



(21) 申請案號：112107273

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/04 (2006.01)**C07D413/04 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**C07D498/04 (2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/553 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P31/12 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/03/01

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/078655

2022/05/06

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/091215

2022/10/28

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/128282

2023/01/12

世界智慧財產權組織

PCT/CN2023/071962

(71) 申請人：香港商英矽智能科技知識產權有限公司 (香港地區) INSILICO MEDICINE IP LIMITED (HK)

香港

(72) 發明人：陸洪福 LU, HONGFU (CN)；余華星 YU, HUAXING (CN)；丁曉 DING, XIAO (CN)；任峰 REN, FENG (CN)

(74) 代理人：陳長文；朱淑尹；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 169 頁

(54) 名稱

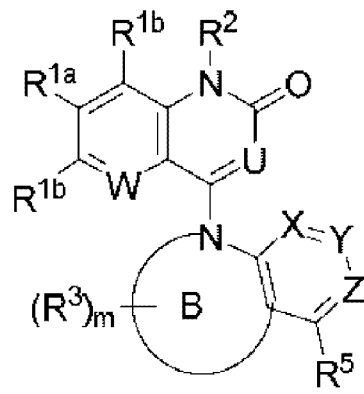
二醯基甘油激酶 (DGK) α 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本文闡述 DGK α 抑制劑及包括該等抑制劑之醫藥組合物。該等標的化合物及組合物可用於治療與 DGK α 有關之疾病或病症。

Described herein are DGK α inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of a disease or disorder associated with DGK α .

特徵化學式：



式(A)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

二醯基甘油激酶(DGK) α 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

DIACYLGLYCEROL KINASE (DGK) ALPHA INHIBITORS AND
USES THEREOF

【中文】

本文闡述DGK α 抑制劑及包括該等抑制劑之醫藥組合物。該等標的化合物及組合物可用於治療與DGK α 有關之疾病或病症。

【英文】

Described herein are DGKalpha inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of a disease or disorder associated with DGKalpha.

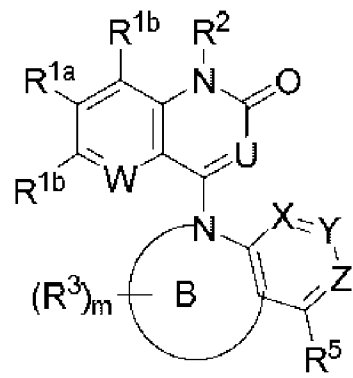
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

二醯基甘油激酶(DGK) α 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

DIACYLGLYCEROL KINASE (DGK) ALPHA INHIBITORS AND
USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

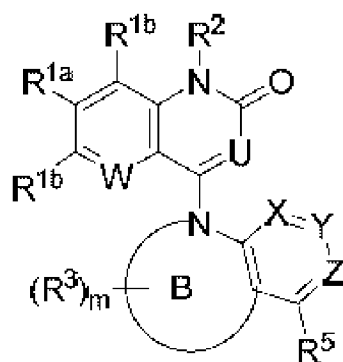
【0001】二醯基甘油激酶(DGK)代表催化膜脂質sn-1,2二醯基甘油(DAG)之磷酸化以形成磷脂酸(PA)之酶家族。在T細胞中，在活化磷脂酶C之 γ 1同種型(PLC γ 1)並將磷脂醯肌醇4,5-磷酸氫鹽(PIP₂)裂解成DAG及另一第二信使肌醇1,4,5-三磷酸鹽(IP₃)之後，DAG形成於T細胞受體(TCR)之下游。IP₃對於促進鈣自內質網之釋放較為重要，而DAG與TCR信號轉導中之其他重要蛋白質(例如蛋白質激酶C及Ras活化蛋白RasGRP1)相互作用。儘管已知三種DGK同種型存在於T細胞內(DGK α 、DGK δ 及DGK ζ)，但僅兩種(DGK α 及DGK ζ)可視為在促進TCR下游之DAG代謝中發揮重要作用。

【0002】支持性證據包含DGK α 或DGK ζ 之敲除小鼠模型，該等模型展示高反應性T細胞表型及改良之抗腫瘤免疫活性(Riese M.J.等人，Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265；Zha Y等人，Nature Immunology, (2006) 12:1343；Olenchok B.A.等人，(2006) 11: 1174-81)。另外，據觀察，自人類腎細胞癌患者分離之腫瘤浸潤淋巴球過度表現DGK α ，此可抑制T細胞功能(Prinz, P.U.等人，J Immunology

(2012) 12:5990-6000)。因此，DGK α 及DGK ζ 可視為癌症免疫療法之靶 (Riese M.J.等人，Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108；Chen, S.S.等人，Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130；Avila-Flores, A.等人，Immunology and Cell Biology (2017) 95: 549-563；Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16；Krishna, S., 等人，Front Immunology (2013) 4:178；Jing, W.等人，Cancer Research (2017) 77: 5676-5686。仍需要可用作DGK α 及DGK ζ 中之一或兩者之抑制劑之化合物，尤其係較其他二醯基甘油激酶、蛋白質激酶及/或其他脂質激酶具有選擇性之化合物。仍需要安全且有效地恢復T細胞活化、降低抗原臨限值、增強抗腫瘤功能性及/或克服一或多種內源免疫檢查點(例如PD-1、PD-L1及CTLA-4)之抑制效應之化合物，此將成為治療患有增殖性病症(例如癌症)以及病毒感染之患者之重要補充。

【發明內容】

【0003】本文揭示式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(A)，

其中：

R^{1a} 係 鹵 素 、 -CN 、 -NO₂ 、 -OH 、 -OR^a 、 -OC(=O)R^a 、 -OC(=O)OR^b 、 -OC(=O)NR^cR^d 、 -SH 、 -SR^a 、 -S(=O)R^a 、 -S(=O)₂R^a 、 -S(=O)₂NR^cR^d 、 -NR^cR^d 、 -NR^bC(=O)NR^cR^d 、 -NR^bC(=O)R^a 、 -

第 2 頁(發明說明書)

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

W係N或 CR^{1b} ；

每一 R^{1b} 獨立地係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R^2 係氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雜環烷基；

每一 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

或相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成各自視情況經一或多個 R 取代之環烷基或雜環烷基；

m 為0-6；

X 係 N 或 CR^X ；

R^X 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

Y 係 N 或 CR^Y ；

R^Y 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳

基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Z係N或CR^Z；

R^Z係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R⁵係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、 $\text{---}\equiv\text{---R}^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R⁴係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個R^{4a}取代；

每一R^{4a}獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷

基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{4a}一起形成側氧基；

每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^a與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^b與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

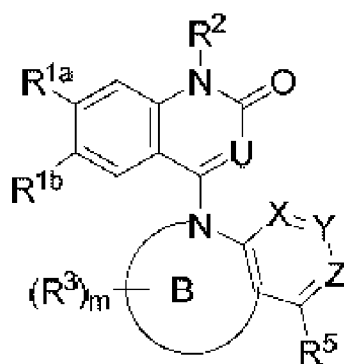
R^c及R^d各自獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0004】在式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式(Aa)：



式(Aa)。

【0005】本文亦揭示包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0006】本文亦揭示抑制有需要之受試者中至少一種選自二醯基甘油激酶α (DGKα)及二醯基甘油激酶ζ (DGKζ)之二醯基甘油激酶之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0007】本文亦揭示抑制有需要之受試者中二醯基甘油激酶α (DGKα)之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或

其醫藥上可接受之鹽。

【0008】本文亦揭示治療有需要之受試者中與異常二醯基甘油激酶信號傳導有關之疾病之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0009】在一些實施例中，二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 α 。在一些實施例中，疾病係癌症或病毒感染。在一些實施例中，該方法進一步包括投與其他治療劑。在一些實施例中，其他治療劑係抗癌劑或抗病毒劑。

以引用方式併入

【0010】本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案皆以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地及個別地指出將每一個別出版物、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

【實施方式】

交叉參考

【0011】本專利申請案主張以下申請案之權益：2022年3月1日提出申請之國際申請案第PCT/CN2022/078655號；2022年5月6日提出申請之國際申請案第PCT/CN2022/091215號；2022年10月28日提出申請之國際申請案第PCT/CN2022/128282號；及2023年1月12日提出申請之國際申請案第PCT/CN2023/071962號；該等申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

定義

【0012】在以下說明中，陳述某些特定細節以便透徹理解各個實施例。然而，熟習此項技術者應理解，可在沒有該等細節之情況下實踐本發

明。在其他情況中，未詳細展示或闡述熟知的結構以避免不必要地模糊對實施例之說明。除非上下文另有要求，否則在說明書及下文申請專利範圍通篇中，應將詞語「包括(comprise)」及其變化形式(例如「包括(comprises)」及「包括(comprising)」)按開放性涵蓋性意義來理解，亦即理解為「包含但不限於」。本文中所提供之標題(若有)僅為了方便起見而未必影響所主張之本發明範圍或意義。

【0013】 本說明書通篇中對「一些實施例」或「一實施例」之提及意指結合該實施例所闡述之一特定特徵、結構或特性包含於至少一實施例中。因此，遍及本說明書之各個地方出現之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必全部係指相同實施例。另外，特定特徵、結構或特性可以任一適合方式組合於一或多個實施例中。另外，除非上下文另外明確指明，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包含複數含義。亦應注意，除非上下文另外明確指出，否則術語「或」通常係以其包含「及/或」之含義來使用。

【0014】 除非另有指示，否則如本文所使用之下文術語具有以下含義：

【0015】 「側氧基」係指=O。

【0016】 「羧基」係指-COOH。

【0017】 「氰基」係指-CN。

【0018】 「烷基」係指具有一至約十個碳原子、更佳地一至六個碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴單價基團。實例包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-

1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基以及更長烷基(例如庚基、辛基及諸如此類)。每當在本文中出現時，諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」等數值範圍意指，該烷基係由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。在一些實施例中，烷基係C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₆烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₅烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₄烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₃烷基。除非在本說明書中另有明確說明，否則烷基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。一些實施例中，烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。一些實施例中，烷基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

【0019】「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有二至約十個碳原子、更佳地二至約六個碳原子之直鏈或具支鏈烴單價基團。該基團可關於雙鍵呈順式或反式構形，且應理解包含兩種異構體。實例包含(但不限於)乙炔基(-CH=CH₂)、1-丙炔基(-CH₂CH=CH₂)、異丙炔基[-C(CH₃)=CH₂]、丁炔基、1,3-丁二炔基及諸如此類。每當在本文中出現時，諸如「C₂-C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」等數值範圍意指，該烯基係由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本定

義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烯基」。除非在本說明書中另有明確說明，否則烯基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，烯基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，烯基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。

【0020】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有二至約十個碳原子、更佳地二至約六個碳原子之直鏈或具支鏈烴單價基團。實例包含(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及諸如此類。每當在本文中出現時，諸如「C₂-C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」等數值範圍意指，該炔基係由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「炔基」。除非在本說明書中另有明確說明，否則炔基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，炔基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，炔基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

【0021】「伸烷基」係指直鏈或具支鏈二價烴鏈。除非在本說明書中另有明確說明，否則伸烷基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳

基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，伸烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，伸烷基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0022】 「烷氧基」係指式-OR_a基團，其中R_a係所定義烷基。除非在本說明書中另有明確說明，否則烷氧基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，烷氧基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，烷氧基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

【0023】 「芳基」係指衍生自包括6至30個碳原子及至少一個芳香族環之烴環系統之基團。芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包含稠合(在與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基係經由芳香族環原子鍵結)或橋接環系統。在一些實施例中，芳基係6至10員芳基。在一些實施例中，芳基係6員芳基(苯基)。芳基包含(但不限於)衍生自以下基團之烴環系統之芳基：伸蔥基、伸萘基、伸菲基、蔥、甘菊環、苯、蒽、螢蔥、菲、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、二氫茛、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯。除非在本說明書中另有明確說明，否則芳基可視情況經(例如)以下基團取代：鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜

環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

【0024】「環烷基」係指部分或完全飽和之單環或多環碳環，其可包含稠合(在與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基係經由非芳香族環原子鏈結)、螺或橋接環系統。在一些實施例中，環烷基係完全飽和的。代表性環烷基包含(但不限於)具有三至十五個碳原子(C₃-C₁₅完全飽和之環烷基或C₃-C₁₅環烯基)、三至十個碳原子(C₃-C₁₀完全飽和之環烷基或C₃-C₁₀環烯基)、三至八個碳原子(C₃-C₈完全飽和之環烷基或C₃-C₈環烯基)、三至六個碳原子(C₃-C₆完全飽和之環烷基或C₃-C₆環烯基)、三至五個碳原子(C₃-C₅完全飽和之環烷基或C₃-C₅環烯基)或三至四個碳原子(C₃-C₄完全飽和之環烷基或C₃-C₄環烯基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基係3至10員完全飽和之環烷基或3至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基係3至6員完全飽和之環烷基或3至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基係5至6員完全飽和之環烷基或5至6員環烯基。單環環烷基包含(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基或碳環包含(例如)金剛烷基、降莖基、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和之環烷基包含(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。除非在本說明書中另有明確說明，否則環烷基視情況經(例如)以下基

團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，環烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

【0025】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素係氟或氯。在一些實施例中，鹵素係氟。

【0026】「鹵烷基」係指由一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及諸如此類。

【0027】「羥基烷基」係指由一或多個羥基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羥基取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個羥基取代。羥基烷基包含(例如)羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，羥基烷基係羥甲基。

【0028】「胺基烷基」係指由一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺基烷基包含(例如)胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基或胺基戊基。在一些實施例中，胺基烷基係胺基甲基。

【0029】「雜烷基」係指烷基之一或多個骨架原子係選自除碳外之原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合)之烷基。雜烷

基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一態樣中，雜烷基係 C_1 - C_6 雜烷基(其中雜烷基包括1至6個碳原子及一或多個除碳外之原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合))，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。該等雜烷基之實例係(例如) $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 或 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。除非另外特定陳述於說明書中，否則雜烷基視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 。在一些實施例中，雜烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 OMe 。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

【0030】「雜環烷基」係指包括2至23個碳原子及1至8個選自由氮、氧、磷、矽及硫組成之群之雜原子之3至24員部分或完全飽和之環基團。在一些實施例中，雜環烷基係完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮、氧及硫。在一些實施例中，雜環烷基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮及氧。在一些實施例中，雜環烷基包括一至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包括一或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包括一個氮。在一些實施例中，雜環烷基包括一個氮及一個氧。除非另外特定陳述於說明書中，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包含稠合(在與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基係經由非芳香族環原子鍵結)、螺或橋接環系

統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包含(但不限於)具有二至十五個碳原子(C₂-C₁₅完全飽和之雜環烷基或C₂-C₁₅雜環烯基)、二至十個碳原子(C₂-C₁₀完全飽和之雜環烷基或C₂-C₁₀雜環烯基)、二至八個碳原子(C₂-C₈完全飽和之雜環烷基或C₂-C₈雜環烯基)、二至七個碳原子(C₂-C₇完全飽和之雜環烷基或C₂-C₇雜環烯基)、二至六個碳原子(C₂-C₆完全飽和之雜環烷基或C₂-C₆雜環烯基)、二至五個碳原子(C₂-C₅完全飽和之雜環烷基或C₂-C₅雜環烯基)或二至四個碳原子(C₂-C₄完全飽和之雜環烷基或C₂-C₄雜環烯基)之雜環烷基。該等雜環烷基之實例包含(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁基、環氧丙烷基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基、1,1-二側氧基-硫嗎啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包含碳水化合物之所有環形式，包含(但不限於)單醣、二醣及寡醣。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至10個碳。應理解，在提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與並不構成雜環烷基之原子(包含雜原子，亦即雜環烷基環之骨架原子)之總數相同。在一些實施例中，雜環烷基係3至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至6員雜環烷基。在一些實施例

中，雜環烷基係4至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係5至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係3至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係3至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係4至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係5至6員雜環烯基。除非在本說明書中另有明確說明，否則雜環烷基可視情況如下文所闡述經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，雜環烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，雜環烷基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0031】「雜芳基」係指包括一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群之雜原子及至少一個芳香族環之5至14員環系統基團。在一些實施例中，雜芳基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮、氧及硫。在一些實施例中，雜芳基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮及氧。在一些實施例中，雜芳基包括一至三個氮。在一些實施例中，雜芳基包括一或兩個氮。在一些實施例中，雜芳基包括一個氮。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包含稠合(在與環烷基或雜環烷基環稠合時，雜芳基係經由芳香族環原子鍵結)或橋接環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級胺化。在一些實施例中，雜芳基係5至10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係5至6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係6員雜芳基。在一些

實施例中，雜芳基係5員雜芳基。實例包含(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧雜環庚烯基(dioxepinyl)、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl、benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異噻吩基、異噻吩基、異噻吩基、吡啶基、異噻吩基、萘啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡嗪基、1-氧離子基噻嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噻吩基、噻吩基、奎寧環基、異噻吩基、四氫噻吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及噻吩基(thiophenyl) (亦即噻吩基(thienyl))。除非在本說明書中另有明確說明，否則雜芳基可視情況經(例如)以下基團取代：鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

【0032】術語「可選」或「視情況」意指隨後所闡述之事件或情況

可或可不發生，且該闡述包含其中該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意指如上文所定義之「烷基」或「經取代烷基」。另外，視情況經取代之基團可為未取代(例如-CH₂CH₃)、完全取代(例如-CF₂CF₃)、單取代(例如-CH₂CH₂F)或以完全取代與單取代之間之任何程度取代(例如-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。熟習此項技術者應理解，對於任一含有一或多個取代基之基團而言，該等基團並不意欲引入任一在空間上不實際及/或在合成上不可行之取代或取代模式。因此，所闡述之任何取代基通常應理解為具有約1,000道爾頓及更通常高達約500道爾頓之最大分子量。

【0033】術語「一或多個」在提及可選取代基時意指，標的基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經一或兩個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經兩個取代基取代。

【0034】「有效量」或「治療有效量」係指作為單一劑量或作為劑量系列之一部分投與哺乳動物受試者之化合物有效產生期望治療效應之量。

【0035】本文所用之術語「治療(treat、treating或treatment)」包含緩解、減弱或改善疾病或病狀之至少一種症狀、預防額外症狀、抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀發展、減輕疾病或病狀、使疾病或病狀消退、減輕由疾病或病狀所引起之狀況或使疾病或病狀之症狀終止。

【0036】如本文中所使用，「與DGK有關之疾病或病症」或替代地「DGK介導之疾病或病症」意指已知或懷疑DGK或其突變體發揮一定作

用之任何疾病或其他有害病狀。

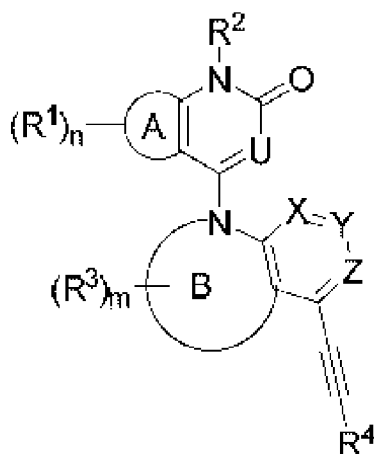
【0037】如本文中所使用，「與DGK α 有關之疾病或病症」或替代地「DGK α 介導之疾病或病症」意指已知或懷疑DGK α 或其突變體發揮一定作用之任何疾病或其他有害病狀。

【0038】如本文中所使用，「與DGK ζ 有關之疾病或病症」或替代地「DGK ζ 介導之疾病或病症」意指已知或懷疑DGK ζ 或其突變體發揮一定作用之任何疾病或其他有害病狀。

化合物

【0039】本文闡述可用於治療與DGK、尤其DGK α 有關之疾病或病症之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0040】本文揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(I)，

其中：

環A係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^1 一起形成側氧基；

n為0-4；

R^2 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雜環烷基；

每一 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

或相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成各自視情況經一或多個 R 取代之環烷基或雜環烷基；

m 為0-6；

X 係 N 或 CR^X ；

R^X 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

Y 係 N 或 CR^Y ；

R^Y 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

Z 係 N 或 CR^Z ；

R^Z 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

R^4 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷

基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個R^{4a}取代；

每一R^{4a}獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{4a}一起形成側氧基；

每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^a與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

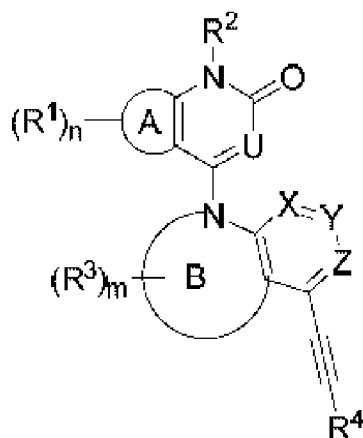
R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)或 C_1 - C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；且

每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

【0041】本文揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(I)，

其中：

環A係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

每一 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^1 一起形成側氧基；

n 為0-4；

R^2 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U 係 N 或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

環B係雜環烷基；

每一 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、

$\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

或相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成各自視情況經一或多個 R 取代之環烷基或雜環烷基；

m 為0-6；

X 係 N 或 CR^x ；

R^x 係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

Y 係 N 或 CR^y ；

R^y 係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

Z 係 N 或 CR^z ；

R^z 係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

$C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

R^4 係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^{4a} 一起形成側氧基；

每一 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

每一 R^b 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

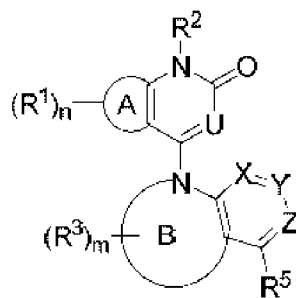
R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；且

每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基或 C_3-C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

【0042】 本文揭示式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(II) ,

其中：

環A係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R¹一起形成側氧基；

n為0-4；

R²係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或CR^U；

R^U係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雜環烷基；

每一R³獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R³一起形成側氧基；

或相同或不同碳上之兩個R³一起形成各自視情況經一或多個R取代之環烷基或雜環烷基；

m為0-6；

X係N或CR^X；

R^X係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Y係N或CR^Y；

R^Y係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-

$C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Z係N或 CR^Z ；

R^Z 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R^5 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 $\begin{array}{c} | \\ \equiv \\ R^4 \end{array}$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R^4 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、

$S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^{4a} 一起形成側氧基；

每一 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一 R^b 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜

環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0043】 在一些實施例中，式(II)化合物具有式(I)結構。

【0044】 在式(II)化合物之一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、 $\text{---}\equiv\text{R}^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0045】 在式(II)化合物之一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、 $\text{---}\equiv\text{R}^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0046】 在式(II)化合物之一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-OR^a、-

NR^cR^d 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{---R}^4$ 、環烷基或雜環烷基；其中每一烷基、環烷基、及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個 R 取代。

【0047】在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係氫、 $-\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{---R}^4$ 、環烷基或雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個 R 取代。

【0048】在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係氫。

【0049】在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-\text{OR}^a$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中烷基視情況經取代。在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基。在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-\text{O-環烷基}$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-\text{O-環烷基}$ ，其中環烷基係3-6員環且視情況經一或多個 R 取代。在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-\text{O-雜環烷基}$ ，其中雜環烷基係5-6員環且視情況經一或多個 R 取代。

【0050】在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

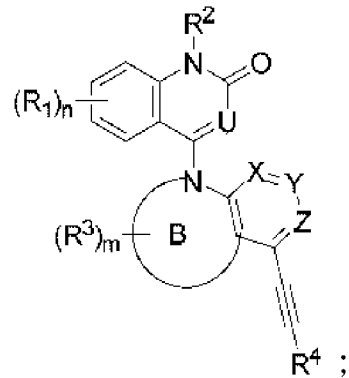
【0051】在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{---R}^4$ 。

【0052】在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係環烷基或雜環烷基；其中每一環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個 R 取代。

【0053】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係芳基或雜芳基。在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係苯基。在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係6員雜芳基。在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係吡啶基。在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係5員雜芳基。在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(I)或(II)化合物之

