



(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 I553011 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：104112873

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D495/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/25 美國

61/984,070

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：格雷 大衛 GRAY, DAVID LAWRENCE FIRMAN (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)；達威倫 珍妮佛 DAVOREN, JENNIFER ELIZABETH (US)；多奈 艾美 DOUNAY, AMY BETH (US)；艾菲莫夫 伊凡 EFREMOV, IVAN VIKTOROVICH (US)；門特 史考特 MENTE, SCOT RICHARD (US)；薩布拉曼揚 查卡帕尼 SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2006/12203A2

WO 2009/079412A2

審查人員：吳祖漢

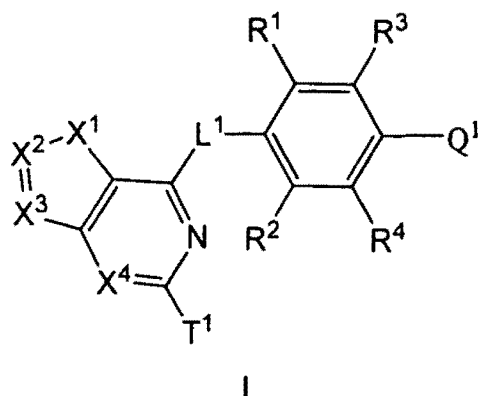
申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 328 頁

(54)名稱

雜芳族化合物以及其作為多巴胺 D₁ 配體的用途HETEROAROMATIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE D₁ LIGANDS

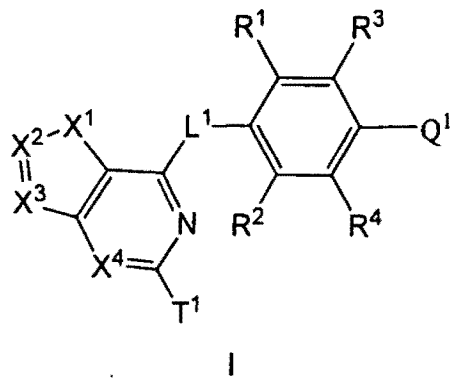
(57)摘要

本發明一部份係提供式 I 化合物：



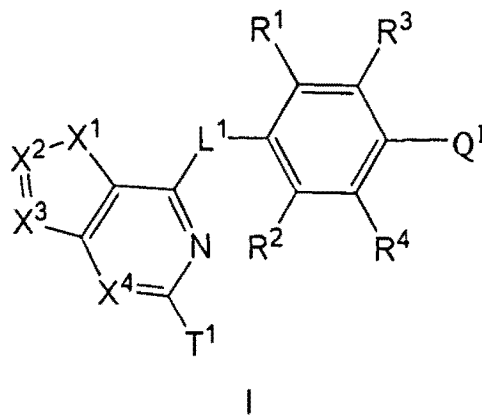
及其醫藥上可接受之鹽；此等化合物或鹽之製備方法；用於製備此等化合物或鹽之中間體；和包含此等化合物或鹽之組成物，以及，彼等用於治療 D₁-介導之(或 D₁-相關之)失調的用途，該失調係包括例如：精神分裂症(例如，彼之認知及負面症狀)、分裂病性人格違常、認知損傷(例如，與精神分裂症、AD、PD 或藥物治療相關之認知損傷)、ADHD、帕金森氏症、焦慮症及憂鬱症。

The present invention provides, in part, compounds of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D1-mediated (or D1-associated) disorders including, e.g., schizophrenia (e.g., its cognitive and negative symptoms), schizotypal personality disorder, cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD, PD, or pharmacotherapy therapy), ADHD, Parkinson's disease, anxiety, and depression.

特徵化學式：



公告本

發明摘要

※申請案號：104112873

※申請日：104 年 04 月 22 日

【發明名稱】(中文/英文)

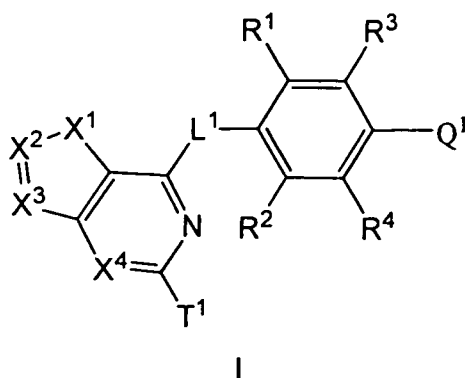
雜芳族化合物以及其作為多巴胺 D1 配體的用途

Heteroaromatic compounds and their use as dopamine D1 ligands

C07D445/04 (2006.01)
C07D513/04 (2006.01)
A61K31/447 (2006.01)
A61K31/506 (2006.01)
A61K31/513 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

【中文】

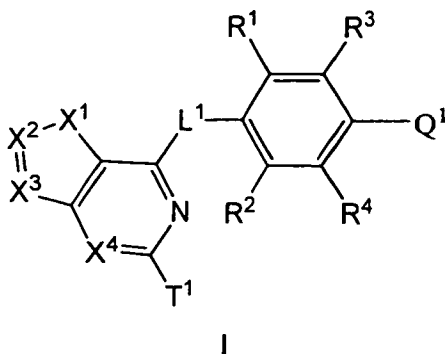
本發明一部份係提供式 I 化合物：



及其醫藥上可接受之鹽；此等化合物或鹽之製備方法；用於製備此等化合物或鹽之中間體；和包含此等化合物或鹽之組成物，以及，彼等用於治療 D1-介導之(或 D1-相關之)失調的用途，該失調係包括例如：精神分裂症(例如，彼之認知及負面症狀)、分裂病性人格違常、認知損傷(例如，與精神分裂症、AD、PD 或藥物治療相關之認知損傷)、ADHD、帕金森氏症、焦慮症及憂鬱症。

