



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I780077 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 11 日

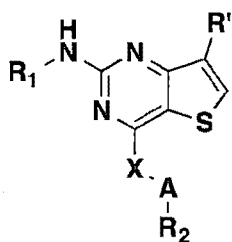
- (21)申請案號：106136612 (22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 25 日
- (51)Int. Cl. : **C07D495/04 (2006.01)** **A61K31/519 (2006.01)**
A61K31/5377(2006.01) **A61P35/00 (2006.01)**
- (30)優先權：2017/09/28 中國大陸 201710907030.4
- (71)申請人：大陸商南京紅云生物科技有限公司(中國大陸) (CN)
大陸
- (72)發明人：鄧賢明 DENG, XIANMING (CN)；張保錠 ZHANG, BAODING (CN)；劉雙 LIU, SHUANG (CN)；董超 DONG, CHAO (CN)；孫細歡 SUN, XIHUAN (CN)；黃曉星 HUANG, XIAOXING (CN)；鄧舟 DENG, ZHOU (CN)；李雲展 LI, YUNZHAN (CN)；魯嶽 LU, YUE (CN)；李莉 LI, LI (CN)；胡志鈺 HU, ZHIYU (CN)
- (74)代理人：蔡清福；蔡馭理
- (56)參考文獻：
CN 103242341A JP 2008-13527A
WO 03/055890A1
- 審查人員：官速貞
- 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：2 共 231 頁

(54)名稱

噻吩並嘧啶類化合物、其製備方法、藥用組合物及其應用

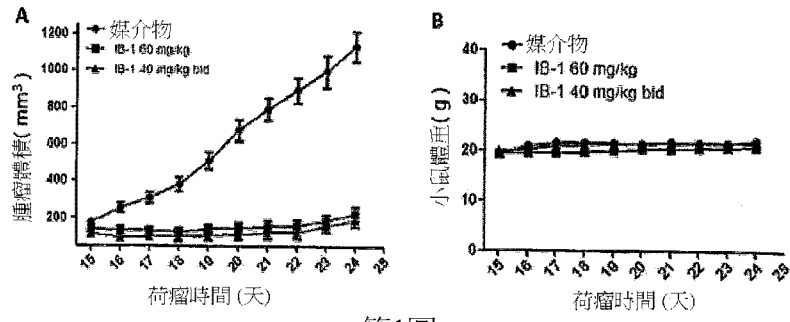
(57)摘要

本發明涉及噻吩並嘧啶類化合物、其製備方法、藥用組合物及其應用。具體地，涉及一類具有 ALK 和/或 c-Met 選擇性抑制活性的化合物，其製備方法、包含該化合物的藥物組合物，以及這些化合物在製備用於預防或治療與生物體內漸變性淋巴瘤激酶相關的疾病的藥物中的用途，以及在製備用於預防或治療與血管新生或癌轉移相關的疾病的藥物中的用途，尤其是在製備用於預防或治療腫瘤生長與轉移的藥物中的用途。



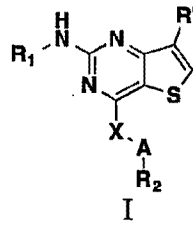
I

指定代表圖：



第1圖

特徵化學式：



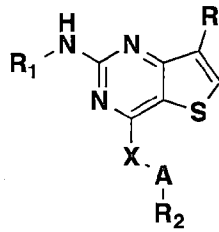
I780077

【發明摘要】

【中文發明名稱】 噻吩並嘧啶類化合物、其製備方法、藥用組合物及其應用

【中文】

本發明涉及噻吩並嘧啶類化合物、其製備方法、藥用組合物及其應用。具體地，涉及一類具有 ALK和/或 c-Met選擇性抑制活性的化合物，其製備方法、包含該化合物的藥物組合物，以及這些化合物在製備用於預防或治療與生物體內漸變性淋巴瘤激酶相關的疾病的藥物中的用途，以及在製備用於預防或治療與血管新生或癌轉移相關的疾病的藥物中的用途，尤其是在製備用於預防或治療腫瘤生長與轉移的藥物中的用途。



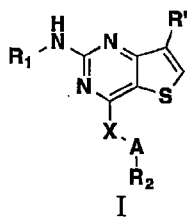
I

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 噻吩並嘧啶類化合物、其製備方法、藥用組合物及其應用

【技術領域】

【0001】本發明涉及藥物化學領域，具體地，涉及一類具有 ALK和/或 c-Met 選擇性抑制活性的化合物，其製備方法、包含該化合物的藥物組合物，以及這些化合物在製備用於預防或治療與生物體內漸變性淋巴瘤激酶相關的疾病的藥物中的用途，以及在製備用於預防或治療與血管新生或癌轉移相關的疾病的藥物中的用途，尤其是在製備用於預防或治療腫瘤生長與轉移的藥物中的用途。

【先前技術】

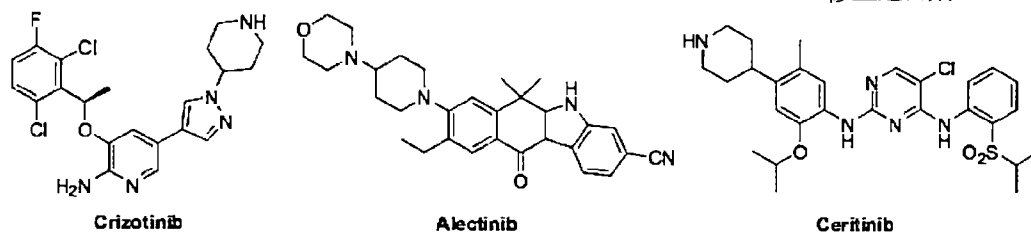
【0002】漸變性淋巴瘤酶（ALK）是一種受體酪氨酸激酶，隸屬於胰島素受體超家族。蛋白結構從N端到C端依次為胞外受體結構域、跨膜區和胞內酪氨酸激酶結構域。正常的ALK蛋白主要在中樞神經和末梢神經系統中表達，人體中ALK基因的表達水準隨腦部發育程度呈現下降趨勢，尤其在成熟腦組織中的量很少。而在其他系統尤其是造血系統中尚未發現ALK的表達，證明其表達和分佈具有一定的區域性。

【0003】正常情況下，人源的 ALK基因可以編碼 1602個氨基酸、200kDa 的 I型穿膜蛋白 ALK，但該基因通常處於休眠狀態。在與其他基因發生融合的情況下，ALK基因可以成為非常強力的致癌基因。目前已經發現的可以與ALK基因發生融合的基因有核磷蛋白基因（NPM，漸變性大細胞淋巴瘤ALCL），棘皮動物微管相關蛋白樣4基因（EML4，非小細胞肺癌

NSCLC)，原肌球蛋白3基因(TPM3，炎性肌纖維母細胞瘤IMT)等等(Nat. Rev. Cancer, 2008, 8, 11-23. ; Nat. Rev. Cancer, 2013, 13, 685-700. ; Expert Opin. Ther. Pat., 2014. 24(4): p. 417-42.)。

【0004】在非小細胞肺癌中，主要是與 EML4基因發生融合，該融合基因(EML4-ALK)在 NSCLC中的發生率為 4%-7%。隨著對非小細胞肺癌(NSCLC)在分子生物學上的研究不斷深入，基於分子標記物(biomarker)的個性化治療已經從實驗室走向了臨床，並在對晚期非小細胞肺癌患者的治療上取得了較大的臨床進展。這意味著除了對 NSCLC可以進行傳統的病理組織學分類外，還可以根據具體患者的不同分子標記物的不同表達水準進行分子表型分類。NSCLC患者在接受治療前進行相關分子標記物檢測。在臨床上醫生可以根據其腫瘤分子表型特徵進行有針對性的治療，從而提高治療效果。在這樣的背景下，以與腫瘤發生、發展密切相關的驅動基因或其編碼蛋白為靶點研究開發新藥物已經成為抗腫瘤藥物研究的熱點。

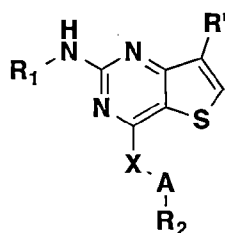
【0005】目前，美國食品和藥物管理局已經批准輝瑞(Pfizer)公司開發的小分子抑制劑 Crizotinib (J. Thorac. Oncol., 2010. 5(12): p. 2044-6.)、諾華(Novartis)公司開發的 Ceritinib (J. Med. Chem., 2013. 56(14): p. 5675-90.)、Chugai Pharmaceutical 開發的 Alectinib (Cancer Lett., 2014. 351(2): p. 215-21.)上市。但是，也有臨床研究表明有部分患者對 Crizotinib已經出現了耐藥性，同時，Crizotinib的生物利用度也有待提高。Ceritinib可以針對部分對 Crizotinib出現耐藥性或不耐受的患者。因此，臨床實踐中非常需要它們的替代化合物已提高藥效和應對耐藥性。



【發明內容】

【0006】本發明發明人為了尋找新ALK抑制劑，經過廣泛深入的研究，設計、合成了一系列結構新穎、安全性高、對多種酪氨酸激酶（EGFR、PDGFR、c-Met等），尤其是對ALK具有較高的活性的多取代噻吩並嘓啶(噻吩[3,2-d]嘓啶)衍生物，並且研究了這一類新型衍生物的抗腫瘤活性。

化合物的通式：



I

【0007】其中取代基和符號的定義下面詳細說明。

【0008】本發明的一目的是提供一類具有 ALK和/或 c-Met選擇性抑制活性的化合物及其藥學上可接受的鹽或藥學上可接受的溶劑合物；
 本發明的另一目的是提供一種上述化合物的製備方法；
 本發明的另一目的是提供一種包含上述化合物的藥物組合物；
 本發明的另一目的是提供上述化合物在製備用於預防或治療與生物體內漸變性淋巴瘤酶相關的伴隨細胞異常增殖、形態變化以及運動功能亢進等的疾病的藥物中的用途，以及在製備用於預防或治療與血管新生或癌轉移相

關的疾病的藥物中的用途，尤其是在製備用於預防或治療腫瘤生長與轉移的藥物中的用途。

【圖式簡單說明】

【0009】

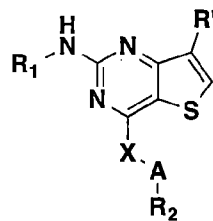
第1圖描述化合物IB-1在EML4-ALK (G1202R) -Ba/F3裸鼠異種移植瘤模型中顯著抑制腫瘤生長。A) 化合物IB-1分別在60 mg/kg (1次/天)、40 mg/kg (2次/天, bid) 劑量，口服給藥，連續給藥10天，腫瘤生長均被顯著抑制；B) 在給藥程序中，給藥組小鼠體重均未出現明顯變化，表明對小鼠對藥物有較好的耐受，IB-1無明顯毒副作用。

第2圖描述化合物IB-1在非小細胞肺癌H3122細胞裸鼠異種移植瘤模型中顯著抑制腫瘤生長。A) 化合物IB-1分別在30 mg/kg (1次/天)、50 mg/kg (1次/天) 劑量，口服給藥，連續給藥18天，腫瘤生長均被顯著抑制；B) 在給藥程序中，給藥組小鼠體重均未出現明顯變化，表明對小鼠對藥物有較好的耐受，IB-1無明顯毒副作用。

【實施方式】

【0010】本發明是通過下面技術方案實現的。

【0011】第一方面，本發明提供了一種下面通式 I 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

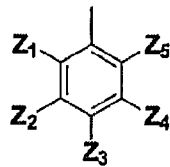


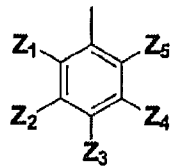
I

其中：R'為氫，氯或溴；

R₁選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶基)丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，N-甲基-4-哌啶基，

(3) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(4) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基

氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(5) 哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，嗎啶基，3,5-二甲基嗎啶基，硫啡啶基，四氫吡咯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基，4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，2-氧代-哌啶-4-基，咪唑基，4-甲基咪唑基，

(6) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環

戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶-1-基磺醯基，4-乙醯基哌啶-1-基磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶-1-基磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶-1-基磺醯基，嗎啶-1-基磺醯基，3,5-二甲基嗎啶-1-基磺醯基，4-(四氫吡咯基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，4-(四氫吡咯基)哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶-1-基羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶-1-基羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶-1-基羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶-1-基羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶-1-基羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-

基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-哌啶-1-基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶-1-基羰基，

(9) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

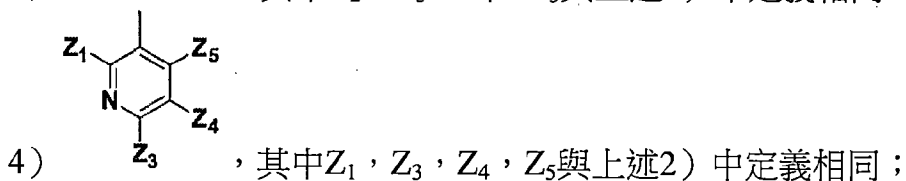
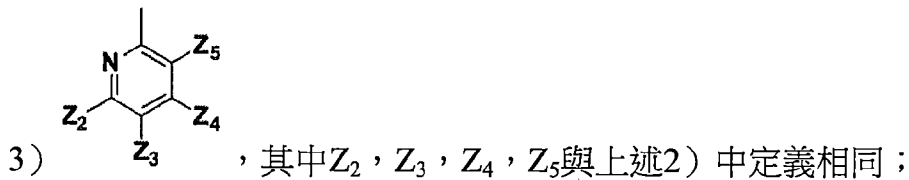
(10) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶-1-基甲醯氨基，4-乙基哌啶-1-基甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶-1-基甲醯氨基，嗎啶-1-基甲醯氨基，3, 5-二甲基嗎啶-1-基甲醯氨基，4-(四氫吡咯基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(4-乙基哌啶-1-基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(4-乙醯基-哌啶-1-基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶-1-基甲醯氨基；或

(11) 氨基乙醯氨基，2-二甲氨基乙醯氨基，N-叔丁氧羰基乙醯氨基，N-乙醯基氨基乙醯氨基，丙烯醯氨基，環丙醯氨基，氯乙醯氨基，哌啶基乙醯氨基，4-羥基哌啶基乙醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基乙醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基乙醯氨基，四氫吡咯基乙醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基乙醯氨基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基乙醯氨基，4-甲

基哌啶基乙醯氨基，4-乙基哌啶基乙醯氨基，4-乙醯基哌啶基乙醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基乙醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基乙醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基乙醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基乙醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基乙醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基乙醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基乙醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基乙醯氨基，嗎啶基乙醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基乙醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基乙醯氨基，N-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基乙醯氨基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基乙醯氨基；2-甲基氨基乙醯氨基，2-(1-甲基乙基)氨基乙醯氨基；N-苄氧羰基-2-甲基氨基乙醯氨基；

(12) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氧的取代或未取代的五元環或六元環；
取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基，

(13) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮的取代或未取代的五元環或六元環；
取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基，

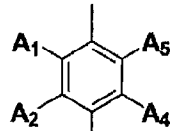


A為直接鍵或亞甲基；

X為NH，S或O；

R_2 選自：

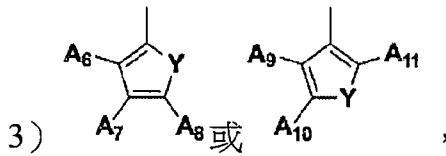
1) C1-C6烷基，C2-C6烯基，C2-C6炔基，C3-C6環烷基；



2) 其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，二甲氨基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，二甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基，

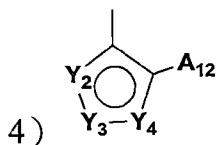


3) 其中，Y為NH，S或O原子，

$A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}$ 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基；



4) 其中 A_{12} 選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，甲基亞磺醯基，乙基亞磺醯基，異丙基亞磺醯基，甲基磺醯基，乙基磺醯基，異丙基磺醯基；

Y_2, Y_3, Y_4 選自以下組合：

Y_2 為 N， Y_3 為 N- A_{13} ， Y_4 為 CH 或 N；

Y_2 為 N， Y_3 為 C- A_{13} ， Y_4 為 N，O 或 S；

Y_2 為 O 或 S， Y_3 為 N- A_{13} ， Y_4 為 CH；

Y_2 為 O 或 S， Y_3 為 C- A_{13} ， Y_4 為 N；和

Y_2 為 C， Y_3 為 N- A_{13} ， Y_4 為 O 或 S；

Y_2 為 C， Y_3 為 N- A_{13} ， Y_4 為 N；

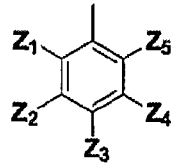
其中 A_{13} 為氫，C1-C6 烷基，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基，C3-C6 環烷基；

5) 哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，嗎啉基，3,5-二甲基嗎啉基，硫啡啉基，四氫吡咯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基，4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基。

【0012】 在一些實施方案中， R' 為氫。

【0013】 在一些實施方案中，其中， R_1 選自：

1) C1-C6烷基，2-N, N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N, N-二乙基氨基乙基，2-N, N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡唑基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡唑基；



2) ，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，硝基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，N-甲基-4-哌啶基，

(3) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，

(4) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，

(5) 哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，嗎啉基，3, 5-二甲基嗎啉基，硫啡啉基，四氫吡咯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基，4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基

哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，2-氧代-哌啶-4-基，咪唑基，4-甲基咪唑基，

(6) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，3-N, N-二甲基四氫吡咯-1-基磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯-1-基磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶-1-基磺醯基，4-乙醯基哌啶-1-基磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶-1-基磺醯基，N-(2-羥基乙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(2-氟基乙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶-1-基羰基，4-(2-N, N-二乙

基氨基乙基)哌啶-1-基羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶-1-基羰基，嗎啉-1-基羰基，3,5-二甲基嗎啉-1-基羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶-1-基羰基，

(9) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，叔丁氧基羰基，

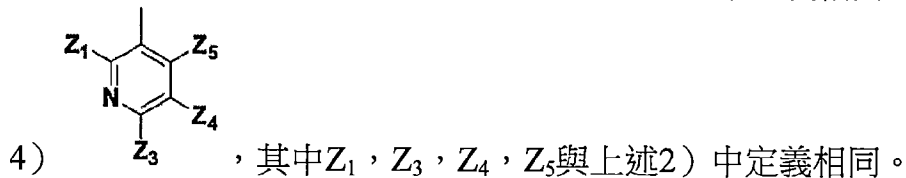
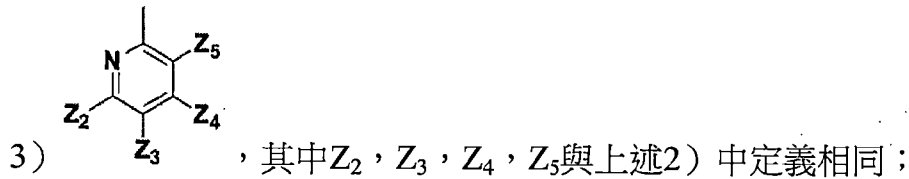
(10) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶-1-基甲醯氨基，嗎啉-1-基甲醯氨基，4-(4-乙醯基哌啶-1-基)哌啶-1-基甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶-1-基甲醯氨基；或

(11) 氨基乙醯氨基，N-叔丁氧羰基乙醯氨基，N-乙醯基氨基乙醯氨基，丙烯醯氨基，環丙醯氨基，氯乙醯氨基，哌啶基乙醯氨基，4-羥基哌啶基乙醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基乙醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基乙醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基乙醯氨基，N-乙基哌啶基乙醯氨基，4-乙醯基哌啶基乙醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基乙醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基乙醯氨基，N-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基乙醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基乙醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基乙醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-甲基-哌

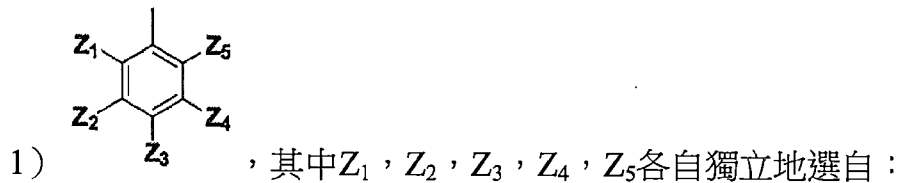
吡啶-1-基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基乙醯氨基，N-苄氧基羰基-2-甲基氨基乙醯氨基；

(12) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氧的取代或未取代的五元環或六元環；
取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基，

(13) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮的取代或未取代的五元環或六元環；
取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基，



【0014】在一些實施方案中， R_1 選自：



(1) 氫，氟，氯，溴，硝基，
(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，
(3) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，

(4) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶

基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，

(5) 哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，嗎啉基，3, 5-二甲基嗎啉基，硫啡啉基，四氫吡咯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基，4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，2-氧代-哌啶-4-基，咪唑基，4-甲基咪唑基，

(6) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌

啉基-1-羰基，4-羥基哌啉基-1-羰基，4-N, N-二甲基氨基哌啉基-1-羰基，4-N, N-二乙基氨基哌啉基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啉基-1-羰基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啉基-1-羰基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啉基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3, 5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啉基)哌啉基-1-羰基，

(9) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，叔丁氧基羰基，

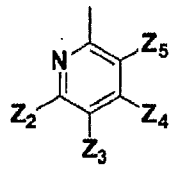
(10) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，哌啉基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啉基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啉基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啉基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啉基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啉基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啉基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啉基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啉基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啉基-1-甲醯氨基，嗎啉基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啉基)哌啉基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啉基)哌啉基-1-甲醯氨基；或

(11) 氨基乙醯氨基，N-叔丁氧羰基乙醯氨基，N-乙醯基氨基乙醯氨基，丙烯醯氨基，環丙醯氨基，氯乙醯氨基，哌啉基乙醯氨基，4-羥基哌啉基乙醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啉基乙醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啉基乙醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基乙醯氨基，4-乙基哌啉基乙醯氨基，4-乙醯基哌啉基乙醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啉基乙醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啉基乙醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啉基乙醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啉基乙醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌

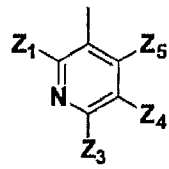
吡啶基乙醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)吡啶基乙醯氨基，4-(4-甲基-吡啶-1-基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-乙基-1-吡啶基)哌啶基乙醯氨基，4-(4-乙醯基-1-吡啶基)哌啶基乙醯氨基，N-苄氧基羰基-2-甲基氨基乙醯氨基；

(12) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氧的取代或未取代的五元環或六元環；
取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基，

(13) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮的取代或未取代的五元環或六元環；
取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基，



2) 其中 Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 與上述2)中定義相同；



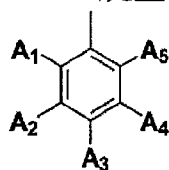
3) 其中 Z_1 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 與上述2)中定義相同。

【0015】在一些實施方案中，A為直接鍵。

【0016】在一些實施方案中，A為亞甲基。

【0017】在一些實施方案中， R_2 選自：

1) C1-C6烷基，C2-C6烯基，C2-C6炔基，C3-C6環烷基；

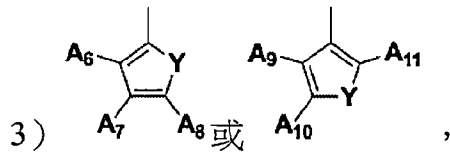


2) 其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，二甲氨基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，環丁

基氨基羰基，甲氨基羰基，二甲氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基，

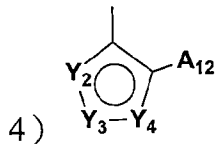


其中，Y為NH，S或O原子，

A₆，A₇，A₈，A₉，A₁₀，A₁₁各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環戊基氨基羰基；



其中A₁₂選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丁基氨基羰基，甲基亞磺醯基，甲基磺醯基，乙基磺醯基，異丙基磺醯基；

Y₂，Y₃，Y₄選自以下組合：

Y₂為N，Y₃為N-A₁₃，Y₄為CH或N；

Y₂為O或S，Y₃為C-A₁₃，Y₄為N；和

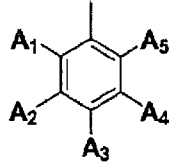
Y₂為C，Y₃為N-A₁₃，Y₄為O或S；

Y₂為C，Y₃為N-A₁₃，Y₄為N；

其中A₁₃為氫，C1-C6烷基，C2-C6烯基，C2-C6炔基，C3-C6環烷基；

5) 哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，嗎啉基，3, 5-二甲基嗎啉基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基，4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基。

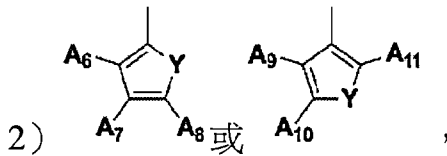
【0018】 在一些實施方案中，R₂選自：



1) ，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，二甲氨基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，環丁基氨基羰基，甲氨基羰基，二甲氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基，

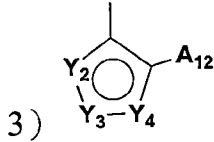


其中，Y為NH，S或O原子，

A₆，A₇，A₈，A₉，A₁₀，A₁₁各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環戊基氨基羰基；



其中A₁₂選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丁基氨基羰基，甲基亞磺醯基，甲基磺醯基，乙基磺醯基，異丙基磺醯基；

Y₂，Y₃，Y₄選自以下組合：

Y₂為N，Y₃為N-A₁₃，Y₄為CH或N；

Y₂為O或S，Y₃為C-A₁₃，Y₄為N；和

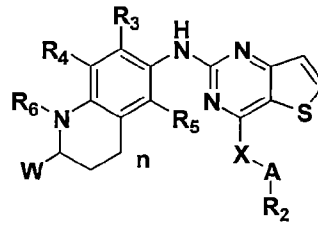
Y₂為C，Y₃為N-A₁₃，Y₄為O或S；

Y₂為C，Y₃為N-A₁₃，Y₄為N；

其中A₁₃為氫，C1-C6烷基，C2-C6烯基，C2-C6炔基，C3-C6環烷基。

【0019】 在一些實施方案中，所述藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，其中，該無機酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽和碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽，該有機酸鹽為甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、α-酮戊二酸鹽、三氟乙酸鹽、α-甘油磷酸鹽、烷基磺酸鹽或芳基磺酸鹽；較佳地，該烷基磺酸鹽為甲基磺酸鹽或乙基磺酸鹽；該芳基磺酸鹽為苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

【0020】第二方面，本發明提供了一種具有式V結構化合物、其立體異構體、其前藥、或者其藥學上可接受的鹽或藥學上可接受的溶劑合物：



V

其中：W 為氧代，硫代，或氫；

n = 0，或1；

R₃，R₄，R₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基；

R₆選自：

(1) 氫，C1-C6烷基，乙醯基，丙醯基，正丁醯基，異丁醯基，

(2) 氨基乙醯基，2-N,N-二甲基乙醯基，2-N,N-二乙基乙醯基，2-N,N-二異丙基乙醯基，哌啶基乙醯基，4-羥基哌啶基乙醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基乙醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基乙醯基，四氫吡咯基乙醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基乙醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基乙醯基，4-甲基哌啶基乙醯基，4-乙基哌啶基乙醯基，4-乙醯基哌啶基乙醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基乙醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基乙醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基乙醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基乙醯基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基乙醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基乙醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基乙醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基乙醯基，嗎啉基乙醯基，3,5-二甲基嗎啉基乙醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基乙醯

基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基乙醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基乙醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基乙醯基；

A，X，R₂與上述技術方案中定義相同。

【0021】在一些實施方案中，W 為氧代。

【0022】在一些實施方案中，n=1。

【0023】在一些實施方案中，n=0。

【0024】在一些實施方案中，R₃，R₄，R₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘；

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基。

【0025】在一些實施方案中，R₆選自：

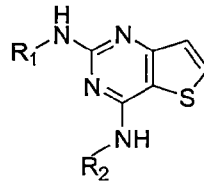
(1) 氫，C1-C6烷基，乙醯基，丙醯基，

(2) 氨基乙醯基，2-N,N-二甲基乙醯基，2-N,N-二乙基乙醯基，2-N,N-二異丙基乙醯基，哌啶基乙醯基，4-羥基哌啶基乙醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基乙醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基乙醯基，四氫吡咯基乙醯基，4-乙醯基哌啶基乙醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基乙醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基乙醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基乙醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基乙醯基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基乙醯基，嗎啶基乙醯基，3,5-二甲基嗎啶基乙醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基乙醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基乙醯基。