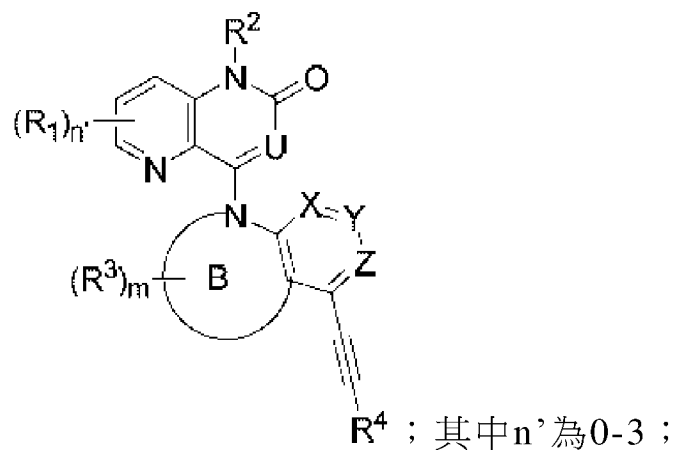
一些實施例中，環A係噻吩基、呋喃基或吡咯基。在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，環A係噻吩基。

【0054】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ia)：



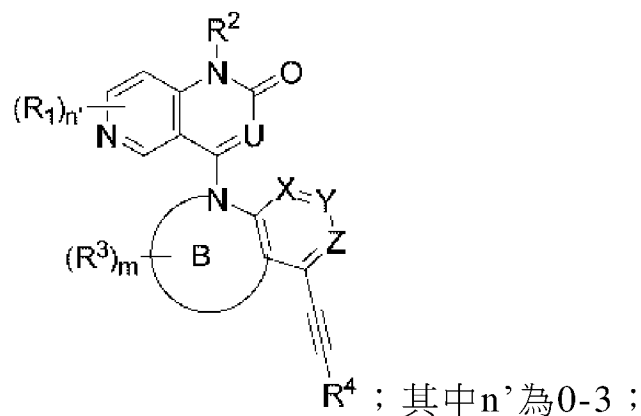
式(Ia)。

【0055】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ib)：



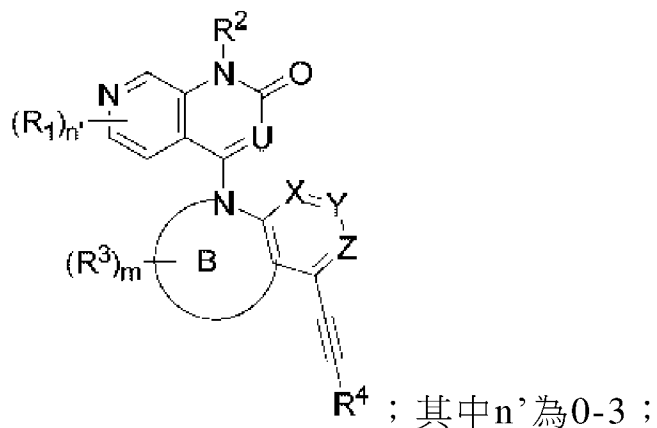
式(Ib)。

【0056】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ic)：



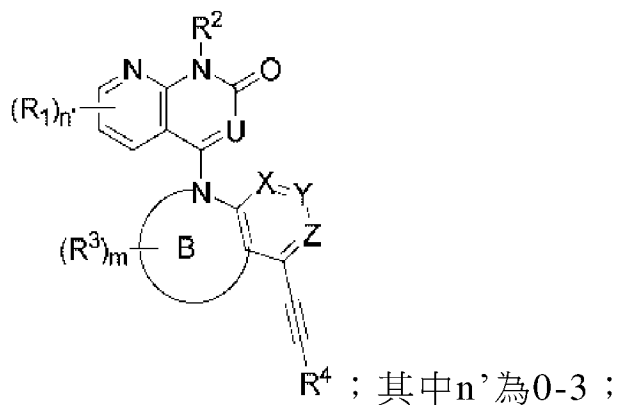
式(Ic)。

【0057】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Id)：



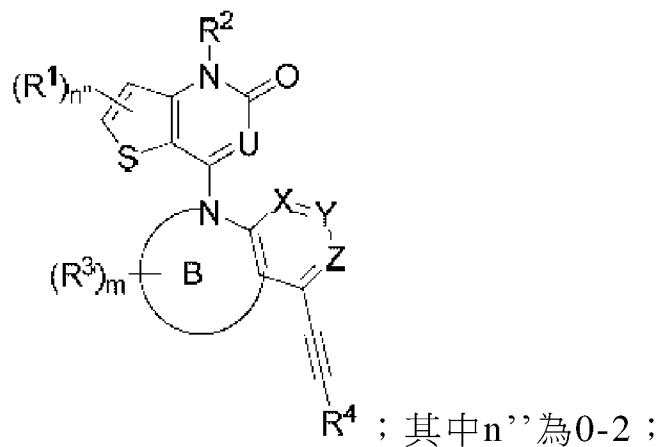
式(Id)。

【0058】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ie)：



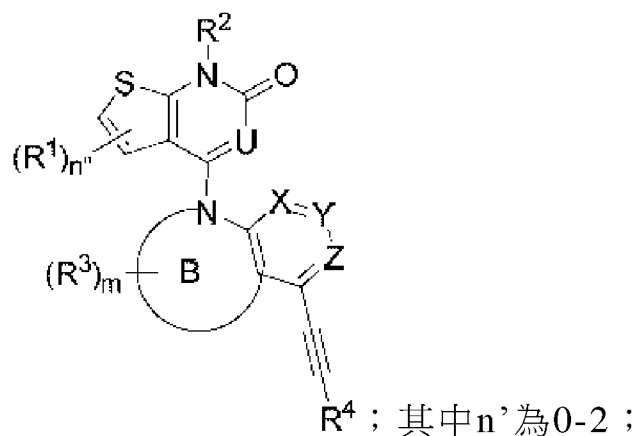
式(Ie)。

【0059】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(If)：



式(If)。

【0060】在式(I)或(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ig)：

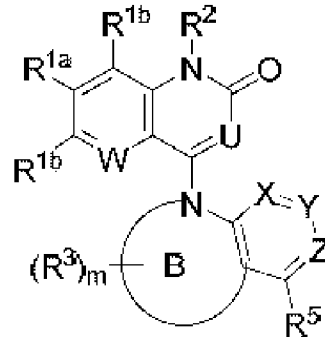


式(Ig)。

【0061】在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、環烷基或雜環烷基。在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d或雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係5-或6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基包括0-2個氮原子及0-1個氧原子。在一些實施例中，雜環烷基包括1或2個氮原子。在一些實施例中，雜環烷基包括1個氧原子。在一些實施例中，雜環烷基包括1個氮原子及1個氧原子。在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-OR^a或-NR^cR^d。在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一R¹獨立地係鹵素、-CN、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一

(If)或(Ig)化合物之一些實施例中， n'' 為0。在式(If)或(Ig)化合物之一些實施例中， n'' 為1。在式(If)或(Ig)化合物之一些實施例中， n'' 為2。

【0065】本文揭示式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(A)，

其中：

R^{1a} 係 鹵 素 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 經基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

W係N或 CR^{1b} ；

每一 R^{1b} 獨立地係 氫 、 鹵 素 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 經基烷基、

C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R²係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或CR^U；

R^U係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雜環烷基；

每一R³獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R³一起形成側氧基；

或相同或不同碳上之兩個R³一起形成各自視情況經一或多個R取代之環烷基或雜環烷基；

m為0-6；

X係N或CR^X；

R^X 係 氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Y係N或CR^Y；

R^Y 係 氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Z係N或CR^Z；

R^Z 係 氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R⁵ 係 氫、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 $\text{—}\equiv\text{—}R^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R^4 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})NR^cR^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})R^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2R^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2NR^cR^d$ 、 $-\text{NR}^cR^d$ 、 $-\text{NR}^bC(=\text{O})NR^cR^d$ 、 $-\text{NR}^bC(=\text{O})R^a$ 、 $-\text{NR}^bC(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2R^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^{4a} 一起形成側氧基；

每一 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一 R^b 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

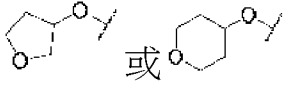
R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；且

每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基或 C_3-C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

【0066】 在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或

雜環烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係鹵素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 或 $-NR^cR^d$ 。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-CN$ 或 $-OR^a$ 。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-CN$ 、 $-O$ -雜環烷基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-O-C_1-C_6$ 羥基烷基或 $-O-C_1-C_6$ 胺基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-CN$ 、 $-O$ -雜環烷基、 $-O-C_1-C_3$ 烷基、 $-O-C_1-C_3$ 鹵烷基、 $-O-C_1-C_3$ 羥基烷基或 $-O-C_1-C_3$ 胺基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 獨立地係 $-CN$ 或 $-NR^cR^d$ 。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O$ -雜環烷基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-O-C_1-C_6$ 羥基烷基或 $-O-C_1-C_6$ 胺基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O$ -雜環烷基，其中雜環烷基係5或6員環。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 。在式(Aa)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-C_1-C_6$ 烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-C_1-C_6$ 鹵烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-C_1-C_6$ 羥基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-C_1-C_3$ 羥基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-CH_2CH_2OH$ 。在式(A)化合物之一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-C_1-C_6$ 胺基烷基。

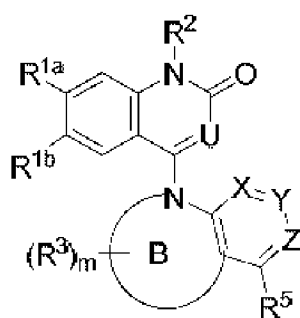
【0067】 在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 或雜環烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-OR^a$ 。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-O$ -雜環烷基、 $-O-C_1-C_6$ 羥基烷基、 $-NH-C_1-C_6$ 羥基烷基或 $-O-C_1-C_6$ 胺基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係 $-O$ -雜

環烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-雜環烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-5-6員雜環烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₆羥基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₃羥基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-CH₂CH₂OH。在式(A)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₆胺基烷基。

【0068】在式(A)化合物之一些實施例中，W係N。在式(A)化合物之一些實施例中，W係CR^{1b}。

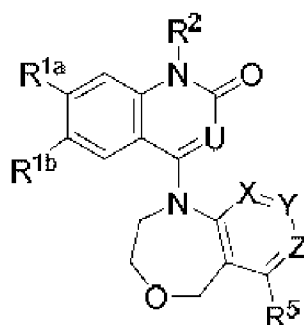
【0069】在式(A)化合物之一些實施例中，每一R^{1b}獨立地係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，每一R^{1b}獨立地係氫、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基或C₁-C₆胺基烷基。在式(A)化合物之一些實施例中，每一R^{1b}獨立地係氫、鹵素或-CN。在式(A)化合物之一些實施例中，每一R^{1b}獨立地係氫或鹵素。在式(A)化合物之一些實施例中，每一R^{1b}獨立地係氫或-CN。

【0070】在式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式(Aa)：



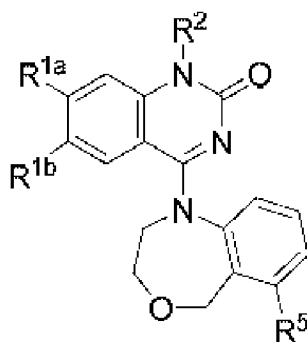
式(Aa)。

【0071】在式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式(Ab)：



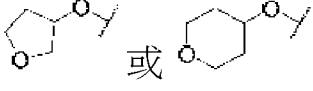
式(Ab)。

【0072】在式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中，化合物具有式(Ac)：



式(Ac)。

【0073】在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係鹵素、-CN、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}獨立地係鹵素、-CN、-OR^a或-NR^cR^d。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-CN或-OR^a。在式(Aa)、(Ab)或

(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-CN、-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆鹵烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-CN、-O-雜環烷基、-O-C₁-C₃烷基、-O-C₁-C₃鹵烷基、-O-C₁-C₃羥基烷基或-O-C₁-C₃胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 獨立地係-CN或-NR^cR^d。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆鹵烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係-O-雜環烷基，其中雜環烷基係5或6員環。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係 。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆鹵烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆羥基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆胺基烷基。


【0074】在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-OR^a、-NR^cR^d或雜環烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-OR^a。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基、-NH-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-O-雜環烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-O-C₁-C₆羥基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-O-C₁-C₃羥基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之

一些實施例中， R^{1a} 係-O-CH₂CH₂OH。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1a} 係-O-C₁-C₆胺基烷基。

【0075】在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係氫、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基或C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基或C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係氫、鹵素或-CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素或-CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係氫或-CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係-CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係氫或鹵素。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係Cl。

【0076】在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素、-CN、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(Aa)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係鹵素或-CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^{1b} 係

鹵素。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 係氟或氯。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 係-CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 獨立地係鹵素、-CN、-OR^a或-NR^cR^d。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 係-CN或-OR^a。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 係-CN、-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆鹵烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 係-CN、-O-雜環烷基、-O-C₁-C₃烷基、-O-C₁-C₃鹵烷基、-O-C₁-C₃羥基烷基或-O-C₁-C₃胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1b} 獨立地係-CN或-NR^cR^d。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆鹵烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係-O-雜環烷基，其中雜環烷基係5或6員環。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係



或。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆鹵烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆羥基烷基。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中，-OR^a係-O-C₁-C₆胺基烷基。

【0077】 在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1a} 係-O-C₁-C₆羥基烷基且 R^{1b} 係CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1a} 係-O-C₁-C₃羥基烷基且 R^{1b} 係CN。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1a} 係-O-CH₂CH₂OH且 R^{1b} 係CN。

【0078】 在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一一些實施例中， R^{1a} 係-O-

C₁-C₆羥基烷基且R^{1b}係鹵素。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₃羥基烷基且R^{1b}係鹵素。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-CH₂CH₂OH且R^{1b}係鹵素。

【0079】在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₆羥基烷基且R^{1b}係氯。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₃羥基烷基且R^{1b}係氯。在式(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-CH₂CH₂OH且R^{1b}係氯。

【0080】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、 $\begin{array}{c} | \\ \text{---} \\ | \end{array} \text{---} \text{R}^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0081】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、 $\begin{array}{c} | \\ \text{---} \\ | \end{array} \text{---} \text{R}^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0082】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、 $\begin{array}{c} | \\ \text{---} \\ | \end{array} \text{---} \text{R}^4$ 、環烷基或雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0083】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中，R⁵係

氫、 $-OR^a$ 、 C_1-C_6 烷基、 $\text{---}\equiv\text{---}R^4$ 、3-6員環烷基或5-6員雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0084】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係氫。

【0085】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-OR^a$ 。在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-O-C_1-C_6$ 烷基，其中烷基視情況經取代。在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-O-C_1-C_6$ 鹵烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-O$ -環烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-O$ -環烷基，其中環烷基係3-6員環且視情況經一或多個R取代。在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $-O$ -雜環烷基，其中雜環烷基係5-6員環且視情況經一或多個R取代。

【0086】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 C_1-C_6 烷基。

【0087】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係 $\text{---}\equiv\text{---}R^4$ 。

【0088】在式(A)、(Aa)、(Ab)或(Ac)化合物之一些實施例中， R^5 係3-6員環烷基或5-6員雜環烷基；其中每一環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個R取代。

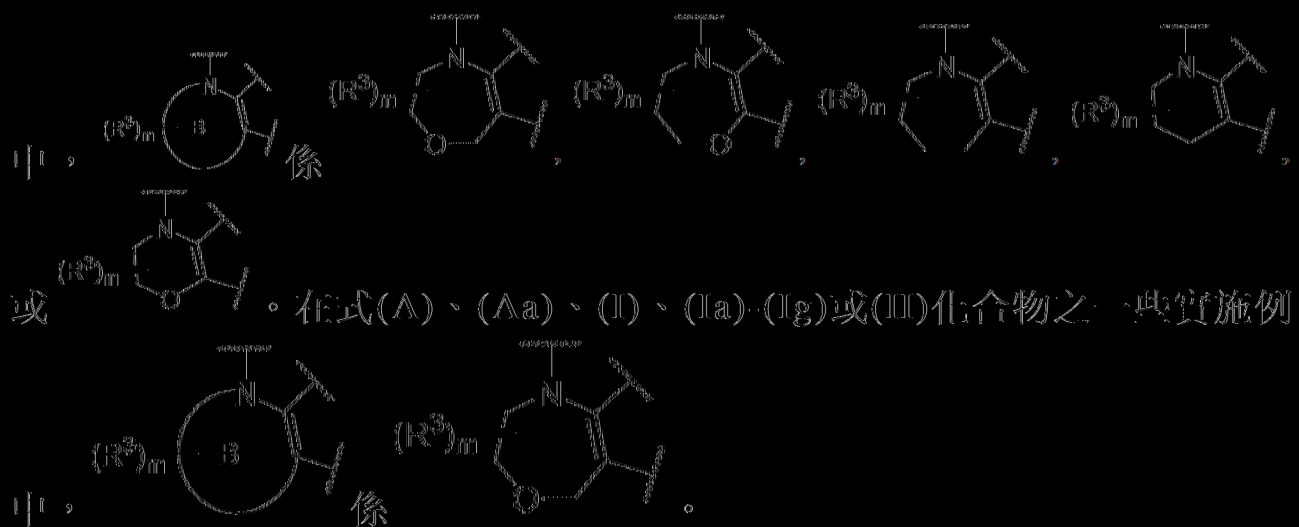
【0089】在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中， R^2 係氫或 C_1-C_6 烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中， R^2 係 C_1-C_6 烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中， R^2 係 C_1-

基。

[0099] 在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，環B係6員雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，環B係包括1至3個選自由O、N及S組成之群之雜原子之6員雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，環B係包括1至3個選自由O及N組成之群之雜原子之6員雜環烷基。

[0100] 在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，環B係7員雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，環B係包括1至3個選自由O、N及S組成之群之雜原子之7員雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，環B係包括1至3個選自由O及N組成之群之雜原子之7員雜環烷基。

[0101] 在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例

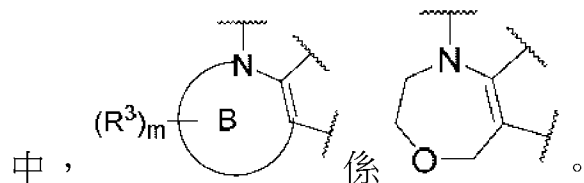


[0102] 在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羧基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、

OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，各R³獨立地係C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

【0103】 在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0-6。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0-5。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0-4。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0-3。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0-2。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0或1。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為1-6。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為1-5。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為1-4。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為1-3。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為1或2。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為0。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為1。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為2。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為3。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為4。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為5。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為6。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為7。在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，m為5-8。

【0104】在式(A)、(Aa)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例



【0105】在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，X係N。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，X係CR^X。

【0106】在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^X係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^X係氫、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^X係氫、鹵素或C₁-C₆烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^X係氫。

【0107】在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，Y係N。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，Y係CR^Y。

【0108】在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^Y係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^Y係氫、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，R^Y係氫、鹵素或C₁-C₆

個 R^{4a} 取代。

【0114】 在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中每一烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0115】 在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、3至6員環烷基或5至6員雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個R取代。

【0116】 在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；其中每一烷基視情況且獨立地經一或多個R取代。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

【0117】 在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係C₁-C₆鹵烷基。在式(A)、(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^{4a} 獨立地係C₁-C₃鹵烷基。在式(A)、

(Aa)、(Ab)、(Ac)、(I)、(Ia)-(Ig)或(II)化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 CF_3 。

【0118】在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)或 C_1 - C_6 伸烷基(雜芳基)；其中每一烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個 R 取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)或 C_1 - C_6 伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1 - C_6 烷基。

【0119】在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^b 獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)或 C_1 - C_6 伸烷基(雜芳基)；其中每一烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^b 獨立地係

氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫或C₁-C₆烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b係氫。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係C₁-C₆烷基。

【0120】在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中每一烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示化合物之一些實施例中，

每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基。
在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫或C₁-C₆烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d係氫。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係C₁-C₆烷基。

【0121】 在本文所揭示化合物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。

【0122】 在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH或C₁-C₆烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素、-OH或C₁-C₆烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素或C₁-C₆烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R獨立地係鹵素。

【0123】在本文所揭示化合物之一些實施例中， R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 基團中之一或多者包括高於天然氬豐度之百分比之氬。

【0124】在本文所揭示化合物之一些實施例中，下列基團 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 中之一或多者中之一或多個 1H 經一或多個氬代替。

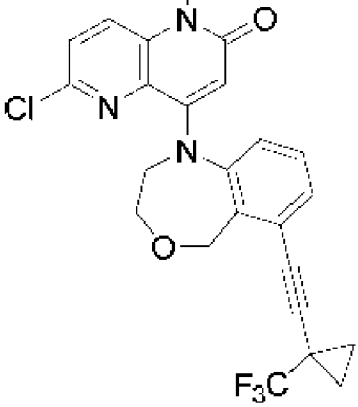
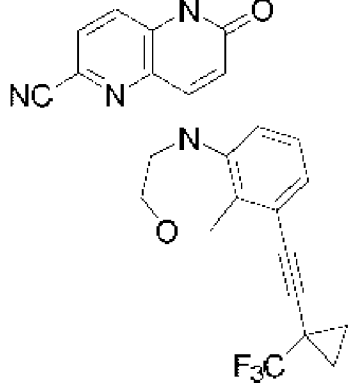
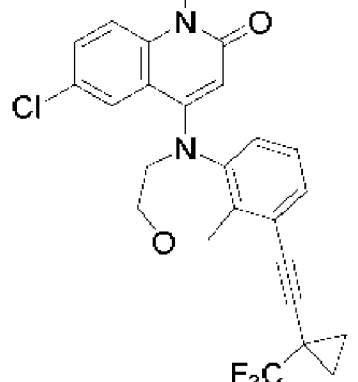
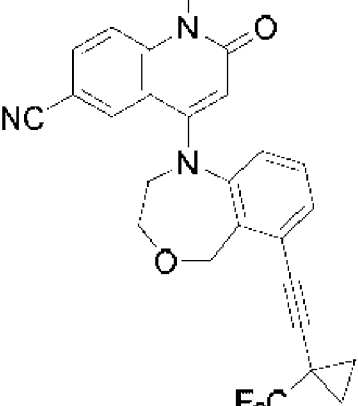
【0125】在本文所揭示化合物之一些實施例中， R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 中之每一者中之氬豐度獨立地係至少1莫耳%、至少10莫耳%、至少20莫耳%、至少30莫耳%、至少40莫耳%、至少50莫耳%、至少60莫耳%、至少70莫耳%、至少80莫耳%、至少90莫耳%或100莫耳%。

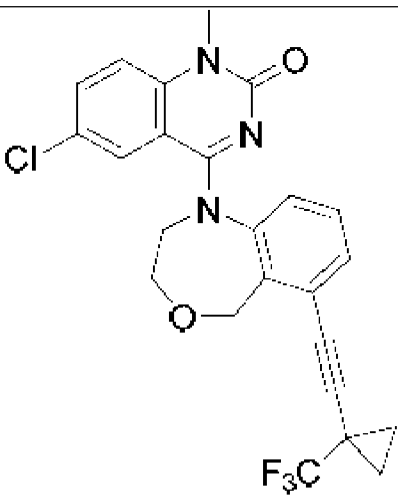
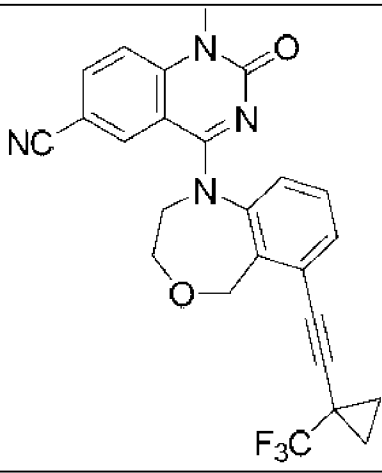
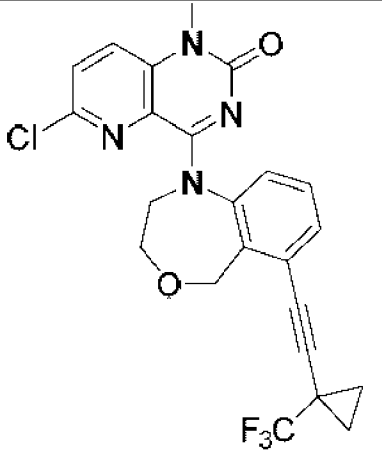
【0126】在本文所揭示化合物之一些實施例中，環A或環B之一或多個 1H 經一或多個氬代替。

