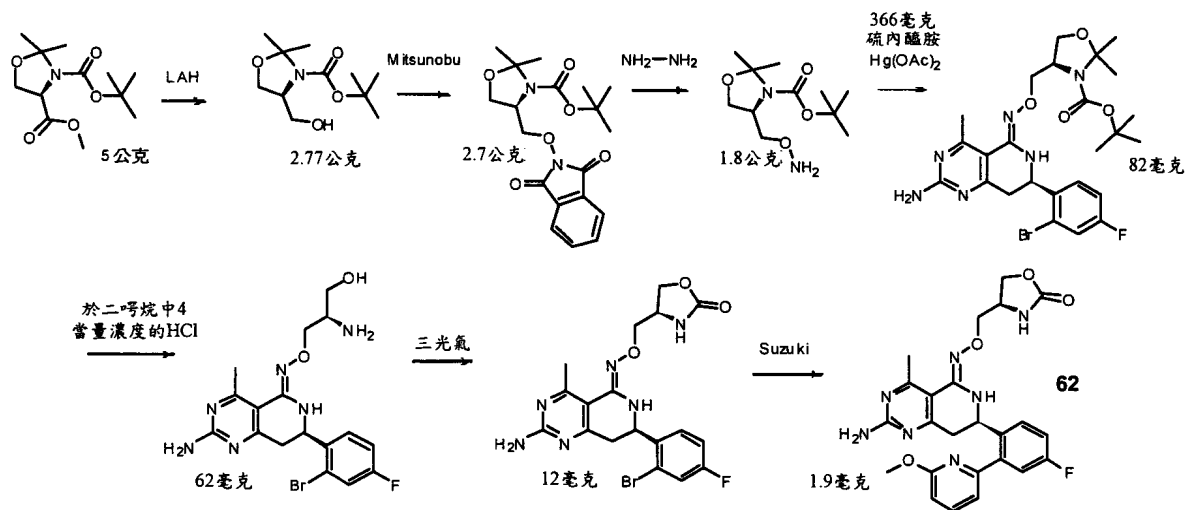


將 (R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮 (366 mg, 1.0 mmol)、O-(第三丁基二甲基矽烷基)羥胺 (588 mg, 4.0 mmol)、 $Hg(OAc)_2$ (640 mg, 2.0 mmol) 及甲苯 (5 mL) 之混合物於 $100^\circ C$ 下加熱 2 h。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。濃縮濾液且用無水甲醇濕磨所得油性殘餘物以提供淡黃色固體。過濾且乾乾燥以提供呈淡黃色固體狀之 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟 (384 mg, 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 0.22 (s, 3 H), 0.23 (s, 3 H) 0.97 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.91 (dd, $J=16.42, 8.08$ Hz, 1 H) 3.19 (ddd,

$J=16.36, 4.86, 1.26$ Hz, 1 H) 4.99 (ddd, $J=7.77, 5.12, 2.02$ Hz, 1 H) 7.05 (td, $J=8.27, 2.65$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=8.08, 2.78$ Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=8.72, 5.94$ Hz, 1 H)。關於 $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 480.12; 實驗值, 480.30。

用 N_2 使上述化合物 (47.9 mg, 0.1 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷 (149 mg, 0.5 mmol)、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8.12 mg, 0.01 mmol)、2 N Na_2CO_3 (0.25 mL, 0.5 mmol) 於 DMA (3 mL) 中之混合物脫氣且於 $85^\circ C$ 下加熱隔夜。LCMS 顯示 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟 (關於 $C_{26}H_{34}BrFN_6O_2Si$ 所計算之 $[M+H]^+$, 509.24; 實驗值, 509.40。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。濃縮濾液以提供棕色油狀物, 藉由製備性 LCMS 純化該油狀物以提供呈白色固體狀之 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-酮肟 (11.8 mg, 30%)。

實例 64. (R)-4-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)喹啉-2-酮 (化合物 62)



使(R)-2,2-二甲基嘧啶-3,4-二甲酸3-第三丁酯4-甲酯(5 g, 19.3 mmol)於無水乙醚中之溶液於冰浴中冷卻，且在 N_2 環境下逐滴添加乙醚中之1 M LiAlH_4 (38 mL, 38.6 mmol)。使反應溫至室溫，同時攪拌隔夜。藉由緩慢添加飽和 Na_2SO_4 水溶液(5 mL)使反應驟冷。經由矽藻土墊過濾漿液。用 EtOAc 沖洗矽藻土墊且於真空中乾燥溶液以生成呈澄清油狀物之(S)-4-(羥基甲基)-2,2-二甲基嘧啶-3-甲酸第三丁酯(2.77 g, 12 mmol)。關於 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，232；實驗值，232。

如實例2中所述，使用針對烷氧基胺之標準Mitsunobu及肼去保護路徑。關於 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，247；實驗值，247。

如實例39中所述，使用經由 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 進行之與硫代內醯胺骨架之標準偶合。關於 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrFN}_6\text{O}_4$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，580；實驗值，580。

向(R)-4-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-2,2-

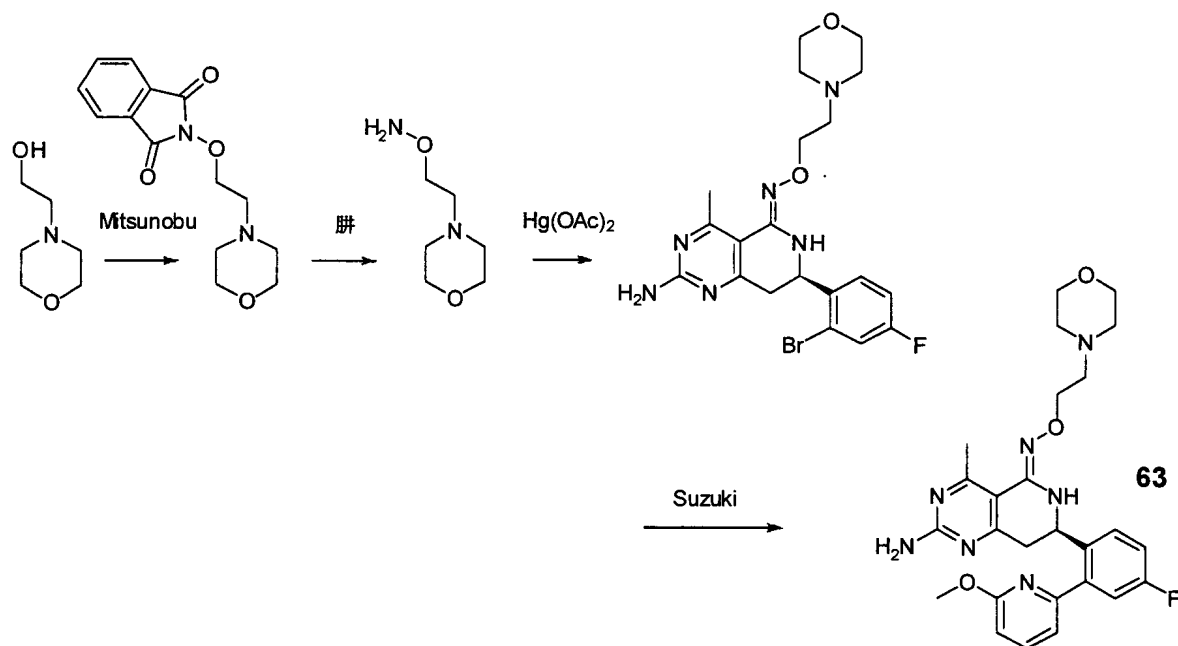
二甲基嘧啶-3-甲酸第三丁酯於二噁烷中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl。在N₂環境下，將反應於室溫下攪拌90 min。將反應冷凍乾燥至乾以生成(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2-胺基-3-羥基丙基脲 (65 mg, 0.13 mmol)。關於C₁₇H₂₀BrFN₆O₂所計算之[M+H]⁺，440；實驗值，440。

向(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2-胺基-3-羥基丙基脲 (65 mg, 0.13 mmol)於無水二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三乙胺(400 μL, 22當量)及三光氣(94 mg, 0.33 mmol)。在N₂環境下，將反應於室溫下攪拌隔夜。用H₂O洗滌反應一次，並經無水Na₂SO₄乾燥有機相。在真空中移除溶劑，並經由用TFA/ACN/H₂O溶離之製備性HPLC純化殘餘物以生成(R)-4-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)嘧啶-2-酮 (12 mg, 0.026 mmol)。關於C₁₈H₁₈BrFN₆O₃所計算之[M+H]⁺，466；實驗值，466。

如實例39中所述，使用標準Suzuki條件來連接吡啶環。
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.76 (s, 3 H), 3.03 - 3.19 (m, 1 H), 3.33 - 3.53 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.97 - 4.08 (m, 1 H), 4.07 - 4.24 (m, 2 H), 4.29 (dd, J = 8.72, 4.67 Hz, 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 1 H), 5.05 (dd, J = 8.97, 4.17 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.83

Hz, 1 H)。關於 $C_{24}H_{24}FN_7O_4$ 所計算之 $[M+H]^+$ ，494；實驗值，494。

實例 65. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-2-嗎啉基乙基肼(化合物 63)



向 2-嗎啉基乙醇 (5 g, 38 mmol) 於 CH_2Cl_2 (250 mL) 中之溶液中添加 2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮 (9.3 g, 57 mmol) 及三苯膦 (15 g, 57 mmol)。將所得混合物冷卻至 $0^\circ C$ ，且在 N_2 環境下，用加料漏斗緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯 (11 mL, 57 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 48 h。濃縮反應混合物以提供透明油狀物，藉由急驟層析 (50% EtOAc-己烷) 純化該油狀物。將所得透明油性化合物溶解於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中。添加水合肼 (5.8 mL, 76 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 8 h。過濾出所得固體且在減壓下濃縮濾液以提供 O-(2-嗎啉基乙基)羥胺之透明油

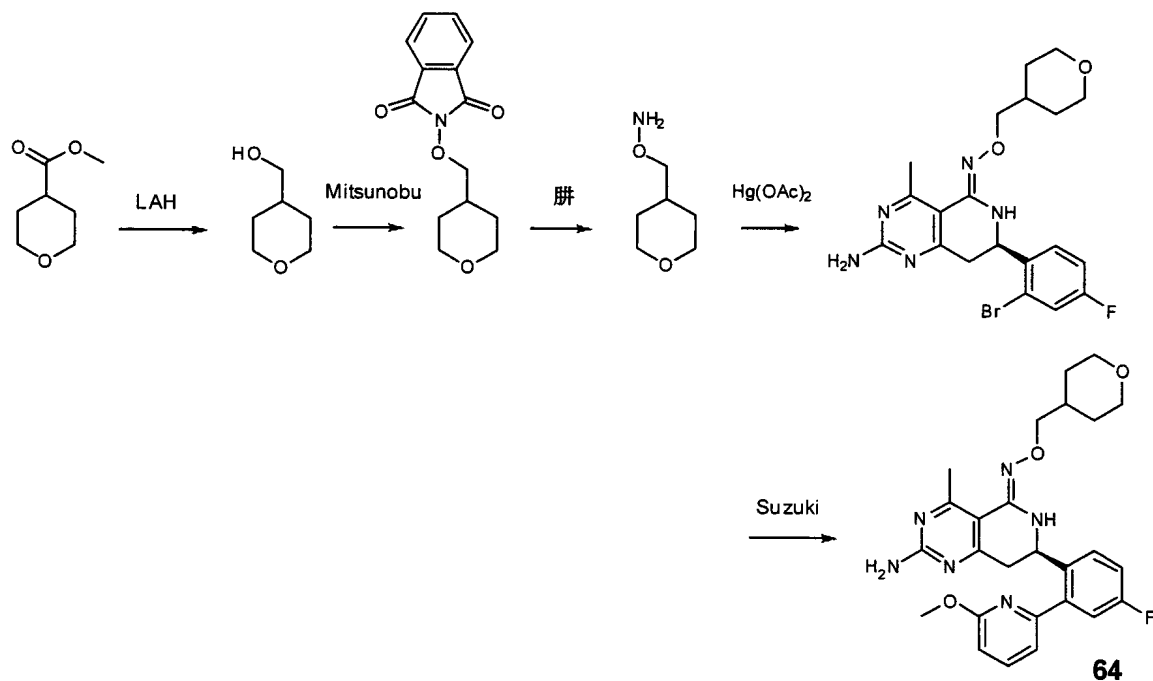
狀物(3.5 g, 24 mmol)。關於 $C_6H_{14}N_2O_2$ 所計算之 $[M+H]$ ，147；實驗值，147。

向O-(2-嗎啉基乙基)脛胺(600 mg, 4.1 mmol)於無水甲苯(6 mL)中之溶液中添加(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(0.150 g, 0.41 mmol)及乙酸汞(II)(262 mg, 0.82 mmol)。將所得混合物加熱至 $100^{\circ}C$ 歷時1 h。使反應冷卻至室溫，且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc及 CH_3OH 沖洗。濃縮濾液以提供黃綠色油狀物，藉由用TFA/ACN/ H_2O 溶離之製備性HPLC純化該油狀物。濃縮各溶離份以提供(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-2-嗎啉基乙基脛(196 mg, 0.41 mmol)。關於 $C_{20}H_{24}BrFN_6O_2$ 所計算之 $[M+H]$ ，480；實驗值，480。

向(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-2-嗎啉基乙基脛(100 mg, 0.21 mmol)於DMA中之溶液中添加6-甲氧基吡啶-2-硼酸N-苯基二乙醇胺酯(250 mg, 0.84 mmol)、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (17 mg, 0.02 mmol)及2 N Na_2CO_3 (522 μL , 1.05 mmol)。用 N_2 使所得混合物脫氣5 min，接著在密封管中於 $85^{\circ}C$ 下加熱14 h。使反應冷卻至室溫且經由上覆有無水 Na_2SO_4 之矽藻土墊過濾，用EtOAc及 CH_3OH 沖洗。濃縮濾液以提供棕色殘餘物，藉由用TFA/ACN/ H_2O 溶離之製備性HPLC純化該殘餘物。在旋轉蒸發器上移除溶劑且在高真空下乾燥樣品以生成(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲

基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-2-嗎啉基乙基肼 (67.4 mg, 0.13 mmol)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.81 (s, 3 H), 2.95 (td, J = 11.87, 3.79 Hz, 2 H), 3.12 (dd, J = 17.18, 9.60 Hz, 1 H), 3.34 - 3.56 (m, 3 H), 3.70 (dd, J = 11.75, 3.41 Hz, 2 H), 3.84 - 4.06 (m, 7 H), 4.39 (t, J = 4.80 Hz, 2 H), 4.94 (dd, J = 9.60, 4.04 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 8.59, 5.31 Hz, 1 H), 7.68 - 7.81 (m, 1 H)。關於 C₂₆H₃₀FN₇O₃ 所計算之 [M+H]⁺, 508; 實驗值, 508。

實例 66. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基肼(化合物 64)



使四氫-2H-呋喃-4-甲酸甲酯(5 g, 34.6 mmol)於無水乙醚中之溶液於冰浴中冷卻且在N₂環境下，逐滴添加乙醚中

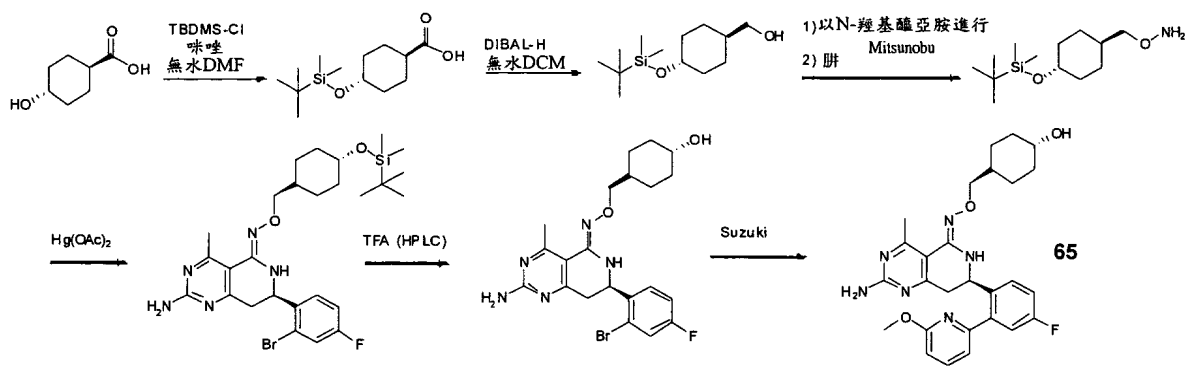
之 1 M LiAlH_4 (52 mL, 51.9 mmol)。使反應溫至室溫，同時攪拌隔夜。藉由緩慢添加 1 N NaOH 水溶液 (3 mL) 使反應驟冷。經由矽藻土墊過濾漿液。用乙醚、接著甲醇沖洗矽藻土墊，且於真空中乾燥溶液以生成呈透明油狀物之 (四氫-2H-呋喃-4-基) 甲醇 (4 g, 34.6 mmol)。關於 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，117；實驗值，117。

如實例 2 中所述，使用針對烷氧基胺之標準 Mitsunobu/肼去保護路徑。關於 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，132；實驗值，132。

如實例 39 中所述，使用經由 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 進行之與硫代內醯胺骨架之標準偶合。關於 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrFN}_5\text{O}_2$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，465；實驗值，465。

如實例 39 中所述，使用標準 Suzuki 條件來連接吡啶環。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.19 - 1.41 (m, 2 H), 1.64 (d, $J = 12.88$ Hz, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 3.19 (dd, $J = 16.93, 8.59$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.47 (m, 3 H), 3.84 - 4.00 (m, 7 H), 5.03 - 5.13 (m, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H), 7.60 (dd, $J = 8.34, 5.56$ Hz, 1 H), 7.77 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，493；實驗值，493。

實例 67. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((1s,4S)-4-羥基環己基)甲基肼(化合物 65)



向(1r,4r)-4-羥基環己烷甲酸(5 g, 34.7 mmol)於無水DMF(35 mL)中之溶液中添加咪唑(4.72 g, 69.4 mmol)及TBDMS氯化物(5.75 g, 38.2 mmol)。在 N_2 環境下，將反應在室溫下攪拌隔夜。用乙醚稀釋反應且用1 N HCl水溶液洗滌兩次，接著用鹽水洗滌一次。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機相且於真空中移除溶劑，以生成呈透明油狀物之(1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己烷甲酸(8.9 g, 34.7 mmol)。

使(1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己烷甲酸(8.9 g, 34.7 mmol)於無水二氯甲烷(80 mL)中之溶液於乾冰/丙酮浴中冷卻且在 N_2 環境下，逐滴添加DIBAL-H於甲苯(57 mL, 69.4 mmol)中之20重量%溶液。使反應溫至 $-30^\circ C$ ，同時攪拌1 h。將冷反應混合物緩慢傾入冷卻之1 N HCl水溶液(150 mL)中。用DCM洗滌水相兩次且用鹽水洗滌合併之有機相一次，且經無水 Na_2SO_4 乾燥。於真空中移除溶劑以生成((1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲醇(4.5 g, 18.4 mmol)。

向((1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲醇(4.5 g, 18.4 mmol)於 CH_2Cl_2 (150 mL)中之溶液中添加2-羥基異

吡啶-1,3-二酮(4.5 g, 27.6 mmol)及三苯膦(7.25 g, 27.6 mmol)。將所得混合物冷卻至0°C且在N₂環境下，用加料漏斗緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(5.35 ml, 27.6 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌48 h。濃縮反應混合物以提供透明油狀物，藉由急驟層析(50% EtOAc-己烷)純化該油狀物。將所得透明油性化合物溶解於CH₂Cl₂(50 ml)中。添加水合肼(1.47 mL, 19.3 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌8 h。過濾出所得固體且在減壓下濃縮濾液以提供O-(((1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲基)脛胺之透明油狀物(2.5 g, 9.66 mmol)。關於C₁₃H₂₉NO₂Si所計算之[M+H]⁺, 260; 實驗值, 260。

向O-(((1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲基)脛胺(530 mg, 2.05 mmol)於無水甲苯(8 mL)中之溶液中添加(R)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(0.150 g, 0.41 mmol)及乙酸汞(262 mg, 0.82 mmol)。將所得混合物加熱至100°C歷時1 h。使反應冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc及CH₃OH沖洗。濃縮濾液以提供黃綠色油狀物，藉由用TFA/ACN/H₂O溶離之製備性HPLC純化該油狀物。使製備性HPLC溶離份在旋轉蒸發器上於50°C下變乾之後，隨即完全形成醇以提供(R,Z)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-((1s,4S)-4-羥基環己基)甲基肼(63 mg, 0.13 mmol)。關於C₂₁H₂₅BrFN₅O₂所

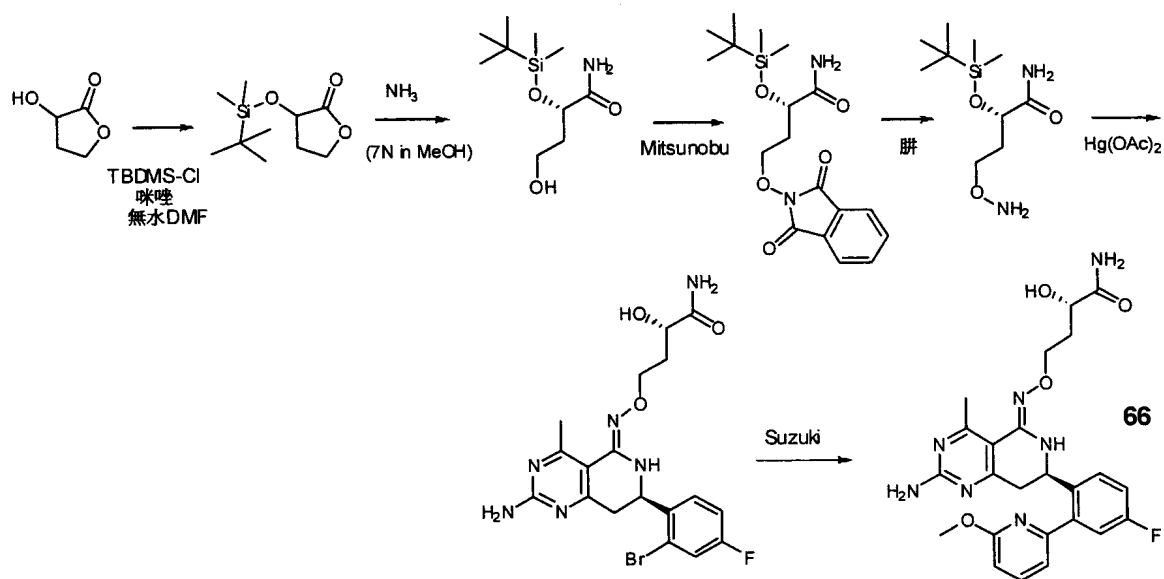
計算之 $[M+H]$ ，479；實驗值，479。

向 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-酮 O-((1s,4S)-4-羥基環己基) 甲基脒 (63 mg, 0.13 mmol) 於 DMA 中之溶液中添加 6-甲氧基吡啶-2-硼酸 N-苯基二乙醇胺酯 (157 mg, 0.52 mmol)、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (10.6 mg, 0.013 mmol) 及 2 N Na_2CO_3 (329 μL , 0.65 mmol)。用 N_2 使所得混合物脫氣 5 min，接著在密封管中於 85°C 下加熱 14 h。使反應冷卻至室溫且經由上覆有無水 Na_2SO_4 之矽藻土墊過濾，用 EtOAc 及 CH_3OH 沖洗。濃縮濾液以提供棕色殘餘物，藉由用 TFA/ACN/ H_2O 溶離之製備性 HPLC 純化該殘餘物。在旋轉蒸發器上移除溶劑且在高真空下乾燥樣品以生成 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-酮 O-((1s,4S)-4-羥基環己基) 甲基脒 (10 mg, 0.02 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.40 - 1.60 (m, 6 H), 1.69 (dd, $J = 8.08, 4.55$ Hz, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.83 - 3.96 (m, 6 H), 5.09 (dd, $J = 8.34, 4.55$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.58 (dd, $J = 8.34, 5.81$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H)。關於 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3$ 所計算之 $[M+H]$ ，507；實驗值，507。

實例 68. (S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-亞

基)胺氧基)-2-羥基丁醯胺(化合物 66)



向 3-羥基二氫呋喃-2(3H)-酮 (5 g, 49 mmol) 於無水 DMF (50 mL) 中之溶液中添加咪唑 (6.7 g, 98 mmol) 及 TBDMS 氯化物 (8.1 g, 54 mmol)。在 N_2 環境下，將反應於室溫下攪拌隔夜。用乙醚稀釋反應且用 1 N HCl 水溶液洗滌兩次，接著用鹽水洗滌一次。經 Na_2SO_4 乾燥有機相且於真空中移除溶劑，以生成呈透明油狀物之 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮 (11 g, 49 mmol)。關於 $C_{10}H_{20}O_3Si$ 所計算之 $[M+H]$ ，217；實驗值，217。

向 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮 (11 g, 49 mmol) 於甲醇中之溶液中添加甲醇中之 7 N 氨 (20 mL, 140 mmol)。將反應於密封管中攪拌 2 天。在真空中移除溶劑以生成呈白色固體狀之 (S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-羥基丁醯胺 (4.85 g, 20.8 mmol)。關於 $C_{10}H_{23}NO_3Si$ 所計算之 $[M+H]$ ，234；實驗值，234。

向 (S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-羥基丁醯胺 (4.85

g, 20.8 mmol)於CH₂Cl₂(150 mL)中之溶液中添加2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(5.1 g, 31.2 mmol)及三苯膦(8.2 g, 31.2 mmol)。使所得混合物冷卻至0°C且在N₂環境下, 用加料漏斗緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(6.0 ml, 31.2 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌48 h。濃縮反應混合物以提供透明油狀物, 藉由急驟層析(60% EtOAc-己烷)純化該油狀物。將所得淡黃色化合物溶解於CH₂Cl₂(60 ml)中。添加水合肼(670 μL, 8.8 mmol)。將反應混合物於環境溫度下攪拌8 h。過濾出所得固體且在減壓下濃縮濾液以提供(S)-4-(胺氧基)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁醯胺之透明黃色油狀物(1.1 g, 4.4 mmol)。關於C₁₀H₂₄N₂O₃Si所計算之[M+H], 249; 實驗值, 249。

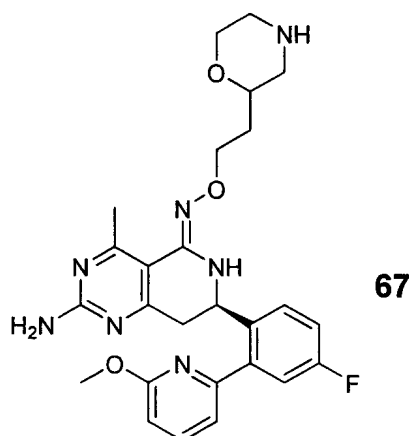
向(S)-4-(胺氧基)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁醯胺(1 g, 4.1 mmol)於無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(0.300 g, 0.82 mmol)及乙酸汞(II)(523 mg, 1.64 mmol)。將所得混合物加熱至100°C歷時2 h。使反應冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾, 用EtOAc及CH₃OH沖洗。濃縮濾液以提供黃綠色油狀物, 藉由用TFA/ACN/H₂O溶離之製備性HPLC純化該油狀物。使製備性HPLC溶離份在旋轉蒸發器上於50°C下變乾之後, 隨即完全形成醇以提供(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁醯胺(51 mg, 0.11 mmol)。關於C₁₈H₂₀BrFN₆O₃所計算之[M+H],

477；實驗值，477。

向(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁醯胺(51 mg, 0.11 mmol)於DMA中之溶液中添加6-甲氧基吡啶-2-硼酸N-苯基二乙醇胺酯(130 mg, 0.44 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(9 mg, 0.011 mmol)及2 N Na₂CO₃(273 μL, 0.55 mmol)。用N₂使所得混合物脫氣5 min，接著在密封管中於85℃下加熱14 h。使反應冷卻至室溫且經由上覆有無水Na₂SO₄之矽藻土墊過濾，用EtOAc及CH₃OH沖洗。濃縮濾液以提供棕色殘餘物，藉由用TFA/ACN/H₂O溶離之製備性HPLC純化該油狀物。在旋轉蒸發器上移除溶劑且在高真空下乾燥樣品以生成(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁醯胺(12.6 mg, 0.025 mmol)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.76 - 1.93 (m, 1 H), 2.16 - 2.35 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.10 (dd, J = 8.72, 3.16 Hz, 1 H), 4.13 - 4.31 (m, 2 H), 5.07 (dd, J = 9.09, 4.04 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 1 H)。關於C₂₄H₂₆FN₇O₄所計算之[M+H]，496；實驗值，496。

實例 69. (7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-(嗎

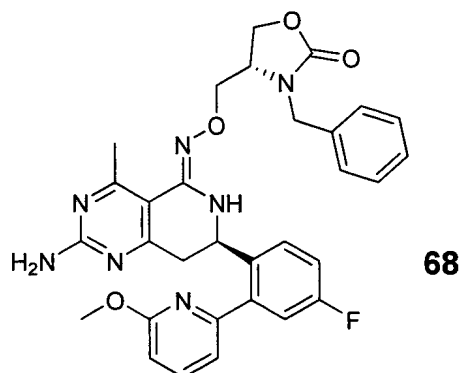
啉-2-基)乙基肼(化合物 67)



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.75 - 1.92 (m, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.90 (t, $J = 11.87$ Hz, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.02 (d, $J = 12.88$ Hz, 1 H), 4.07 - 4.28 (m, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.35 (m, 2 H), 7.56 - 7.69 (m, 1 H), 7.78 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H)。

關於 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，508；實驗值，508。

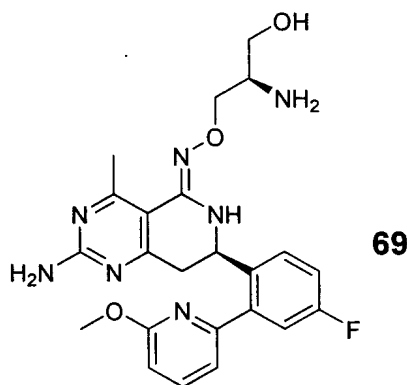
實例 70. (S)-4-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-3-噁苄基噁唑啉-2-酮(化合物 68)



^1H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ 2.48 - 2.65 (m, 3 H), 2.97

- 3.16 (m, 1 H), 3.19 - 3.35 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.16 (m, 2 H), 4.15 - 4.27 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 4.90 (dd, $J = 10.23, 3.41$ Hz, 1 H), 5.47 - 5.63 (m, 1 H), 6.74 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 5 H), 7.57 - 7.71 (m, 2 H)。關於 $C_{31}H_{30}FN_7O_4$ 所計算之 $[M+H]$ ，584；實驗值，584。

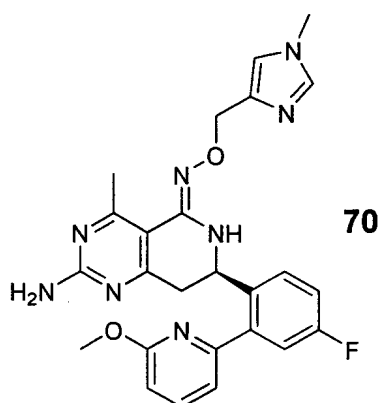
實例 71. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(R)-2-胺基-3-羥基丙基脞(化合物 69)



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.81 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.82 (dd, $J = 11.37, 3.54$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.13 - 4.34 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 6.72 - 6.92 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.34 (m, 2 H), 7.63 - 7.75 (m, 1 H), 7.79 (t, $J = 7.71$ Hz, 1 H)。關於 $C_{23}H_{26}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]$ ，468；實驗值，468。

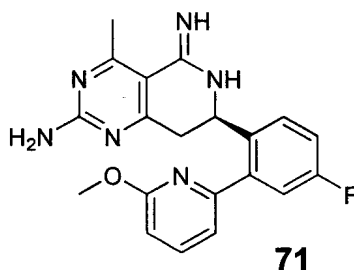
實例 72. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(1-甲

基-1H-咪唑-4-基)甲基肼(化合物70)



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.71 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Hz, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.06 - 5.11 (m, 3 H), 6.80 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.53 - 7.67 (m, 2 H), 7.67 - 7.85 (m, 1 H), 8.85 (br. s., 1 H)。關於 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_2$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，489；實驗值，489。

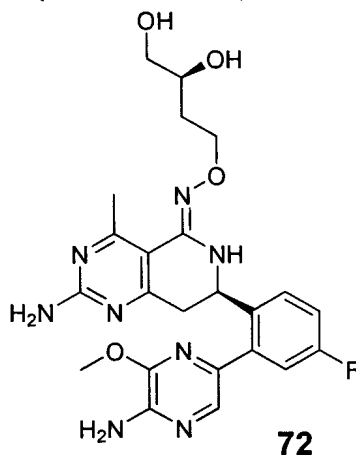
實例 73. (R)-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-亞胺基-4-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺(化合物71)



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.56 - 2.66 (m, 3 H), 3.28 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.32 (t, J = 7.83 Hz, 1 H), 6.75 - 6.86 (m, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 2 H), 7.72 (t, J = 6.82 Hz, 1 H), 7.74 - 7.84 (m, 1 H)。關於 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，379；實驗值，379。

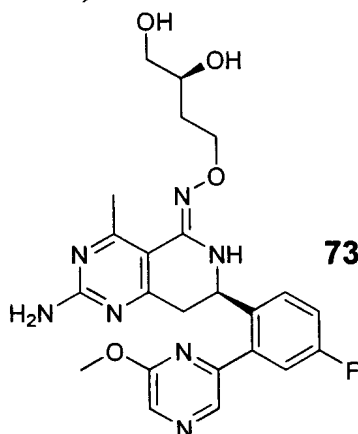
實例 74. (R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-

4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(化合物 72)



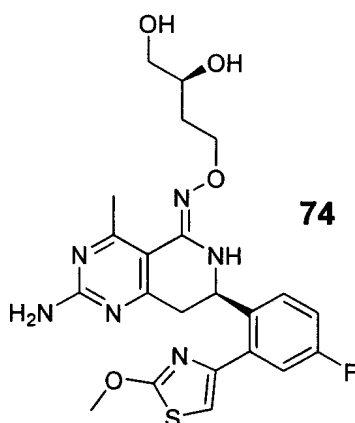
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44 - 1.61 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.86 (dd, $J = 16.04, 7.45$ Hz, 1 H), 3.08 (dd, $J = 15.92, 4.80$ Hz, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 4.40 - 4.51 (m, 2 H), 4.95 - 5.06 (m, 1 H), 6.22 (d, $J = 1.52$ Hz, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 6.78 (s, 2 H), 7.13 - 7.29 (m, 2 H), 7.45 (dd, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H)。關於 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_8\text{O}_4$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，499；實驗值，499。

實例 75. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-吡啶甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(化合物 73)



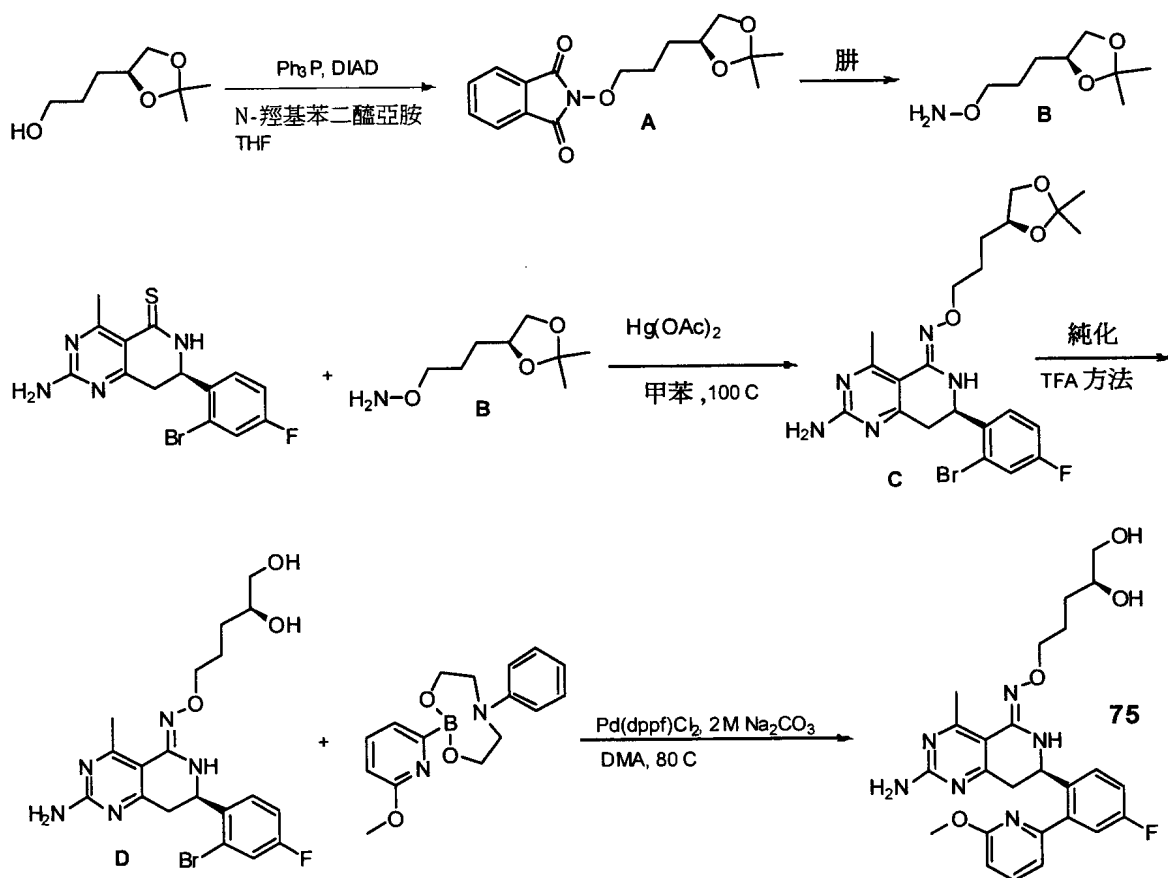
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.59 - 1.74 (m, 1 H), 1.88 - 2.06 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 3.02 (dd, $J = 16.29, 9.22$ Hz, 1 H), 3.13 - 3.25 (m, 1 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 3.67 - 3.78 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.06 - 4.24 (m, 2 H), 4.89 - 4.94 (m, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H)。關於 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_4$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，484；實驗值，484。

實例 76. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-吡甲氧基噻唑-4-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟(化合物 74)



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.61 - 1.75 (m, 1 H), 1.91 - 2.06 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 (dd, $J = 16.17, 8.08$ Hz, 1 H), 3.21 (dd, $J = 16.17, 4.80$ Hz, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.11 - 4.22 (m, 2 H), 5.06 (dd, $J = 7.71, 4.93$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.10 (td, $J = 8.46, 2.78$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 9.60, 2.78$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.72, 5.68$ Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$ ，489；實驗值，489。

實例 77. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氯-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(S)-4,5-二羥基戊基肟(化合物 75)之合成



如先前所報導，合成化合物 A(70.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.71 - 2.01 (m, 4 H), 3.43 - 3.67 (m, 1 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 3 H), 7.70 - 7.79 (m, 2 H), 7.80 - 7.91 (m, 2 H)。

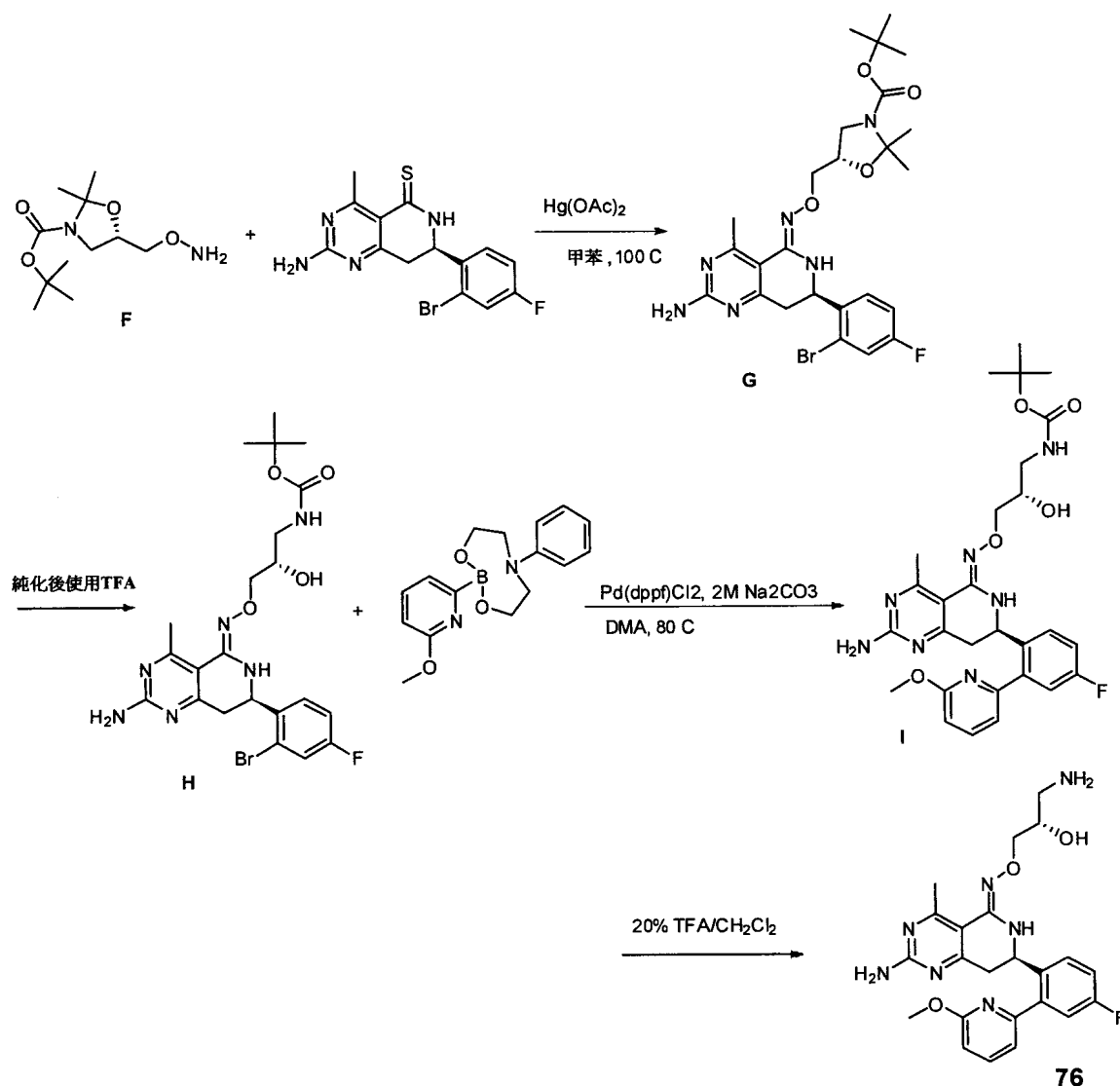
如先前關於類似化學所報導，以定量產率合成化合物 B((S)-O-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)丙基)羥胺)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.57 - 1.76 (m, 4 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.69 (td, J =

6.13, 2.65 Hz, 2 H), 4.02 - 4.07 (m, 1 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H)。

亦如先前所述來製備化合物 C。ESI-MS: m/z 508.2 (M+H)⁺。藉由製備性 TFA 方法進行之純化使縮丙酮化物基團去保護，並產生化合物 D (55.1% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 - 1.37 (m, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.68 (ddd, J = 13.01, 10.11, 5.94 Hz, 1 H), 1.73 - 1.91 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.87 (dd, J = 16.17, 4.29 Hz, 1 H), 3.16 - 3.33 (m, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 1 H), 3.87 - 4.07 (m, 3 H), 4.89 - 5.00 (m, 2 H), 6.91 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.26 (m, 3 H), 7.58 (dd, J = 8.46, 2.40 Hz, 1 H)。