【0026】在一些實施方案中，該藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，其中，該無機酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽和碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽，該有機酸鹽為甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮戊二酸鹽、三氟乙酸鹽、 α -甘油磷酸鹽、烷基磺酸鹽或芳基磺酸

鹽；較佳地，該烷基磺酸鹽為甲基磺酸鹽或乙基磺酸鹽；該芳基磺酸鹽為苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

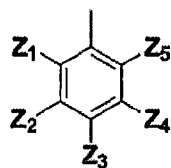
【0027】第三方面，本發明提供了一種下面通式IA表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



IA

其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N, N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N, N-二乙基氨基乙基，2-N, N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲基氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶基)丙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡唑基，1-甲基-4-吡唑基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡唑基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡唑基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲

基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫嗎啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫嗎啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶

-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

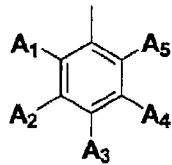
(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶基-1-磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶基-1-羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基

基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啉基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啉基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

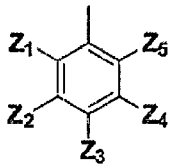
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R2選自： $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

【0028】在一些實施方案中，R1選自：



其中 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

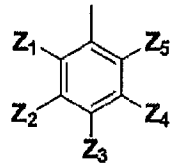
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基

基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，或

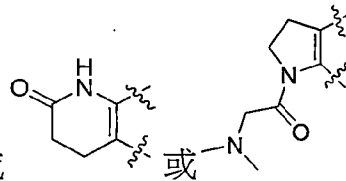
(7) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0029】在一些實施方案中， R_1 選自：



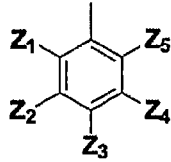
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，
- (3) 甲氧基，
- (4) N-甲基-4-哌啶基，
- (5) 4-甲基哌啶基，
- (6) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，
- (7) 4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，或



(8) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成

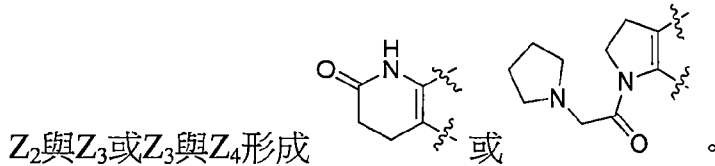
【0030】在一些實施方案中， R_1 選自：



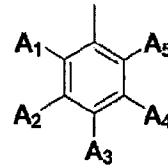
1) 其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基；

Z_2 和 Z_4 二者之一為氫，另一為甲基；

Z_3 選自：N-甲基-4-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，或

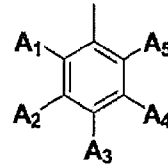


【0031】在一些實施方案中， R_2 選自：



，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ，

A_4 ， A_5 各自獨立地選自：(1) 氫，(2) 甲磺醯基。

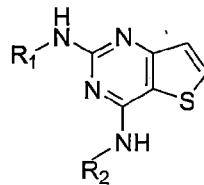


【0032】在一些實施方案中， R_2 選自：

，其中 A_1 和 A_5 二者之

一為氫，另一為甲磺醯基； A_2 ， A_3 ， A_4 都為氫。

【0033】第四方面，本發明提供了一種下面通式IB表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

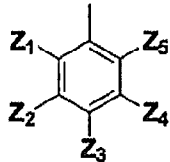


IB

其中， R_1 選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啶基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙

基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，

4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，2-氧代-哌啶-4-基，

(5) 嗎啶基，3, 5-二甲基嗎啶基，硫嗎啶基，

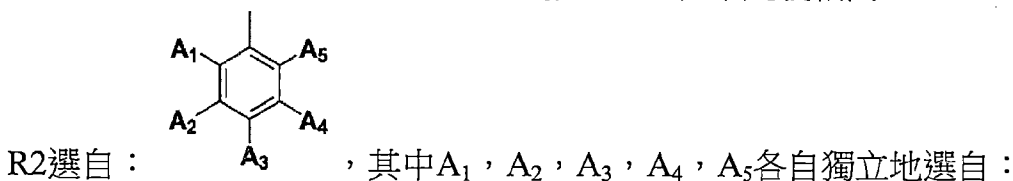
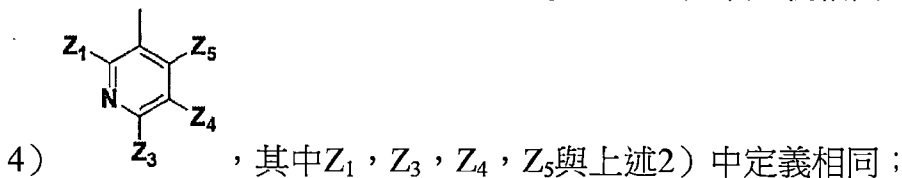
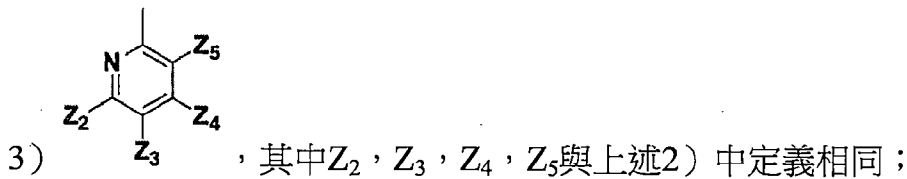
(6) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(7) 4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，

丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(8) 吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，或

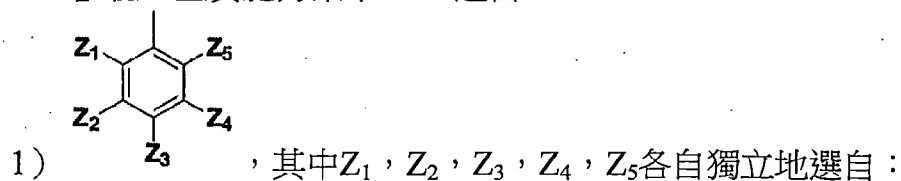
(9) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

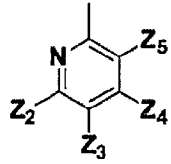
【0034】在一些實施方案中，R1選自：



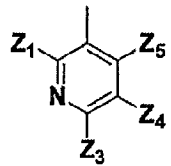
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，
- (5) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，2-氧代-哌啶-4-基)
- (6) 嗎啶基，3,5-二甲基嗎啶基，
- (7) 4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，
- (8) 4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，

(9) 吡啶-2-基甲氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

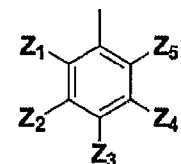


2) 其中 Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 與上述2)中定義相同；



3) 其中 Z_1 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 與上述2)中定義相同。

【0035】在一些實施方案中， R_1 選自：



1) 其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，

(2) 甲基，

(3) 甲氧基、乙氧基、異丙氧基，

(4) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基，

(5) 4-甲基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，

(6) 嗎啉基，

(7) 4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，

(8) 4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，

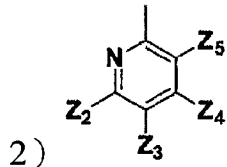
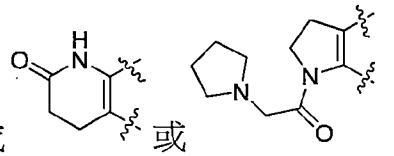
(9) 吡啶-2-基甲氧基，

(10) 2-二甲氨基乙醯氨基，，

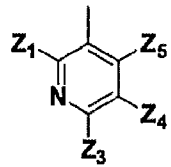
The structure shows a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is substituted with two methyl groups (CH₃). The carbonyl carbon is also bonded to a methylene group (-CH₂-), which is further bonded to another methylene group (-CH₂-) that is attached to a secondary amine group (-NH-). The secondary amine nitrogen is substituted with two methyl groups (CH₃).

(11) -F，

(12) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成

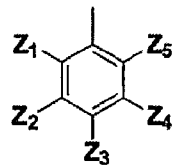


2) 其中Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：嗎啉基，4-甲基哌啶基，4-羥基哌啶基；

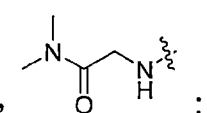


3) 其中Z₁，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：嗎啉基，4-羥基哌啶基。

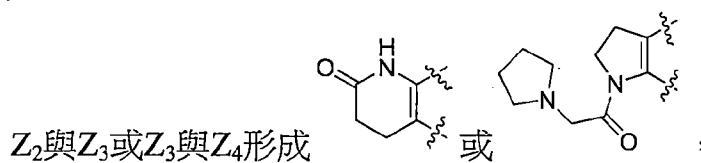
【0036】 在一些實施方案中，R1選自：

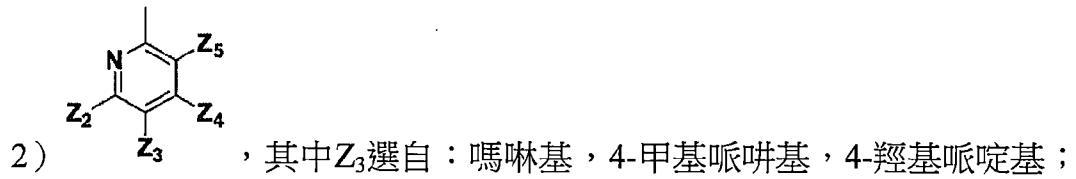


1) 其中Z₁和Z₅二者之一為氫，另一選自：甲氧基、乙氧基、異丙氧基；

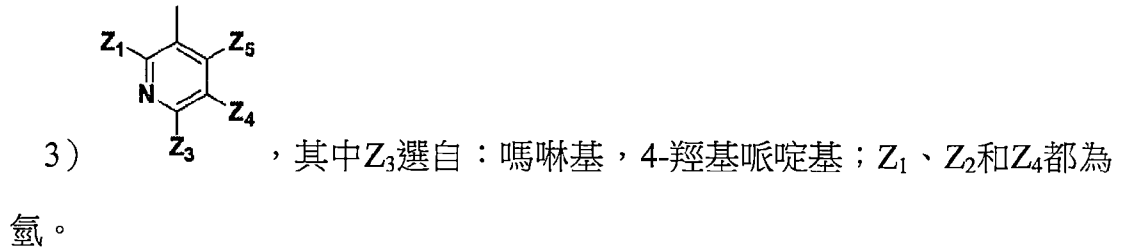
Z₂和Z₄二者之一為氫，另一為甲基，2-二甲氨基乙醯氨基，；

Z₃選自：N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，嗎啉基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，吡啶-2-基甲氧基，4-二甲氨基-哌啶基，-F；
或

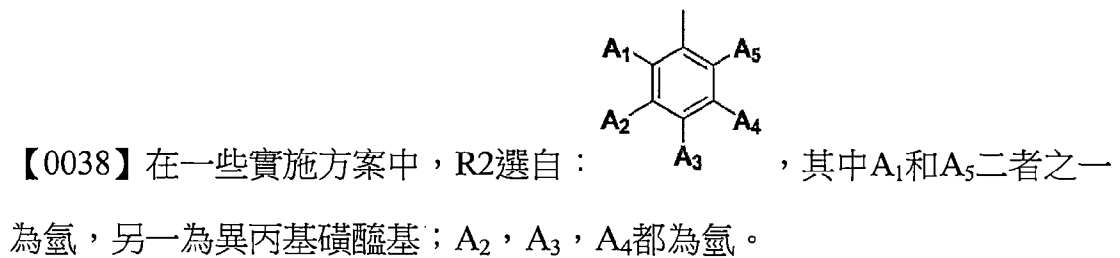
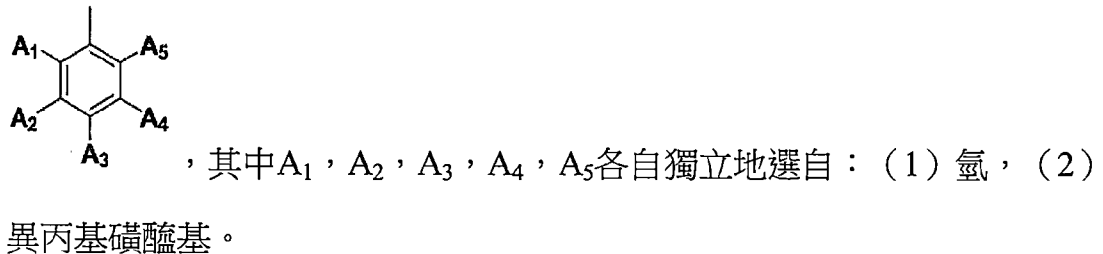




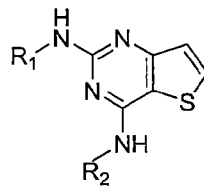
Z₁、Z₂和Z₄都為氫；



【0037】在一些實施方案中，R₂選自：



【0039】第五方面，本發明提供了一種下面通式IO表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

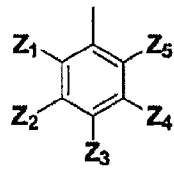


IO

其中，R₁選自：

1) C₁-C₆烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，

3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶)哌啶基，4-(4-乙基哌啶)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶

基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基

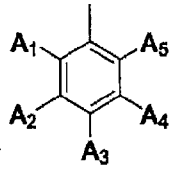
乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，

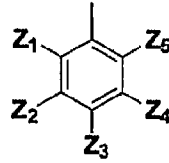
四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

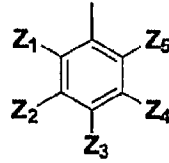
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R_2 選自 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 ，其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地選自：

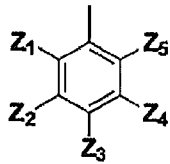
- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。



【0040】 在一些實施方案中，R1選自 ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4--二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基 或
- (5) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與Z₁相同的上述取代基。

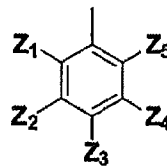
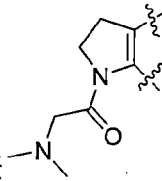
【0041】 在一些實施方案中，R1選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地任選自：

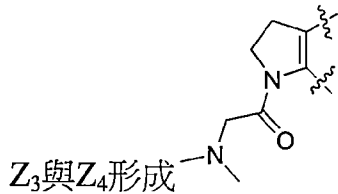
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基
- (3) 4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基，

(4) Z_2 與 Z_3 可以形成含氮的取代或未取代的五元環

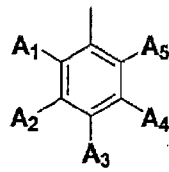


【0042】在一些實施方案中， R_1 選自：

Z_1 為甲氧基，且 Z_3 選自：4-二甲氨基-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，其餘為氫；或



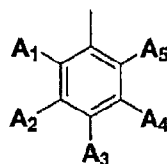
Z_3 與 Z_4 形成



【0043】在一些實施方案中， R_2 選自

A_5 各自獨立地選自：

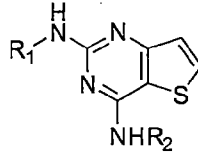
- (1) 氫；
- (2) 叔丁磺醯基。



【0044】在一些實施方案中， R_2 選自：

為氫，另一為叔丁磺醯基； A_2 ， A_3 ， A_4 都為氫。

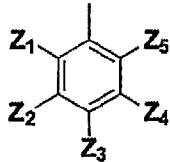
【0045】第六方面，本發明提供了一種下面通式IC表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



IC

其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) 其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基

哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，或

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

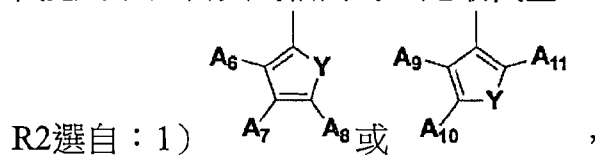
(7) 羧基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羧基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶基-1-磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羧基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羧基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶基-1-羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲

基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啉基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啉基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

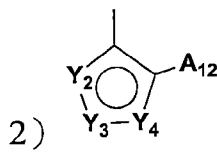


其中，Y為NH，S或O原子，

A_6 ， A_7 ， A_8 ， A_9 ， A_{10} ， A_{11} 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基；



其中 A_{12} 選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，甲基亞磺醯基，乙基亞磺醯基，異丙基亞磺醯基，甲基磺醯基，乙基磺醯基，異丙基磺醯基；

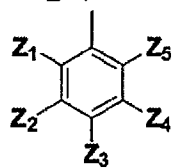
Y_2 ， Y_3 ， Y_4 為以下組合：

Y_2 為C， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為N，或

Y_2 為N， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為CH或N；

其中 A_{13} 為氫，C1-C6烷基。

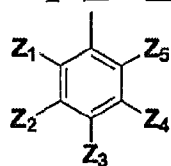
【0046】在一些實施方案中，R1選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，或
- (6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0047】在一些實施方案中， R_1 選自：

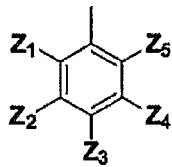


，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或

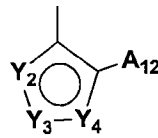
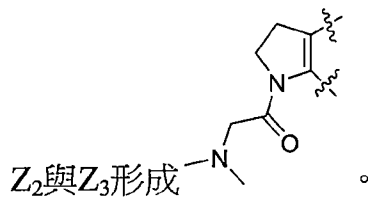


【0048】在一些實施方案中，R1選自：



，其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基， Z_4 為氫；

Z_3 選自：4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或



【0049】在一些實施方案中，R2選自：

其中 A_{12} 選自：

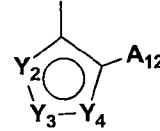
- (1) 氫，甲基，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，甲基亞磺醯基，乙基亞磺醯基，異丙基亞磺醯基，甲基磺醯基，乙基磺醯基，異丙基磺醯基；

Y_2, Y_3, Y_4 為以下組合：

Y_2 為C， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為N，或

Y_2 為N， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為CH或N；

其中 A_{13} 為氫，C1-C6烷基。



【0050】在一些實施方案中，R2選自：

其中 A_{12} 選自：

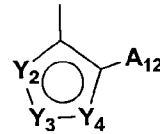
(1) 氫，甲基，

(2) 異丙基磺醯基；

Y_2, Y_3, Y_4 為以下組合：

Y_2 為C， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為N，

其中 A_{13} 為氫，C1-C6烷基。

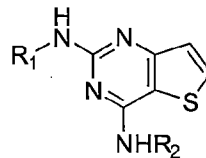


【0051】在一些實施方案中，R2選自：

其中 A_{12} 選自異丙基磺醯基；

Y_2, Y_3, Y_4 為以下組合： Y_2 為C， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為N，其中 A_{13} 為甲基。

【0052】第七方面，本發明提供了一種下面通式ID表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

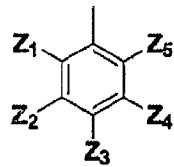


ID

其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，

3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) 其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基

基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基

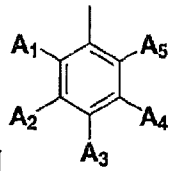
乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，

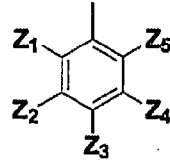
四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R2選自 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 ，其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。



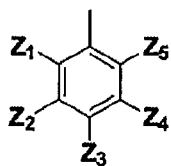
【0053】 在一些實施方案中，R1選自 ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，

Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，
- (6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基；或

(7) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0054】在一些實施方案中，R1選自：

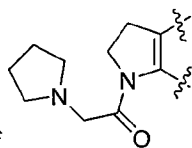


，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，
- (3) 甲氧基、異丙氧基，
- (4) N-甲基-4-哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)

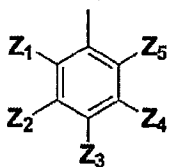
哌啶基，

- (5) 4-甲基哌啶基，或



- (6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成

【0055】在一些實施方案中，R1選自：

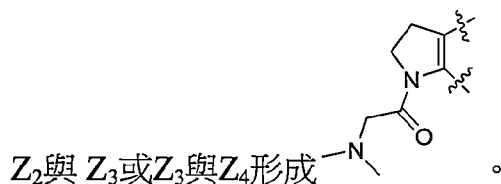


，其中 Z_2 和 Z_4 二者之一為氫，另一為甲基，

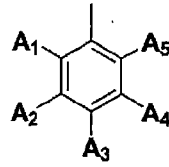
Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一選自：甲氧基、異丙氧基，

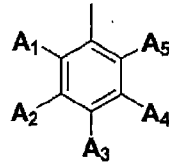
Z_3 選自：N-甲基-4-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四

氫吡咯-1-基)哌啶基，或

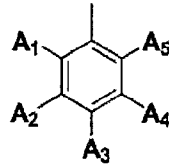


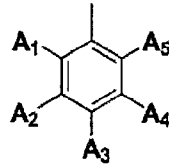
Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成



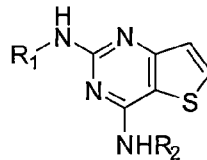
【0056】在一些實施方案中，R2選自 ，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

(1) 氫；(2) 甲氧基羰基。



【0057】在一些實施方案中，R2選自：，其中A₂和A₄二者之一為氫，另一為甲氧基羰基；A₁，A₃，A₅都為氫。

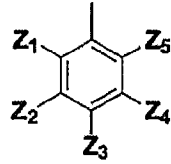
【0058】第八方面，本發明提供了一種下面通式 IE 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



IE

其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基

基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

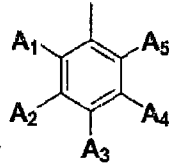
(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

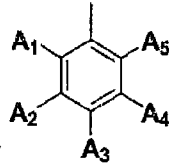
(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啉基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啉基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 經基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-經基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶基-1-羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-經基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-經基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-經基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-經基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-經基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,

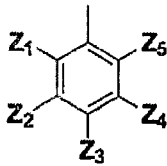
N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；



R2選自 ，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基。

【0059】在一些實施方案中，R1選自：

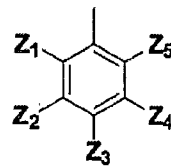


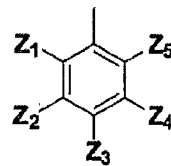
，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氟

基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

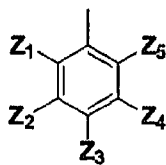
(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基。



【0060】在一些實施方案中，R1選自 ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，乙氧基，異丙氧基，
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基。

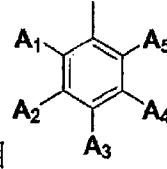
【0061】在一些實施方案中，R1選自：

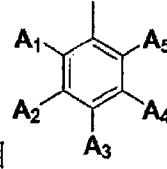


，其中Z₁和Z₅二者之一為氫，另一選自：甲氧基、乙氧基、異丙氧基；

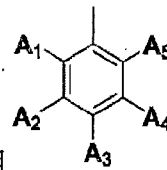
Z₂和Z₄二者之一為氫，另一為甲基；

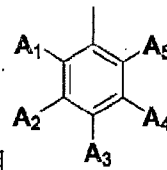
Z₃選自：N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基、4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基。



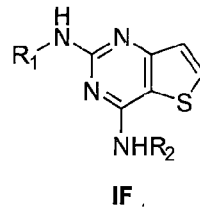
【0062】在一些實施方案中，R₂選自 ，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

(1) 氫，(2) 甲氧基羰基。



【0063】在一些實施方案中，R₂選自 ，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲氧基羰基；A₂，A₃，A₄都為氫。

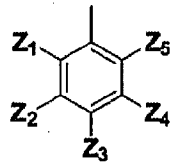
【0064】第九方面，本發明提供了一種下面通式 IF 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



其中，R₁選自：

1) C₁-C₆烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啶基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啶基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C₃-C₆環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡唑基，1-甲基-4-吡唑基，3-甲基

-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) 其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啉基-1-磺醯基，3,5-二甲

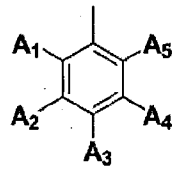
基嗎啉基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羧基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羧基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羧基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-

甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

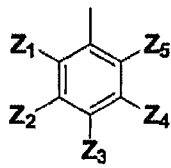
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R_2 選自 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 ，其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次磷醯基，二乙基次磷醯基，二異丙基次磷醯基。

【0065】在一些實施方案中， R_1 選自：



，其中 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，

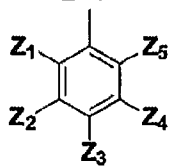
(2) C1-C6烷氧基，

(3) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，
或

(5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

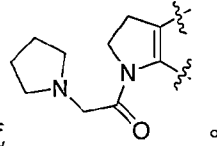
【0066】在一些實施方案中，R1選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

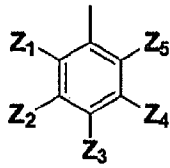
(1) 氫，

- (2) 甲氧基，
 (3) 4-甲基哌啶基，
 (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或



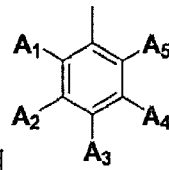
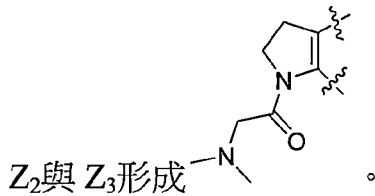
- (5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成

【0067】在一些實施方案中，R1選自：



，其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基； Z_4 為氫；

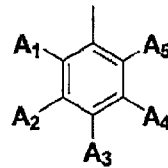
Z_3 選自：4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或



【0068】在一些實施方案中，R2選自

A_5 各自獨立地選自：

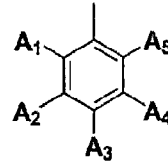
- (1) 氫，(2) 氟，(3) 甲氨基羰基。

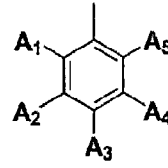


【0069】在一些實施方案中，R2選自：

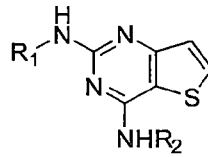
，其中 A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為選自：氟，甲氨基羰基；且 A_2 和 A_4 二者之一為氫，另一為選自：氟，甲氨基羰基； A_3 為氫。

修正之日期：110年7月26日



【0070】在一些實施方案中，R₂選自：，其中，A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲氨基羰基；且A₂和A₄二者之一為氫，另一為氟；A₃為氫。

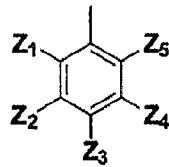
【0071】第十方面，本發明提供了一種下面通式 IG 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

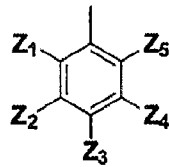


IG

其中，R₁選自：

1) 丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲基氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C₃-C₆環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，C₁-C₆含氧烷基，C₁-C₆含氟烷基，C₁-C₆含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲

基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫嗎啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫嗎啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶

-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

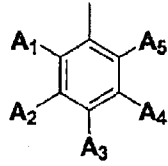
(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基

基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啉基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啉基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

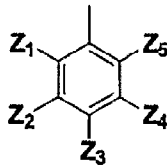
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R2選自：，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基。

【0072】在一些實施方案中，R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

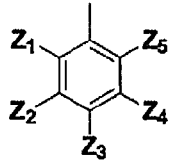
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，或

(8) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0073】在一些實施方案中，R1選自：

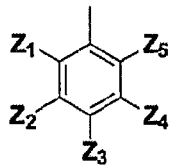


，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，
- (4) 氨基磺醯基，或



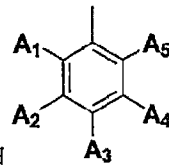
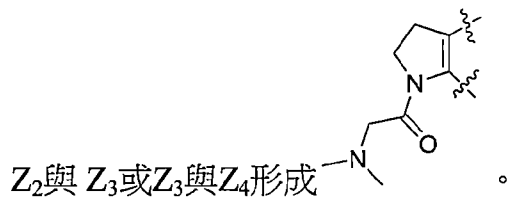
【0074】在一些實施方案中，R1選自：



，其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基；

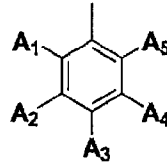
Z_2 和 Z_4 二者之一為氫，另一為甲基；

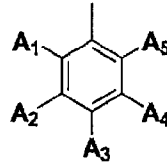
Z_3 選自：N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，氨基磺醯基，或



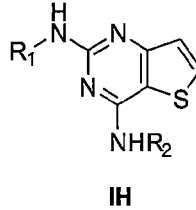
【0075】在一些實施方案中，R2選自 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲磺醯氨基。