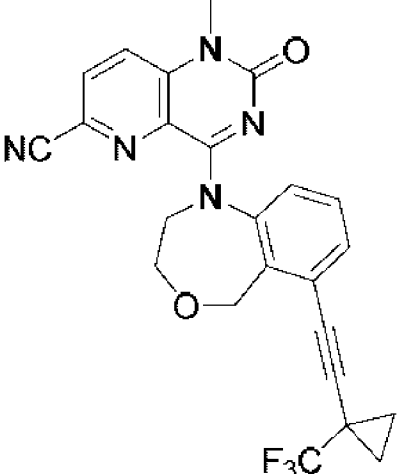
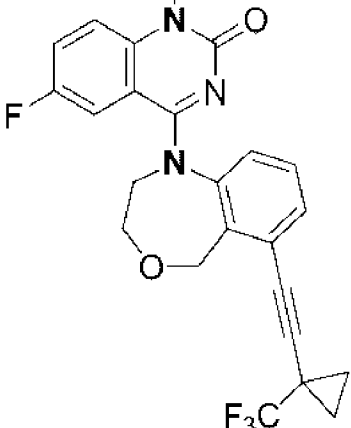
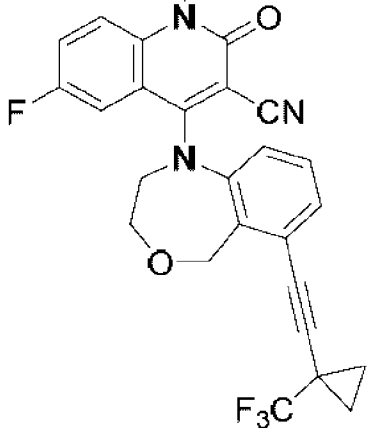
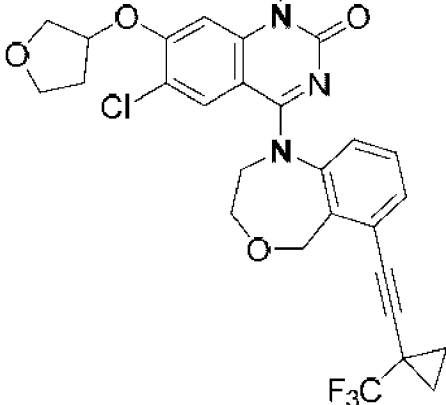
【0127】本文涵蓋上文對於各個變量所述基團的任一組合。在本說明書通篇中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

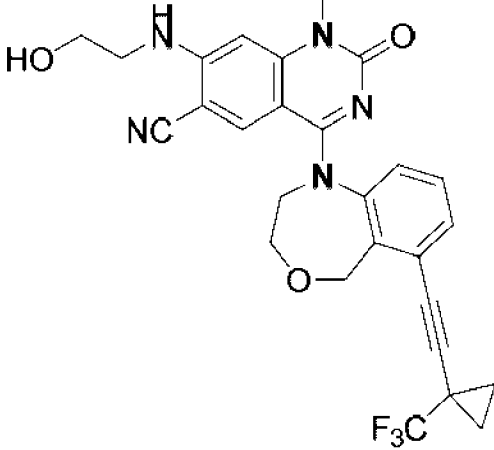
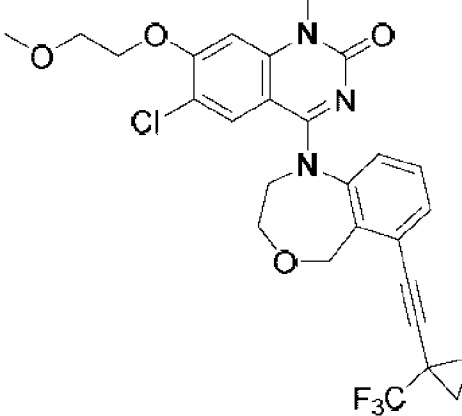
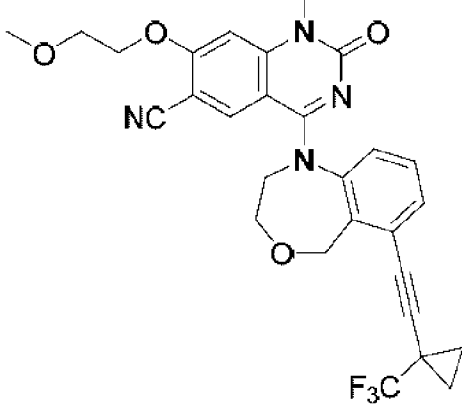
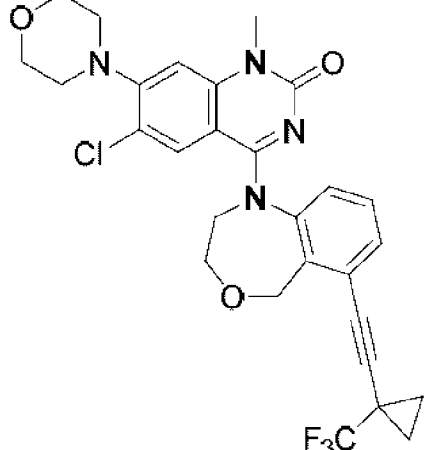
【0128】在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係表1中之一種化合物。

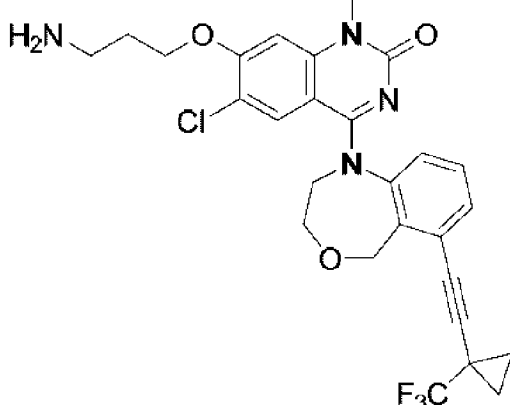
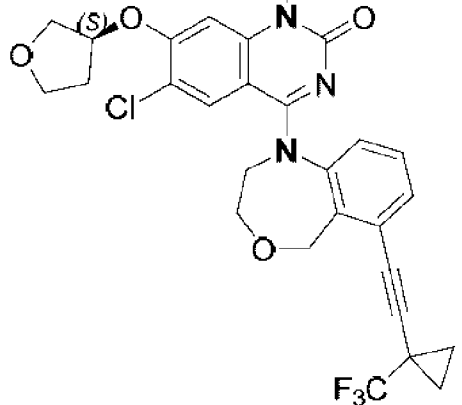
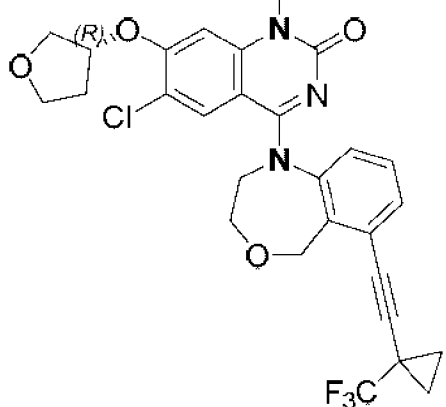
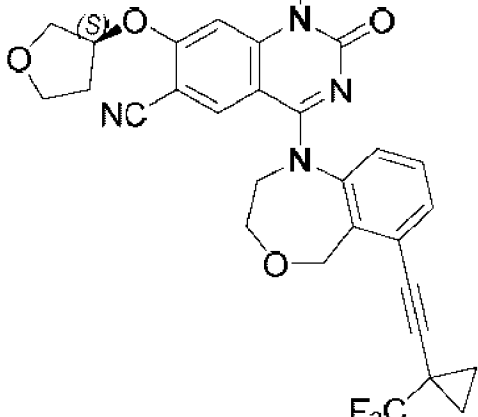
表1

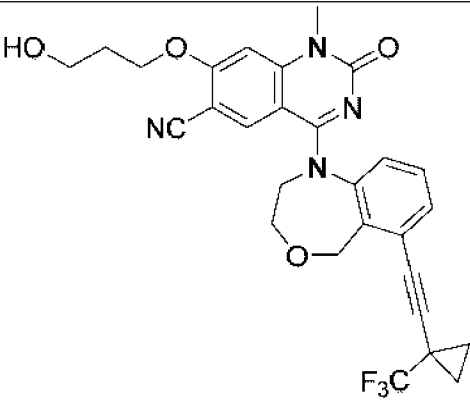
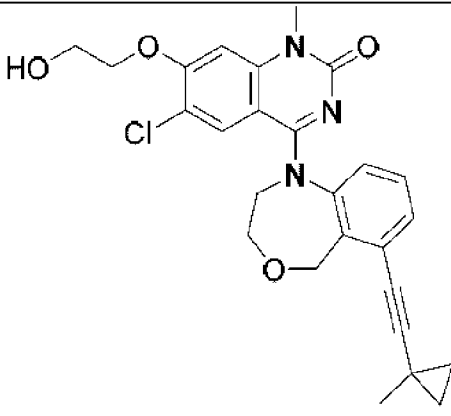
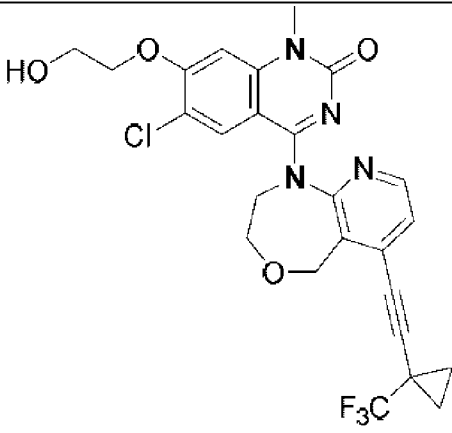
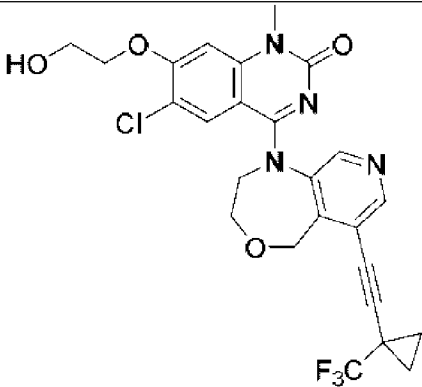
實例	結構
1	
2	
3	
4	

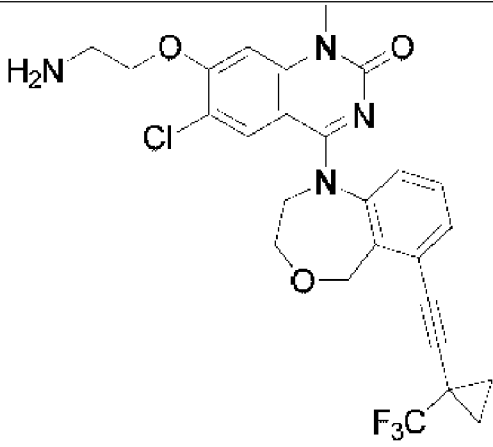
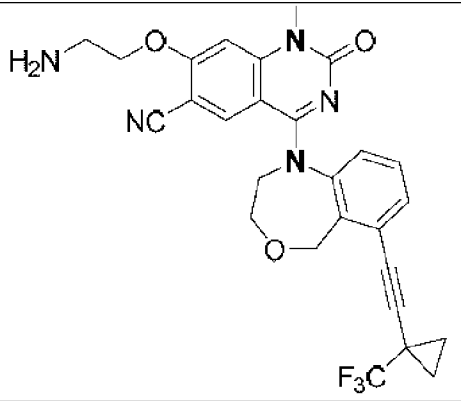
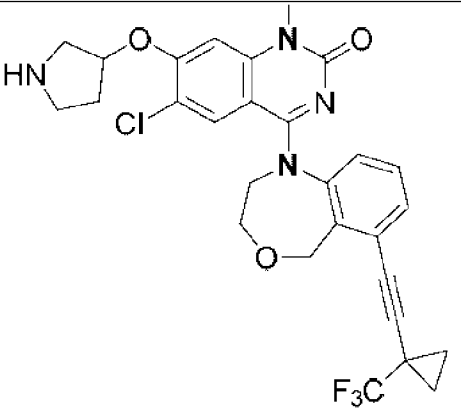
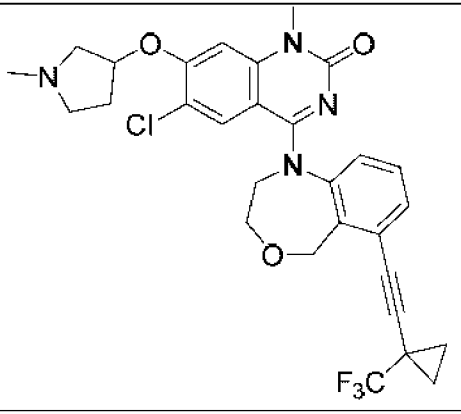
5	
6	
7	

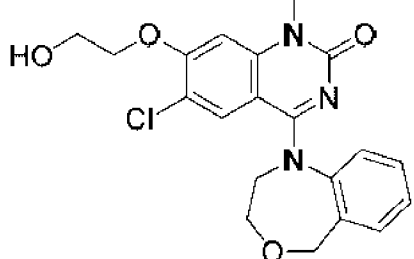
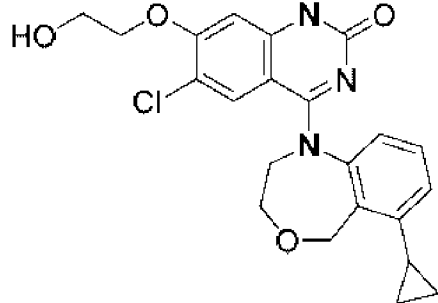
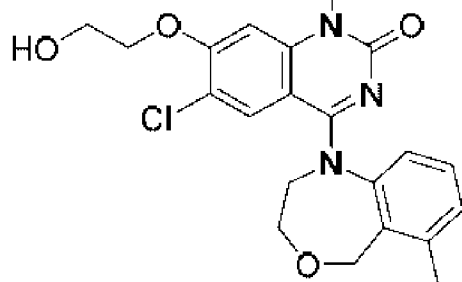
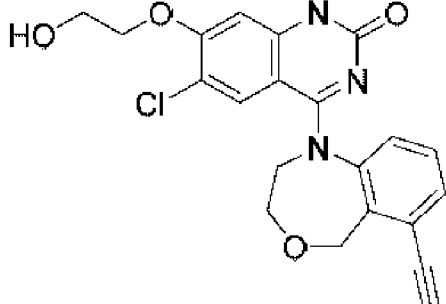
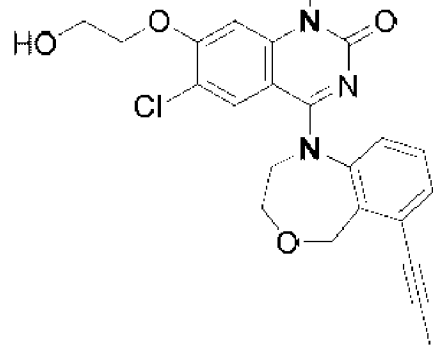
8	
9	
10	
11	

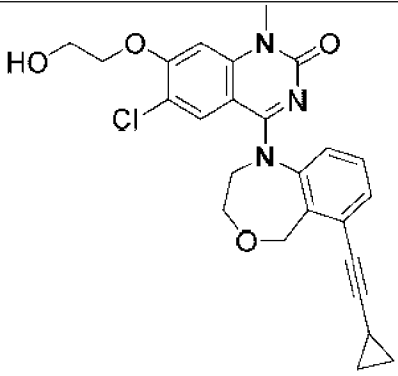
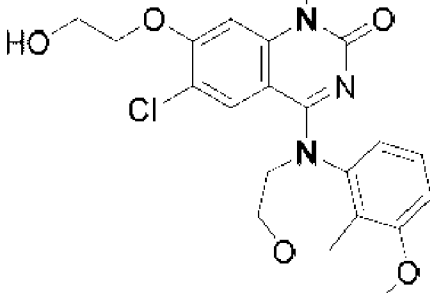
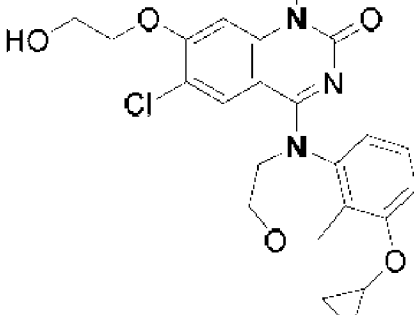
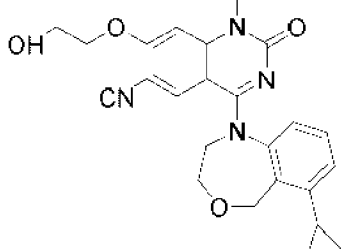
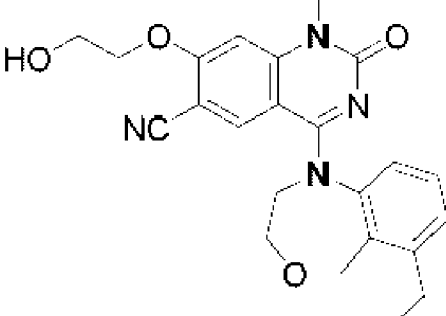
16	
17	
18	
19	

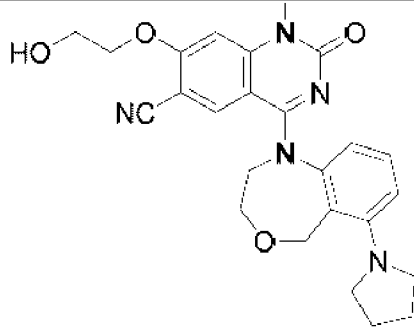
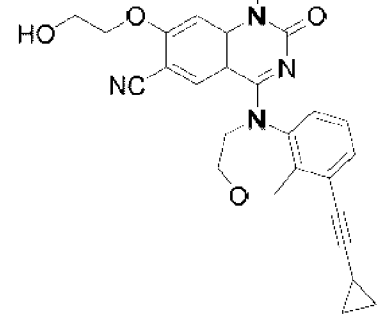
20	 <chem>CN1C(=O)N=C(N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9)C1=CC=C(C=C1)ClOCCCN</chem>
21	 <chem>CN1C(=O)N=C(N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9)C1=CC=C(C=C1)ClO[C@H]1CCOCC1</chem>
22	 <chem>CN1C(=O)N=C(N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9)C1=CC=C(C=C1)ClO[C@@H]1CCOCC1</chem>
23	 <chem>CN1C(=O)N=C(N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9)C1=CC=C(C=C1)ClO[C@H]1CCOCC1C#N</chem>

28	
29	
30	
31	

32	
33	
34	
35	

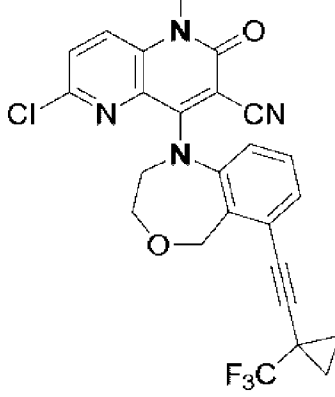
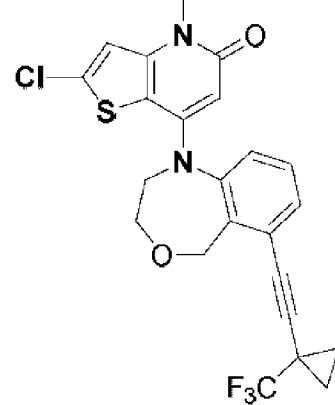
36	
37	
38	
39	
40	