以一般程序進行之化合物 D 的 Suzuki 偶合提供化合物 75 (19.3% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 - 1.33 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 4.55 Hz, 1 H), 1.62 (br. s., 1 H), 1.76 (d, J = 10.36 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.80 (dd, J = 16.04, 6.95 Hz, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.41 (br. s., 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 2 H), 4.40 (br. s., 2 H), 4.97 - 5.15 (m, 1 H), 6.19 - 6.39 (m, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 6.85 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 6.57 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.47 (dd, J = 8.46, 5.94 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1 H)。

實例 78. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3-胺基-2-羥基丙基脒(化合物 76)之合成



化合物 **F** : ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 1.26 (s, 9 H), 1.28 (s, 6 H), 3.65-3.74 (m, 2 H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.12 (m, 1 H), 4.28 - 4.41 (m, 1 H), 5.58 (br. s., 2 H)。

如上文所述，合成化合物 **G**。ESI-MS: m/z 579.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

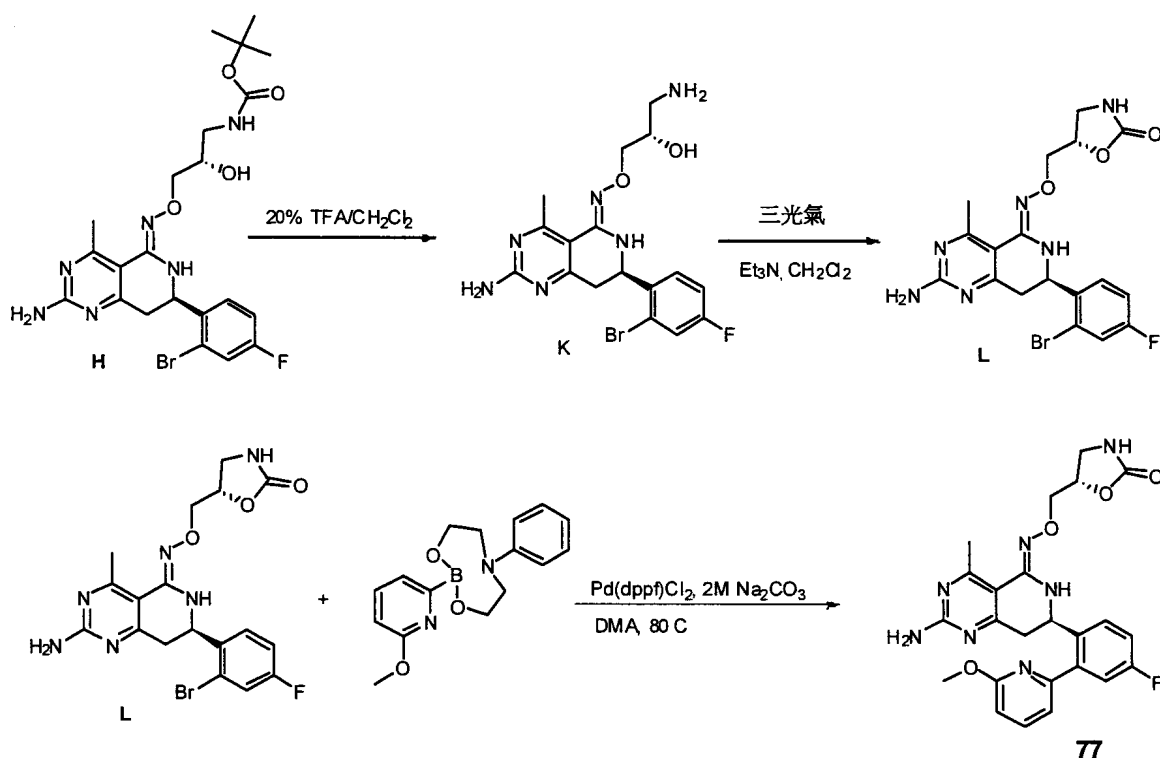
用 TFA 系統藉由 H_2O 中之 35-60% ACN 的 LC/MS 梯度進行之純化使縮丙酮化物基團去保護，以在蒸發步驟之後生成化合物 **H**。ESI-MS: m/z 539.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ，歷經兩個步驟，產率 20.8%。

H 之 Suzuki 偶合產生化合物 **I**。ESI-MS: m/z 568.3

(M+H)⁺，接著用二氯甲烷中之20% TFA使其去保護歷時45分鐘以生成產物化合物76。

以鹼性模式純化化合物76，梯度為H₂O中之25-50% ACN，產率46.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.52 (s, 3 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H), 3.05 (d, J = 4.55 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 (dd, J = 5.81, 3.79 Hz, 2 H), 3.98 (br. s., 2 H), 5.02 (br. s., 1 H), 5.05 (br.s., 2H), 6.59 (d, J = 1.77 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, J = 5.68, 2.78, 2.65 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1 H), 7.75 (br. s., 2H), 7.84 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1 H)。

實例79. (S)-5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)呋唑啶-2-酮(化合物77)之合成

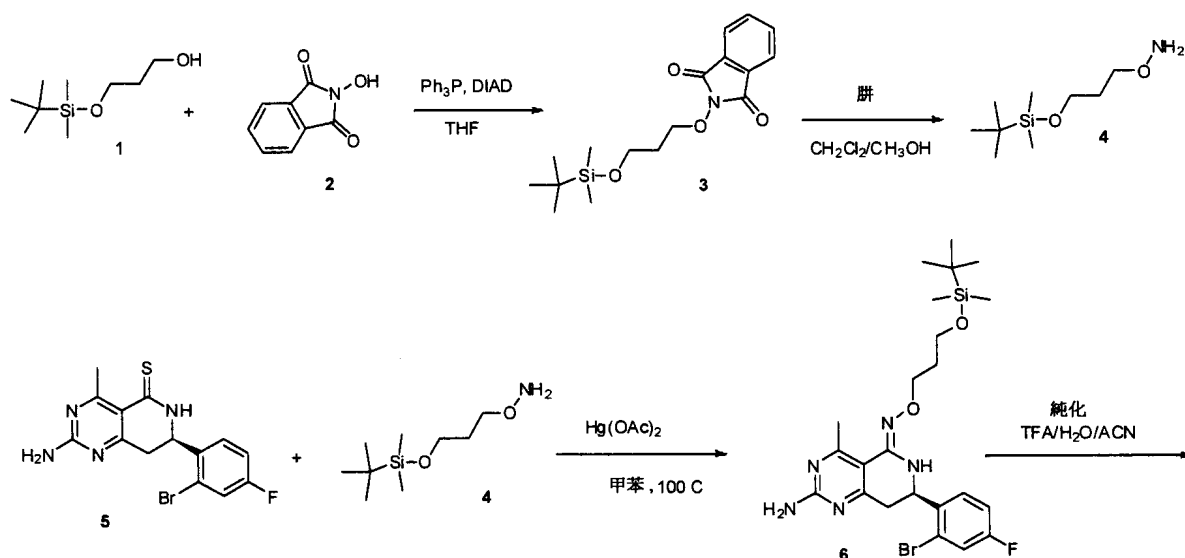


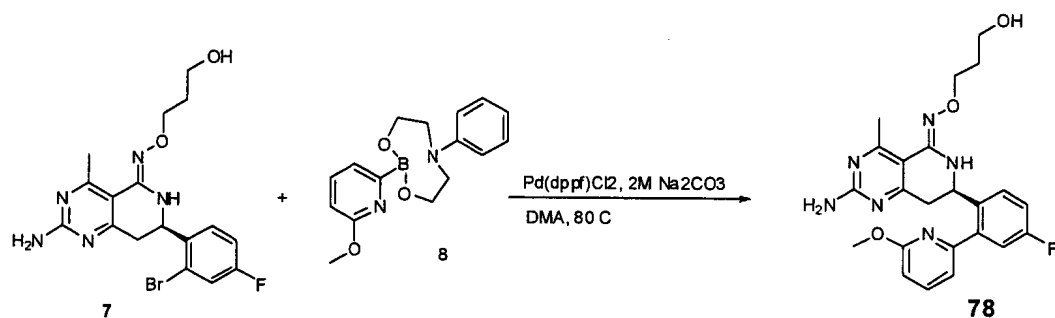
用二氯甲烷中之20% TFA使化合物H去保護歷時10分鐘，以生成化合物K，ESI-MS: m/z 439.1 ($M+H$)⁺。

使化合物K與三光氣、三乙胺在二氯甲烷中如先前所述進行反應，以生成化合物L。藉由製備性LC/MS(梯度為H₂O中之25-50% ACN)純化該化合物，產率10.6%，ESI-MS: m/z 439.2 ($M+H$)⁺。

以一般程序進行之化合物K的Suzuki偶合提供化合物M，產率32.7%。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.92 (s, 3 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J = 6.44$, 4.67 Hz, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 6.57$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 7.76 (dd, $J = 8.46$, 7.20 Hz, 1 H)。

實例 80. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-3-羥基丙基肟(化合物78)之合成





藉由上述程序製備化合物**3**，產率78.7%。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 0.08 (s, 6 H), 0.84 - 0.93 (m, 9 H), 1.99 (s, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 4.27 - 4.39 (m, 2 H), 7.70 - 7.78 (m, 2 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H)。

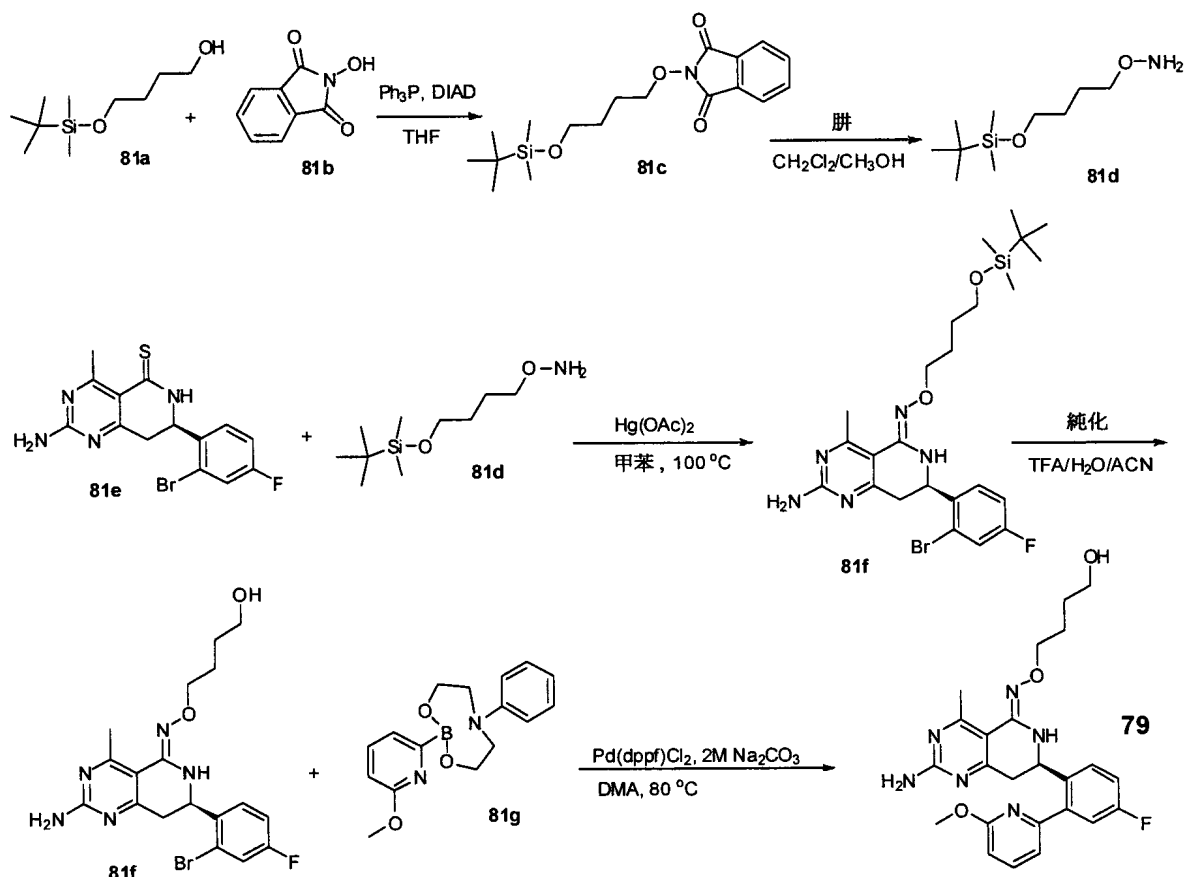
藉由上述程序製備化合物**4**，產率93.2%。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 0.05 - 0.09 (m, 6 H), 0.84 - 0.95 (m, 9 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 3.69 (t, J = 6.19 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 6.32 Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H)。

化合物**6**：ESI-MS: m/z 538.3 ($M+H$) $^+$ 。使用TFA系統，藉由使用 H_2O 中之50-85% ACN梯度的製備性LC/MS進行純化。在蒸發之後，獲得化合物**7**，歷經兩個步驟，產率42.5%。ESI-MS: m/z 424.2 ($M+H$) $^+$ 。

化合物**9**，使用鹼性模式進行LC/MS純化，梯度為 H_2O 中之40-60% ACN，產率45.9%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.77 (五重峰, J = 6.44 Hz, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.82 (dd, J = 16.29, 7.20 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 16.17, 5.05 Hz, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 3.86 (s, 3H), 3.91 - 4.04 (m, 2 H), 4.97 - 5.13 (m, 1 H), 6.37 (br. s., 1 H), 6.85 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 6.90 (br. S., 2H), 7.19 (d, J = 6.82 Hz, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 7.47 (dd, J = 8.46, 5.94 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J

= 8.34, 7.33 Hz, 1 H)。

實例 81. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-4-羥基丁基肼(化合物 79)之合成



藉由上述程序製備化合物 81c，產率 88.0%。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 0.03 - 0.07 (m, 6 H), 0.82 - 0.96 (m, 9 H), 1.74 (d, $J = 8.84$ Hz, 2 H), 1.86 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.69 (t, $J = 6.19$ Hz, 2 H), 4.24 (t, $J = 6.57$ Hz, 2 H), 7.75 (dd, $J = 5.56, 3.03$ Hz, 2 H), 7.80 - 7.87 (m, 2 H)。

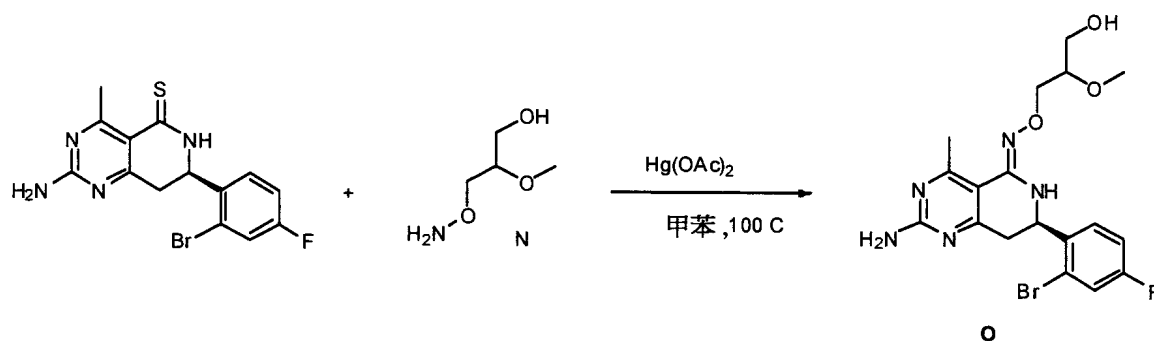
藉由上述程序製備化合物 81d，產率 94.5%。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 0.060 (s, 6H), 0.85 - 0.94 (m, 9 H), 1.51 - 1.59 (m, 3 H), 1.59 - 1.69 (m, 2 H), 3.63 (t, $J = 6.32$

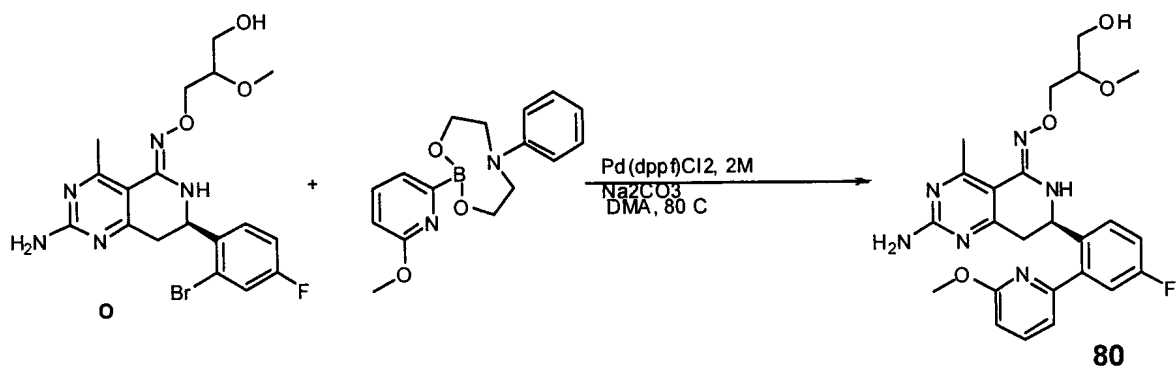
Hz, 2 H), 3.65 - 3.72 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H)。

藉由上述程序製備化合物 **81f**。ESI-MS: m/z 554.3 ($M+H$)⁺。藉由梯度為 60-90% ACN/H₂O 之 LC/MS 使用 TFA 系統進行之純化使 TBDMS 基團去保護，以生成化合物 **15**，歷經兩個步驟，產率 22.2%。ESI-MS: m/z 438.1 ($M+H$)⁺。

藉由上述程序製備化合物 **79**。以鹼性模式純化產物，梯度為 35-65% ACN/H₂O，產率 19.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.74 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.81 (dd, $J = 16.04, 7.20$ Hz, 1 H), 3.03 (dd, $J = 16.17, 5.05$ Hz, 1 H), 3.40 (t, $J = 6.44$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 5.05 (br. s., 1 H), 6.31 (br. s., 1 H), 6.85 (d, $J = 8.34$ Hz, 3 H), 7.19 (d, $J = 6.57$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.47 (dd, $J = 8.46, 5.94$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J = 8.34, 7.33$ Hz, 1 H)。

實例 82. (7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-甲氧基丙基肟(化合物 **80**)之合成



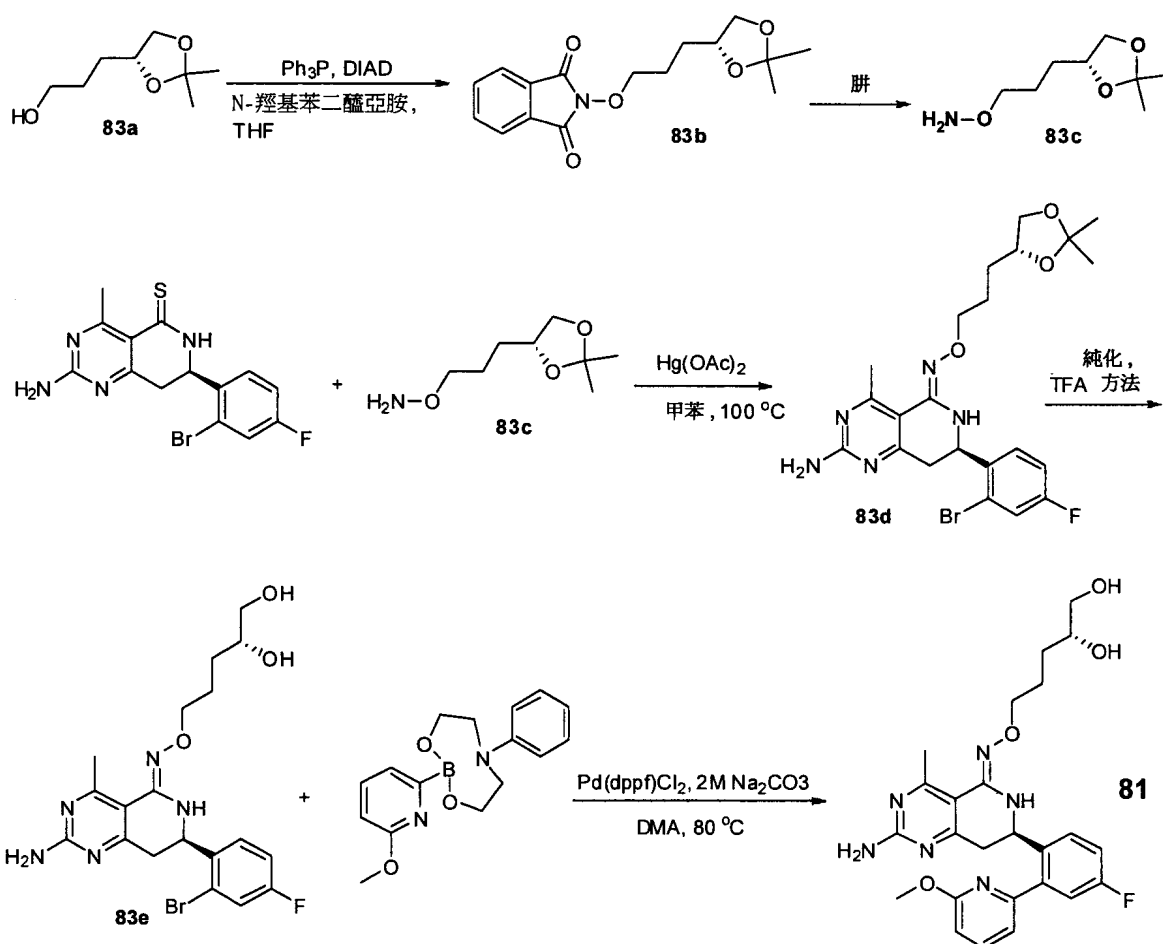


化合物 **N** : ESI-MS: m/z 122.0 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.33 (s, 3 H), 3.40 - 3.46 (m, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.75 - 3.83 (m, 1 H), 4.07 (m, 1H), 5.52 (br. s., 2 H)。

化合物 **O** : 藉由製備性 LC/MS 純化，梯度為 H₂O 中之 25-55% ACN，產率 4.9%，ESI-MS: m/z 454.3 ($M+H$)⁺。

化合物 **P** : 藉由製備性 LC/MS 純化，鹼性模式，梯度為 H₂O 中之 30-70% ACN，產率 16.1%。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.61 (s, 3 H), 2.89 - 3.05 (m, 1 H), 3.07 - 3.21 (m, 1 H), 3.34 (d, J = 2.02 Hz, 3 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 2 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.64 (dd, J = 8.46, 5.68 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。

實例 83. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-4,5-二羥基戊基肟 81(化合物 81)之合成



藉由上述程序製備化合物 **83b**。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.36 (s, 3 H), 1.39 - 1.45 (s, 3 H), 1.73 - 2.00 (m, 4 H), 2.05 (s, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 1 H), 4.21 - 4.33 (m, 2 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H)。

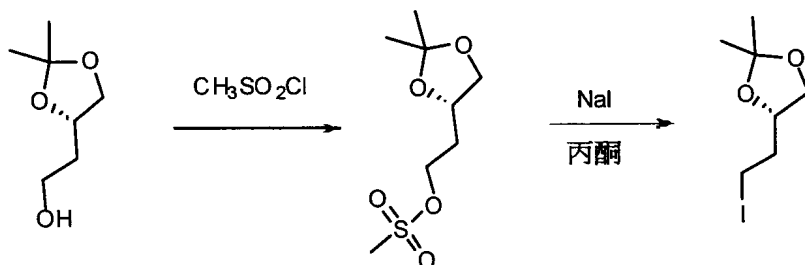
藉由上述程序製備化合物 **83c**，歷經兩個步驟，產率 88.2%。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.59 - 1.78 (m, 4 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.69 (td, $J = 6.25, 2.40$ Hz, 2 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 4.11 (dd, $J = 7.07, 5.56$ Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H)。

化合物 **83d**：ESI-MS: m/z 508.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。使用 H_2O 中之 40-60% ACN 梯度 (TFA 方法) 進行之 LC/MS 純化生成化合物

5, ESI-MS: m/z 468.1 ($M+H$)⁺, 歷經兩個步驟, 產率 24.1%。

化合物 81, 藉由鹼性模式及酸性模式進行純化, 產率 21.6% 產率, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.35 - 1.52 (m, 1 H), 1.59 (dt, $J = 10.04, 4.07$ Hz, 1 H), 1.74 (ddd, $J = 13.71, 10.04, 6.06$ Hz, 1 H), 1.82 - 2.08 (m, 1 H), 3.14 (dd, $J = 16.67, 8.84$ Hz, 1 H), 3.28-3.35 (m, $J = 4.55$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.54 - 3.68 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (s, 3 H), 4.06 (t, $J = 6.44$ Hz, 2 H), 5.08 (dd, $J = 8.84, 4.29$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 7.58$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 6.57$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.62 (dd, $J = 8.59, 5.56$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J = 8.34, 7.33$ Hz, 1 H)。

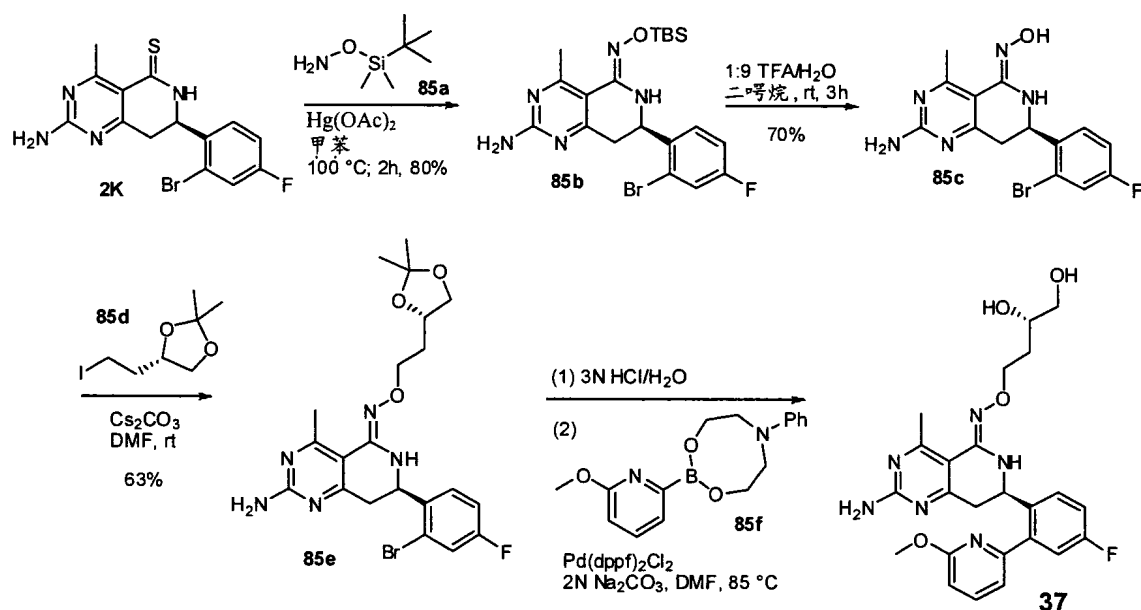
實例 84. (S)-4-(2-碘乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環之合成



向 (S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醇 (1.58 mL, 10.0 mmol) 於 CH₂Cl₂ (25 mL) 中之溶液中添加 DMAP (120 mg, 1.0 mmol) 及三乙胺 (2.08 mL, 15.0 mmol)。將反應混合物冷卻至 0°C 且在 N₂ 環境下, 緩慢地逐滴添加甲磺酰氯 (12.0 mmol, 0.928 mL)。將反應混合物攪拌 2 h (藉由 TLC 監測, 1:2 EtOAc-己烷)。添加飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) 且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層, 經無

水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，將該油狀物溶解於無水丙酮 (25 ml) 中，接著添加 NaI (7.5 g, 50 mmol)。使反應混合物回 2 h (藉由 TLC 監測，1:4 EtOAc-己烷)，冷卻至室溫且添加水 (50 mL)。以乙酸乙酯進行萃取，用鹽水洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以提供黃色油狀物，藉由急驟層析 (25% EtOAc-己烷) 純化該油狀物以提供呈透明油狀物之標題化合物 (S)-4-(2-碘乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (0.82 g, 歷經兩個步驟，32%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.99 - 1.16 (m, 2 H), 3.25 (dd, $J=18.19$, 8.84 Hz, 2 H), 3.58 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 4.13 - 4.24 (m, 1 H)。關於 $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{IO}_2$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 257.00; 實驗值, 257.08。

實例 85. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟(化合物 37)之替代合成



如先前所述製備化合物 **2K**。將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(**2K**, 366 mg, 1.0 mmol)、O-(第三丁基二甲基矽烷基)脛胺(**85a**, 588 mg, 4.0 mmol)、Hg(OAc)₂(640 mg, 2.0 mmol)及甲苯(5 mL)之混合物於100°C下加熱2 h。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。濃縮濾液且用無水甲醇濕磨所得油性殘餘物, 以在過濾及乾燥之後提供呈淡黃色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基脛(**384** mg, 80%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.22 (s, 3 H), 0.23 (s, 3 H) 0.97 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.91 (dd, J=16.42, 8.08 Hz, 1 H) 3.19 (ddd, J=16.36, 4.86, 1.26 Hz, 1 H) 4.99 (ddd, J=7.77, 5.12, 2.02 Hz, 1 H) 7.05 (td, J=8.27, 2.65 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.08, 2.78 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H)。關於C₂₀H₂₈BrFN₅OSi所計算之MS (ES) [M+H], 480.12.; 實驗值, 480.30。

向(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基脛(**85b**, 384 mg, 0.8 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加1:9 TFA-H₂O, 且將反應混合物於室溫下攪拌2 h。過濾所得固體且用二噁烷洗滌, 接著乾燥以提供呈淡黃色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮脛(**85c**, 206 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 2.83 (dd, J=15.92,

4.55 Hz, 1 H) 3.17 (dd, $J=16.04$, 5.94 Hz, 1 H) 4.90 (q, $J=4.97$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.57 (ddd, $J=8.34$, 1.64, 1.39 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1H)。關於 $C_{14}H_{14}BrFN_5O$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 366.03; 實驗值, 366.20。

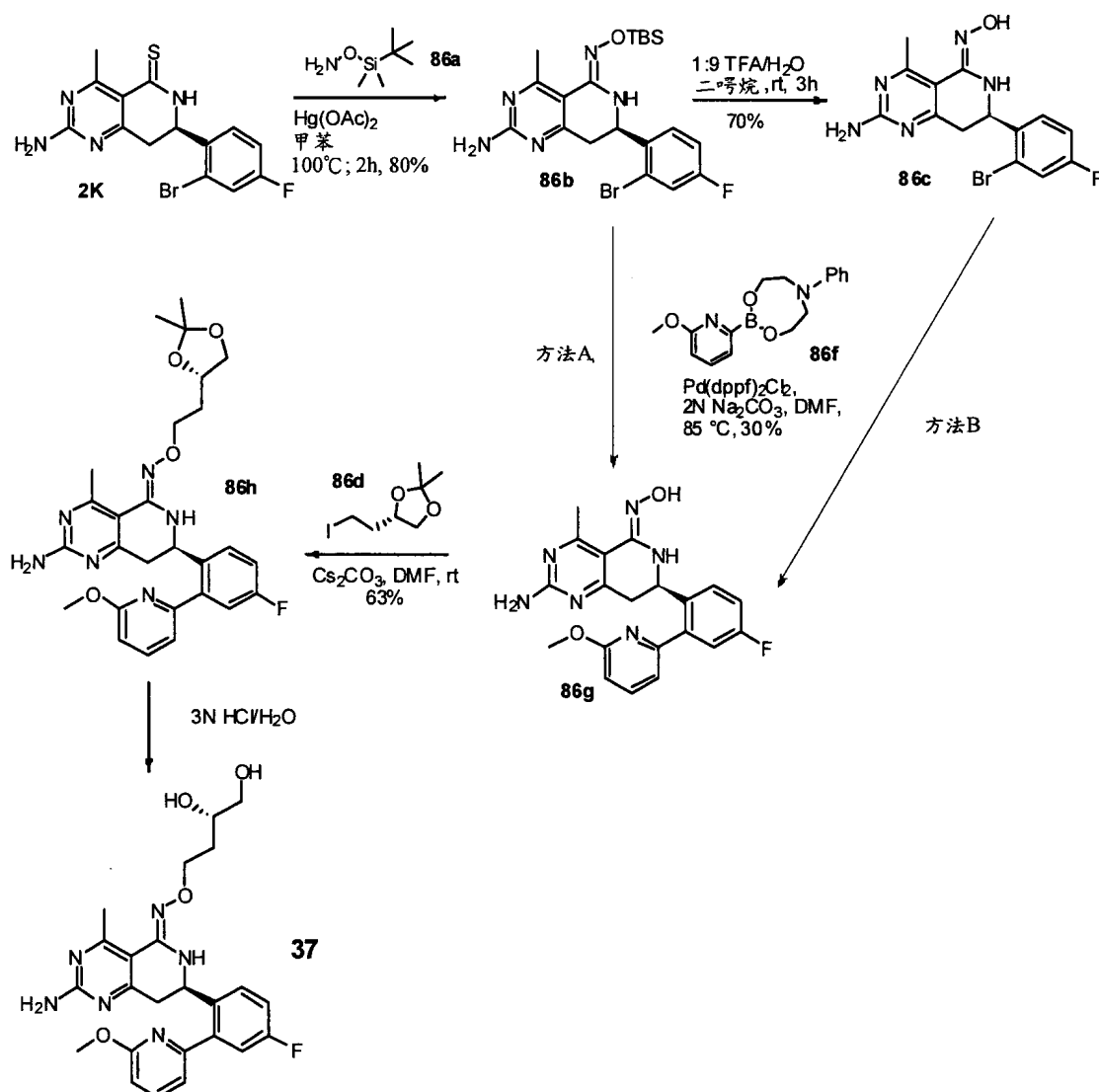
向 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟 (**85c**, 9.2 mg, 0.025 mmol) 於無水 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (12.2 mg, 0.0375 mmol), 且將反應混合物於環境溫度下攪拌 30 分鐘。接著, 添加 (S)-4-(2-碘乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (**85d**, 7.68 mg, 0.03 mmol), 且將反應混合物攪拌隔夜。LCMS 顯示完全消耗起始物質。將反應混合物傾入碎冰上且過濾所得固體, 並用冷水沖洗。乾燥提供呈淡棕色固體狀之 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基肟 (7.8 mg, 63 %). ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 2.02 (qd, $J=6.32$, 3.03 Hz, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.94 (dd, $J=16.42$, 8.84 Hz, 1 H) 3.17 (dd, $J=16.42$, 4.55 Hz, 1 H) 3.59 (dd, $J=8.08$, 7.07 Hz, 1 H) 4.09 (dd, $J=8.08$, 6.06 Hz, 1 H) 4.17 - 4.28 (m, 3 H) 4.98 (ddd, $J=8.72$, 4.55, 1.64 Hz, 1 H) 7.07 (td, $J=8.27$, 2.65 Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=8.08$, 2.78 Hz, 1 H) 7.43 (dd, $J=8.72$, 5.94 Hz, 1 H)。關於 $C_{21}H_{27}BrFN_5O_3$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 495.11; 實驗值, 495.30。

向(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基肼(**85e**, 1 g, 2 mmol)於3 N HCl水溶液(10 mL)中之溶液中, 且將反應混合物於環境溫度下攪拌1 h。LCMS顯示完全消耗起始物質。過濾所得固體, 用冷1 N HCl洗滌且乾燥以提供呈灰白色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(經去保護之**85e**, 603 mg, 65%)。關於C₁₈H₂₂BrFN₅O₃所計算之MS (ES) [M+H], 454.08; 實驗值, 454.02。

用N₂使(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(經去保護之**85e**, 480 mg, 1.05 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(1.57 g, 5.25 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(0.086 g, 0.1 mmol)及2 N Na₂CO₃(2.64 mL, 5.25 mmol)於DMAc(5 mL)中之混合物脫氣且在85°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度, 用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。濃縮濾液以提供棕色油狀物, 藉由製備性LCMS(NH₄HCO₃/ACN/H₂O)純化該油狀物以提供呈淡棕色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(化合物**37**, 375 mg, 73%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.11 - 3.44 (m, 1 H) 3.17

- 3.24 (m, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.68 (ddd, $J=10.23, 3.03, 2.91$ Hz, 1 H) 6.53 (dd, $J=8.34, 2.53$ Hz, 1 H) 6.81 (dd, $J=7.33, 2.53$ Hz, 1 H) 6.90 (dt, $J=9.28, 2.68$ Hz, 1 H) 6.96 (td, $J=8.40, 2.65$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H)。關於 $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$ ，483.21；實驗值，483.00。

實例 86. (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟(化合物 37)之第二替代合成



如上文實例 85 中所述來製備化合物 **86b**。藉由方法 A 及方法 B 製備 **86f** 與 **86b** 之偶合。

方法 A：用 N₂ 使 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟 (**86b**, 47.9 mg, 0.1 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷 (**86f**, 149 mg, 0.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (8.12 mg, 0.01 mmol) 及 2 N Na₂CO₃ (0.25 mL, 0.5 mmol) 於 DMA (3 mL) 中之混合物脫氣且在 85°C 下加熱隔夜。LCMS 顯示消耗起始物質且形成 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟 (**86g** 或 **61**)。(關於 C₂₆H₃₄BrFN₆O₂Si 所計算之 [M+H], 509.24; 實驗值, 509.40)。

用乙酯乙酯稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。濃縮濾液以提供棕色油狀物，藉由製備性 HPLC 純化該油狀物。在此純化期間，第三丁基二甲基矽烷基保護基亦裂解，由此提供呈白色固體狀之 (R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮肟 (**37**, 11.8 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.78 (s, 3 H) 3.14 - 3.31 (m, 1H) 3.43 - 3.46 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 5.08 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=8.84, 2 H) 7.70 (t, J=7.71, 1 H)。關於 C₂₀H₂₀FN₆O₂ 所計算之 MS (ES) [M+H], 395.16; 實驗值, 395.20。

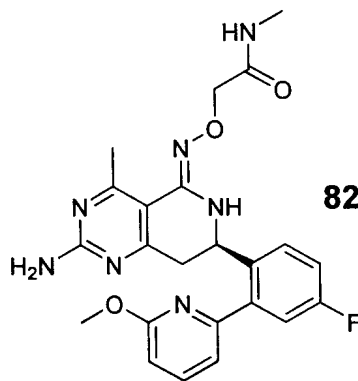
方法B：如上文實例85中所述來製備(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟(化合物**86c**)。用N₂使**86c**(36.5 mg, 0.1 mmol)及2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(**86f**, 149 mg, 0.5 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(8.12 mg, 0.01 mmol)及2 N Na₂CO₃(0.25 mL, 0.5 mmol)於DMA(3 mL)中之混合物脫氣且在85°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。濃縮濾液以提供棕色油狀物，藉由製備性HPLC純化該油狀物以提供呈白色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟(**86g**或**61**, 13.2 mg, 33%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.78 (s, 3 H) 3.14 - 3.31 (m, 1H) 3.43 - 3.46 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 5.08 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=8.84, 2 H) 7.70 (t, J=7.71, 1 H)。關於C₂₀H₂₀FN₆O₂所計算之MS (ES) [M+H], 395.16；實驗值，395.20。

向(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟(**86g**或化合物**61**, 10.0 mg, 0.025 mmol)於無水DMF(1 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃(12.2 mg, 0.0375 mmol)，且將反應混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。接著，添加(S)-4-(2-碘乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(**86d**, 7.68 mg, 0.03 mmol)且將反應混合物攪拌隔夜。LCMS顯示完全消耗起始物質。將反應

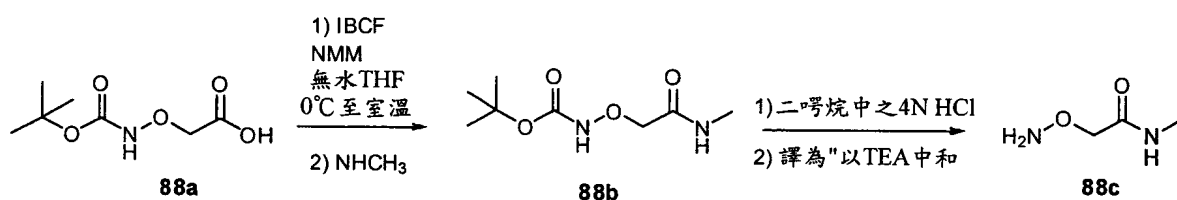
混合物傾入碎冰上且過濾所得固體，用冷水沖洗且乾燥以提供呈淡棕色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基脲 (**86h**，8.2 mg，63%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.33 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.91 - 2.01 (m, 4 H) 2.72 (s, 3 H) 3.07 (dd, $J=16.55, 10.48$ Hz, 1 H) 3.26 (dd, $J=17.05, 4.93$ Hz, 1 H) 3.55 (dd, $J=7.96, 7.20$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (dd, $J=7.96, 5.94$ Hz, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 3 H) 4.89 (dd, $J=10.61, 3.79$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H)。關於 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$ ，523.24；實驗值，523.50。

如實例 85 中所述，藉由用稀 HCl 處理而實現 **86h** 之去保護以生成化合物 37。

實例 88. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基乙醯胺(化合物 82)之合成



A. 2-(胺氧基)-N-甲基乙醯胺(88c)之合成



使 2-(第三丁氧基羰基胺氧基)乙酸(88a, 1 g, 5.23 mmol)於無水 THF 中之溶液於冰浴中冷卻，且相繼添加 N-甲基嗎啉(863 μL , 7.85 mmol)及氯甲酸異丁酯(746 μL , 5.75 mmol)。將混合物於 N_2 環境下攪拌 20 min。將甲胺於乙醇(1.3 mL, 10.46 mmol)中之 33 重量% 溶液添加至反應中，隨後使反應溫至室溫，同時攪拌隔夜。在真空中移除 THF 且使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。用 H_2O 洗滌有機相兩次且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在真空中移除乙酸乙酯以生成 2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基胺基甲酸第三丁酯(88b, 775 mg, 3.80 mmol)。

向 2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基胺基甲酸第三丁酯(88b, 775 mg, 3.80 mmol)於無水二噁烷中之漿液中添加二噁烷中之 4 N HCl(3 mL, 12 mmol)。在 N_2 環境下，將反應於室溫下攪拌 5 h。使反應冷凍乾燥且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中之 20% 三乙胺中以中和 HCl 鹽。將漿液攪拌 1 h 且於真空中移除溶劑以生成 2-(胺氧基)-N-甲基乙醯胺(88c) 及氯化三乙銨鹽之混合物。

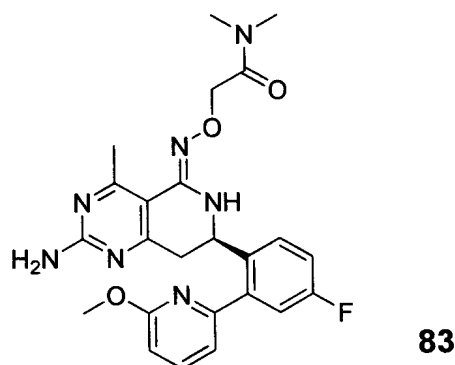
B. 化合物 82 之製備

藉由類似於實例 68 之程序製備標題化合物 82，經由 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 進行 2-(胺氧基)-N-甲基乙醯胺(88c)之偶合。 ^1H

NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.75 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.19 (dd, $J = 16.67, 9.35$ Hz, 1 H), 3.41 (dd, $J = 16.80, 4.17$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.06 (dd, $J = 9.35, 4.04$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.71 (dd, $J = 8.84, 5.56$ Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H)。