【 英文 】

The present invention provides, in part, compounds of Formula I:



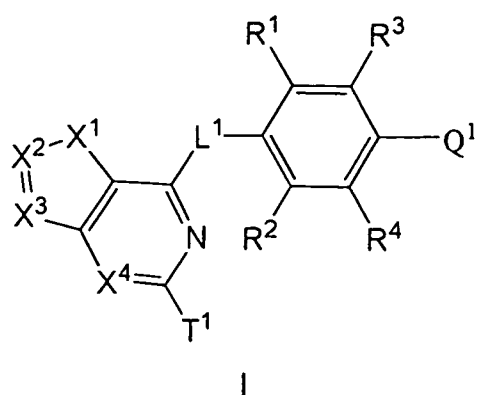
and pharmaceutically acceptable salts thereof; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D1-mediated (or D1-associated) disorders including, e.g., schizophrenia (e.g., its cognitive and negative symptoms), schizotypal personality disorder, cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD, PD, or pharmacotherapy therapy), ADHD, Parkinson's disease, anxiety, and depression.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

雜芳族化合物以及其作為多巴胺 D1 配體的用途

Heteroaromatic compounds and their use as dopamine D1 ligands

【技術領域】

本發明大致關於雜芳族化合物，其為多巴胺 D1 配體例如多巴胺 D1 促效劑或部分促效劑。

【先前技術】

多巴胺係透過兩個多巴胺受體家族，似 D1 受體(D1-like receptor)(D1R 類)及似 D2 受體(D2-like receptor)(D2R 類)，而作用於神經元。似 D1 受體家族由 D1 及 D5 受體所組成，其係於腦部的許多區域中表現。D1 mRNA 已於例如紋狀體(striatum)及依核(nucleus accumbens)中發現。例如參見 Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG “Dopamine receptors: from structure to function”, *Physiological Reviews* 78:189-225 (1998)。藥理學研究已指出，D1 及 D5 受體(D1/D5)，亦即似 D1 受體，與腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase)的刺激有關，而 D2、D3、及 D4 受體，亦即似 D2 受體，則與抑制 cAMP 製造有關。

多巴胺 D1 受體牽涉許多神經藥理學及神經生物學功

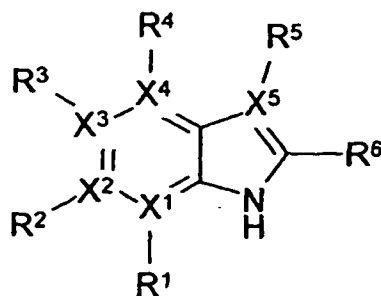
能。例如，D1 受體涉及不同類型之記憶功能及突觸可塑性(synaptic plasticity)。例如參見 Goldman-Rakic PS et al., “Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction”, *Psychopharmacology* 174(1):3-16 (2004)。再者，D1 受體已牽涉哺乳類之各種精神性(psychiatric)、神經性(neurological)、神經發展性(neurodevelopmental)、神經退化性(neurodegenerative)、情緒、動機性(motivational)、代謝性、心血管、腎、眼部、內分泌、及/或本文所述之其他失調包括精神分裂症(例如，精神分裂症(schizophrenia)之認知及負面症狀)、分裂病性人格違常(schizotypal personality disorder)、與 D2 拮抗劑療法有關之認知損傷(cognitive impairment)、ADHD、衝動性(impulsivity)、自閉症類疾患(autism spectrum disorder)、輕度認知損傷(mild cognitive impairment)(MCI)、年齡相關性認知衰退(age-related cognitive decline)、阿茲海默症型失智症(Alzheimer's dementia)、帕金森氏症(Parkinson's disease)(PD)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、憂鬱症、焦慮症、難治型憂鬱症(treatment-resistant depression)(TRD)、躁鬱症(bipolar disorder)、慢性冷漠(chronic apathy)、快感缺乏(anhedonia)、慢性疲勞(chronic fatigue)、創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder)、季節性情緒失調(seasonal affective disorder)、社交焦慮疾患(social anxiety disorder)、產後憂鬱症(post-partum depression)、血清素症候群(serotonin

syndrome)、物質濫用及藥物依賴(substance abuse and drug dependence)、妥瑞氏症(Tourette's syndrome)、遲發性運動不能(tardive dyskinesia)、嗜睡(drowsiness)、性功能障礙(sexual dysfunction)、偏頭痛(migraine)、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)(SLE)、高血糖(hyperglycemia)、血脂異常(dislipidemia)、肥胖(obesity)、糖尿病(diabetes)、敗血症(sepsis)、缺血後腎小管壞死(post-ischemic tubular necrosis)、腎衰竭(renal failure)、頑固性水腫(resistant edema)、發作性睡病(narcolepsy)、高血壓(hypertension)、鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、手術後眼部張力過低(postoperative ocular hypotonia)、睡眠障礙(sleep disorder)、疼痛及其他失調。參見例如，Goulet M, Madras BK "D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 292(2):714-24 (2000); Surmeier DJ et al., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Res.* 183:149-67 (2010)。