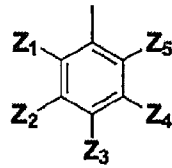
【0076】 在一些實施方案中，R2選自：，其中A₂和A₄二者之一為氫，另一為甲磺醯氨基；A₁，A₃，A₅都為氫。

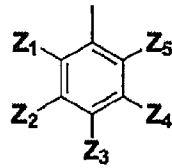
【0077】 第十一方面，本發明提供了一種下面通式 IH 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



其中，R1選自：

1) 丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲基氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，
- (2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，
- (3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，

4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶

-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

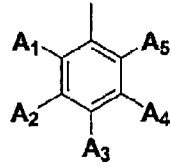
(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

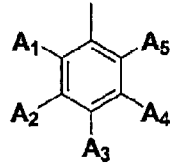
(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基

基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啉基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啉基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

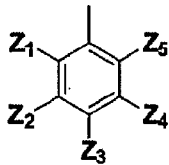
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R2選自： 2) ，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基。

【0078】 在一些實施方案中，R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

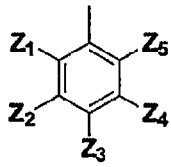
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基
- (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(5) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(6) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，或

(7) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

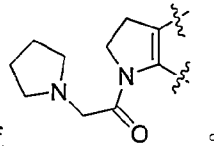
【0079】在一些實施方案中，R1選自：



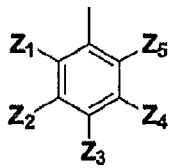
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，
- (5) 氨基磺醯基，或

- (6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成

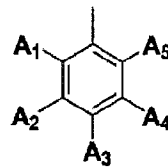
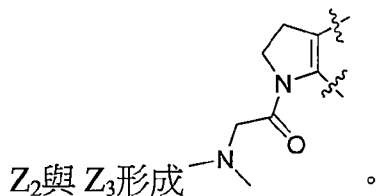


【0080】在一些實施方案中， R_1 選自：



，其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基； Z_4 為氫；

Z_3 選自：N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，氨基磺醯基，或

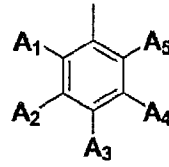


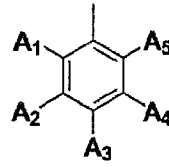
【0081】在一些實施方案中， R_2 選自：

A_5 各自獨立地選自：

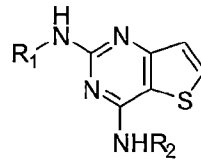
- (1) 氫，

(2) 甲磺醯氨基。



【0082】在一些實施方案中，R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲磺醯氨基；A₂，A₃，A₄都為氫。

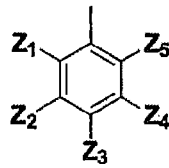
【0083】第十二方面，本發明提供了一種下面通式 II 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

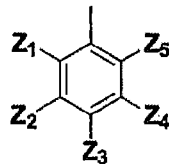


II

其中，R1選自：

1) 丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲基氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶基)丙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲

基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫嗎啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫嗎啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶

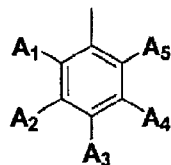
-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基

基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；

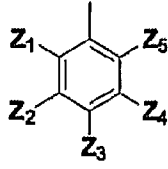


R2選自：，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

【0084】在一些實施方案中，R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，

(2) C1-C6烷基，

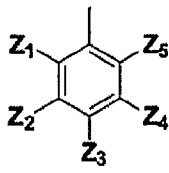
(3) C1-C6烷氧基，

(4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-經基哌啶基，

(5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-經基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-經基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基。

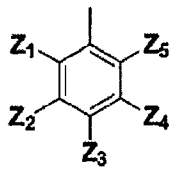
【0085】 在一些實施方案中，R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基、乙氧基、異丙氧基；
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-羥基哌啶基；
- (4) 4-甲基哌啶基。

【0086】 在一些實施方案中，R1選自：



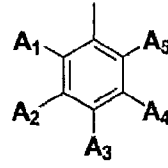
，其中Z₁和Z₅二者之一為氫，另一選自：甲氧基、乙氧基、

異丙氧基；

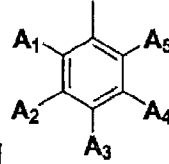
Z₂和Z₄二者之一為氫，另一為甲基；

Z₃選自：N-甲基-4-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基。

修正之日期：110年7月26日

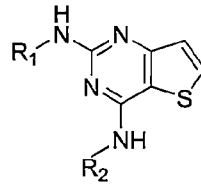


【0087】在一些實施方案中，R2選自：
A₄，A₅各自獨立地選自：（1）氫；（2）甲氨基羰基。



【0088】在一些實施方案中，R2選自：
其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲氨基羰基；A₂，A₃，A₄都為氫。

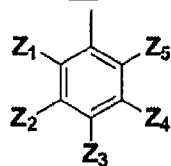
【0089】第十三方面，本發明提供了一種下面通式IPQ表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



IPQ

其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) 其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，
C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基, 2-N, N-二乙基氨基乙氧基, 2-N, N-二異丙基氨基乙氧基, 2-(4-甲基哌啶基)乙氧基, 2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基, 2-嗎啉基乙氧基, 2-硫啡啉基乙氧基, 2-哌啶基乙氧基, 3-N, N-二甲基氨基丙氧基, 3-N, N-二乙基氨基丙氧基, 3-N, N-二異丙基氨基丙氧基, 3-(4-甲基哌啶基)丙氧基, 3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基, 3-嗎啉基丙氧基, 3-硫啡啉基丙氧基, 3-哌啶基丙氧基, 吡啶-2-基甲氧基, 吡啶-3-基甲氧基, 吡啶-4-基甲氧基, 苯基甲氧基, 單鹵素取代苯基甲氧基, 偕二鹵素取代苯基甲氧基, 雜二鹵素取代苯基甲氧基,

(7) 經基磺醯基, 氨基磺醯基, 甲氨基磺醯基, 乙氨基磺醯基, 丙氨基磺醯基, 異丙氨基磺醯基, 環丙基氨基磺醯基, 環丁基氨基磺醯基, 環戊基氨基磺醯基, 哌啶-1-基磺醯基, 4-經基哌啶-1-基磺醯基, 4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基, 4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基, 四氫吡咯基-1-磺醯基, 3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基, 3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基, 4-甲基哌啶-1-基磺醯基, 4-乙基哌啶基-1-磺醯基, 4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基, 4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-經基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(3-經基丙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基, 嗎啉基-1-磺醯基, 3, 5-二甲基嗎啉基-1-磺醯基, 4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基, 4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基, 4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基, 4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基,

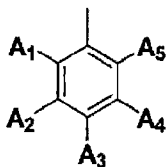
(8) 經基羰基, 氨基羰基, 甲氨基羰基, 乙氨基羰基, 丙氨基羰基, 異丙氨基羰基, 環丙基氨基羰基, 環丁基氨基羰基, 環戊基氨基羰基, 哌

啖基-1-羰基，4-羥基哌啖基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啖基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啖基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

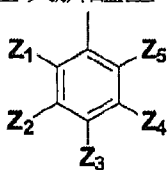
(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啖基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啖基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啖基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啖基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲

基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

R2選自 ，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

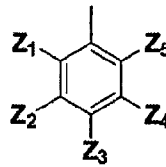
【0090】在一些實施方案中，R1選自 ，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4--二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-經基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)

哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氟基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

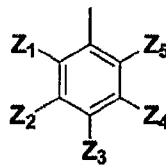
(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氟基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基；或

(5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。



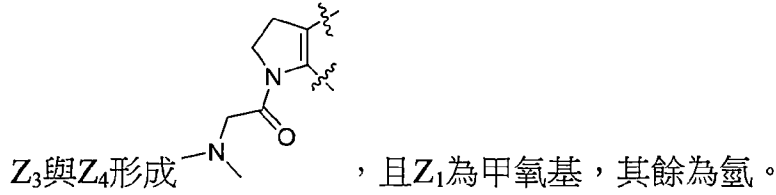
【0091】在一些實施方案中，R1選自： Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地任選自：

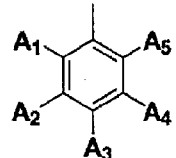
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基。



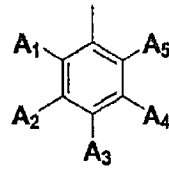
【0092】在一些實施方案中，R1選自： Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地任選自：

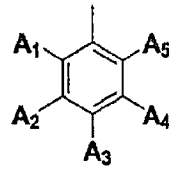
Z_1 為甲氧基，且 Z_3 選自：4-二甲氨基-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，其餘為氫；或



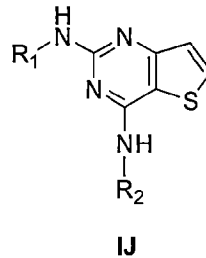
【0093】在一些實施方案中，R₂選自：，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地任選自：

(1) 氫，(2) 異丙氨基羰基，二甲氨基羰基。



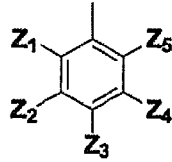
【0094】在一些實施方案中，R₂選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為異丙氨基羰基或二甲氨基羰基；A₂，A₃，A₄都為氫。

【0095】第十四方面，本發明提供了一種下面通式 II 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



其中，R₁選自：

1) 丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C₃-C₆環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基

基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

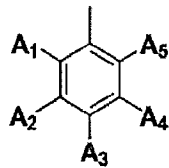
(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啉基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啉基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羧基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羧基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶基-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶基-1-基)哌啶基-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羧基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，

N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

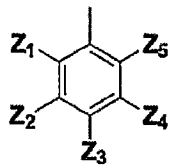
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R_2 選自：，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

【0096】在一些實施方案中， R_1 選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，

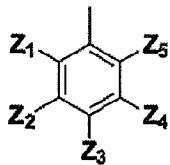
(4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，

(5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，或

(7) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0097】 在一些實施方案中， R_1 選自：

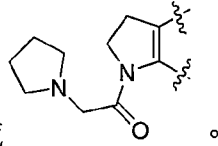


，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

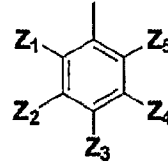
- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，

(3) N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，或

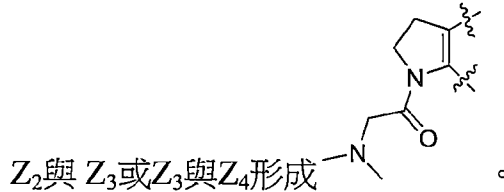


(5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成

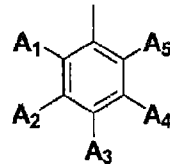


【0098】在一些實施方案中，R1選自：
 一為氫，另一為甲氧基， Z_2 和 Z_4 二者之一為氫，另一為甲基，

Z_3 選自：N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，或

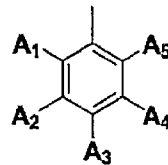


Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成



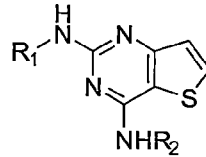
【0099】在一些實施方案中，R2選自：
 A_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，(2) 異丙亞磺醯基。



【0100】在一些實施方案中，R2選自：
 為氫，另一為異丙亞磺醯基； A_2 ， A_3 ， A_4 都為氫。

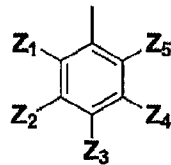
【0101】第十五方面，本發明提供了一種下面通式 IK 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

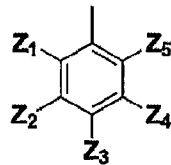


IK

其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)

哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環

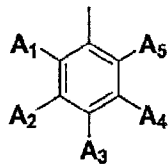
戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)

哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

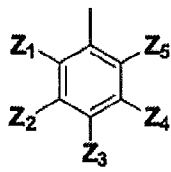


R2選自：，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次磷醯基，二乙基次磷醯基，二異丙基次磷醯基。

【0102】 在一些實施方案中，R1選自：



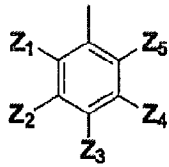
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，或

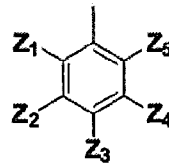
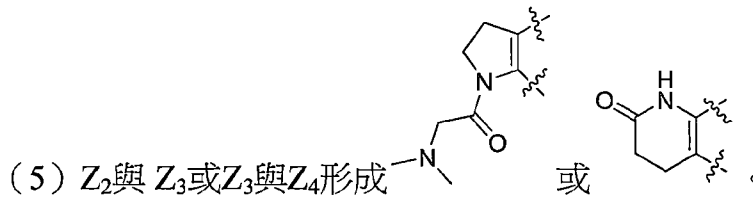
(7) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0103】在一些實施方案中， R_1 選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

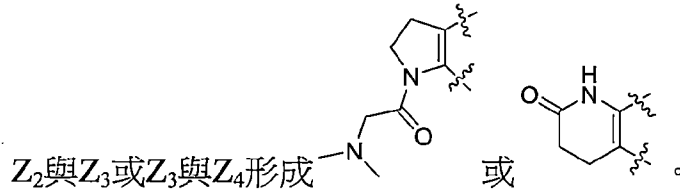
- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，
- (3) 4-甲基哌啶基，
- (4) N-甲基-4-哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，或

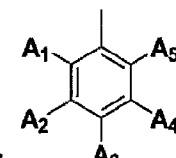


【0104】在一些實施方案中， R_1 選自

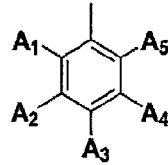
，其中 Z_2 和 Z_4 二者之一為氫，另一為甲基， Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基，

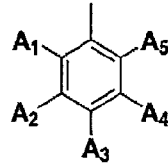
Z₃選自：N-甲基-4-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，或



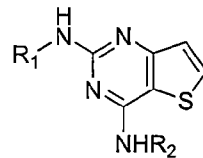
【0105】在一些實施方案中，R₂選自：，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地選自：

(1) 氫，(2) 二甲基次膦醯基。



【0106】在一些實施方案中，R₂選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為二甲基次膦醯基；A₂，A₃，A₄都為氫。

【0107】第十六方面，本發明提供了一種下面通式 IRS 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

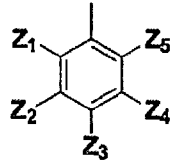


IRS

其中，R₁選自：

1) C₁-C₆烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啶基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啶基丙基，3-(4-甲基哌啶基)丙基，C₃-C₆環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶

基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡唑基，1-甲基-4-吡唑基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡唑基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡唑基；



2) 其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙酰基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙酰基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，

4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基

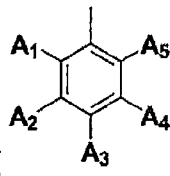
丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羧基，氨基羧基，甲氨基羧基，乙氨基羧基，丙氨基羧基，異丙氨基羧基，環丙基氨基羧基，環丁基氨基羧基，環戊基氨基羧基，哌啶基-1-羧基，4-羧基哌啶基-1-羧基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-羧基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-羧基，四氫吡咯基-1-羧基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羧基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羧基，4-甲基哌啶-1-基羧基，4-乙基哌啶基-1-羧基，4-乙醯基哌啶基-1-羧基，4-叔丁氧羧基哌啶基-1-羧基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-羧基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羧基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羧基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羧基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-羧基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羧基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羧基，嗎啶基-1-羧基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-羧基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羧基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羧基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羧基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羧基，甲氧基羧基，乙氧基羧基，丙氧基羧基，異丙氧基羧基，正丁氧基羧基，異丁氧基羧基，叔丁氧基羧基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羧基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,

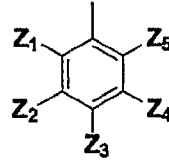
N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

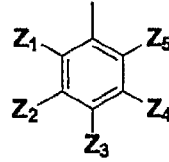
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R_2 選自 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 ，其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。



【0108】在一些實施方案中，R1選自 ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，

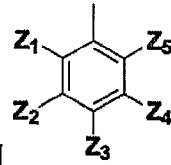
(2) C1-C6烷氧基，

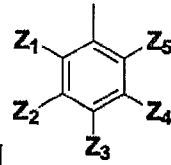
(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4--二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基；

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基；或

(5) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與Z₁相同的上述取代基。

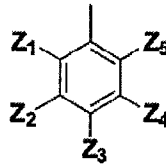
修正之日期：110年7月26日

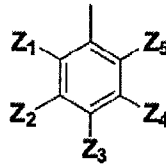


【0109】在一些實施方案中，R1選自 ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地任選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基；

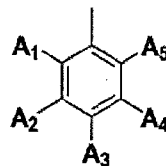
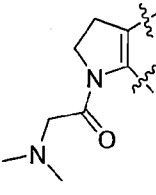
(4) Z₂與 Z₃可以形成含氮的取代或未取代的五元環

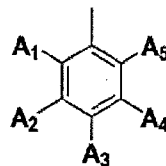


【0110】在一些實施方案中，R1選自：，其中

- Z₁和Z₅二者之一為氫，另一為甲氧基；
- Z₃選自：4-二甲氨基-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，或

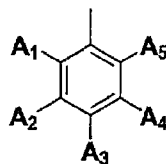
Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成



【0111】在一些實施方案中，R2選自：，其中A₁，A₂，A₃，A₄，A₅各自獨立地任選自：

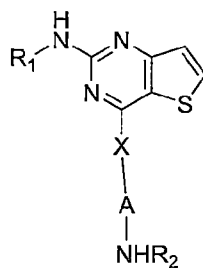
- (1) 氫；
- (2) 二異丙基次膦醯基，二乙基次膦醯基。

修正之日期：110年 7月 26日



【0112】在一些實施方案中，R2選自： $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ ，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為二異丙基次膦醯基或二乙基次膦醯基；A₂，A₃，A₄都為氫。

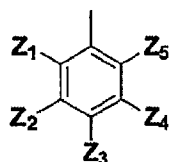
【0113】第十七方面，本發明提供了一種下面通式 **II** 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

**II**

其中，A為亞甲基；X為NH；

R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) $\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3, \text{Z}_4, \text{Z}_5$ ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基

基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啉基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啉基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

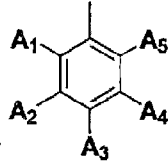
(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫

吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，

4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

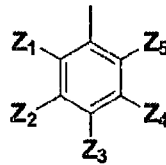
(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R_2 選自

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。



【0114】在一些實施方案中， R_1 選自：

Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，

(2) C1-C6烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，

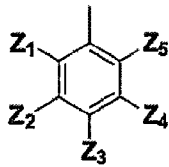
(4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰

基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(5) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，或

(6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0115】 在一些實施方案中， R_1 選自：

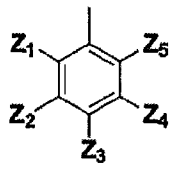


，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，或

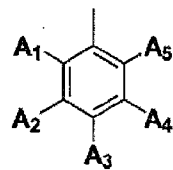
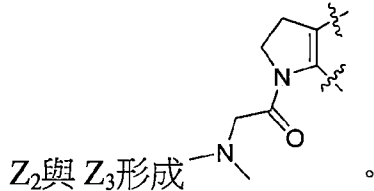
(5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成

【0116】在一些實施方案中，R1選自：



，其中Z₁和Z₅二者之一為氫，另一為甲氧基；Z₄為氫；

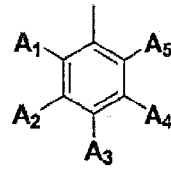
Z₃選自：4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或



【0117】在一些實施方案中，R2選自： ，其中A₁，A₂，A₃，A₄，

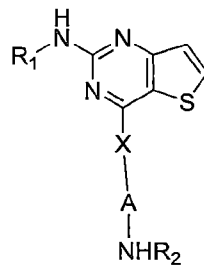
A₅各自獨立地選自：

(1) 氫，(2) 甲磺醯基。



【0118】在一些實施方案中，R2選自： ，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲磺醯基；A₂，A₃，A₄都為氫。

【0119】第十八方面，本發明提供了一種下面通式 IM 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，

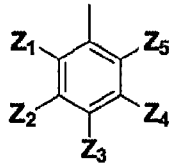


IM

其中，A為亞甲基；X為NH；

R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N, N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N, N-二乙基氨基乙基，2-N, N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲基氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶基)丙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1, 3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

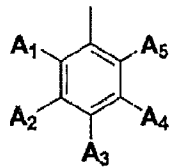
(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四

氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

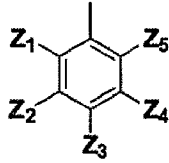


R2選自：，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，

叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

【0120】在一些實施方案中，R1選自：



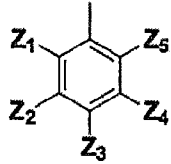
，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，
- (5) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，

4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基；或

(6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

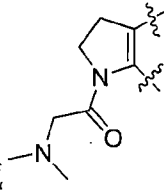
【0121】在一些實施方案中， R_1 選自：



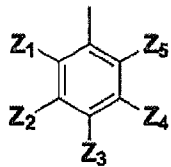
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，或

(5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成



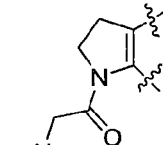
【0122】在一些實施方案中， R_1 選自：

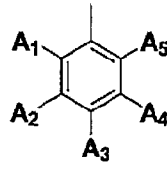


，其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基； Z_4 為氫；

Z_3 選自：4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或

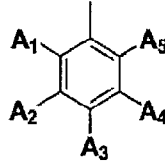
Z_2 與 Z_3 形成





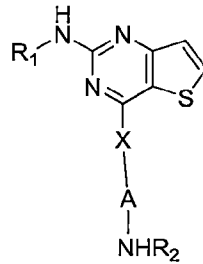
【0123】在一些實施方案中，R2選自： $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ ，其中 $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ 各自獨立地選自：

(1) 氫，(2) 異丙基磺醯基。



【0124】在一些實施方案中，R2選自： $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ ，其中 A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為異丙基磺醯基； $\text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ 都為氫。

【0125】第十九方面，本發明提供了一種下面通式 IT 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



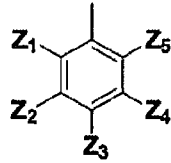
IT

其中，A為亞甲基；X為O；

R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶基)丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡唑基，1-甲基-4-吡唑基，3-甲基

-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡唑基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡唑基；



2) ，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙酰基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙酰基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基, N, N-二乙基氨基, N, N-二異丙基氨基, 2-N, N-二甲基氨基乙基氨基, 2-嗎啉基乙基氨基, 2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基, 3-N, N-二甲基氨基丙基氨基, 3-N, N-二乙基氨基丙基氨基, 3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基, 3-嗎啉基丙基氨基, 3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基, N-甲基哌啶-4-氨基, N-乙基哌啶-4-氨基, N-異丙基哌啶-4-氨基,

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基, 2-N, N-二乙基氨基乙氧基, 2-N, N-二異丙基氨基乙氧基, 2-(4-甲基哌啶基)乙氧基, 2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基, 2-嗎啉基乙氧基, 2-硫啡啉基乙氧基, 2-哌啶基乙氧基, 3-N, N-二甲基氨基丙氧基, 3-N, N-二乙基氨基丙氧基, 3-N, N-二異丙基氨基丙氧基, 3-(4-甲基哌啶基)丙氧基, 3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基, 3-嗎啉基丙氧基, 3-硫啡啉基丙氧基, 3-哌啶基丙氧基, 吡啶-2-基甲氧基, 吡啶-3-基甲氧基, 吡啶-4-基甲氧基, 苯基甲氧基, 單鹵素取代苯基甲氧基, 偕二鹵素取代苯基甲氧基, 雜二鹵素取代苯基甲氧基,

(7) 羥基磺醯基, 氨基磺醯基, 甲氨基磺醯基, 乙氨基磺醯基, 丙氨基磺醯基, 異丙氨基磺醯基, 環丙基氨基磺醯基, 環丁基氨基磺醯基, 環戊基氨基磺醯基, 哌啶-1-基磺醯基, 4-羥基哌啶-1-基磺醯基, 4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基, 4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基, 四氫吡咯基-1-磺醯基, 3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基, 3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基, 4-甲基哌啶-1-基磺醯基, 4-乙基哌啶基-1-磺醯基, 4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基, 4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基, 4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基, 嗎啉基-1-磺醯基, 3, 5-二甲

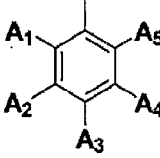
基嗎啉基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 經基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-經基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-經基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-經基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

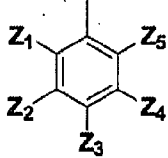
(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-經基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-

甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

R2選自 ，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。

【0126】在一些實施方案中，R1選自 ，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，

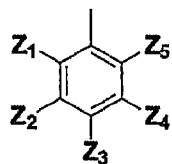
(2) C1-C6烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4--二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基；

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基；或

(5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

【0127】在一些實施方案中， R_1 選自：



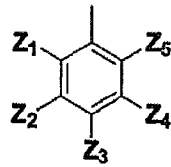
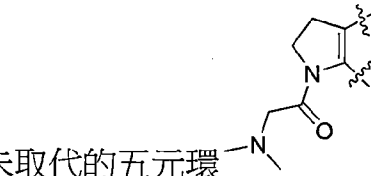
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地任選自：

(1) 氫，

(2) C1-C6烷氧基，

(3) 4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，嗎啉基，4-二甲氨基-哌啶基，

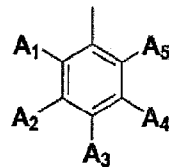
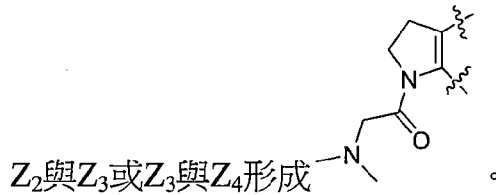
(4) Z_2 與 Z_3 可以形成含氮的取代或未取代的五元環



【0128】在一些實施方案中，R1選自：

Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基；

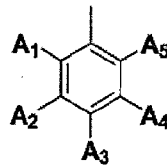
Z_3 選自：4-二甲氨基-哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-甲基哌啶基或嗎啉基，或



【0129】在一些實施方案中，R2選自： A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地任選自：

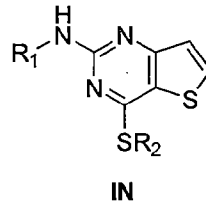
(1) 氫，

(2) 異丙基磺醯基。



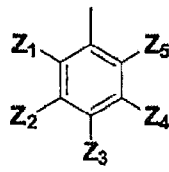
【0130】在一些實施方案中，R2選自： A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為異丙基磺醯基； A_2 ， A_3 ， A_4 都為氫。

【0131】第二十方面，本發明提供了一種下面通式 IN 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



其中，R1選自：

1) 丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N, N-二甲基氨基丙基，3-N, N-二乙基氨基丙基，3-N, N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N, N-二甲基氨基環己基，4-N, N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡啶基，1-甲基-4-吡啶基，3-甲基-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡啶基；



2) ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)

哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N, N-二甲基氨基，N, N-二乙基氨基，N, N-二異丙基氨基，2-N, N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啶基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N, N-二甲基氨基丙基氨基，3-N, N-二乙基氨基丙基氨基，3-N, N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啶基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N, N-二甲基氨基乙氧基，2-N, N-二乙基氨基乙氧基，2-N, N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啶基乙氧基，2-硫啡啶基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N, N-二甲基氨基丙氧基，3-N, N-二乙基氨基丙氧基，3-N, N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啶基丙氧基，3-硫啡啶基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環

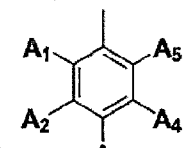
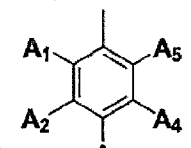
戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3,5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羥基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羥基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啶基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啶基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)

哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

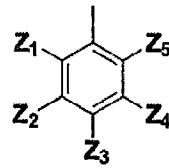
(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羥基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；

 R2選自 ，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 ， A_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

(2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基，二乙基次膦醯基，二異丙基次膦醯基。



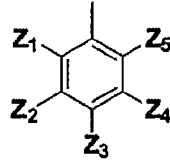
【0132】 在一些實施方案中，R1選自：
Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷基，
- (3) C1-C6烷氧基，
- (4) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(6) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N, N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N, N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啶基-1-磺醯基，3, 5-二甲基嗎啶基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，或