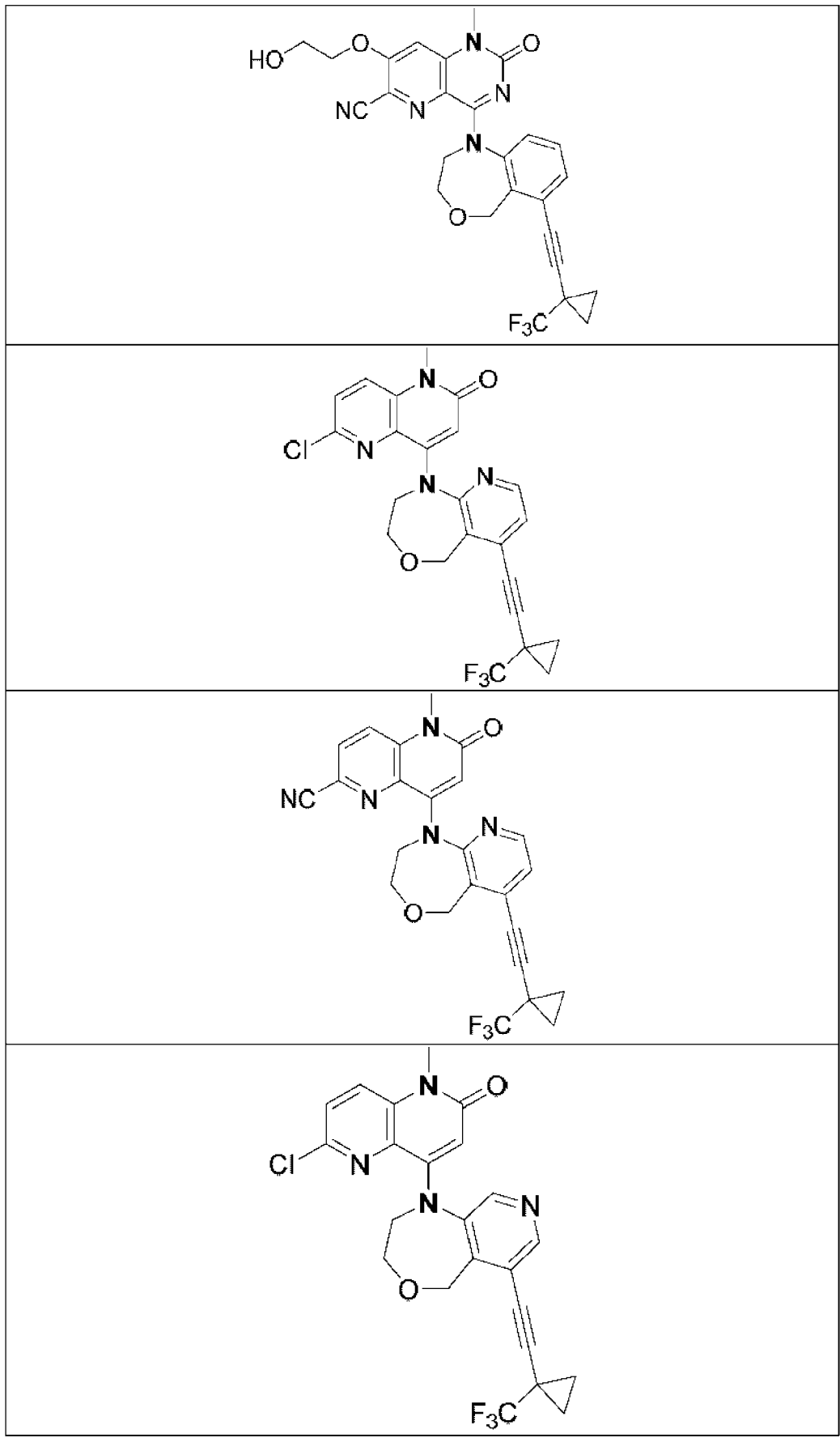
41	
42	
43	
44	
45	

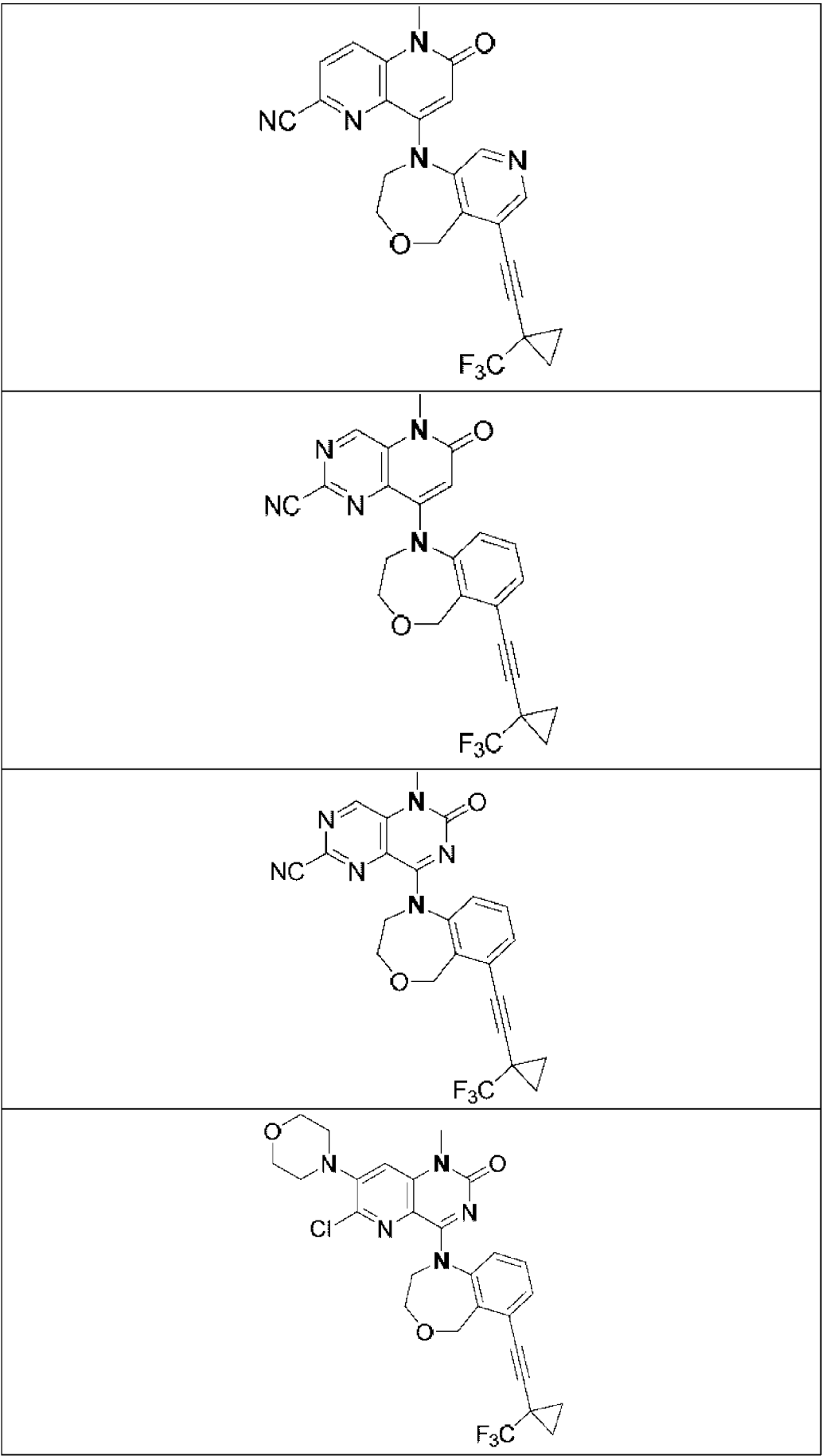
46	
47	

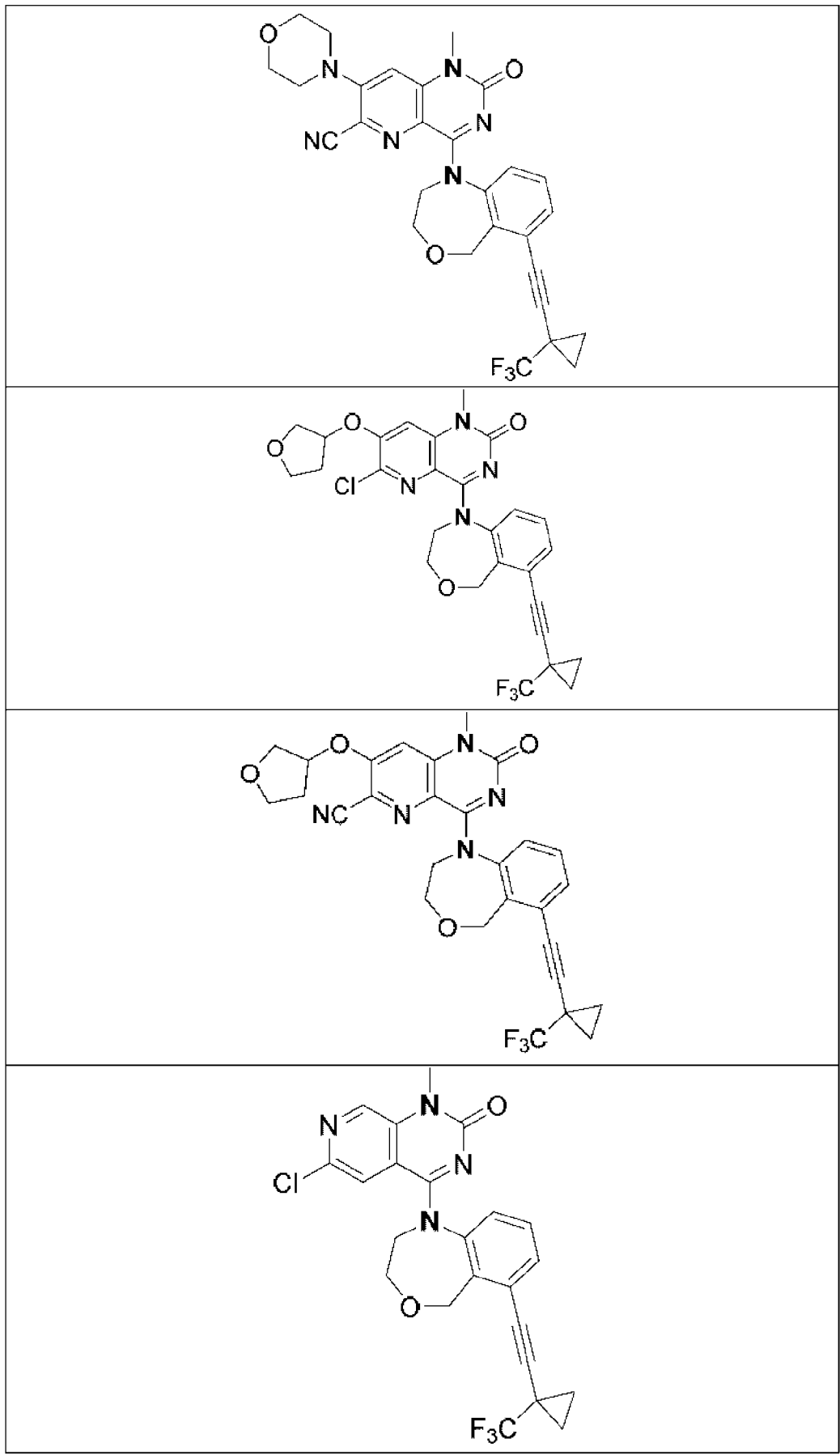
【0129】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係表2中之一種化合物。

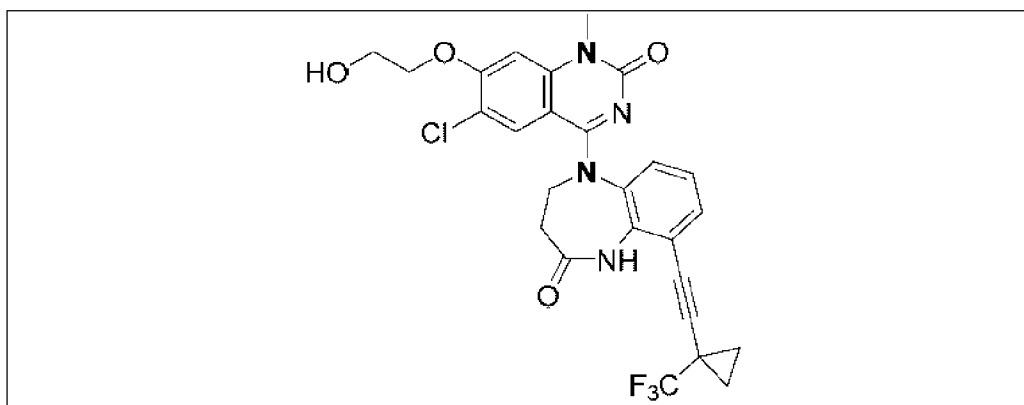
表2

結構











本文所揭示化合物之其他形式

異構體/立體異構體

【0130】 在一些實施例中，本文所闡述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文所闡述之化合物擁有一或多個雙鍵。本文所呈現之化合物包含所有順式、反式、順位、反位、異側(E)及同側(Z)異構體以及其相應混合物。在一些情況下，本文所述化合物具有一或多個對掌性中心且每一中心以R構形或S構形存在。本文所述化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其相應混合物。在本文提供之化合物及方法之其他實施例中，自單一製備步驟、組合或互變產生之對映異構體及/或非對映異構體混合物可用於本文所述應用。在一些實施例中，藉由使本文所述化合物之外消旋混合物與光學活性拆分試劑反應以形成一對非對映異構體化合物、分離該等非對映異構體並回收光學純對映異構體將該化合物製成其個別立體異構體。在一些實施例中，可解離複合物係較佳的。在一些實施例中，非對映異構體具有不同物理性質(例如熔點、沸點、溶解性、反應性等)且係藉由採用該等不同性來分離。在一些實施例中，非對映異構體係藉由對掌性層析、或較佳藉由基於溶解性差異之分離/拆分技術來分離。在一些實施例中，隨後藉由將不引起外消旋之任何實踐方式與拆分試劑一起回收光學純對映異構體。

同位素富集之化合物

【0131】除非另外陳述，否則本文所述化合物可展現其天然同位素豐度，或可以人工方式使一或多個原子富集具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於主要在自然界中發現之原子質量或質量數的具體同位素。本發明化合物之所有同位素變化形式(不論是否為放射性)皆涵蓋於本發明範圍內。舉例而言，氫具有三種天然同位素，表示為 ^1H (氕)、 ^2H (氘)及 ^3H (氚)。氕係自然界中最豐富之氫同位素。富集氕可提供一些治療優點，例如延長活體內半衰期及/或暴露，或可提供可用於研究活體內藥物消除及代謝途徑之化合物。

【0132】舉例而言，可以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種特定同位素。在一些實施例中，可以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種主要不在自然界中發現之同位素。在一些實施例中，可以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種選自氕(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)之同位素。在一些實施例中，以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種選自 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{131}I 及 ^{125}I 之同位素。在一些實施例中，富集同位素之豐度獨立地係至少1莫耳%、至少10莫耳%、至少20莫耳%、至少30莫耳%、至少40莫耳%、至少50莫耳%、至少60莫耳%、至少70莫耳%、至少80莫耳%、至少90莫耳%或100莫耳%。

【0133】在一些實施例中，化合物在至少一個位置中經氕代。在一些實施例中，本文所揭示化合物之一些或所有 ^1H 原子經 ^2H 原子代替。

【0134】含氕化合物之合成方法為業內所已知且包含(僅藉由非限制

性實例方式)美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所闡述之程序及下列合成方法。舉例而言，可使用各種方法來合成氘取代化合物，例如以下文獻中所闡述者：Dean, Dennis C. 編輯，Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] **2000**, 110 pp；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21；及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32。

【0135】 氘化起始材料可易於獲得且對其實施本文所闡述之合成方法以合成含氘化合物。大量含氘試劑及結構單元可購自自化學供應商，例如Aldrich Chemical Co。

醫藥上可接受之鹽

【0136】 在一些實施例中，本文所述化合物以其醫藥上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文揭示之方法包含藉由投與該等醫藥上可接受之鹽治療疾病之方法。在一些實施例中，本文揭示之方法包含藉由投與作為醫藥組合物之該等醫藥上可接受之鹽治療疾病的方法。

【0137】 在一些實施例中，本文所述化合物具有酸性或鹼性基團且因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應以形成醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該等鹽係在本文所揭示化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使純化化合物以其游離形式與適宜酸或鹼單獨反應並分離由此形成之鹽來製備。

【0138】 醫藥上可接受之鹽之實例包含彼等藉由本文所闡述之化合

物與礦物酸、有機酸或無機鹼之反應製得之鹽，該等鹽包含乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥基乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸一氫鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙磺酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0139】另外，本文所闡述之化合物可製備為藉由使化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受之無機或有機酸進行反應所形成之醫藥上可接受之鹽，該無機或有機酸包含(但不限於)無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及諸如此類；及有機酸，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-

乙烷二磺酸、2-羥基乙烷酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、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、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。在一些實施例中，其他酸(例如草酸)儘管自身並非醫藥可接受，但仍用於在獲得本文所揭示之化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽時製備可用作中間體之鹽。

【0140】 在一些實施例中，本文所闡述包括游離酸基團之彼等化合物與醫藥上可接受之金屬陽離子之適宜鹼(例如氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、與氨或與醫藥上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺進行反應。代表性鹽包含鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂以及鋁鹽及諸如此類。鹼之闡釋性實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化膽鹼、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及諸如此類。

【0141】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡嗪及諸如此類。應理解，本文所闡述之化合物亦包含其所含之任何鹼性含氮基團之四級銨化。在一些實施例中，藉由該四級銨化獲得水或油溶性或可分散產物。

互變異構體

【0142】 在一些情況下，化合物以互變異構體形式存在。本文所闡述之化合物在本文所述式內包含所有可能之互變異構體。互變異構體係可藉由氫原子遷移互相轉化且伴有單鍵與毗鄰雙鍵之轉變之化合物。在可能發生互變異構化之鍵結排列中，將存在互變異構體之化學平衡。涵蓋本文所揭示化合物之所有互變異構體形式。互變異構體之確切比率取決於若干因素，包含溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0143】本文揭示治療有需要之受試者中藉由DGK調節之疾病之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0144】本文揭示治療有需要之受試者之疾病之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，疾病係癌症。

【0145】本文揭示治療有需要之受試者中藉由DGK α 調節之疾病之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，疾病係癌症或病毒感染。

【0146】在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，癌症為血液癌。在一些實施例中，癌症係乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌或泌尿道癌。

【0147】在一些實施例中，病毒感染係HIV感染、B型肝炎病毒感染、C型肝炎病毒感染、人類乳頭瘤病毒感染、巨細胞病毒感染、單純疱疹病毒感染、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)感染或水痘帶狀疱疹病毒感染。

【0148】本文揭示抑制至少一種二醯基甘油激酶之活性之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 α (DGK α)。在一些實施例中，二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)。本文揭示調節有需要之受試者中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基

甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文揭示調節有需要之受試者中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，受試者患有本文所闡述之疾病。在一些實施例中，受試者患有癌症。

投藥

【0149】 在某些實施例中，投與含有本文所闡述化合物之組合物以供治療性治療。在某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分阻止疾病或病狀之至少一種症狀之量向已患有該疾病或病狀之患者投與該等組合物。對於此應用有效之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應及治療醫師之判斷。視情況藉由包含(但不限於)劑量遞增及/或劑量不等臨床試驗在內之方法來確定治療有效量。

【0150】 在其中患者病狀未改良之某些實施例中，遵醫囑長期(亦即延長時間段，包含貫穿患者生命持續時間)投與化合物以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病狀之症狀。

【0151】 在患者狀況發生改良後，若需要則立即投與維持劑量。隨後，在具體實施例中，隨症狀變化來減小劑量或投與頻率或二者。

【0152】 既定藥劑對應於此一量之量端視諸如以下等因素而變化：特定化合物、疾病狀況及其嚴重程度、需要治療之受試者或宿主之屬性(例如體重、性別)，但可根據病例之特定情況來確定，包含(例如)所投與具體藥劑、投與途徑、治療病狀及所治療之受試者或宿主。

【0153】 在一些實施例中，用於成人治療之劑量通常在0.01 mg/天-

5000 mg/天之範圍內。在一些實施例中，適用於本文所闡述化合物或其醫藥上可接受之鹽之日劑量為約0.01 mg/kg/體重至約50 mg/kg/體重。在各個實施例中，日劑量及單位劑量根據多個變量而變化，該等變量包含(但不限於)所用化合物之活性、所治療之疾病或病狀、投與方式、各別受試者之要求、所治療疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

投與途徑

【0154】 適宜投與途徑包含(但不限於)經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包含肌內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜腔內、淋巴管內及鼻內注射。

【0155】 在某些實施例中，如本文所闡述之化合物係以局部而非全身方式經由(例如)將化合物直接注射至器官中、經常以儲積製劑或持續釋放調配物形式投與。在具體實施例中，長效調配物係藉由植入(例如經皮下或肌內)或藉由肌內注射投與。另外，在其他實施例中，藥物係以靶向藥物遞送系統(例如以塗覆有器官特異性抗體之脂質體)遞送。在該等實施例中，脂質體靶向器官並由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所表示之化合物係以快速釋放調配物形式、以延遲釋放調配物形式或以即刻釋放調配物形式提供。

醫藥組合物/調配物

【0156】 根據標準醫藥實踐，將本文所闡述之化合物單獨或與醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物形式來投與有需要之受試者。在一些實施例中，將本文所闡述之化合物投與動物。

【0157】 在另一態樣中，本文提供包括本文所闡述之化合物或其醫

藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。醫藥組合物係以習用方式使用一或多種生理上可接受且有利於將蛋白質處理成可用於醫藥之製劑的賦形劑加以調配。適宜調配物取決於所選投與途徑。關於本文所述醫藥組合物之概述可參見(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A.及Lachman, L. 編輯, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999), 該揭示內容以引用方式併入本文中。

【0158】 在一些實施例中, 醫藥上可接受之賦形劑係選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0159】 本文所闡述之醫藥調配物包含(但不限於)水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、粉劑、立即釋放調配物、受控釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、糖衣錠、泡騰調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝式釋放調配物、多微粒調配物及立即釋放與受控釋放混合調配物。

組合

【0160】 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽

與其他治療劑之組合來治療與DGK α 有關之疾病或病症的方法。

【0161】 在一些實施例中，其他治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，依序投與其他治療劑及本文所揭示之化合物。在一些實施例中，以小於本文所揭示化合物之頻率來投與其他治療劑。在一些實施例中，以大於本文所揭示化合物之頻率來投與其他治療劑。在一些實施例中，在投與本文所揭示之化合物之前投與其他治療劑。在一些實施例中，在投與本文所揭示之化合物之後投與其他治療劑。

【0162】 在一些實施例中，其他治療劑係抗癌劑。在一些實施例中，抗癌劑係免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係抗CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球抗原4)抗體、抗PD-1 (程式性死亡受體1)抗體或抗PD-L1 (程式性死亡配體1)抗體。

【0163】 在一些實施例中，其他治療劑係抗病毒劑。

實例

實例1：6-氯-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

mL)中之混合物中添加Ac₂O (55.29 g, 541.58 mmol)。將反應混合物在60°C及N₂下攪拌18 h。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物。向所得殘餘物中添加石油醚(500 mL)且將懸浮液在20°C下攪拌30 min。過濾混合物且使用石油醚(500 mL)沖洗濾餅。收集濾餅並在真空下乾燥以得到化合物1-2。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺=209.0。

【0165】在20°C下，向化合物1-2 (10.7 g, 51.39 mmol)及碳酸鈉(25.11 g, 77.08 mmol)於DMF (200 mL)中之混合物添加碘甲烷(10.94 g, 77.08 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h。使用水(500 mL)稀釋反應混合物並使用DCM (3×200 mL)萃取。使用鹽水(2×100 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。向所得殘餘物中添加石油醚(500 mL)且將懸浮液在20°C下攪拌30 min。過濾混合物且使用石油醚(500 mL)沖洗濾餅。收集濾餅並在減壓下乾燥以得到化合物1-3。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 223.1。

【0166】在0-5°C下，向化合物1-3 (4 g, 18.00 mmol)於DCM (200 mL)中之混合物中添加過氧化氫脲(2.54 g, 27.0 mmol)，隨後經40 min緩慢添加三氟乙酸酐(5.67 g, 27.00 mmol)。反應混合物在三氟乙酸酐添加期間發生固化。在完成添加之後，將反應混合物在20°C下攪拌18 h。使用10% NaHCO₃溶液(100 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (3×100 mL)萃取。使用鹽水(2×100 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮以得到化合物1-4，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 239.1。

【0167】將1-4 (2 g, 8.40 mmol)於POCl₃ (15 mL)中之混合物在65°C下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。使用DCM (50 mL)稀釋殘餘物並使用

飽和 NaHCO_3 溶液調節至 $\text{pH}=8.0$ 。使用DCM ($3 \times 50 \text{ mL}$)萃取混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物，藉由急速管柱層析純化以得到1-5，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.2$ 。

【0168】 在 -78°C 及 N_2 下，向KHMDs (1M於THF中) (6.68 mL, 6.68 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加1-5 (1.4 g, 4.45 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物緩慢升溫至 15°C 並在該溫度下攪拌2 h。使用1 N HCl將混合物調節至 $\text{pH}=6.0$ 。蒸發混合物以得到粗製物，藉由急速管柱層析純化以得到1-6，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211.2$ 。

【0169】 將1-6 (680 mg, 2.502 mmol)於 POCl_3 (20 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物以得到殘餘物。使用DCM (50 mL)稀釋殘餘物並使用飽和 NaHCO_3 溶液調節至 $\text{pH}=8.0$ 。使用DCM ($3 \times 50 \text{ mL}$)萃取所得混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物，藉由急速管柱層析純化以得到1-7，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229.1$ 。

【0170】 在 0°C 下，向1-11 (8.0 g, 37.03 mmol)於無水THF (200 mL)中之混合物中逐滴添加氫化鋰鋁(51.8 mL, 1.0 M於THF中)。在添加之後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌過夜。使用水(30 mL)將混合物淬滅，隨後添加15% NaOH溶液(7.7 mL)。將混合物再攪拌1小時並過濾。濃縮濾液以得到1-12，藉由LCMS進行檢查：LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}-17]^+ = 183.9$ 。

【0171】 在室溫下，向氯乙醯氯(3.07 g, 27.22 mmol)於無水DCM

(200 mL)中之混合物中添加1-12 (5.0 g, 24.75 mmol)，隨後添加二異丙基乙基胺(9.59 g, 74.24 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌18 h。使用飽和碳酸氫鈉將混合物淬滅。分離有機層並使用飽和NaHCO₃溶液(50 mL)及水(50 mL X 2)洗滌。藉由MgSO₄乾燥有機相，過濾且蒸發濾液以得到1-13，藉由LCMS進行檢查：LCMS: MS m/z (ESI) [M-17]⁺ = 260.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.20 (s, 2H)。

【0172】 在80°C下加熱第三丁醇鈉(2.42 g, 25.20 mmol)於t-BuOH (80 mL)中之懸浮液直至其變成澄清溶液為止。然後，一次性添加1-13 (3.90 g, 14.00 mmol)且將反應液在80°C下攪拌2 h。冷卻反應混合物，傾倒至冰-水中，並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到1-14，藉由LCMS進行檢查：LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 241.9。

【0173】 在0°C下，向1-14 (3.3 g, 13.63 mmol)於無水THF (200 mL)中之混合物中緩慢添加BH₃-Me₂S (20.4 mL, 2.0 M)。將反應液回流2小時。將混合物冷卻至0°C，並藉由水(200 mL)緩慢淬滅。使用乙酸乙酯萃取混合物，且濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到1-8，藉由LCMS進行檢查：LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 229.9。

【0174】 在室溫及N₂下，向1-8 (226.31 mg, 0.992 mmol)於THF (8 mL)中之混合物中添加LiHMDS (2.977 mL, 1 M)。將混合物在20°C及N₂下攪拌10 min。然後將1-7 (250 mg, 1.091 mmol)添加至混合物中。將混合物在室溫及N₂下攪拌1 h。使用NH₄Cl水溶液(15 mL)將混合物淬滅並使

用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。藉由製備型TLC分離純化殘餘物以得到1-9，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H+2]⁺ = 422.0。

【0175】 在室溫及N₂下，向1-15 (10 g, 64.94 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加CDI (15.78 g, 97.44 mmol)。將反應混合物攪拌0.5 h。然後將Et₃N (19.68 g, 194.82 mmol)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(7.6 g, 77.93 mmol)添加至上述溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌48 h。使用DCM (100 mL)稀釋混合物並使用1 M HCl (3 × 300 mL)、飽和NaHCO₃溶液(300 mL)洗滌。藉由無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到1-16，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0176】 在0°C及N₂下，向1-16 (5 g, 25.36 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物中添加LiAlH₄ (25.36 mL, 1 M)。將混合物在0 - 20°C下攪拌2 h。使用H₂O (1 mL)、15% NaOH (1 mL)及H₂O (31 mL)將混合物淬滅。藉由在95-97°C及標準大氣壓下蒸餾來純化混合物以得到1-17，其未經進一步純化即用於下一步驟。