關於 $C_{23}H_{24}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]$ ，466；實驗值，466。

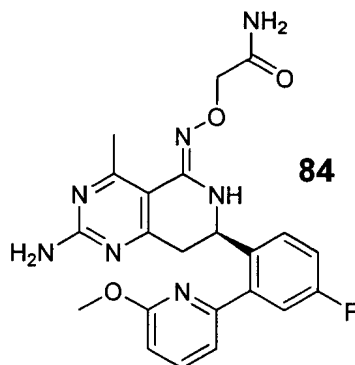
實例 89. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基乙醯胺(化合物 83)之合成



藉由類似於實例 88 之程序製備標題化合物 83，例外在於使用二甲胺。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 2.74 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.10 - 3.24 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.69 - 4.81 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 9.35, 4.04$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.72, 5.68$ Hz, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H)。關於 $C_{24}H_{26}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]$ ，480；實驗值，480。

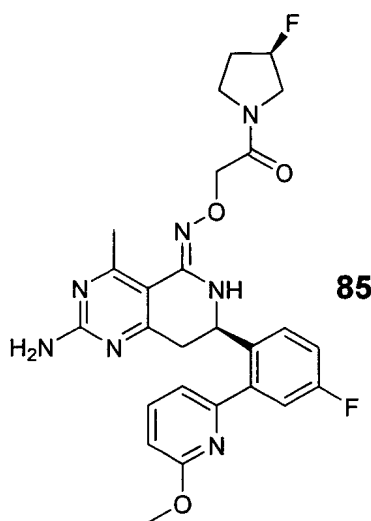
實例 90. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯

基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙醯胺(化合物84)之合成



藉由類似於實例88之程序製備標題化合物83，例外在於使用二甲胺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.73 (s, 3 H), 3.09 - 3.23 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H)。關於C₂₂H₂₂FN₇O₃所計算之[M+H]⁺，452；實驗值，452。

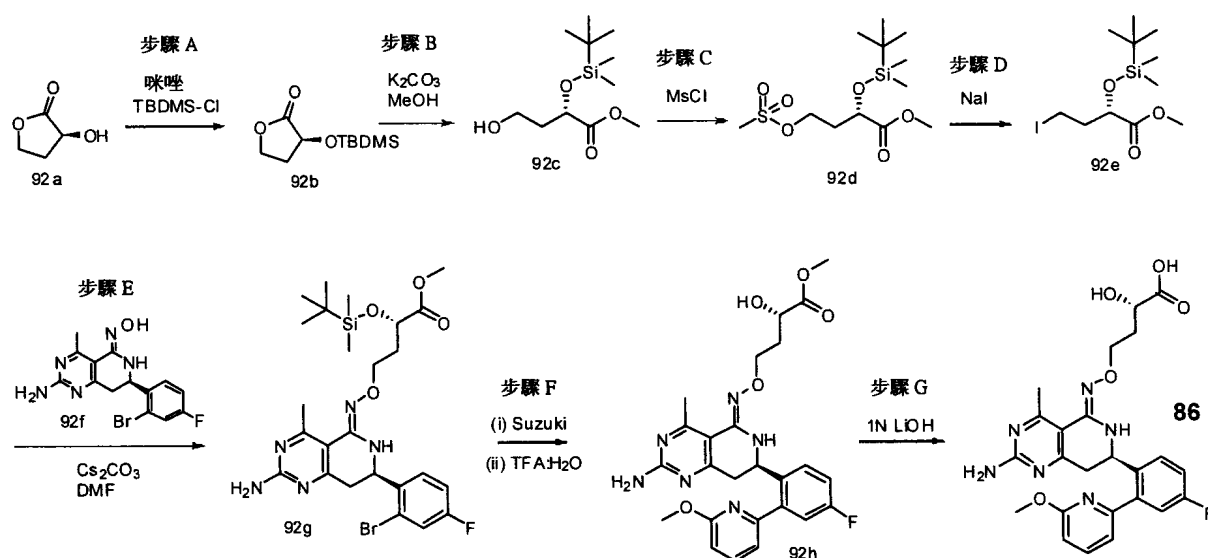
實例91. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮(化合物85)之合成



向(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-

4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)乙酸(0.05 mmol, 22.6 mg)於DMF(0.5 mL)中之溶液中添加HBTU(0.075 mmol, 28 mg)、Et₃N(0.125 mmol, 17 μ L)及(R)-3-氟吡咯啉(0.06 mmol, 7.5 mg)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且LCMS顯示反應完成。藉由製備性LCMS進行純化以提供呈淡棕色固體狀之標題化合物(化合物85, 13.0 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 2.05 - 2.40 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 3.06 (dd, J=16.93, 10.36 Hz, 1 H) 3.27 - 3.38 (m, 1 H) 3.39 - 3.62 (m, 4 H) 3.63 - 3.78 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.47 - 4.67 (m, 2 H) 4.87 (dd, J=10.36, 3.03 Hz, 1 H) 5.11 - 5.36 (m, 1 H) 6.69 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=9.35, 2.53 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=8.34 Hz, 1 H) 7.50 - 7.70 (m, 2 H)。關於C₂₆H₂₈F₂N₇O₃所計算之MS (ES) [M+H], 524.53; 實驗值, 524.50。

實例 92. (S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁酸(化合物86)之合成



步驟 A

向(S)-3-羥基二氫呋喃-2(3H)-酮(**92a**, 5 g, 49 mmol)於無水DMF(40 mL)中之溶液中添加咪唑(6.7 g, 98 mmol)及TBDMS氯化物(8.1 g, 54 mmol)且將反應攪拌3 h。用乙醚稀釋反應且用1 N HCl洗滌3次。使有機相經無水硫酸鈉乾燥且於真空中移除溶劑以生成呈透明油狀物之(S)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮(**92b**)(10.6 g, 49 mmol)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 0.15 (s, 3 H), 0.18 (s, 3 H), 0.86 - 0.99 (m, 9 H), 2.23 (dq, $J = 12.63, 8.67$ Hz, 1 H), 2.46 (dddd, $J = 12.63, 7.58, 6.57, 3.28$ Hz, 1 H), 2.84 - 3.01 (m, 1 H), 4.20 (td, $J = 9.16, 6.44$ Hz, 1 H), 4.33 - 4.47 (m, 2 H)。

步驟 B

向(S)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮(**92b**, 6 g, 27.8 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(500 mg, 3.6 mmol)。使反應回流隔夜。於真空下移除甲醇且使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。使有機相經H₂O洗滌兩次且經無水硫酸鈉乾燥。於真空下移除溶劑以生成呈透明油狀物之(S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-羥基丁酸甲酯(**93c**, 3.9 g, 15.7 mmol)。關於C₁₁H₂₄O₄Si所計算之[M+H], 249; 實驗值, 249。

步驟 C

向(S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-羥基丁酸甲酯(**93c**, 3.9 g, 15.7 mmol)於無水二氯甲烷中之溶液中添加

三乙胺、DMAP及甲磺醯氯。將反應攪拌 1.5 h。用飽和 NH_4Cl 水溶液使反應驟冷。用二氯甲烷萃取水相且用鹽水洗滌合併有機相。使有機層經無水硫酸鈉乾燥且於真空下移除溶劑以生成呈黃色油狀物之 (S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-甲磺醯基丁酸甲酯 (**93d**, 4.9 g, 15 mmol)。關於 $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{SSi}$ 所計算之 $[\text{M}+\text{H}]$, 327; 實驗值, 327。

步驟 D

向 (S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-甲磺醯基丁酸甲酯 (**93d**, 4.9 g, 15 mmol) 於無水丙酮中之溶液中添加碘化鈉 (11.5 g, 75 mmol)。將反應於回流下加熱 1.5 h。用水使反應驟冷且將其萃取至 EtOAc 中 3 次。用鹽水洗滌合併之有機相且接著經無水硫酸鈉乾燥。於真空下移除溶劑以生成呈黃色油狀物之 (S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-碘丁酸甲酯 (**93e**, 4.33 g, 12 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 0.07 - 0.13 (m, 6 H), 0.82 - 0.99 (m, 9 H), 2.09 - 2.32 (m, 2 H), 3.17 - 3.36 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.29 (dd, $J = 8.08, 4.04$ Hz, 1 H)。

步驟 E

向 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3- d]嘓啶-5(6H)-酮肱 (**93e**, 150 mg, 0.41 mmol) 於無水 DMF (2 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (200 mg, 0.62 mmol)。將反應混合物攪拌 1 h, 此時添加 (S)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-甲磺醯基丁酸甲酯 (**93f**, 220 mg, 0.62 mmol)。將反應於氮環境下攪拌隔夜。將反應傾至冰上以

粉碎出呈暗黃色沈澱物之(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁酸甲酯(93g, 244 mg, 0.41 mmol)。關於 $C_{25}H_{35}BrFN_5O_4Si$ 所計算之[M+H], 596; 實驗值, 596。

步驟 F

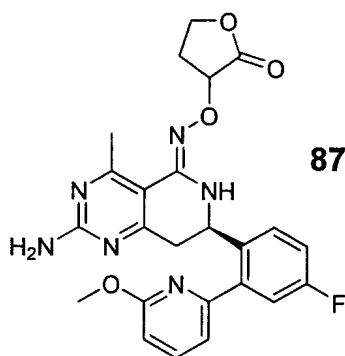
向(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁酸甲酯(93g, 244 mg, 0.41 mmol)於DMA中之溶液中添加6-甲氧基吡啶-2-硼酸N-苯基二乙醇胺酯(488 mg, 1.64 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(66 mg, 0.08 mmol)及2 N Na₂CO₃(2 mL, 4.1 mmol)。用N₂使所得混合物脫氣歷時5 min, 接著在密封管中於85°C下加熱14 h。使反應冷卻至室溫且經由上覆有無水Na₂SO₄之矽藻土墊過濾, 用EtOAc及CH₃OH沖洗。濃縮濾液以提供黑色殘餘物, 藉由用TFA/ACN/H₂O溶離之製備性HPLC純化該殘餘物。於真空中乾燥各溶離份以生成(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁酸甲酯。使此物質直接溶解於二噁烷(700 μL)中且用1:9 TFA:H₂O(1 mL)處理3 h。於真空中移除溶劑以生成(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁酸甲酯(93h, 15 mg, 0.03 mmol)。關於

$C_{25}H_{27}FN_6O_5$ 所計算之[M+H]，511；實驗值，511。

步驟 G

向(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁酸甲酯(**93h**，15 mg，0.03 mmol)於二噁烷(500 μ L)中之溶液中添加1 N LiOH(74 μ L，0.08 mmol)。將反應攪拌3 h，此時以1:1 DMSO:MeOH對其進行稀釋且經由用TFA/ACN/H₂O溶離之製備性HPLC進行純化。於真空中乾燥各溶離份以生成呈黃色油狀物之(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁酸(化合物**86**，7.1 mg，0.014 mmol)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 1.86 - 2.08 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 1 H), 2.70 - 2.87 (m, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Hz, 1 H), 3.31 - 3.44 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 3 H), 4.10 - 4.32 (m, 3 H), 5.08 (dd, J = 9.09, 4.04 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。關於 $C_{24}H_{25}FN_6O_5$ 所計算之[M+H]，497；實驗值，497。

實例 93. 3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氫呋喃-2(3H)酮(化合物**87**)之合成



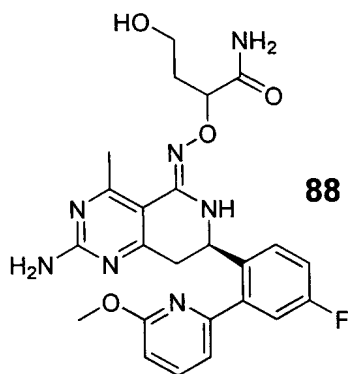
向(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟(0.3 mmol, 109 mg)於DMF(2.0 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.45 mmol, 146 mg)及3-溴二氫呋喃-2(3H)-酮(0.36 mmol, 33.6 μL)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且LCMS顯示反應完成。將反應混合物傾於碎冰上，並過濾且乾燥所得固體以提供呈灰白色固體狀之3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氫呋喃-2(3H)酮(105 mg, 78%)。關於 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ 所計算之MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 450.05; 實驗值, 450.30。

用 N_2 使所得化合物(0.2 mmol, 92 mg)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(0.5 mmol, 150 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.02 mmol, 16 mg)、2 N Na_2CO_3 水溶液(1.0 mmol, 0.5 mL)及DMA(2.0 mL)之混合物脫氣且於 85°C 下加熱4 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且藉由製備性LCMS純化以提供呈棕色固體狀之2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基丁酸(29 mg, 29%)。關於 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_5$ 所計算之MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$,

497.19；實驗值，497.00。

將所得化合物溶解於THF(1.0 ml)中且冷卻至0℃。添加N-甲基嗎啉(0.15 mmol, 16.5 μL)及氯甲酸異丁酯(0.1 mmol, 15.5 μL)且將反應混合物於環境溫度下攪拌2 h。藉由製備性LCMS進行純化以提供呈白色固體狀之標題化合物3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氫呋喃-2(3H)酮(5 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.52 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 2.66 (br. s., 3 H) 2.95 - 3.11 (m, 1 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.19 - 4.29 (m, 1 H) 4.34 - 4.45 (m, 1 H) 4.73 - 4.91 (m, 2 H) 6.67 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 2 H) 7.49 - 7.66 (m, 2 H)。關於C₂₄H₂₄FN₆O₄所計算之MS (ES) [M+H], 479.47；實驗值，479.40。

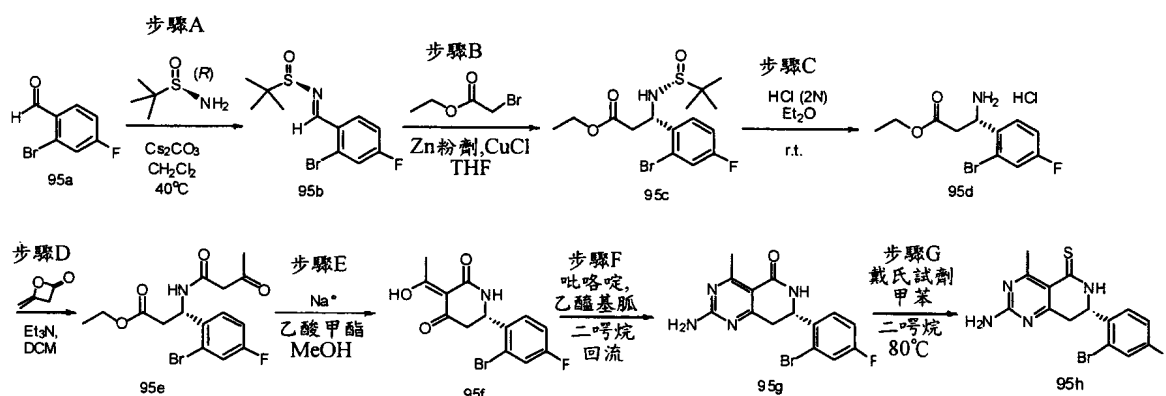
實例 94. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基丁鹽胺(化合物88)之合成



將3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)

基)二氫呋喃-2(3H)酮(14.3 mg, 0.03 mmol)溶解於 7 N NH_3 -MeOH溶液中且於密封管中攪拌隔夜。移除溶劑且乾燥殘餘物以生成呈白色固體狀之標題化合物2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基丁醯胺(13.2 mg, 89%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 1.83 - 2.16 (m, 2 H) 2.58 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.07 - 3.25 (m, 1 H) 3.70 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H) 3.90 (d, $J=11.37$ Hz, 3 H) 4.54 (td, $J=7.83, 5.05$ Hz, 1 H) 4.97 - 5.17 (m, 1 H) 6.69 - 6.85 (m, 1 H) 7.11 (dd, $J=7.71, 2.40$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 2 H) 7.57 - 7.72 (m, 1 H) 7.76 (dd, $J=15.03, 6.69$ Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_4$ 所計算之MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 496.50; 實驗值, 496.40。

實例 95. (S)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(95h)之合成



步驟 A.

將 3.5 L CH_2Cl_2 、 Cs_2CO_3 (1160 g, 3.55 mol)、(R)-2-氨基丙烷-2-亞磺醯胺(206 g, 1.7 mol)及 2-溴-4-氟苯甲醛(95a, 288 g, 1.42 mol)饋入配備有回流冷凝器之 5 L 燒瓶

中。攪拌且加熱反應混合物。當油浴之溫度升高至60℃時，使反應混合物回流，且使混合物回流隔夜。移除油浴。當使反應溫度冷卻至25℃時，向反應混合物中添加2 L水，將溶液攪拌15 min。用2 L DCM萃取水相。用水(1 L×3)洗滌合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以提供380 g呈黃色固體狀之粗殘餘物。藉由使用乙酸乙酯：石油醚= 1:15作為溶離劑(50 L)之矽膠(5 kg)管柱層析來純化殘餘物以提供320 g(產率73%)產物(R,E)-N-(2-溴-4-氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**95b**)。

步驟B.

乾燥且組裝三頸燒瓶、回流冷凝器及加料漏斗。向使用N₂鼓泡之反應燒瓶中添加Zn粉(956 g, 14.7 mol)、無水THF(6 L)及CuCl(146 g, 1.47 mol)。將反應混合物於油浴中加熱且回流1 h。在40℃下緩慢地逐滴添加2-溴乙酸乙酯(245.6 g, 1.47 mol)且接著在添加完成之後使反應混合物另外回流2 h。再次移除油浴，用冰水浴將反應混合物冷卻至-5℃，且緩慢地逐滴添加**95b**(300 g, 0.98 mol)於THF(500 mL)中之溶液，同時使溫度保持0℃。將混合物於0℃下攪拌2 h且於室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且用乙酸乙酯洗滌。用檸檬酸水溶液(2 L×2)、鹽水(2 L×3)洗滌濾液，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以提供360 g粗產物，藉由使用乙酸乙酯：石油醚= 1:4至1:2作為溶離劑之矽膠管柱層析來純化該產物以提供(S)-3-(2-溴-4-氟苄基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺)丙酸乙酯(**95c**, 285 g, 產

率 74%)。

步驟 C.

向 15 L 燒瓶 中 添 加 285 g (0.723 mol) **95c** 及 於 Et_2O 溶 液 中 之 3 L 2 N HCl。將 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 20 min 且 過 濾。藉 由 過 濾 器 自 混 合 物 中 分 離 大 量 白 色 固 體；用 Et_2O (1 L $\times$ 3) 洗 滌 固 體 濾 餅 且 濃 縮 濾 液，且 用 1 L Et_2O 稀 釋，攪 拌 1 小 時，過 濾 且 用 Et_2O (500 mL $\times$ 2) 洗 滌。於 減 壓 下 乾 燥 合 併 之 固 體 以 生 成 呈 白 色 固 體 狀 之 產 物 (S)-3-胺 基-3-(2-溴-4-氟 苯 基) 丙 酸 乙 酯 (**95d**，208 g，產 率 89%)。

步驟 D.

向 乾 燥 燒 瓶 中 添 加 3.5 L CH_2Cl_2 及 **95d** (208 g，0.64 mol)，將 混 合 物 於 17°C 下 攪 拌 10 min。在 經 由 加 料 漏 斗 逐 滴 添 加 Et_3N (267 mL，1.92 mol) 且 使 溫 度 保 持 17-21°C 之 後，將 化 合 物 4-亞 甲 基 氧 雜 環 丁-2-酮 (64.4 g，0.767 mol) 於 CH_2Cl_2 (200 mL) 中 之 溶 液 在 低 於 25°C 之 溫 度 下 逐 滴 添 加 至 混 合 物 中。在 移 除 冰 水 浴 之 後，另 外 將 反 應 混 合 物 攪 拌 2.5 h。用 1 N HCl (1 L)、鹽 水 (1 L $\times$ 2) 洗 滌 混 合 物 且 經 Na_2SO_4 乾 燥。濃 縮 濾 液 且 將 粗 產 物 與 溶 液 (石 油 醚：乙 酸 乙 酯 = 10:1) 一 起 攪 拌 3 h，過 濾 且 乾 燥 以 生 成 所 要 產 物 (S)-3-(2-溴-4-氟 苯 基)-3-(3-側 氧 基 丁 醯 胺 基) 丙 酸 乙 酯 (**95e**，212 g，產 率 88%)。

步驟 E.

緩 慢 且 小 心 地 向 3 L MeOH 之 溶 劑 中 添 加 Na (46 g，0.624 mol)。在 所 有 固 體 均 溶 解 於 溶 劑 中 且 使 溫 度 冷 卻 至 室 溫 之

後，將 **95e** (212 g, 0.567 mmol) 及乙酸甲酯 (40 g, 0.623 mmol) 添加至反應混合物中。接著，使反應混合物回流且攪拌 36 h。於減壓下移除 MeOH 且用 2 L CH₂Cl₂ 稀釋殘餘物，用 2 N NH₄Cl 水溶液 (400 mL×3) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濃縮濾液以提供 120 g 呈淡黃色固體狀之產物 (S,E)-6-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-羥基亞乙基)哌啶-2,4-二酮。將粗產物與石油醚-乙酸乙酯 (1:10) 一起攪拌 2 小時，過濾提供產物 (S,E)-6-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-羥基亞乙基)哌啶-2,4-二酮 (**95f**, 90 g, 產率 50%)。

步驟 F.

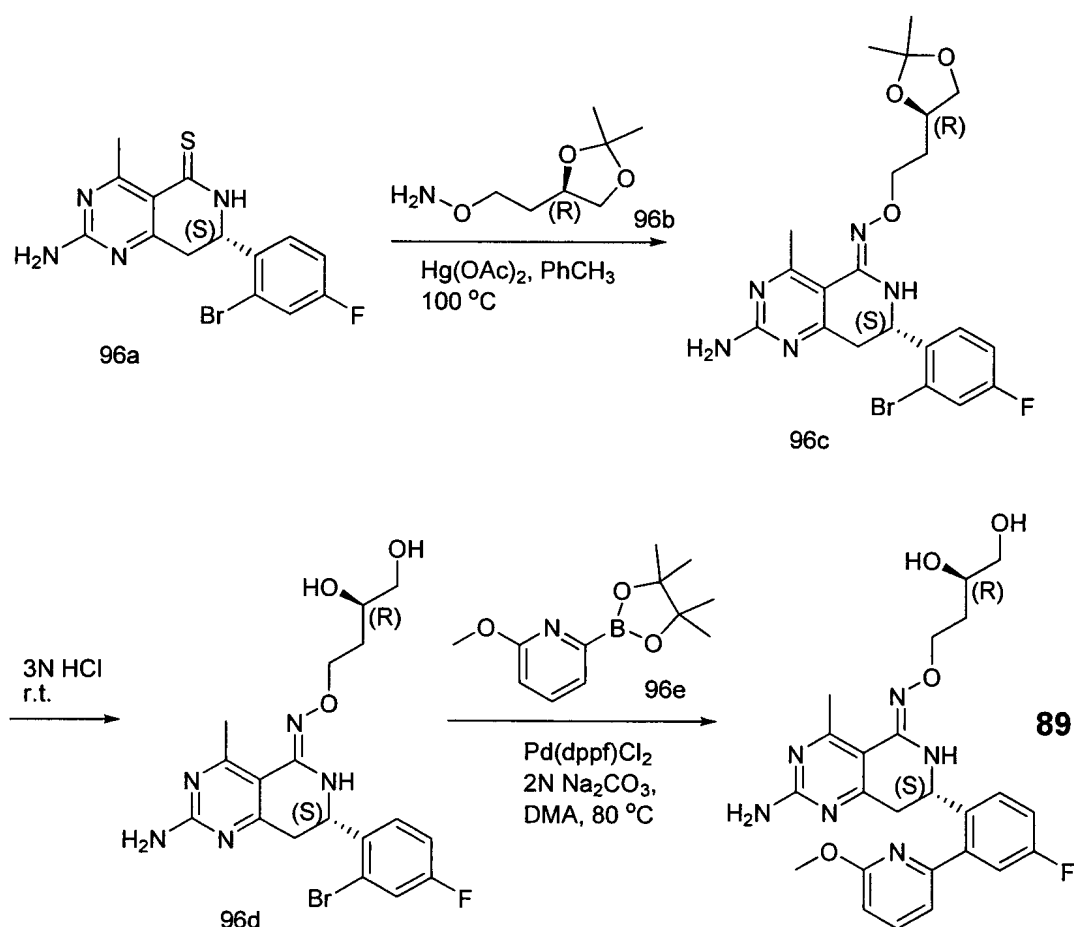
將化合物 **95f** (90 g, 273.6 mmol)、乙鹽基胍 (55.3 g, 547.2 mmol)、吡咯啶 (194.5 g, 2.74 mol) 及 1.5 L 二噁烷饋入 2 L 燒瓶中。接著，將反應混合物溫至回流歷時 2 h。於減壓下移除溶劑且用 1 L EA/THF (3:1) 稀釋油性殘餘物，用水 (800 mL×2) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯 (200 mL) 一起攪拌 1 h。過濾以提供呈黃色粉末狀之產物 (S)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-5(6H)-酮 (**95g**) (64 g, 產率：66.7%)。

步驟 G.

向 1.0 L 二噁烷中添加 **95g** (50 g, 142.5 mmol)、戴氏試劑甲基 (44.5 g, 156.7 mmol)。用油浴將反應混合物溫至 90°C 且攪拌 2.5 h。將反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯 (3 L) 稀釋，用水 (1 L×3) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃

縮。用將殘餘物與乙酸乙酯一起攪拌 30 min，過濾以提供呈黃色粉末狀之產物 (S)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮 (**95h**) (43 g, 82%)。

實例 96. (S,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肟(化合物 **89**)之合成



向 (R)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)羥胺 (**96b**, 18.54 g, 114.4 mmol, 2當量)於無水甲苯(350 mL)中之溶液中添加 (S)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-硫酮 (**96a**, 21 g, 57.2 mmol, 1當量, 參見實例 95 中之製備)及乙酸汞(II)(36.4

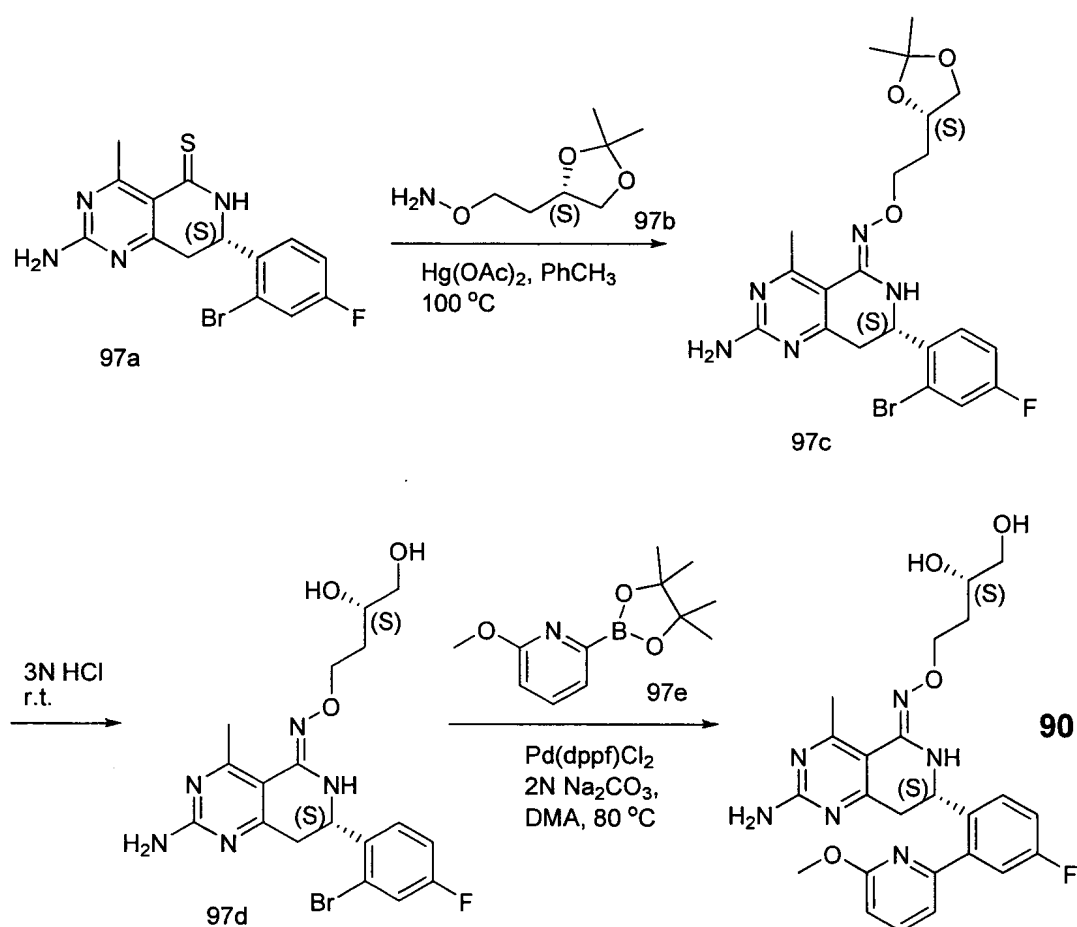
g, 114.4 mmol, 2當量)。將所得混合物加熱至100°C歷時2.5 h。使反應冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯沖洗。濃縮濾液以提供黃綠色油狀物，藉由管柱層析(石油醚-乙酸乙酯，3:1至1:1)純化該油狀物以提供20 g粗物質(S,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-噁二氧戊環-4-基)乙基肟(**96c**)(主要雜為**96b**)。

向含有**96c**(20 g)之小瓶中添加3 N HCl(250 mL)。將反應於室溫下攪拌3 h，在此期間形成沉澱物。用Na₂CO₃將反應混合物調節至pH值約為7且過濾混合物，且用水洗滌且乾燥以生成呈灰白色固體狀之粗產物(S,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肟(**96d**)(歷經兩個步驟，自**96a**生成11 g，產率42%)。

向**96d**(11.0 g, 24.2 mmol, 1當量)於DMF(200 mL)中之溶液中添加2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(**96e**, 22 g, 74 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.7 g, 2.42 mmol, 0.1當量)及2 N Na₂CO₃(7.7 g, 72.6 mmol, 3當量)。用N₂使所得混合物用脫氣歷時5 min，接著於80°C下加熱隔夜。使反應冷卻至室溫且經由上覆有無水Na₂SO₄之矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯及CH₃OH沖洗。濃縮濾液以提供黃色殘餘物，藉由層析(CH₂Cl₂-CH₃OH, 30:1至20:1)純化該殘餘物以提供6.8 g (S,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-

5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肼(**89**，產率 58%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.66-7.61(m, 2H); 7.19-7.10(m, 2H); 7.00-6.98(d, 1H); 6.74-6.71(d, 1H); 5.69(s, 1H); 5.11(s, 2H); 4.90-4.85(dd, 1H); 4.24-4.14(m, 2H); 3.89(s, 3H); 3.89(m, 1H); 3.64-3.60(m, 1H); 3.53-3.46(m, 1H); 3.20-3.00(m, 3H); 2.64(s, 3H); 2.18-2.14(t, 1H); 1.86-1.78(m, 2H)。

實例 97. (S,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肼(化合物 **90**)之合成



向 (R)-O-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基)羥胺 (**96b**，18.5 g，114.4 mmol，2當量)於無水甲苯(350 mL)中

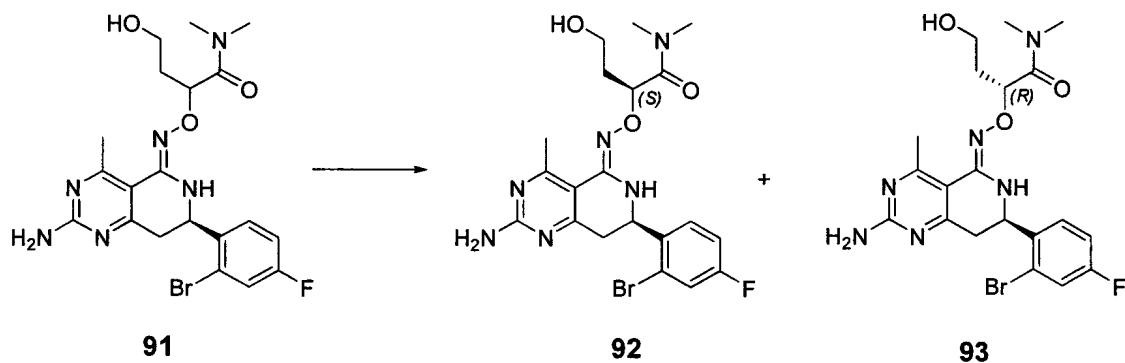
之溶液中添加(S)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(**96a**, 21 g, 57.2 mmol, 1當量)及乙酸汞(II)(18.54 g, 114.4 mmol, 2當量)。將所得混合物加熱至100°C歷時2.5 h。使反應冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯沖洗。濃縮濾液以提供黃綠色油狀物，藉由管柱層析(石油醚-乙酸乙酯，3:1至1:1)純化該油狀物以提供20 g作為粗物質之(S,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙基肼(**97c**)(主要雜質為**97b**)。

向含有**97c**(20 g)之小瓶中添加3 N HCl(150 mL)。將反應於室溫下攪拌3 h，在此期間形成沉澱物。用Na₂CO₃將反應混合物調節至pH值約為7，接著過濾混合物且用水洗滌且乾燥以提供呈灰白色固體狀之粗產物(S,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肼(**97d**, 10 g, 39%)。

向**97d**(10.0 g, 22 mmol, 1當量)於DMF(300 mL)中之溶液中添加2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(**97e**, 21.5 g, 66 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.6 g, 2.2 mmol, 0.1當量)及2 N Na₂CO₃(7.0 g, 66 mmol, 3當量)。用N₂使所得混合物用脫氣歷時5 min，接著於80°C下加熱隔夜。使反應冷卻至室溫且經由上覆有無水Na₂SO₄之矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯及CH₃OH沖洗。濃縮濾液以提供黃色殘餘物，藉由層析(CH₂Cl₂-CH₃OH, 30:1至20:1)純化該

殘餘物以生成(S,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶，[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基脒(**90**，7.0 g，66%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66-7.61(m, 2H); 7.18-7.10(m, 2H); 7.00-6.98(dd, 1H); 6.74-6.71(dd, 1H); 5.70(s, 1H); 5.13(s, 2H); 4.89-4.85(dd, 1H); 4.22-4.16(m, 2H); 3.87(s, 3H); 3.89-3.87(m, 1H); 3.63-3.61(m, 1H); 3.53-3.48(m, 1H); 3.31-3.30(d, 1H); 3.16-3.14(dd, 1H); 3.08-3.00(dd, 1H); 2.64(s, 3H); 2.23-2.19(t, 1H); 1.84-1.80(m, 2H)。

實例 98. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺(化合物**91**)及對掌性分離



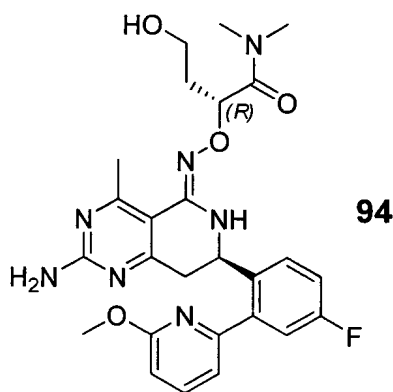
向 3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氫呋喃-2(3H)-酮 (310 mg, 0.668 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中添加 N,N-二甲胺 (MeOH 中之 2.0 M 溶液, 0.86 mL, 1.72 mmol)，且將反應混合物於室溫下攪拌隔夜。移除溶劑且藉由 LCMS 進行純化以提供呈白色固體狀之標題化合物 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧

啖-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺(80 mg, 24%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 2.63 (d, $J=2.78$ Hz, 3 H) 2.84 - 2.99 (m, 1 H) 3.01 (d, $J=3.28$ Hz, 3 H) 3.08 - 3.25 (m, 4 H) 3.61 - 3.93 (m, 2 H) 4.99 (dddd, $J=15.03$, 4.86, 2.59, 2.27 Hz, 1 H) 5.09 - 5.23 (m, 3 H) 5.91 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 6.98 - 7.14 (m, 1 H) 7.33 (ddd, $J=7.89$, 4.99, 2.53 Hz, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1H)。關於 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrFN}_6\text{O}_3$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 495.34; 實驗值, 495.30。

在下列條件下, 藉由超臨界流體層析(SFC)將 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啖并[4,3-d]嘧啖-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺(**91**)分離為其對映異構物。

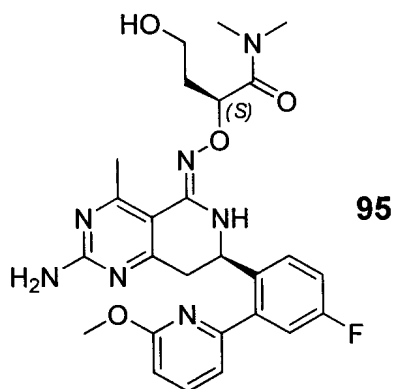
- 管柱: ChiralPak AS-H(250×21 mm, 5 μm)
- 移動相:
 - A: CO_2 (l)
 - B: i-PrOH
- 梯度條件: 25% i-PrOH
- 運行時間: 8 min
- 流動速率: 50 mL/min
- 注入體積: 2000 μL

實例 99. (R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啖-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啖并[4,3-d]嘧啖-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺(化合物 94)之合成



用 N_2 使 (R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺 (31 mg, 0.063 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷 (93 mg, 0.313 mmol)、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (9.16 mg, 0.013 mmol)、2 N Na_2CO_3 水溶液 (0.156 mL, 0.313 mmol) 及 DMA (2.0 mL) 之混合物用脫氣且於 $85^\circ C$ 下加熱 4 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且藉由製備性 LCMS 純化以提供呈灰白色固體狀之 (R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺 (**94**, 14.4 mg, 43.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.08 - 2.16 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.02 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.16 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 - 3.81 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.94 (ddd, $J=10.04, 3.98, 0.88$ Hz, 1 H) 5.03 (t, $J=6.19$ Hz, 1 H) 5.27 (br. s., 2 H) 5.79 (s, 1 H) 6.74 (dd, $J=8.34, 0.76$ Hz, 1 H) 7.01 (dd, $J=7.33, 0.76$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 7.65 (dd, $J=8.34, 7.33$ Hz, 2 H)。關於 $C_{26}H_{31}FN_7O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 524.56; 實驗值, 524.40。

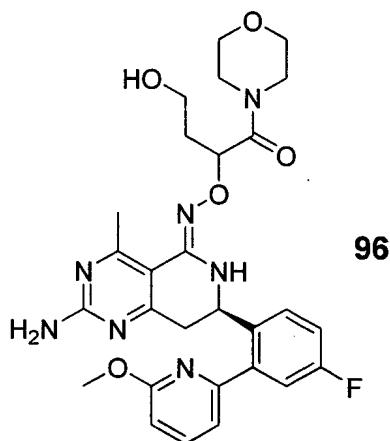
實例 100. (S)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺(化合物 95)



用 N_2 使 (S)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺 (26 mg, 0.052 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷 (78 mg, 0.262 mmol)、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (7.68 mg, 0.01 mmol)、2 N Na_2CO_3 水溶液 (0.131 mL, 0.262 mmol) 及 DMA (2.0 mL) 之混合物用脫氣且於 $85^\circ C$ 下加熱 4 h。冷卻至室溫，經由矽藻土過濾且藉由製備性 LCMS 純化以提供呈灰白色固體狀之 (S)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺 (95, 10.3 mg, 37%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 3.01 - 3.07 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.30 (ddd, $J=16.42, 3.79, 1.52$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.90 (dd, $J=10.74, 3.66$ Hz, 1 H) 5.12 (t, $J=6.32$ Hz, 1 H) 5.26

(br. s., 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.74 (dd, $J=8.34$, 0.76 Hz, 1 H) 7.02 (dd, $J=7.20$, 0.88 Hz, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.65 (dd, $J=8.34$, 7.07 Hz, 2 H)。關於 $C_{26}H_{31}FN_7O_4$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 524.56; 實驗值, 524.40。

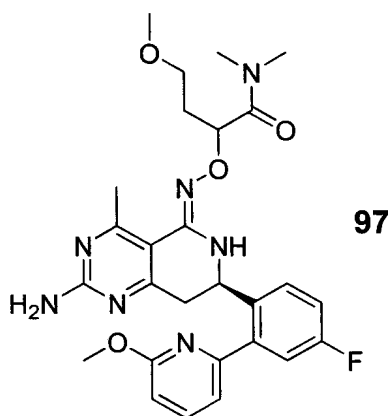
實例 101. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-1-嗎啉基丁-1-酮(化合物 96)



向 3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氫呋喃-2(3H)酮 (12.0 mg, 0.025 mmol) 於 THF (1.0 mL) 中之溶液中添加嗎啉 (5.52 μ L, 0.063 mmol), 且將反應混合物攪拌隔夜。移除溶劑且藉由製備性 LCMS 進行純化以提供呈白色固體狀之標題化合物 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-1-嗎啉基丁-1-酮 (96, 5.7 mg, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 1.79 - 2.03 (m, 2 H) 2.57 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 2.99 (ddd, $J=16.86$, 8.72, 8.53 Hz, 1 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 4

H) 3.46 - 3.55 (m, 4 H) 3.57 - 3.62 (m, 2 H) 3.81 (d, $J=5.81$ Hz, 3 H) 4.95 (ddd, $J=19.45, 8.84, 4.80$ Hz, 1 H) 5.00 - 5.06 (m, 1 H) 6.70 (dd, $J=7.58, 6.06$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 2 H) 7.54 (ddd, $J=19.20, 8.34, 5.81$ Hz, 1 H) 7.67 (td, $J=7.83, 4.80$ Hz, 1 H)。關於 $C_{28}H_{33}FN_7O_5$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 566.59; 實驗值, 566.50。

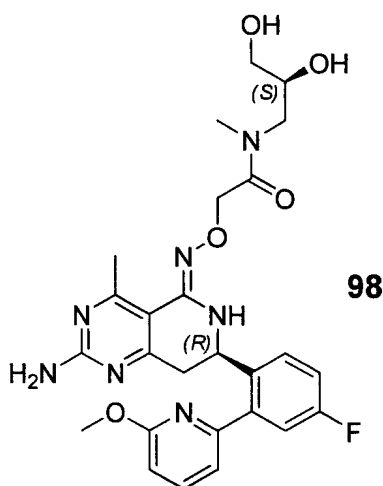
實例 102. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-甲氧基-N,N-二甲基丁醯胺(化合物 97)



在 N_2 環境下，於 $0^\circ C$ 下向 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺(0.03 mmol, 16 mg) 於 THF(2 mL) 中之溶液中添加 50% NaH(0.034 mmol, 1.65 mg)。將反應混合物攪拌 15 分鐘且添加硫酸二甲酯(4.08 μL , 0.043 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 h。用 MeOH(1 mL)使其驟冷且藉由 LCMS 進行純化以提供呈灰白色固體狀之標題化合物 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫

吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-甲氧基-N,N-二甲基丁醯胺(97, 3.6 mg, 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81 - 2.06 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.83 (d, J=10.61 Hz, 3 H) 3.05 (d, J=7.58 Hz, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.20 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 3.31 - 3.39 (m, 2 H) 3.40 - 3.49 (m, 2 H) 3.87 (d, J=3.79 Hz, 3 H) 4.80 - 4.93 (m, 1 H) 5.06 - 5.22 (m, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 1 H) 7.20 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.44 (ddd, J=14.34, 8.91, 5.81 Hz, 1 H) 7.85 (td, J=7.83, 3.28 Hz, 1 H)。關於C₂₇H₃₃FN₇O₄所計算之MS (ES) [M+H]⁺, 538.58; 實驗值, 538.40。