需要可調控(例如促效或部分促效)D1R 的新穎或改良藥劑以發展新穎且更有效之藥物以治療與 D1R 活化失調相關之疾病或症狀，諸如本文中所述者。

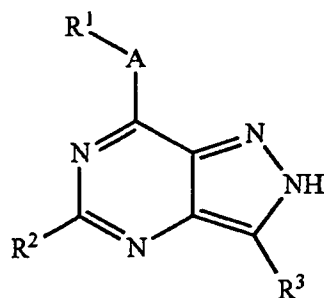
WO2013026516 提出了具以下結構之雙環雜芳族化合

物



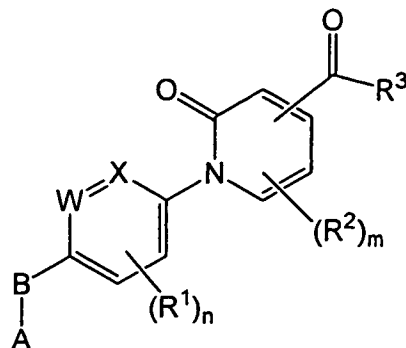
其為激酶抑制劑且可用於例如腫瘤之治療。

US2012/0329780 提出了具以下結構之吡唑并 [4,3-*d*] 嘧啶化合物



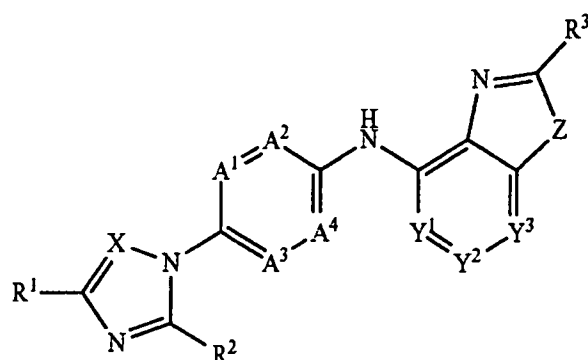
其可抑制一或更多激酶，尤其是 SYK (脾酪胺酸激酶 (Spleen Tyrosine Kinase))、LRRK2 (多重覆白胺酸激酶 (Leucine-rich repeat kinase) 2)及/或 MYLK (肌凝蛋白輕鏈激酶 (Myosin light chain kinase))或者其突變體。

CN102558147 提出了下式之吡啶甲醯胺 (pyridinecarboxamide)衍生物：



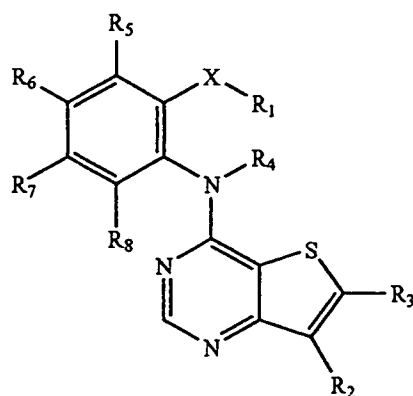
其作為酪胺酸激酶及/或絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑以用於癌症治療。

US2012/0022090 提出了以下結構的經取代之苯并噁唑(benzoxazole)、苯并咪唑(benzimidazole)、噁唑并吡啶(oxazolopyridine)、及咪唑并吡啶(imidazopyridine)衍生物



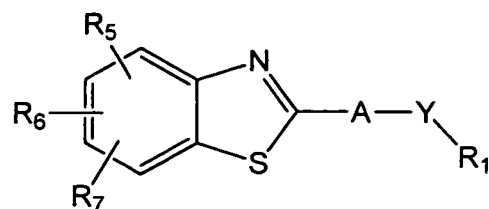
其為可用於疾病治療的 γ -分泌酶(γ -secretase)調節劑。

US/20100056548 提出了具以下結構之噻吩并嘧啶(thienopyrimidine)



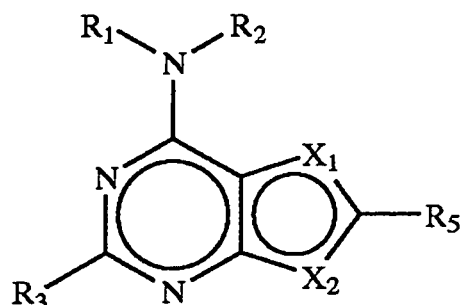
其可用來製造用於預防及/或治療可受 Mnk1 及/或 Mnk2 (Mnk2a 或 Mnk2b) 及/或其變體之激酶活性的抑制所影響的疾病之醫藥組成物。