(8) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

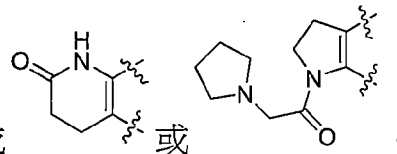


【0133】在一些實施方案中，R1選自：

Z₅各自獨立地選自：

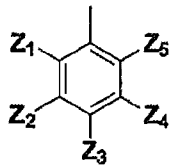
- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，
- (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，氨基磺醯基，

或



(5) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成

【0134】在一些實施方案中，R1選自：



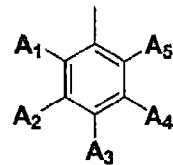
，其中Z₁和Z₅二者之一為氫，另一為甲氧基；

Z₂和Z₄二者之一為氫，另一為甲基，

Z₃選自：4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，氨基磺醯基，或



Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成



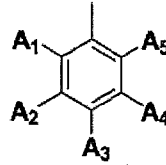
【0135】在一些實施方案中，R2選自：

A₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，

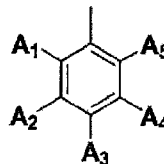
修正之日期：110年7月26日

(2) 甲硫基，乙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次膦醯基。



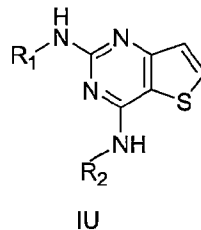
【0136】在一些實施方案中，R2選自： $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ 各自獨立地選自：

(1) 氫，(2) 甲氧羰基。



【0137】在一些實施方案中，R2選自： $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4, \text{A}_5$ ，其中 A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為甲氧羰基； $\text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ 都為氫。

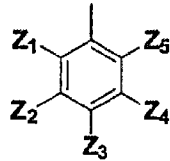
【0138】第二十一方面，本發明提供了一種下面通式 IU 表示的化合物、其立體異構體、其前藥、其藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的溶劑合物，



其中，R1選自：

1) C1-C6烷基，2-N,N-二甲基氨基乙基，2-羥基乙基，2-N,N-二乙基氨基乙基，2-N,N-二異丙基氨基乙基，2-嗎啉基乙基，2-(4-甲基哌啶基)乙基，3-N,N-二甲基氨基丙基，3-N,N-二乙基氨基丙基，3-N,N-二異丙基氨基丙基，3-嗎啉基丙基，3-(4-甲基哌啶)基丙基，C3-C6環烷基，4-N,N-二甲基氨基環己基，4-N,N-二乙基氨基環己基，N-甲基-4-哌啶基，N-乙基-4-哌啶基，N-異丙基-4-哌啶基，1,3-二甲基-5-吡唑基，1-甲基-4-吡唑基，3-甲基

-5-異噁唑啉基，1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡唑基，1-(N-叔丁氧羰基-4-哌啶基)-4-吡唑基；



2) 其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，氯，溴，碘，硝基，氰基，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，C1-C6含氧烷基，C1-C6含氟烷基，C1-C6含氟烷氧基，

(3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，

(4) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，

(5) N,N-二甲基氨基，N,N-二乙基氨基，N,N-二異丙基氨基，2-N,N-二甲基氨基乙基氨基，2-嗎啉基乙基氨基，2-(4-甲基哌啶基)乙基氨基，3-N,N-二甲基氨基丙基氨基，3-N,N-二乙基氨基丙基氨基，3-N,N-二異丙基氨基丙基氨基，3-嗎啉基丙基氨基，3-(4-甲基哌啶基)丙基氨基，N-甲基哌啶-4-氨基，N-乙基哌啶-4-氨基，N-異丙基哌啶-4-氨基，

(6) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基，2-N,N-二乙基氨基乙氧基，2-N,N-二異丙基氨基乙氧基，2-(4-甲基哌啶基)乙氧基，2-(4-乙醯基哌啶基)乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，2-硫啡啉基乙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-N,N-二甲基氨基丙氧基，3-N,N-二乙基氨基丙氧基，3-N,N-二異丙基氨基丙氧基，3-(4-甲基哌啶基)丙氧基，3-(4-乙醯基哌啶基)丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-硫啡啉基丙氧基，3-哌啶基丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，苯基甲氧基，單鹵素取代苯基甲氧基，偕二鹵素取代苯基甲氧基，雜二鹵素取代苯基甲氧基，

(7) 羥基磺醯基，氨基磺醯基，甲氨基磺醯基，乙氨基磺醯基，丙氨基磺醯基，異丙氨基磺醯基，環丙基氨基磺醯基，環丁基氨基磺醯基，環戊基氨基磺醯基，哌啶-1-基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二甲基氨基哌啶-1-基磺醯基，4-N,N-二乙基氨基哌啶-1-基磺醯基，四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，4-乙基哌啶基-1-磺醯基，4-乙醯基哌啶基-1-磺醯基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-磺醯基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-磺醯基，嗎啉基-1-磺醯基，3,5-二甲

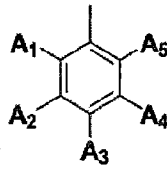
基嗎啉基-1-磺醯基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶-1-基磺醯基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-磺醯基，

(8) 羧基羰基，氨基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，哌啶基-1-羰基，4-羧基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-羰基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-羰基，四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-羰基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，4-乙基哌啶基-1-羰基，4-乙醯基哌啶基-1-羰基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-羰基，4-(2-羧基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-羧基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-羰基，嗎啉基-1-羰基，3,5-二甲基嗎啉基-1-羰基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-羰基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-羰基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，

(9) 氨基甲醯氨基，甲氨基甲醯氨基，乙氨基甲醯氨基，丙氨基甲醯氨基，異丙氨基甲醯氨基，環丙基氨基甲醯氨基，環丁基氨基甲醯氨基，環戊基氨基甲醯氨基，哌啶基-1-甲醯氨基，4-羧基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基-1-甲醯氨基，四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二甲基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，3-N,N-二乙基氨基四氫吡咯基-1-甲醯氨基，4-甲基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙基哌啶基-1-甲醯氨基，4-乙醯基哌啶基-1-甲醯氨基，4-叔丁氧羰基哌啶基-1-

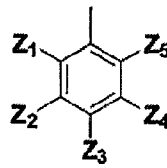
甲醯氨基，4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-氰基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-羥基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基-1-甲醯氨基，嗎啶基-1-甲醯氨基，3,5-二甲基嗎啶基-1-甲醯氨基，4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(4-乙醯基-1-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲醯氨基；或

(10) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基；



R_2 選自 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 ，其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地選自：

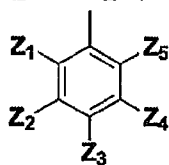
- (1) 氫，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，硝基，
- (2) 甲硫基，乙硫基，異丙硫基，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，甲磺醯基，乙磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，二甲氨基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，異丙氧基羰基，正丁氧基羰基，異丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，甲氨基羰基，乙氨基羰基，丙氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲氨基羰基，環丙基氨基羰基，環丁基氨基羰基，環戊基氨基羰基，二甲基次磷醯基，二乙基次磷醯基，二異丙基次磷醯基。



【0139】在一些實施方案中， R_1 選自： Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-N, N-二乙基氨基哌啶基，4-N, N-二異丙基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基
- (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙基哌啶基)哌啶基，4-(4-異丙基哌啶基)哌啶基，4-(4-乙醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-叔丁氧羰基哌啶基)哌啶基，4-(4-甲磺醯基哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-羥基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-羥基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基四氫吡咯基)哌啶基，
- (5) 4-甲基哌啶基，4-乙基哌啶基，4-異丙基哌啶基，4-乙醯基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，4-甲磺醯基哌啶基，4-(2-羥基乙基)哌啶基，4-(2-氰基乙基)哌啶基，4-(3-羥基丙基)哌啶基，4-(2-N, N-二甲基氨基乙基)哌啶基，4-(2-N, N-二乙基氨基乙基)哌啶基，4-(3-N, N-二甲基氨基丙基)哌啶基，4-(3-N, N-二乙基氨基丙基)哌啶基，4-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基，4-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基，或
- (6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成含氮或含氧的取代或未取代的五元環，取代基可以選自與 Z_1 相同的上述取代基。

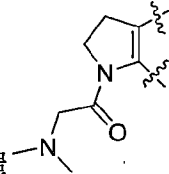
【0140】在一些實施方案中， R_1 選自：



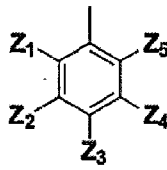
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地任選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-甲基哌啶基，

(4) Z_2 與 Z_3 可以形成含氮的取代或未取代的五元環

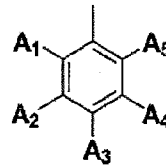
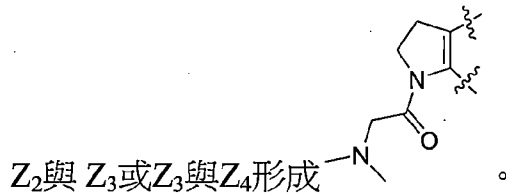


【0141】在一些實施方案中，R1選自：



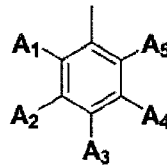
，其中 Z_1 和 Z_5 二者之一為氫，另一為甲氧基；

Z_3 選自：4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或



【0142】在一些實施方案中，R2選自： A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 各自獨立地任選自：

- (1) 氫
- (2) 二甲氨基磺醯基。



【0143】在一些實施方案中，R2選自： A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為二甲氨基磺醯基； A_2, A_3, A_4 都為氫。

【0144】除非特殊說明，上述基團和取代基具有藥物化學領域的普通含義。

【0145】需要說明的是，C1-C6 含氧烷基是指是指 C1-C6 烷基骨架被一或複數 C1-C6 烷氧基取代所成的基團，例如，甲氧基乙基，甲氧基乙氧基甲基等。

【0146】術語“C₁-C₆ 烷基”指的是任意的含有 1-6 個碳原子的直鏈或支鏈基團，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基、正己基等。

【0147】術語“C₂-C₆ 烯基”指的是任意的含有 2-6 個碳原子且含有至少一烯基的直鏈或支鏈基團，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、1-己烯基等。

【0148】術語“C₂-C₆ 炔基”指的是任意的含有 2-6 個碳原子且含有至少一炔基的直鏈或支鏈基團，例如乙炔基、2-丙炔基、4-戊炔基等。

【0149】根據本發明和除非另有提供，任意上述基團可以任選地在其任意自由位置上被一或複數基團取代，例如被 1-6 個基團取代，該基團獨立地選自：鹵素原子、硝基、氧代(=O)、氰基、C₁-C₆ 烷基、多氟化烷基、多氟化烷氧基、烯基、炔基、羥基烷基、羥基烷基氨基、羥基雜環基、芳基、芳基-烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環基、雜環基-烷基、C₃-C₇ 環烷基、環烷基-烷基、烷基-芳基、烷基-雜芳基、烷基-雜環基、烷基-環烷基、烷基-芳基-烷基、烷基-雜芳基-烷基、烷基-雜環基-烷基、烷基-環烷基-烷基、烷基-雜環基-雜環基、雜環基-雜環基、雜環基-烷基-雜環基、雜環基-烷基氨基、烷基-雜環基-烷基-氨基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜環基氧基、烷基-雜環基氧基、亞甲二氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、環烯基氧基、雜環基羰基氧基、亞烷基氨基氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、環烷基氧基羰基、雜環基氧基羰基、氨基、脲基、烷基氨基、氨基-烷基氨基、二烷基氨基、二烷基氨基-雜環基、二烷基氨基-烷基氨基、芳基氨基、芳基

烷基氨基、二芳基氨基、雜環基氨基、烷基-雜環基氨基、烷基-雜環基羰基、羰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、雜環基羰基氨基、烷基-雜環基羰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、雜環基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷氧基羰基氨基-烷基氨基、烷氧基羰基雜環基-烷基氨基、烷氧基-芳基-烷基、羥基氨基-羰基、烷氧基亞氨基、烷基磺醯基氨基、芳基磺醯基氨基、雜環基磺醯基氨基、甲醯基、烷基羰基、芳基羰基、環烷基羰基、雜環基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、氨基磺醯基、烷基氨基磺醯基、二烷基氨基磺醯基、芳基氨基磺醯基、雜環基氨基磺醯基、芳硫基、烷硫基、磷酸酯基和烷基磷酸酯基。

【0150】進而，如果適合，上述取代基各自可以進一步被一或複數上述舉出的基團取代。

【0151】在這方面，術語“鹵原子”指的是氟、氯、溴或碘原子。

【0152】術語“氰基”指的是-CN殘基。

【0153】術語“硝基”指的是-NO₂基團。

【0154】術語“烷氧基”、“環基氧基”、“芳基氧基”，“雜環基氧基”及其衍生物指的是任意上述 C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基、芳基或雜環基，其通過氧原子(-O-)連接到分子的其餘部分。

【0155】術語“芳基”是指單-、二-或多-碳環烴，其具有任選地進一步通過單鍵彼此稠合或連接的 1 至 2 個環系統，其中該碳環中至少一是“芳族的”，其中術語“芳族的”是指完全共軛的 π -電子鍵系統。芳基環可以任選地進一步稠合或連接於芳族的和非芳族的碳環和雜環的環。該芳基的非限制性的實例是苯基、 α -或 β -萘基。

【0156】術語“雜芳基”是指芳族的雜環，通常為具有 1 至 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-至 8-元的雜環；雜芳基環可以任選地進一步稠合或連接於芳族

和非芳族的碳環和雜環。該雜芳基的非限制性的實例為例如吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噻噁唑基、吡咯基、苯基-吡咯基、呋喃基、苯基-呋喃基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、噻吩基、苯並噻吩基、異二氫吡啶基、苯並咪唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3-三唑基、1-苯基-1,2,3-三唑基、2,3-二氫吡啶基、2,3-二氫苯並呋喃基、2,3-二氫苯並噻吩基、苯並吡喃基、2,3-二氫苯並噁吩基、2,3-二氫喹啉基等。

【0157】術語“雜環基”(也稱作“雜環烷基”)指的是3-、4-、5-、6-和7-元飽和或部分不飽和碳環，其中一或複數碳原子被雜原子例如氮、氧和硫替代。雜環基的非限制性實例是，例如吡喃、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、噻唑啉、噻唑烷、二氫呋喃、四氫呋喃、1,3-二氧戊環、哌啶、哌啶、嗎啉、四氫吡咯基、硫嗎啉基等。

【0158】術語“含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環”，指的是5-或6-元飽和或部分不飽和碳環，其中一或複數碳原子被雜原子例如氮、氧替代。含氮或含氧的取代或未取代的五元環或六元環選自吡咯烷、吡咯啉、吡咯、咪唑啉、咪唑烷、咪唑、吡唑烷、吡唑啉、吡唑、二氫呋喃、四氫呋喃、呋喃、1,3-二氧戊環、噁唑、二氫噁唑；吡啶、吡啶、嘧啶、噻吩、吡喃、哌啶、哌啶、嗎啉等。

【0159】從所有上述描述中，對本領域技術人員顯而易見的是，其名稱是複合名稱的任意基團，例如“芳基氨基”，應該指的是常規地從其衍生的部分例如從被芳基取代的氨基來構建，其中芳基如上文所定義。

【0160】同樣，任意術語例如烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、雜環基羰基、雜環基羰基氨基、環烷基氧基羰基等

包括基團，其中烷基、烷氧基、芳基、C₃-C₇環烷基和雜環基部分如上文所定義。

【0161】如本文所使用，除非另外說明，術語“前藥”是指可以在生物學條件（體外或體內）下水解、氧化或進行其他反應以提供本發明的化合物的衍生物。前藥僅在生物學條件下經過該反應成為活性化合物，或者它們在它們不反應的形式中具有活性。通常可以使用公知的方法製備前藥，例如 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編，第 5 版)中描述的那些方法。

【0162】藥學上可以接受的鹽可使用本領域熟知的標準程式獲得，例如，通過將足量的鹼性化合物和提供藥學上可以接受的陰離子的合適的酸反應。

【0163】本文使用的術語“治療”一般是指獲得需要的藥理和/或生理效應。該效應根據完全或部分地預防疾病或其症狀，可以是預防性的；和/或根據部分或完全穩定或治癒疾病和/或由於疾病產生的副作用，可以是治療性的。本文使用的“治療”涵蓋了對患者疾病的任何治療，包括：(a)預防易感染疾病或症狀但還沒診斷出患病的患者所發生的疾病或症狀；(b)抑制疾病的症狀，即阻止其發展；或(c)緩解疾病的症狀，即，導致疾病或症狀退化。

【0164】按照本發明的一種具體技術方案，該化合物、其立體異構體、其前藥、或者其藥學上可接受的鹽或藥學上可接受的溶劑合物，其中該化合物為下面實施例中該化合物之一。

【0165】另一方面，本發明提供了一種藥物組合物，其包含上述任一技術方案所述的化合物、其立體異構體、其前藥、或者其藥學上可接受的鹽或藥學上可接受的溶劑合物，和藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0166】製備各種含有一定量的活性成分的藥物組合物的方法是已知的，或根據本發明的揭露內容對於本領域技術人員是顯而易見的。如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed.(1995)所述，製備該藥物組合物的方法包括摻入適當的藥學賦形劑、載體、稀釋劑等。

【0167】以已知的方法製造本發明的藥物製劑，包括常規的混合、溶解或凍幹方法。本發明的化合物可以製成藥物組合物，並向患者以適於選定的施用方式的各種途徑施用，例如，口服或腸胃外（通過靜脈內、肌內、局部或皮下途徑）。

【0168】因此，本發明的化合物結合藥學上可以接受的載體（如惰性稀釋劑或可同化的可食用的載體）可以全身施用，例如，口服。它們可以封閉在硬或軟殼的明膠膠囊中，可以壓為片劑。對於口服治療施用，活性化合物可以結合一種或多種賦形劑，並以可吞咽的片劑、頰含片劑、含片、膠囊劑、酏劑、懸浮劑、糖漿、圓片等的形式使用。這種組合物和製劑應該包含至少 0.1%的活性化合物。這種組合物和製劑的比例當然可以變化，可以占給定的單位劑型重量的大約 1%至大約 99%。在這種治療有用的組合物中，活性化合物的量使得能夠獲得有效劑量水準。

【0169】片劑、含片、丸劑、膠囊劑等也可以包含：黏合劑，如黃耆膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，如磷酸氫二鈣；崩解劑，如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸等；潤滑劑，如硬脂酸鎂；和甜味劑，如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜；或調味劑，如薄荷、冬青油或櫻桃香味。當單位劑型是膠囊時，除了上面類型的材料，它還可以包含液體載體，如植物油或聚乙二醇。各種其他材料可以存在，作為包衣，或以其他方式改變固體單位劑型的物理形式。例如，片劑、丸劑或膠囊劑可以用明膠、蠟、蟲膠或

糖等包衣。糖漿或醃劑可以包含活性化合物，蔗糖或果糖作為甜味劑，對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯作為防腐劑，染料和調味劑（如櫻桃香料或桔子香料）。當然，用於製備任何單位劑型的任何材料應該是藥學上可以接受的且以應用的量基本上無毒。此外，活性化合物可以摻入緩釋製劑和緩釋裝置中。

【0170】 活性化合物也可以通過輸注或注射來靜脈內或腹膜內施用。可以製備活性化合物或其鹽的水溶液，任選地混和無毒的表面活性劑。也可以製備在甘油、液體聚乙二醇、甘油三乙酸酯及其混合物以及油中的分散劑。在普通的儲存和使用條件下，這些製劑包含防腐劑以防止微生物生長。

【0171】 適於注射或輸注的藥物劑型可以包括包含適於無菌的可注射或可輸注的溶液或分散劑的即時製劑的活性成分（任選封裝在脂質體中）的無菌水溶液或分散劑或無菌粉末。在所有情況下，最終的劑型在生產和儲存條件下必須是無菌的、液體的和穩定的。液體載體可以是溶劑或液體分散媒介，包括，例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇等）、植物油、無毒的甘油酯及其合適的混合物。可以維持合適的流動性，例如，通過脂質體的形成，通過在分散劑的情況下維持所需的粒子大小，或通過表面活性劑的使用。可以通過各種抗細菌劑和抗真菌劑（如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等）產生預防微生物的作用。在許多情況下，較佳包括等滲劑，如糖、緩衝劑或氯化鈉。通過使用延緩吸收劑的組合物（例如，單硬脂酸鋁和明膠）可以產生可注射的組合物的延長吸收。

【0172】 通過將合適的溶劑中的需要量的活性化合物與需要的上面列舉的各種其他成分結合，然後進行過濾滅菌，製備無菌可注射溶液。在用於製備無菌注射溶液的無菌粉末的情況下，較佳的製備方法是真空乾燥和冷凍

乾燥技術，這會產生活性成分加上任何另外需要的以前無菌過濾溶液中存在的成分的粉末。

【0173】有用的固體載體包括粉碎的固體（如滑石、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁等）。有用的液體載體包括水、乙醇或乙二醇或水-乙醇/乙二醇混合物，本發明的化合物可以任選在無毒的表面活性劑的幫助下以有效含量溶解或分散在其中。可以加入佐劑（如香味）和另外的抗微生物劑來優化對於給定用途的性質。

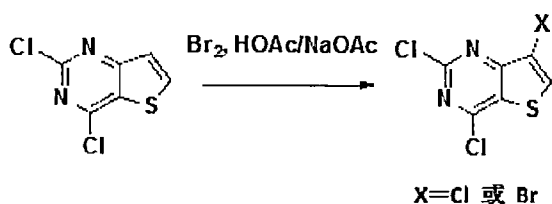
【0174】增稠劑（如合成的聚合物、脂肪酸、脂肪酸鹽和酯、脂肪醇、改性纖維素或改性無機材料）也可和液體載體用於形成可塗覆的糊劑、凝膠、軟膏、肥皂等，直接用於使用者的皮膚上。

【0175】化合物或其活性鹽或衍生物的治療需要量，不僅取決於選擇的特定的鹽，而且取決於施藥方式、待治療的疾病的本質和患者的年齡和狀態，最終取決於在場醫師或臨床醫生的決定。

【0176】上述製劑可以以單位劑型存在，該單位劑型是含有單位劑量的物理分散單元，適於向人體和其它哺乳動物體給藥。單位劑型可以是膠囊或片劑，或是很多膠囊或片劑。根據所涉及的具體治療，活性成分的單位劑量的量可以在大約 0.1 到大約 1000 毫克或更多之間進行變化或調整。

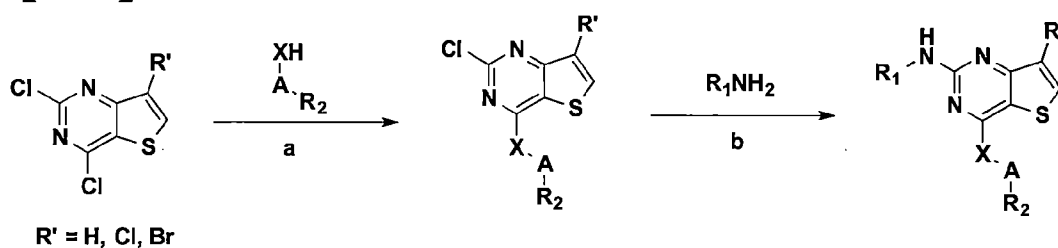
【0177】此外，還包括各種藥物新劑型如乳脂質體、微球和奈米球的應用，如使用微粒分散體系包括聚合物微胞（polymeric micelles）、奈米乳（nanoemulsion）、亞微乳（submicroemuls）、微囊（microcapsule）、微球（microsphere）、脂質體（liposomes）和類脂囊泡（niosomes）（又稱非離子表面活性劑囊泡）等製備的藥劑。

【0178】另一方面，本發明還提供了一種上述任一技術方案所述化合物的製備方法，包括下面步驟：



該反應的起始原料可以市購得到。

【0179】



反應條件：(a) 鹼性條件（如二異丙基乙基胺，三乙胺，碳酸鉀等）或酸性條件（三氟乙酸，鹽酸等）的取代反應；(b) 酸性條件（三氟乙酸，鹽酸等）或鈀催化的胺化反應。

【0180】另一方面，本發明還提供了一種上述任一技術方案所述化合物、其立體異構體、其前藥、或者其藥學上可接受的鹽或藥學上可接受的溶劑化合物在製備預防和治療腫瘤的藥物中的用途。較佳地，其中該腫瘤為漸變性大細胞淋巴瘤、炎性肌纖維母細胞瘤、非小細胞肺癌、成神經母細胞瘤、小細胞肺癌、肺腺癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮膚癌、上皮細胞癌、胃腸間質瘤、白血病、組織細胞性淋巴瘤、鼻咽癌中的任意一種；更佳地，其中該腫瘤為漸變性大細胞淋巴瘤、炎性肌纖維母細胞瘤、非小細胞肺癌或成神經母細胞瘤。

具體實施方式

【0181】下面通過具體實施例詳細描述本發明的實施方式，但是無論如何它們不能解釋為對本發明的限制。

通用純化和分析方法

【0182】在矽膠 GF254 預塗覆板（青島海洋化工廠）上進行薄層色譜。在中壓下經矽膠（300-400 目，煙臺芝黃務矽膠開發試劑廠）進行柱色譜分離或通過使用 ISCO Combiflash Rf200 快速純化系統用預裝的矽膠筒(ISCO 或 Welch)進行柱色譜分離。成分通過 UV 光(λ : 254 nm)和通過碘蒸氣顯影。當必要時，將化合物通過製備型 HPLC 製備經 Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μ m)柱或經 Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μ m)柱純化，使用裝配有 996 Waters PDA 檢測器的 Waters 製備型 HPLC 600 和 Micromass mod. ZMD 單四級質譜(電噴霧離子化，陽離子模式)。方法 1：相 A: 0.1% TFA/MeOH 95/5；相 B: MeOH/H₂O 95/5。梯度：10 至 90% B 進行 8 min，保持 90% B 2 min；流速 20 mL/min。方法 2：相 A: 0.05% NH₄OH/MeOH 95/5；相 B: MeOH/H₂O 95/5。梯度：10 至 100% B 進行 8 min，保持 100% B 2 min。流速 20 mL/min。

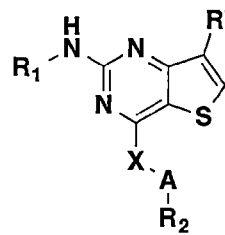
【0183】將 ¹H-NMR 譜在 DMSO-d₆ 或 CDCl₃ 中經在 600 MHz 操作的 Bruker Avance 600 譜儀(對於 ¹H 而言)進行記錄。將殘留溶劑訊號用作參比(δ = 2.50 或 7.27 ppm)。化學位移(δ)以百萬分率(ppm)進行報導且偶合常數(J) 以 Hz 計。以下縮寫用於峰裂分: s = 單；br. s. = 寬訊號；d = 雙；t = 三；m = 多重；dd = 雙雙。

【0184】電噴霧(ESI)質譜經 Finnigan LCQ 離子阱獲得。

【0185】除非另外說明，所有最終化合物均是均質的(純度不低於95%)，如高效液相層析(HPLC)所確定。用於評價化合物純度的HPLC-UV-MS分析通過組合離子阱MS裝置與HPLC系統SSP4000 (Thermo Separation Products)來進行，該HPLC系統裝配有自動進樣器LC Pal (CTC Analytics)和UV6000LP 二極體陣列檢測器(UV檢測215-400 nm)。用Xcalibur 1.2軟體(Finnigan)進行裝置控制、資料獲取和處理。HPLC色譜法在室溫和1 mL/min流速下進行，

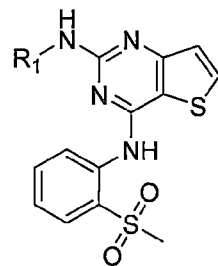
其使用Waters X Terra RP 18柱(4.6x 50 mm; 3.5 μ m)。流動相A是乙酸銨5 mM緩衝液(採用乙酸得到pH 5.5):乙腈 90:10, 流動相B乙酸銨5 mM緩衝液(採用乙酸得到pH 5.5):乙腈 10:90; 梯度為0至100% B進行7分鐘, 然後在再平衡前保持100% B達2分鐘。

【0186】試劑純化參考 Purification of Laboratory Chemicals (Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. and Perrins Eds, D. R.; Pergamon Press: Oxford, 1980) 一書進行。石油醚是 60-90 $^{\circ}$ C 餾分、乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷均為分析純。