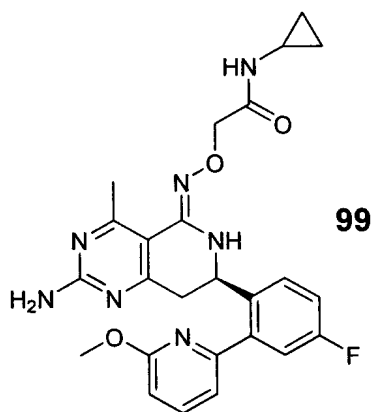
實例 103. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-N-((S)-2,3-二羥基丙基)-N-甲基乙醯胺(化合物 98)之合成



¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 2.57 (d, J = 5.31 Hz, 3 H), 2.89 - 3.21 (m, 5 H), 3.34 - 3.65 (m, 4 H), 3.75 - 3.88

(m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.55 - 4.77 (m, 4 H), 5.01 (dt, $J = 9.16, 4.64$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.67 (dd, $J = 8.21, 5.68$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H)。關於 $C_{26}H_{30}FN_7O_5$ 所計算之 $[M+H]$, 540; 實驗值, 540。

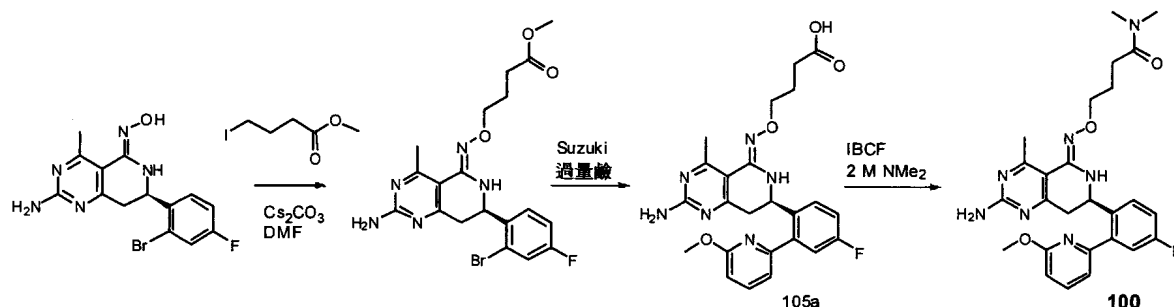
實例 104. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-環丙基乙醯胺(化合物 99)之合成



藉由類似於實例 88 之程序製備標題化合物 99，例外在於使用環丙胺。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0.43 - 0.53 (m, 2 H), 0.68 - 0.79 (m, 2 H), 2.67 (dt, $J = 7.33, 3.41$ Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 3.09 - 3.21 (m, 1 H), 3.37 - 3.52 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 5.06 (dd, $J = 9.35, 4.29$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.69 (dd, $J = 8.84, 5.56$ Hz, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H)。關於 $C_{25}H_{26}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]$, 492; 實驗值, 492。

實例 105. (R,Z)-4-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)

苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基丁醯胺(化合物100)之合成

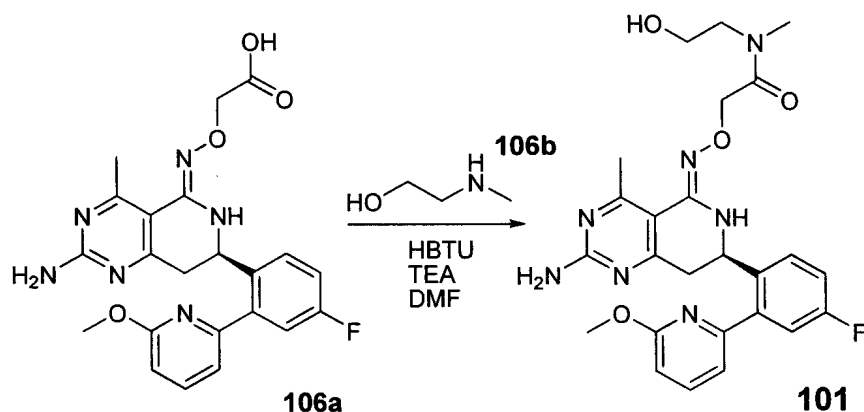


使(R,Z)-4-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)丁酸(105a, 26 mg, 0.054 mmol)於無水THF中之溶液於冰浴中冷卻，且相繼添加N-甲基嗎啉(9 μ L, 0.081 mmol)及氯甲酸異丁酯(7.7 μ L, 0.060 mmol)。將混合物於N₂環境下攪拌20 min。將二甲胺於甲醇(54 μ L, 0.11 mmol)中之33重量%溶液添加至反應中，隨後將反應溫至室溫，同時攪拌隔夜。於真空中移除THF且使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。用H₂O洗滌有機相兩次且經無水Na₂SO₄乾燥。於真空中移除乙酸乙酯且經由製備性HPLC純化殘餘物以生成(R,Z)-4-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基丁醯胺(100, 6.4 mg, 0.0126 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.46 (t, J = 7.33 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.25 (dd, J = 16.55, 4.67 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.00 - 4.12 (m, 2 H), 5.05 (dd, J = 8.59, 4.55 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1

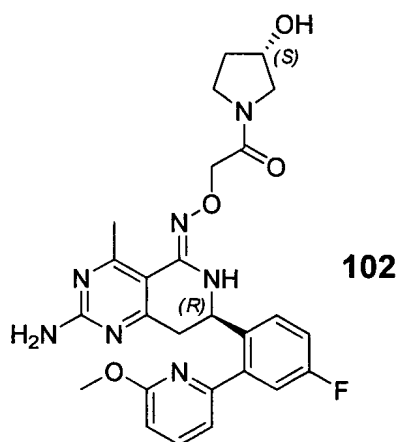
H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.59 (dd, $J = 8.46, 5.68$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H)。關於 $C_{26}H_{30}FN_7O_3$ 所計算之 $[M+H]^+$ ，508；實驗值，508。

實例 106. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基乙醯胺(化合物 101)之合成



4.82 (m, 2 H), 5.01 (dt, $J = 9.09, 4.29$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H)。關於 $C_{25}H_{28}FN_7O_4$ 所計算之 $[M+H]$ ，510；實驗值，510。

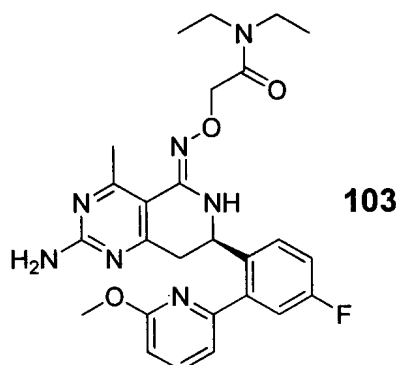
實例 107. 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)乙酮(化合物102)之合成



藉由類似於實例 106 之程序製備標題化合物 102，例外在於使用 (S)-吡咯啶-3-醇。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 1.82 - 2.13 (m, 2 H), 2.57 (d, $J = 3.03$ Hz, 3 H), 2.95 (ddd, $J = 16.23, 8.91, 3.92$ Hz, 1 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.38 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.74 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.41 (d, $J = 9.35$ Hz, 1 H), 4.55 - 4.73 (m, 2 H), 4.96 - 5.08 (m, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.64 (dt, $J = 8.53, 5.84$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H)。關於 $C_{26}H_{28}FN_7O_4$ 所計算之 $[M+H]$ ，522；實驗值，522。

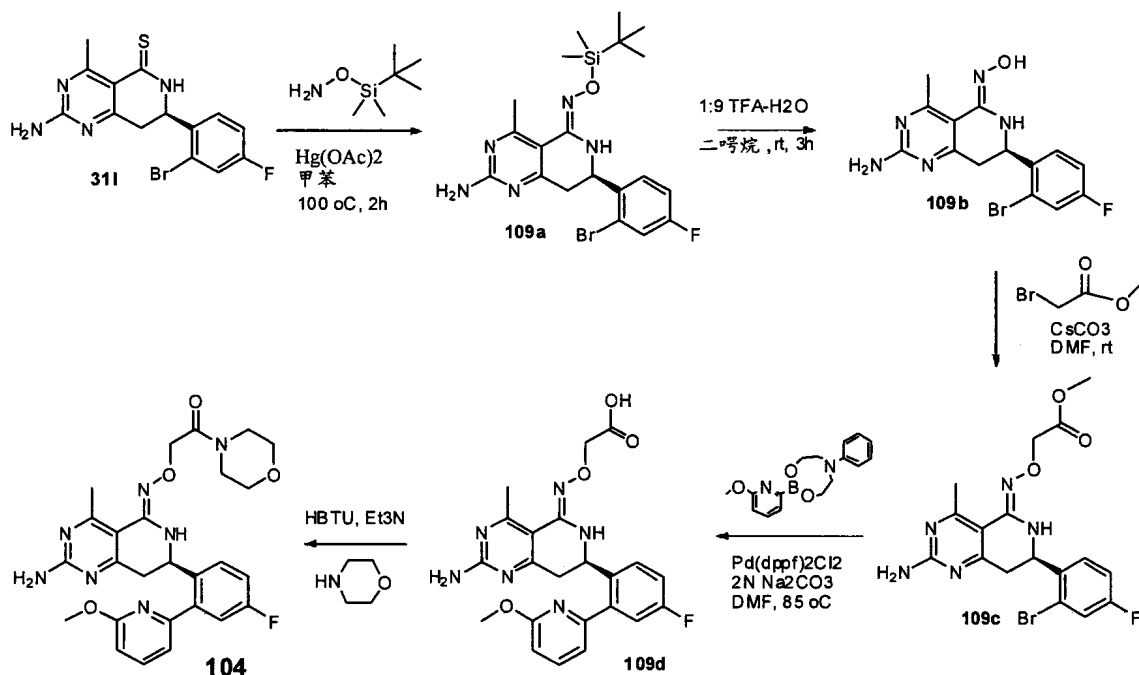
實例 108. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)

苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二乙基乙醯胺(化合物103)之合成



藉由類似於實例106之程序製備標題化合物102。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 1.12 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 1.15 - 1.26 (m, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.17 (dd, J = 16.80, 9.47 Hz, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 4.65 - 4.81 (m, 2 H), 5.05 (dd, J = 9.47, 4.17 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.70 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H)。關於C₂₆H₃₀FN₇O₃所計算之[M+H]⁺, 508; 實驗值, 508。

實例109. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-嗎啉基乙酮(化合物104)之合成



A. (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基脞 (109a)

將(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-硫酮(31I, 366 mg, 1.0 mmol)、O-(第三丁基二甲基矽烷基)脞胺(588 mg, 4.0 mmol)、 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (640 mg, 2.0 mmol)及甲苯(5 mL)之混合物於 100°C 下加熱 2 h。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。濃縮濾液，且用無水甲醇濕磨所得油性殘餘物以提供淡黃色固體。過濾且乾燥以提供呈淡黃色固體狀之(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基脞(109a, 384 mg, 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.22 (s, 3 H), 0.23 (s, 3 H) 0.97 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.91 (dd, $J=16.42, 8.08$ Hz, 1 H) 3.19 (ddd, $J=16.36, 4.86, 1.26$ Hz, 1 H) 4.99 (ddd, $J=7.77,$

5.12, 2.02 Hz, 1 H) 7.05 (td, $J=8.27$, 2.65 Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=8.08$, 2.78 Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=8.72$, 5.94 Hz, 1 H)。關於 $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 480.12; 實驗值, 480.30。

B. (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟(109b)

向 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟 (109a, 384 mg, 0.8 mmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之溶液中添加 1:9 TFA- H_2O 且將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。過濾所得固體且用二噁烷洗滌。乾燥所得固體以提供呈淡黃色固體狀之 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟 (109b, 206 mg, 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 2.83 (dd, $J=15.92$, 4.55 Hz, 1 H) 3.17 (dd, $J=16.04$, 5.94 Hz, 1 H) 4.90 (q, $J=4.97$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.57 (ddd, $J=8.34$, 1.64, 1.39 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1 H)。關於 $C_{14}H_{14}BrFN_5O$ 所計算之 MS (ES) $[M+H]^+$, 366.03; 實驗值, 366.20。

C. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸甲酯(109c)

向 (R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟 (150 mg, 0.4 mmol) 於無水 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 $CsCO_3$ (195 mg, 0.6 mmol) 且將

反應混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。接著，添加2-溴乙酸甲酯(45 μ L, 0.48 mmol)且將反應混合物攪拌隔夜。LCMS顯示完全消耗起始物質。將反應混合物傾於碎冰上且過濾所得固體，且用冷水洗滌。乾燥所得固體以提供呈淡棕色固體狀之(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸甲酯(172 mg, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.66 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 4.96 (ddd, $J=8.40, 4.48, 1.77$ Hz, 1 H) 7.01 (td, $J=8.27, 2.65$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.39 (dd, $J=8.84, 5.81$ Hz, 0 H)。關於 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ 所計算之MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 438.05; 實驗值, 438.00。

D. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸(109d)

用 N_2 使((R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸甲酯(175 mg, 0.4 mmol)、2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-6-苯基-1,3,6,2-二氧氮雜硼戊烷(298 mg, 1.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (32.5 mg, 0.04 mmol)、2 N Na_2CO_3 (1.0 mL, 2.0 mmol)於DMA (3 mL)中之混合物用脫氣且於85 $^\circ\text{C}$ 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土過濾。濃縮濾液以提供棕色油狀物，藉由製備性LCMS純化該油狀物以提供呈白色固體狀之(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-

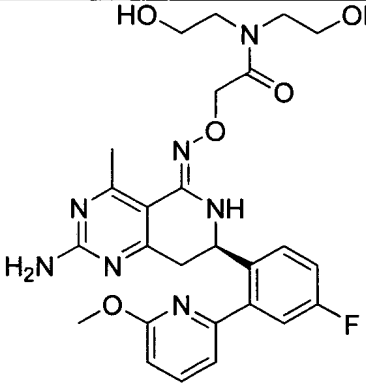
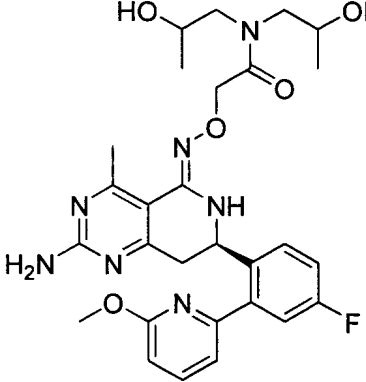
2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸(56 mg, 31%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.79 (s, 3 H) 3.16 (dd, $J=17.05$, 10.48 Hz, 1 H) 3.45 (dd, $J=17.05$, 3.92 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.59 (d, $J=3.03$ Hz, 2 H) 4.96 (dd, $J=10.36$, 3.79 Hz, 1 H) 5.90 (brs, 1 H) 6.76 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 7.14 (dd, $J=9.09$, 2.78 Hz, 1 H) 7.19 (td, $J=8.34$, 2.78 Hz, 1 H) 7.62 (dd, $J=8.59$, 5.56 Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=8.34$, 7.33 Hz, 1 H)。關於 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_4$ 所計算之 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$, 453.16; 實驗值, 453.30。

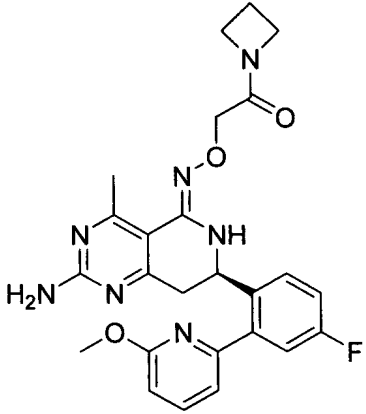
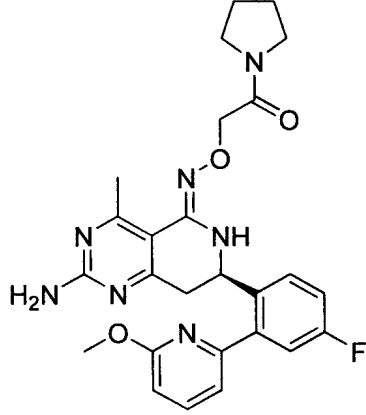
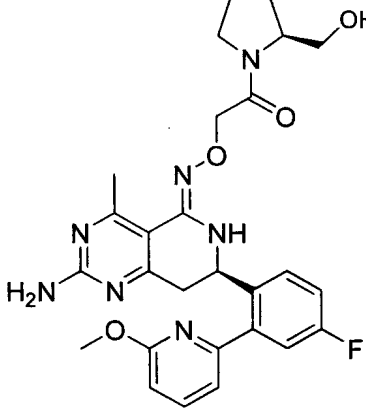
E. (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-嗎啉基乙酮(化合物104)

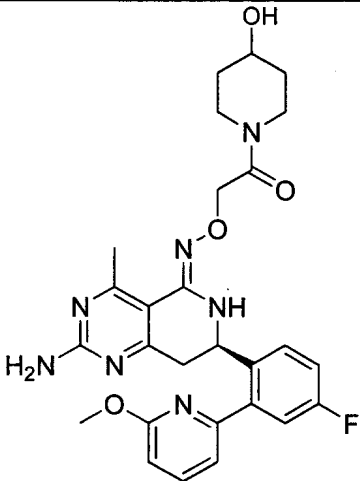
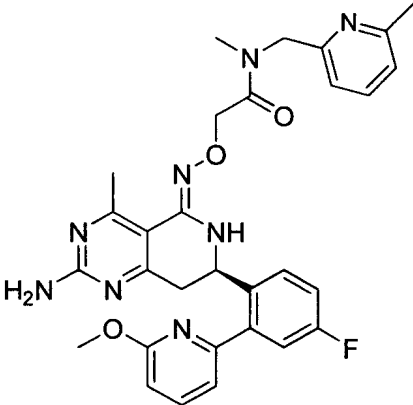
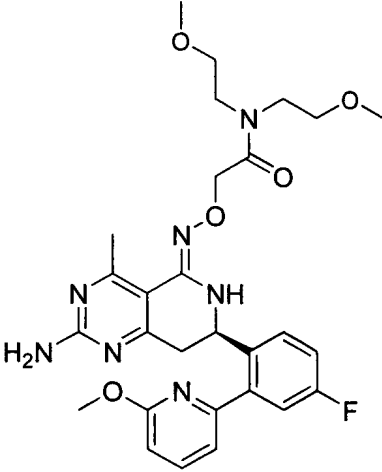
向(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸(0.05 mmol, 22.6 mg)於DMF(0.5 mL)中之溶液中添加HBTU(0.075 mmol, 28 mg)、 Et_3N (0.125 mmol, 17 μL)及嗎啉(0.1 mmol, 8.3 μL)。將反應混合物於室溫下攪拌隔夜且LCMS顯示反應完成。藉由製備性LCMS進行純化以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-嗎啉基)乙酮(5.7 mg, 22%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.83 (s, 3 H) 3.15 (dd, $J=17.31$, 10.23 Hz, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.63 (d,

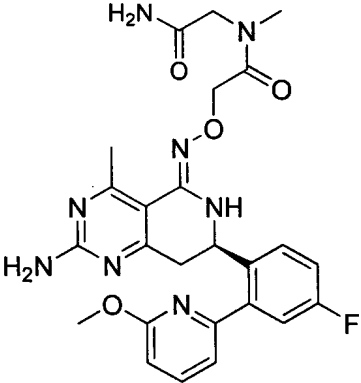
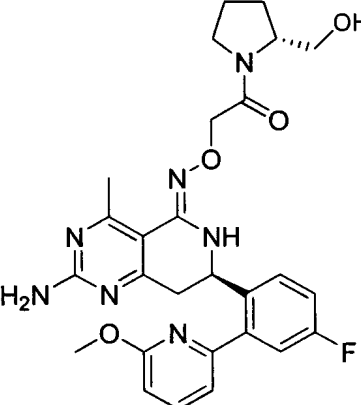
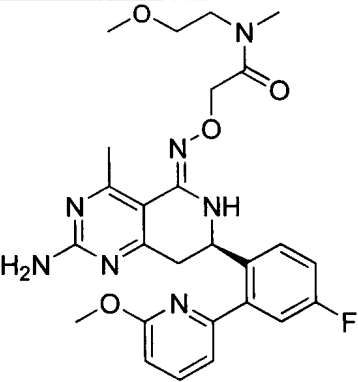
J=5.31 Hz, 2 H) 3.65 - 3.71 (m, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 4.71 (s, 2 H) 4.97 (dd, J=10.36, 3.79 Hz, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 6.77 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.35, 2.78 Hz, 1 H) 7.19 (td, J=8.40, 2.65 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.84, 5.56 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.34, 7.33 Hz, 1 H)。關於 $C_{26}H_{28}FN_7O_4$ 所計算之 MS (ES) [M+H], 522.22 ; 實驗值, 522.00。

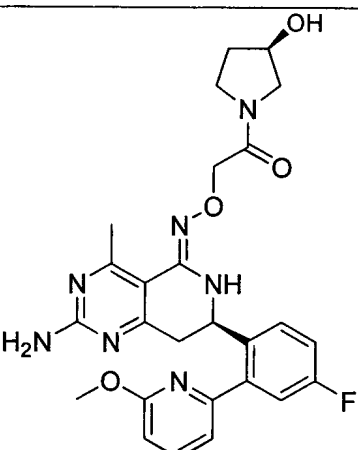
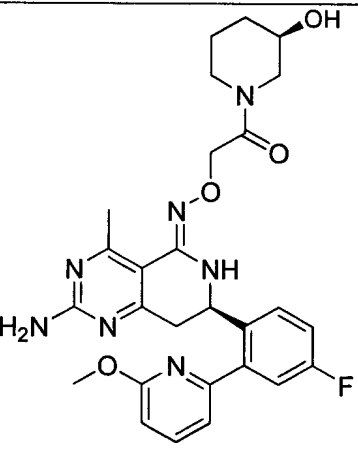
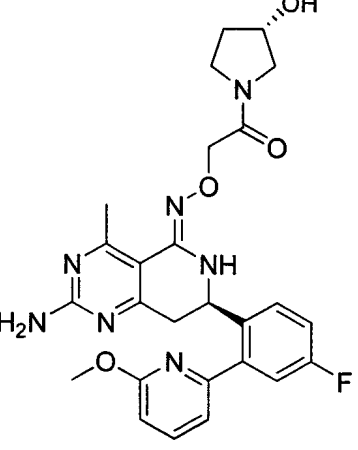
使用上文實例中所揭示之反應流程來製備下表中所列之化合物：

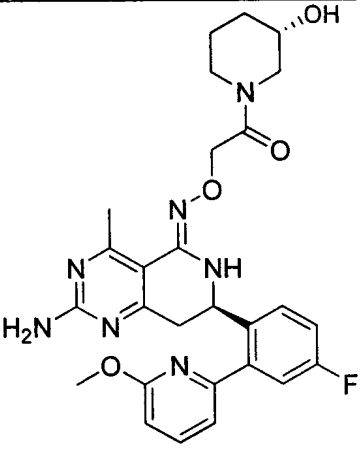
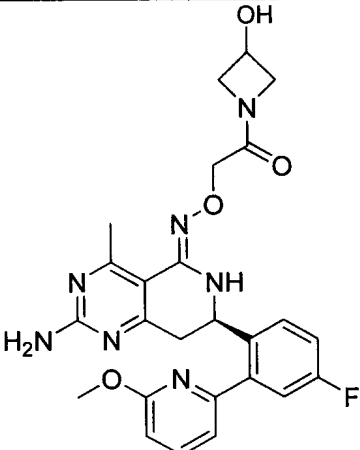
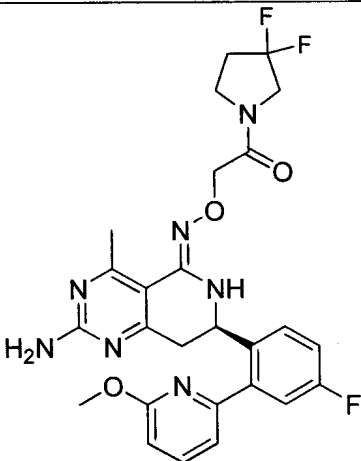
化合物 編號	結構及名稱	MW	M+H (觀察值)
105	 (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-雙(2-羥基乙基)乙醯胺	539.6	540
106	 2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-N,N-雙(2-羥基丙基)乙醯胺	539.6567.6	568

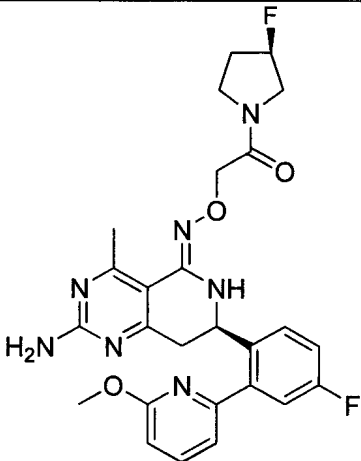
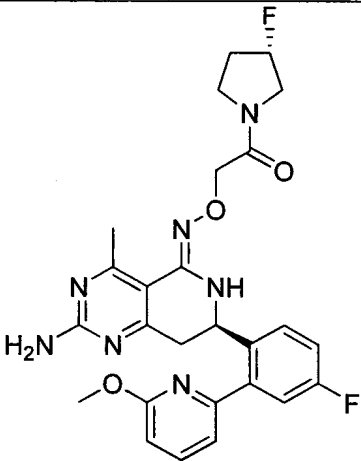
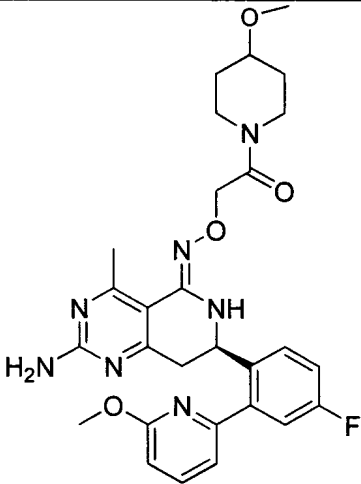
107	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡啶-1-基)乙酮	491.5	492
108	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡咯啉-1-基)乙酮	505.5	506
109	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯啉-1-基)乙酮	535.6	536

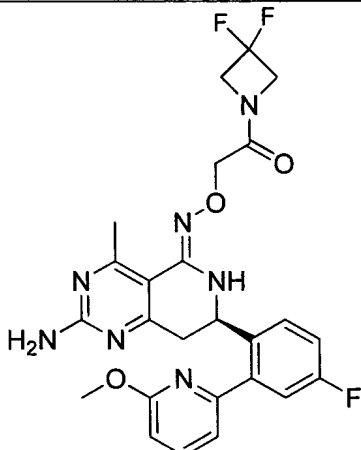
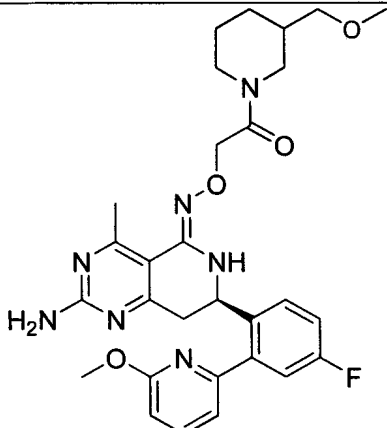
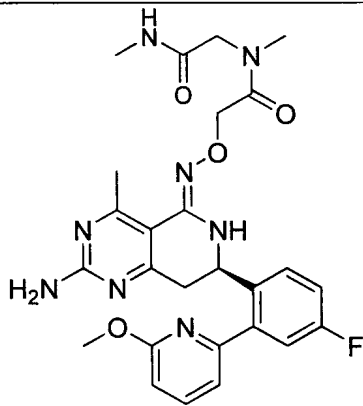
110	 (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4-羥基哌啶-1-基)乙酮	535.6	536
111	 (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)乙醯胺	570.6	571
112	 (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-雙(2-甲氧基乙基)乙醯胺	567.6	568

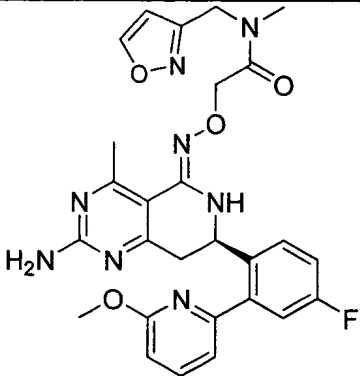
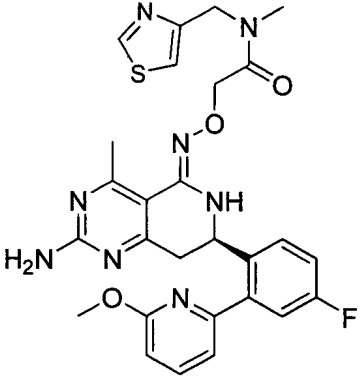
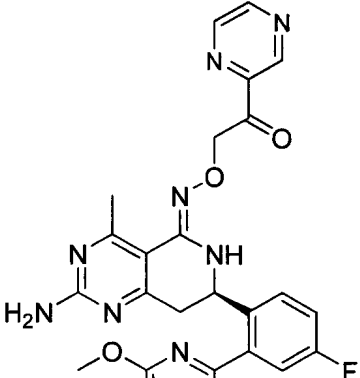
113	 (R,Z)-N-(2-氨基-2-側氧基乙基)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基乙醯胺	522.5	523
114	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)乙酮	535.6	536
115	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙醯胺	523.6	524

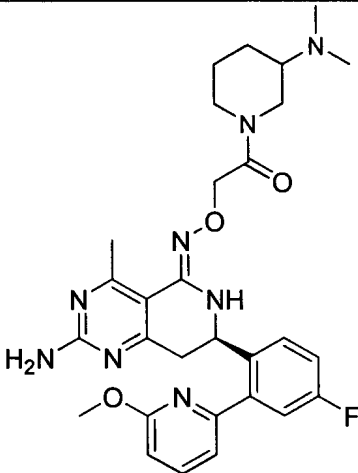
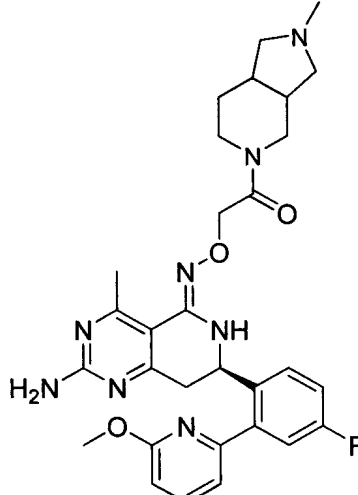
116	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-((R)-3-羟基吡咯啉-1-基)乙酮	521.5	522
117	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-((R)-3-羟基哌啶-1-基)乙酮	535.6	536
118	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-((S)-3-羟基吡咯啉-1-基)乙酮	521.5	522

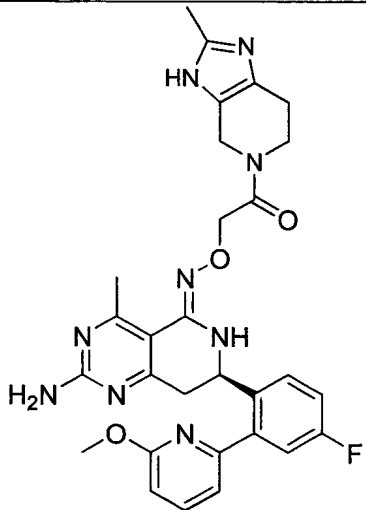
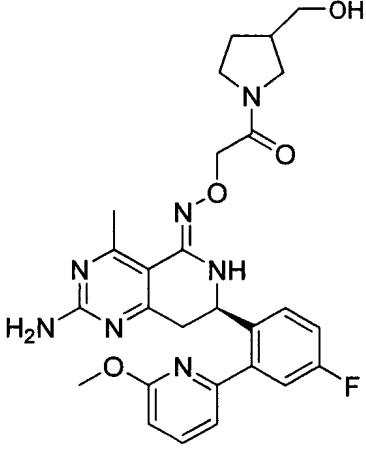
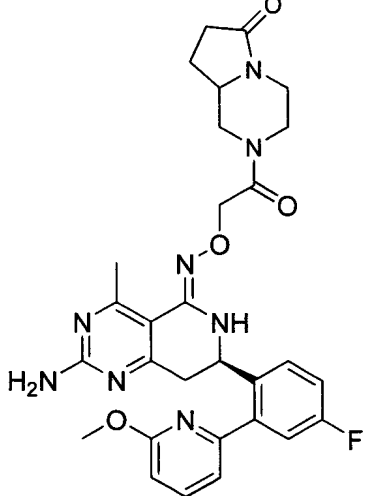
119	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-((S)-3-羟基哌啶-1-基)乙酮	535.6	536
120	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-1-(3-羟基吡丁啶-1-基)乙酮	507.5	508
121	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-1-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙酮	541.5	542

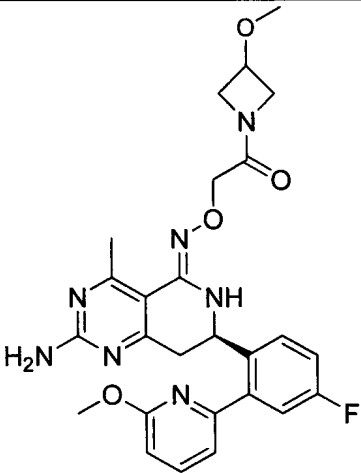
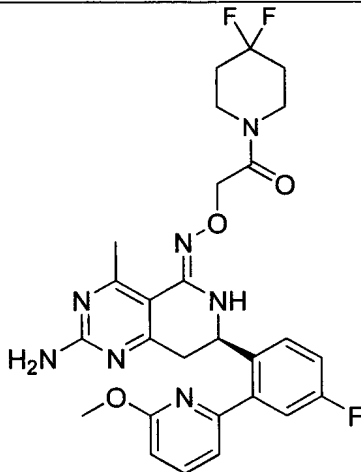
122	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮	523.5	524
123	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮	523.5	524
124	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙酮	549.6	550

125	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-1-(3,3-二氟吡丁啶-1-基)乙酮	527.5	528
126	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-(3-(甲氧基甲基)吡啶-1-基)乙酮	563.6	564
127	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-N-甲基-N-(2-(甲基氨基)-2-侧氧基乙基)乙酰胺	536.6	537

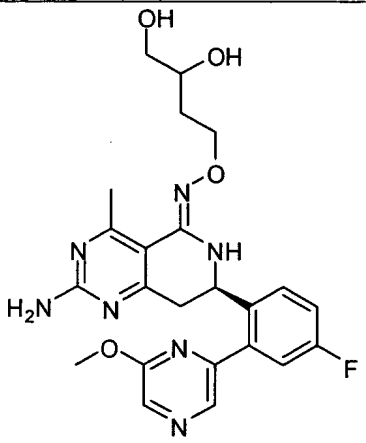
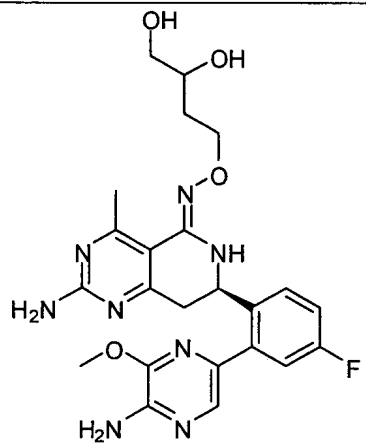
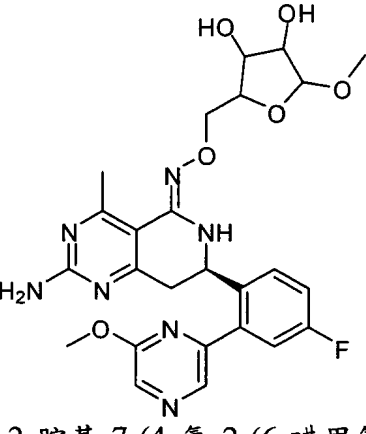
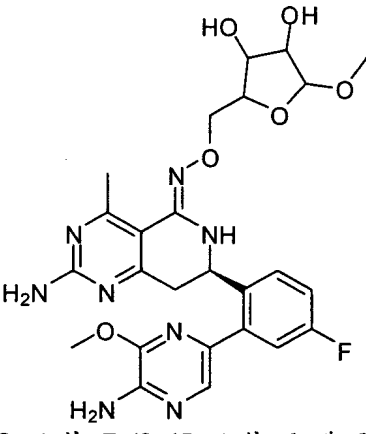
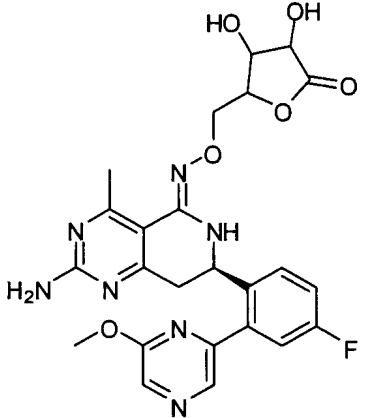
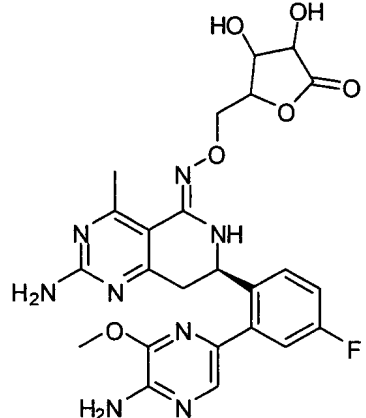
128	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-N-(异噁唑-3-基甲基)-N-甲基乙酰胺	546.6	547
129	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-N-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)乙酰胺	562.6	563
130	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-1-(吡啶-2-基)乙酮	557.6	558

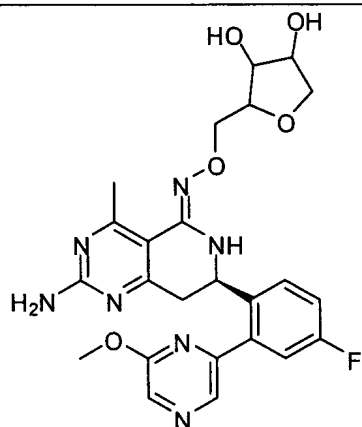
131	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)乙酮	562.6	563
132	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-(2-甲基四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)乙酮	574.6	575
133	(R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-N-甲基-N-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)乙酰胺	559.6	560

134	 (R,Z)-2-(2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基胺氧基)-1-(2-甲基-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙酮	571.6	572
135	 2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)-1-(3-(羟基甲基)吡咯啉-1-基)乙酮	535.6	536
136	 2-(2-((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-	574.6	575

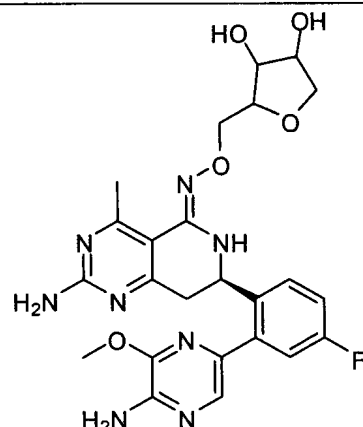
	5(6H)-亞基)胺氧基)乙醯基)六氫吡咯并[1,2-a] 吡啶-6(7H)-酮		
137	 (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3-甲氧基吡丁啶-1-基)乙酮	521.5	522
138	 (R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酮	555.6	556

此外，亦可使用以上反應流程及其變體來製備下列化合物。應瞭解，一種化合物之陳述意欲涵蓋所有不同的可能立體異構物。

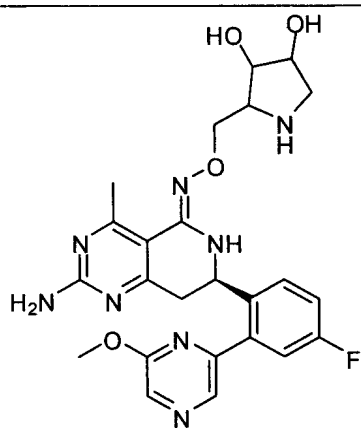
 (7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-吡甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羟基丁基肟	 (7R,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羟基丁基肟
 (7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-吡甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基肟	 (7R,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基肟
 5-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-吡甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)甲基)-3,4-二羟基二氢呋喃-2(3H)-酮	 5-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亚基)胺氧基)甲基)-3,4-二羟基二氢呋喃-2(3H)-酮



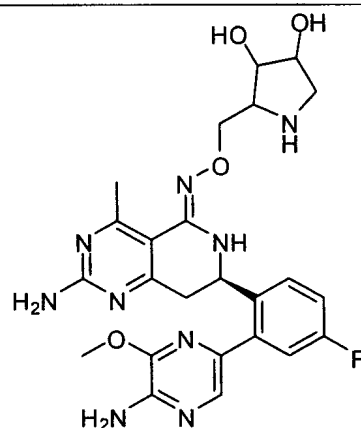
(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-吡甲氧基吡
啉-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并
[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基四
氫呋喃-2-基)甲基酯



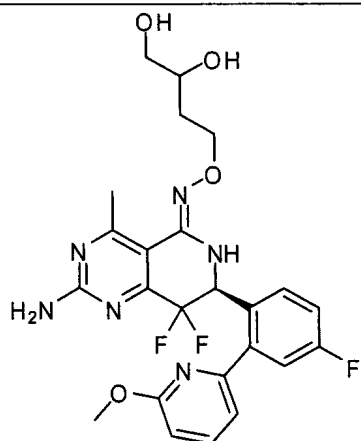
(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-吡甲氧基吡
啉-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基四
氫呋喃-2-基)甲基酯



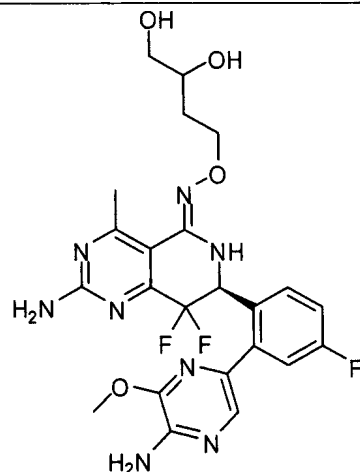
(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-吡甲氧基吡
啉-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并
[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡咯
啉-2-基)甲基酯



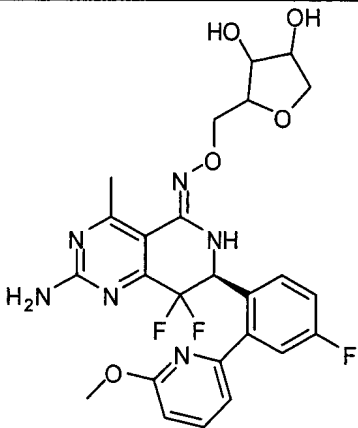
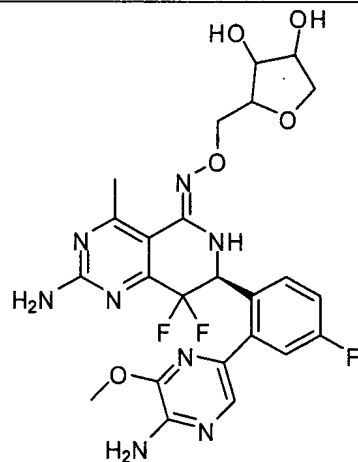
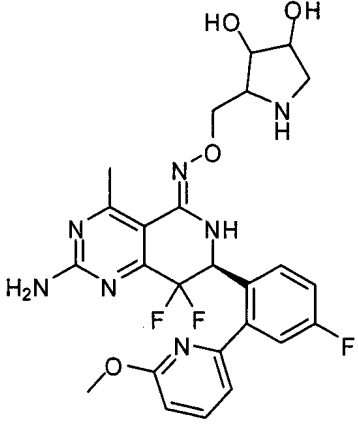
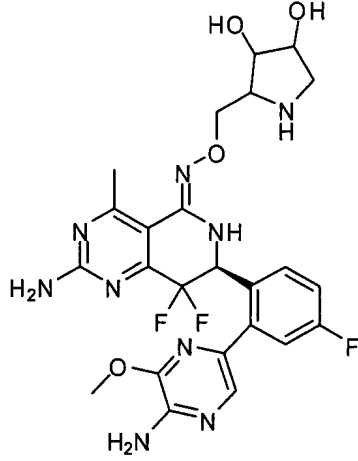
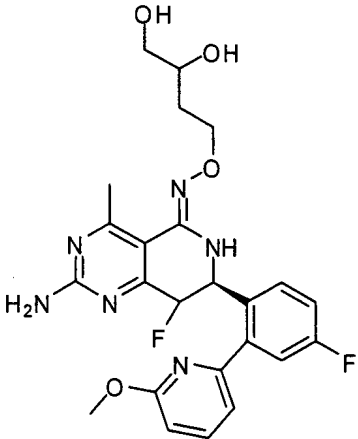
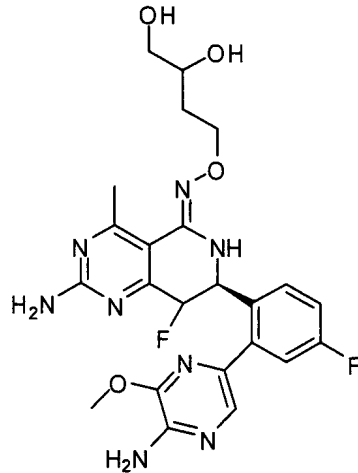
(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-吡甲氧基吡
啉-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡
咯啉-2-基)甲基酯