WO2007009524 提出了下式之 2-芳基苯並噻唑



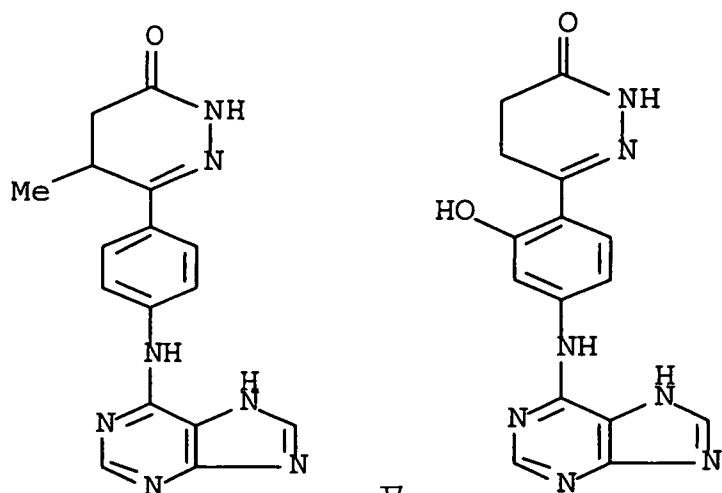
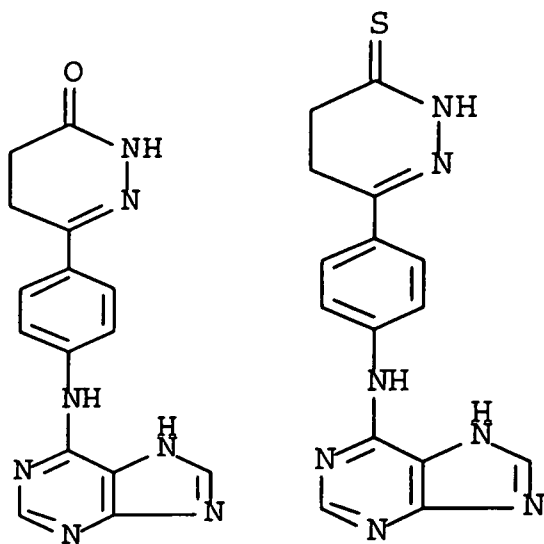
其可用於作為蛋白質激酶抑制劑 (protein kinase inhibitor) 以用於治療例如與細胞之不正常增生或過度增生 (hyperproliferation) 相關者等疾病。

US2005/0153989 提出了以下結構之化合物



其可用於治療及/或預防與激酶活性例如 EGFR 活性相關的症狀和疾病，諸如癌症、增殖 (hyperplasia)、乾癬 (psoriasis)、心肥大 (cardiac hypertrophy)、關節僵硬 (arthrosclerosis)、皮膚炎 (dermatitis) 及/或與不想要的細胞過度增生相關之疾病或症狀。

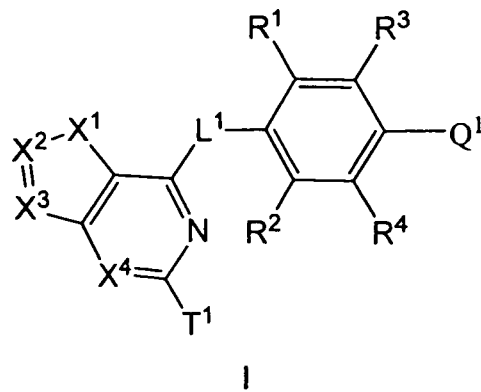
Abou-Zeid, K. A. M. et al, "synthesis of 6-(4-(substituted amino)phenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones as potential positive inotropic agents," Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1998), Volume Date 1997, 38(4-6), 319-331, 提出一些嗒吡酮 (pyridazinone), 例如



，及 ，其經評估為心臟 cAMP 磷酸二酯酶 (phosphodiesterase) 的抑制劑。

【發明內容】

於第一態樣中，本發明提供治療哺乳類的 D1-介導之 (或 D1-相關之) 失調的方法，該方法包括對所述哺乳類投予治療有效量之式 I 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1 為 O、S、 NR^N 、 $C(=O)$ 、 $CH(OH)$ 或 $CH(OCH_3)$ ；

Q^1 為含 N 之 5-至 10-員雜芳基、含 N 之 4-至 12-員雜環烷基、或苯基，各自任意地經一個 R^9 取代且進一步任意地經 1、2、3 或 4 個 R^{10} 取代；

X^1 為 O、S、NH、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(\text{環丙基})$ 或 $N(-CH_2-\text{環丙基})$ ；

X^2 為 N 或 $C-T^2$ ；

X^3 為 N 或 $C-T^3$ ；

前提為當 X^1 為 O 或 S 時，則 X^2 和 X^3 中之至少一者不為 N；

X^4 為 N 或 $C-T^4$ ；

T^1 為 H、-OH、鹵素、-CN 或任意地經取代之 C_{1-2} 烷基；

T^2 、 T^3 和 T^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、-OH、鹵素、-CN、任意地經取代之 C_{1-4} 烷基、任意地經取代之 C_{3-4} 環烷基、任意地經取代之環丙基甲基、以及任意地經取代之 C_{1-4} 烷氧基；

R^N 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、或 - C_{1-2} 烷基 - C_{3-4} 環烷基，

R^1 和 R^2 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、以及 C_{3-6} 環烷基，其中，各所述之 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 環烷基為任意地經各自獨立地選自下列者的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵基、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-R⁸、-C(=O)-OR⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶)、-SR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、及雜環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-C(=O)-OR⁸、-C(=O)H、-C(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶)、-SR⁸、及 -OR⁸；

或 R^1 和 R^3 與彼等所附接之兩碳原子一起形成稠合之含 N 的 5-或 6-員雜芳基、稠合之含 N 的 5-或 6-員雜環烷

基、稠合之 5-或 6-員環烷基、或稠合苯環，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、以及 C_{1-3} 鹵烷氧基；