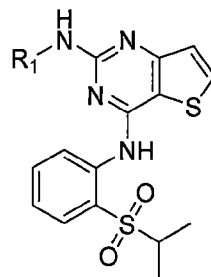


【0187】上述通式化合物分成幾類合成製備。

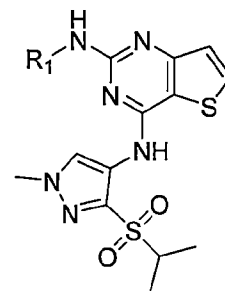
化合物 I 的通式



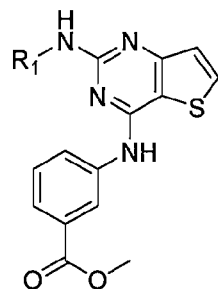
IA



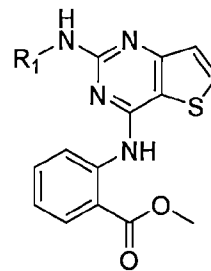
IB



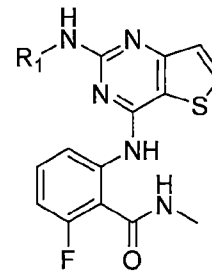
IC



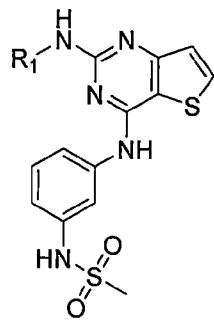
ID



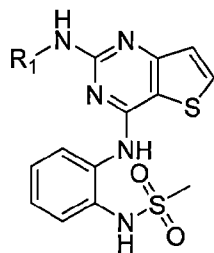
IE



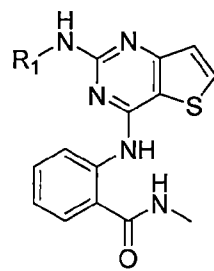
IF



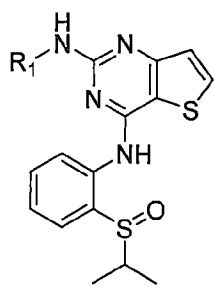
IG



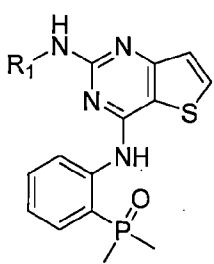
IH



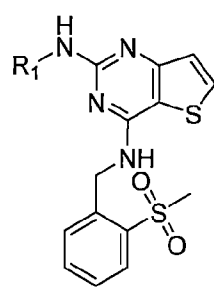
II



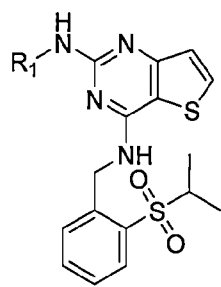
IJ



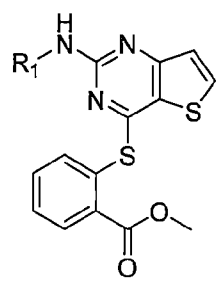
IK



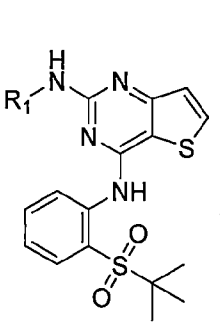
IL



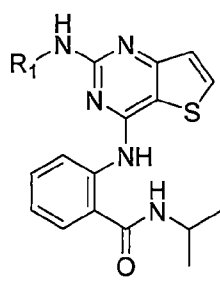
IM



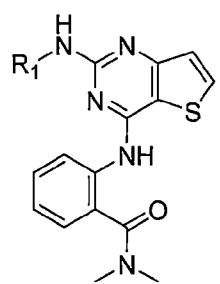
IN



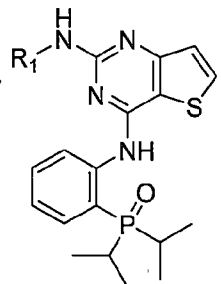
IO



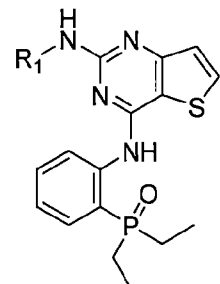
IP



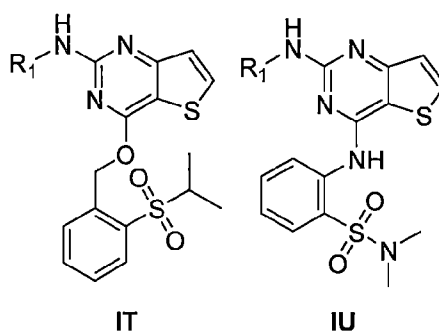
IQ



IR

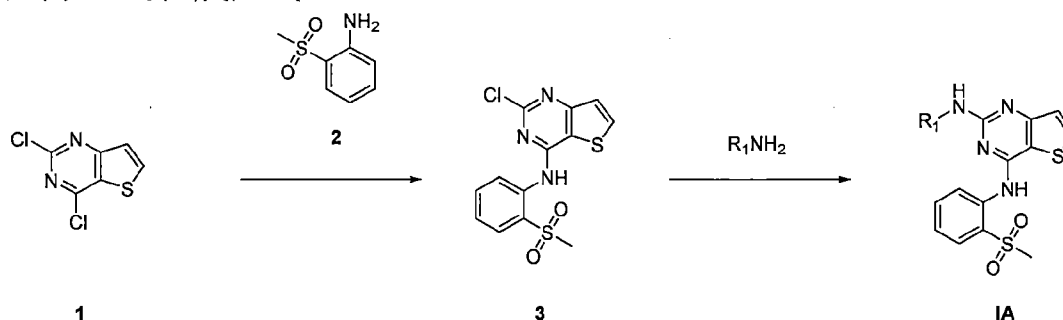


IS

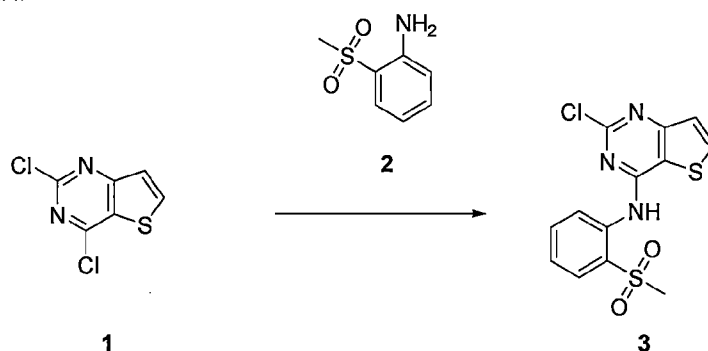


實施例1

化合物 IA 的合成通式



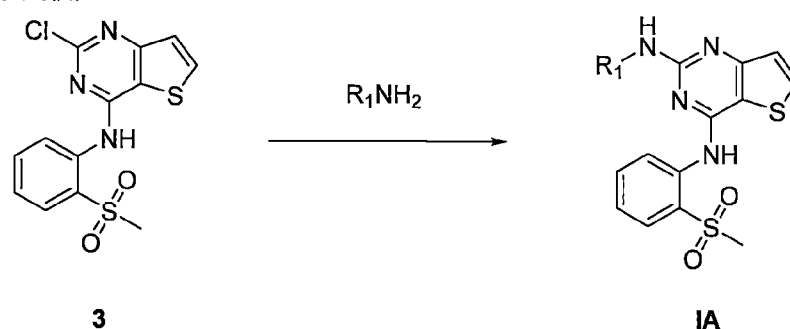
化合物 3 的製備



【0188】將化合物2(200 mg, 1.17 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺中(4 mL), 在冰浴條件下加入氫化鈉(93.6 mg, 2.34 mmol)攪拌 5-10 min, 然後加入化合物1(240.0 mg, 1.17 mmol), 在室溫下攪拌1.0 h (TLC跟蹤)後停止反應。向體系中加入冰水淬滅氫化鈉, 加入乙酸乙酯並分液, 有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌兩次, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮後經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)得化合物3(固體, 270.0 mg, 產率為 79.5%), 直接用於下一步反應。

MS (ESI) m/z: 340 [M+H]⁺

化合物IA的製備



方法 A：

【0189】將化合物 3 (30.0 mg, 0.09 mmol)、芳胺 (0.072 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中，再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (7.7 mg, 0.016 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (9.9 mg, 0.011 mmol)，碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol)，在氮氣的保護下，將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌，至芳胺反應完全 (LC-MS 和 TLC 跟蹤) 停止反應。向反應液中加入甲醇和二氯甲烷，將體系過濾，濃縮後經矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 IA。

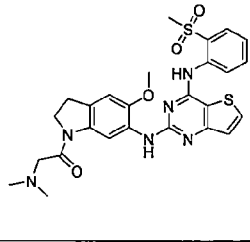
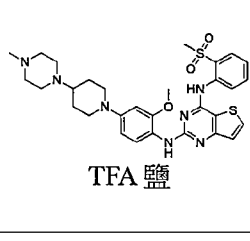
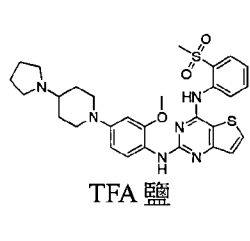
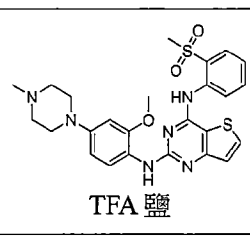
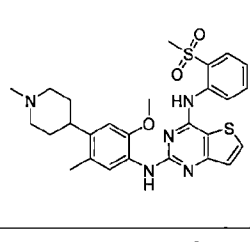
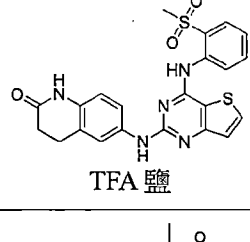
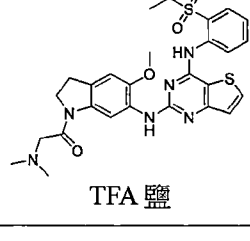
方法 B：

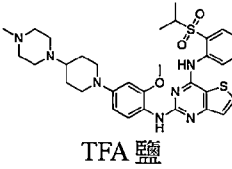
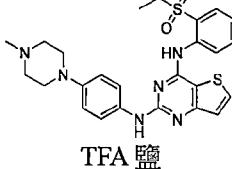
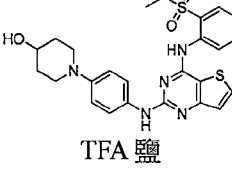
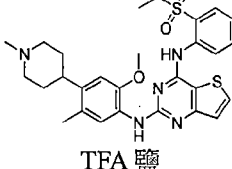
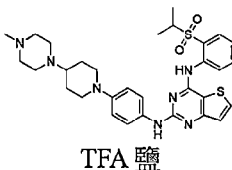
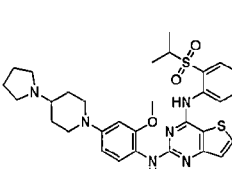
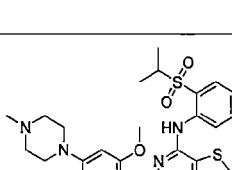
【0190】將化合物 3 (30.0 mg, 0.09 mmol)、芳胺 (0.072 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中，再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (7.7 mg, 0.016 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (9.9 mg, 0.011 mmol)，碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol)，在氮氣的保護下，將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌，至芳胺反應完全 (LC-MS 和 TLC 跟蹤) 停止反應。向反應液中加入甲醇和二氯甲烷，將體系過濾，濃縮後經反相製備型 HPLC 純化 (以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇為流動相)，經真空濃縮得化合物 IA。

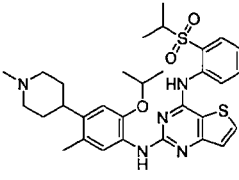
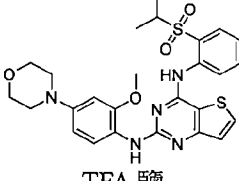
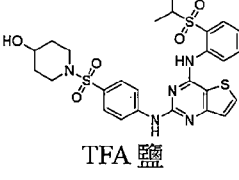
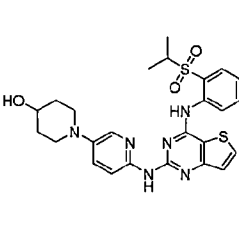
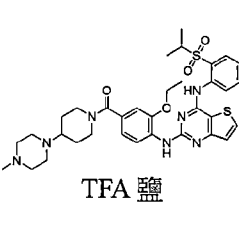
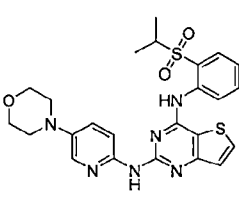
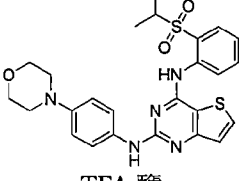
【0191】化合物 IB、IC 均可使用類似的方法合成。

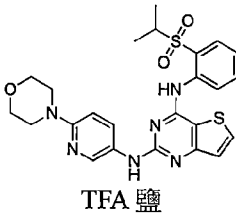
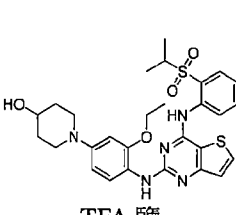
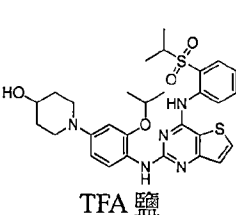
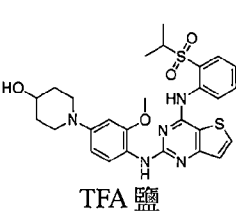
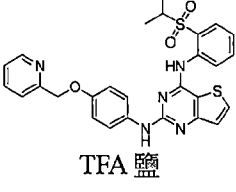
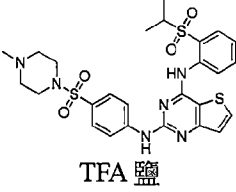
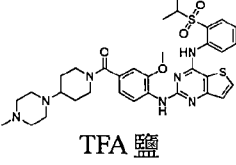
【0192】下表列出了具體化合物及結構鑑定資料。

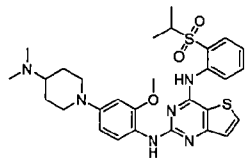
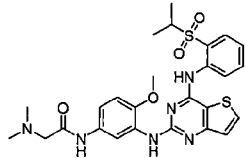
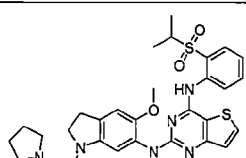
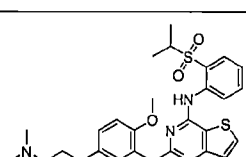
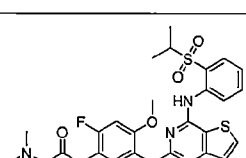
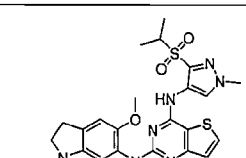
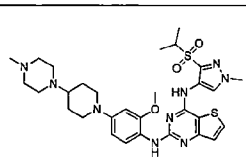
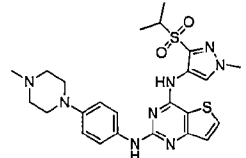
表1. 化合物 IA—IC結構及表徵

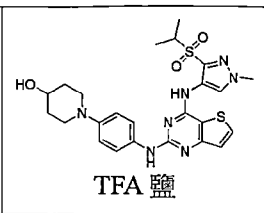
序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
IA-1		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37–3.30 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.01 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IA-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 3.21–3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.26 (dt, $J = 13.1, 2.8$ Hz, 2H), 2.01 (qd, $J = 12.3, 4.0$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IA-3	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.38 (tt, $J = 11.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.20 (q, $J = 13.9, 11.5$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.36–2.26 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.95 (qd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 693 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IA-4	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IA-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.47 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.7, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98 (ddd, $J = 15.9, 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.90 (td, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IA-6	 TFA 鹽	MS (ESI) m/z : 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-1	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.27–8.19 (m, 3H), 7.98 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41–3.33 (m, 3H), 3.00 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IB-2	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.41 (s, 4H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.25 (s, 4H), 3.06 (t, $J = 12.2$ Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.89 (tt, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d) δ 11.94 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 46.3, 12.3$ Hz, 4H), 3.36 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.22 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 15.4, 6.9$ Hz, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-5	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.20 (td, $J = 12.3, 4.1$ Hz, 2H), 3.12 (ddd, $J = 12.7, 7.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (h, $J = 10.5, 9.1$ Hz, 4H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.23 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-7	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.19 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.93 (td, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.91 (qd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-8	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.00 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.81 – 6.70 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IB-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.52 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.59 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (tt, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 4H), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 594 [M+H] $^+$.
IB-10	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.63 – 6.55 (m, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 510 [M+H] $^+$.
IB-11	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.22 (dd, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.64 (tt, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.76 (ddd, $J = 12.2, 8.8, 3.3$ Hz, 2H), 1.89 (ddd, $J = 13.2, 6.9, 3.5$ Hz, 2H), 1.59 (dtd, $J = 12.4, 8.3, 3.7$ Hz, 2H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 588 [M+H] $^+$.
IB-12		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 11.6, 5.6$ Hz, 2H), 2.81 (ddd, $J = 12.7, 10.1, 3.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 525 [M+H] $^+$.
IB-13	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.40 (tt, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 76.2$ Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 678 [M+H] $^+$.
IB-14		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.39 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 5.8, 3.7$ Hz, 4H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 678 [M+H] $^+$.
IB-15	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 3H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.93 – 3.89 (m, 4H), 3.34 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 510 [M+H] $^+$.

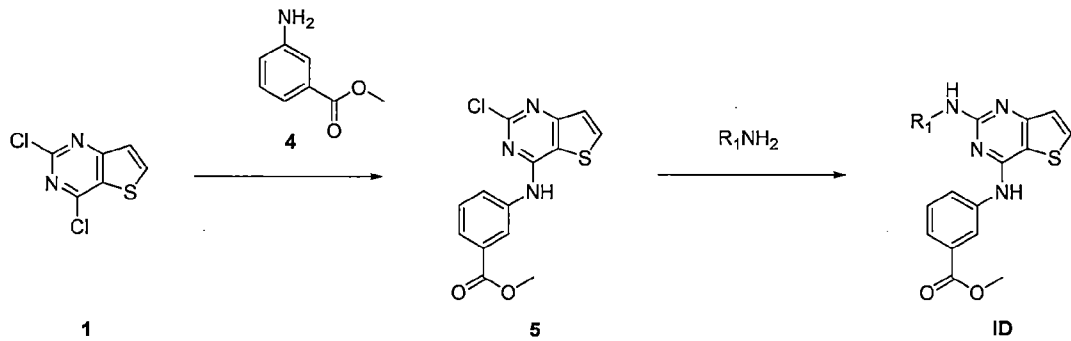
IB-16	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.81 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 4H), 3.64 – 3.57 (m, 4H), 3.35 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-17	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.08 (tt, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 11.9, 8.1, 3.6$ Hz, 2H), 3.55 (ddd, $J = 11.8, 7.7, 3.7$ Hz, 2H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 2.24 (ddt, $J = 14.8, 7.6, 3.6$ Hz, 2H), 2.01 (dtd, $J = 14.6, 7.5, 3.6$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-18	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.77 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.09 (tt, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 11.9, 8.1, 3.6$ Hz, 2H), 3.57 (ddd, $J = 11.7, 7.6, 3.7$ Hz, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 2.25 (ddt, $J = 14.8, 7.6, 3.6$ Hz, 2H), 2.02 (dtd, $J = 14.6, 7.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-19	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.09 (tt, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (ddd, $J = 12.0, 8.1, 3.6$ Hz, 2H), 3.57 (ddd, $J = 11.7, 7.6, 3.7$ Hz, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 2.25 (ddt, $J = 14.7, 7.6, 3.6$ Hz, 2H), 2.02 (dtd, $J = 14.5, 7.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-20	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.79 (dd, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.41 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-21	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IB-22	 <p>TFA 鹽</p>	MS (ESI) m/z : 664 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IB-31		MS (ESI) m/z : 581 $[M+H]^+$.
IB-32	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.53 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$.
IB-33	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.12 (d, $J = 63.9$ Hz, 4H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 607 $[M+H]^+$.
IB-34	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$.
IB-35	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.99 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 573 $[M+H]^+$.
IC-1		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 585 $[M+H]^+$.
IC-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.48 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 640 $[M+H]^+$.
IC-3	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d) δ 11.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.44 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 527 $[M+H]^+$.

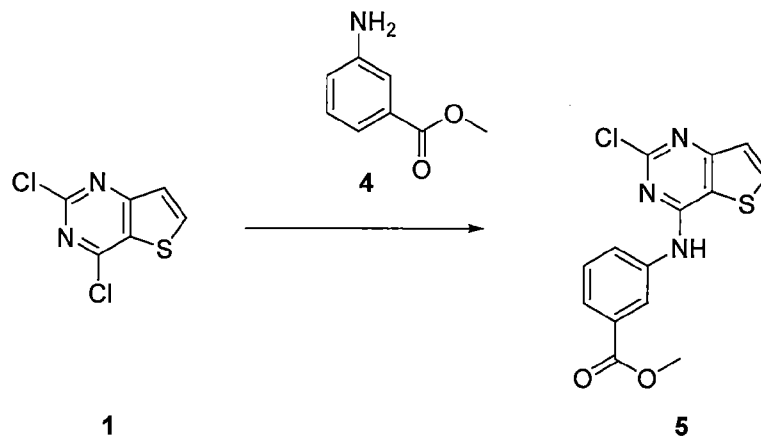
IC-4	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d) δ 12.36 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.48 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
------	--	--

實施例2

化合物ID的合成通式



化合物 5 的製備

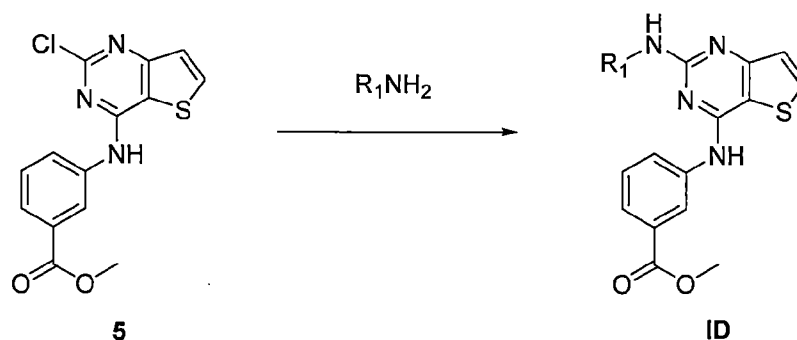


【0193】將化合物 1 (205 mg, 1.00 mmol)、化合物 4 (151 mg, 1.00 mmol) 溶於 5 mL 叔丁醇中，再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (56 mg, 0.12 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (37 mg, 0.04 mmol)，碳酸鉀 (415 mg, 3.00 mmol)，在氮氣的保護下，將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌，至化合物 1 反應完全 (LC-MS 和 TLC 跟蹤)。向反應液中加甲醇和二氯甲烷，將體系過濾，濾液濃縮後再用二氯甲烷稀釋，飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經矽膠柱層析 (二氯

甲烷/氨甲醇 = 10/1) 得化合物5 (白色固體, 293.5 mg, 產率為92.0%), 直接用於下一步反應。

MS (ESI) m/z: 320 [M+H]⁺

化合物 ID 的製備



方法 A：

【0194】將化合物 5 (31.8 mg, 0.10 mmol)、芳胺 (0.09 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中, 再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (0.018 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣 (0.012 mmol), 碳酸鉀 (0.30 mmol), 在氮氣的保護下, 將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌, 至化合物 5 反應完全後 (LC-MS 和 TLC 跟蹤) 停止反應。向反應液中加甲醇和二氯甲烷, 將體系過濾, 濃縮後經矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 ID。

方法 B：

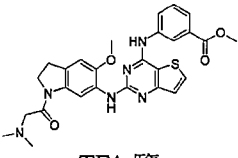
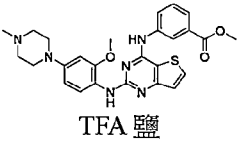
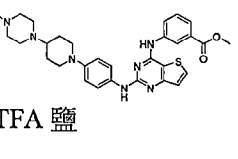
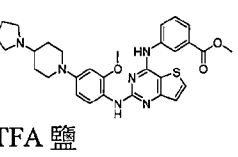
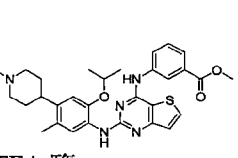
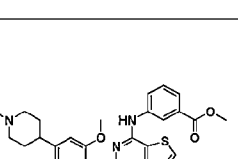
【0195】將化合物 5 (31.8 mg, 0.10 mmol)、芳胺 (0.09 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中, 再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (0.018 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣 (0.012 mmol), 碳酸鉀 (0.30 mmol), 在氮氣的保護下, 將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌, 至化合物 5 反應完全後 (LC-MS 和 TLC 跟蹤) 停止反應。向反應液中加甲醇

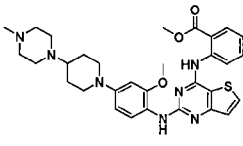
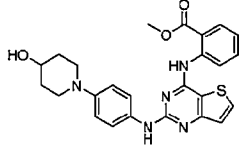
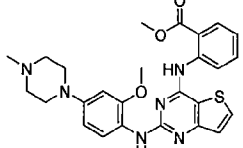
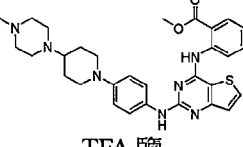
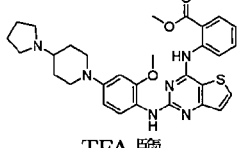
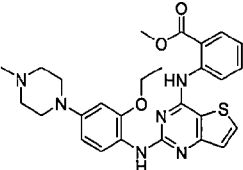
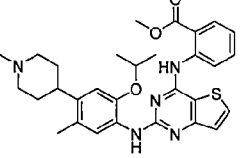
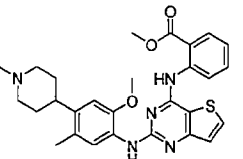
和二氯甲烷，將體系過濾，濃縮後經反相製備型 HPLC 純化（以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇為流動相），經真空濃縮得化合物 ID。

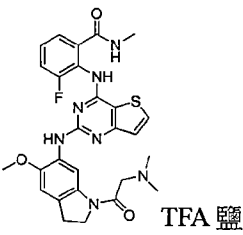
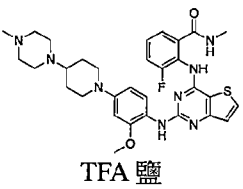
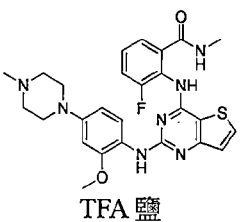
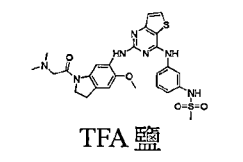
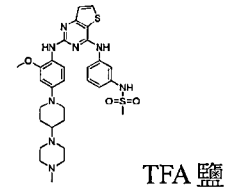
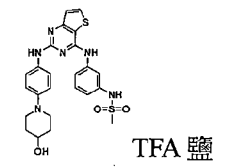
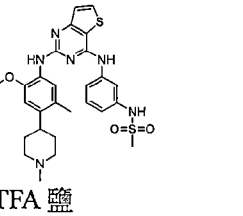
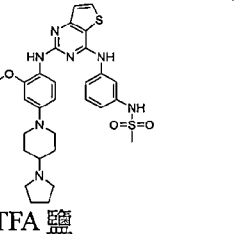
【0196】化合物 IE、IF、IG、IH、II、IJ、IK 均可使用類似的方法合成。

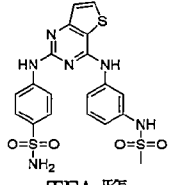
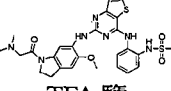
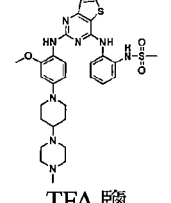
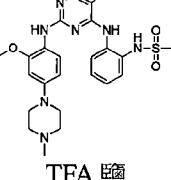
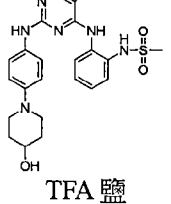
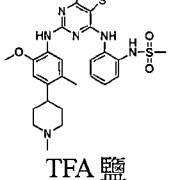
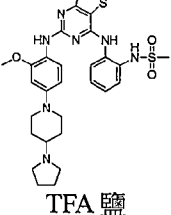
【0197】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