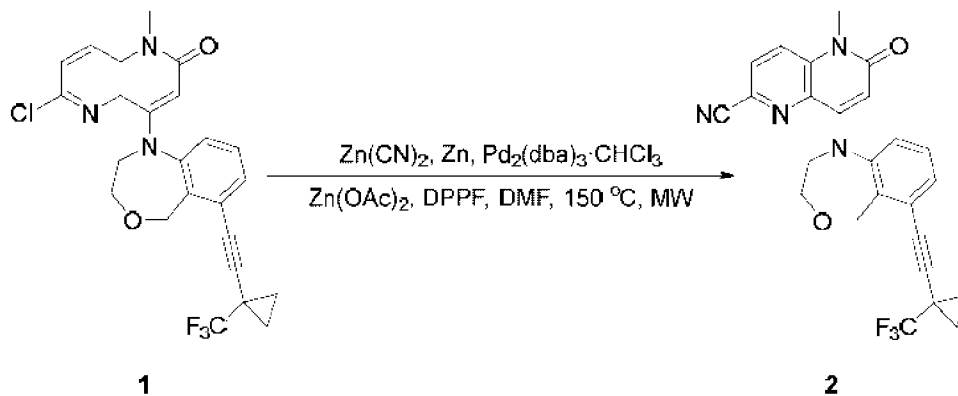
【0177】 在0°C及N₂下，向1-17 (10 g, 15.21 mmol)及K₂CO₃ (6.31 g, 45.62 mmol)於MeOH (25 mL)中之混合物中添加(1-重氮-2-側氧基丙基)磷酸二甲基酯(5.84 g, 30.42 mmol)。將混合物在20°C下攪拌18 h。使用甲苯(50 mL)稀釋混合物並使用H₂O (3 × 50 mL)洗滌。藉由在標準大氣壓下蒸餾來純化混合物以得到1-10，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0178】 在N₂下，向1-9 (260 mg, 0.309 mmol)及1-10 (112.00 mg, 0.309 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (347.94 mg, 1.545 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (22.61 mg, 0.031 mmol)及TEA (0.859 mL, 6.180

mmol)。將混合物在100°C下於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(3 × 20 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物以得到粗產物。

【0179】 藉由製備型HPLC分離進一步純化80 mg粗產物以得到實例1。LCMS: MS *m/z* (ESI) [M+H]⁺ = 474.1 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.54 - 1.34 (m, 4H)。

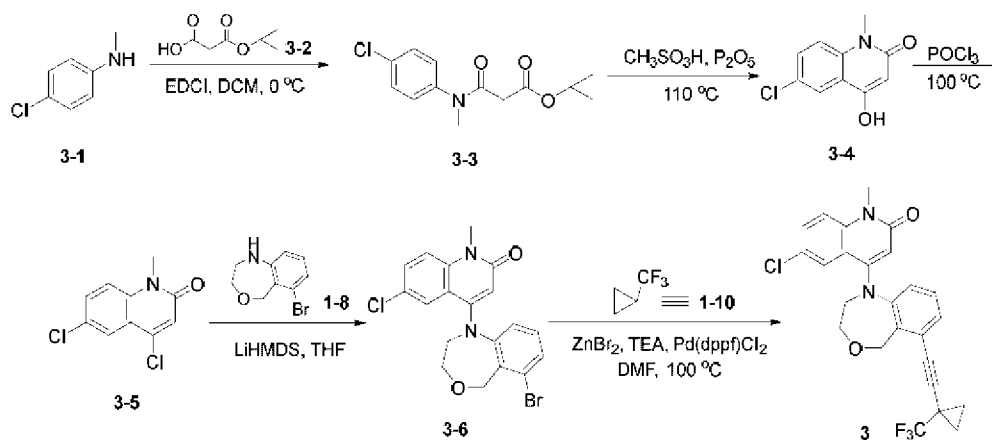
實例2：5-甲基-6-側氧基-8-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5*H*)-基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



【0180】 向化合物1 (100 mg, 0.211 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (21.84 mg, 0.021 mmol)、Zn(CN)₂ (49.56 mg, 0.422 mmol)、Zn (13.80 mg, 0.211 mmol)、雙(乙酸)鋅(3.87 mg, 0.021 mmol)及DPPF (23.82 mg, 0.042 mmol)。將混合物在150°C及微波下於密封管中攪拌1 h。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(3 × 20 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。

藉由矽膠管柱層析及製備型TLC分離純化粗產物以得到實例2。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 465.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 4H)。

實例3：6-氯-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



【0181】 在0°C下，向3-1 (5 g, 35.31 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加3-2 (5.77 g, 36.02 mmol)，然後分批添加EDCI (6.90 g, 36.02 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。使用1 M NaOH (50 mL \times 3)洗滌混合物，然後使用1 M HCl (50 mL \times 3)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到3-3，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) $[M+H-57]^+ = 228.1$ 。

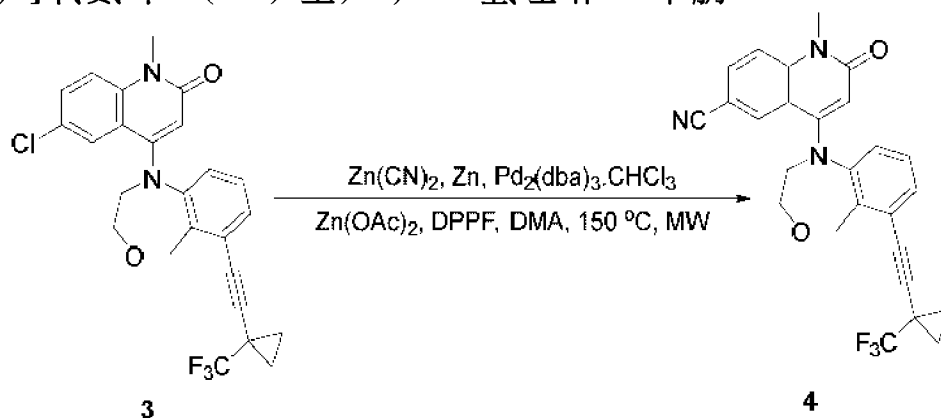
【0182】 向3-3 (10 g, 32.72 mmol)於甲磺酸(50 mL)中之溶液中添加五氧化磷(6.97 g, 49.08 mmol)。將反應混合物在60°C下攪拌0.5 h且然後在110°C下攪拌0.5 h。將混合物冷卻至室溫並傾倒至冰-水(150 mL)中。將混合物攪拌0.5 h且然後過濾。在減壓下乾燥濾餅以得到3-4，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) $[M+H+CH_3CN]^+ = 251.1$ 。

【0183】將3-4 (2 g, 9.143 mmol)於POCl₃ (30 mL)中之混合物在100°C下攪拌3 h。蒸發混合物並傾倒至冰-水(20 mL)中。使用飽和碳酸氫鈉溶液將混合物調節至pH=8.0並使用DCM (100 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到3-5，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 228.1。

【0184】在20°C及N₂下，向1-8 (150 mg, 0.658 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加LiHMDS (1.973 mL)。將混合物在20°C及N₂下攪拌0.5 h。然後將3-5 (180.08 mg, 0.790 mmol)添加至混合物中。將混合物在20°C及N₂下攪拌1 h。使用NH₄Cl水溶液(15 mL)將混合物淬滅並使用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析在矽膠上來純化殘餘物以得到3-6，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H+2]⁺ = 420.8。

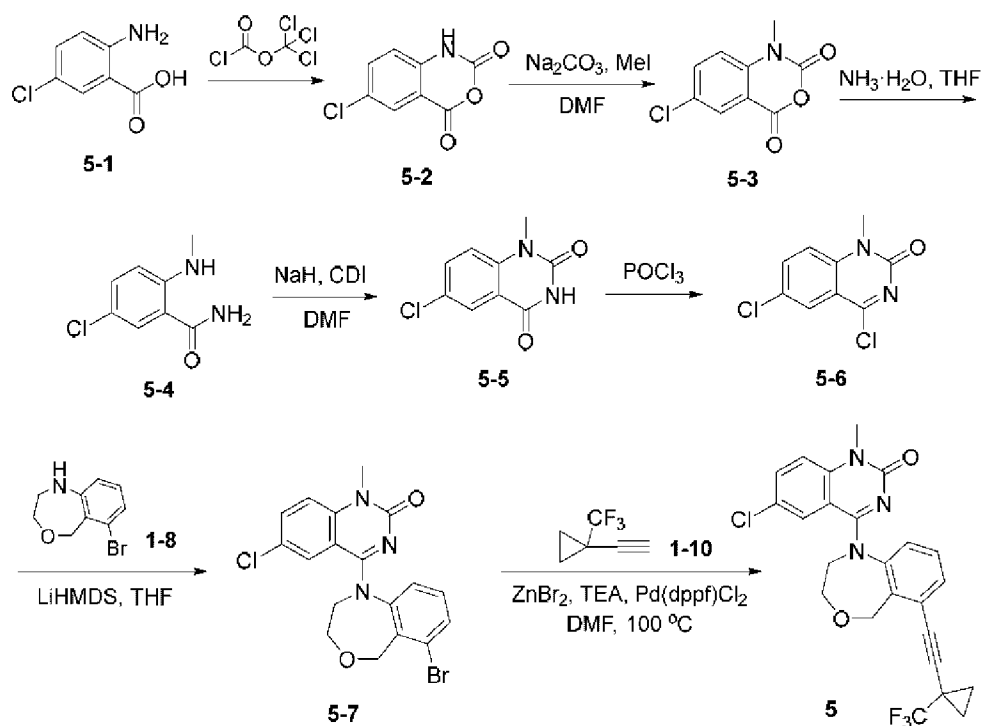
【0185】在N₂下，向3-6 (170 mg, 0.405 mmol)及1-10 (146.80 mg, 0.405 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (456.07 mg, 2.025 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (29.64 mg, 0.041 mmol)及TEA (1.126 mL, 8.101 mmol)。將混合物在100°C下於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(3 × 20 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析在矽膠上來純化殘餘物以得到粗產物。藉由製備型HPLC分離純化30 mg粗產物以得到實例3。MS m/z (ESI) [M+H]⁺ 473.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 3.615 (s, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 4H)。

實例4：1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0186】 向化合物3 (60 mg, 0.127 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (13.13 mg, 0.013 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (29.80 mg, 0.254 mmol)、Zn (8.30 mg, 0.127 mmol)、雙(乙酸)鋅(2.33 mg, 0.013 mmol)及DPPF (14.32 mg, 0.025 mmol)。將混合物在 150°C 及微波下於密封管中攪拌1 h。過濾混合物並使用MeOH (10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC分離純化殘餘物以得到實例4。MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.53 - 1.51 (m, 4H)。

實例5：6-氯-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



【0187】向5-1 (10 g, 58.282 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物中添加氯甲酸三氯甲基酯(86.47 g, 437.114 mmol)。將反應混合物在110°C下攪拌4 h。過濾反應混合物且在減壓下乾燥濾餅以得到5-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

【0188】向5-2 (10 g, 50.615 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加Na₂CO₃ (6.44 g, 60.738 mmol)及CH₃I (5 mL, 75.912 mmol)。將反應混合物在室溫及N₂下攪拌12 h。使用水(300 mL)淬滅混合物。過濾反應混合物且在減壓下乾燥濾餅以得到5-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H)。

【0189】向5-3 (1.5 g, 7.09 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加氫氧化銨(0.546 mL, 14.18 mmol)。將混合物在60°C攪拌2 h。使用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物。使用水(30 mL)及飽和NaCl (2 × 30 mL)

洗有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，得到5-4。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

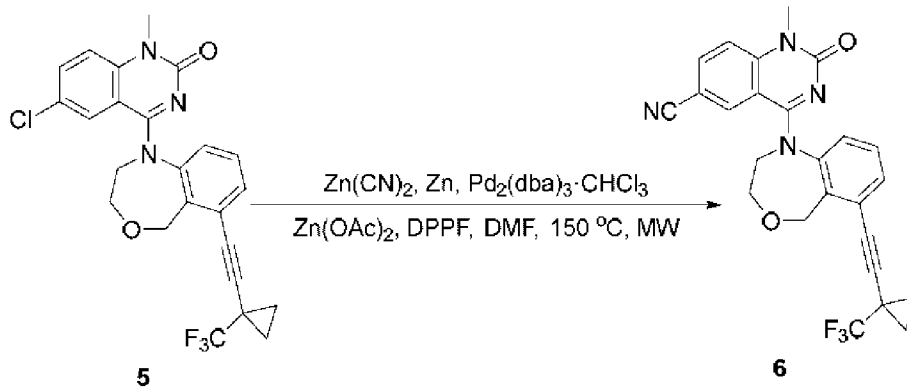
【0190】 在 0°C 於 N_2 下，向5-4 (1.00 g, 5.42 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物中添加NaH (1.08 g, 27.08 mmol, 60%於礦物油中)。將反應混合物升溫至室溫並在 N_2 下攪拌1 h。向混合物中添加CDI (1.32 g, 8.13 mmol)。將混合物在 70°C 於 N_2 下攪拌2 h。使用DCM (15 ml)稀釋混合物，使用1 M HCl調節至 $\text{pH}=4-5$ ，形成沈澱物。過濾混合物，且使用 H_2O (20 mL)洗滌餅。在減壓下乾燥濾餅，得到產物5-5。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)。

【0191】 向5-5 (100 mg, 0.475 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中添加 POCl_3 (0.221 mL, 2.374 mmol)及DIEA (0.392 mL, 2.374 mmol)。將反應混合物在 110°C 攪拌3 h。在減壓下濃縮混合物得到5-6，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0192】 在 20°C 於 N_2 下，向1-8 (99.58 mg, 0.437 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加LiHMDS (1.310 mL)。將混合物攪拌0.5 h。然後將5-6 (100 mg, 0.437 mmol)添加至混合物中。將混合物在 20°C 於 N_2 下攪拌1 h。使用 NH_4Cl 水溶液(15 mL)淬滅混合物並使用EtOAc (2 \times 15 mL)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC分離純化所得殘餘物得到5-7，藉由LCMS檢查：MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.1。

【0193】在N₂下，向5-7 (34 mg, 0.081 mmol)及1-10 (29.29 mg, 0.081 mmol)於DMF (0.2 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (91.00 mg, 0.404 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (5.91 mg, 0.008 mmol)及TEA (0.225 mL, 1.616 mmol)。將混合物在100°C於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(3 × 20 mL)洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物得到實例5。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ 474.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 1.58 - 1.40 (m, 4H)。

實例6：1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0194】向化合物5 (30 mg, 0.063 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (6.55 mg, 0.006 mmol)、Zn(CN)₂ (14.87 mg, 0.127 mmol)、Zn (4.14 mg, 0.063 mmol)、雙(乙酸)鋅(1.16 mg, 0.006 mmol)及DPPF (7.15 mg, 0.013 mmol)。將混合物在150°C及微波下於密封管中攪拌1 h。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(3 × 20 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。

【0196】向7-2 (3.3 g, 21.5 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中添加DMAP (1.31 g, 10.75 mmol)、吡啶(6.84 mL, 86 mmol)及TFAA (5.50 mL, 43 mmol)。將混合物在25°C下攪拌2 h。過濾反應混合物且在減壓中蒸發濾液。將所得殘餘物溶於DCM (80 mL)中且使用水(80 mL)洗滌混合物。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以提供7-3，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0197】向7-3 (2.5 g, 10.0 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加MeI (2.63 g, 18.5 mmol)及K₂CO₃ (4.15 g, 30.1 mmol)。在20°C下攪拌16 h之後，使用水(50 mL)將反應混合物淬滅並使用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以提供7-4，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 168.2。

向7-4 (1.4 g, 8.35 mmol)於DMSO (20 mL)及H₂O (5.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (2.31 g, 16.71 mmol)及H₂O₂ (1.89 g, 16.71 mmol)。在20°C下攪拌16 h之後，使用水(40 mL)稀釋反應混合物並形成沈澱物。過濾混合物且在減壓下乾燥濾餅以得到7-5。

【0198】在0°C及N₂下，向7-5 (580 mg, 3.13 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaH (375 mg, 9.37 mmol, 60%於礦物油中)。在室溫下攪拌1 h之後，將CDI (760.04 mg, 4.687 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加至上述溶液中。將反應混合物升溫至70°C並再攪拌2 h。在冷卻至室溫之後，形成沈澱物且過濾混合物。使用水洗滌濾餅並在減壓下乾燥以提供7-6，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 212.0。

【0199】在室溫下，向7-6 (200 mg, 0.95 mmol)於無水甲苯(8 mL)中之懸浮液中添加POCl₃ (0.44 mL, 4.73 mmol)及DIEA (0.78 mL, 4.73

mmol)。將反應混合物在110°C及N₂下加熱2 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到7-7，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0200】 在20°C及N₂下，向1-8 (130 mg, 0.57 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加LiHMDS (1.71 mL)。在20°C下攪拌5 min之後，將DIEA (0.94 mL, 5.70 mmol)及於THF (3 mL)中之7-7 (150 mg, 0.65 mmol)之溶液在-10°C下添加至混合物中。在-10°C及N₂下攪拌1 h之後，使用飽和NH₄Cl溶液(15 mL)將混合物淬滅並使用DCM (15 mL × 2)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到7-8，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 422.9。

【0201】 在N₂下，向7-8 (120 mg, 0.18 mmol)及1-10 (98.13 mg, 0.18 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (202 mg, 0.90 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (13.1 mg, 0.018 mmol)及TEA (0.50 mL, 3.58 mmol)。在100°C下攪拌15 min之後，使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(20 × 3mL)洗滌混合物，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例7。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ 475.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.50 - 4.35 (m, 3H), 4.22 - 3.75 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 4H)。

實例8：2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈

中添加 K_2CO_3 (6.87 g, 49.69 mmol)及MeI (3.53 g, 24.85 mmol)。將混合物在 $20^\circ C$ 及 N_2 下攪拌2 h。使用 H_2O (50 mL)將混合物淬滅並形成沈澱物。過濾該混合物。使用 H_2O (20 mL)洗滌濾餅並在減壓下乾燥以得到9-2，其未經進一步純化即用於下一步驟。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 1H), 3.47 (s, 3H)。

【0204】向化合物9-2 (600 mg, 3.08 mmol)於THF (7 mL)中之混合物中添加氫氧化銨(3.5 mL, 25.44 mmol)。將混合物在 $15^\circ C$ 下攪拌30 min。在減壓下濃縮混合物。將於MeOH中之HCl溶液(4 M)添加至殘餘物中且將混合物在 $15^\circ C$ 下攪拌16 h。在減壓下濃縮混合物。使用 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物調節至pH=8-9並使用DCM (50 mL)萃取。使用鹽水(50 mL \times 3)洗滌有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物9-3，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 169.0。

【0205】向化合物9-3 (440 mg, 2.62 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加NaH (313.92 mg, 13.08 mmol, 60%於礦物油中)及CDI (636.28 mg, 3.92 mmol)。將混合物在 $15^\circ C$ 及 N_2 下攪拌3 h。使用飽和 NH_4Cl 溶液(30 mL)將混合物淬滅並形成沈澱物。過濾該混合物。使用DCM (30 mL)沖洗濾餅並在減壓下乾燥以得到化合物9-4。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 195.0。

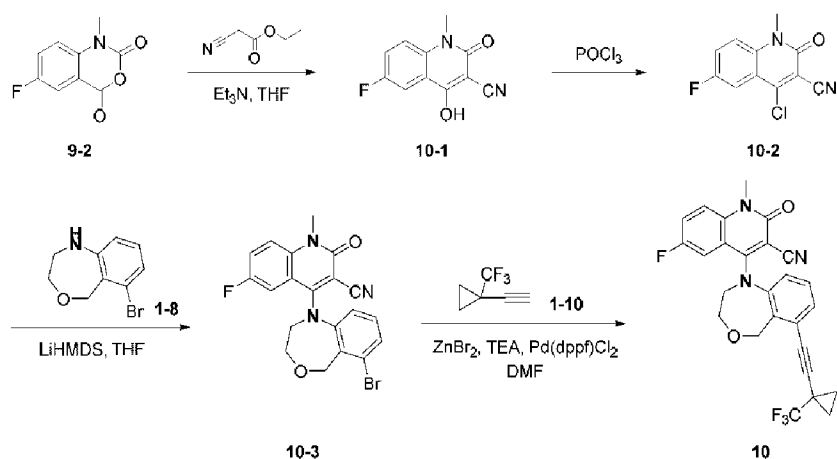
【0206】向化合物9-4 (356 mg, 1.83 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中添加DIEA (1.52 mL, 9.17 mmol)及 $POCl_3$ (0.85 mL, 9.17 mmol)。將混合物在 $110^\circ C$ 及 N_2 下攪拌3 h。使用 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物調節至pH=7-8並使用DCM (30 mL)萃取。使用鹽水(3 \times 30 mL)洗滌有機層，藉

由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物9-5，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 212.9。

【0207】在20°C及N₂下，向1-8於THF (8 mL)中之混合物中添加LiHMDS (2.37 mL)。在20°C下攪拌10 min之後，將DIEA (1.30 mL, 7.89 mmol)及9-5 (252 mg, 1.18 mmol)在-10°C下添加至混合物中。將混合物在-10°C及N₂下攪拌1 h。使用NH₄Cl水溶液(15 mL)將混合物淬滅並使用EtOAc (15 mL × 2)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到9-6。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 404.0。

【0208】在N₂下，向9-6 (170 mg, 0.25 mmol)及1-10 (166 mg, 0.30 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (284 mg, 1.26 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (18.5 mg, 0.025 mmol)及TEA (0.70 mL, 5.05 mmol)。將混合物在100°C下於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(20 mL × 3)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例9。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 458.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.40 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.25 - 4.25 (m, 4H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 4H)。

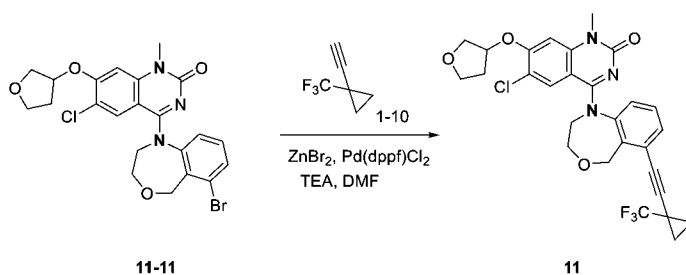
實例10：6-氟-1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-3-甲脞



【0209】向9-2 (100 mg, 0.51 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加2-氰基乙酸乙酯(0.295 mL, 2.77 mmol)及Et₃N (0.71 mL, 5.12 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌72 h。使用EtOAc (20 mL)及H₂O (10 mL)稀釋反應液。分離有機層，且然後使用鹽水洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到10-1。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 218.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 3.54 (s, 3H)。

【0210】將10-1 (500 mg, 2.29 mmol)於POCl₃ (2.5 mL)中之混合物在90°C下攪拌12 h。在冷卻至室溫之後，使用己烷稀釋反應混合物且藉由過濾收集所得固體。將濾餅小心添加至飽和碳酸氫鈉溶液中。過濾固體並在減壓下乾燥以得到10-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (tt, *J* = 20.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

【0211】在室溫及N₂下，向1-8 (48.2 mg, 0.21 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加LiHMDS (0.63 mL)。在攪拌10 min之後，將10-2 (50 mg, 0.21 mmol)在-10°C及N₂下添加至混合物中。將反應混合物在-10°C下攪拌1 h。使用NH₄Cl水溶液(15 mL)將混合物淬滅並使用EtOAc (15 mL × 2)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到



【0213】在冰浴溫度下，向11-1 (10.0 g, 55.2 mmol)於CHCl₃ (100 mL)中之溶液中添加SO₂Cl₂ (8.94 g, 66.23 mmol)。將混合物回流12 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到11-2。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 216.1。

向NaOH (2.77 g, 69.3 mmol)於H₂O (100 mL)及THF (100 mL)中之溶液中添加11-2 (9.0 g, 34.64 mmol)。將混合物在105°C下攪拌過夜。使用HCl (2M)酸化反應混合物並形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物。使用水洗滌濾餅並在減壓下乾燥以提供11-3，MS (ESI) *m/z* (M+MeCN+H)⁺ = 243.1。