R^5 為 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、或 C_{3-7} 環烷基；

R^6 為 H 或選自下列者所組成之群組： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-員雜芳基、 $(\text{C}_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})\text{-C}_{1-4}$ 烷基-、 $(\text{C}_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、以及 $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})\text{-C}_{1-4}$ 烷基-，其中，選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 $-\text{S-C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或 R^5 和 R^6 與彼等所附接之 N 原子一起形成 4-至 10-員雜環烷基或 5-至 10-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、側氧基(oxo)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^7 係選自下列者所組成之群組：H、 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-7} 環烷基；

R^8 係選自下列者所組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 14-員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-員雜芳基、(C_{3-7} 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中，選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、側氧基(oxo)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^9 和 R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C_{3-7} 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、以及 $-OR^8$ ，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C_{3-7} 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳

基)-C₁₋₄ 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、OH、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵)(R⁶)、-S-(C₁₋₄ 烷基)、-S(=O)₂-(C₁₋₄ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳氧基、[(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷氧基-任意地經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基取代]、側氧基(oxo)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₇ 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁹ 和相鄰之 R¹⁰ 與彼等所附接之 Q¹ 上之兩環原子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；以及

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、-OH、-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、-SF₅、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基，

前提為

(1) 當 X¹ 為 NH、X³ 為 N、且 L¹ 為 NH 時，則 Q¹ 並非為任意地經取代之單環 1*H*-咪唑-1-基或任意地經取代之單環 1*H*-1,2,4-三唑-基；

(2) Q¹ 並非為任意地經取代之苯并[*d*]噻唑基(例如，苯并[*d*]噻唑-2-基)；

(3) 當 X^1 為 S、 X^2 為 C-T²、 X^3 為 C-T³、且 X^4 為 N 時，則 L^1 並非為 NR^N ；

(4) 當 X^4 為 N 時，則 Q^1 並非為任意地經取代之苯基；以及

(5) 當 X^2 為 N、 X^3 為 C-T³、且 X^4 為 N 時，則 X^1 並非為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)或 N(-CH₂-環丙基)。

於一些實施態樣中，當 X^1 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、或 N(-CH₂-環丙基)時，則 L^1 並非為 NR^N 。

於一些實施態樣中，當 X^1 為 S、NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、或 N(-CH₂-環丙基)時，則 L^1 並非為 NR^N 。

於一些實施態樣中， L^1 並非為 NR^N 。

於一些實施態樣中，當 X^4 為 N 時，則 X^1 並非為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、或 N(-CH₂-環丙基)。

於一些實施態樣中， Q^1 並非為任意地經取代之單環 2-側氧基-1H-吡啶-1-基(monocyclic 2-oxo-1H-pyridin-1-yl)。

於一些實施態樣中， L^1 並非為 NR^N ； Q^1 並非為任意地經取代之苯并[d]噻唑基； Q^1 並非為任意地經取代之苯基；以及，當 X^4 為 N 時，則 X^1 並非為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、或 N(-CH₂-環丙基)。於另一些實施態樣中， Q^1 並非為任意地經取代之單環 2-側氧基-1H-吡啶-1-基(monocyclic 2-oxo-1H-pyridin-1-yl)。於又一些其他實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於又另一些實施態樣中， L^1 為 O。

於一些實施態樣中，失調(disorder)係選自：精神分裂

症(例如,精神分裂症(schizophrenia)之認知及負面症狀)、分裂病性人格違常(schizotypal personality disorder)、認知損傷(cognitive impairment)[例如,與精神分裂症相關之認知損傷、與AD相關之認知損傷、與PD相關之認知損傷、與藥物治療(例如,D2拮抗劑療法)相關之認知損傷]、注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder)(ADHD)、衝動性(impulsivity)、病態性賭博(compulsive gambling)、過食症(overeating)、自閉症類疾患(autism spectrum disorder)、輕度認知損傷(mild cognitive impairment)(MCI)、年齡相關性認知衰退(age-related cognitive decline)、失智症(例如,老年失智症(senile dementia)、HIV相關性失智症、阿茲海默症型失智症(Alzheimer's dementia)、雷維體失智症(Lewy body dementia)、血管型失智症(vascular dementia)、或額顳葉失智症(frontotemporal dementia))、不寧腿症候群(restless leg syndrome)(RLS)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、焦慮症、憂鬱症(例如,年齡相關性憂鬱症(age-related depression))、重度憂鬱症(major depressive disorder)(MDD)、難治型憂鬱症(treatment-resistant depression)(TRD)、躁鬱症(bipolar disorder)、慢性冷漠(chronic apathy)、快感缺乏(anhedonia)、慢性疲勞(chronic fatigue)、創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder)、季節性情緒失調(seasonal affective disorder)、社交焦慮疾患(social

anxiety disorder)、產後憂鬱症(post-partum depression)、血清素症候群(serotonin syndrome)、物質濫用及藥物依賴(substance abuse and drug dependence)、藥物濫用復發(drug abuse relapse)、妥瑞氏症(Tourette's syndrome)、遲發性運動不能(tardive dyskinesia)、嗜睡(drowsiness)、白日過度嗜睡(excessive daytime sleepiness)、惡病質(cachexia)、注意力不集中(inattention)、性功能障礙(sexual dysfunction)(例如,勃起功能障礙(erecile dysfunction)或 SSRI 用後性功能障礙(post-SSRI sexual dysfunction))、偏頭痛(migraine)、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)(SLE)、高血糖(hyperglycemia)、動脈粥狀硬化(atherosclerosis)、血脂異常(dislipidemia)、肥胖(obesity)、糖尿病(diabete)、敗血症(sepsis)、缺血後腎小管壞死(post-ischemic tubular necrosis)、腎衰竭(renal failure)、低鈉血症(hyponatremia)、頑固性水腫(resistant edema)、發作性睡眠病(narcolepsy)、高血壓(hypertension)、鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、手術後眼部張力過低(postoperative ocular hypotonia)、睡眠障礙(sleep disorder)、以及疼痛。