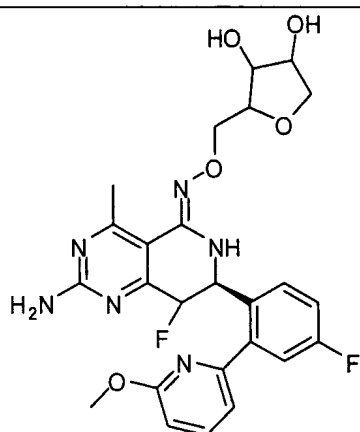


(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲
氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡
啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羥基丁
基酯

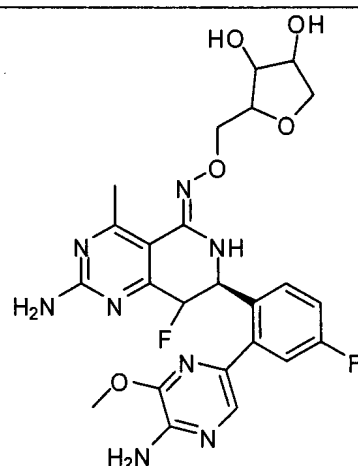


(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-吡甲氧基吡
啉-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-
二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二
羥基丁基酯

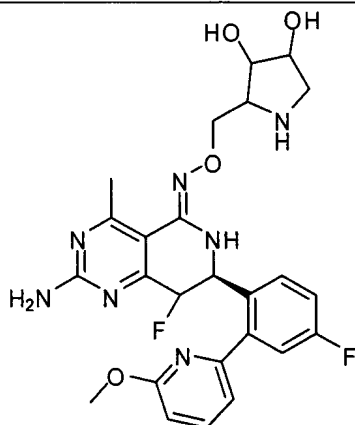
 (7S,Z)-2-氨基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基肼	 (7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基肼
 (7S,Z)-2-氨基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基肼	 (7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基肼
 (7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羟基丁基肼	 (7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羟基丁基肼



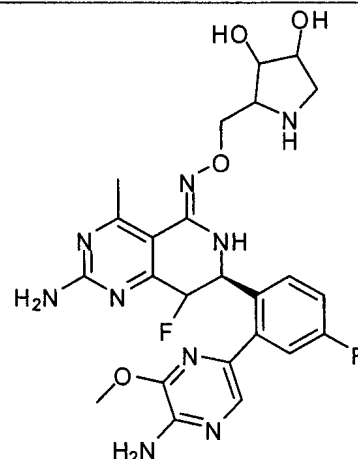
(7S,Z)-2-胺基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基肪



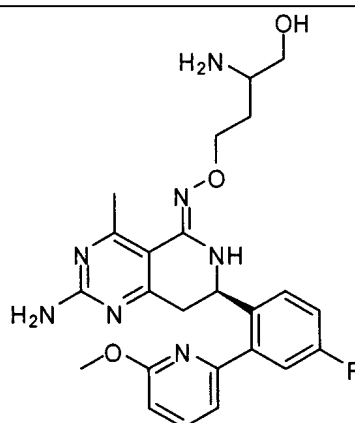
(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基肪



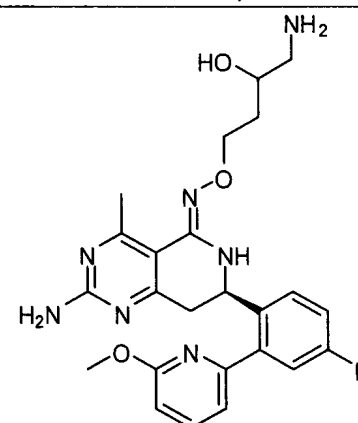
(7S,Z)-2-胺基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡咯啶-2-基)甲基肪



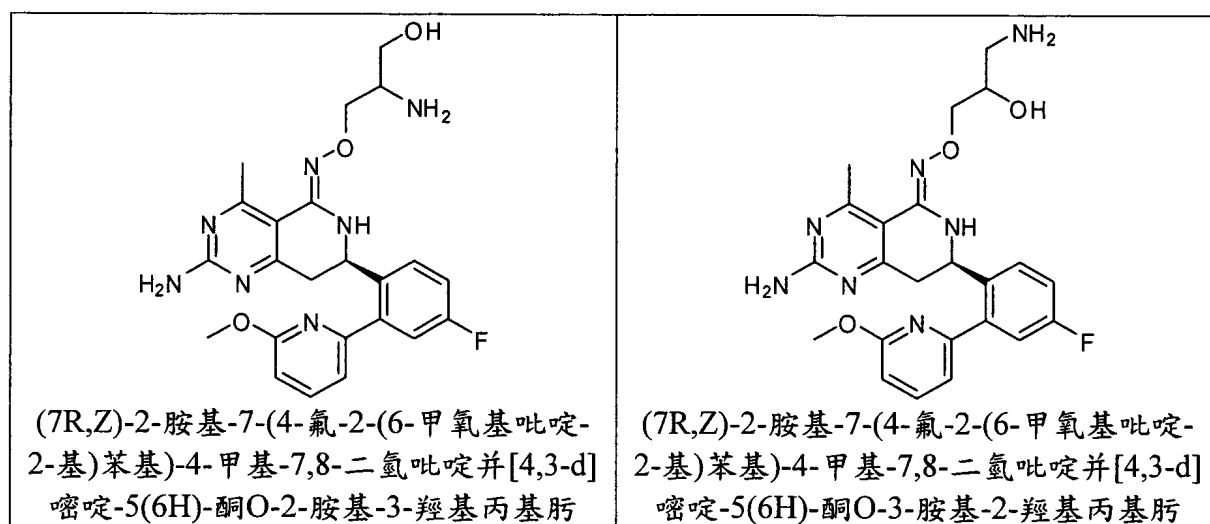
(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-吡甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡咯啶-2-基)甲基肪



(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3-胺基-4-羥基丁基肪



(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-4-胺基-3-羥基丁基肪



實例 A. 生物檢定

1. 關於 HSP90 抑制劑之酶結合(螢光極化)檢定

a. HSP90 α 蛋白質之製備

此實例描述包含 HSP90 α 之 N 末端域的蛋白質之選殖、表現及純化。應注意，熟習此項技術者應易於瞭解，多種其他表現系統及宿主亦適用於表現該蛋白質。

此項技術中熟知人類野生型 HSP90 α 之序列；參見 Chen B. 等人，Genomics 2005 86:627-637。編碼 HSP90 α 之基因可自 RNA、cDNA 或 cDNA 文庫分離。在此情況下，分分離編碼 HSP90 α (ATCC) 之影像純系 5270926 之殘基 9-236 的基因。將編碼包括人類 HSP90 α 之 N 末端核苷酸結合域的人類 HSP90 α 之片段之此部分基因選殖至 pET28a 載體(Novagen) 中。載體之 DNA 序列展示於 SEQ ID NO:1 中。此載體之表現產生由具有可裂解之 6x 組胺酸標籤的 HSP90 α 之重組 N 末端核苷酸結合域及 N 末端處之裂解位點組成之蛋白質。此重組蛋白之胺基酸序列展示於 SEQ ID NO:2 中。

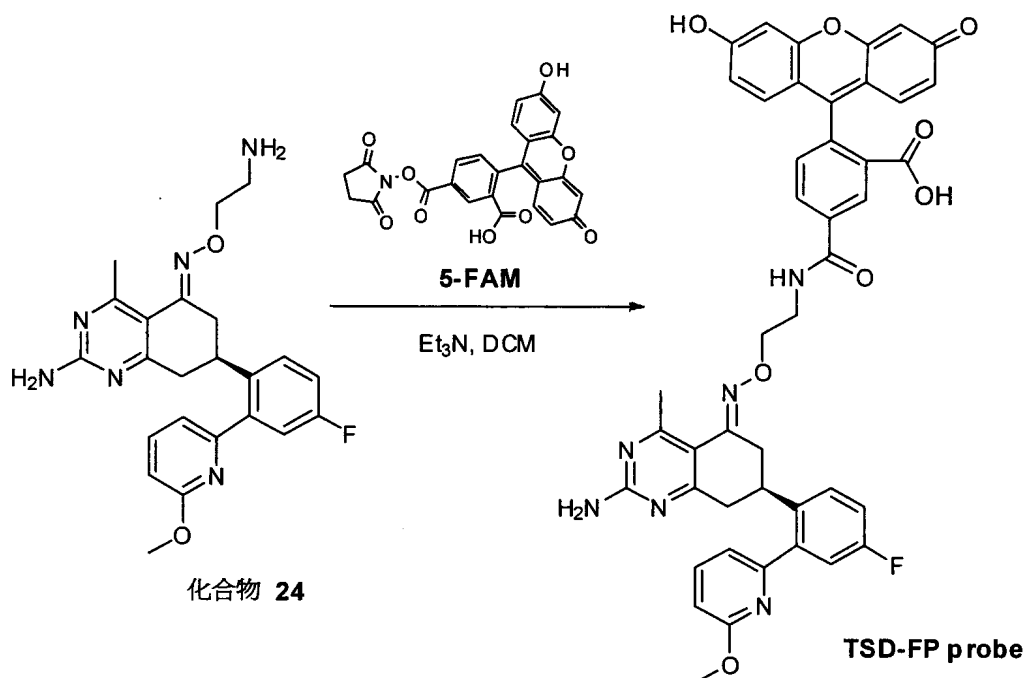
利用 IPTG 誘導，使重組人類 N 末端截短之 His₆-HSP90 α

表現於大腸桿菌(BL21)細胞中。使用自動化樣品細胞溶解器，使來自24×60 mL管之細胞漿液(在多管氣升式發酵器中生長)用溶解。簡言之，使每個管中之小球懸浮於21 mL由50 mM Tris(PH 7.9)、50 mM NaCl、1 mM MgCl₂、0.6 g/L溶菌酶(Sigma)、100 µL/L Benzonase(Novagen)組成之溶解緩衝液中。在細胞溶解之後，添加緩衝液；對管進行超音波處理歷時75秒，且接著培育20分鐘。在培育之後，添加5 M NaCl以使最終鹽濃度為400 mM。對管進行超音波處理歷時50秒，且接著以3400 rpm離心50 min。收集上層清液且添加4 ml ProBond Ni樹脂(Invitrogen)。在至少30分鐘之後，使樹脂旋轉，用25 mM Tris(pH 7.6)、400 mM NaCl、20 mM咪唑洗滌，將其傾入管柱中且用10管柱體積之相同緩衝液洗滌。使用3管柱體積之25 mM Tris(pH 7.6)、400 mM NaCl、400 mM咪唑，自管柱中溶離蛋白質。將洗出液裝載至用25 mM Tris(pH 7.6)、250 mM NaCl、0.25 mM TCEP、1 mM EDTA達到平衡之Superdex 200管柱(GE Healthcare)中，且使用10 kDA MWCO離心濃縮器(Millipore)來收集峰值溶離份且將其濃縮至約6 mg/mL。在液氮中急驟冷凍等分試樣且將其儲存於-80℃下。在4℃下完成所有純化。

b. 螢光極化探針之製備

設計經螢光標記之小分子且將其合成為探針(TSD-FP探針)以測定測試化合物對HSP90蛋白質之結合親和力。小分子(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲

基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-氨基乙基肟(化合物24)之合成係描述於上文實例24及25中。TSD-FP探針係根據以下程序來製備：



向含有化合物24(5 mg, 0.00908 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(0.6 mL)及三乙胺(6.3 L, 0.0454 mmol)中之溶液之4 mL小瓶中添加(5-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基氧基)羰基)-2-(6-羥基-3-側氧基-3H-吡-9-基)苯甲酸(5-FAM, 4.7 mg, 0.01 mmol, 1.1當量)於二氯甲烷(0.4 mL)中之溶液；將混合物於室溫下攪拌隔夜。當反應完成時，如LC/MS所測定，用MeOH稀釋反應混合物且直接藉由製備性HPLC進行純化以提供呈白色固體狀之TSD-FP探針(6.8 mg, 75%)。ESI-MS: m/z 795.4 ($M+H$)⁺。

c. 檢定HSP90抑制劑之活體外酶活性

藉由螢光極化檢定來測定本發明化合物對抗HSP90 α 之抑制效應。該檢定係在黑色384-孔-培養盤中且於包含25

nM Hepes(pH 7.3)、150 mM NaCl、0.1 mM EDTA、0.01% Brij35、1 mM DTT之檢定緩衝液中進行。

向每個測試孔中添加緩衝液之等分試樣、於10% DMSO中之2 μ l測試化合物、4 μ l 6.25 nM之TSD FP探針、4 μ l 12.5 nM經純化HSP90 α 蛋白質。關於陽性對照組，使用1 M格爾德黴素(GM)來替代測試化合物(GM為已知結合至HSP90之N末端ATP結合口袋之天然苯醌安沙黴素且抑制ATP結合及ATP依賴性伴隨蛋白活性)。關於陰性對照，未添加抑制劑。將檢定混合物在室溫下培育60 min及隔夜(960 min)。檢定混合物(60 min及隔夜培育)之螢光強度係使用Analyst HT(Molecular Devices)以485 nm之激發波長及535 nm之發射波長獲得。

d. IC₅₀值之計算

IC₅₀值可藉由將化合物濃度及FP信號與標準IC₅₀方程式進行非線性曲線擬合而獲得。參見J. Kim 等人，「Development of a Fluorescence Polarization Assay for the Molecular Chaperone Hsp90」J. Biomolecular Screening 2004 9(5)。

HSP90於給定化合物濃度下之抑制百分比係定義為：

$$100\% \times [1 - (\text{FP化合物} / \text{FP空白})],$$

其中FP化合物為在給定測試化合物濃度下所觀測之極化螢光且FP空白為僅在媒劑存在下所觀測之極化螢光。

測試化合物之pIC₅₀值(產生50%抑制之化合物之莫耳濃度的負對數)係藉由以下抑制百分比對化合物濃度的方程

式之非線性最小平方曲線擬合來計算：

$$\text{抑制百分比} = 100\% / (1 + (10 - \text{pIC}_{50} / 10 \log[I]))$$

測試化合物之50%抑制濃度(IC_{50})係藉由使10加上負 pIC_{50} ($10 - \text{pIC}_{50}$)來計算。

作為參考，檢定已知之HSP90抑制劑，即格爾德黴素(GM)及17烯丙基胺基，17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)，且結果概述於表1中。應注意，此兩種抑制劑展示HSP90結合之時間依賴性行為，此在本發明之小分子抑制劑中並不常見。

表 1. 已知HSP90抑制劑之 IC_{50} 值

標準化合物	在1小時培育後之 IC_{50} (nM)	在隔夜培育後之 IC_{50} (nM)
格爾德黴素	90	10
17-AAG	400	110

2. 細胞活力檢定

根據供應商(American Type Culture Collection, Rockville, MD 或 Human Science Research Resources Bank, Osaka, Japan)來維持BT-474、HT-29、K-562及MKN-45腫瘤細胞株。將細胞以每孔5,000-25,000個細胞接種於96孔組織培養微盤中且培養24小時，接著添加化合物或DMSO(二甲亞砜)媒劑。僅以DMSO處理細胞之樣品係用作陰性對照且以17-AAG處理細胞之樣品係用作陽性對照。在72小時測試化合物治療之後，由代謝活性細胞轉化四唑鎢鹽MTS(Promega, Madison, WI)係經由使用Spectramax微盤讀

取器(Molecular Devices, San Diego, CA)量測OD_{490 nm}來確定。為產生濃度-反應曲線，雙重複使用一系列連續化合物稀釋來處理細胞(最終DMSO濃度為0.5%)。每孔中活細胞之百分比係藉由校正背景值且相對經DMSO治療之細胞標準化來確定。細胞活力抑制之EC₅₀值係使用XLfit4 Microsoft Excel曲線擬合軟體來計算。

3. HSP70 β 誘導檢定

HSP70 β / β 半乳糖苷酶報導載體係購自 Stressgen Bioreagents Corporation(Victoria, BC Canada)。根據由 Stressgen提供之實驗方案，使用基於脂質之轉染試劑 HeLaMONSTER (Mirus Bio Corporation, Madison, WI)，，將此載體瞬間轉殖至每10 cm²培養皿2百萬個海拉細胞中。隨後，將細胞以20,000個細胞/孔塗於96孔培養盤中且在24小時恢復之後，給與測試化合物達10小時。為產生濃度-反應曲線，雙重複使用一系列連續化合物稀釋來處理細胞(最終DMSO濃度為0.5%)。為量測 β 半乳糖苷酶活性，使用 Galacto-Star 系統(Applied Biosystems, Bedford, MA)來製備溶菌液。在 EnVision盤式讀取器(Perkin Elmer, Turku, Finland)上讀取總的非紅外發光。HSP70 β / β 半乳糖苷酶誘導之EC₅₀值係使用 XLfit4 Microsoft Excel曲線擬合軟體來計算。僅以DMSO處理細胞之樣品係用作陰性對照，且17-AAG之樣品係用作陽性對照。

4. HSP90客戶蛋白HER-2之西方墨點法

將1百萬個SKOV3細胞(American Type Culture Collection,

Rockville, MD) 接種於 35 mm² 孔中含有 10% 胎牛血清之 McCoy's 5A 培養基中。接種之後 24 小時，以 2.5 倍稀釋於 DMSO(最終 DMSO 濃度為 0.5%) 中之化合物處理細胞。在 16 小時測試化合物培育之後，整體細胞裂解液藉由使細胞溶解於 62.5 mM Tris-HCl(pH 7)、1% SDS、10% 甘油中來製備全細胞溶菌液。藉由 SDS-PAGE 分解蛋白質且將其轉移至 PVDF 薄膜上。用適當一次抗體探測薄膜，接著與二次 IRDye 680- 或 800CW 接合抗體一起培育(Li-Cor, Lincoln, NE)。使用單株抗體來分析 HER-2/ERBB2(Cell Signaling Technologies, Danvers, MA)。亦使用小鼠單株抗體來分析總 HSP70 含量(Stressgen, Ann Arbor, MI)。PCNA 係用作蛋白質裝載之對照且藉由單株抗體來偵測(Calbiochem, San Diego, CA)。在 Odyssey(Li-Cor, Lincoln, NE) 上掃描墨點且使用 Li-Cor 軟體來量化對應於 PCNA、HER-2/ERBB2 之信號。總的 HER-2/ERBB2 蛋白質 EC₅₀ 之減少係使用 XLfit4 Microsoft Excel 曲線擬合軟體對總的 HER-2/ERBB2 信號相對於 PCNA 蛋白質信號之比率進行而獲得。

實例 B. 本發明化合物之活體外 HSP90 結合親和力

本發明化合物對 HSP90 之酶活性係使用揭示於實例 A-1 之方法來確定。本發明化合物為 HSP90 之抑制劑；例示化合物之 IC₅₀ 值通常低於 1 μM，且更通常低於 100 nM。IC₅₀ 值係於表 2。

表 2：例示化合物對 HSP90 之 IC₅₀

化合物編號	結合親和力
	IC ₅₀ (nM)
33	4
35	13
37	6
40	10
45	10
58	5
59	8
61	3
65	10
75	10
78	4
79	6
83	8
85	4
95	8
98	13
101	8

【圖式簡單說明】

圖 1 說明本申請案中所提及之 SEQ ID NO: 1 及 SEQ ID NO: 2。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： **981 03 33 3**

C07D 487/04 (2006.01)

※ 申請日： 98.2.2

※IPC 分類： **A61K** 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

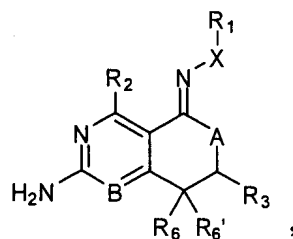
A61P 35/00 (2006.01)

HSP90抑制劑

HSP90 INHIBITORS

二、中文發明摘要：

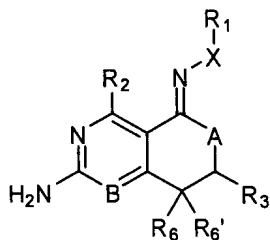
本發明係關於HSP90抑制化合物，該等化合物係由下式組成：



其中變數係如本文中所定義。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製造物件；適用於製造該等化合物之方法及中間物；及使用該等化合物之方法。

三、英文發明摘要：

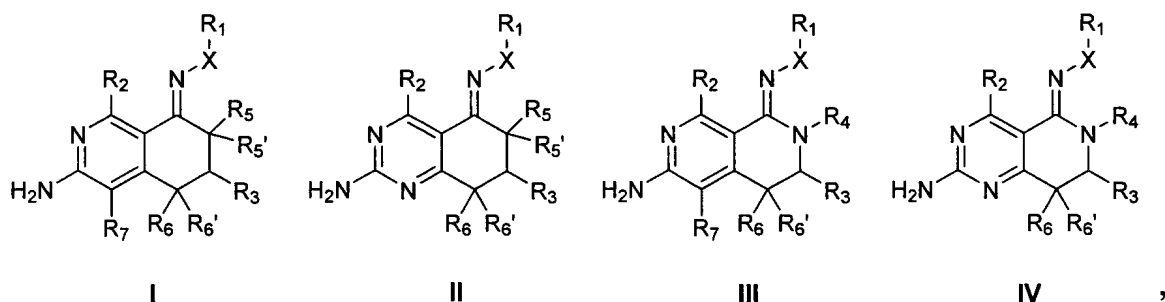
The invention relates to HSP90 inhibiting compounds consisting of the formula:



wherein the variables are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds; methods and intermediates useful for making the compounds; and methods of using said compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有由下列各式組成之群中選出的式之化合物：



或其互變異構物、立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，
其中

X為O、NR₈或CR₉R₉'；

R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、烷氧基(C₁₋₁₀)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、羰胺基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、羥基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基(C₁₋₁₀)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₂係由氫、鹵基、氰基、硫基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)

烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₃係由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)烯基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₅)環烷基、雜(C₁₋₁₄)環烷基、(C₉₋₁₂)雙

環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₅)芳基、雜(C₁₋₁₄)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；

R₄係由氫、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₅及R₅係各自獨立地由氫、氫基、羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳

基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R₆及R_{6'}係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，其限制條件在於當A為CR₅R_{5'}時，R_{6'}不存在；

R₇係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氧雜烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

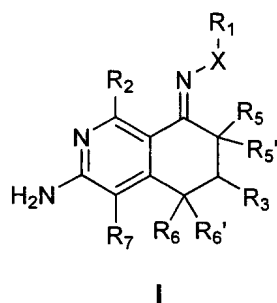
R₈係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)

芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；且

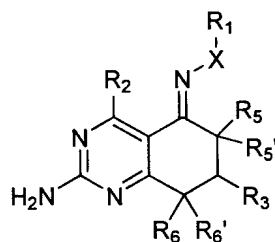
R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

其限制條件在於對式II而言，當X為O時，R₁為經至少兩個羥基取代之(C₁₋₆)烷基。

2. 如請求項1之化合物，其由下式組成：

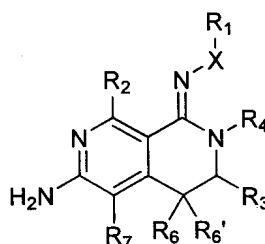


3. 如請求項1之化合物，其由下式組成：



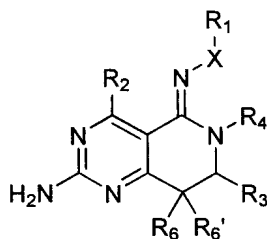
II。

4. 如請求項1之化合物，其由下式組成：



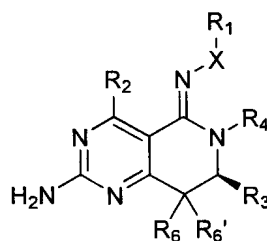
III。

5. 如請求項1之化合物，其由下式組成：



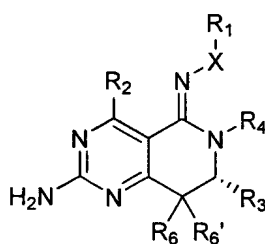
IV。

6. 如請求項5之化合物，其由下式組成：



IVa。

7. 如請求項5之化合物，其由下式組成：



IVb。

8. 如請求項1~7中任一項之化合物，其中X為O。
9. 如請求項1~7中任一項之化合物，其中X為NR₈，
其中

R₈係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

10. 如請求項9之化合物，其中R₈係由氫、羥基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷基、胺基(C₁₋₃)烷基及烷氧基(C₁₋₃)烷基所組成之群中選出。

11. 如請求項9之化合物，其中R₈為氫。

12. 如請求項1~7中任一項之化合物，其中X為CR₉R_{9'}，
其中

R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氧雜烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜

(C₁₋₁₀)芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

13. 如請求項12之化合物，其中R₉及R_{9'}係各自獨立地由氫、羥基、鹵基、(C₁₋₃)烷基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、胺基、芳基及雜芳基所組成之群中選出。
14. 請求項12之化合物，其中R₉及R_{9'}中之至少一者為氫。
15. 如請求項12之化合物，其中R₉及R_{9'}均為氫。
16. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中R₁係由氫、羰基、羥基羰基、氧羰基、胺基羰基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₆)烷基、鹵基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₆)烷基、羥基(C₁₋₆)烷基、烷氧基(C₁₋₆)烷基、胺基(C₁₋₆)烷基、亞胺基(C₁₋₆)烷基、羰基(C₁₋₆)烷基、磺醯基(C₁₋₆)烷基、亞磺醯基(C₁₋₆)烷基、羰胺基(C₁₋₆)烷基、硫羰基(C₁₋₆)烷基、羥基羰基(C₁₋₆)烷基、胺基羰基(C₁₋₆)烷基、胺基磺醯基(C₁₋₆)烷基、磺醯胺基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷基磺醯胺基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₆)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₃₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基(C₁₋₆)烷基及雜(C₁₋₅)芳基(C₁₋₆)烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
17. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中R₁為-L-R₄₅，
其中

L不存在或為1-5個原子之連接子，其中該等原子係各自獨立地由C、N、O及S組成之群中選出，且各自獨立地未經取代或經1-2個獨立地由羥基、側氧基、(C₁₋₃)烷基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷基磺醯基、(C₁₋₃)烷氧基、

乙醯胺基、甲烷磺醯胺基、胺基及(C₁₋₃)烷基胺基所組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或經取代；且

R₄₅係獨立地由氫、羥基、鹵基、(C₁₋₃)烷基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、胺基、(C₄₋₆)芳基、雜(C₁₋₅)芳基、(C₃₋₆)環烷基及雜(C₃₋₅)環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代。

18. 如請求項17之化合物，其中L不存在。

19. 如請求項17之化合物，其中L為(-CR₄₆R₄₇-)_n，

其中

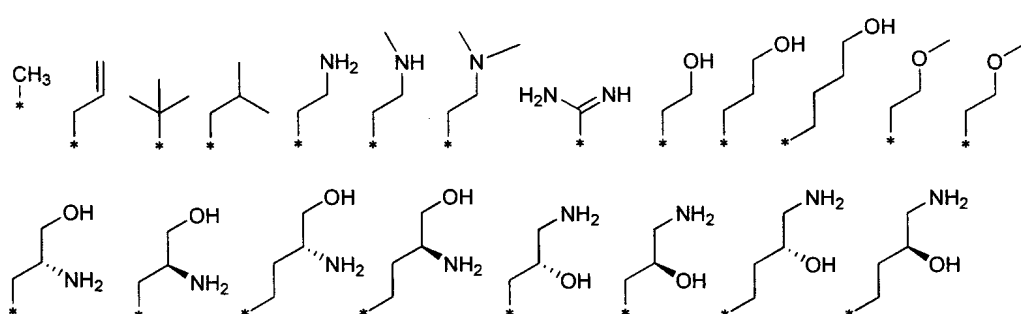
n為1、2、3、4或5；

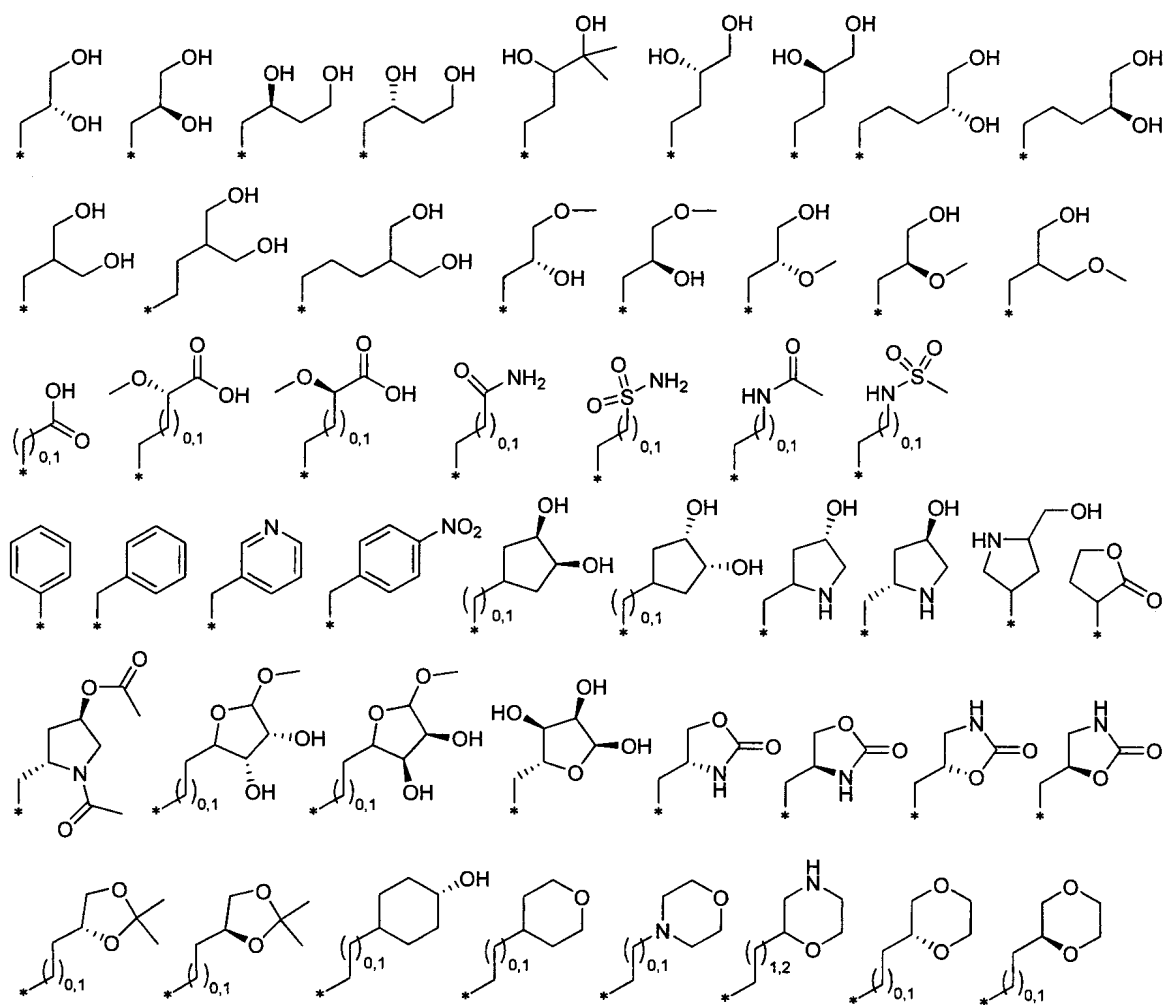
R₄₆及R₄₇係各自獨立地由氫、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、側氧基、羧基、氧羧基、胺基羧基、胺基、亞胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羧基(C₁₋₁₀)烷基、硫羧基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、芳基及雜芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

20. 如請求項19之化合物，其中L為(-CR₄₆R₄₇-)₅。

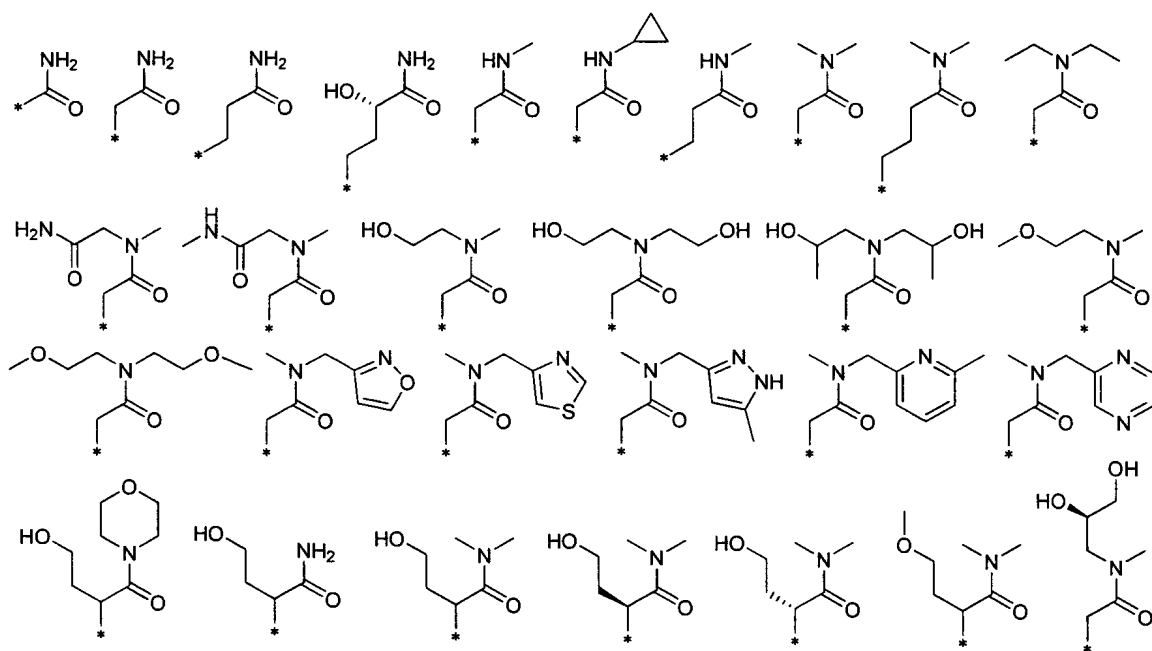
21. 如請求項19之化合物，其中L為(-CR₄₆R₄₇-)₄。

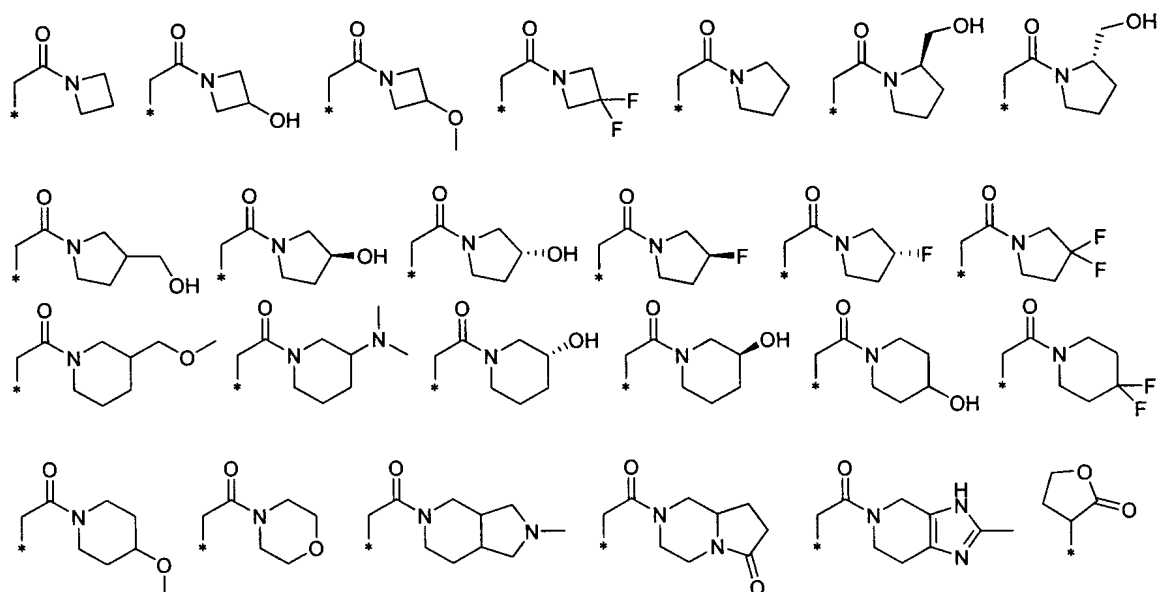
22. 如請求項19之化合物，其中L為 $(-\text{CR}_{46}\text{R}_{47}-)_3$ 。
23. 如請求項19之化合物，其中L為 $(-\text{CR}_{46}\text{R}_{47}-)_2$ 。
24. 如請求項19之化合物，其中L為 $-\text{CR}_{46}\text{R}_{47}-$ 。
25. 如請求項19~24中任一項之化合物，其中 R_{46} 或 R_{47} 係各自獨立地由氫、羥基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、側氧基、胺基、亞胺基、 (C_{4-6}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{1-5}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、雜 (C_{1-6}) 環烷基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-6}) 芳基、雜 (C_{1-5}) 芳基、 (C_{3-6}) 環烷基及雜 (C_{1-6}) 環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
26. 如請求項19~24中任一項之化合物，其中L之 R_{46} 及 R_{47} 中的至少一者係由羥基、羥基 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、胺基及胺基羰基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
27. 如請求項19~24中任一項之化合物，其中對該L之 $(-\text{CR}_{46}\text{R}_{47}-)$ 的每一者而言， R_{46} 及 R_{47} 中之至少一者為氫。
28. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 係由氫及下列基團所組成之群中選出者：



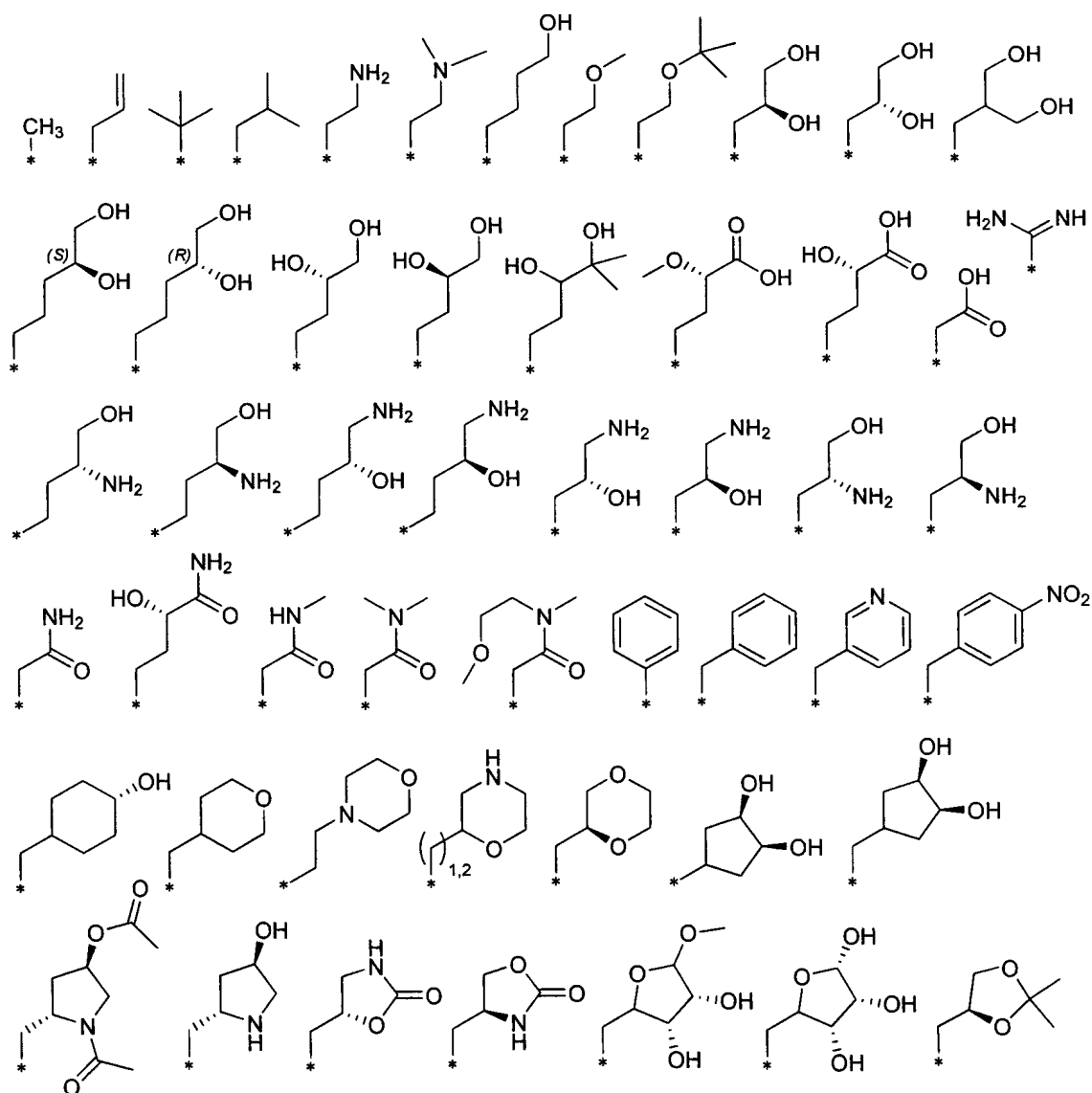


29. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中R₁係由氫及下列基團所組成之群中選出者：

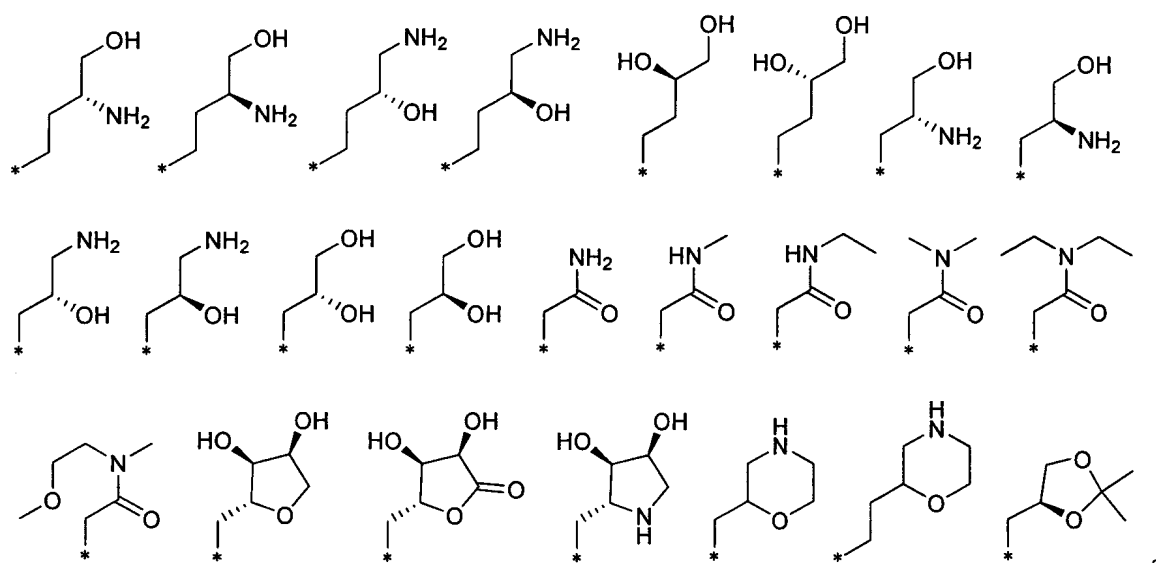




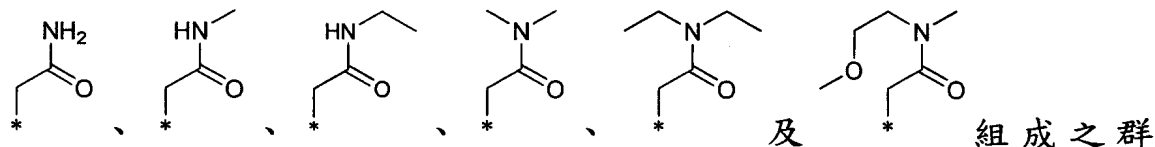
30. 如請求項1-15中任一項之化合物，其中R₁係由下列基團所組成之群中選出者：