將11-3 (6.0 g, 29.8 mmol)及CDI (4.83 g, 29.76 mmol)於THF (100 mL)中之混合物在室溫下攪拌12 h。使用水將混合物淬滅並形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物，且使用水洗滌濾餅並在減壓下乾燥以得到11-4。MS (ESI) *m/z* (M - H)⁺ = 226.0。

【0214】向11-4 (4.2 g, 18.5 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加DIEA (6.10 mL, 36.9 mmol)及CH₃I (7.86 g, 55.4 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌12 h。使用冰淬滅反應，形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物，且使用水洗滌濾餅並在減壓下乾燥，得到褐色固體形式之11-5。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 242.1。

【0215】向11-5 (3.0 g, 12.4 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加NH₄OH (0.96 mL, 24.8 mmol)。在60°C下攪拌2 h之後，使用EtOAc (80 mL)稀釋反應混合物並使用水及鹽水洗滌。收集有機層，藉由Na₂SO₄

乾燥，過濾，並在真空中濃縮以得到11-6。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 214.9。

【0216】在0°C下，向11-6 (2.0 g, 9.32 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物中添加NaH (1.86 g, 46.6 mmol, 60%於礦物油中)。在室溫下攪拌1 h之後，向混合物中添加CDI (2.27 g, 13.98 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌2 h。在冷卻至室溫之後，稀使用水(30 mL)釋混合物並過濾。使用1 M HCl溶液洗滌濾餅並在減壓下乾燥成11-7。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 241.1。

【0217】在室溫下，向11-7 (1.0 g, 4.16 mmol)於無水甲苯(30 mL)中之懸浮液中添加POCl₃ (1.93 mL, 20.8 mmol)及DIEA (3.43 mL, 20.8 mmol)。將反應混合物在110°C及N₂下加熱2 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到11-8，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0218】在20°C及N₂下，向1-8 (1.42 g, 6.23 mmol)於THF (30 mL)中之混合物中添加LiHMDS (18.7 mL)。將混合物在20°C及N₂下攪拌5 min。然後將DIEA (6.86 mL, 41.53 mmol)及於THF (10 mL)中之11-8 (1.08 g, 4.15 mmol)之溶液添加至混合物中。將混合物在20°C及N₂下攪拌1 h。使用NH₄Cl水溶液(50 mL)將混合物淬滅並使用DCM (50 mL × 2)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到11-9。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 450.0。

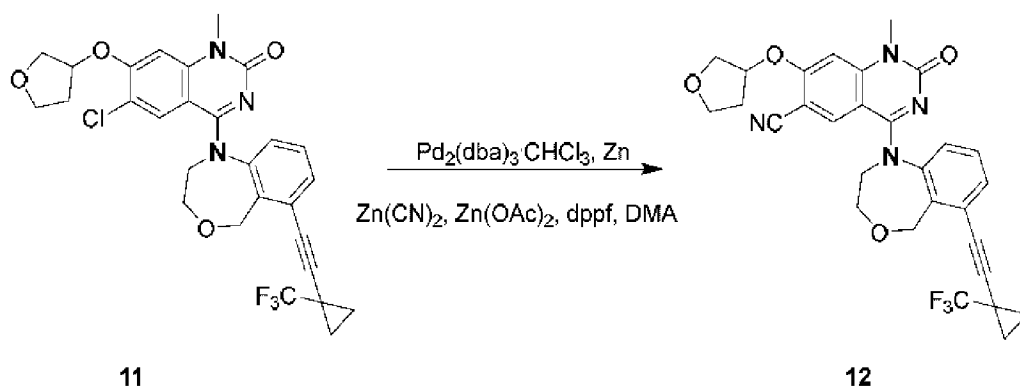
【0219】向11-9 (200 mg, 0.44 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加LiCl (113 mg, 2.66 mmol)。將混合物在140°C下攪拌18 h。在減壓下濃縮混合物。使用DCM/MeOH (10/1, 15 mL)稀釋殘餘物並過濾。在減壓

下濃縮濾液以得到11-10，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 436.0。

【0220】 向11-10 (110 mg, 0.25 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物中添加Cs₂CO₃ (410 mg, 1.26 mmol)及3-溴四氫呋喃(114 mg, 0.76 mmol)。將混合物在100°C及N₂下攪拌4 h。使用EtOAc (30 mL)稀釋混合物。使用鹽水(30 mL × 3)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到11-11。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 506.0。

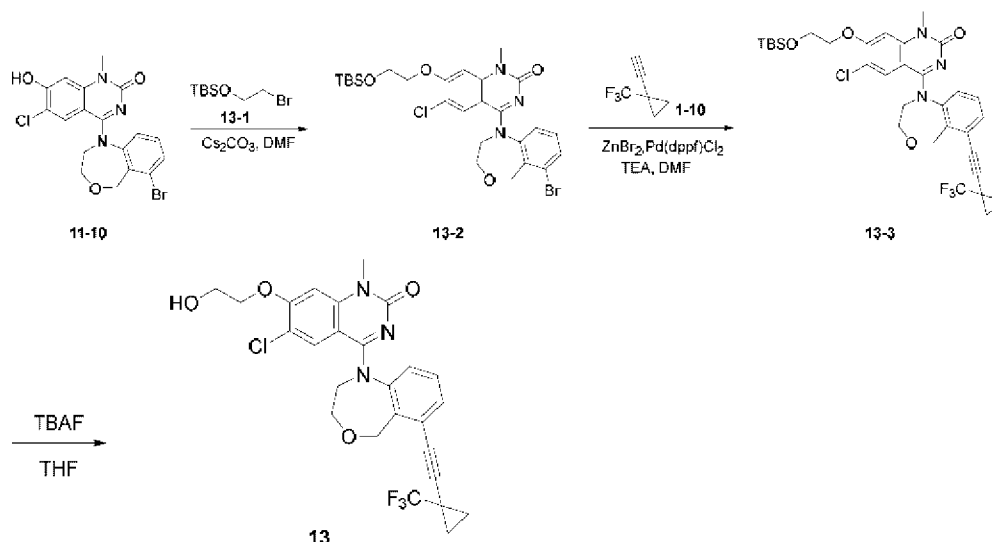
【0221】 在N₂下，向11-11 (63 mg, 0.124 mmol)及1-10 (68.0 mg, 0.124 mmol)於DMF (0.8 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (140 mg, 0.622 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (9.10 mg, 0.012 mmol)及Et₃N (0.35 mL, 2.49 mmol)。將混合物在100°C下於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物。使用鹽水(20 mL × 3)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例11。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 560.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 5.15 - 4.75 (m, 2H), 4.13 - 3.68 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 4H)。

實例12：1-甲基-2-側氧基-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0222】向化合物11 (90 mg, 0.153 mmol)於DMA (3 mL)中之混合物中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (89.6 mg, 0.76 mmol)、Zn (10 mg, 0.15 mmol)、雙(乙酸)鋅 (28 mg, 0.15 mmol)、dppf (25.9 mg, 0.046 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (31.6 mg, 0.031 mmol)。將混合物在 150°C 及微波下於密封管中攪拌2 h。過濾混合物且藉由製備型HPLC分離純化濾液以得到實例12。MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 551.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 5.16 - 4.82 (m, 2H), 3.97 - 3.74 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 4H)。

實例13：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



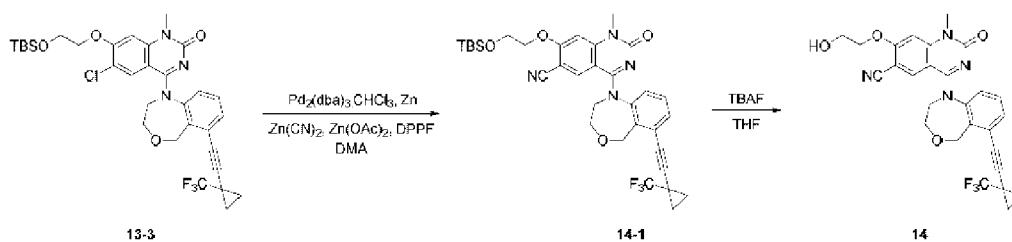
第 116 頁(發明說明書)

【0223】向11-10 (120 mg, 0.28 mmol)及13-1 (197 mg, 0.82 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加Cs₂CO₃ (228 mg, 1.65 mmol)。將反應液在60°C下攪拌16 h。使用EtOAc (10 ml)稀釋反應混合物並使用水及鹽水洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到13-2。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 594.2。

【0224】向13-2 (110 mg, 0.19 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (208 mg, 0.93 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (13.5 mg, 0.019 mmol)、TEA (0.51 mL, 3.70 mmol)及1-10 (121 mg, 0.22 mmol)。將反應混合物在100°C下於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物並使用鹽水洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到實例13-3。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 648.3。

【0225】向13-3 (40 mg, 0.063 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加TBAF (0.12 mL, 0.12 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例13。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 534.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.25 - 4.75 (m, 3H), 4.25 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.50 - 3.24 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 4H)。

實例14：7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0226】向13-3 (70 mg, 0.11 mmol)、Zn (7.06 mg, 0.11 mmol)、Zn(OAc)₂ (2.0 mg, 0.011 mmol)、Zn(CN)₂ (25.4 mg, 0.22 mmol)及DPPF (12.0 mg, 0.022 mmol)於DMA (3 mL)中之混合物中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (12 mg, 0.011 mmol)。將反應液在150°C及微波下於密封管中攪拌2 h。使用EtOAc (30 ml)稀釋反應混合物並使用鹽水洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到14-1。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 639.4。

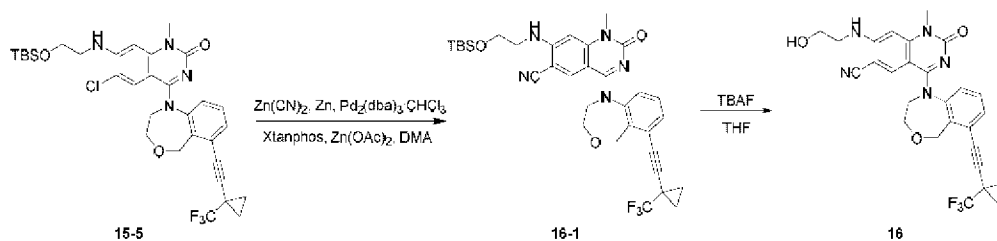
【0227】向14-1 (60 mg, 0.094 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加TBAF (0.094 mL, 0.188 mmol, 1 M於THF中)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例14。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 525.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.20 - 4.90 (m, 3H), 4.31 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.17 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 4H)。

實例15：6-氯-7-((2-羥乙基)胺基)-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮

(50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到15-5。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 647.2。

【0231】向15-5 (30 mg, 0.042 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TBAF溶液(0.21 mL, 0.21 mmol)。將混合物在25°C及N₂下攪拌18 h。將混合物傾倒至水(15 mL)中並使用DCM (10 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例15。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 533.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.23 - 4.70 (m, 3H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.28 - 3.42 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 4H)。

實例16：7-((2-羥乙基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈

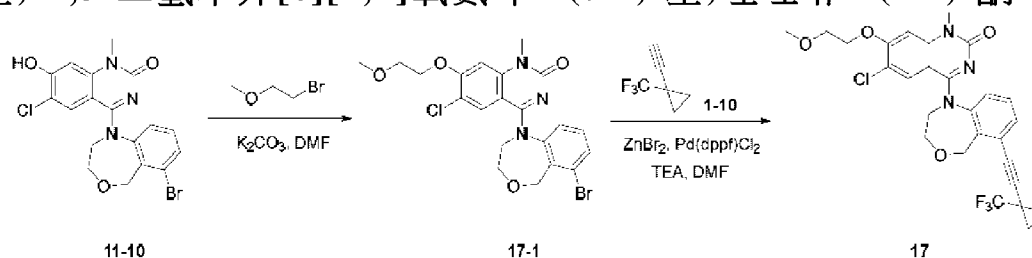


【0232】向15-5 (60 mg, 0.088 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中添加Zn(CN)₂ (51.7 mg, 0.44 mmol)、Zn (5.8 mg, 0.088 mmol)、Zn(OAc)₂ (17.0 mg, 0.093 mmol)、xantphos (26.8 mg, 0.046 mmol)及Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (26.8 mg, 0.046 mmol)。將混合物在150°C及微波下於密封管中攪拌1 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (50 mL ×

3)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到16-1。MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 638.3。

【0233】向16-1 (30 mg, 0.041 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加TBAF溶液(0.12 mL, 1 M)。將混合物在25°C及 N_2 下攪拌16 h。將混合物傾倒至水(20 mL)中並使用DCM (15 mL \times 3)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例16。MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 524.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.25 - 4.65 (m, 3H), 4.25 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 4H)。

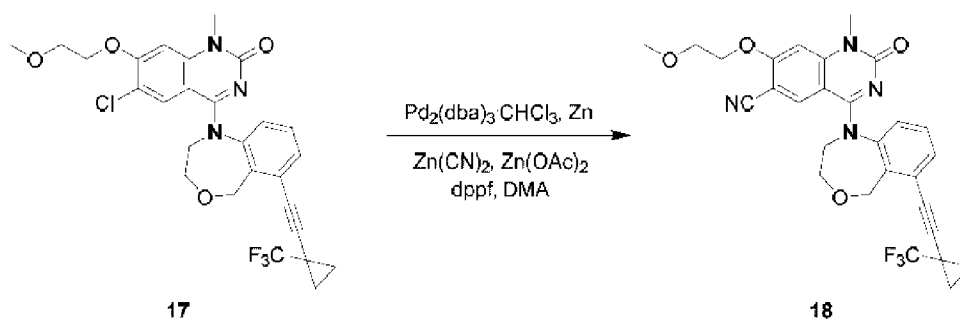
實例17：6-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



【0234】向11-10 (180 mg, 0.41 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加 K_2CO_3 (285 mg, 2.06 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(172 mg, 1.24 mmol)。將混合物在50°C及 N_2 下攪拌18 h。使用EtOAc (30 mL)稀釋混合物並使用鹽水(30 mL \times 3)洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到17-1。MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 494.0。

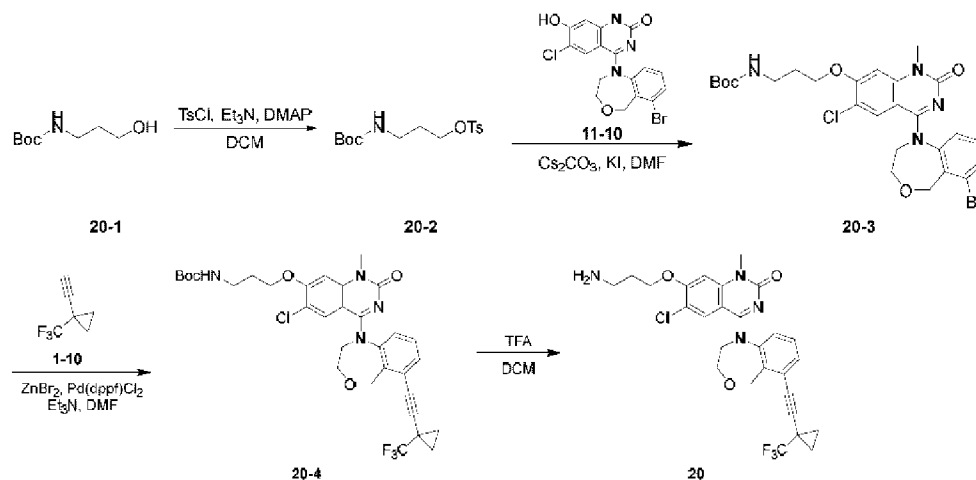
【0235】在N₂下，向17-1 (100 mg, 0.20 mmol)及1-10 (111 mg, 0.20 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加ZnBr₂ (227 mg, 1.01 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (14.8 mg, 0.020 mmol)及Et₃N (0.56 mL, 4.04 mmol)。將混合物在100°C下於密封管中攪拌15 min。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物，使用鹽水(20 mL × 3)洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例17。MS (ESI) *m/z* (M + H)⁺ = 548.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.22 - 4.73 (m, 2H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.03 - 3.83 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.34 - 3.31 (m, 5H), 1.57 - 1.40 (m, 4H)。

實例18：7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0236】向化合物17 (60 mg, 0.11 mmol)於DMA (1 mL)中之混合物中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (11.3 mg, 0.011 mmol)、Zn(CN)₂ (25.7 mg, 0.22 mmol)、Zn (7.2 mg, 0.11 mmol)、Zn(OAc)₂ (2.0 mg, 0.011 mmol)及dppf (12.4 mg, 0.022 mmol)。將混合物在150°C及微波下於密封管中攪拌2 h。過濾混合物並使用MeOH (10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。

實例20：7-(3-胺基丙氧基)-6-氯-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



【0238】 向20-1 (5.0 g, 28.53 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TEA (3.97 mL, 28.53 mmol)、DMAP (0.35 g, 2.85 mmol)及TsCl (5.98 g, 31.39 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌18 h。將混合物傾倒至水(200 mL)中並使用DCM (50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到20-2。MS (ESI) *m/z* (M+H-100)⁺ = 229.9。

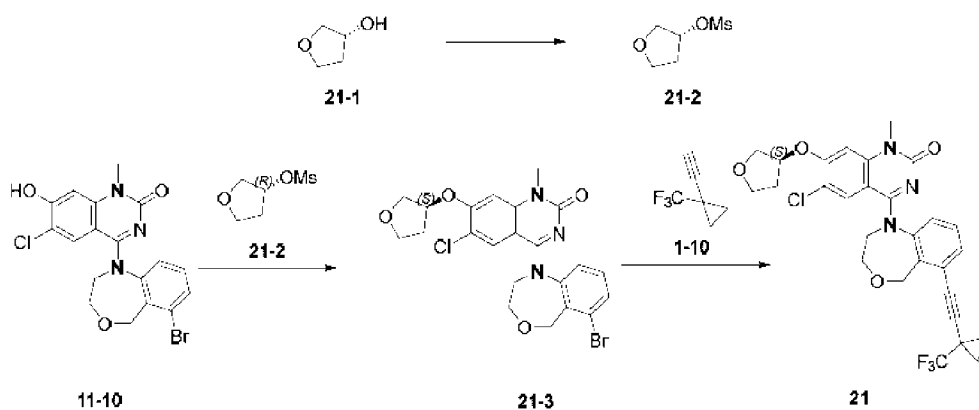
【0239】 在25°C及N₂下，向11-10 (200 mg, 0.46 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加20-2 (754 mg, 2.29 mmol)、Cs₂CO₃ (1.49 g, 4.58 mmol)及碘化鉀(38.0 mg, 0.23 mmol)。將反應混合物在100°C及N₂下攪拌16小時。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用EtOAc (50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到20-3。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 593.0。

在25°C下，向20-3 (200 mg, 0.34 mmol)於TEA (2 mL)及DMF (2 mL)中之混合物中添加1-10 (226 mg, 0.40 mmol)、ZnBr₂ (379 mg, 1.68

mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (24.6 mg, 0.034 mmol)。將混合物在100°C及N₂下攪拌0.5 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到20-4。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 647.2。

【0240】向20-4 (170 mg, 0.26 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加TFA (0.5 mL)。將混合物在室溫及N₂下攪拌2 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例20。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 547.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.25 - 4.70 (m, 2H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.51 - 1.49 (m, 4H)。

實例21：(S)-6-氯-1-甲基-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮

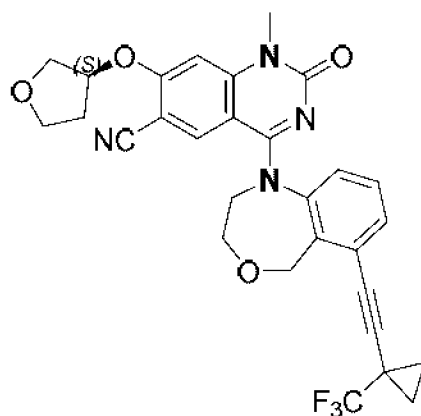


【0241】在0°C下，向21-1 (3.65 mL, 45.4 mmol)於THF (100 mL)

中之溶液中添加TEA (8.20 mL, 59.0 mmol)且添加MsCl (6.76 g, 59.0 mmol)。在25°C及N₂下攪拌18 h之後，使用H₂O (70 mL)將混合物淬滅並使用DCM (3 × 70 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物21-2 (5.5 g, 69.3%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0242】向11-10 (70 mg, 0.16 mmol)於DME (10 mL)中之混合物中添加 21-2 (399 mg, 2.40 mmol)、KI (13.3 mg, 0.080 mmol)及Cs₂CO₃(522 mg, 1.60 mmol)。在100°C及N₂下攪拌3 h之後，將混合物傾倒至水(20 mL)中並使用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。使用鹽水(3 × 50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到21-3 (60 mg, 73.9%)。LCMS: MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 505.8。

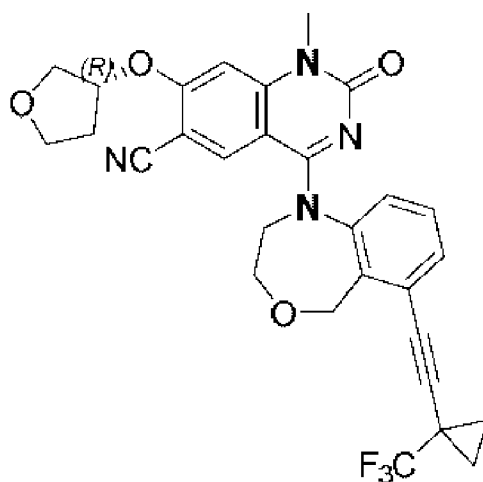
【0243】在25°C下，向21-3 (60 mg, 0.12 mmol)於TEA (1 mL)及DMF (1 mL)中之混合物中添加1-10 (119 mg, 0.14 mmol)、ZnBr₂ (133 mg, 0.59 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (8.7 mg, 0.012 mmol)。在100°C下於密封管中攪拌0.5 h之後，將混合物傾倒至水(10 mL)中並使用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。使用鹽水(3 × 50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例21 (17.0 mg, 8.5%)。LCMS: MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 560.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.41 - 5.36 (m, 1H), 5.25 - 4.80 (m, 2H), 4.00 - 3.70 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 4H)。



23

【0245】實例23之製備可參照與實例12類似之程序，其中反應物實例11由實例21代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 551.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 5.20 - 4.80 (m, 2H), 3.99 - 3.71 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 4H)。

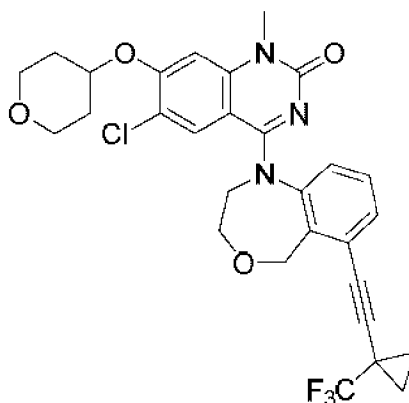
實例24：(R)-1-甲基-2-側氧基-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



24

【0246】實例24之製備可參照與實例12類似之程序，其中反應物實例11由實例22代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 551.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.50 - 5.37(m, 1H), 5.25 - 4.80 (m, 2H), 4.04 - 3.69 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 4H)。

實例25：6-氯-1-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮

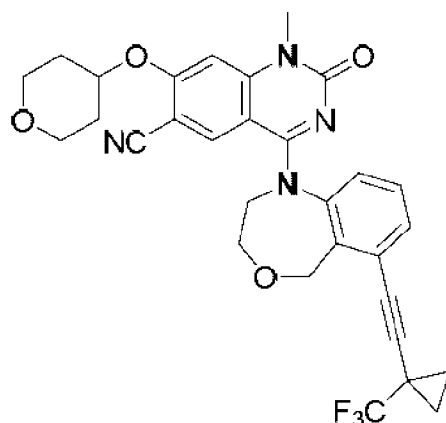


25

【0247】實例25之製備可參照與實例11類似之程序，其中反應物3-溴四氫吡喃由4-溴四氫吡喃代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 574.2。¹H NMR δ 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.20 - 4.80 (m, 3H), 4.05 - 3.75 (m, 4H), 3.60 - 3.50 (m, 5H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H)。