於一些實施態樣中, L^1 為 O 或 S。於另一些實施態樣中, L^1 為 S。

於一些實施態樣中, L^1 為 O。

於一些實施態樣中, L^1 為 NH。

於一些實施態樣中， L^1 為 $C(=O)$ 、 $CH(OH)$ 、或 $CH(OCH_3)$ 。

於一些實施態樣中， T^1 為 H、F、Cl、甲基、或 C_1 氟烷基。

於一些實施態樣中， T^1 為 H、F、Cl、甲基、或 C_1 氟烷基；以及， T^2 、 T^3 和 T^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 鹵環烷基、環丙基甲基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基。於另一些實施態樣中， T^2 、 T^3 和 T^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、 $-CN$ 、甲氧基、 C_1 氟烷氧基、甲基、以及 C_1 氟烷基，

於一些實施態樣中， T^1 為 H 以及 T^4 為 H。

於一些實施態樣中， T^2 和 T^3 係各自獨立地為 H、CN、F、Cl、Br、甲基、甲氧基、 C_1 氟烷氧基 (C_1 fluoroalkoxy)、或 C_1 氟烷基 (C_1 fluoroalkyl)。

於一些實施態樣中， X^1 為 S。

於一些實施態樣中， X^1 為 S；以及， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N；以及 X^4 為 N。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ；以及 X^3 為 C- T^3 。於另一些實施態樣中， X^4 為 N。

於一些實施態樣中， X^1 為 S；以及， X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 。

於一些實施態樣中， X^1 為 O。

於一些實施態樣中， X^1 為 O；以及， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²；以及 X^3 為 C-T³。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH；以及， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N；以及 X^3 為 C-T³。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²；以及 X^3 為 C-T³。

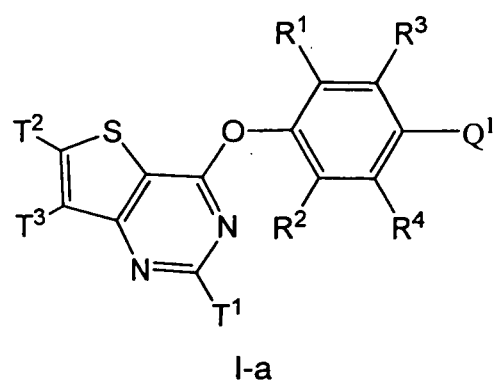
於一些實施態樣中， X^4 為 N 以及 X^1 為 S。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴；以及 X^1 為 S。於另一些實施態樣中， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴；以及 X^1 為 NH。於另一些實施態樣中， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。

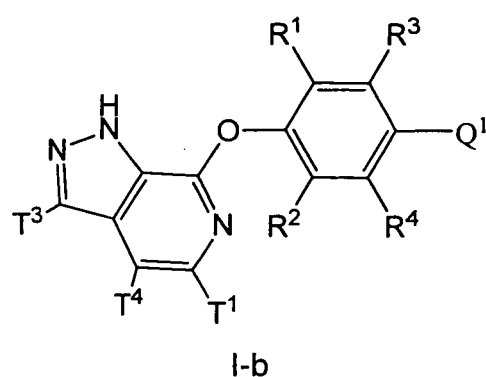
於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴；以及 X^1 為 O。於另一些實施態樣中， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-a 化合物：



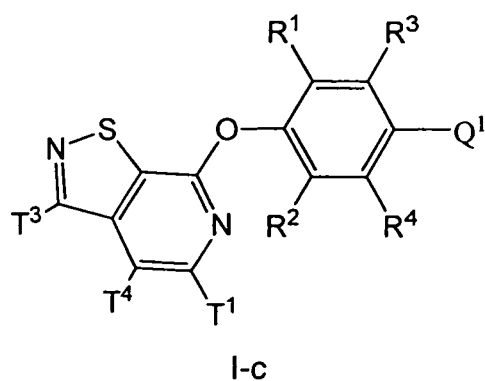
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-b 化合物：



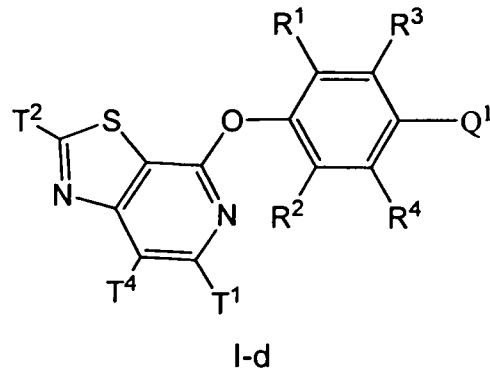
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-c 化合物：