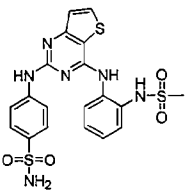
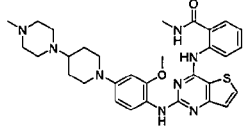
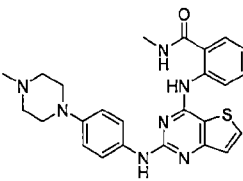
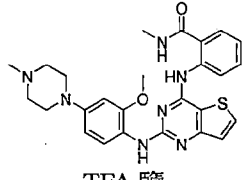
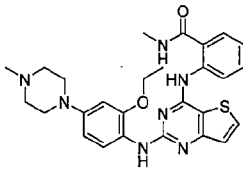
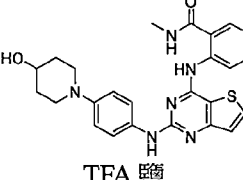
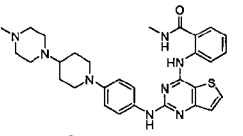
表2. 化合物 ID—IK 結構及表徵

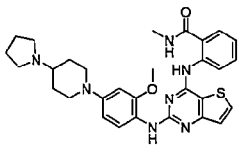
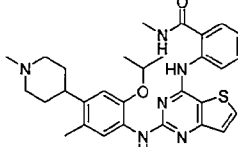
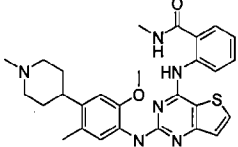
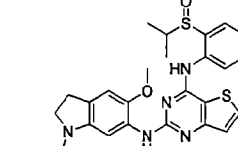
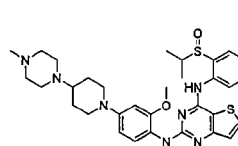
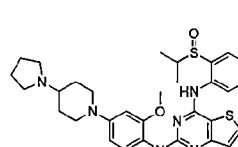
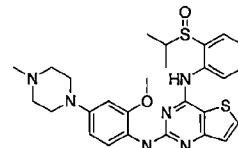
序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
ID-1	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.25 – 8.06 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.84 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
ID-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 – 7.25 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.62 – 3.44 (m, 2H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.89 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
ID-3	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.10 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
ID-4	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.16 (dd, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (qd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
ID-5	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.57 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
ID-6	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (dd, $J = 13.7, 10.3$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

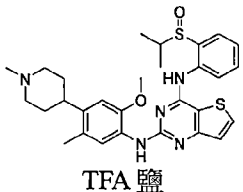
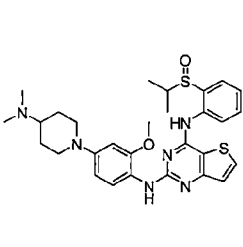
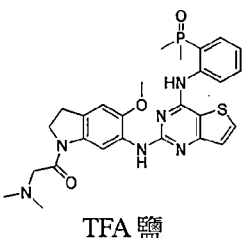
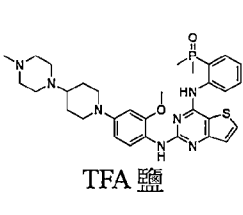
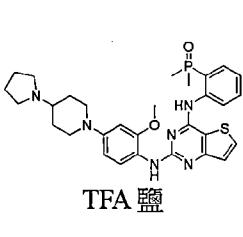
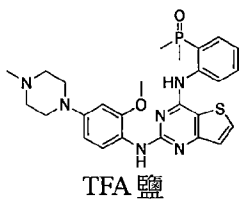
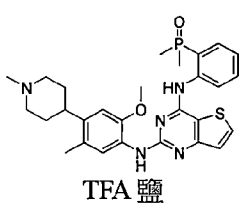
IE-1		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.67 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 3H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-2	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.60 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.76 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.56 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.77 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-5	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.34 – 3.24 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 13.4, 5.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.73 (tt, J = 12.8, 6.4 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d) δ 11.10 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.22 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-7	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.57 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 13.2, 11.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98 – 1.70 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IE-8	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.77 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.53 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.99 (ddd, J = 14.7, 10.9, 6.3 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 14.8, 10.3 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 14.0 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

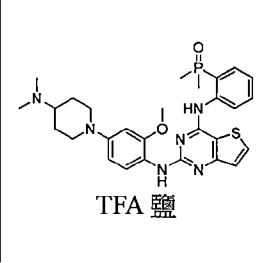
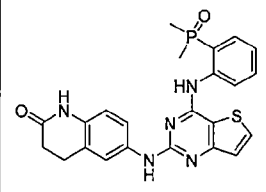
IF-1	 <p>TFA 鹽</p>	MS (ESI) m/z: 550 [M+H] ⁺ .
IF-2	 <p>TFA 鹽</p>	MS (ESI) m/z: 605[M+H] ⁺ .
IF-3	 <p>TFA 鹽</p>	MS (ESI) m/z: 522 [M+H] ⁺ .
IG-1	 <p>TFA 鹽</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.87 (s, 2H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.87 (s, 6H). MS (ESI) m/z: 568 [M+H] ⁺
IG-2	 <p>TFA 鹽</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.16 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 623 [M+H] ⁺
IG-3	 <p>TFA 鹽</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.73 (s, 2H). MS (ESI) m/z: 511 [M+H] ⁺ .
IG-4	 <p>TFA 鹽</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.02 (t, 6H), 2.82 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.91 (d, J = 13.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 553 [M+H] ⁺
IG-5	 <p>TFA 鹽</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 3.59 – 3.57 (m, 3H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 12.2, 4.0 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 594 [M+H] ⁺

IG-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$
IH-1	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$
IH-2	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.54 (dd, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 623 $[\text{M}+\text{H}]^+$
IH-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.55 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$
IH-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.71 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$
IH-5	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.14 – 3.09 (m, 3H), 2.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.83 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.94 – 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$
IH-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.13 – 3.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.68 (dd, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IH-7	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 2.92 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-1		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.65 (td, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.52 (qd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.41 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 8H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-5	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.76 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (s, 3H), 7.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 3.84 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

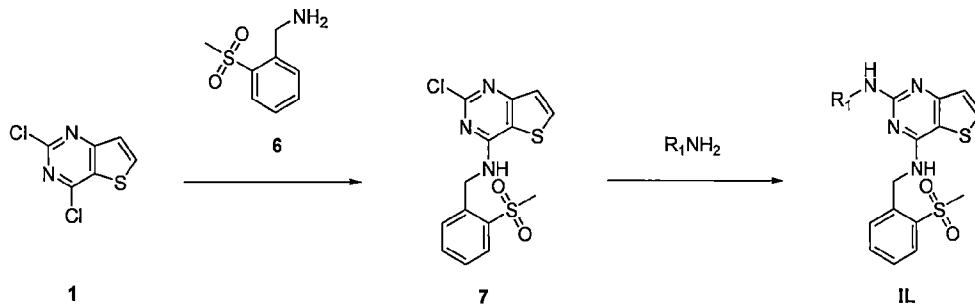
II-7	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 6.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.97–3.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62–3.50 (m, 2H), 3.34–3.27 (m, 1H), 3.16–3.06 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.77 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.06–1.99 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.77–1.65 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 558 [M+H] $^+$.
II-8	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.57 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.19–3.09 (m, 2H), 3.05–2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03–1.84 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 545 [M+H] $^+$.
II-9	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.19–3.09 (m, 2H), 3.05–2.97 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.95–1.87 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 517 [M+H] $^+$.
IJ-1	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.16–4.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.13 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 565 [M+H] $^+$.
IJ-2	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.14 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.08 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.25 (dt, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.99 (qd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 620 [M+H] $^+$.
IJ-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70–7.56 (m, 2H), 7.35–7.19 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76–3.67 (m, 2H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.23–3.15 (m, 2H), 3.14–3.06 (m, 1H), 2.92 (td, $J = 12.7, 2.4$ Hz, 2H), 2.29 (dt, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.90 (qd, $J = 12.3, 4.1$ Hz, 2H), 1.18 (dd, $J = 43.3, 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 591 [M+H] $^+$.
IJ-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.03 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.18 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.21–1.13 (m, 6H). MS (ESI) m/z : 537 [M+H] $^+$.

IJ-5	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 3.20 (td, $J = 11.7, 11.2, 4.9$ Hz, 2H), 3.08 (dq, $J = 28.2, 6.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.15 (dd, $J = 62.2, 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IJ-6	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.66 – 6.64 (m, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 2H), 3.16 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.01 (dd, $J = 12.3, 3.3$ Hz, 2H), 1.67 (qd, $J = 12.2, 3.9$ Hz, 2H), 1.15 (dd, $J = 23.0, 6.9$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IK-1	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (dd, $J = 8.8, 7.9$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 1.92 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IK-2	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 4H), 3.37 (s, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.07 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 2.22 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IK-3	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.20 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.88 (td, $J = 12.7, 2.3$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.85 (tt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IK-4	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IK-5	 <p style="text-align: center;">TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.50 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (ddd, $J = 14.0, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (ddt, $J = 8.5, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (tdd, $J = 7.6, 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (dt, $J = 12.1, 3.0$ Hz, 2H), 2.75 (tt, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (td, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 1.27 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

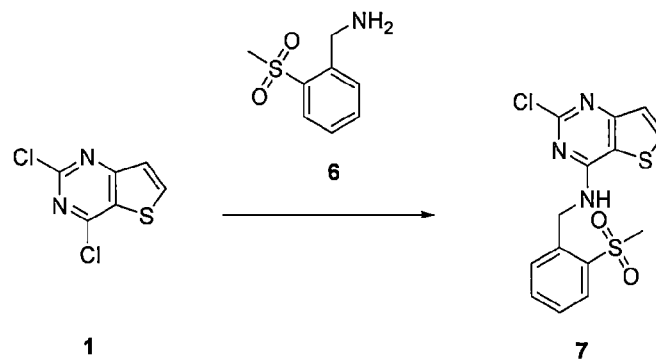
IK-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 14.2, 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.89 (td, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 2H), 2.22 (dt, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IK-7		MS (ESI) m/z : 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例3

化合物II的合成通式



化合物7的製備

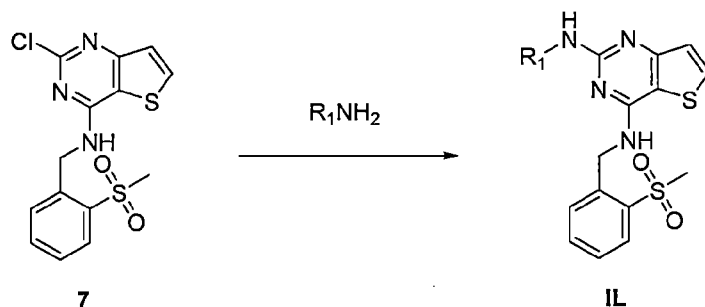


【0198】將化合物6 (185.2 mg, 1.0 mmol)、三乙基胺 (0.418 mL, 3.0 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺中 (1.5 mL)，室溫攪拌10 min後滴加到化合物1 (205.0 mg, 1.0 mmol) 的N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 溶液中，在室溫下攪拌過夜，(TLC跟蹤) 停止反應。向體系加入乙酸乙酯、水萃取，有機相由飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經矽膠柱層析 (石油

醚/乙酸乙酯 = 2/1) 得化合物 7 (固體, 120.0 mg, 產率為 33.9%), 直接用於下一步反應。

MS (ESI) m/z: 354 [M+H]⁺

化合物 IL 的製備



方法 A:

【0199】 將化合物 7 (35.3 mg, 0.10 mmol)、芳胺 (0.09 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中, 再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (0.018 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣 (0.012 mmol), 碳酸鉀 (0.30 mmol), 在氮氣的保護下, 將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌, 至化合物 7 反應完全後 (LC-MS 和 TLC 跟蹤) 停止反應。向反應液中加甲醇和二氯甲烷, 將體系過濾, 濃縮後經矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 IL。

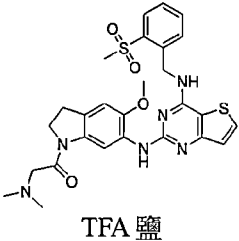
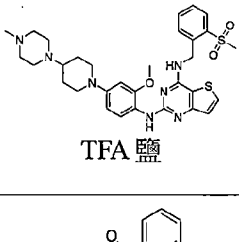
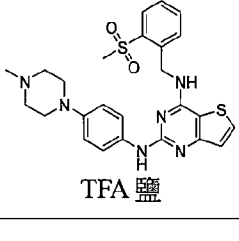
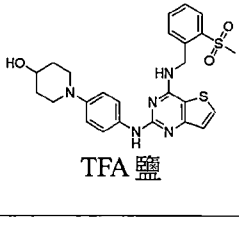
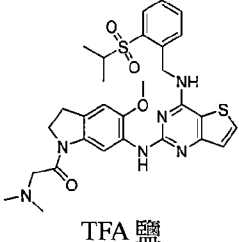
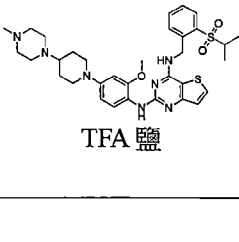
方法 B:

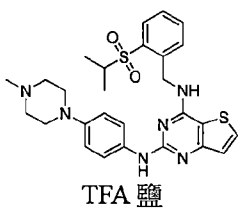
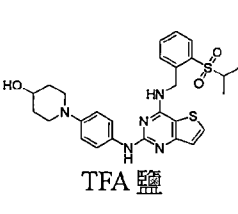
【0200】 將化合物 7 (35.3 mg, 0.10 mmol)、芳胺 (0.09 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中, 再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (0.018 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣 (0.012 mmol), 碳酸鉀 (0.30 mmol), 在氮氣的保護下, 將所得反應液置於預熱至 110 °C 的油浴中加熱攪拌, 至化合物 7 反應完全後 (LC-MS 和 TLC 跟蹤) 停止反應。向反應液中加甲醇和二氯甲烷, 將體系過濾, 濃縮後經反相製備型 HPLC 純化 (以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇為流動相), 經真空濃縮得化合物 IL。

【0201】化合物IM可使用類似的方法合成。

【0202】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

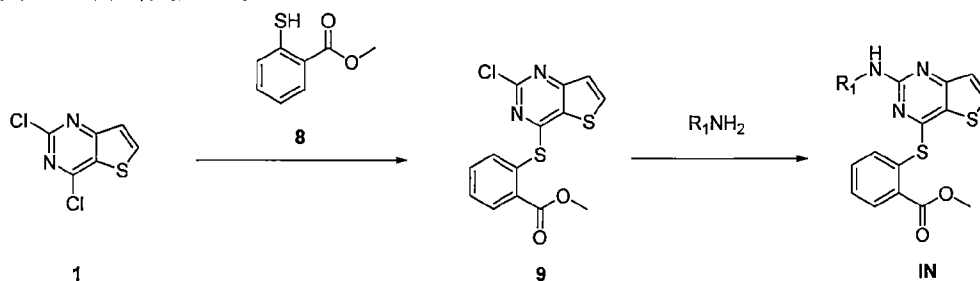
表3. 化合物 IL—IM結構及表徵

序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
IL-1	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 ~ 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 ~ 3.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.95 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 567 [M+H] $^+$.
IL-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 ~ 7.66 (m, 1H), 7.61 ~ 7.52 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.90 ~ 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.92 (p, $J = 10.5, 9.2$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 622 [M+H] $^+$.
IL-3	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d) δ 10.88 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.52 ~ 7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 14.7, 6.6$ Hz, 4H), 7.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 24.9, 12.5$ Hz, 4H), 3.29 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 509 [M+H] $^+$.
IL-4	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.49 ~ 7.40 (m, 2H), 7.39 ~ 7.33 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.04 (dq, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 11.8, 7.9, 3.6$ Hz, 2H), 3.45 (ddd, $J = 12.0, 7.9, 3.6$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.19 (ddt, $J = 14.6, 7.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.95 (dtd, $J = 14.2, 7.6, 3.6$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 510 [M+H] $^+$.
IM-1	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.37 ~ 4.28 (m, 2H), 4.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.88 ~ 2.80 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 595 [M+H] $^+$.
IM-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.18 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.42 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 4H), 3.15 (t, $J = 11.8$ Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.96 (qd, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 650 [M+H] $^+$.

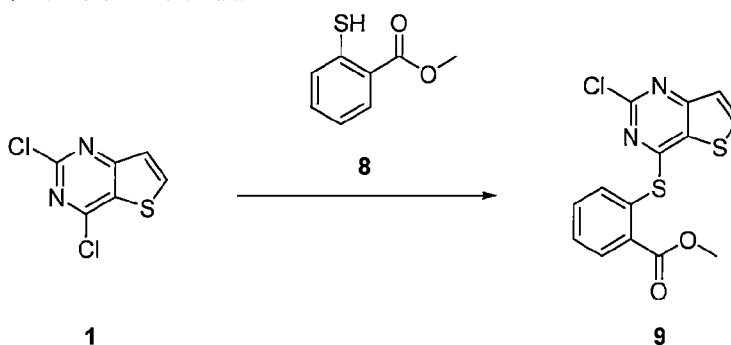
IM-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 ~7.53 (m, 1H), 7.31 ~7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.44 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IM-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform- d) δ 11.66 (s, 1H), 7.97 ~7.89 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.51 (tt, $J = 7.4, 5.6$ Hz, 2H), 7.40 ~7.35 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.79 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.46 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 2H), 3.27 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.40 ~2.25 (m, 2H), 2.06 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實施例4

化合物IN的合成通式



化合物9的製備

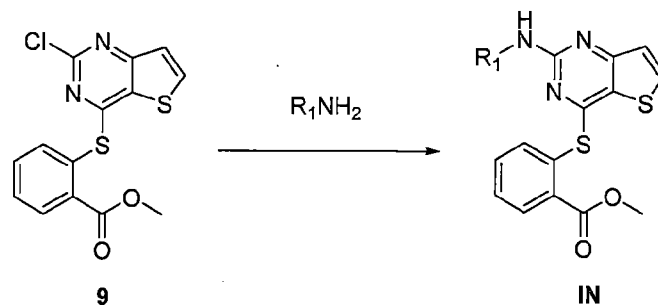


【0203】將化合物1 (500 mg, 2.44 mmol)、化合物8 (0.09 mmol) 溶於 20 mL叔丁醇中，再向該溶液中加入 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (135 mg, 0.17 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (90 mg, 0.06 mmol)，碳酸鉀 (1.01 g, 3.0 mmol)，在氮氣的保護下，將所得反應液置於預熱至 45 °C 的油浴中加熱攪拌，至化合物1反應完全後 (LC-MS和 TLC跟蹤) 停止反應。將體系過濾並用甲醇洗滌，濾液濃縮後經矽膠柱層析 (二氯甲烷/胺甲

醇=5/1) 得化合物9 (黃色固體, 540 mg, 產率為65.7%), 直接用於下一步反應。

MS (ESI) m/z : 337 $[M+H]^+$

化合物 IN 的製備

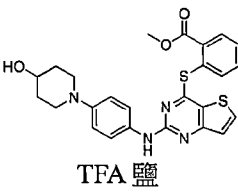
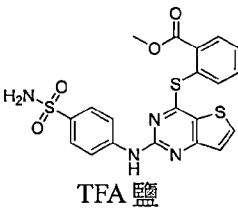
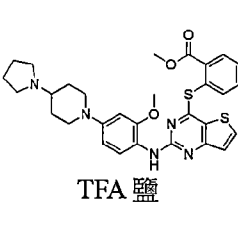
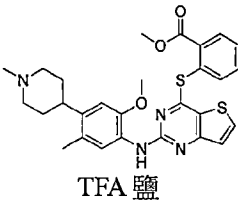


【0204】 將化合物 9 (50 mg, 0.15 mmol)、芳胺 (0.13 mmol) 溶於 1 mL 叔丁醇中, 再向該溶液中加入三氟乙酸 (35 μ L, 0.45 mmol)。所得反應液置於預熱至 110 $^{\circ}$ C 的油浴中加熱攪拌, 至芳胺反應完全 (LC-MS 和 TLC 跟蹤)。停止反應, 濃縮, 經反相製備型 HPLC 純化 (以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇為流動相), 經真空濃縮得化合物 IN。

【0205】 下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

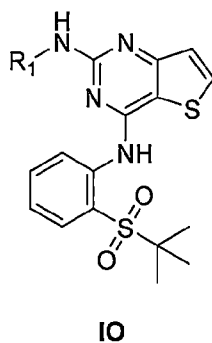
表4. 化合物 IN 結構及表徵

序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
IN-1	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 550 $[M+H]^+$.
IN-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 2H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 605 $[M+H]^+$.
IN-3	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 522 $[M+H]^+$.

IN-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97–7.94 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.66–7.64 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 3.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IN-5	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.85–7.82 (m, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IN-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97–7.95 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77–7.75 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61–3.55 (m, 3H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.13–3.09 (m, 2H), 2.74 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IN-7	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94–7.92 (m, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.15–3.08 (m, 2H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.95–1.85 (m, 4H). MS (ESI) m/z : 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實施例5

化合物IO

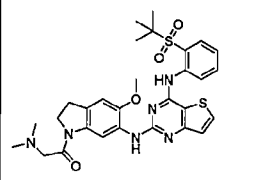
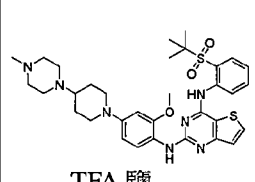
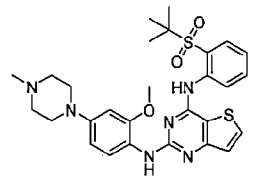
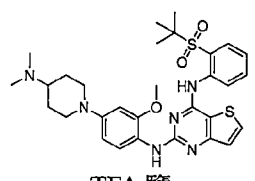


【0206】化合物 IO使用IA類似的方法合成。

【0207】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

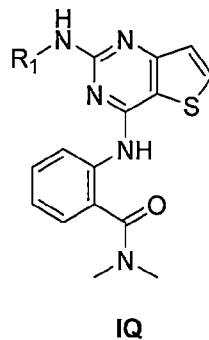
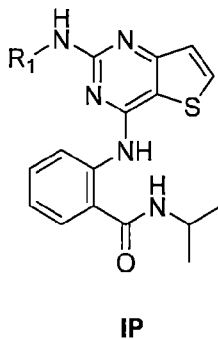
表5. 化合物 IO結構及表徵

序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
----	----	---------------

IO-1		MS (ESI) m/z: 595 [M+H] ⁺ .
IO-2	 TFA 鹽	¹ H NMR (600 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.12 (t, J = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.26 (d, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.98 (qd, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 650 [M+H] ⁺ .
IO-3	 TFA 鹽	¹ H NMR (600 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (d, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 3.16 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 567 [M+H] ⁺ .
IO-4	 TFA 鹽	¹ H NMR (600 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (tt, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.26 (dt, J = 12.6, 2.9 Hz, 2H), 1.96 (qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 595 [M+H] ⁺ .

實施例6

化合物IP、IQ

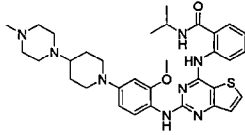
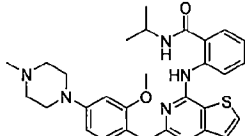
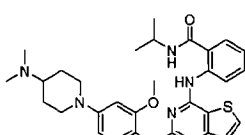
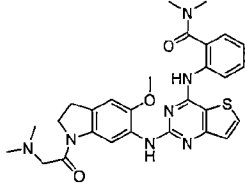


【0208】化合物 IP、IQ 使用 IA 類似的方法合成。

【0209】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

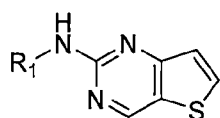
表6. 化合物 IP、IQ 結構及表徵

序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
----	----	---------------

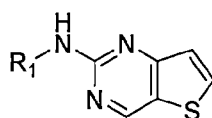
IP-1	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 3.94–3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.13–2.96 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (dt, J = 12.6, 2.9 Hz, 2H), 1.87 (qd, J = 12.1, 4.0 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 615 [M+H] ⁺ .
IP-2	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.40–8.25 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43–7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 4.03–3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73–3.56 (m, 2H), 3.37–3.25 (m, 2H), 3.22–3.08 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 532 [M+H] ⁺ .
IP-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.43–8.26 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 33.6, 7.5 Hz, 3H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 15.0, 3.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (tt, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.89 (td, J = 12.7, 2.3 Hz, 2H), 2.25–2.18 (m, 2H), 1.89 (tt, J = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 560 [M+H] ⁺ .
IQ-1		MS (ESI) m/z: 546 [M+H] ⁺ .