實例26：1-甲基-2-側氧基-7-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二

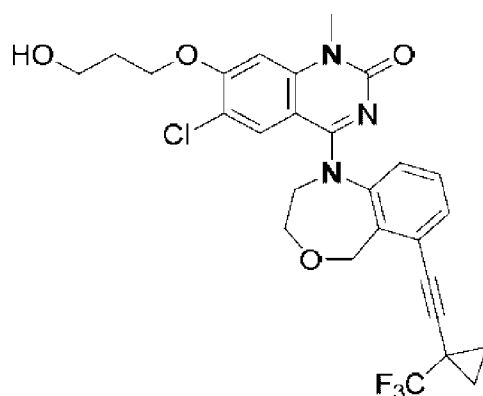
氫喹啉-6-甲腈



26

【0248】實例26之製備可參照與實例12類似之程序，其中反應物實例11由實例25代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 565.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.15 - 4.87 (m, 3H), 4.03 - 3.73 (m, 4H), 3.60 - 3.50 (m, 5H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 4H)。

實例27：6-氯-7-(3-羥基丙氧基)-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮

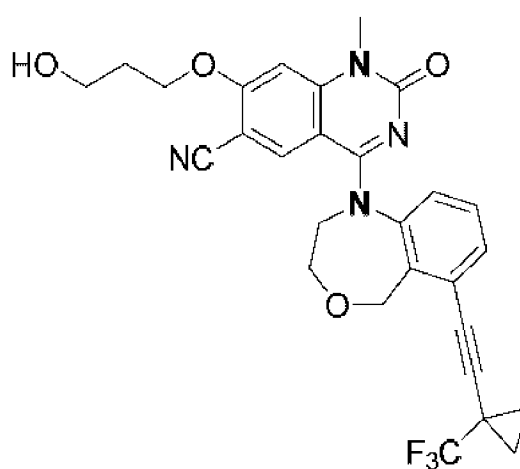


27

【0249】實例27之製備可參照與實例17類似之程序，其中反應物1-溴-2-甲氧基乙烷由3-溴丙烷-1-醇代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 548.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J

= 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.13 - 4.85 (m, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 5H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 4H)。

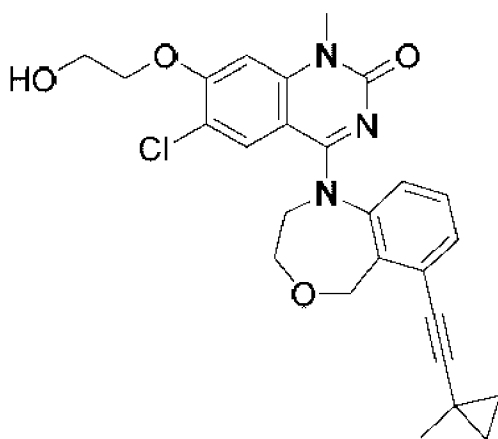
實例28：7-(3-羥基丙氧基)-1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



28

【0250】實例28之製備可參照與實例12類似之程序，其中反應物實例11由實例27代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 539.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.19 - 4.90 (m, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 5H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H)。

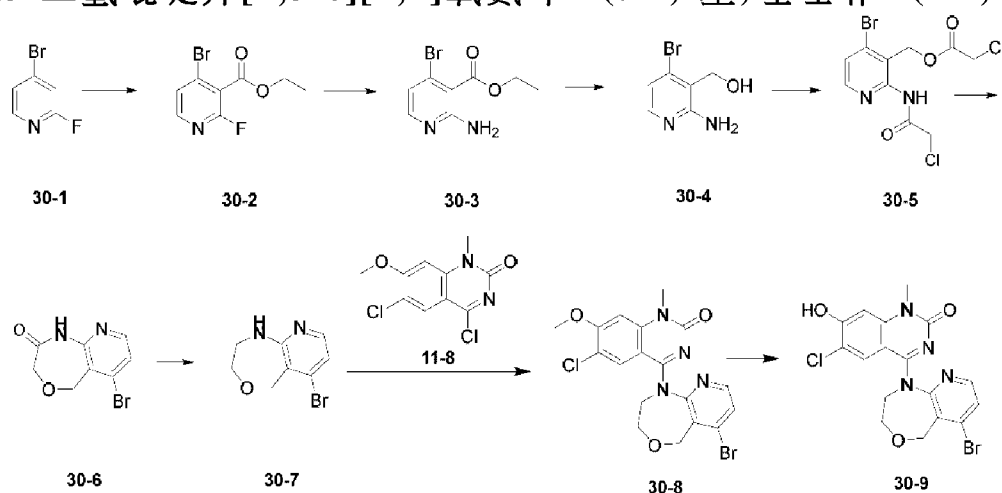
實例29：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(6-((1-甲基環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



29

【0251】實例29之製備可參照與實例13類似之程序，其中中間體1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(1-10)由1-乙炔基-1-甲基環丙烷代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 480.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.40 - 4.70 (m, 3H), 4.33 - 4.17 (m, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)。

實例30：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



【0252】在-78°C及N₂下，向30-1 (27 g, 153.4 mmol)於THF (200 mL)中之混合物中逐滴添加LDA (99.7 mL, 2M於THF中)。將混合物在-

78°C下攪拌30min，且在-78°C及N₂下將氯甲酸乙酯(20 g, 184.3 mmol)添加至上述溶液中。在25°C下攪拌16 h之後，將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製化合物30-2，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 247.9。

【0253】向30-2 (36 g, 145.1 mmol)於DMSO (80 mL)中之混合物中添加NH₄OH (40 mL, 145.1 mmol)。在100°C下攪拌3 h之後，將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。在減壓下濃縮混合物以得到化合物30-3 (31 g, 87.2%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 245.0。

【0254】在0°C及N₂下，向30-3 (31 g, 126.5 mmol)於THF (200 mL)中之混合物中添加LiAlH₄ (7.2 g, 189.7 mmol)。將混合物在0°C下攪拌5 min，且然後升溫至25°C並保持3 h。使用飽和Na₂SO₄溶液將混合物淬滅並過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到30-4 (7 g, 27.3%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 202.9。

【0255】在0°C下，向30-4 (8.2 g, 40.4 mmol)於THF (150 mL)中之混合物中添加DIEA (33.4 mL)及氯乙醯氯(13.7 g, 121.2 mmol)。在室溫下攪拌16 h之後，使用NaHCO₃水溶液將混合物淬滅並使用DCM萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到30-5 (4.5 g, 31.3%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 354.5。

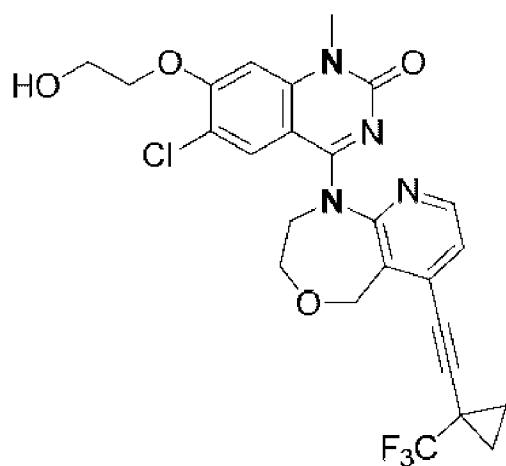
【0256】將*t*-BuONa (4.2 g, 43.7 mmol)於*t*-BuOH (100 mL)中之混合物加熱至80°C直至所有固體皆溶解為止，將30-5 (7 g, 19.7 mmol)添加

至溶液中。在80°C下攪拌2 h之後，在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到30-6 (3.7 g, 77.4%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 242.8。

【0257】在0°C下，向30-6 (2.9 g, 11.9 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加BH₃·THF (60 mL, 1 M於THF中)。在80°C下攪拌2 h之後，將MeOH (10 mL)及1 N HCl (10 mL)添加至混合物中。將混合物在80°C下攪拌2 h，且然後使用NaHCO₃水溶液(30 mL)淬滅並使用DCM (50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到30-7 (1.1 g, 40.2%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 229.1。

【0258】在20°C及N₂下，向30-7 (132 mg, 0.58 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中添加LIHMDS (1.7 mL, 1 M於THF中)。在20°C及N₂下攪拌5 min之後，將DIEA (0.64 mL, 3.86 mmol)及於THF (10 mL)中之11-8 (100 mg, 0.39 mmol)之溶液添加至上述混合物中。將混合物在室溫及N₂下攪拌2 h，且然後使用NH₄Cl水溶液(50 mL)淬滅並使用DCM (2 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC純化所得殘餘物以得到30-8 (83 mg, 47.7%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 450.7。

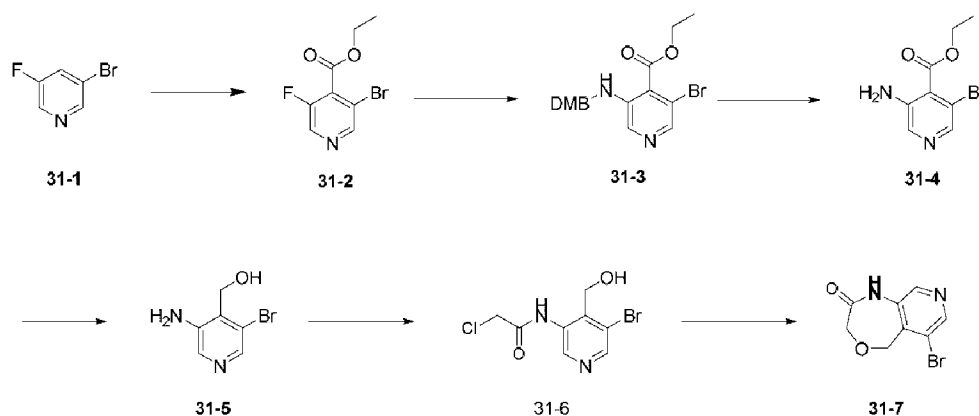
【0259】向30-8 (50 mg, 0.11 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物中添加LiCl (46.9 mg, 1.11 mmol)。在140°C下攪拌18 h之後，在減壓下濃縮混合物。使用DCM/MeOH (10/1, 15 mL)稀釋所得殘餘物並過濾。在減壓下濃縮濾液以得到粗產物30-9，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 437.0。



30

【0260】實例30之製備可參照與實例13類似之程序，其中中間體4-(6-溴-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-6-氯-7-羥基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(11-10)由中間體4-(6-溴-2,3-二氫吡啶并[2,3-e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-6-氯-7-羥基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(30-9)代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 535.2。¹H NMR ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.18 - 4.78 (m, 3H), 4.27 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 4H)。

實例31：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基))-2,3-二氫吡啶并[3,4-e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



【0261】在-78°C及N₂下，向LDA (20.1 g, 187.5 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加31-1 (30.0 g, 170.5 mmol)。將反應混合物在-78°C

第 135 頁(發明說明書)

及N₂下攪拌1 h。然後添加氯甲酸乙酯(22.2 g, 204.6 mmol)。在0°C及N₂攪拌1.5 h下，將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到31-2 (32.4 g, 76.6%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 247.9。

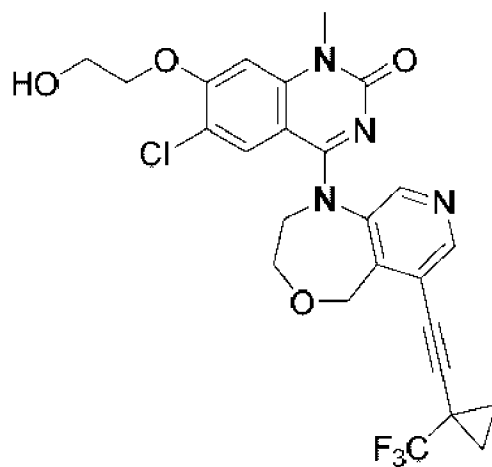
【0262】在20°C下，向31-2 (32.4 g, 130.6 mmol)於DMF (400 mL)中之混合物中添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(32.8 g, 195.9 mmol)及K₂CO₃ (54.2 g, 391.9 mmol)。在50°C及N₂下攪拌12 h之後，將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到31-3 (50.8 g, 98.4%)。

【0263】向31-3 (4.0 g, 10.1 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中添加TFA (30 mL)。在室溫及N₂下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物以得到粗製物，溶於DCM (100 mL)中並使用飽和NaHCO₃ (aq)調節至pH = 8.0。使用DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物，藉由矽膠管柱層析純化以得到化合物31-4。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 244.9。

【0264】在0°C及N₂下，向31-4 (8.76 g, 35.7 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加LiAlH₄ (53.6 mL, 1 M於THF中)。在室溫及N₂下攪拌18 h之後，使用飽和Na₂SO₄溶液將混合物淬滅。過濾混合物並使用THF (100 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液以得到粗製物，藉由急速管柱層析純化以得到31-5 (2.66 g, 36.7%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 202.9。

【0265】向31-5 (2.66 g, 13.1 mmol)於THF (35 mL)中之混合物中添加DIEA (6.49 mL, 39.3 mmol)，然後在0°C下將氯乙醯氯(1.63 g, 14.4 mmol)添加至混合物中。在室溫及N₂下攪拌16 h之後，將混合物傾倒至水(50 mL)中並使用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物，藉由急速管柱層析純化以得到31-6 (1.46 g, 39.9%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 278.8。

【0266】向*t*-BuONa (904 mg, 9.40 mmol)於*t*-BuOH (20 mL)中之混合物中添加31-6 (1.46 g, 5.22 mmol)。在80°C及N₂下攪拌2 h之後，在減壓下濃縮混合物並使用H₂O (30 mL)淬滅，且形成沈澱。過濾混合物且冷凍乾燥濾餅以得到化合物31-7，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 242.9。

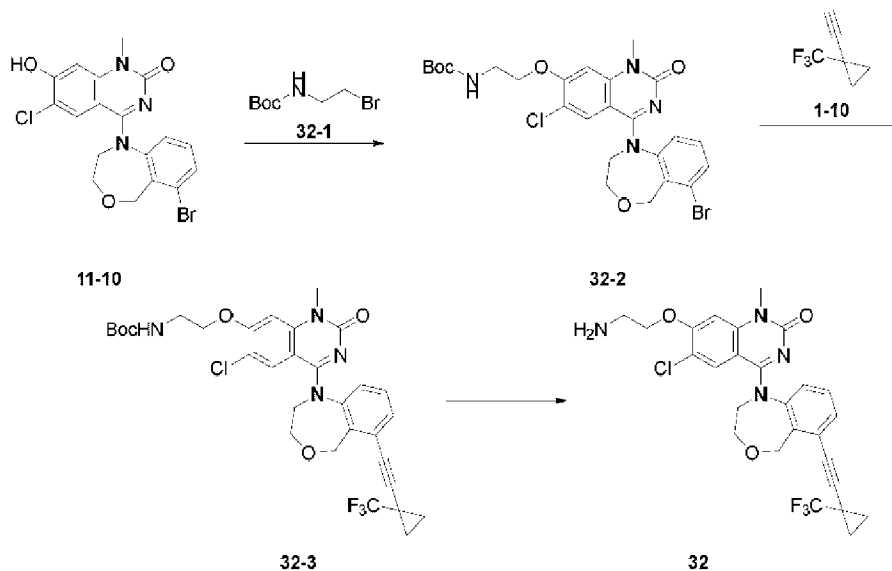


31

【0267】實例31之製備可參照與實例30類似之程序，其中中間體6-溴-1,5-二氫吡啶并[2,3-*e*][1,4]氧氮吡-2(3H)-酮(30-6)由中間體6-溴-1,5-二氫吡啶并[3,4-*e*][1,4]氧氮吡-2(3H)-酮(31-7)代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 535.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 - 3.41

(m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 4H)。

實例32：7-(2-胺基乙氧基)-6-氯-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮

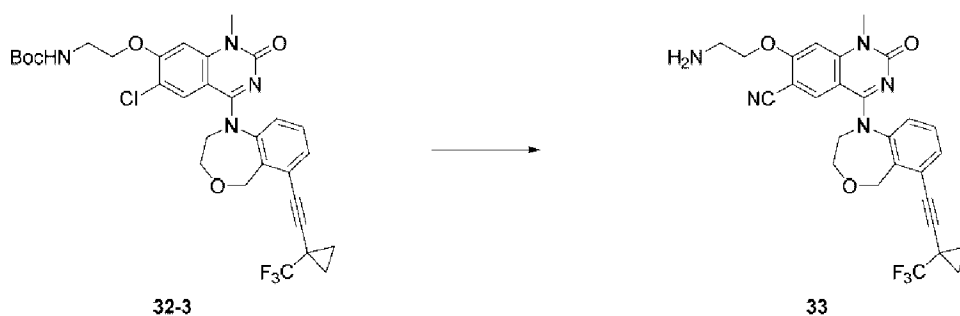


【0268】 向11-10 (150 mg, 0.34 mmol)於DME (15 mL)中之溶液中添加32-1 (384 mg, 1.72 mmol)、KI (57 mg, 0.34 mmol)及Cs₂CO₃(1.12 g, 3.43 mmol)。在100°C下攪拌3 hr之後，使用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物，並使用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到32-2 (130 mg, 66.9%)。LCMS: MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 579.0。

【0269】 向32-2 (130 mg, 0.22 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加TEA (0.62 mL, 4.48 mmol)、ZnBr₂ (252 mg, 1.12 mmol)、1-10 (36 mg, 0.27 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (16.4 mg, 0.022 mmol)。在100°C下於密封管中攪拌15 min之後，使用EtOAc (20 mL)稀釋反應液，並使用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到32-3 (100 mg, 70.5%)。LCMS: MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 633.4。

【0270】向32-3 (100 mg, 0.16 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液添加TFA (0.3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 hr。在真空中濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例32 (19.0 mg, 22.6%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 533.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.48 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.30 - 4.95 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 4H)。

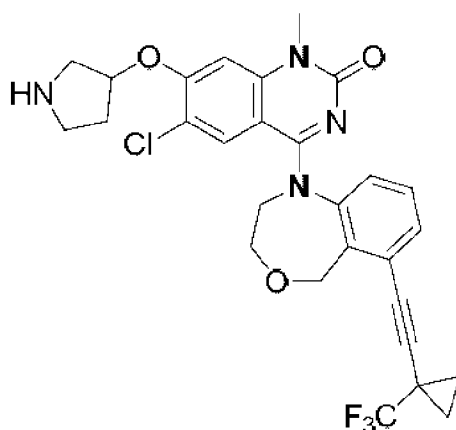
實例33：7-(2-胺基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0271】向32-3 (40 mg, 0.063 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物中添加Zn(CN)₂ (37 mg, 0.32 mmol)、Zn (4.1 mg, 0.063 mmol)、Zn(OAc)₂ (11.6 mg, 0.063 mmol)、DPPF (17.8 mg, 0.032 mmol)及Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (32.6 mg, 0.032 mmol)。將混合物在160°C及微波條件下攪拌1.5 h。然後將TFA (0.2 mL)添加至混合物中，且將混合物在室溫下再攪拌1 h。在減壓下濃縮混合物。使用DCM (20 mL)稀釋殘餘物並經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例33 (1.8 mg, 4.8%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 524.3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.16 - 4.91 (m, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.71 - 3.50 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 4H)。

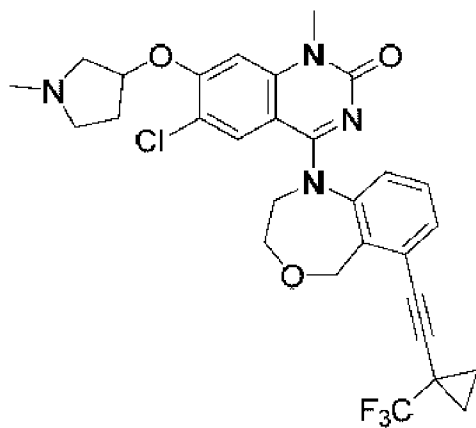
實例34：6-氯-1-甲基-7-(吡咯啉-3-基氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



34

【0272】實例34之製備可參照與實例32類似之程序，其中中間體(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁基酯(32-1)由中間體3-溴吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯代替。LCMS: MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 559.2。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 5.15 - 4.70 (m, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.49 - 3.25 (m, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 4H)。

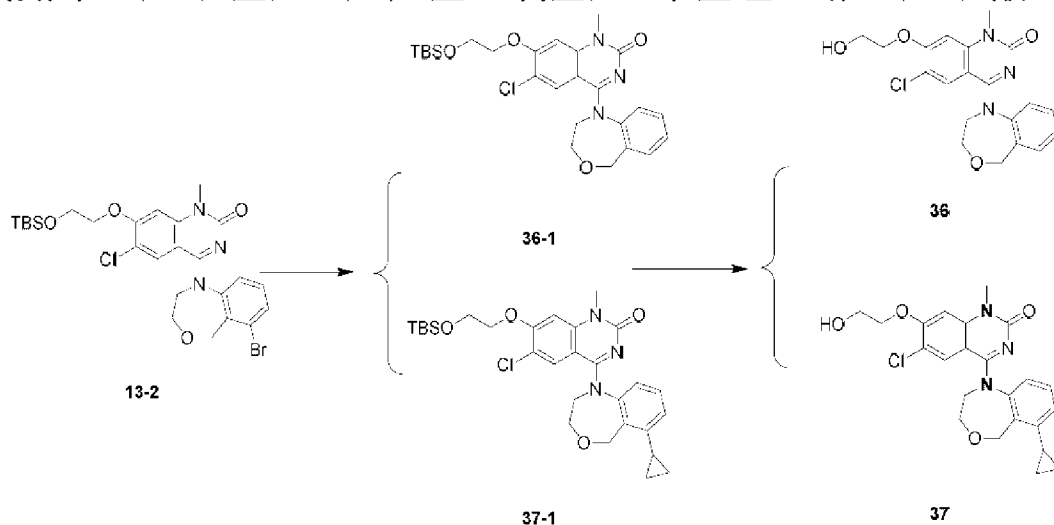
實例35：6-氯-1-甲基-7-((1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



35

【0273】實例35之製備可參照與實例21類似之程序，其中中間體(*R*)-四氫呋喃-3-醇(21-1)由中間體1-甲基吡咯啉-3-醇代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.30 - 4.80 (m, 3H), 4.05 - 3.75 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 4H)。

實例36及37：6-氯-4-(2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基噁唑啉-2(1H)-酮及6-氯-4-(6-環丙基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基噁唑啉-2(1H)-酮



【0274】將13-2 (100 mg, 0.17 mmol)、環丙基酮酸(20 mg, 0.23

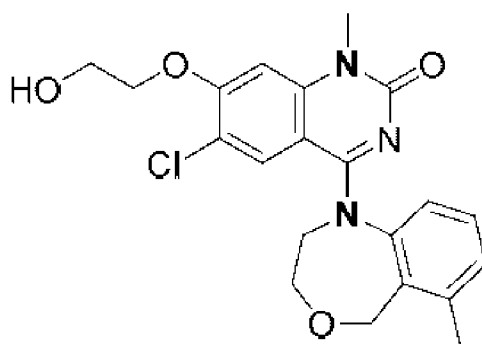
mmol)、 K_2CO_3 (69.65 mg, 0.504 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.027 mmol)於二噁烷(2 mL)及H₂O (0.2 mL)中之混合物在100°C及N₂下攪拌2h。向混合物中添加水(10 mL)並使用EtOAc (10 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物36-1及化合物37-1之混合物。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 516.2, 556.2。

【0275】向36-1及37-1 (120 mg)於THF (5 mL)中之混合物中逐滴添加TBAF溶液(0.4 mL, 1M於THF中)。在室溫下攪拌1h之後，向混合物中添加水(10 mL)並使用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例36 (12.4 mg)及實例37 (24.8 mg)。

【0276】實例36：LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 402.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.35 - 4.55 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.82 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H)。

【0277】實例37：LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 442.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.55 - 4.65 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.75 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.80 - 0.60 (m, 2H)。

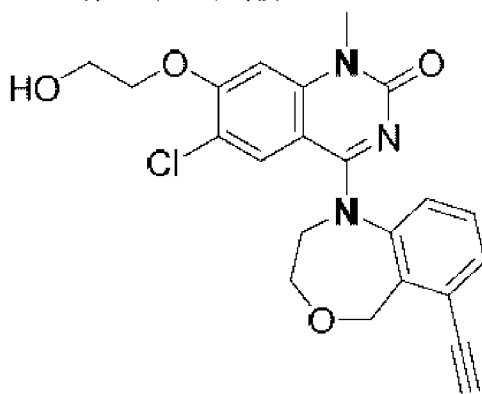
實例38：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(6-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