31. 如請求項1-15中任一項之化合物，其中 R_1 係由下列基團所組成之群中選出者：



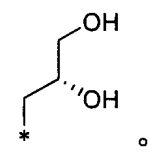
32. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 係由氫、



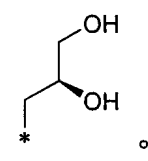
中選出。

33. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 為氫。

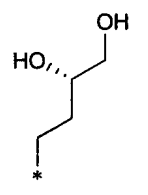
34. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 為



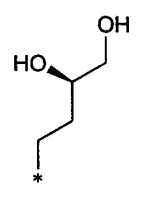
35. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 為



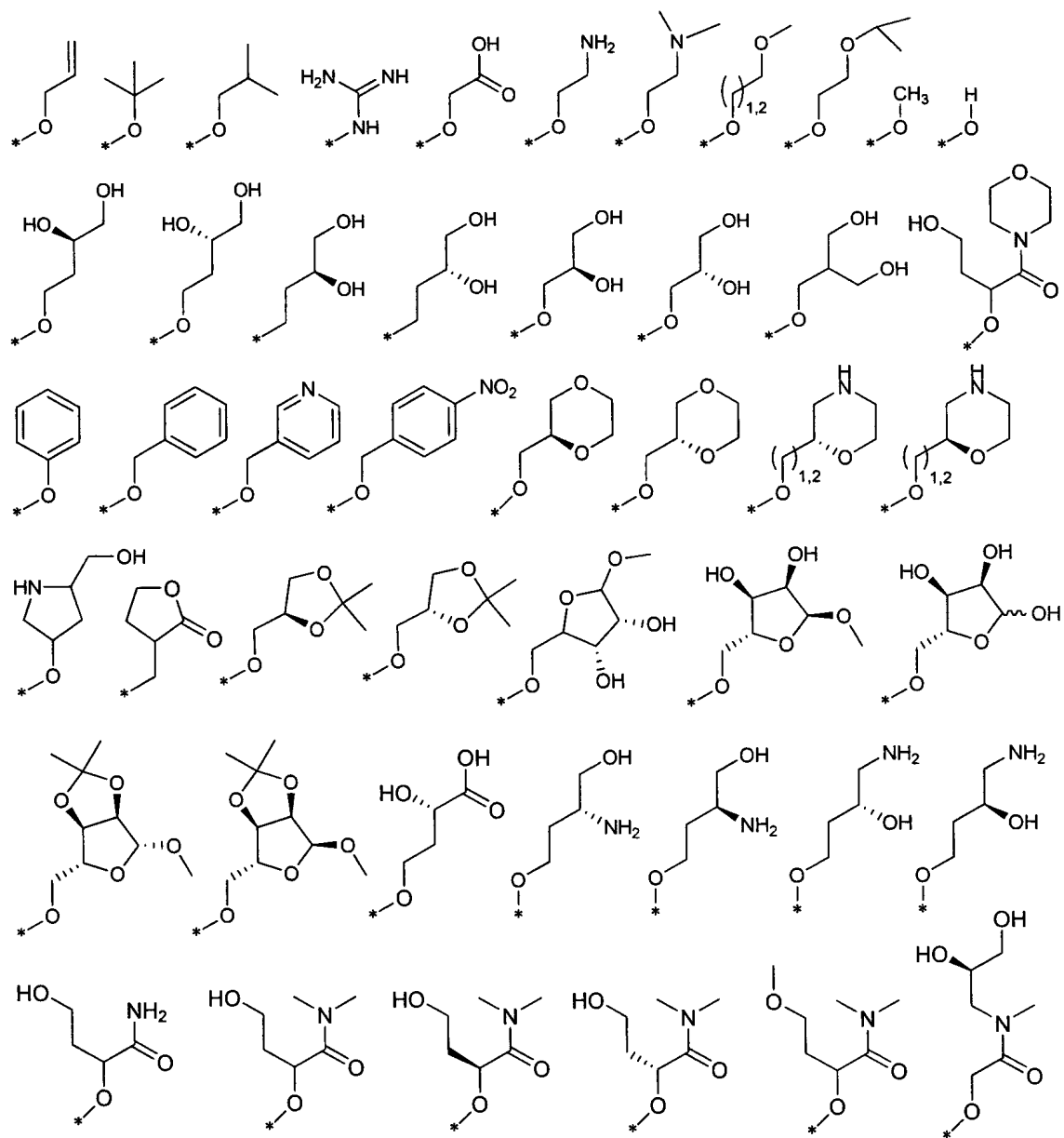
36. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 為



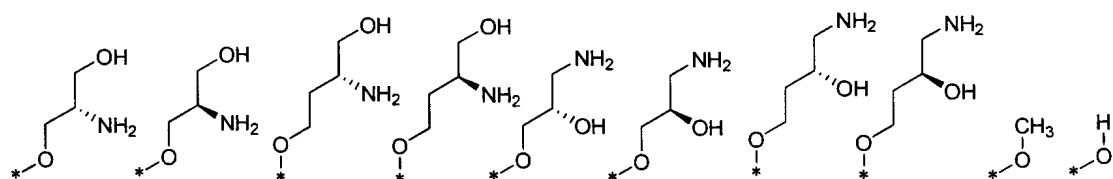
37. 如請求項1~15中任一項之化合物，其中 R_1 為

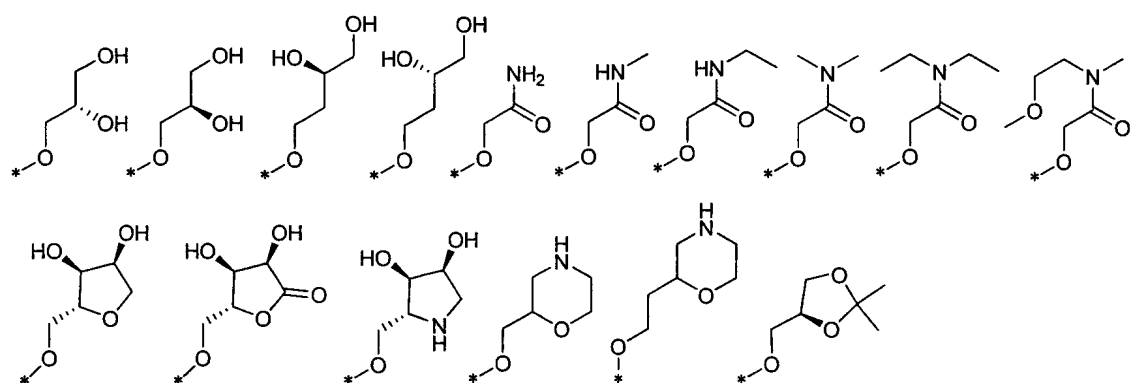


38. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁係由下列基團所組成之群中選出者：

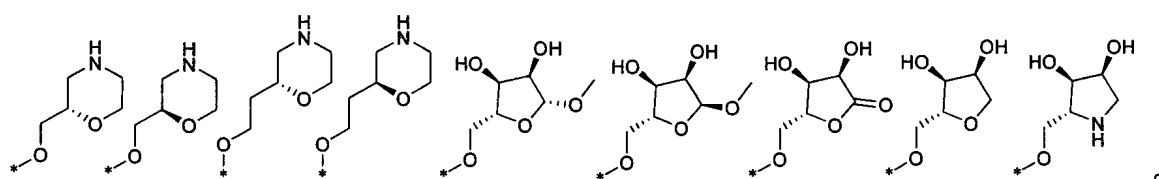


39. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁係由下列基團所組成之群中選出者：

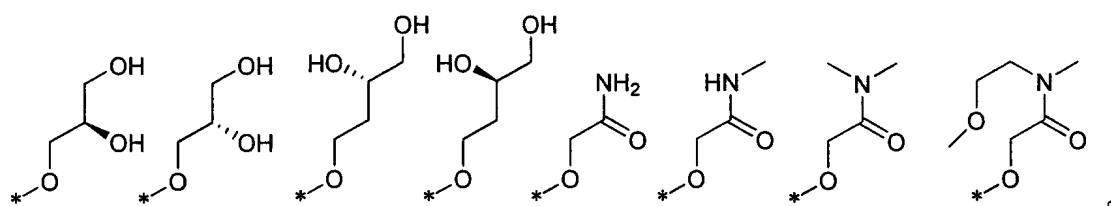




40. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁係由下列基團所組成之群中選出者：

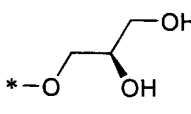


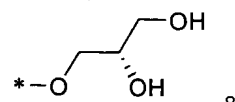
41. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁係由羥基、甲氧基、及下列基團所組成之群中選出者：

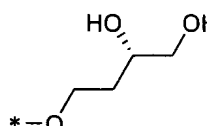


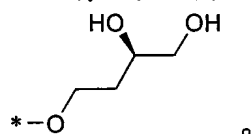
42. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁為-OH。

43. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁為-OCH₃。

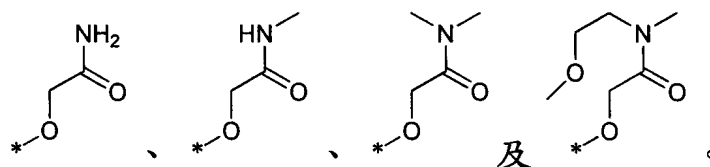
44. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁為  或



45. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁為  或



46. 如請求項8之化合物，其中-X-R₁係由下列基團所組成之群中選出者：

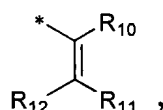


47. 如請求項1~46中任一項之化合物，其中R₂係由氫、羥基、鹵基、氰基、硫醇、(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₆)烷基硫醇、(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₆)烷基、芳基(C₁₋₆)烷基、雜芳基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、雜(C₁₋₅)環烷基(C₁₋₆)烷基、(C₄₋₆)芳基、(C₁₋₅)雜芳基、(C₁₋₆)環烷基及雜(C₁₋₅)環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
48. 如請求項1~46中任一項之化合物，其中R₂係由氫、(C₁₋₆)烷基、鹵基(C₁₋₆)烷基、氮雜(C₁₋₆)烷基及(C₁₋₆)氧雜烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
49. 如請求項1~46中任一項之化合物，其中R₂為氫。
50. 如請求項1~46中任一項之化合物，其中R₂為甲基。
51. 如請求項1及4~50中任一項之化合物，其中R₄係由氫、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、羥基(C₁₋₆)烷基、胺基(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₃₋₇)環烷基、(C₅₋₇)環烯基及雜(C₃₋₁₂)環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

52. 如請求項1及4~50中任一項之化合物，其中 R_4 係由氫、甲基、乙基、烯丙基、3-甲基丁基、異丁基、2-羥基乙基、3-胺基丙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、(2-甲基-2-嗎啉-4-基)丙基、吡啶-4-基甲基、四氫吡喃-4-基甲基、苄基、2,4-二甲氧基-苄基、3-氯-苄基、2-氯-苄基、2-氟-苄基、4-氟-苄基、3-三氟甲基-苄基、吡啶-2-基及 $-(CH_2)_3NHC(O)O-C(CH_3)_3$ 所組成之群中選出。
53. 如請求項1及4~50中任一項之化合物，其中 R_4 為氫。
54. 如請求項1~3及8~50中任一項之化合物，其中 R_5 及 R_5 係各自獨立地由氫、鹵基、氰基、羰基、胺基羰基、磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基及羰基 (C_{1-10}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。
55. 如請求項1~3及8~50中任一項之化合物，其中 R_5 及 R_5 係各自獨立地由氫、鹵素、 (C_{1-6}) 烷基、 $-OR_{42}$ 、 $-SR_{42}$ 、 $-N(R_{42})_2$ 、 $-OC(O)R_{42}$ 、 $-NR_{42}C(O)R_{42}$ 及 $-N(R_{42})S(O)_2R_{42}$ 所組成之群中選出，其中 R_{42} 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{5-7}) 環烯基、芳基、雜芳基及 (C_{3-7}) 雜環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
56. 如請求項1~3及8~50中任一項之化合物，其中 R_5 及 R_5 均為氫。
57. 如請求項1~56中任一項之化合物，其中 R_6 及 R_6 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-10}) 烷基及雜 (C_{1-10}) 烷基所組

成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代。

58. 如請求項1~56中任一項之化合物，其中 R_6 及 R_6 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、 $-OR_{43}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-N(R_{43})_2$ 、 $-OC(O)R_{43}$ 、 $-NR_{43}C(O)R_{43}$ 及 $-N(R_{43})S(O)_2R_{43}$ 所組成之群中選出，其中 R_{43} 係由氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{5-7}) 環烯基、芳基、雜芳基及 (C_{3-7}) 雜環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
59. 如請求項1~56中任一項之化合物，其中 R_6 及 R_6 係各自獨立地由氫、鹵素、未經取代或經取代 (C_{1-6}) 烷基所組成之群中選出。
60. 如請求項1~56中任一項之化合物，其中 R_6 及 R_6 均為氫。
61. 如請求項1、2、4及8~60中任一項之化合物，其中 R_7 係由氫、氰基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 烷氧基及 (C_{1-10}) 烷氧基 (C_{1-10}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
62. 如請求項1、2、4及8~60中任一項之化合物，其中 R_7 為氫。
63. 如請求項1~7中任一項之化合物，其中 R_3 具有下式：



其中

R_{10} 及 R_{11} 係各自獨立地由氫、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10})

烷基、羥基(C_{1-10})烷基、磺醯基(C_{1-10})烷基、亞磺醯基(C_{1-10})烷基、雜(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基(C_{1-5})烷基、雜(C_{3-12})環烷基(C_{1-10})烷基、芳基(C_{1-10})烷基、雜(C_{1-10})芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})雙環芳基(C_{1-5})烷基、雜(C_{8-12})雙環芳基(C_{1-5})烷基、雜(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基、雜(C_{3-12})環烷基、(C_{9-12})雙環烷基、雜(C_{3-12})雙環烷基、(C_{4-12})芳基、雜(C_{1-10})芳基、(C_{9-12})雙環芳基及雜(C_{4-12})雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或 R_{10} 及 R_{11} 合起來形成環C，該環係由單環、雙環、飽和環、不飽和環、芳環、碳環及雜環所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個獨立地由羥基、硝基、鹵基、氰基、硫基、氧基、羰氧基、(C_{1-10})烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C_{1-10})烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C_{1-10})烷基、鹵基(C_{1-10})烷基、羥基(C_{1-10})烷基、羰基(C_{1-10})烷基、硫羰基(C_{1-10})烷基、磺醯基(C_{1-10})烷基、亞磺醯基(C_{1-10})烷基、雜(C_{1-10})烷基、亞胺基(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基(C_{1-5})烷基、雜(C_{3-12})環烷基(C_{1-10})烷基、芳基(C_{1-10})烷基、雜(C_{1-10})芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})雙環芳基(C_{1-5})烷基、雜(C_{8-12})雙環芳基(C_{1-5})烷基、雜(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基、雜(C_{3-12})環烷基、(C_{9-12})雙環烷基、雜(C_{3-12})雙環烷基、(C_{4-12})芳基、雜(C_{1-10})芳基、(C_{9-12})雙環芳基及雜(C_{4-12})雙環芳基所組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者經取代或未經取代；且

R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1-3 個獨立地由羥基、鹵基、硝基、氰基、硫基、烷硫基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 鹵烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、胺基、鹽胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺鹽胺基、胺基磺鹽基、亞胺基、烷氧基烷基、烷氧羰基烷基、芳氧基烷基、雜芳基烷基、磺鹽基、亞磺鹽基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或經取代；或 R_{12} 上之該 1-3 個取代基中的一者及該環 C 上之該 1-3 個取代基中的一者合起來形成六或七員飽和環、不飽和環或芳環，該環未經取代或經 1-4 個取代基取代。

64. 如請求項 63 之化合物，其中 R_{10} 係由氫、鹵基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、

(C₁₋₁₀)側氧基烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

65. 如請求項63之化合物，其中R₁₀係由氫、鹵基、未經取代或經取代(C₁₋₁₀)烷基及未經取代或經取代雜(C₁₋₁₀)烷基所組成之群中選出。

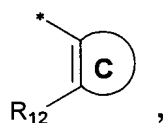
66. 如請求項63之化合物，其中R₁₀係由氫、鹵基、未經取代或經取代(C₁₋₆)烷基所組成之群中選出。

67. 如請求項63~66中任一項之化合物，其中R₁₁係由氫、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)側氧基烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

68. 如請求項63~66中任一項之化合物，其中R₁₁係由氫、鹵基、未經取代或經取代(C₁₋₁₀)烷基及未經取代或經取代雜(C₁₋₁₀)烷基所組成之群中選出。

69. 如請求項63~66中任一項之化合物，其中R₁₁為甲基。

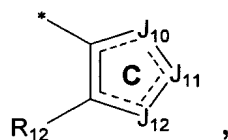
70. 如請求項63之化合物，其中R₁₀及R₁₁合起來形成環C，且R₃具有下式：



其中

環C係由(C₄₋₁₂)芳基、(C₁₋₁₁)雜芳基、(C₃₋₁₂)環烷基及雜(C₁₋₁₁)環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經該1~3個取代基取代。

71. 如請求項70之化合物，其中環C係由吡咯基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吡基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、噻二唑、呋喃基、噻吩基、異噻吩基、異噻唑基、噻唑基、噻吩基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、噻吩基、環己基、環戊基、環己烯基及環戊烯基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經該1~3個取代基取代，該1~3個取代基係由鹵基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵烷基及鹵烷氧基所組成之群中選出。
72. 如請求項70之化合物，其中環C係由(C₄₋₆)芳基或(C₁₋₅)雜芳基組成之群中選出，其中每一者未經取代或經該1~3個取代基取代，該1-3個取代基係由鹵基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵烷基及鹵烷氧基所組成之群中選出。
73. 如請求項72之化合物，其中環C係由苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、噻吩基及噻吩基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經該1~3個取代基取代。
74. 如請求項70~73中任一項之化合物，其中環C上之該1-3個取代基中的至少一者係由氟基、甲基及甲氧基所組成之群中選出。
75. 如請求項70之化合物，其中R₃具有下式：



其中

J_{10} 係由 O、S、 NR_{26} 及 $CR_{27}R_{27'}$ 所組成之群中選出；

J_{11} 係由 O、S、 NR_{28} 及 $CR_{29}R_{29'}$ 所組成之群中選出；且

J_{12} 係由 O、S、 NR_{30} 及 $CR_{31}R_{31'}$ 所組成之群中選出；

其中

R_{26} 、 R_{28} 及 R_{30} 係各自獨立地由氫、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{26} 、 R_{28} 及 R_{30} 各自獨立地不存在，且

R_{27} 、 $R_{27'}$ 、 R_{29} 、 $R_{29'}$ 、 R_{31} 及 $R_{31'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、

羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時，R₂₇、R₂₉、R₃₁各自獨立地不存在。

76. 如請求項75之化合物，其中：

R₂₆、R₂₈及R₃₀係各自獨立地由氫、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、氮雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基及雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時，R₂₆、R₂₈及R₃₀各自獨立地不存在；且

R_{27} 、 $R_{27'}$ 、 R_{29} 、 $R_{29'}$ 、 R_{31} 及 $R_{31'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{27'}$ 、 $R_{29'}$ 、 $R_{31'}$ 各自獨立地不存在。

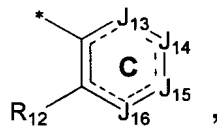
77. 如請求項75之化合物，其中：

R_{26} 、 R_{28} 及 R_{30} 係各自獨立地由氫、 (C_{1-6}) 烷基胺基、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、羰基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{26} 、 R_{28} 及 R_{30} 各自獨立地不存在；且

R_{27} 、 $R_{27'}$ 、 R_{29} 、 $R_{29'}$ 、 R_{31} 及 $R_{31'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基、羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 氧雜烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{27'}$ 、 $R_{29'}$ 、 $R_{31'}$ 各自獨立地不存

在。

78. 如請求項70之化合物，其中 R_3 具有下式：



其中

J_{13} 係由O、S、 NR_{32} 及 $CR_{33}R_{33'}$ 所組成之群中選出，

J_{14} 係由O、S、 NR_{34} 及 $CR_{35}R_{35'}$ 所組成之群中選出，

J_{15} 係由O、S、 NR_{36} 及 $CR_{37}R_{37'}$ 所組成之群中選出，

J_{16} 係由O、S、 NR_{38} 及 $CR_{39}R_{39'}$ 所組成之群中選出，

其中

R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地由氫、氧基、羥基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 各自獨立地不存在，且

R_{33} 、 $R_{33'}$ 、 R_{35} 、 $R_{35'}$ 、 R_{37} 、 $R_{37'}$ 、 R_{38} 及 $R_{38'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{33'}$ 、 $R_{35'}$ 、 $R_{37'}$ 及 $R_{39'}$ 各自獨立地不存在。

79. 如請求項78之化合物，其中：

R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地由氫、氧基、羥基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及

R_{38} 各自獨立地不存在，且

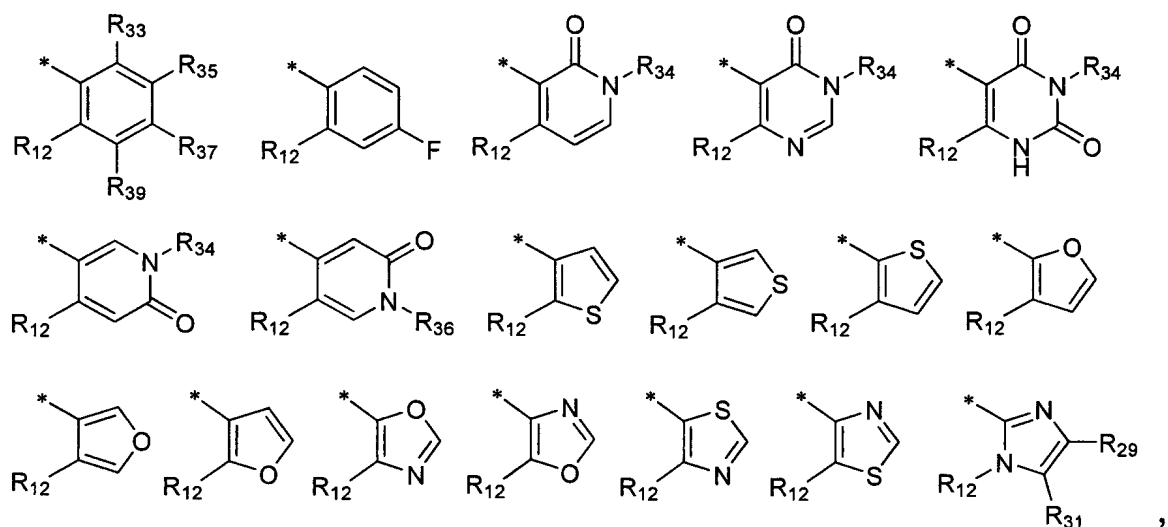
R_{33} 、 $R_{33'}$ 、 R_{35} 、 $R_{35'}$ 、 R_{37} 、 $R_{37'}$ 、 R_{39} 及 $R_{39'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基及雜 (C_{1-10}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{33'}$ 、 $R_{35'}$ 、 $R_{37'}$ 及 $R_{39'}$ 各自獨立地不存在。

80. 如請求項78之化合物，其中：

R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 係各自獨立地由氫、氧基、羥基、 (C_{1-6}) 烷基胺基、 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 及 R_{38} 各自獨立地不存在，且

R_{33} 、 $R_{33'}$ 、 R_{35} 、 $R_{35'}$ 、 R_{37} 、 $R_{37'}$ 、 R_{39} 及 $R_{39'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-6}) 烷基胺基、 (C_{1-6}) 烷基、羥基 (C_{1-6}) 烷基、羰基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 氧雜烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代，或當所結合之碳原子形成雙鍵之部分時， $R_{33'}$ 、 $R_{35'}$ 、 $R_{37'}$ 及 $R_{39'}$ 各自獨立地不存在。

81. 如請求項70之化合物，其中 R_3 係由下列各式組成之群中選出：



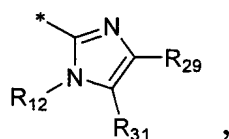
其中

R_{29} 及 R_{31} 係各自獨立地由氫、鹵基、氰基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基及雜 (C_{1-10}) 烷基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 及 R_{39} 係各自獨立地由氫、鹵基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 烷基所組成之群中選出；且

R_{34} 及 R_{36} 係各自獨立地由烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基所組成之群中選出。

82. 如請求項81之化合物，其中 R_3 具有下式：



其中

R_{29} 及 R_{31} 係各自獨立地由氫、鹵素、氰基、硝基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、胺基或經取代胺基、芳

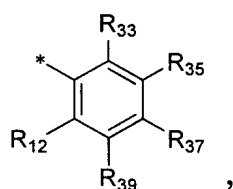
基、雜芳基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{5-7}) 環烯基、 (C_{3-7}) 雜環烷基、 $-OR_{40}$ 、 $-SR_{40}$ 、 $-C(O)R_{40}$ 、 $-C(O)OR_{40}$ 、 $-C(O)N(R_{40})_2$ 、 $-S(O)R_{40}$ 、 $-S(O)_2R_{40}$ 、 $-S(O)_2N(R_{40})_2$ 、 $-OC(O)R_{40}$ 、 $-NR_{40}C(O)R_{40}$ 及 $-N(R_{40})S(O)_2R_{40}$ 所組成之群中選出；

其中

R_{40} 係由甲基、乙基、異丙基、環戊基、環己基、未經取代或經取代苯基、未經取代或經取代噻唑基、未經取代或經取代吡啶基、未經取代或經取代吡嗪基及未經取代或經取代嘧啶基、2-胺基乙基、2-哌啶基乙基、2-吡哌啶基乙基、2-嗎啉基乙基及2-吡(N-甲基哌啶基)乙基所組成之群中選出。

83. 如請求項82之化合物，其中 R_{40} 係由甲基、乙基、異丙基、環戊基及2-胺基乙基所組成之群中選出。

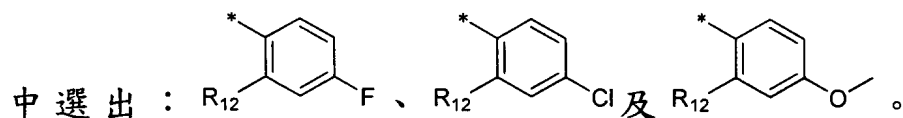
84. 如請求項81之化合物，其中環C具有下式：



其中

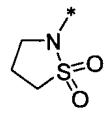
R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 及 R_{39} 係各自獨立地由氫、烷基、烷氧基、鹵基、未經取代或經取代芳基及經取代雜芳基所組成之群中選出。

85. 如請求項81之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成之群



86. 如請求項 63~85 中任一項之化合物，其中 R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1-3 個取代基取代。
87. 如請求項 63~85 中任一項之化合物，其中 R_{12} 係由呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、三唑基、異呋唑基、呋二唑基、噻二唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、嘌呤基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮及嘧啶酮所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1~3 個取代基取代。
88. 如請求項 86 或 87 之化合物，其中 R_{12} 上之 1~3 個取代基係各自獨立地由鹵基、氰基、氧基、側氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、胺基、鹽胺基、磺鹽基、 (C_{1-6}) 烷基、磺鹽基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。
89. 如請求項 86 或 87 之化合物，其中 R_{12} 上之 1~3 個取代基係各自獨立地由鹵基、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、胺基、乙鹽胺基、羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取

代。

90. 如請求項86或87之化合物，其中 R_{12} 上之1~3個取代基係各自獨立地由氟基、二氟基、氯基、溴基、氰基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、羥基乙基胺基、甲基、乙基、乙炔基、三氟甲基、胺基甲基、甲氧基、乙氧基、二甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、三氟甲氧基、苯氧基、乙醯胺基、乙氧基乙醯胺基、乙醯基、經取代甲氧基羰基、乙氧基胺基羰基、甲烷磺醯胺基、4-三氟甲氧基苯氧基甲基、3-三氟甲氧基苯氧基甲基及  所組成之群中選出。

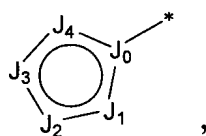
91. 如請求項86或87之化合物，其中 R_{12} 上之1~3個取代基係各自獨立地由氟基、氯基、甲氧基、乙氧基及胺基所組成之群中選出。

92. 如請求項63~85中任一項之化合物，其中 R_{12} 係由(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-2-基、1H-吡啶啞-4-基、1-甲基-1H-吡啶啞-4-基、1-甲基-1H-吡啶啞-4-基、2-(5-甲基-吡啶啞-2-基)-苯基、2,3-二氟-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,6-二甲基-吡啶啞-3-基、2-乙醯胺基苯基、2-胺基羰基苯基、2-胺基-嘧啶啞-5-基、2-氯-4-甲氧基-嘧啶啞-5-基、2-氯-5-氟-吡啶啞-3-基、2-氯-苯基、2-氯-吡啶啞-3-基、2-氯-吡啶啞-4-基、2-二氟-3-甲氧基苯基、2-乙基-苯基、2-乙氧基-噻啞-4-基、2-氯-3-

甲氧基-苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲基-苯基、2-
 氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-氟-
 吡啶-3-基、2-羥基甲基-3-甲氧基苯基、2-羥基甲基苯
 基、2-異喹啉-4-基、2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基、2-甲氧
 基-苯基、2-甲氧基-吡啶-3-基、2-甲氧基-嘧啶-4-基、2-
 甲氧基-噻唑-4-基、2-甲基-苯基、2-甲基-吡啶-3-基、2-
 側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2-苯氧基苯基、2-吡啶-3-
 基、2-嘧啶-5-基、2-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基-苯
 基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲基-異喹啉-4-基、3,6-
 二甲基-吡啶-2-基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基羰基苯基、
 3-溴-苯基、3-氟-吡啶-2-基、3-氟基苯基、3-二甲基胺基
 苯基、3-乙氧基-苯基、3-乙基-4-甲基-苯基、3-乙炔基-
 苯基、3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、3-氟苯基、3-氟-吡啶-
 2-基、3-甲烴磺醯胺基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-甲
 氧基苯基、3-甲氧基-吡啶-2-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-
 b]吡啶-5-基、3-甲基苯基、3-甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲
 氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4,5-二甲氧基-嘧啶-2-基、
 4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基、4-氟-2,5-二甲氧基-苯基、4-氟-
 2-氟-苯基、4-氟-2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-氟-吡啶-3-
 基、4-二氟-2-甲基-苯基、4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基、4-
 乙氧基-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-5-基、4-乙基-1H-吡
 唑-3-基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟
 苯基、4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-3-
 基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-5-基、4-甲基-

苯基、4-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-3-基、4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基、5,6-二甲氧基-吡啶-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、5-胺基-6-乙氧基-吡啶-2-基、5-胺基-6-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氯-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-二甲基胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-噻吩-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-乙醯基-吡啶-2-基、6-氯-吡啶-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-3-基、6-羥基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基胺基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基及6-三氟甲基-吡啶-2-基所組成之群中選出。

93. 如請求項 63~85 中任一項之化合物，其中 R_{12} 為下式之五員芳基或雜芳基：



其中

J_0 係由 N 及 C 所組成之群中選出；

J_1 係由 O、S、N、 NR_{13} 及 CR_{14} 所組成之群中選出；

J_2 係由 O、S、N、 NR_{15} 及 CR_{16} 所組成之群中選出；

J_3 係由 O、S、N、 NR_{17} 及 CR_{18} 所組成之群中選出；

J_4 係由 O、S、N、 NR_{19} 及 CR_{20} 所組成之群中選出；

其中

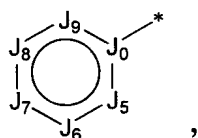
R_{13} 、 R_{15} 、 R_{17} 及 R_{19} 係各自獨立地由氫、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、氮雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取代或未經取代；

R_{14} 、 R_{16} 、 R_{18} 及 R_{20} 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12})

雙環芳基(C_{1-5})烷基、雜(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})環烷基、
雜(C_{3-12})環烷基、(C_{9-12})雙環烷基、雜(C_{3-12})雙環烷
基、(C_{4-12})芳基、雜(C_{1-10})芳基、(C_{9-12})雙環芳基及雜
(C_{4-12})雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者經取
代或未經取代；且

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{19} 及 R_{20} 中之一者可與 R_{11} 合起來形成6
或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或
進一步經1~3個取代基取代，且 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{19} 及 R_{20} 中
之一者可與環上之該1~3個取代基中的一者合起來形
成6或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代
或經1~3個取代基取代。

94. 如請求項63~85中任一項之化合物，其中 R_{12} 為下式之六
員芳基或雜芳基：



其中

J_0 係由N及C所組成之群中選出；

J_5 係由 NR_{21} 、 CR_{21} 及C(O)所組成之群中選出；

J_6 係由 NR_{22} 、 CR_{22} 及C(O)所組成之群中選出；

J_7 係由 NR_{23} 、 CR_{23} 及C(O)所組成之群中選出；

J_8 係由 NR_{24} 、 CR_{24} 及C(O)所組成之群中選出；

J_9 係由 NR_{25} 、 CR_{25} 及C(O)所組成之群中選出；

其中

R_{21} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{24} 、

R_{25} 及 $R_{25'}$ 係各自獨立地由氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、烷硫基、羥基、氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 鹵烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羧氧基、羧基、烷氧羧基、烷氧基胺基羧基、烷基胺基羧基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、羥基 (C_{1-10}) 烷基胺基、 (C_{1-10}) 烷基羧基胺基、磺醯胺基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、磺醯基、胺基磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、羧基 (C_{1-10}) 烷基、烷氧羧基烷基、芳氧羧基烷基、硫羧基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、環烷基磺醯基烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、烷氧羧基烷基、芳氧基烷基、雜芳氧基烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1~4 個取代基取代，且當所結合之氮原子形成雙鍵之部分時， $R_{21'}$ 、 $R_{22'}$ 、 $R_{23'}$ 、 $R_{24'}$ 及 $R_{25'}$ 可獨立地不存在；且

R_{21} 及 R_{25} 中之一者可與 R_{11} 合起來形成 6 或 7 員飽

和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或進一步經1~3個取代基取代；且 R_{21} 及 R_{25} 中之一者可與藉由將 R_{10} 與 R_{11} 合起來所形成之環上的取代基合起來形成6或7員飽和環、不飽和環或芳環，每一環未經取代或進一步經1~3個取代基取代。

95. 如請求項94之化合物，其中：

J_5 為N或 CR_{21} ，其中 R_{21} 為氫或氟基；

J_6 為N或 CR_{22} ，其中 R_{22} 係由氫、羥基、氟基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基所組成之群中選出；

J_7 為N或 CR_{23} ，其中 R_{23} 為氫或氟基；

J_8 為N或 CR_{24} ，其中 R_{24} 為氫或氟基；且

J_9 為N或 CR_{25} ，其中 R_{25} 為氫或氟基。

96. 如請求項95之化合物，其中：

J_5 為N；

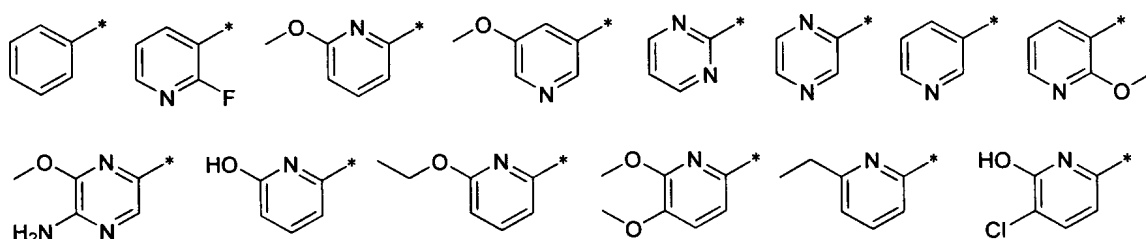
J_6 為N或 $C(OCH_3)$ ；

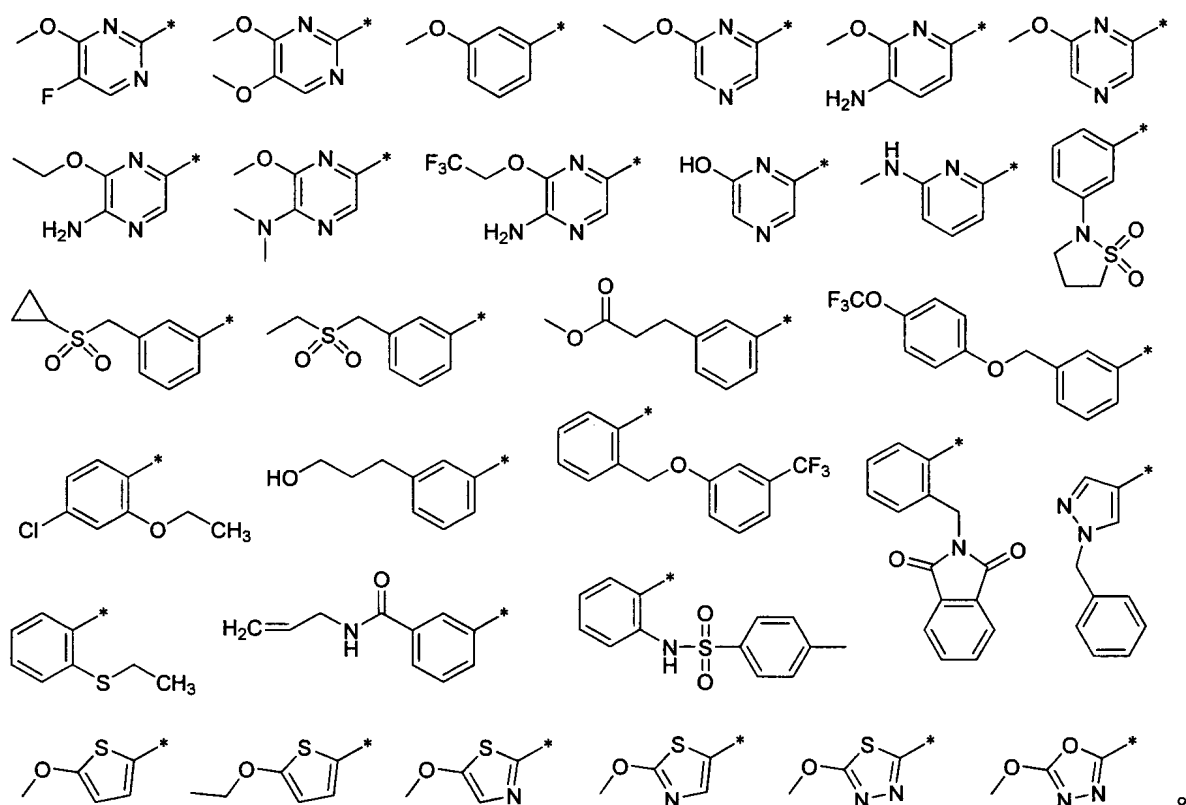
J_7 為CH；

J_8 為CH；且

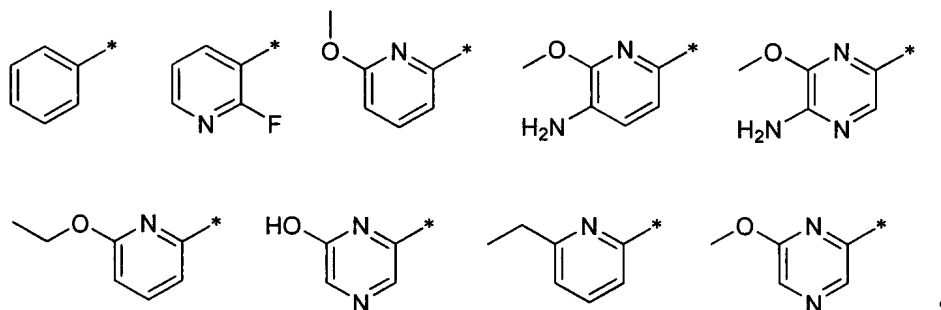
J_9 為N或CH。

97. 如請求項63~85中任一項之化合物，其中 R_{12} 係由下列各式所組成之群中選出：

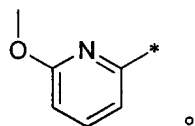




98. 如請求項 63~85 中任一項之化合物，其中 R_{12} 係由下列各式所組成之群中選出：



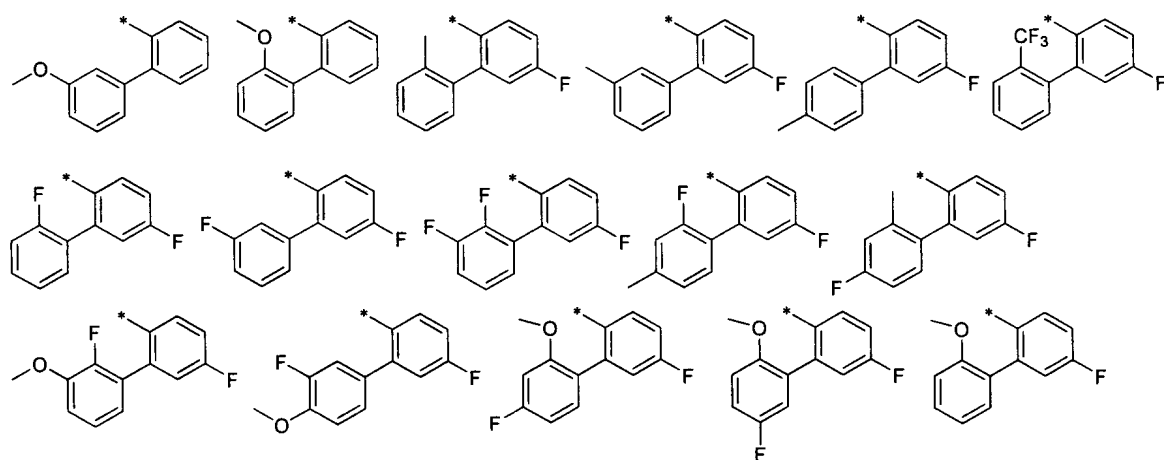
99. 如請求項 63~85 中任一項之化合物，其中 R_{12} 具有式

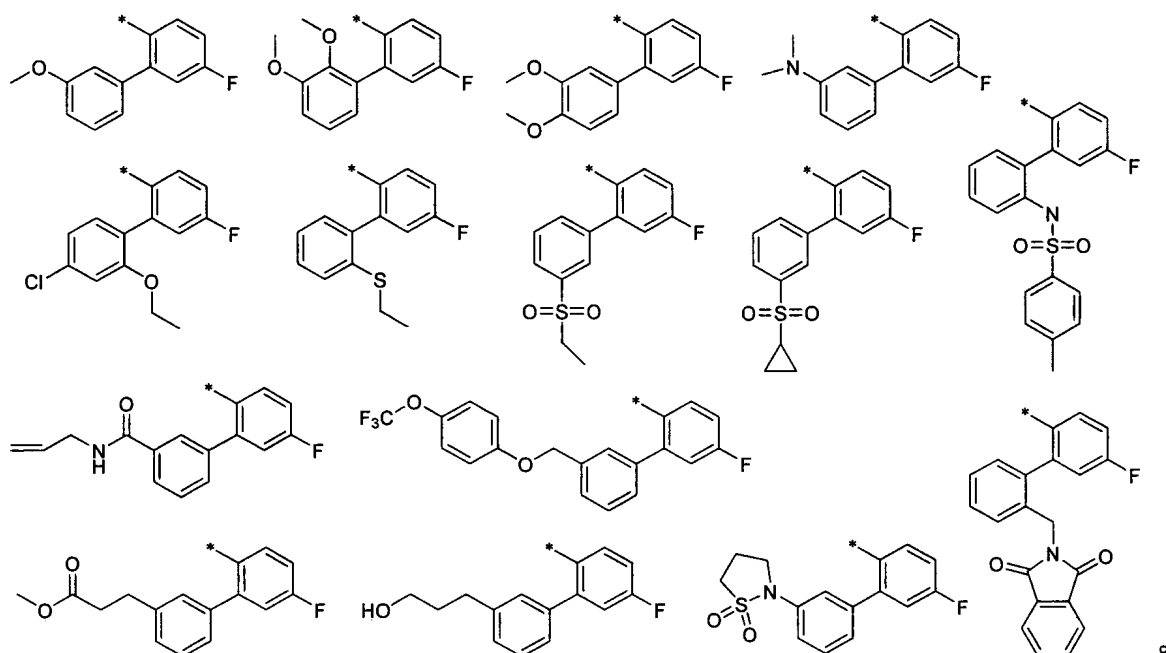


100. 如請求項 1~62 中任一項之化合物，其中 R_3 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烯基、 (C_{3-15}) 環烷基、雜 (C_{1-14}) 環烷基環烯基、 (C_{4-15}) 芳基及雜 (C_{1-14}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經 1~4 個取代基取代，其中各取代基