實施例7

化合物IR、IS



IR



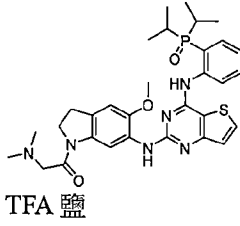
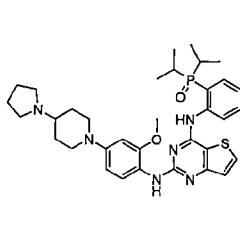
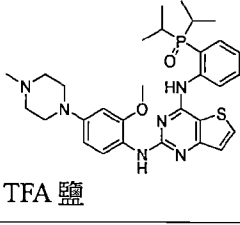
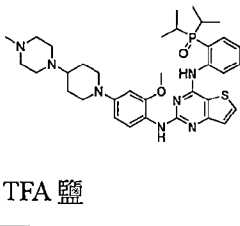
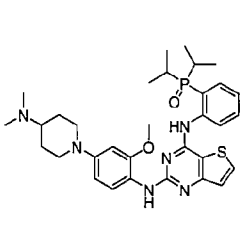
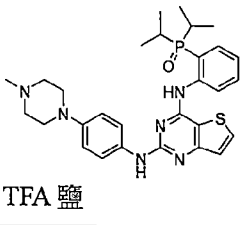
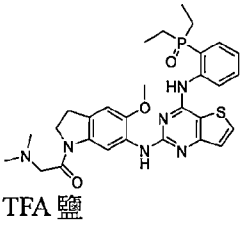
IS

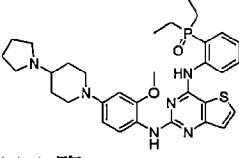
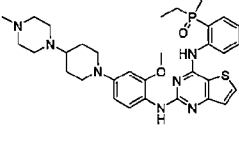
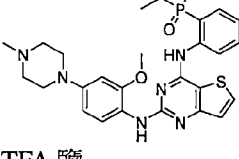
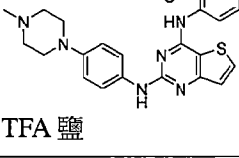
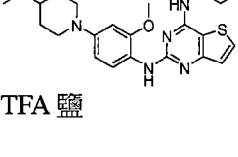
【0210】化合物 IR、IS 使用 IA 類似的方法合成。

【0211】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

表7. 化合物 IR、IS 結構及表徵

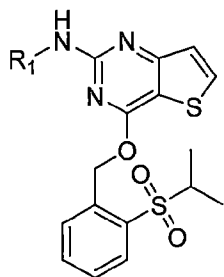
序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
----	----	---------------

IR-1	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 11.4, 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5, 4.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.21–4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.66–2.56 (m, 2H), 1.24 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (dd, $J = 16.5, 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IR-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.79 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (ddt, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 11.6, 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 12.8, 2.1$ Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.25 (tt, $J = 11.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.80 (td, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 2H), 2.57 (dp, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 2H), 2.29–2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 4H), 1.86 (qd, $J = 12.2, 4.1$ Hz, 2H), 1.23 (dd, $J = 15.6, 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (dd, $J = 16.4, 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 633 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IR-3	 <p>TFA 鹽</p>	MS (ESI) m/z : 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IR-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.59–7.50 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.9, 3.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 3.38 (tt, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.14 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.65–2.57 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 2H), 2.01 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.18 (ddd, $J = 70.7, 16.2, 7.1$ Hz, 12H). MS (ESI) m/z : 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IR-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.76 (d, $J = 8.6, 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.48 (ddt, $J = 8.6, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 11.4, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.16–7.12 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70–3.63 (m, 2H), 2.64 (td, $J = 12.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.51 (dp, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.25 (ddt, $J = 11.5, 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.98–1.93 (m, 2H), 1.61 (qd, $J = 12.3, 4.0$ Hz, 2H), 1.20 (dd, $J = 15.6, 7.1$ Hz, 6H), 1.08 (dd, $J = 16.4, 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IR-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.72 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.37–3.27 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.61 (dp, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 2H), 1.18 (ddd, $J = 72.0, 16.2, 7.1$ Hz, 12H). MS (ESI) m/z : 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IS-1	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 13.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.24–2.09 (m, 4H), 1.14 (dt, $J = 17.7, 7.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IS-2	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (dt, $J = 23.9, 6.5$ Hz, 3H), 6.80 – 6.77 (m, 1H), 3.96 (dt, $J = 12.7, 2.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 3.20 (q, $J = 9.5, 9.0$ Hz, 2H), 2.91 (td, $J = 12.8, 2.3$ Hz, 2H), 2.30 (dq, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 6H), 2.05 (dd, $J = 16.1, 9.9$ Hz, 2H), 1.89 (qd, $J = 12.3, 4.1$ Hz, 2H), 1.14 (dt, $J = 17.8, 7.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IS-3	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 12.9, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 8.6, 5.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.24 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 4H), 1.95 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.14 (dt, $J = 17.7, 7.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IS-4	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 12.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (q, $J = 8.9, 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.23 – 2.08 (m, 4H), 1.14 (dt, $J = 17.7, 7.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IS-5	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 12.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.24 – 2.09 (m, 4H), 1.13 (dt, $J = 17.8, 7.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IS-6	 <p>TFA 鹽</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 12.9, 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.98 (dp, $J = 13.0, 2.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.02 (td, $J = 12.8, 12.4, 2.3$ Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.26 (dt, $J = 13.5, 2.7$ Hz, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 4H), 1.96 (qd, $J = 12.3, 4.0$ Hz, 2H), 1.13 (dt, $J = 17.7, 7.6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實施例8

化合物IT

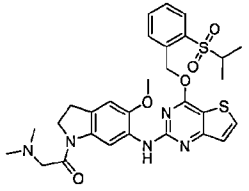
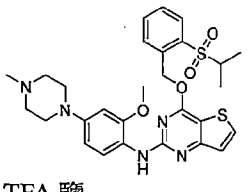
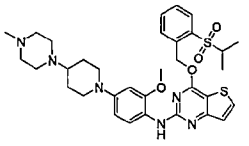
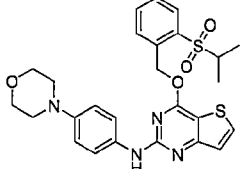
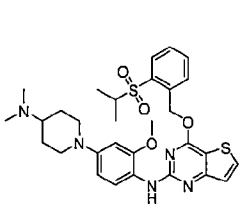
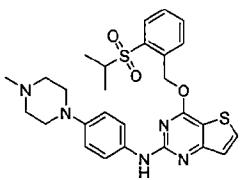


IT

【0212】化合物 IT 使用 IA 類似的方法合成。

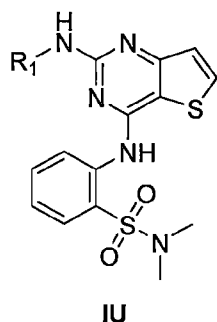
【0213】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

【0214】表8. 化合物 IT 結構及表徵

序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
IT-1	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.53 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IT-2	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.05 (dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.49 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IT-3	 TFA 鹽	MS (ESI) m/z : 651 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IT-4	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 3.56 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IT-5	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dt, $J = 12.9, 3.2$ Hz, 2H), 3.59 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 7H), 1.98 (dt, $J = 12.7, 2.8$ Hz, 2H), 1.64 (qd, $J = 12.3, 4.0$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IT-6	 TFA 鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.02 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.57 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實施例9

化合物IU



【0215】化合物 IU 使用 IA 類似的方法合成。

【0216】下表列出了具體化合物及結構鑒定資料。

【0217】表9. 化合物 IU 結構及表徵

序號	結構	核磁共振氫譜和/或質譜資料
IU-1	<p>TFA 鹽</p>	^1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.69 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IU-2	<p>TFA 鹽</p>	^1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 5H), 3.53 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.14 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.23 (d, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 12.2, 6.2 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 637 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IU-3	<p>TFA 鹽</p>	^1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 3.12 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.68 (s, 6H). MS (ESI) m/z : 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

試驗例

生物活性測試：

化合物對激酶穩轉細胞系的生長抑制活性

【0218】化合物對激酶 ALK 的活性通過其抑制激酶穩轉細胞系 EML4-ALK-BaF3，EML4-ALK(L1196M)-BaF3，NPM-ALK-BaF3，和野生

型 BaF3 的生長進行評價 (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 2006, 103, 3153-8.)。激酶穩轉的細胞系 EML4-ALK-BaF3, EML4-ALK(L1196M)-BaF3 和 NPM-ALK-BaF3 的生長依賴其激酶活性, 化合物若能抑制激酶 ALK 自身活性或 ALK 訊號通路的活性就能抑制其穩轉 BaF3 細胞的生長。而野生型 BaF3 的細胞生長不依賴 ALK 和 ALK 訊號通路的活性, 測定化合物對野生型 BaF3 細胞的生長的影響可以評價其廣譜毒性。因此化合物對野生型 BaF3 和激酶穩轉的 EML4-ALK-BaF3, EML4-ALK(L1196M)-BaF3, NPM-ALK-BaF3 間 IC₅₀ 的比值越大表明具有更好的靶向性。

【0219】 具體試驗方法如下：

1) 培養基：DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) 或 RPMI1640 (含 10% 胎牛血清, 100 µg/mL 氨苄青黴素, 100 µg/mL 鏈黴素)。

2) 試劑：MTS 反應液 (含 2 mg/mL 的 MTS [3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑, 內鹽](3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt); 100 µg/mL 的 PES (phenazine methosulfate))。

3) 化合物測試：將激酶穩轉的細胞 (EML4-ALK-BaF3, 或 EML4-ALK(L1196M)-BaF3 或 NPM-ALK-BaF3) (2×10^4 個/孔) 接入 96-孔培養板, 細胞液體積為 90 µL, 然後加入各梯度濃度化合物 10 µL (最高濃度為 10 µM, 依次按 1/3 逐級稀釋, 共設置 8 個濃度點, 體系中含 0.1% DMSO (二甲基亞砷))。混勻化合物的細胞板置於細胞培養箱中 (37 °C; 5% CO₂) 培養 48 h, 再加入 20 µL 的 MTS 反應液, 混勻後置於細胞培養箱中 (37 °C; 5% CO₂) 孵育 1-4 hr; 採用酶標儀 (VARIOSKAN FLASH, Thermo) 測量 490 nm 波長下的 OD 值。每組實驗設置三個平行, 以終濃度為 0.1% DMSO 為陰

性對照，以不含細胞及化合物的培養基為空白對照。細胞生長抑制率由如下公式計算：

$$\text{細胞抑制率}\% = 1 - (\text{OD實驗組} - \text{OD空白組}) / (\text{OD陰性組} - \text{OD空白組}) \\ * 100\%$$

4) IC₅₀值計算：根據測量的細胞生長抑制率利用GradPad Prism 5軟體計算化合物作用於細胞生長的半抑制濃度。

【0220】表 10. 化合物 I 系列對激酶穩轉細胞系的生長抑制活性

化合物編號	NPM-ALK	EML4-ALK	EML4-ALK L1196M
IA-1	87.60%	94.91%	99.02%
IA-2	87.64%	98.91%	99.84%
IA-3	92.74%	99.76%	>99%
IA-4	86.01%	99.57%	98.09%
IA-5	90.94%	ND	ND
IB-1	96.70%	87.30%	83.47%
IB-2	94.40%	82.88%	81.71%
IB-3	94.23%	ND	ND
IB-4	95.97%	ND	ND
IB-5	88.89%	ND	ND
IB-6	93.25%	ND	ND
IB-7	92.75%	ND	ND
IB-8	83.67%	ND	ND
IB-9	88.45%	ND	ND
IB-10	80.02%	ND	ND
IB-11	60.90%	ND	ND
IB-12	55.87%	ND	ND
IB-13	90.34%	ND	ND
IB-14	48.05%	ND	ND
IB-15	83.28%	ND	ND
IB-16	77.49%	ND	ND
IB-17	85.95%	ND	ND
IB-18	66.06%	ND	ND
IB-19	84.89%	ND	ND
IB-20	65.96%	ND	ND
IB-21	72.14%	ND	ND
IB-22	87.35%	ND	ND
IB-23	96.71%	ND	ND
IB-24	97.41%	ND	ND

修正之日期：110年4月30日

IB-25	61.42%	ND	ND
IB-26	97.28%	ND	ND
IB-27	ND	ND	ND
IB-28	96.55%	ND	ND
IB-29	97.53%	ND	ND
IB-30	ND	ND	ND
IB-31	ND	98.13%	97.34%
IB-32	ND	95.03%	96.34%
IB-33	ND	98.33%	98.19%
IB-34	ND	ND	ND
IB-35	ND	96.77%	96.56%
IC-1	82.36%	ND	ND
IC-2	54.98%	ND	ND
IC-3	46.54%	ND	ND
IC-4	53.21%	ND	ND
ID-1	73.44%	ND	ND
ID-2	44.70%	ND	ND
ID-3	83.62%	92.94%	93.96%
ID-4	90.69%	98.45%	99.40%
ID-5	93.89%	>99%	>99%
ID-6	-24.08%	99.88%	100.75%
IE-1	69.50%	96.95%	100.10%
IE-2	50.46%	98.18%	97.77%
IE-3	85.47%	96.71%	99.06%
IE-4	93.60%	96.73%	97.75%
IE-5	87.58%	98.98%	99.45%
IE-6	0.00%	98.46%	98.86%
IE-7	86.09%	98.83%	99.80%
IE-8	84.16%	97.96%	99.46%
IF-1	6.16%	>99%	99.15%
IF-2	2.77%	3.41%	13.02%
IF-3	12.03%	87.14%	81.18%
IG-1	22.16%	ND	ND
IG-2	17.41%	ND	ND
IG-3	21.60%	ND	ND
IG-4	87.62%	97.81%	97.53%
IG-5	10.90%	>99%	>99%
IG-6	3.07%	ND	ND
IH-1	12.73%	ND	ND
IH-2	85.14%	ND	ND
IH-3	79.24%	ND	ND
IH-4	26.67%	ND	ND
IH-5	84.15%	98.00%	96.03%

修正之日期：110年4月30日

IH-6	84.52%	97.79%	97.60%
IH-7	15.13%	ND	ND
II-1	46.34%	ND	ND
II-2	28.08%	ND	ND
II-3	84.13%	ND	ND
II-4	46.65%	ND	ND
II-5	31.55%	ND	ND
II-6	36.87%	92.94%	93.96%
II-7	79.49%	98.45%	99.40%
II-8	86.63%	>99%	>99%
II-9	89.95%	99.88%	>99%
IJ-1	87.09%	>99%	>99%
IJ-2	87.74%	99.30%	99.78%
IJ-3	84.77%	99.93%	>99%
IJ-4	88.85%	>99%	>99%
IJ-6	81.90%	>99%	>99%
IK-1	86.74%	>99%	>99%
IK-2	82.80%	99.99%	>99%
IK-3	82.53%	>99%	>99%
IK-4	77.36%	99.28%	99.95%
IK-5	85.47%	99.64%	100.40%
IK-6	90.17%	99.31%	100.37%
IL-1	73.70%	ND	ND
IL-2	54.80%	ND	ND
IL-3	56.77%	ND	ND
IL-4	45.79%	ND	ND
IM-1	94.18%	ND	ND
IM-2	20.59%	ND	ND
IM-3	52.52%	ND	ND
IM-4	53.12%	ND	ND
IN-1	17.66%	99.99%	98.86%
IN-2	16.21%	99.24%	98.76%
IN-3	12.26%	98.77%	98.28%
IN-4	7.09%	98.26%	98.44%
IN-5	6.73%	30.88%	46.70%
IN-6	46.71%	98.43%	97.84%
IN-7	70.02%	>99%	>99%
Crizotinib	96.54%	98.47%	85.88%

化合物編號	NPM-ALK	EML4-ALK	EML4-ALK L1196M
IO-1	ND	97.09%	96.58%
IO-2	ND	96.03%	98.13%

修正之日期：110年4月30日

IO-3	ND	98.68%	97.65%
IO-4	ND	96.97%	97.86%
IP-1	ND	97.43%	97.42%
IP-2	ND	97.29%	97.48%
IP-3	ND	99.09%	98.26%
IQ-1	ND	96.91%	94.32%
IR-1	ND	97.50%	97.63%
IR-2	ND	96.34%	93.30%
IR-3	ND	99.24%	98.46%
IR-4	ND	98.42%	97.88%
IR-5	ND	98.28%	97.84%
IR-6	ND	98.29%	97.84%
IS-1	ND	98.74%	98.38%
IS-2	ND	98.19%	97.72%
IS-3	ND	101.14%	100.43%
IS-4	ND	102.67%	100.85%
IS-5	ND	102.85%	100.86%
IS-6	ND	99.55%	98.48%
IT-1	ND	99.75%	99.20%
IT-2	ND	ND	ND
IT-3	ND	87.79%	78.32%
IT-4	ND	100.27%	99.71%
IT-5	ND	100.97%	99.92%
IT-6	ND	ND	ND
IU-1	ND	ND	ND
IU-2	ND	ND	ND
IU-3	ND	ND	ND
Crizotinib	96.54%	98.47%	85.88%

*數值代表在化合物濃度為3.3 μM 下對細胞的生長抑制率，Crizotinib（克唑替尼）做為陽性對照，ND指未測定。

表 11. 化合物 IB-1對其它ALK點突變穩轉的BaF3細胞的生長抑制活性
(IC_{50}/nM)

Cmpd ID	EML4-ALK-I 1171T	EML4-ALK- -G1202R	EML4-ALK- S1206Y	EML4-ALK- -G1269A	EML4-ALK- L1196M
IB-1	<4	10	<4	<4	<4

Crizotinib*	216	704	46	319	565
-------------	-----	-----	----	-----	-----

化合物對腫瘤細胞的生長抑制活性

【0221】若測試的腫瘤細胞為懸浮細胞，參照上述（1）的方法進行測定。

【0222】若測試的腫瘤細胞為貼壁細胞，以1000-10000細胞/孔加入96-孔培養板中，孵育至貼壁後加化合物。其它參照上述（1）的方法進行。

【0223】化合物 IB-1對激酶 ALK陽性的肺癌細胞株 H3122和漸變性大細胞淋巴瘤Karpas-299均有很好的抑制活性。由以上活性資料可以看出，對於活性較好的化合物均具有較好的靶向選擇性。

表 12. 化合物 IB-1對腫瘤細胞和BaF3細胞的生長抑制活性

Cmpd ID	H3122(IC ₅₀ /nM)	Karpas-299(IC ₅₀ /nM)	BaF3 (IC ₅₀ /nM)
IB-1	15	<4	1601
Crizotinib *	185	61	1327

*Crizotinib（克唑替尼）做為陽性對照，ND指未測定。

體內藥效評價

1. 化合物IB-1在EML4-ALK（G1202R）-Ba/F3裸鼠異種移植瘤模型中顯著抑制腫瘤生長（第1圖）

【0224】本次試驗動物選用BALB/c(nu/nu)裸鼠，雌雄各半，4-6週齡，體重約18±2g，SPF級環境飼養，嚴格無菌操作。實驗動物提前1週適應實驗環境，自由取食飲水，保持12 h 晝夜節律。

【0225】實驗所用EML4-ALK(G1202R)-Ba/F3細胞選用PRMI-1640培養液加入10%胎牛血清培養，細胞放置於37 °C，5% CO₂培養箱環境。

【0226】細胞接種法建立腫瘤裸鼠皮下移植模型：過濾收集對數生長期細胞，離心後用PBS清洗，用PRMI-1640培養液重懸為單細胞懸液，按每只裸鼠1×10⁶/200 μL細胞量。用1 mL注射器(4.5號針頭)在裸鼠右前腋附近皮下注

射細胞懸液。當荷瘤小鼠腫瘤長到可測量大小時開始每日測量計算瘤體積，在腫瘤體積達到 150 mm^3 左右時隨機將小鼠進行分組，每組8只，共三組，分組當日開始給藥。給藥組分為IB-1 60 mg/kg（1次/天），40 mg/kg（2次/天，bid），口服給藥，連續給藥10天，陰性對照組給等量溶劑。試驗期間每天測定動物體重和腫瘤大小，每日觀察記錄小鼠狀態，最後一次給藥6 h 後用5%的水合氯醛麻醉處死小鼠，取腫瘤，稱重並拍照記錄。腫瘤體積（Tumor Volume, TV）的計算公式為： $TV = 1/2 \times a \times b^2$ ，其中a,b分別表示腫瘤長徑和短徑。

【0227】如第1圖所示，化合物IB-1在EML4-ALK（G1202R）-Ba/F3裸鼠異種移植瘤模型中顯著抑制腫瘤生長。A）化合物IB-1分別在60 mg/kg（1次/天）、40 mg/kg（2次/天，bid）劑量，口服給藥，連續給藥10天，腫瘤生長均被顯著抑制；B）在給藥程序中，給藥組小鼠體重均未出現明顯變化，表明對小鼠對藥物有較好的耐受，IB-1無明顯毒副作用。

2. 化合物IB-1在H3122腫瘤細胞裸鼠異種移植瘤模型中顯著抑制腫瘤生長（第2圖）

【0228】本次試驗動物選用BALB/c(nu/nu)裸鼠，雌雄各半，4~6週齡，體重約 $18 \pm 2\text{ g}$ ，SPF級環境飼養，嚴格無菌操作。實驗動物提前1週適應實驗環境，自由取食飲水，保持12 h 晝夜節律。

【0229】實驗所用NCI-H3122細胞選用PRMI-1640培養液加入10%胎牛血清培養，細胞放置於 $37\text{ }^\circ\text{C}$ ，5% CO_2 培養箱環境。

【0230】細胞接種法建立腫瘤裸鼠皮下移植模型：過濾收集對數生長期細胞，離心後用PBS清洗，用PRMI-1640培養液重懸為單細胞懸液，按每只裸鼠 $5 \times 10^6 / 200\text{ }\mu\text{L}$ 細胞量。用1 mL注射器(4.5號針頭)在裸鼠右前腋附近皮下注射細胞懸液。當荷瘤小鼠腫瘤長到可測量大小時開始每日測量計算瘤體

積，在腫瘤體積達到 150 mm^3 左右時隨機將小鼠進行分組，每組5只，共四組，分組當日開始給藥。給藥組分為IB-1 30 mg/kg（1次/天），50 mg/kg（1次/天），陽性對照組給Crizotinib 50 mg/kg（1次/天），陰性對照組給等量溶劑，連續給藥18天。試驗期間隔天測定動物體重和腫瘤大小，每日觀察記錄小鼠狀態，最後一次給藥6 h 後用5%的水合氯醛麻醉處死小鼠，取腫瘤，稱重並拍照記錄。腫瘤體積（Tumor Volume, TV）的計算公式為： $TV = 1/2 \times a \times b^2$ ，其中a,b分別表示腫瘤長徑和短徑。

【0231】如第2圖所示，化合物IB-1在非小細胞肺癌H3122細胞裸鼠異種移植瘤模型中顯著抑制腫瘤生長。A) 化合物IB-1分別在30 mg/kg（1次/天）、50 mg/kg（1次/天）劑量，口服給藥，連續給藥18天，腫瘤生長均被顯著抑制；B) 在給藥程序中，給藥組小鼠體重均未出現明顯變化，表明對小鼠對藥物有較好的耐受，IB-1無明顯毒副作用。

【0232】以上所述的僅是本發明的一些實施方式。對於本領域的普通技術人員來說，在不脫離本發明創造構思的前提下，還可以做出若干變形和改進，這些都屬於本發明的保護範圍。

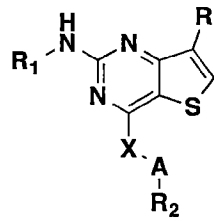
【符號說明】

【0233】

Crizotinib：克唑替尼

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種以下通式I的化合物：

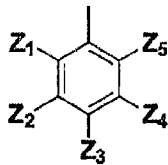


式I

其中，

R'為氫，氯或溴；

R₁選自：



1) Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，氟，

(2) C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，

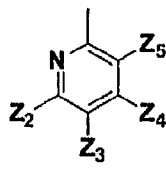
(3) 吡啶-2-基甲氧基，

(4) 4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-羥基哌啶基，嗎啉基，4-甲基哌啶基，

(5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，

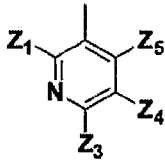
(6) 氨基磺醯基，4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，

(7) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成含氮的取代或未取代的五元環或六元環；含氮的取代或未取代的五元環或六元環指的是5-或6-元飽和或部分不飽和碳環，其中一或複數碳原子被雜原子氮替代；取代基可以選自與Z₁相同的上述取代基，



2) Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自嗎啉基，4-甲基哌啶基，

4-羥基哌啶基；

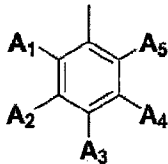


3) 其中 Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自嗎啉基，4-經基吡啶基；

A為直接鍵或亞甲基；

X為NH，S或O；

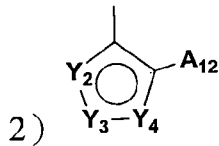
R_2 選自：



1) 其中 A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 中， A_1, A_2, A_4 或 A_5 選自以下，其

餘為氫：

異丙亞磺醯基，甲磺醯基，異丙基磺醯基，叔丁磺醯基，二甲氨基磺醯基，甲磺醯氨基，甲氨基羰基，二甲氨基羰基，異丙氨基羰基，二甲基次磷醯基，二乙基次磷醯基，二異丙基次磷醯基，



2)

其中 A_{12} 選自異丙基磺醯基；

Y_2, Y_3, Y_4 選自以下組合：

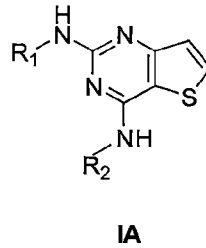
Y_2 為C， Y_3 為N- A_{13} ， Y_4 為N；

其中 A_{13} 為氫，C1-C6烷基；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽，

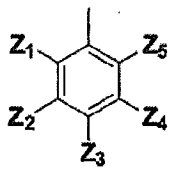
其中，該藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，其中，該無機酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽和碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽，該有機酸鹽為甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮戊二酸鹽、三氟乙酸鹽、 α -甘油磷酸鹽、烷基磺酸鹽或芳基磺酸鹽。

【第2項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IA：



其中

R1選自：

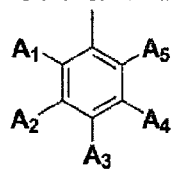


，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，
- (3) 甲氧基，
- (4) N-甲基-4-哌啶基，
- (5) 4-甲基哌啶基，
- (6) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，
- (7) 4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，或

(8) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成

或

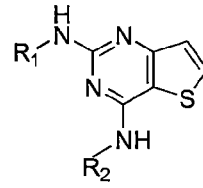


R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲磺醯基；A₂，

A₃，A₄都為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

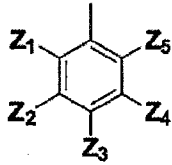
【第3項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IB：



IB

其中，

R1選自：



1) Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自獨立地選自：

(1) 氫，

(2) 甲基，

(3) 甲氧基、乙氧基、異丙氧基，

(4) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫

吡咯-1-基)哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基，

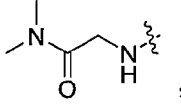
(5) 4-甲基哌啶基，4-叔丁氧羰基哌啶基，

(6) 嗎啶基，

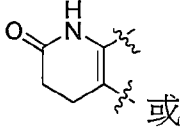
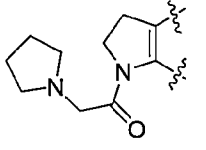
(7) 4-羥基哌啶-1-基磺醯基，4-甲基哌啶-1-基磺醯基，

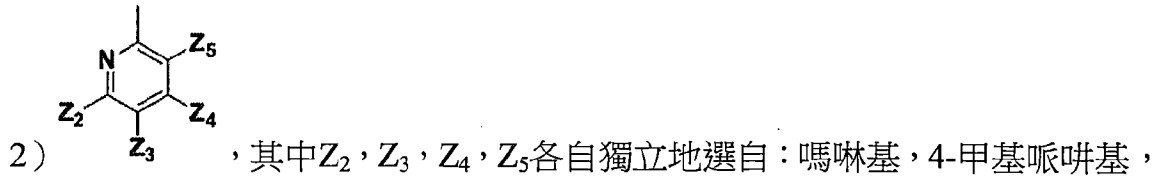
(8) 4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-1-基羰基，4-甲基哌啶-1-基羰基，

(9) 吡啶-2-基甲氧基，

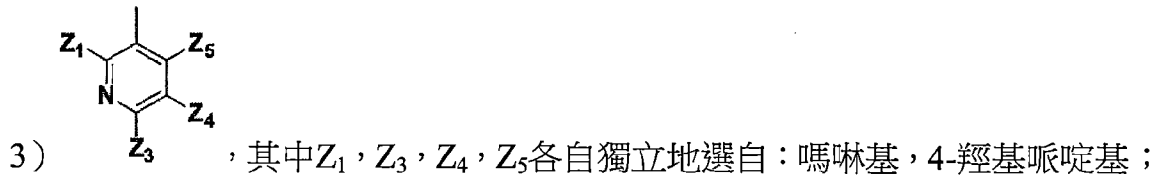
(10) 2-二甲氨基乙醯氨基，

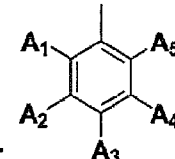
(11) -F，

(12) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成 或 



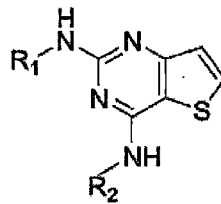
4-羥基哌啶基；



R₂選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為異丙基磺醯基；A₂，A₃，A₄都為氫；

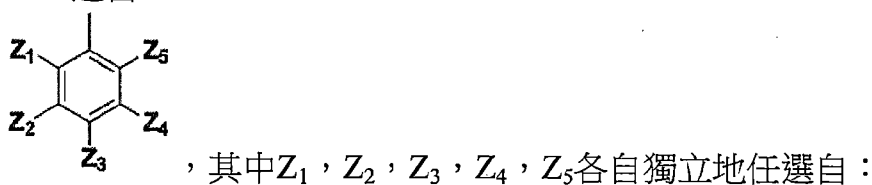
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第4項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IO：



IO

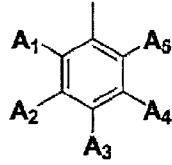
R₁選自：



- (1) 氫，
- (2) C₁-C₆烷氧基
- (3) 4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基，

修正之日期：110年7月26日

(4) Z_2 與 Z_3 可以形成含氮的取代或未取代的五元環

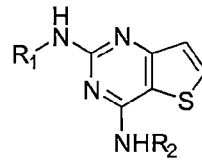


R2選自：，其中 A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為叔丁磺醯基； A_2 ，

A_3 ， A_4 都為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

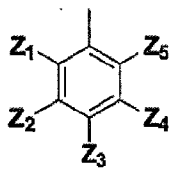
【第5項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IC：



IC

其中，

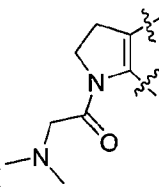
R1選自：



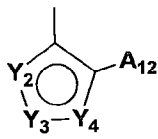
，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，
- (5) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或

(6) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成



R2選自：

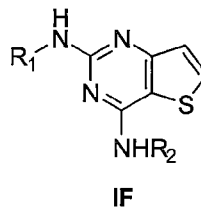


其中A₁₂選自異丙基磺醯基；

Y₂, Y₃, Y₄為以下組合：Y₂為C，Y₃為N-A₁₃，Y₄為N，其中A₁₃為甲基；

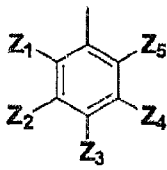
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第6項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IF：