38

【0278】實例38之製備可參照與實例37類似之程序，其中中間體環丙基酰胺由中間體甲基酰胺代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 416.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.10 - 4.70 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)。

實例39：6-氯-4-(6-乙炔基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基噻唑啉-2(1H)-酮

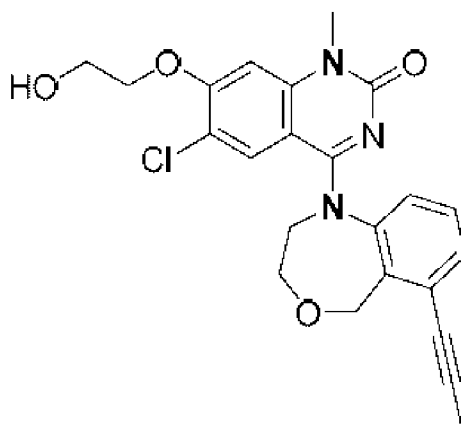


39

【0279】實例39之製備可參照與實例13類似之程序，其中中間體1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(1-10)由中間體乙炔基三甲基矽烷代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 426.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz,

1H), 6.93 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.26 - 4.80 (m, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.24 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 2H)。

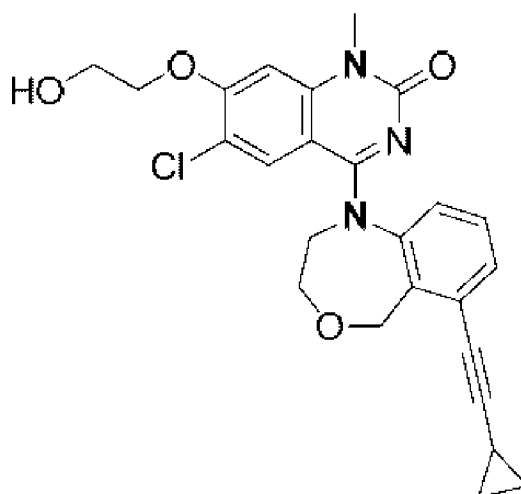
實例40：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(6-(丙-1-炔-1-基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮



40

【0280】 實例40之製備可參照與實例13類似之程序，其中中間體1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(1-10)由中間體丙-1-炔代替。LCMS: MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 440.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95- 6.89 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.35 - 4.65 (m, 3H), 4.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)。

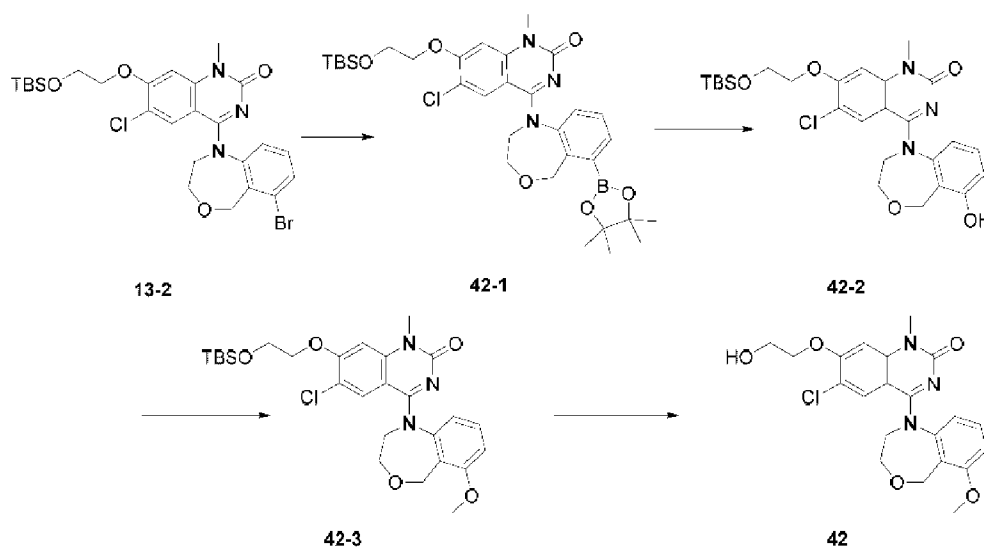
實例41：6-氯-4-(6-(環丙基乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮



41

【0281】實例41之製備可參照與實例13類似之程序，其中中間體1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(1-10)由中間體乙炔基環丙烷代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 466.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.20 - 4.70 (m, 3H), 4.24 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 2H)。

實例42：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-4-(6-甲氧基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮呼-1(5H)-基)-1-甲基噁唑啉-2(1H)-酮



【0282】向13-2 (2.0 g, 3.36 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物中
第 145 頁(發明說明書)

添加 $B_2(\text{pin})_2$ (1.7 g, 6.72 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.20 g, 0.336 mmol)及 KOAc (1.0 g, 10.1 mmol)。在 100°C 及 N_2 下攪拌3 h之後，使用乙酸乙酯(90 mL)稀釋混合物。使用 H_2O (50 mL \times 2)洗滌有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮以得到化合物42-1 (2.0 g)。LCMS: MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=$ 642.0。

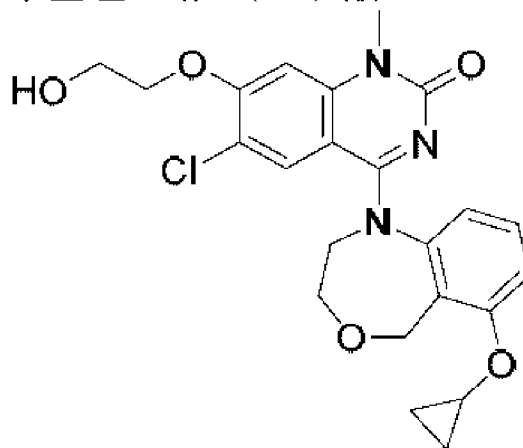
【0283】向42-1 (2.0 g, 3.12 mmol)於 ACN (20 mL)中之混合物中添加過氧化氫脲(0.60 g, 6.23 mmol)。在室溫下攪拌過夜之後，使用 H_2O (100 mL)稀釋混合物並使用乙酸乙酯(50 mL \times 3)萃取。使用水(70 mL \times 2)洗滌合併之有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到42-2 (1.1 g, 66.4%)。LCMS: MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=$ 532.2。

【0284】在 0°C 及 N_2 下，向42-2 (30 mg, 0.056 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 NaH (3 mg, 60%於礦物油中)。將混合物攪拌15 min，且然後添加碘甲烷(41 mg, 0.29 mmol)。將反應混合物在室溫及 N_2 下攪拌過夜。使用乙酸乙酯(15 mL)稀釋混合物並使用 H_2O (10 mL \times 2)洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物42-3 (25 mg, 81.2%)。LCMS: MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=$ 546.0。

【0285】向42-3 (45 mg, 0.082 mmol)於 THF (2 mL)中之混合物中添加 TBAF (0.17 mL, 1M於 THF 中)。在室溫下攪拌1 h之後，使用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物並使用 H_2O (3 \times 20 mL)洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物以得到實例42 (14.1 mg, 39.6%)。LCMS: MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=$ 432.1。 $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, DMSO) δ 7.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 4H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

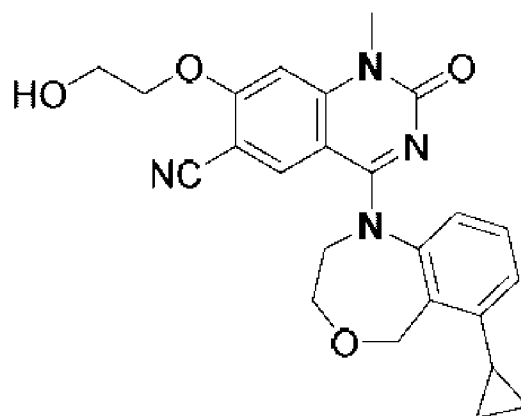
實例43：6-氯-4-(6-環丙氧基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮



43

【0286】 實例43之製備可參照與實例42類似之程序，其中中間體碘甲烷由中間體環丙基溴代替。LCMS: MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 458.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 - 4.75 (m, 2H), 3.31 - 4.18 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H)。

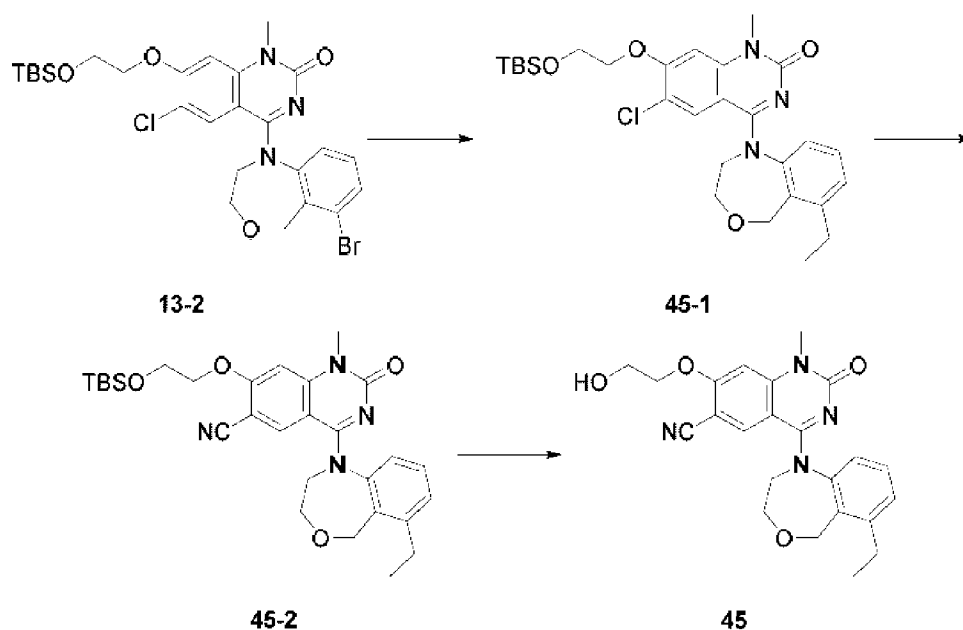
實例44：4-(6-環丙基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



44

【0287】實例44之製備可參照與實例14類似之程序，其中中間體7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)-6-氯-1-甲基-4-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)喹啉-2(1H)-酮(13-3)由中間體7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)-6-氯-4-(6-環丙基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(37-1)代替。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 433.2。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28 - 7.12 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 5.70 - 5.38 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45 - 3.26 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.90 - 0.62 (m, 2H)。

實例45：4-(6-乙基-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



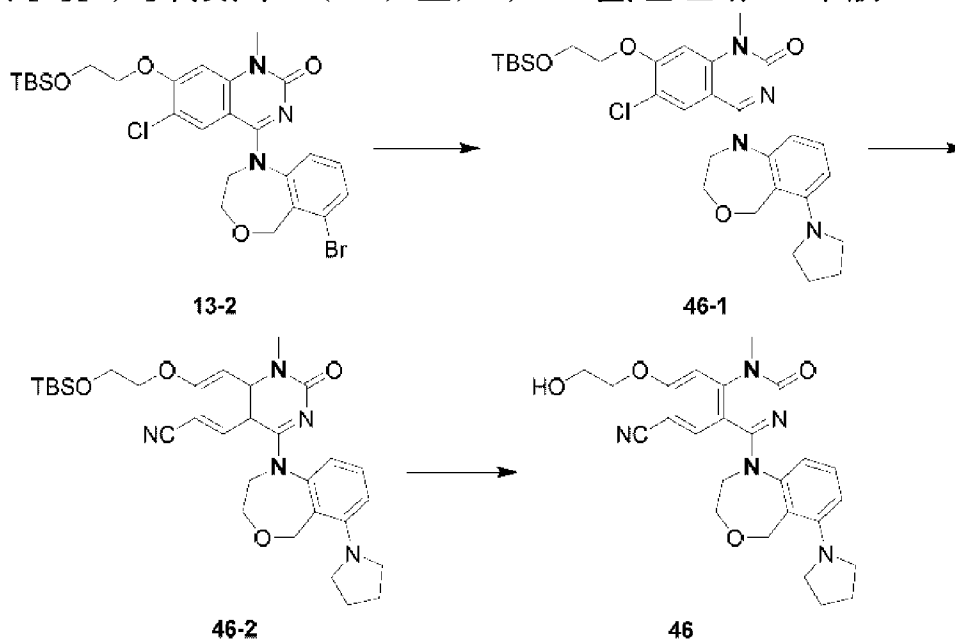
【0288】向13-2 (150 mg, 0.25 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加乙基酮酸(37 mg, 0.50 mmol)、 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)及 $PdCl_2(dppf)$ (18 mg, 0.025 mmol)。在 $100^\circ C$ 及 N_2 下攪拌過夜之後，將混合物傾倒至水(30 mL)中並使用EA (3×10 mL)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到45-1 (130 mg, 94.8%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 544.3。

【0289】向45-1 (130 mg, 0.24 mmol)於DMA (3 mL)中之溶液中添加 $Zn(CN)_2$ (56 mg, 0.48 mmol)、Zn (16 mg, 0.24 mmol)、 $Zn(OAc)_2$ (44 mg, 0.24 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0.024 mmol)及DPPF (41 mg, 0.072 mmol)。將混合物在 $150^\circ C$ 及微波下於密封管中攪拌1 h，且然後經由矽藻土墊過濾混合物。將濾液傾倒至水(30 mL)中並使用EA (3×10 mL)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到45-2 (120 mg, 93.9%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 535.3。

【0290】向45-2 (120 mg, 0.22 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中

添加TBAF (0.23 mL, 1 M於THF中)。在室溫下攪拌2h之後，使用水(30 mL)將混合物淬滅並使用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。使用水(10 mL)洗滌合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例45 (11.5 mg)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 421.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.05 - 4.70 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.34 - 3.33 (m, 2H), 2.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

實例46：7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-4-(6-(吡咯啉-1-基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮呼-1(5H)-基)-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0291】 將 13-2 (110 mg, 0.19 mmol)、吡咯啉(0.04 mL, 0.46 mmol)、Xphos (18 mg, 0.037 mmol)、Cs₂CO₃ (181 mg, 0.56 mmol)及 Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.018 mmol)於甲苯(2 mL)中之混合物在80°C及N₂下於密封管中攪拌2h。向混合物中添加水(10 mL)並使用EtOAc (3 × 10 mL)萃

取。使用鹽水(2 × 20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物46-1 (100 mg, 92.4%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 585.4。

【0292】 向46-1 (100 mg, 0.17 mmol)於DMA (3 mL)中之溶液中添加Zn (11 mg, 0.17 mmol)、Zn(CN)₂ (40 mg, 0.34 mmol)、Zn(OAc)₂ (31 mg, 0.17 mmol)、dppf (19 mg, 0.034 mmol)及Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (18 mg, 0.017 mmol)。在150°C及微波下於密封管中攪拌1 h之後，使用EtOAc (10 mL)稀釋混合物並過濾。使用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌濾液，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物46-2 (50 mg, 50.8%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 576.1。

【0293】 向46-2 (50 mg, 0.087 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加TBAF (0.17 mL, 1M於THF中)。在室溫下攪拌1 h之後，使用EtOAc (15 mL)稀釋混合物。使用H₂O (3 × 20 mL)洗滌混合物，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例46 (13.6 mg, 33.8%)。LCMS: MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 462.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.35 - 4.91 (m, 3H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.04 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.51 - 3.33 (m, 2H), 2.99 - 2.73 (m, 4H), 1.97 - 1.84 (m, 4H)。

實例47：4-(6-(環丙基乙炔基)-2,3-二氫苯并[e][1,4]氧氮吡-1(5H)-基)-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-甲腈

抑制且僅DMSO之反應為0%抑制來計算抑制百分比。經由抑制率之回歸分析來計算IC₅₀值。

【0296】實例A之數據展示於表3中。

表3

實例	DGKA IC ₅₀
1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	B
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A

27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	B
35	B
36	B
37	B
38	B
39	A
40	A
41	A
42	B
43	A
44	C
45	B
46	A
47	A

IC₅₀ (nM): 0 < A ≤ 1 ; 1 < B ≤ 10 ; 10 < C ≤ 100

實例B：IL-2釋放檢測分析

【0297】根據T細胞分離套組(Stemcell, 17951)自PBMC來分離人類泛T細胞。以 3×10^6 個細胞/孔/3ml之密度將懸浮於含有10% FBS、1%PS及55 μ M β -Mer之RPMI 1640培養基中之T細胞接種至6孔板中，在37°C及5% CO₂下回收過夜。將所收穫之過夜回收之T細胞懸浮於含有10% FBS、1% PS及55 μ M β -Mer之新鮮RPMI1640培養基中，以 1×10^5 /孔/200 μ l細胞接種至經抗CD₃預塗覆之96孔板中。將化合物之稀釋液添加至

細胞中並在 37°C 及 5% CO₂ 下培育 24 小時。藉由 ELISA 套組 (R&D, DY202) 檢測細胞上清液中之 IL-2。以非線性回歸方程式擬合化合物 EC₅₀： $Y = \text{最小值} + (\text{最大值} - \text{最小值}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{希爾斜率} (\text{HillSlope})))}$ ，X = 化合物濃度，Y = 活化%。最大值及最小值：與 Y 具有相同單位之峰值。LogEC₅₀：與 X 相同之 log 單位。活化倍數：最大活化 / DMSO 對照。100nM 下之活化%：在 100nM 濃度下非線性回歸方程式曲線之活化 / DMSO 對照 * 100%。

實例 B 之數據展示於表 4 中。

表 4：IL-2 釋放檢測分析

實例	EC ₅₀ (nM)	活化倍數	100 nM 下之活化%
3	422	6.3	247
4	479	10.0	313
5	444	7.7	395
9	1371	13.2	180
10	2606	5.8	95.5
11	335	8.6	324
12	1077	14.2	311
13	131	22.5	1232
14	265	15.3	639
17	1005	10.2	202
19	2188	25.2	234
20	62.8	1.7	173
25	243	5.4	275
32	702	33.9	540
33	714	38.4	631
41	608	26.3	510

實例 C：藥物動力學特徵評估

【0298】物種及品系：SPF 之雄性 CD-1 小鼠。來源：Sino-British

SIPPR/BK Lab Animal Ltd, Shanghai。向3隻小鼠以胃管灌食形式經口投與既定化合物(調配物：5% DMSO + 10% Solutol + 85% 鹽水)。在口服胃管灌食投與之後於時間點0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6h、8 h及24 h下經由頭靜脈以30 μ L/時間點來獲取血樣。將血樣置於含有K2-EDTA之管中並儲存於冰上直至離心。在收集之後1h內於2-8 $^{\circ}$ C下以6800 g將血樣離心6分鐘並冷凍儲存於大約-80 $^{\circ}$ C下。使用含有10 ng/mL維拉帕米(Verapamil) (IS)之200 μ L MeOH對10 μ L血漿試樣之等分試樣實施蛋白質沈澱。將混合物渦旋1 min並以18000g離心7 min。將180 μ L上清液轉移至96孔板中。注入6 μ L上清液之等分試樣以藉由LC-MS/MS-04 (API4000)儀器進行LC-MS/MS分析。使用品質對照試樣證實分析結果之分析內變化。 $>66.7\%$ 之品質對照試樣之準確度應介於已知值的80 - 120%之間。使用非分室分析模組以經FDA認證之藥物動力學程式Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, USA)來計算標準參數組，包含曲線下面積(AUC(0-t)及AUC(0- ∞))、消除半衰期(T1/2)、最大血漿濃度(Cmax)。

【0299】物種及品系：SPF之雄性SD大鼠。來源：Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd, Shanghai。向3隻大鼠以胃管灌食形式經口投與既定化合物(調配物：5% DMSO + 10% Solutol + 85% 鹽水)。在口服胃管灌食投與之後於時間點0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6h、8 h及24 h下經由下頷下靜脈或其他適宜靜脈以0.15 mL/時間點來獲取血樣。將血樣置於含有K2-EDTA之管中並儲存於冰上直至離心。在收集之後1h內於2-8 $^{\circ}$ C下以6800 g將血樣離心6分鐘並冷凍儲存於大約-80 $^{\circ}$ C下。使用含有100 ng/mL維拉帕米(IS)之300 μ L MeOH對30 μ L血漿試樣之等分試樣實施蛋白質沈澱。將混合物渦旋1 min並以18000g離心7 min。將300 μ L上清液

轉移至96孔板中。注入8 μL 上清液之等分試樣以藉由LC-MS/MS-12 (TQ5500)儀器進行LC-MS/MS分析。使用品質對照試樣證實分析結果之分析內變化。 $>66.7\%$ 之品質對照試樣之準確度應介於已知值的80 - 120%之間。使用非分室分析模組以經FDA認證之藥物動力學程式Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, USA)來計算標準參數組，包含曲線下面積 ($\text{AUC}_{(0-t)}$ 及 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$)、消除半衰期($T_{1/2}$)、最大血漿濃度(C_{max})。

【0300】實例C之數據展示於表5及6中：

表5：以5 mg/kg經口投與之後之小鼠PK特徵

實例	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng*h/mL)
5	2.03	985	6655	7109
12	1.03	1691	7743	7869
13	6.13	2401	26211	28382
41	3.28	2228	15339	15459

表6：以5 mg/kg經口投與之後之大鼠PK特徵

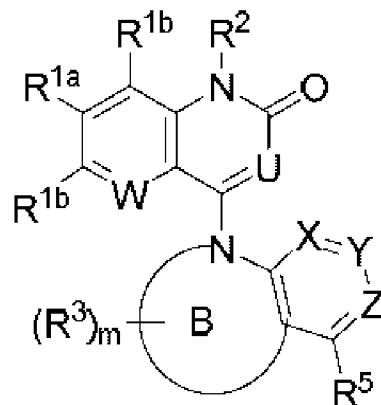
實例	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng*h/mL)
5	6.32	292	3466	3761
13	NA	455	7517	NA
41	8.09	724	10223	12031

【0301】基於小鼠及大鼠之PK評估結果，與化合物5相比實例13及41展示較長 $T_{1/2}$ 、極高 C_{max} 及AUC。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式(A)，

其中：

R^{1a} 係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 經基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

W係N或 CR^{1b} ；

各 R^{1b} 獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R^2 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雜環烷基；

各 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基(oxo)；

或相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成環烷基或雜環烷基，各自視情

況經一或多個R取代；

m為0-6；

X係N或CR^X；

R^X係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Y係N或CR^Y；

R^Y係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

Z係N或CR^Z；

R^Z係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R⁵係氫、鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC

$(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 $\begin{array}{c} | \\ \text{---} \\ | \end{array} \text{---} R^4$ 、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

R^4 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

各 R^{4a} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^{4a} 一起形成側氧基；

各 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環

烷基；

各 R^b 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

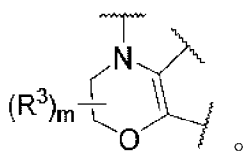
或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；且

各 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基或 C_3-C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式



【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m 為0。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^x 係氫。

【請求項11】

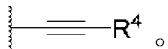
如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^y 係氫。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^z 係氫。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 係



【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個 R^{4a} 取代。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係3至6員環烷基、5至6員雜環烷基、苯基或5至6員雜芳基；其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個 R^{4a} 取代。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 係環丙基、環丁基、環戊基或環己基；各視情況經一或多個 R^{4a} 取代。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^{4a} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、3至6員環烷基或5至6員雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個 R 取代。

【請求項18】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自表1或表2中所示之化合物。

【請求項19】

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項20】

一種抑制有需要之個體中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性的方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項21】

一種抑制有需要之個體中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項22】

一種調節有需要之個體中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性的方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項23】

一種調節有需要之個體中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項24】

一種治療有需要之個體中與異常二醯基甘油激酶信號傳導有關之疾病之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 α 。

【請求項26】

一種治療有需要之個體之疾病之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項27】

如請求項25或26之方法，其中該疾病係癌症或病毒感染。

【請求項28】

如請求項20至27中任一項之方法，其中該方法進一步包括投與其他治療劑。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該其他治療劑係抗癌劑或抗病毒劑。