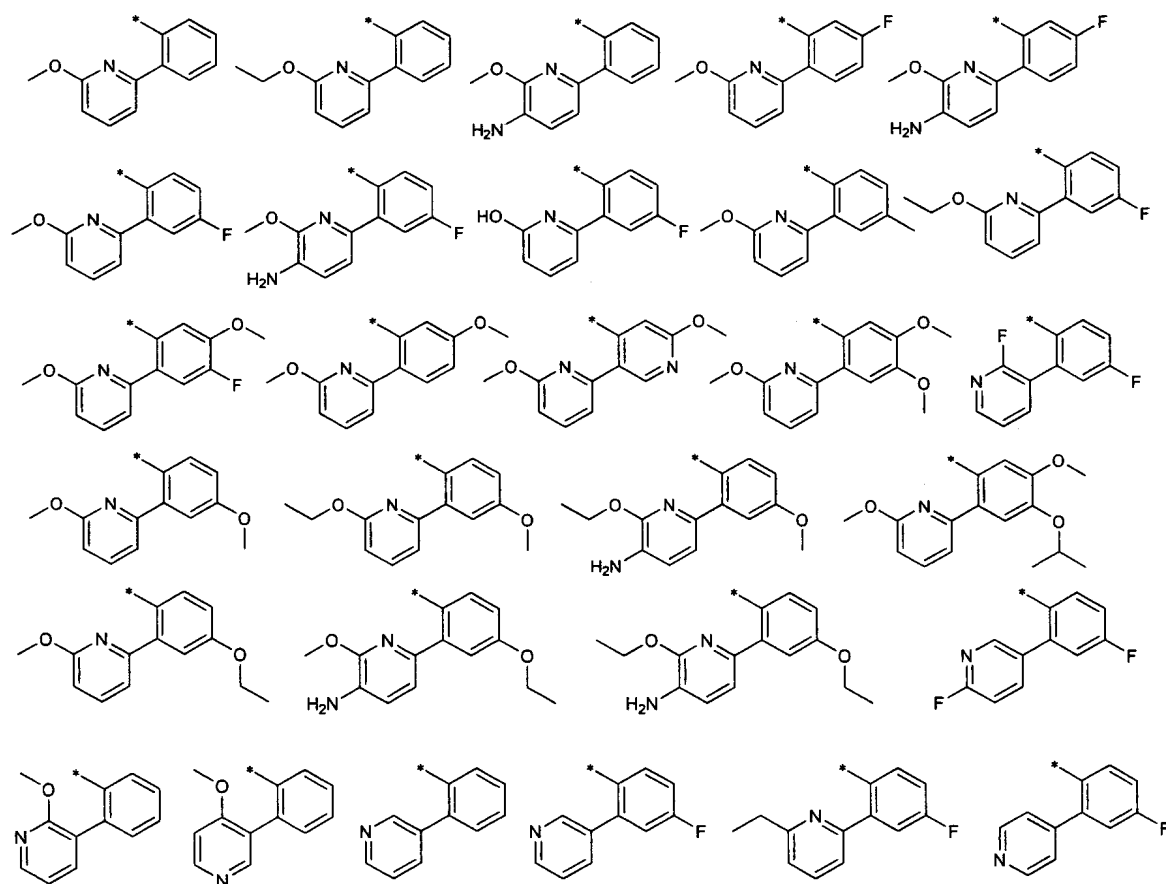
係獨立地由氫、鹵基、氰基、硫基、氧基、羥基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、雜 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、胺基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1~3個取代基取代。

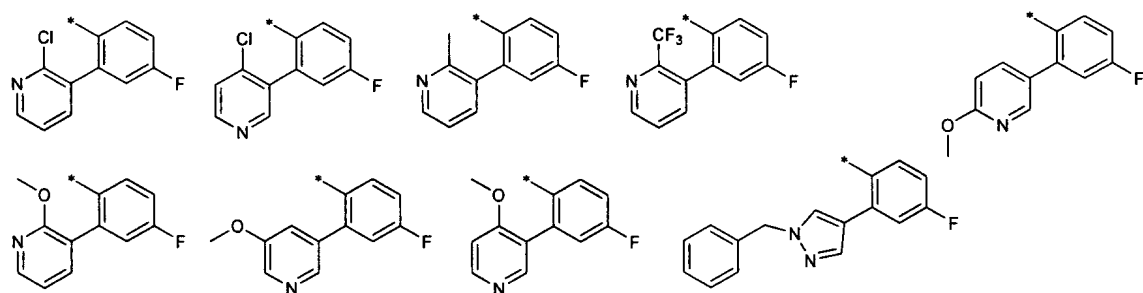
101. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成的族群選出之群中選出：



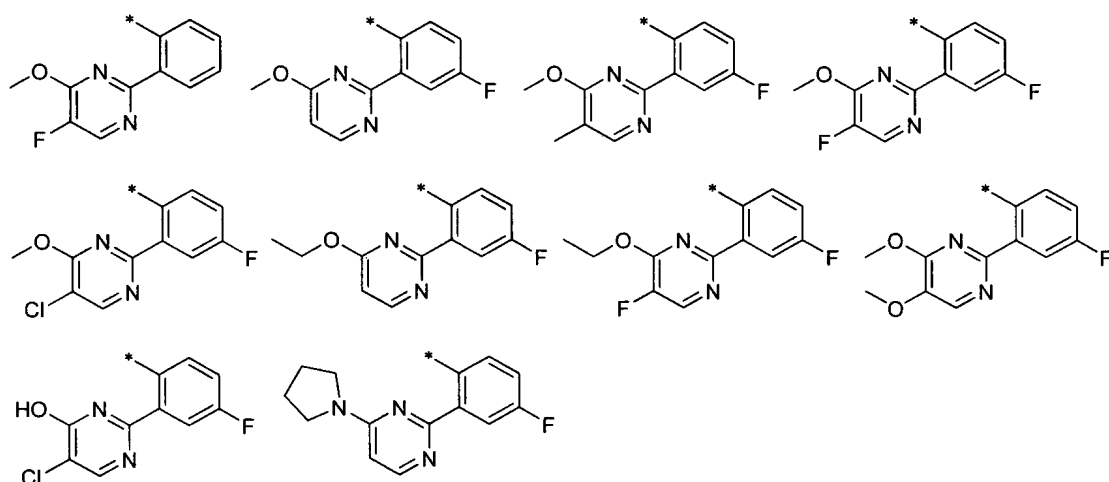


102. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中R₃係由下列各式所組成之群中選出：

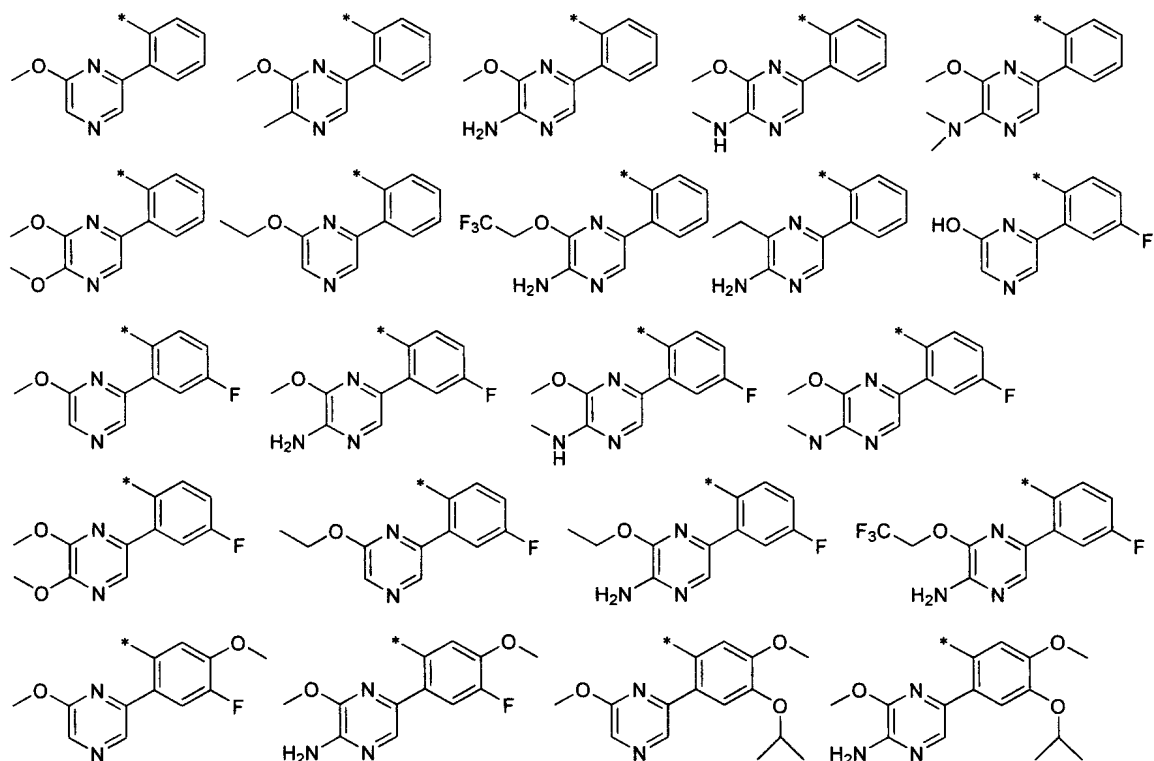


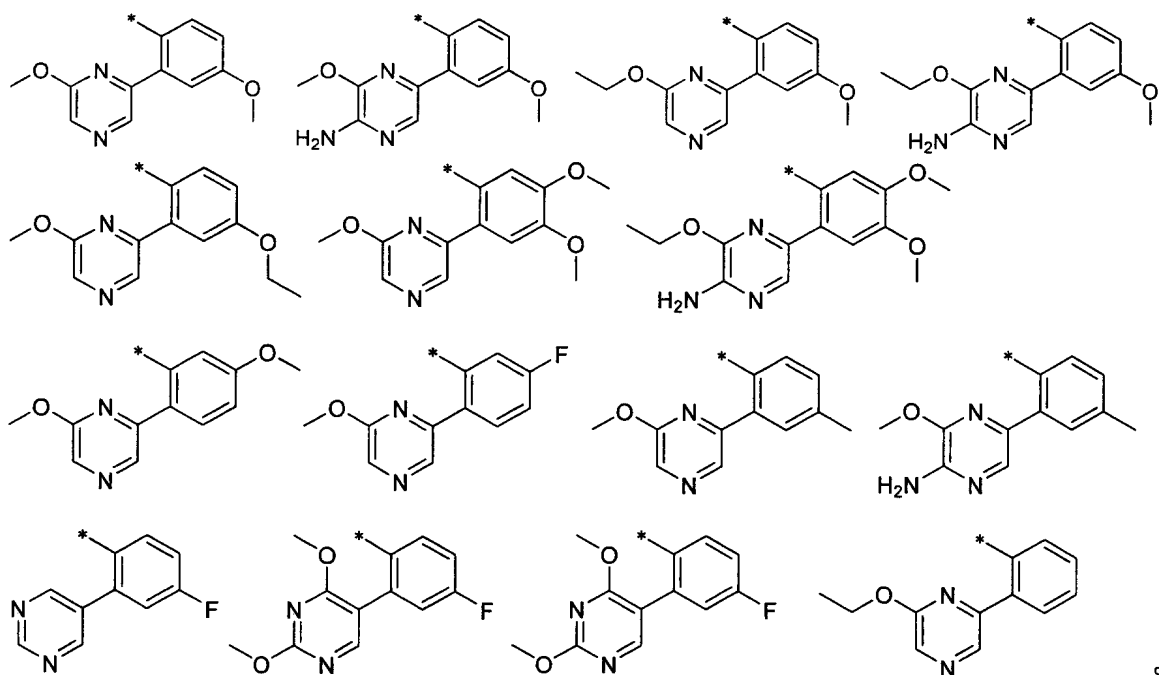


103. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中R₃係由下列各式所組成之群中選出：

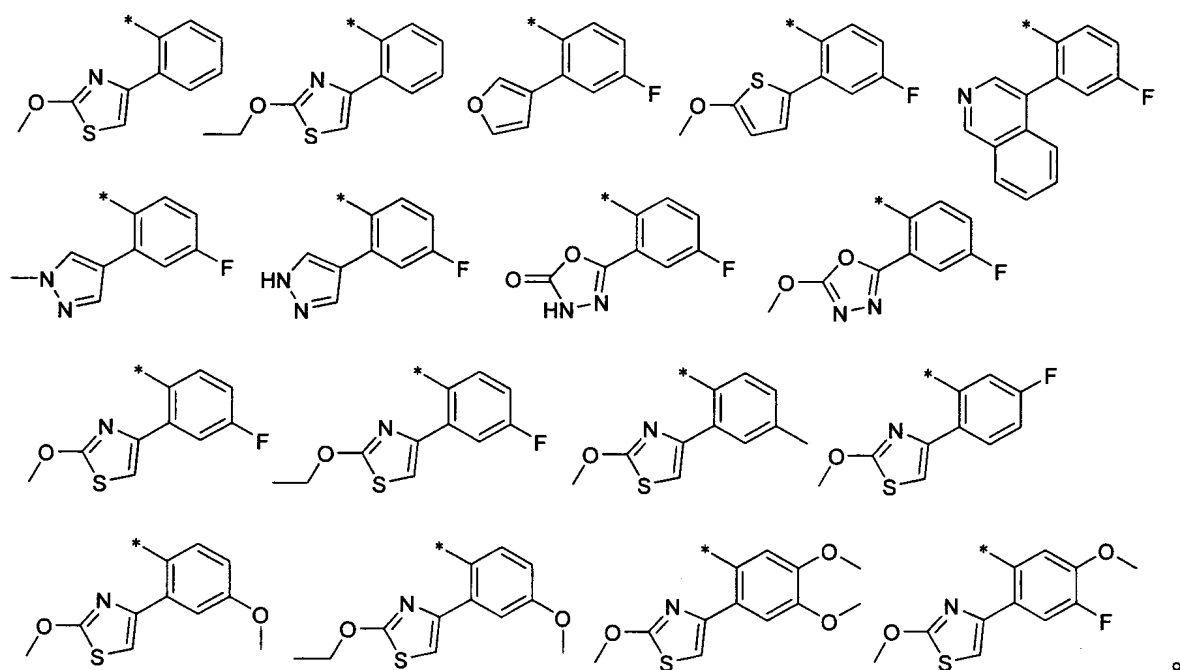


104. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中R₃係由下列各式所組成之群中選出：

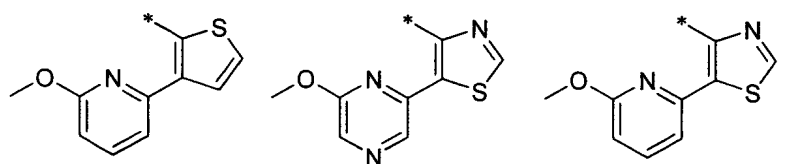




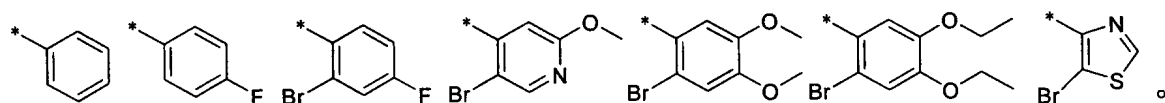
105. 如請求項 1~62 中任一項之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成之群中選出：



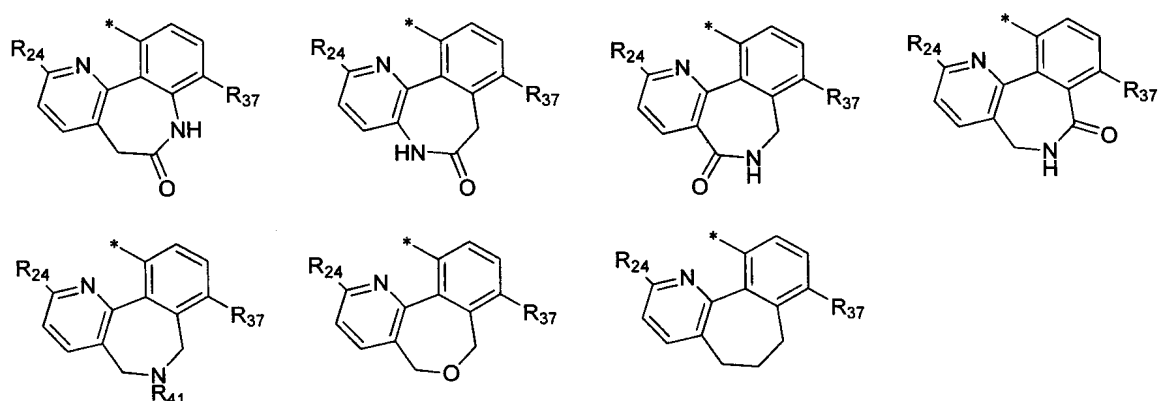
106. 如請求項 1~62 中任一項之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成之群中選出：



107. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成之群中選出：



108. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成之群中選出：



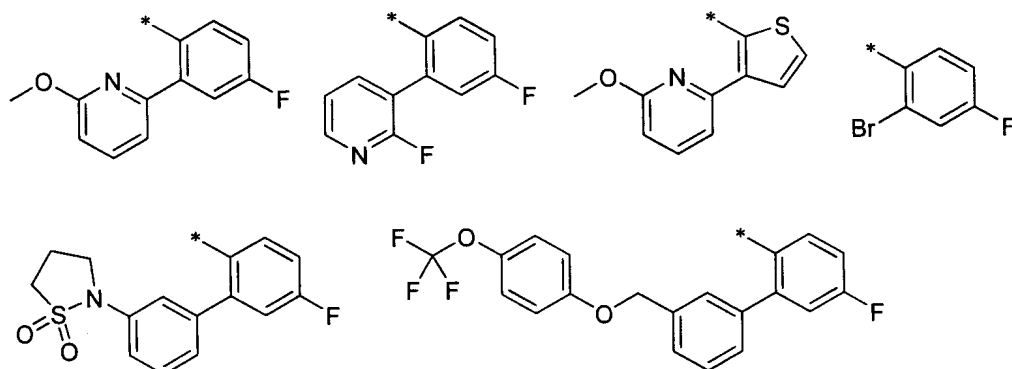
其中

R_{24} 係由甲氧基及乙氧基所組成之群中選出；

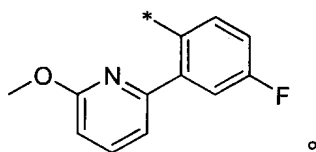
R_{37} 係由鹵基、烷氧基及烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

R_{41} 係由氫、 (C_{1-6}) 氧雜烷基及 (C_{1-6}) 烷基所組成之群中選出。

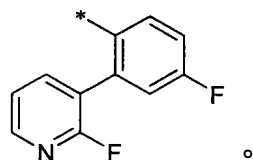
109. 如請求項1~62中任一項之化合物，其中 R_3 係由下列各式所組成之群中選出：



110. 如請求項 1~62 中任一項之化合物，其中 R_3 為



111. 如請求項 1~62 中任一項之化合物，其中 R_3 為



112. 一種化合物，其係由下列各物所組成之群中選出：

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-甲基肟；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-甲基肟；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-甲基肟；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-烯丙基肟；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-第三丁基肟；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-異丁基肟；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-苄基肟；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-苯基肟；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-4-硝基苄基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基脞；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-甲氧基乙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(R,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(R)-2,3-二羥基丙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-2-第三丁氧基乙基脞；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-3-甲氧基丙基脞；

(E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基胺氧基)乙酸；

(E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮O-(S)-2,3-二羥基丙基脞；

(R,E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羟基丙基肼；

(S,E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羟基丙基肼；

(E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-氨基乙基肼；

(R,E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-氨基乙基肼；

(S,E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-2-氨基乙基肼；

(E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基肼；

(Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-吡啶-3-基甲基肼；

(E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-3-羟基-2-(羟基甲基)丙基肼；

(R,E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-3-羟基-2-(羟基甲基)丙基肼；

(S,E)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮 O-3-羟基-2-(羟基甲基)丙基肼；

基肱；

(E)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-亞基)肼羧醯亞胺醯胺；

(S,E)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫喹啉-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-(羥基甲基)丙基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肱；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-

甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肟；

(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺基)丁烷-1,2-二醇；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-1,4-二噁烷-2-基)甲基肟；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-嗎啉-2-基甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-嗎啉-2-基甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-嗎啉-2-基甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-

甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R,5S)-3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3aR,4R,6S,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(3'-(環丙基磺醯基)-5-氟聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-2,3-二羥基丙基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3S,4S)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2S,4R)-4-羥基吡咯啶-2-基)甲基肼；

(3R,5S)-乙酸 1-乙醯基-5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]

嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)吡咯啉-3-酯；

(2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-2-甲酸甲酯；

(2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)吡咯啉-2-甲酸；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3R,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((2R,3R,4S)-3,4-二羥基吡咯啉-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3R,4S)-3,4-二羥基環戊基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((3R,4S)-3,4-二羥基環戊基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基-4-甲基戊基脞；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮脞；

(R)-4-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)喹啉-2-酮；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-嗎啉基乙基肼；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基肼；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((1s,4S)-4-羥基環己基)甲基肼；

(S)-4-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁鹽胺；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-(嗎啉-2-基)乙基肼；

(S)-4-(((Z)-((R)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-3-苄基喹啉-2-酮；

(R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2-氨基-3-羥基丙基肼；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基肟；

(R)-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-5-亞胺基-4-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(2-甲氧基噻唑-4-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(S)-4,5-二羥基戊基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(S)-3-胺基-2-羥基丙基肟；

(S)-5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)噁唑啉-2-酮；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-

甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基丙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-4-羥基丁基肟；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3-羥基-2-甲氧基丙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-4,5-二羥基戊基肟；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮；

(S)-4-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)

苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-2-羥基丁酸；

3-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)二氫呋喃-2(3H)酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基丁醯胺；

(S,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肼；

(S,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-3,4-二羥基丁基肼；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(S)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-

二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(R)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

(S)-2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-N,N-二甲基丁醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-羥基-1-嗎啉基丁-1-酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-4-甲氧基-N,N-二甲基丁醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-N-((S)-2,3-二羥基丙基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-雙(2-羥基乙基)乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-N,N-雙(2-羥基丙基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-

4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4-羥基哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-雙(2-甲氧基乙基)乙醯胺；

(R,Z)-N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-

4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基乙醯胺；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-羥基哌啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-羥基哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯

基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-(異噁唑-3-基甲基)-N-甲基乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(吡啶-2-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯

基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(3-(二甲基胺基)哌啶-1-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(2-甲基四氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基-N-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(2-甲基-6,7-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)乙酮；

2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)-1-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)乙酮；

2-(2-((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)乙醯基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-6(7H)-酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-1-(3-甲氧基吡丁啶-1-基)乙酮；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-

1-(4,4-二氟吡啶-1-基)乙酮；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基丁基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-3,4-二羥基丁基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3H)-酮；

5-(((Z)-((R)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基)胺氧基)甲基)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3H)-酮；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-

(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7R,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羥基丁基肼；

(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羥基丁基肼；

(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-胺基-8,8-二氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羥基吡咯啉-2-基)甲基肼；

(7S,Z)-2-胺基-7-(2-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8,8-二氟-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-

5(6H)-酮O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羟基丁基脞；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3,4-二羟基丁基脞；

(7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-氨基-8-氟-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基脞；

(7S,Z)-2-氨基-7-(2-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-氟苯基)-8-氟-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-(3,4-二羟基吡咯啉-2-基)甲基脞；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3-氨基-4-羟基丁基脞；

(7R,Z)-2-氨基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-4-氨基-3-羟基

基丁基肟；

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-2-胺基-3-羥基丙基肟；及

(7R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮O-3-胺基-2-羥基丙基肟。

113. 如請求項1~112中任一項之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

114. 如請求項1~112中任一項之化合物，其中該化合物以立體異構物之混合物形式存在。

115. 如請求項1~112中任一項之化合物，其中該化合物以單一立體異構物之形式存在。

116. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1~115中任一項之化合物作為活性成分。

117. 如請求項116之醫藥組合物，其中該組合物為適於經口投與之固體調配物。

118. 如請求項116之醫藥組合物，其中該組合物為錠劑。

119. 如請求項116之醫藥組合物，其中該組合物為適於經口投與之液體調配物。

120. 如請求項116之醫藥組合物，其中該組合物為適於非經腸投與之液體調配物。

121. 如請求項116之醫藥組合物，其中該組合物適於藉由選自由經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、

舌下、肌肉內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳遞、經皮下、脂肪內、關節內及鞘內所組成之群之路徑投與。

122. 一種套組，其包含：

如請求項1~115中任一項之化合物；及

說明書，其包含由指示欲投與該化合物之疾病病況、該化合物之儲存資訊、給藥資訊及關於如何投與該化合物之說明所組成之群中選出的一或多種資訊型式。

123. 如請求項122之套組，其中該套組包含呈多劑量形式之該化合物。

124. 一種製造物件，其包含：

如請求項1~115中任一項之化合物；及

包裝材料。

125. 如請求項124之製造物件，其中該包裝材料包含用於容納該化合物之容器。

126. 如請求項125之製造物件，其中該容器包含標籤，該標籤指示由欲投與該化合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與該化合物之說明所組成之群中的一或多個成員。

127. 如請求項124之製造物件，其中該製造物件包含呈多劑量形式之該化合物。

128. 一種治療方法，其包含將如請求項1~115中任一項之化合物投與至受檢者。

129. 一種抑制HSP90之方法，其包含使HSP90與如請求項

1~115中任一項之化合物接觸。

130. 一種抑制HSP90之方法，其包含使如請求項1~115中任一項之化合物存在於受檢者中以活體內抑制HSP90。

131. 一種抑制HSP90之方法，其包含將第一化合物投與至受檢者，該第一化合物在活體內轉化為第二化合物，其中該第二化合物在活體內抑制HSP90，該第二化合物為如請求項1~115中任一項之化合物。

132. 一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含使如請求項1~115中任一項之化合物以該疾病病況之治療有效量存在於受檢者中。

133. 一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含將如請求項1~115中任一項之化合物投與至受檢者，其中該化合物以該疾病病況之治療有效量存在於該受檢者中。

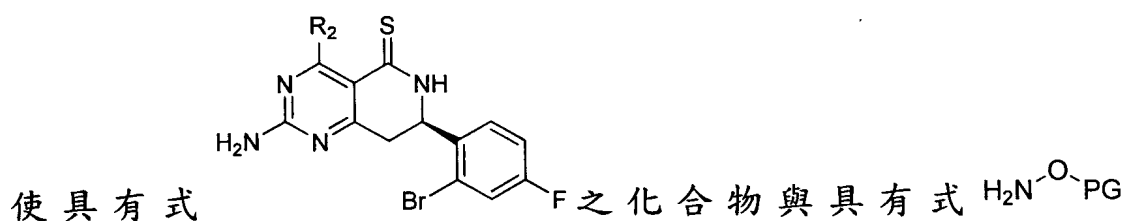
134. 一種治療特定疾病病況之方法，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性，該方法包含將第一化合物投與至受檢者，該第一化合物在活體內轉化為第二化合物，其中該第二化合物在活體內抑制HSP90，該第二化合物為如請求項1~115中任一項之化合物。

135. 如請求項132~134中任一項之方法，其中該疾病病況係由癌症、發炎、發炎性腸病、牛皮癬、關節炎或移植排斥所組成之群中選出。

136. 如請求項132~134中任一項之方法，其中該疾病病況為

癌症。

137. 如請求項136之用途，其中該癌症係由鱗狀細胞癌、星形細胞瘤、Kaposi氏肉瘤、神經膠母細胞瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、黑色素瘤、卵巢癌、攝護腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神經膠質瘤、結腸直腸癌、生殖泌尿系統癌症、腸胃癌、腎癌、血液癌症、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病)、骨髓發育不良症候群及間皮瘤所組成之群中選出。
138. 如請求項129~137中任一項之方法，其中該HSP90為HSP90 α 。
139. 如請求項129~137中任一項之方法，其中該HSP90為HSP90 β 。
140. 如請求項1~115中任一項之化合物，其用作藥物。
141. 一種如請求項1~115中任一項之化合物之用途，其用於製造用以抑制HSP90之藥物。
142. 一種如請求項1~115中任一項之化合物之用途，其用於製造用以治療特定疾病病況的藥物，其中HSP90具有有助於該疾病病況之病理及/或症狀之活性。
143. 一種如請求項1~115中任一項之化合物之用途，其用於製造用以治療癌症之藥物。
144. 一種方法，其包含：



之起始物質I在形成具有式

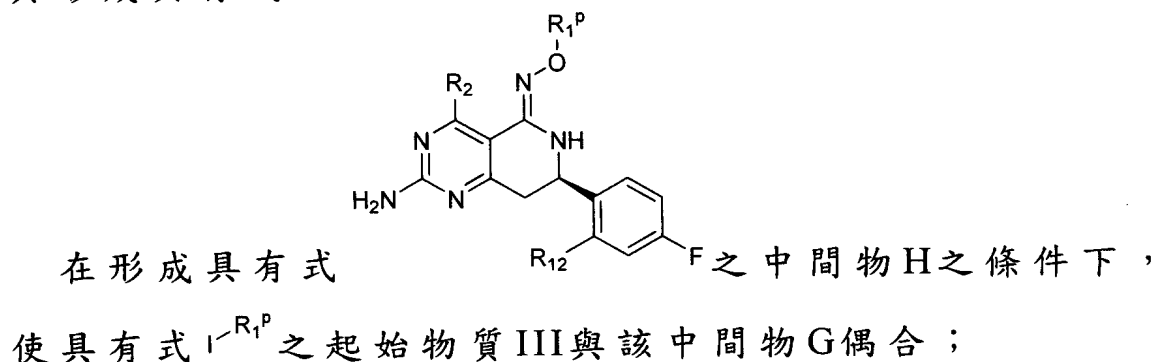
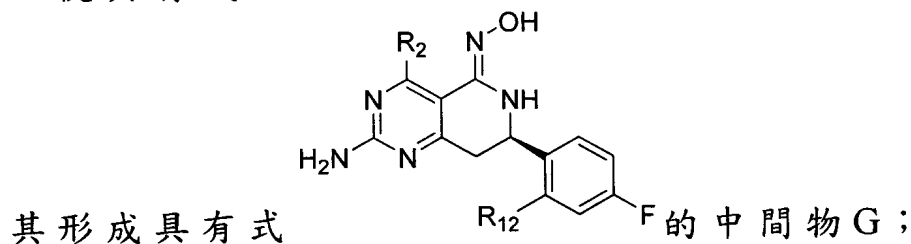
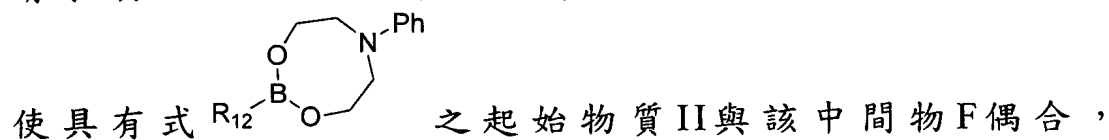
之條件下反應；

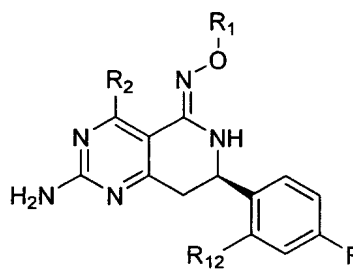
其中

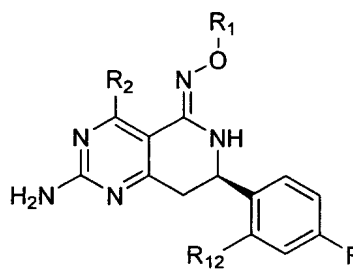
PG為由 $((\text{C}_{1-6})_3\text{烷基})$ 矽烷基、 $(((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_{3-k})$ 苯基 $_k$ 矽烷基、苄基及四氫吡喃基所組成之群中選出的保護基，其中 k 為0-3；且

R_2 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基、鹵基 (C_{1-6}) 烷基、氮雜 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 氧雜烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代。

145. 如請求項144之方法，其進一步包含：





在形成具有式  的產物之條件下，使該中間物H去保護；

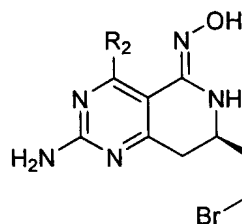
其中

R_1^P 為 R_1 之經保護形式；

R_1 係由氫、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，其中各取代基係獨立地由羥基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、胺基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代；且

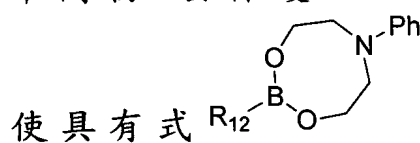
R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1~3個取代基取代。

146. 如請求項144之方法，其進一步包含：



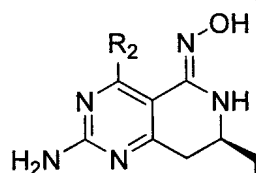
在形成具有式

使中間物F去保護；



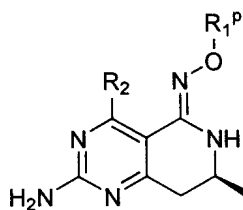
使具有式

之起始物質II與該中間物F'偶合，



其形成具有式

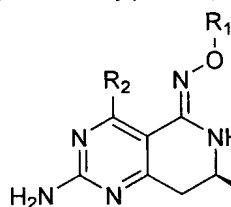
R₁₂之中間物G；



在形成具有式

R₁₂之中間物H之條件下，

使具有式 I-R₁^P之起始物質III與該中間物G偶合；



在形成具有式

R₁₂之產物之條件下，使

該中間物H去保護；

其中

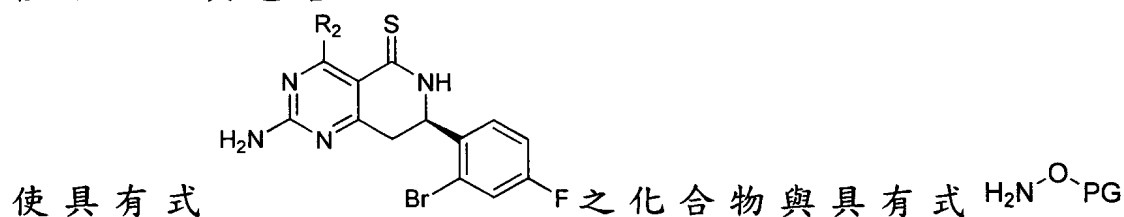
R₁^P為R₁之經保護形式；

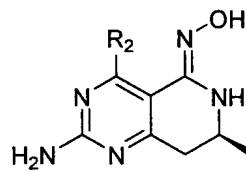
R₁係由氫、羰基、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)

烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，其中各取代基係獨立地由羥基、 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、胺基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、胺基羰基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代；且

R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基、雜 (C_{4-12}) 雙環芳基、 (C_{3-12}) 環烷基及雜 (C_{2-11}) 環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1~3個取代基取代。

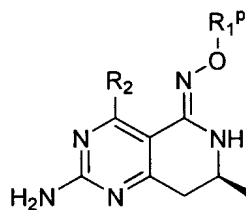
147. 一種方法，其包含：





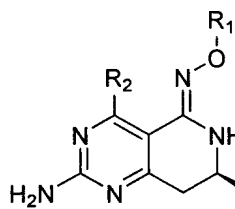
在形成具有式

 之中間物 F' 之條件下，
 使該中間物 F 去保護；



在形成具有式

 之中間物 J 之條件下，
 使具有式 I^{-R₁^P} 之起始物質 III 與中間物 F' 偶合；



在形成具有式

 的產物之條件下，使
 中間物 J 去保護且接著使具有式

 之起始物質 II
 與該中間物偶合；

其中

R₁^P 為 R₁ 之經保護形式；

R₁ 係由氫、羰基、(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)

芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，其中各取代基係獨立地由羥基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、胺基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代；

R₂係由氫、(C₁₋₆)烷基、鹵基(C₁₋₆)烷基、氮雜(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)氧雜烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經取代；且

R₁₂係由(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基、雜(C₄₋₁₂)雙環芳基、(C₃₋₁₂)環烷基及雜(C₂₋₁₁)環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1~3個取代基取代。

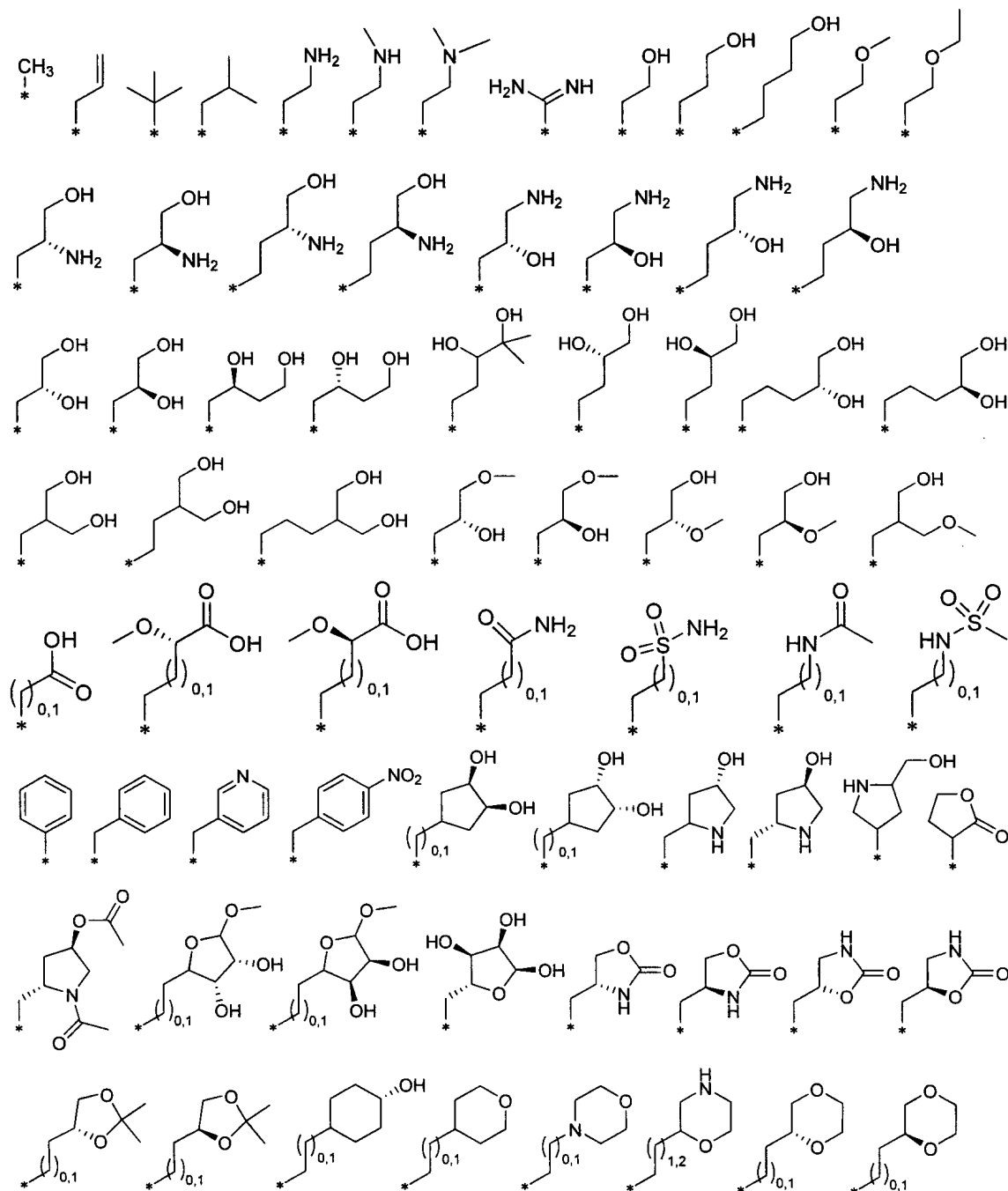
148. 如請求項145~147中任一項之方法，其中R₁為-L-R₄₅，其中

L不存在或為1-5個原子之連接子，其中該等原子係各自獨立地由C、N及O所組成之群中選出，且各自獨立地未經取代或經1-2個獨立地由羥基、側氧基、(C₁₋₃)烷基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷基磺醯基、(C₁₋₃)烷氧基、乙醯胺基、甲烷磺醯胺基、胺基及(C₁₋₃)烷基胺基所組成之群中選出的取代基取代，該群中每一者未經取代或經取代，且

R₄₅係獨立地由氫、羥基、鹵基、(C₁₋₃)烷基、羥基(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、胺基、(C₄₋₆)芳基、雜(C₁₋₅)芳基、