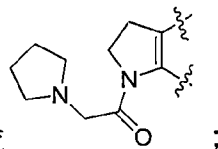
其中，

R1選自：

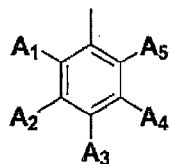


，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-甲基哌啶基，
- (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，或



- (5) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成

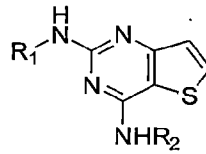


R2選自：，其中，A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲氨基羰基；

且A₂和A₄二者之一為氫，另一為氟；A₃為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

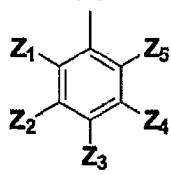
【第7項】如申請專利範圍第1項的化合物IG，其為以下式IG：



IG

其中，

R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

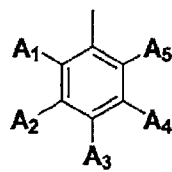
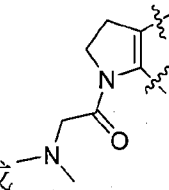
(1) 氫，

(2) 甲基，甲氧基，

(3) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基；

(4) 氨基磺醯基，或

(5) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成

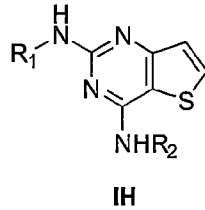


R2選自：，其中A₂和A₄二者之一為氫，另一為甲磺醯氨基；A₁，

A₃，A₅都為氫；

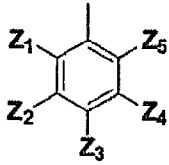
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第8項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IH：



其中，

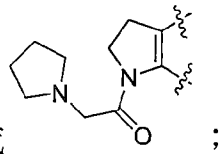
R1選自：



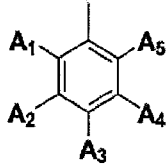
，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，
- (5) 氨基磺醯基，或

(6) Z₂與Z₃或Z₃與Z₄形成



R2選自：

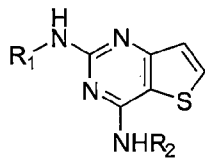


，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲磺醯氨基；A₂，

A₃，A₄都為氫；

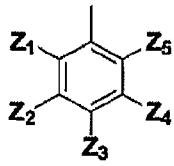
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第9項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式II：



II

其中，R1選自：

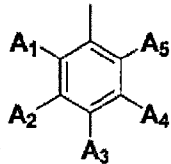


，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基、乙氧基、異丙氧基；
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，

4-羥基哌啶基；

- (4) 4-甲基哌啶基；

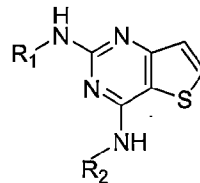


R2選自 ，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲氨基羰基；A₂，A₃，

A₄都為氫；

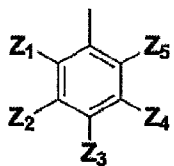
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第10項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IPQ：



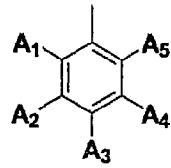
IPQ

R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地任選自：

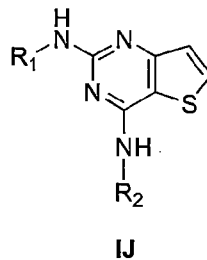
- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基；



R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為異丙氨基羰基或二甲氨基羰基；A₂，A₃，A₄都為氫；

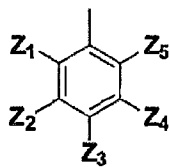
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第11項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IJ：



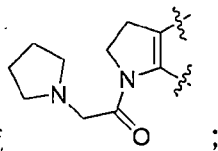
其中，

R1選自：

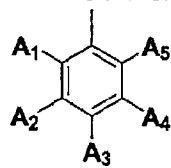


，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，
- (3) N-甲基-4-哌啶基，4-N, N-二甲基氨基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，或



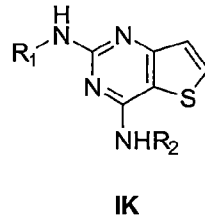
- (5) Z₂與 Z₃或Z₃與Z₄形成



R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為異丙亞磺醯基；A₂，A₃，A₄都為氫；

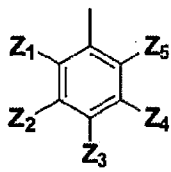
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第12項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IK：



其中，

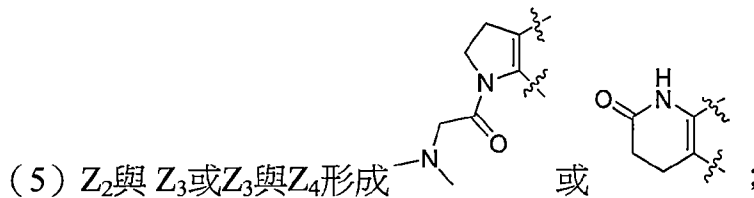
R1選自：



，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，
- (3) 4-甲基哌啶基，
- (4) N-甲基-4-哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，

4-N,N-二甲基氨基哌啶基，或

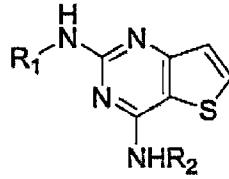


R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為二甲基次膦醯基；

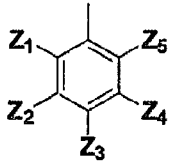
A₂，A₃，A₄都為氫；

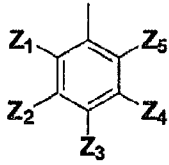
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第13項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IRS：

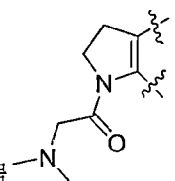


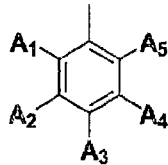
IRS

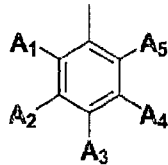


R1選自 ，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地任選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-二甲氨基-哌啶基；

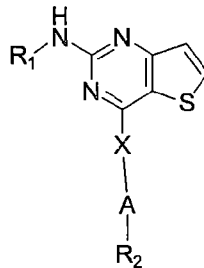
(4) Z₂與 Z₃可以形成含氮的取代或未取代的五元環 ；



R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為二異丙基次磷醯基或二乙基次磷醯基；A₂，A₃，A₄都為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

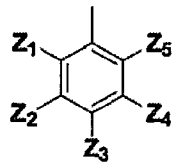
【第14項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式II：



II

其中，A為亞甲基；X為NH；

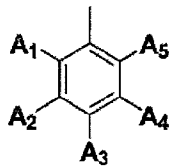
R1選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，或

- (5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成 ；

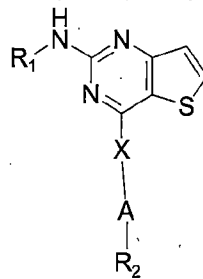


R2選自： A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為甲磺醯基； A_2 ， A_3 ，

A_4 都為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

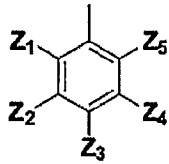
【第15項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IM：



IM

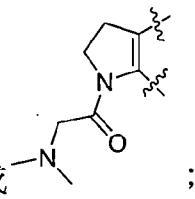
其中，A為亞甲基；X為NH；

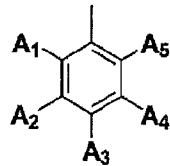
R1選自：

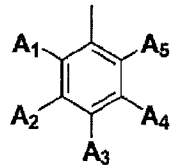


，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲氧基，
- (3) 4-經基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，
- (4) 4-甲基哌啶基，或

- (5) Z_2 與 Z_3 或 Z_3 與 Z_4 形成  ；

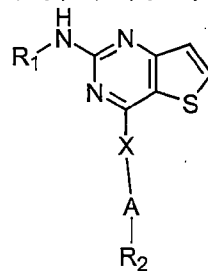


R_2 選自：  ，其中 A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為異丙基磺醯基； A_2 ，

A_3 ， A_4 都為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

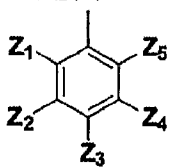
【第16項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IT：



IT

其中A為亞甲基；X為O；

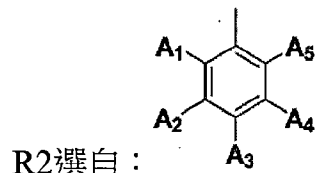
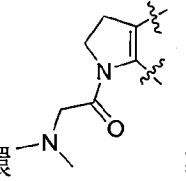
R_1 選自：



，其中 Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自獨立地任選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-甲基哌啶基，4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，嗎啉基，4-二甲氨基-哌啶基，

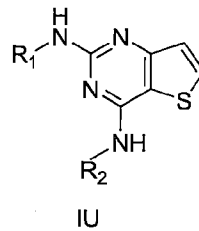
(4) Z₂與 Z₃可以形成含氮的取代或未取代的五元環



R₂選自：A₁和A₅二者之一為氫，另一為異丙基磺醯基；A₂，A₃，A₄都為氫；

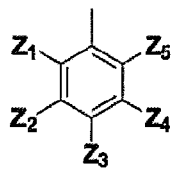
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第17項】如申請專利範圍第1項的化合物，其為以下式IU：



其中，

R₁選自：

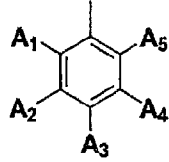
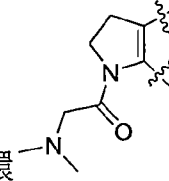


，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地任選自：

- (1) 氫，
- (2) C1-C6烷氧基，
- (3) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-甲基哌啶基，

修正之日期：110年7月26日

(4) Z_2 與 Z_3 可以形成含氮的取代或未取代的五元環



R2選自： ，其中 A_1 和 A_5 二者之一為氫，另一為二甲氨基磺醯基；

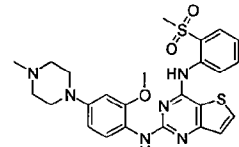
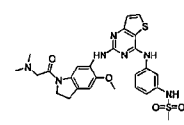
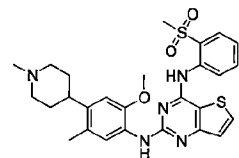
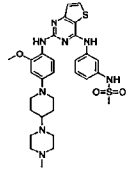
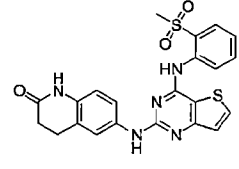
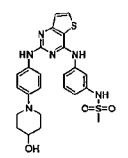
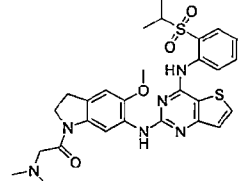
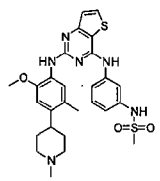
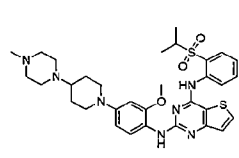
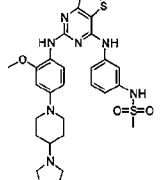
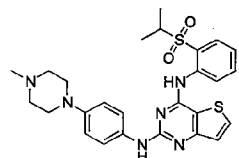
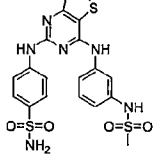
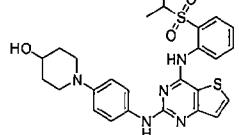
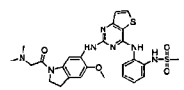
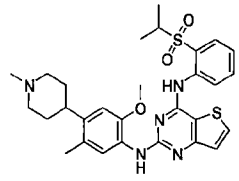
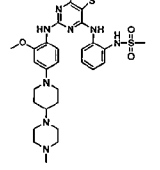
A_2 ， A_3 ， A_4 都為氫；

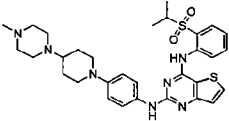
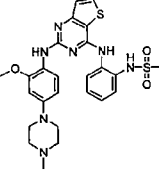
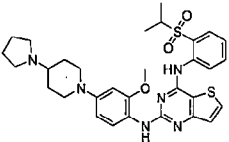
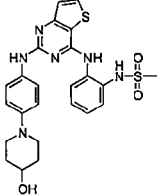
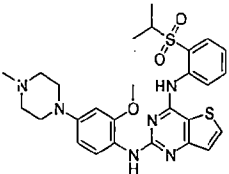
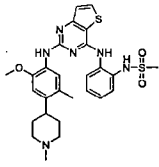
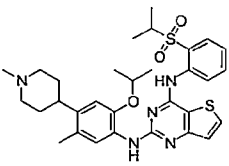
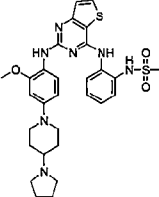
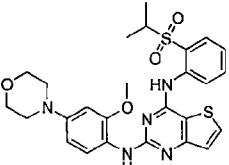
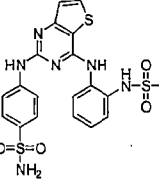
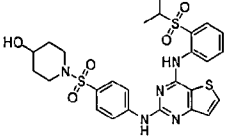
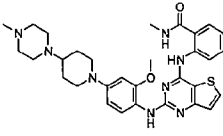
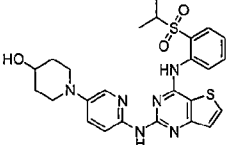
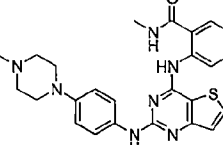
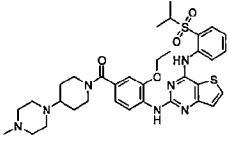
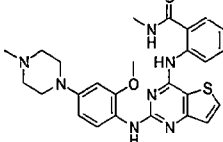
或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

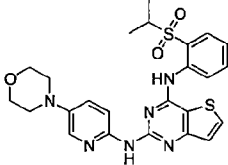
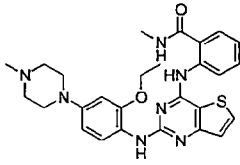
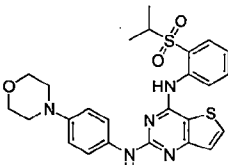
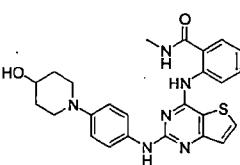
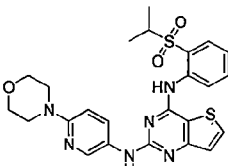
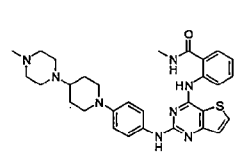
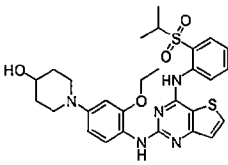
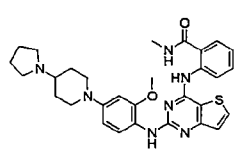
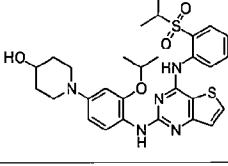
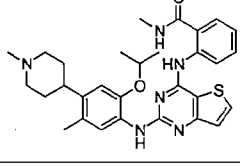
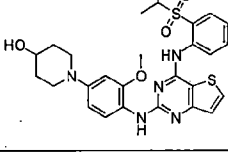
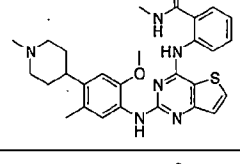
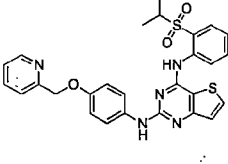
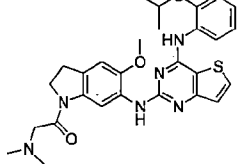
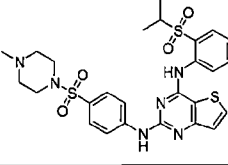
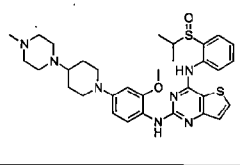
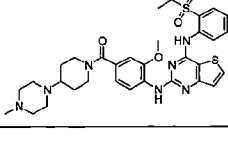
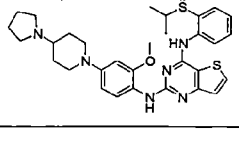
【第18項】如申請專利範圍第3項至第17項中任一項的化合物，其中，該藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，其中，該無機酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽和碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽，該有機酸鹽為甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮戊二酸鹽、三氟乙酸鹽、 α -甘油磷酸鹽、烷基磺酸鹽或芳基磺酸鹽。

【第19項】如申請專利範圍第1項至第17項任一項所述的化合物，選自以下：

序號	結構	序號	結構
IA-1		IF-1	
IA-2		IF-2	
IA-3		IF-3	

IA-4		IG-1	
IA-5		IG-2	
IA-6		IG-3	
IB-1		IG-4	
IB-2		IG-5	
IB-3		IG-6	
IB-4		IH-1	
IB-5		IH-2	

<p>IB-6</p>		<p>IH-3</p>	
<p>IB-7</p>		<p>IH-4</p>	
<p>IB-8</p>		<p>IH-5</p>	
<p>IB-9</p>		<p>IH-6</p>	
<p>IB-10</p>		<p>IH-7</p>	
<p>IB-11</p>		<p>II-1</p>	
<p>IB-12</p>		<p>II-2</p>	
<p>IB-13</p>		<p>II-3</p>	

IB-14		II-4	
IB-15		II-5	
IB-16		II-6	
IB-17		II-7	
IB-18		II-8	
IB-19		II-9	
IB-20		II-1	
IB-21		II-2	
IB-22		II-3	

IB-23		IJ-4	
IB-24		IJ-5	
IB-25		IJ-6	
IB-26		IK-1	
IB-28		IK-2	
IB-29		IK-3	
IB-30		IK-4	
IC-1		IK-5	
IC-2		IK-6	

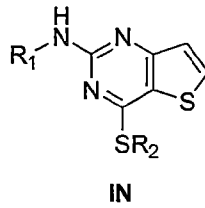
IC-3		IK-7	
IC-4		IL-1	
IL-3		IL-2	
IL-4		IM-1	
IM-3		IM-2	
IM-4		IB-31	
IB-32		IB-33	
IB-34		IB-35	

IO-1		IO-2	
IO-3		IO-4	
IP-1		IP-2	
IP-3		IQ-1	
IR-1		IR-2	
IR-3		IR-4	
IR-5		IR-6	
IS-1		IS-2	

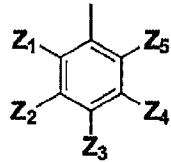
IS-3		IS-4	
IS-5		IS-6	
IT-1		IT-2	
IT-3		IT-4	
IT-5		IT-6	
IU-1		IU-2	
IU-3			

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第20項】一種以下通式IN的化合物：

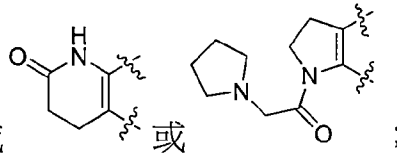


其中，

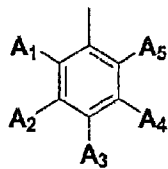


R1選自：，其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，Z₅各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，甲氧基，
- (3) 4-羥基哌啶基，4-甲基哌啶基，N-甲基-4-哌啶基，
- (4) 4-(4-甲基哌啶基)哌啶基，4-(四氫吡咯-1-基)哌啶基，氨基磺鹽基，或



- (5) Z₂與 Z₃或Z₃與Z₄形成



R2選自：，其中A₁和A₅二者之一為氫，另一為甲氧羰基；A₂，A₃，

A₄都為氫；

或上述化合物的立體異構體或其藥學上可接受的鹽。

【第21項】如申請專利範圍第20項中的化合物，其中，該藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，其中，該無機酸鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽和碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽，該有機酸鹽為甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、α-酮戊二酸鹽、三氟乙酸鹽、α-甘油磷酸鹽、烷基磺酸鹽或芳基磺酸鹽。

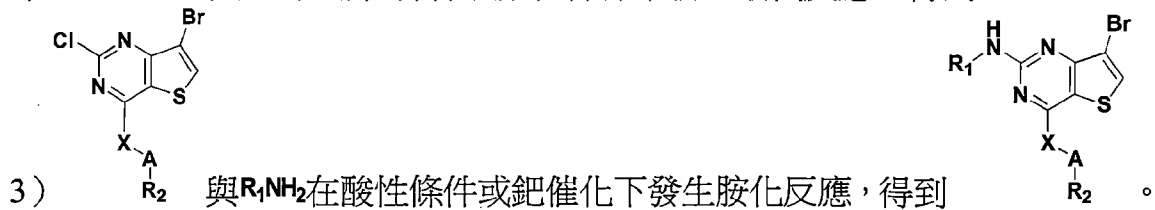
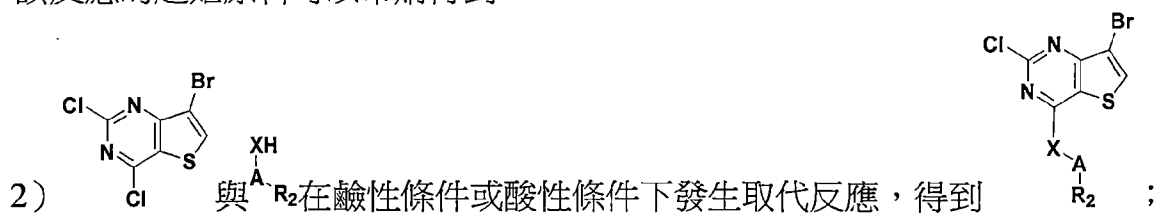
【第22項】如申請專利範圍第20項所述的化合物，選自以下：

序號	結構	序號	結構
IN-1		IN-4	
IN-2		IN-5	
IN-3		IN-6	
IN-7			

【第23項】一種製備申請專利範圍第1項至第19項任一項所述的化合物的方法，其中R'為溴，該方法包括下面步驟：



該反應的起始原料可以市購得到；

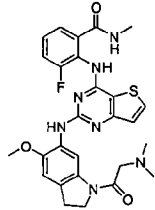
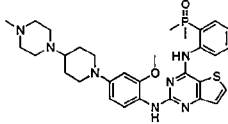
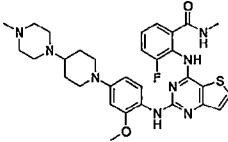
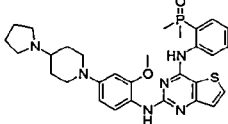
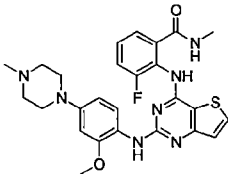
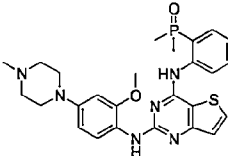
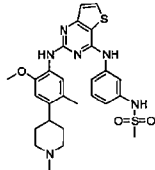
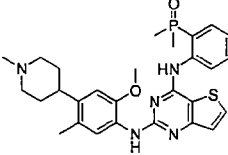
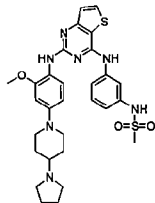
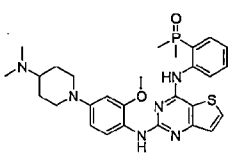
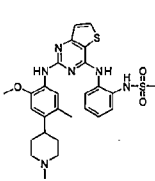
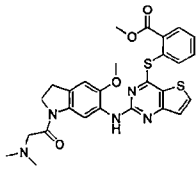
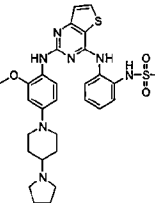
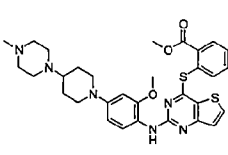
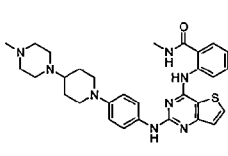
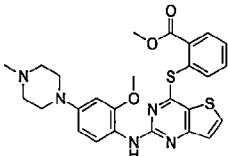


【第24項】一種藥物組合物，其包含申請專利範圍第1項至第17項和第19項中任一項的化合物或其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或者包含申請專利範圍第18項的化合物以及任選的藥學上可以接受的賦形劑。

【第25項】一種化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於以下的藥物中的用途：預防或治療與生物體內漸變性淋巴瘤酶相關的伴隨細胞異常增殖、形態變化以及運動功能亢進等的疾病，預防或治療與血管新生或癌轉移相關的疾病，

化合物如以下所示：

序號	結構	序號	結構
IA-1		IJ-1	
IA-2		IJ-2	
IA-3		IJ-3	
IA-4		IJ-4	
IB-1		IJ-6	
IB-2		IK-1	

IF-1		IK-2	
IF-2		IK-3	
IF-3		IK-4	
IG-4		IK-5	
IG-5		IK-6	
IH-5		IN-1	
IH-6		IN-2	
II-6		IN-3	

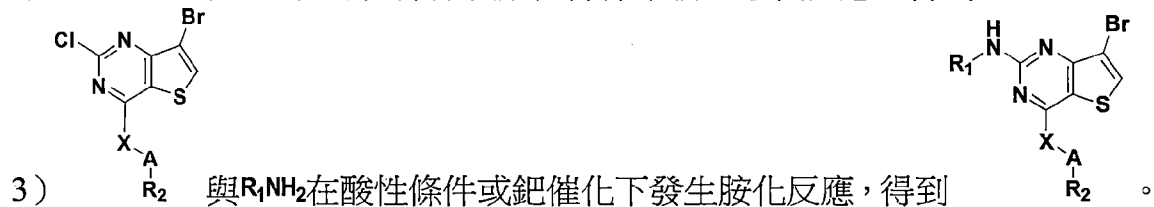
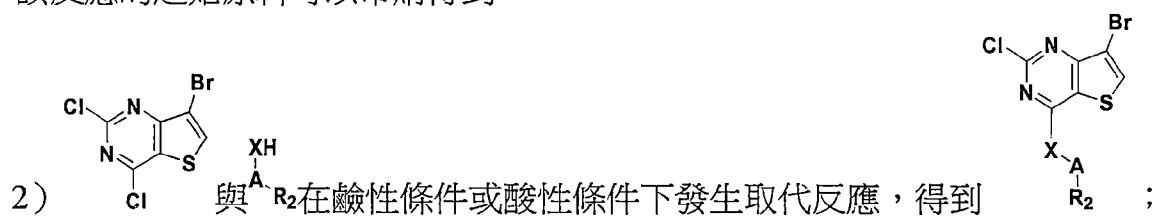
II-7		IN-4	
II-8		IN-5	
II-9		IN-6	
IN-7			

。

【第26項】一種製備申請專利範圍第20項任所述的化合物的方法，其中R'為溴，該方法包括下面步驟：

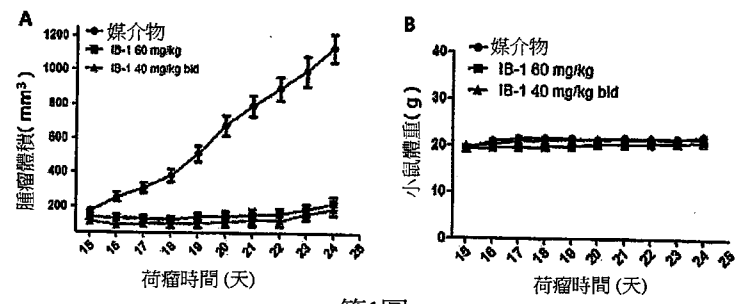


該反應的起始原料可以市購得到；

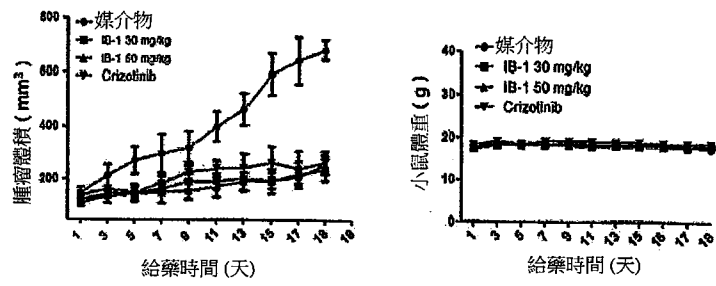


【第27項】一種藥物組合物，其包含申請專利範圍第20項中的化合物或其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或者包含申請專利範圍第21項的化合物以及任選的藥學上可以接受的賦形劑。

【發明圖式】



第1圖



第2圖