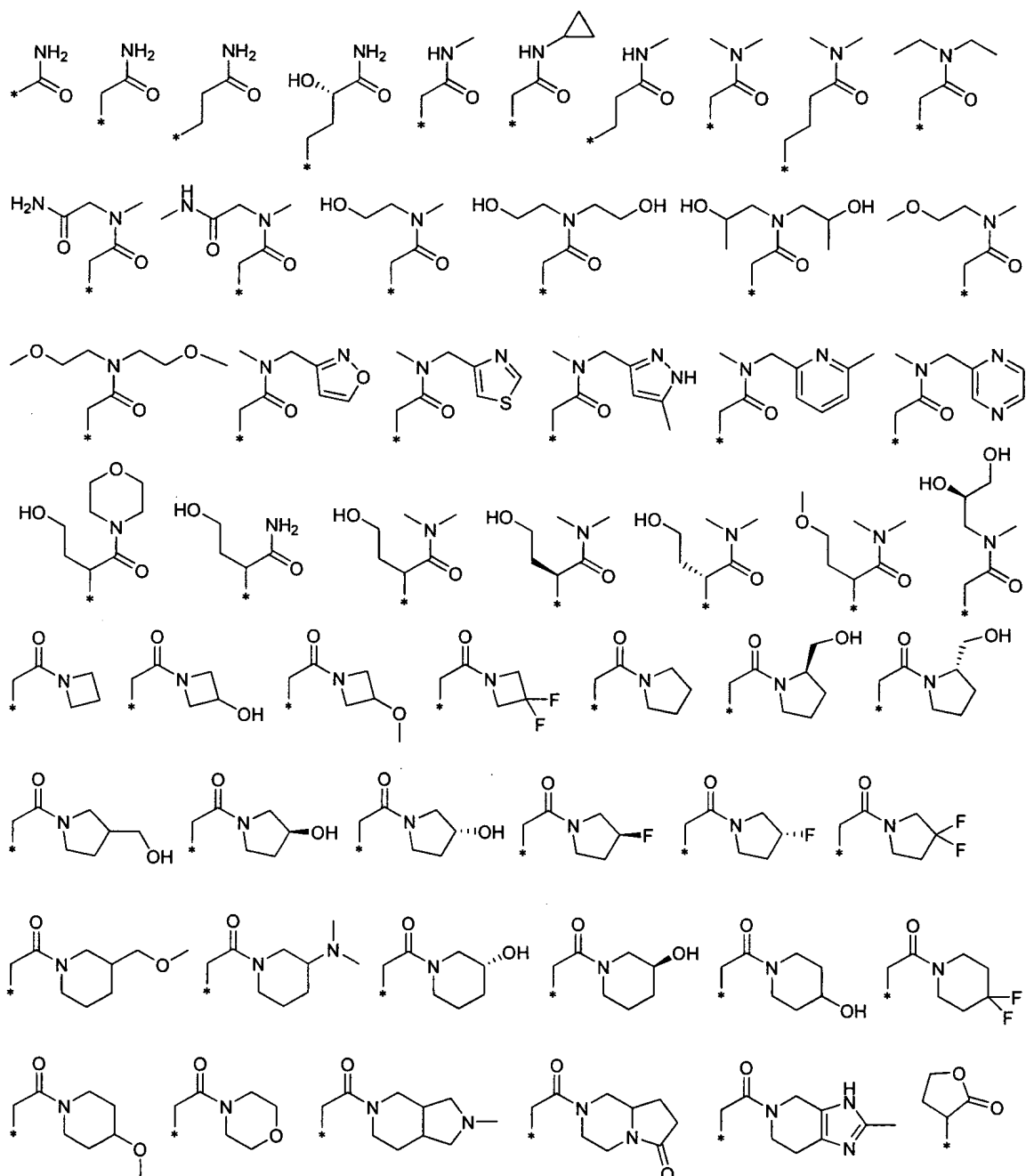
(C₃₋₆)環烷基及雜(C₃₋₅)環烷基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代。

149. 如請求項145~147中任一項之方法，其中R₁係由氫、



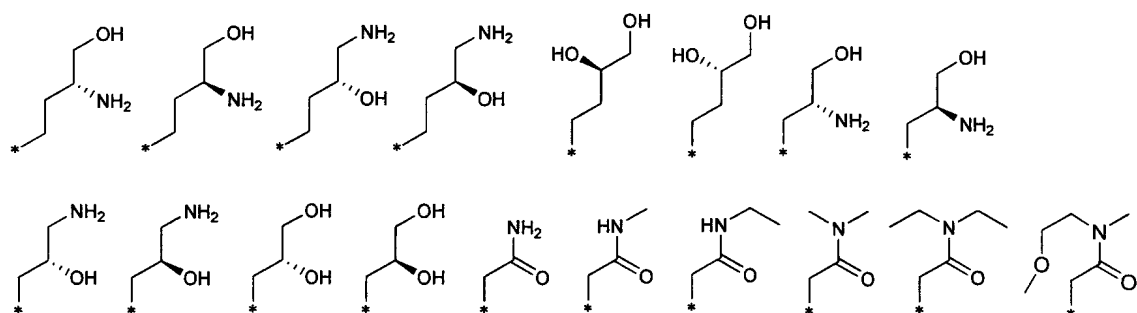
所組成之群中選出。

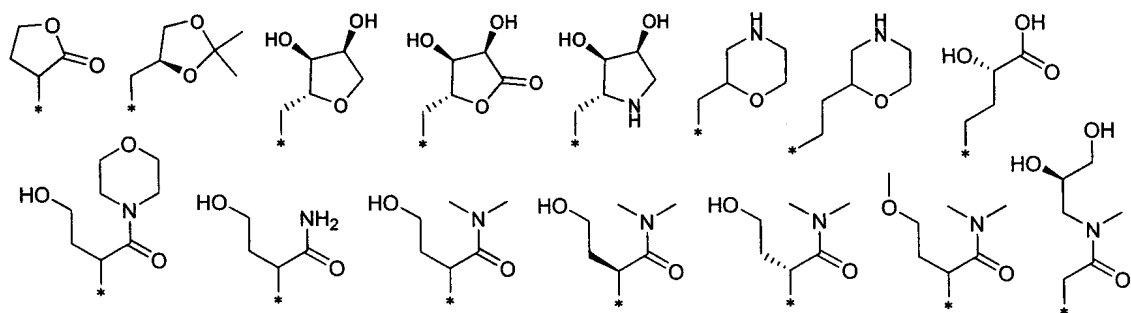
150. 如請求項145~147中任一項之方法，其中R₁係由氫、



所組成之群中選出。

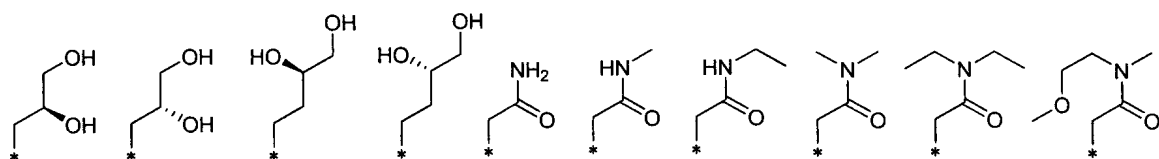
151. 如請求項 145~147 中任一項之方法，其中 R_1 係由氫、





所組成之群中選出。

152. 如請求項 145~147 中任一項之方法，其中 R_1 係由氫、



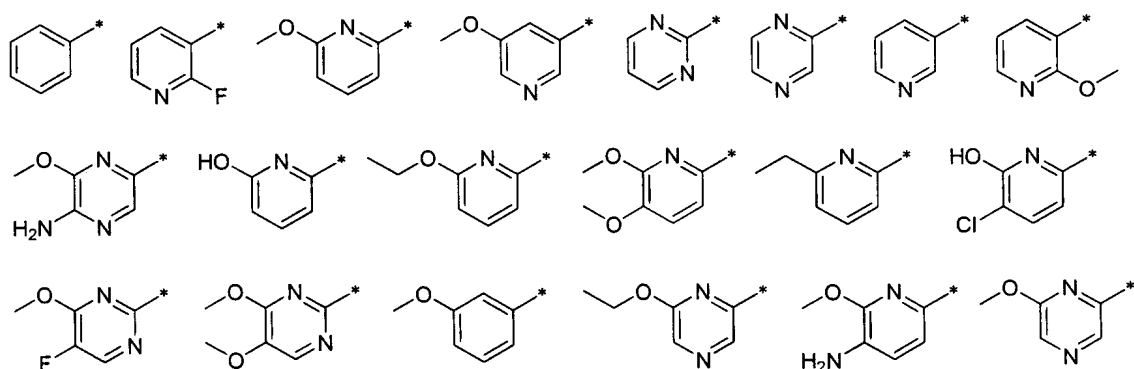
所組成之群中選出。

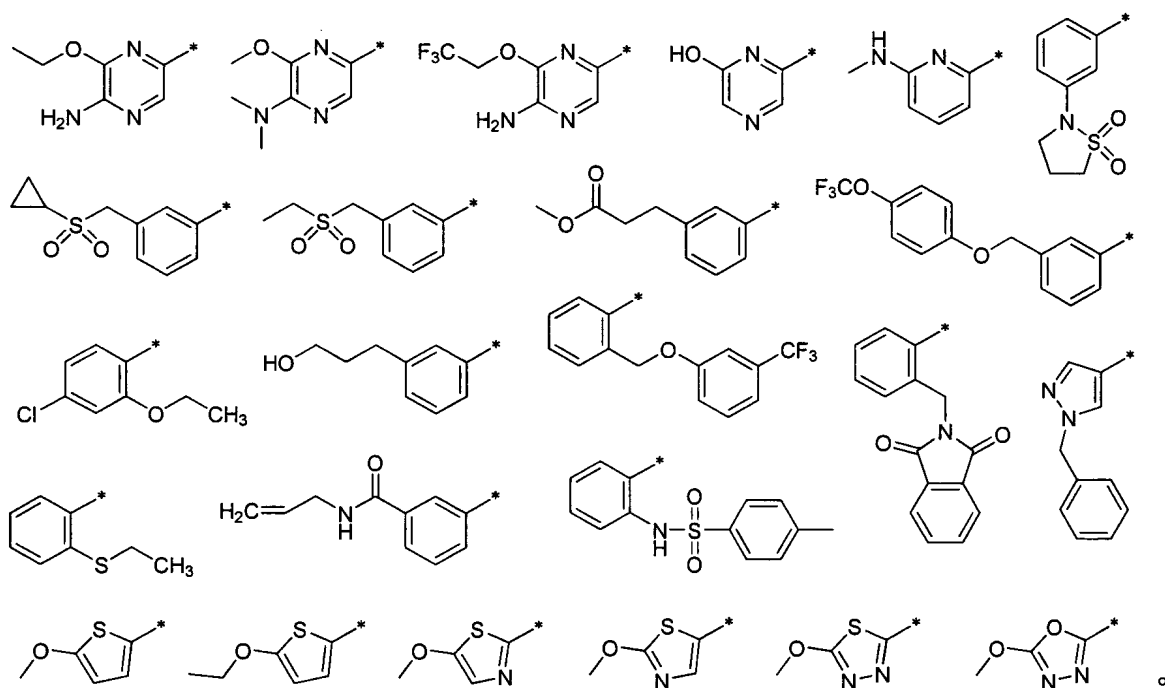
153. 如請求項 144~147 中任一項之方法，其中 R_2 係由未經取代或經取代(C_{1-6})烷基所組成之群中選出。

154. 如請求項 144~147 中任一項之化合物，其中 R_2 為甲基。

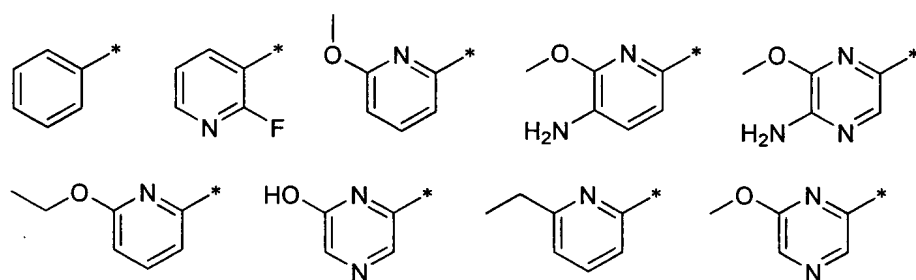
155. 如請求項 144~147 中任一項之化合物，其中 R_2 為氫。

156. 如請求項 144~147 中任一項之方法，其中 R_{12} 係由下列各式所組成之群中選出：

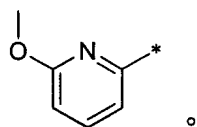




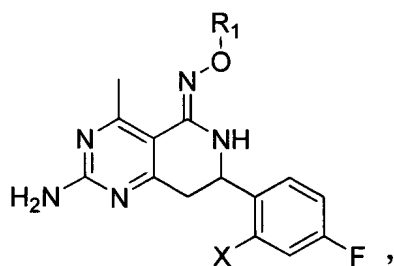
157. 如請求項 144~147 中任一項之方法，其中 R_{12} 係由下列各式所組成之群中選出：



158. 如請求項 144~147 中任一項之方法，其中 R_{12} 具有式



159. 一種中間化合物，其係由下式組成：



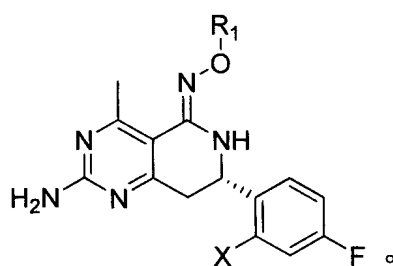
其中

R_1 係由氫、羰基、 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、鹵基

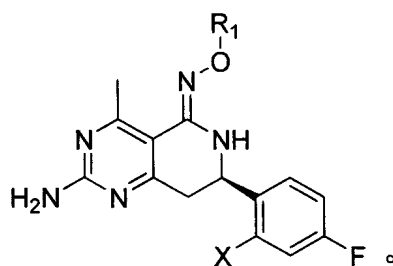
(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個取代基取代，其中各取代基係獨立地由羥基、(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、胺基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、胺基羰基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₄₋₁₂)芳基及雜(C₁₋₁₀)芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或進一步經取代；且

X為脫離基。

160. 如請求項159之化合物，其具有下式：

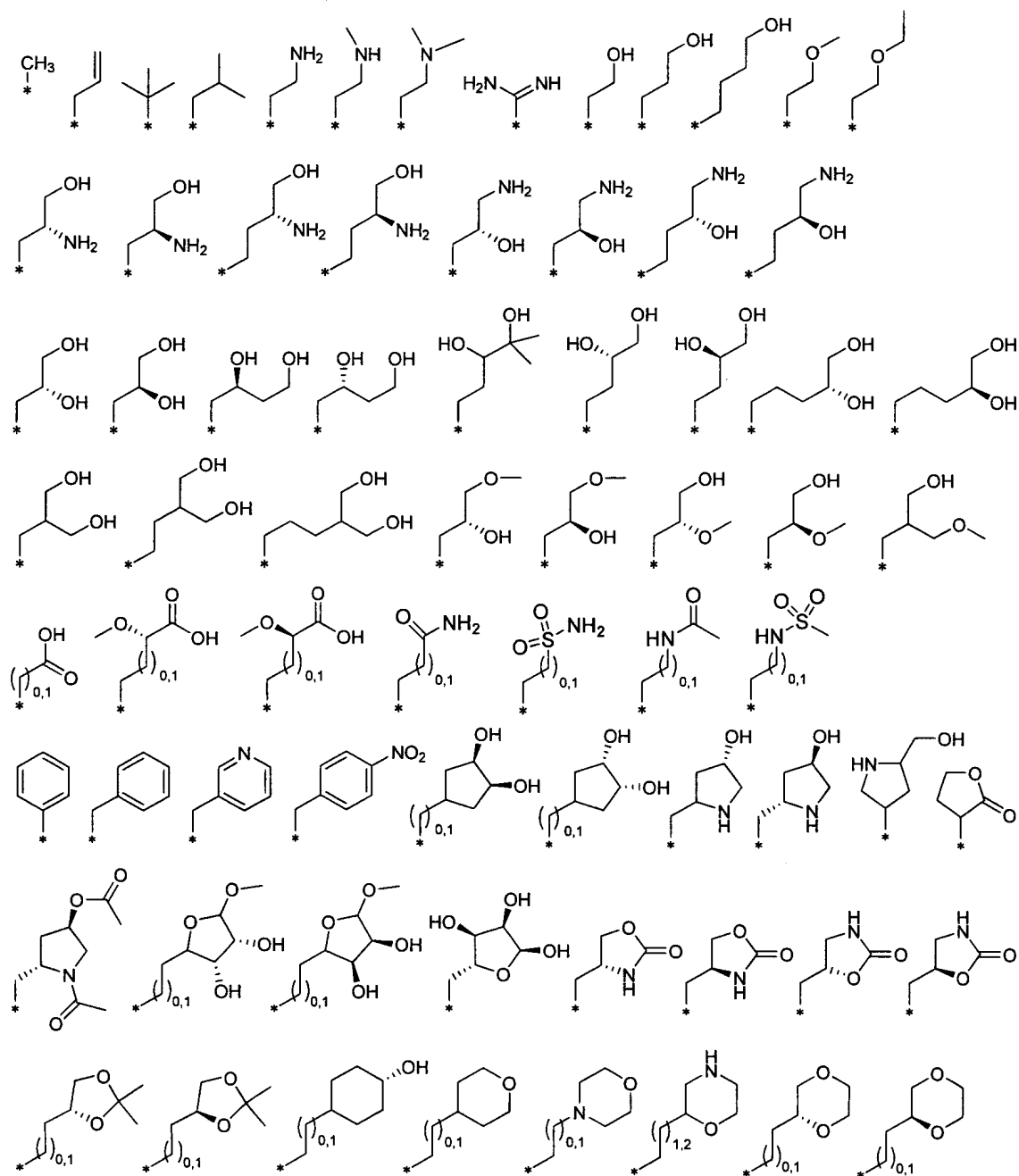


161. 如請求項159之化合物，其具有下式：

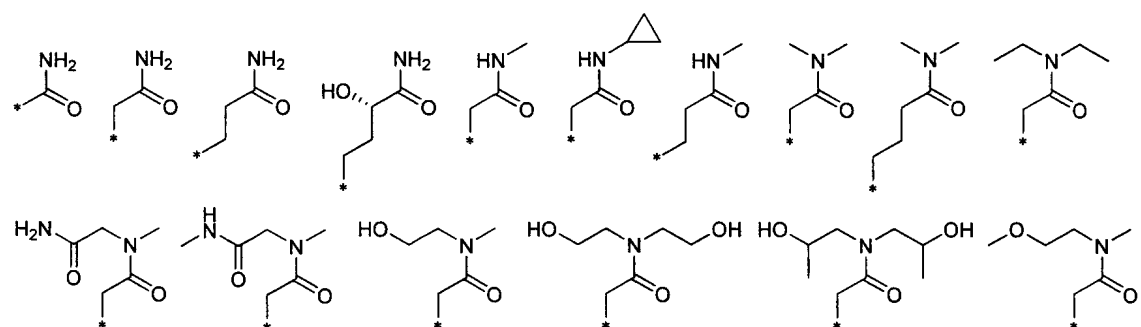


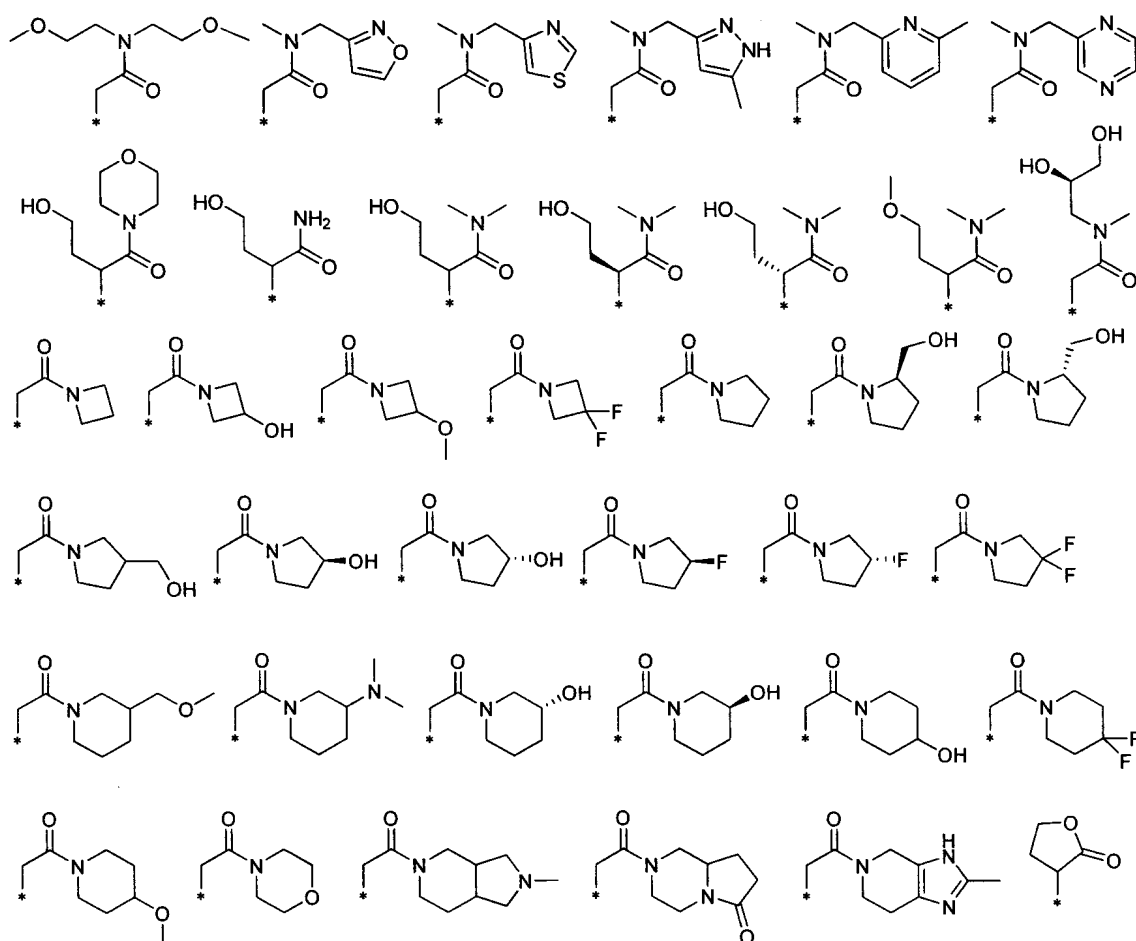
162. 如請求項159-161中任一項之化合物，其中R₁係由氫及下

列基團所組成之群中選出者：

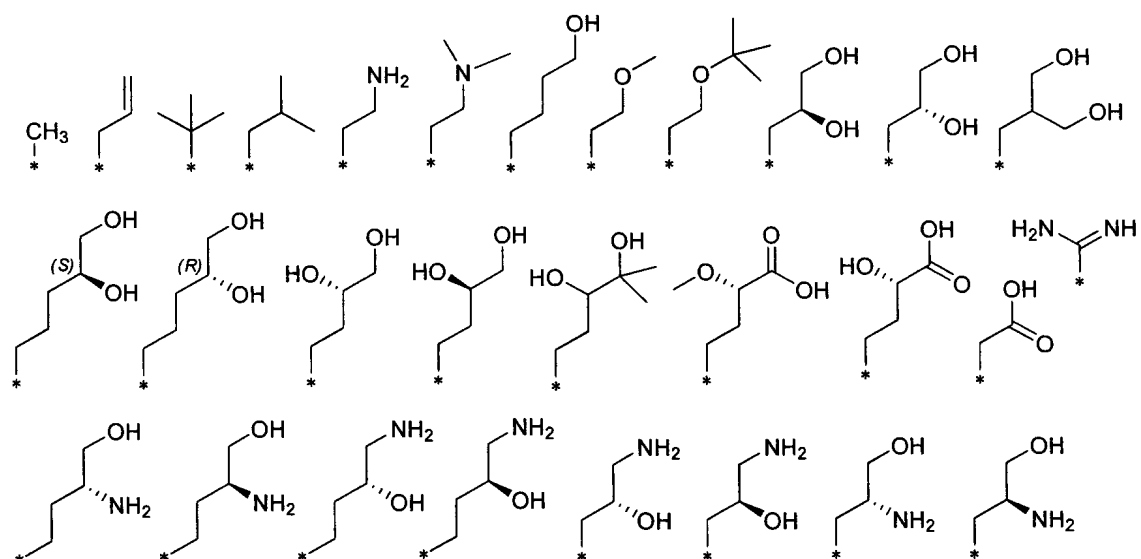


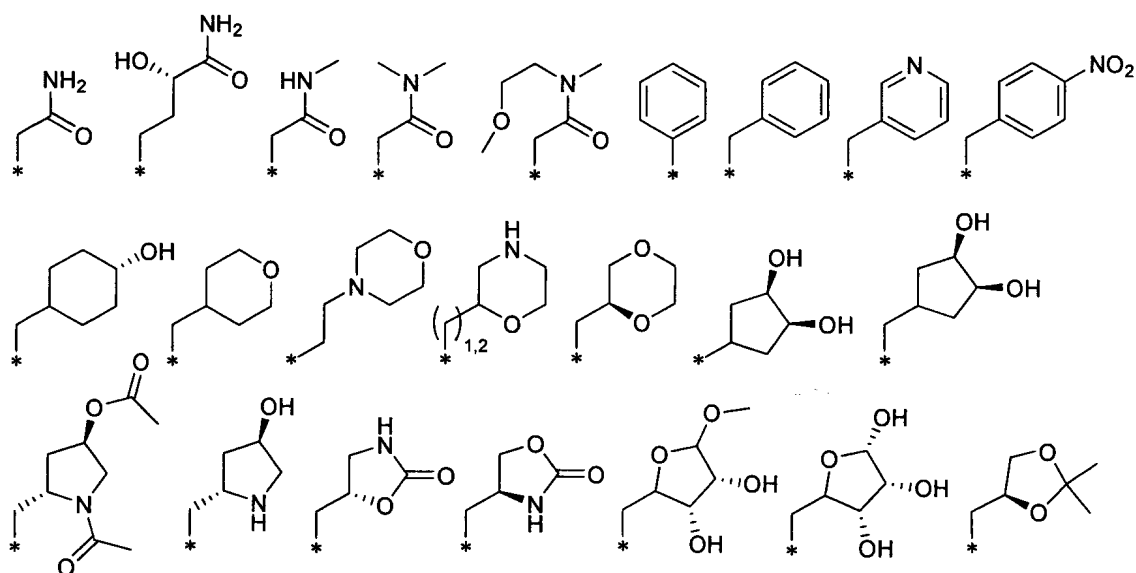
163. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由氫及下列基團所組成之群中選出者：



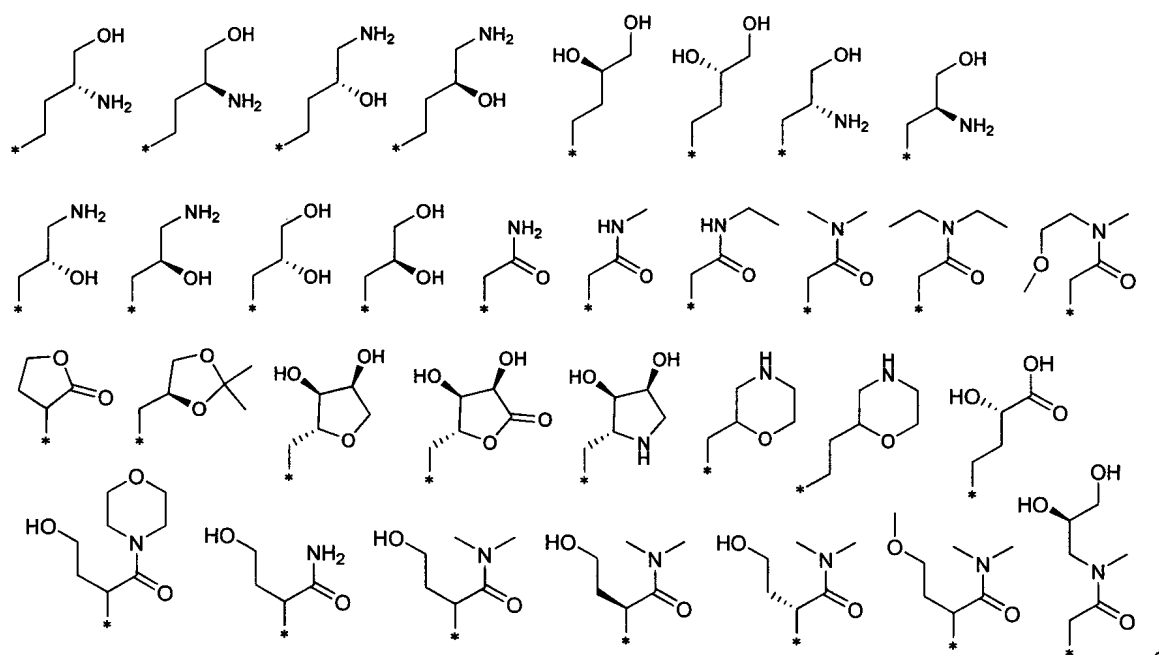


164. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由氫及下列基團所組成之群中選出者：

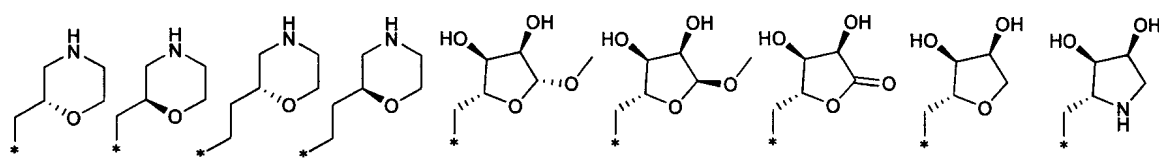




165. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由氫及下列基團所組成之群中選出者：

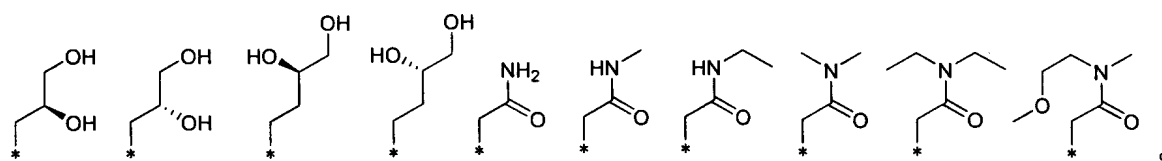


166. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由下列各式所組成之群中選出：

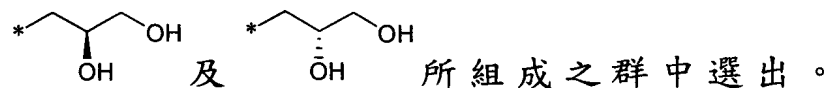


167. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由氫及

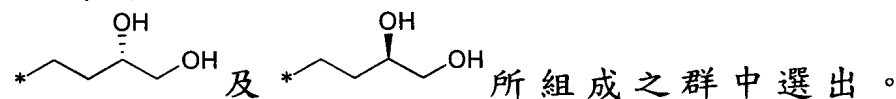
下列基團所組成之群中選出者：



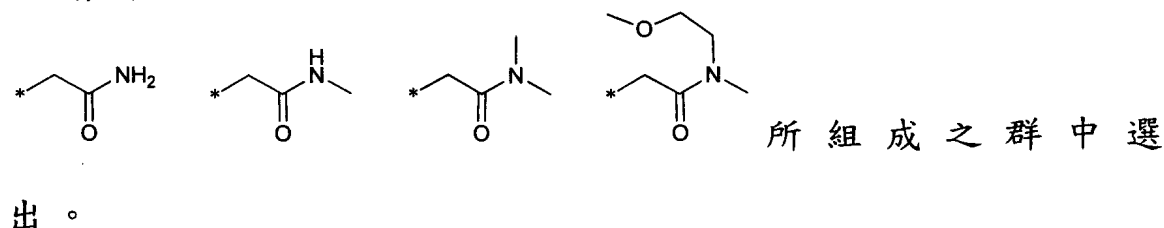
168. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由



169. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由



170. 如請求項 159~161 中任一項之化合物，其中 R_1 係由



171. 如請求項 159~170 中任一項之化合物，其中 X 為由鹵基及經取代與未經取代烷基磺酸酯基所組成之群中選出的脫離基。

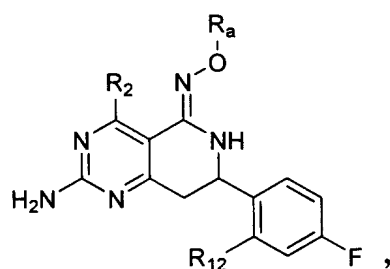
172. 如請求項 171 之化合物，其中 X 為溴基。

173. 如請求項 171 之化合物，其中 X 為氯基。

174. 如請求項 171 之化合物，其中 X 為碘基。

175. 如請求項 171 之化合物，其中 X 為三氟甲烷磺酸酯基。

176. 一種中間化合物，其係由下式組成：

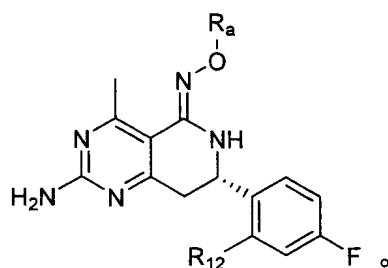


其中

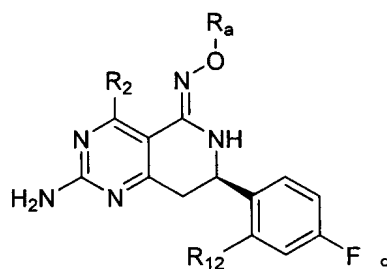
R_a 係由氫、 (C_{1-6}) 烷基及保護基所組成之群中選出；且

R_{12} 係由 (C_{4-12}) 芳基及雜 (C_{1-10}) 芳基所組成之群中選出，其中每一者未經取代或經1-3個獨立地由鹵基、硝基、氰基、硫基、烷硫基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{1-10}) 鹵烷氧基、羥基、芳氧基、雜芳氧基、羰氧基、羰基、烷基胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、磺醯基、胺基磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基烷基、芳氧基烷基、雜芳氧基烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基所組成之群中選出的取代基取代。

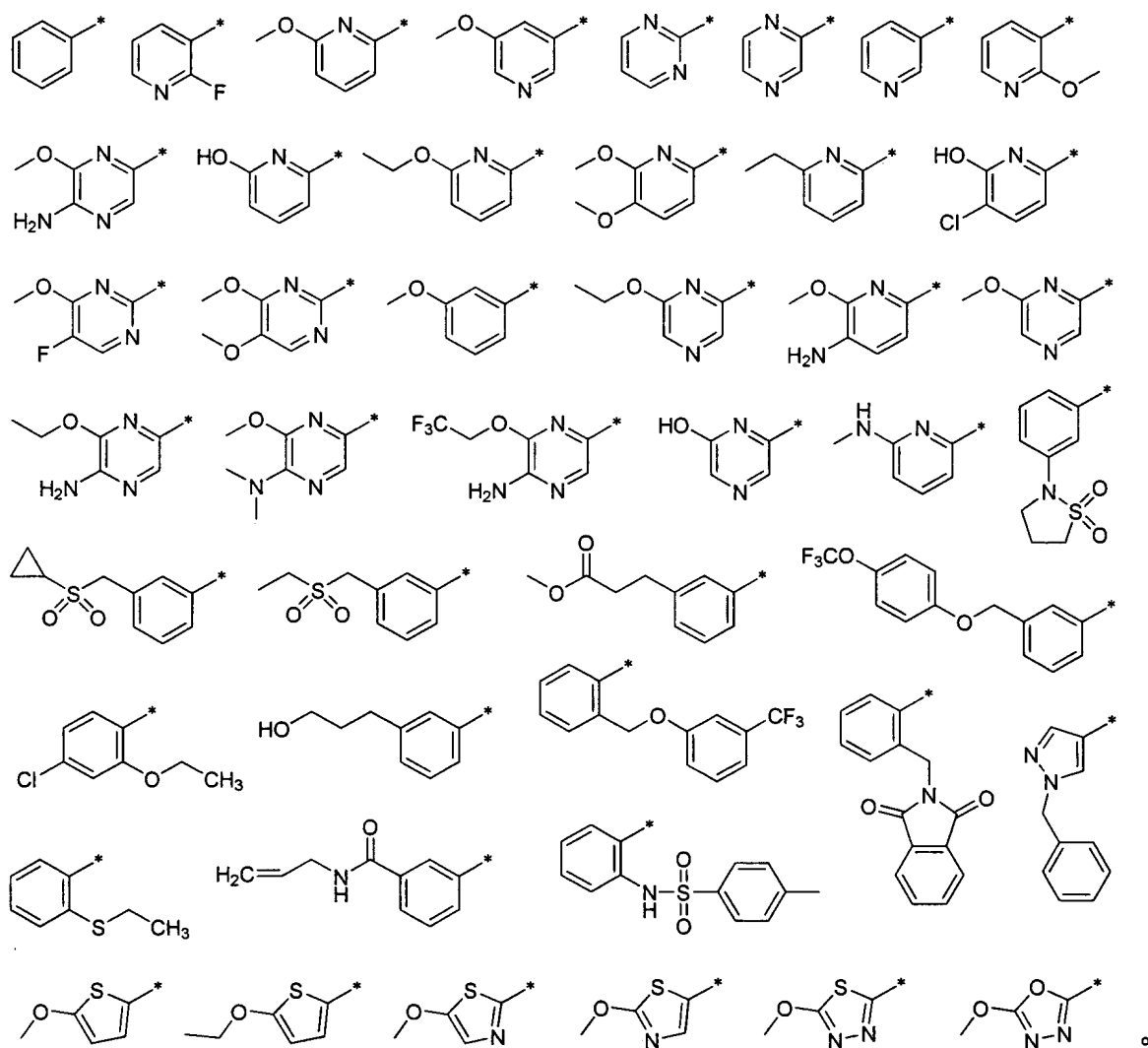
177. 如請求項176之化合物，其具有下式：



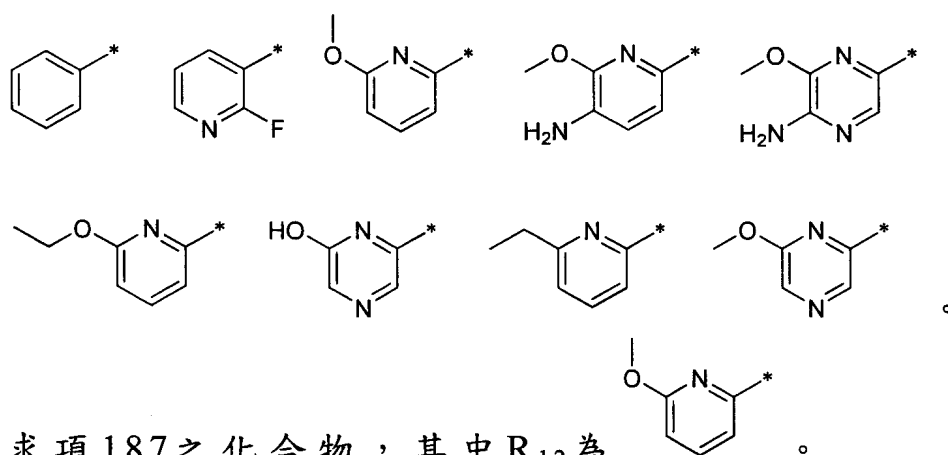
178. 如請求項176之化合物，其具有下式：



179. 如請求項 176~178 中任一項之化合物，其中 R_a 為氫。
180. 如請求項 176~178 中任一項之化合物，其中 R_a 為甲基。
181. 如請求項 176~178 中任一項之化合物，其中 R_a 為由 $((C_{1-6})_3$ 烷基)矽烷基、 $((C_{1-6})_{3-k}$ 烷基) $_k$ 苯基)矽烷基、苄基及四氫吡喃基所組成之群中選出的保護基，其中 k 為 0~3。
182. 如請求項 181 之化合物，其中 R_a 係由三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及第三丁基二苯基矽烷基所組成之群中選出。
183. 如請求項 181 之化合物，其中 R_a 為第三丁基二甲基矽烷基。
184. 如請求項 181 之化合物，其中 R_a 為三甲基矽烷基。
185. 如請求項 181 之化合物，其中 R_a 為苄基。
186. 如請求項 181 之化合物，其中 R_a 為四氫吡喃基。
187. 如請求項 176~186 中任一項之化合物，其中 R_{12} 為苯基或雜 (C_{1-5}) 芳基，其中每一者未經取代或經該 1~3 個取代基取代。
188. 如請求項 187 之化合物，其中 R_{12} 係由鹵基及下列基團所組成之群中選出者：



189. 如請求項187之化合物，其中R₁₂係由溴基及下列基團所組成之群中選出者：



190. 如請求項187之化合物，其中R₁₂為

191. 一種中間化合物，其係由下列各物所組成之群中選出：

(R,Z)-2-氨基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氢吡啶

并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-第三丁基二甲基矽烷基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-4-
甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊
環-4-基)乙基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(S)-3,4-二羥基丁基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-
4-基)甲基肟；

(R,Z)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡啶
并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 O-(R)-2,3-二羥基丙基肟；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡
啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)乙醯胺；

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡
啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N-甲基乙醯胺；及

(R,Z)-2-(2-胺基-7-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-7,8-二氫吡
啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-亞基胺氧基)-N,N-二甲基乙醯
胺。

八、圖式：

編碼人類HSP90α第9-236殘基的人類cDNA序列
(包括起始及停止密碼子)
[SEQ. ID NO: 1]

ATGGACCAAC	CGATGGAGGA	GGAGGAGGTT	GAGACGTTCG	CCTTTCAGGC	AGAAATTGCC	60
CAGTTGATGT	CATTGATCAT	CAATACTTTC	TACTCGAACA	AAGAGATCTT	TCTGAGAGAG	120
CTCATTTCAA	ATTCATCAGA	TGCATTGGAC	AAAATCCGGT	ATGAAAGCTT	GACAGATCCC	180
AGTAAATTAG	ACTCTGGGAA	AGAGCTGCAT	ATTAACCTTA	TACCGAACAA	ACAAGATCGA	240
ACTCTCACTA	TTGTGGATAC	TGGAATTGGA	ATGACCAAGG	CTGACTTGGT	CAATAACCTT	300
GGTACTATCG	CCAAGTCTGG	GACCAAAGCG	TTCATGGAAG	CTTTGCAGGC	TGGTGCAGAT	360
ATCTCTATGA	TTGGCCAGTT	CGGTGTTGGT	TTTTATTCTG	CTTATTTGGT	TGCTGAGAAA	420
GTAAGTGTGA	TCACCAAACA	TAACGATGAT	GAGCAGTACG	CTTGGGAGTC	CTCAGCAGGG	480
GGATCATTCA	CAGTGAGGAC	AGACACAGGT	GAACCTATGG	GTCGTGGAAC	AAAAGTTATC	540
CTACACCTGA	AAGAAGACCA	AACTGAGTAC	TTGGAGGAAC	GAAGAATAAA	GGAGATTGTG	600
AAGAAACATT	CTCAGTTTAT	TGGATATCCC	ATTACTCTTT	TTGTGGAGAA	GGAACGTGAT	660
AAAGAAGTAA	GCGATGATGA	GGCTGAATAA				690

具有N端6x-組胺酸標籤及切割位置(底線)的人類HSP90α
第9-236殘基的胺基酸序列
[SEQ. ID NO: 2]

MGSSHHHHHH	SSGLVPRGSH	MDQPMEEEEE	ETFAFQAEIA	QLMSLIINTF	YSNKEIFLRE	60
LISNSSDALD	KIRYESLTDP	SKLDSGKELH	INLIPNKQDR	TLTIVDTGIG	MTKADLVNNL	120
GTIAKSGTKA	FMEALQAGAD	ISMIGQFGVG	FYSAYLVAEK	VTVITKHND	EQYAWESSAG	180
GSFTVRTDTG	EPMGRGTVKI	LHLKEDQTEY	LEERRIKEIV	KKHSQFIGYP	ITLFVEKERD	240
KEVSDDEAE						

圖 1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