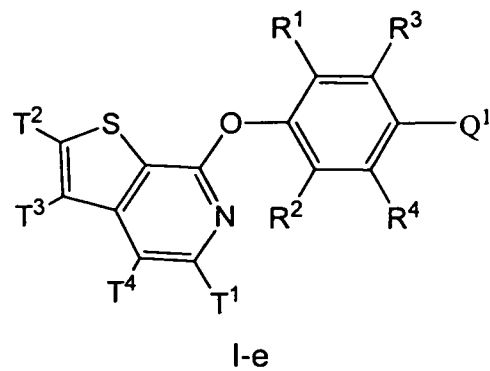
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-d 化合物：



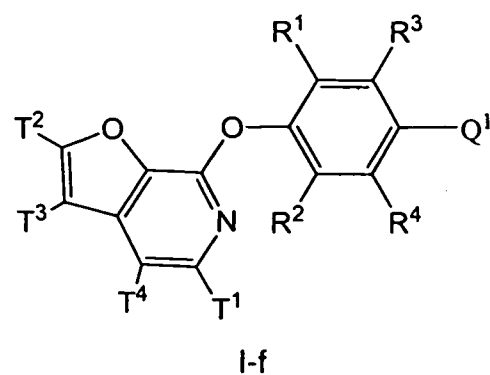
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-e 化合物：



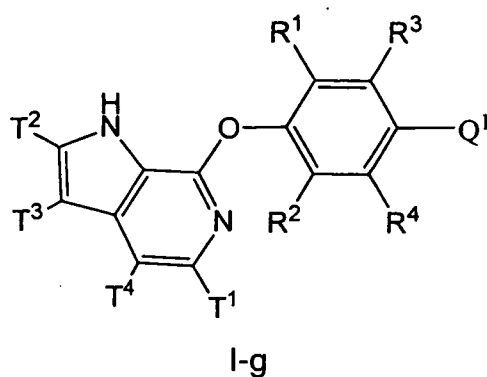
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-f 化合物：



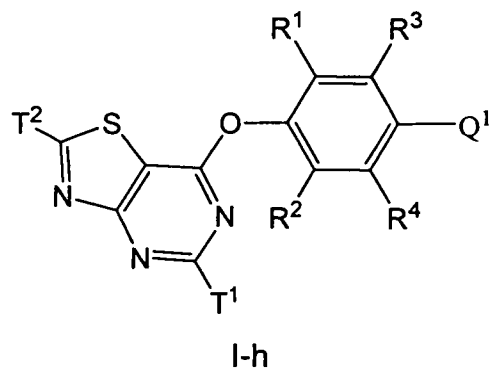
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-g 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-h 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

除非另有指明，本文中於本發明之第一態樣中所述的實施態樣，係包括用於式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g 或 I-h 化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途之方法。

於一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素。

於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 中之各者為 H。

於一些實施態樣中， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。

於一些實施態樣中， R^3 為 H 以及 R^4 為 H、鹵素、-CN、甲基、或 C_1 鹵烷基。

於一些實施態樣中， R^3 為 H 以及 R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， Q^1 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基，各自任意地經一個 R^9 以及 1、2、3 或 4 個 R^{10} 取代。

於一些實施態樣中， Q^1 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基，各自經一個 R^9 且進一步任意地經 1、2、3 或 4 個 R^{10} 取代。

於一些實施態樣中：

R^9 為鹵素(例如 Cl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、-CN、-SF₅、-N(R^5)(R^6)、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、或 C_{3-7} 環烷基，其中，各 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、-N(R^5)(R^6)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、-OH、-CN、-SF₅、-NO₂、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 經烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、

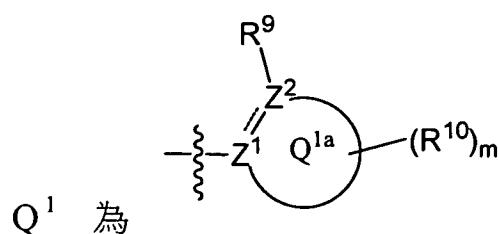
4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-S(=O)₂N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-R⁸、-C(=O)-OR⁸、-SR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、OH、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵)(R⁶)、-S-(C₁₋₄ 烷基)、-S(=O)₂-(C₁₋₄ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳氧基、[(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷氧基-任意地經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基取代]、側氧基(oxo)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₇ 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁹ 和相鄰之 R¹⁰ 與彼等所附接之 Q¹ 上之兩環原子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代。

於一些實施態樣中，R⁹ 為鹵素(例如 Cl)、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-CN、-SF₅、-N(R⁵)(R⁶)、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₇ 環烷氧基、或 C₃₋₇ 環烷基，其中，各 C₁₋₄ 烷基及 C₃₋₇ 環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組

成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、
 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷
 氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基。於另一些實施態樣中， R^9 為
 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-6} 烷
 氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、或 C_{3-7} 環烷基，其
 中，各 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基係任意地經各自獨立地選自
 下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取
 代：鹵素、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷
 基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基。

於一些實施態樣中：



Q^1 為 部分 (moiety) (“ M^1 部分 (Moiety M^1)”) ；

環 Q^{1a} 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員
 雜環烷基；

----- 係表示單鍵或雙鍵；

各 Z^1 和 Z^2 係獨立地為 C 或 N；

R^9 為鹵素(例如，Cl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7}
 環烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、
 或 C_{3-7} 環烷氧基，其中，各 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基係任意
 地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4
 或 5 個取代基所取代：鹵素、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}

鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、
 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4-至 10-員雜環烷基)-C_{1-4}$ 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{1-4}$ 烷基-、 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{2-4}$ 烯基-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、
 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、
 $-C(=O)-OR^8$ 、以及 $-OR^8$ ，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4-至 10-員雜環烷基)-C_{1-4}$ 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{1-4}$ 烷基-、以及 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{2-4}$ 烯基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、 OH 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{6-10} 芳氧基、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷氧基-任意地經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基取代、側氧基(oxo)、 $-C(=O)H$ 、
 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、
 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{3-7} 環烷基、5-或 6-員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或 R^9 和相鄰之 R^{10} 與彼等所附接的環 Q^{1a} 上之兩環原

子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、
-OH、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、
-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄
羧烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄
鹵烷氧基；以及

m 為 0、1、2、3 或 4。

於一些實施態樣中， Q^1 為 M^1 部分 (Moiety M^1) 之部分，以及 Z^1 為 C。

於一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為任意地經取代之含 N 之 6-員雜芳基。

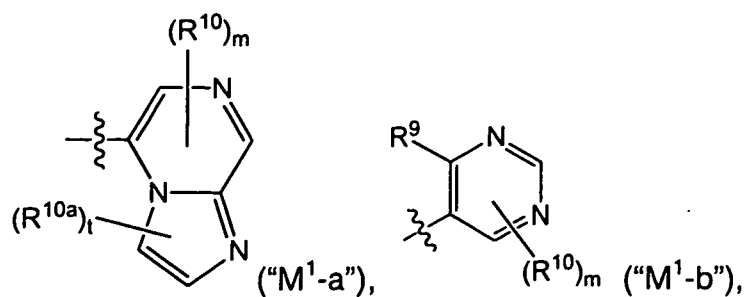
於一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為任意地經取代之吡啶基 (pyridinyl)、嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基。於另一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為任意地經取代之嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基。

於一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：OH、鹵素 (例如，Cl)、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基-、以及 C₃₋₇ 環烷基。於另一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒咭基，或吡咭基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、(C₁₋₂ 烷氧

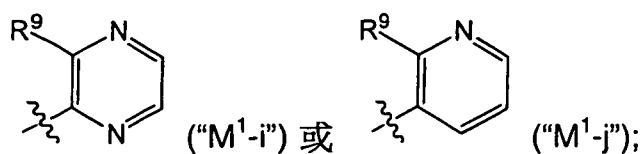
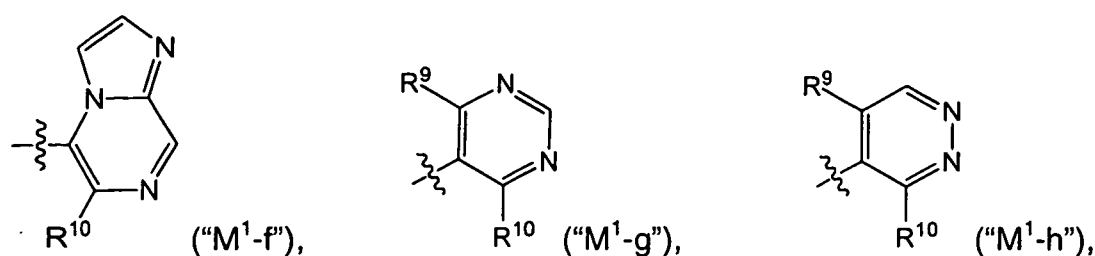
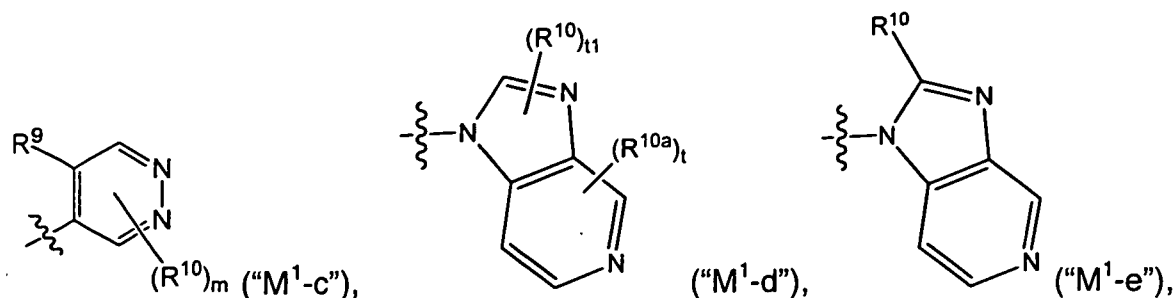
基)-C₁₋₄ 烷基-、以及 C₃₋₇ 環烷基。於又另一些實施態樣中，Q¹ 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒吡基、或吡嗪基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1 或 2 個取代基所取代：CN、C₁₋₄ 烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷基。

於一些實施態樣中，M¹ 部分(Moiety)係選自下列者所組成之群組：喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡嗪基、咪唑并[2,1-*c*][1,2,4]三嗪基、咪唑并[1,5-*a*]吡嗪基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、1*H*-吡啶基、9*H*-嘌呤基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基、異噁唑并[5,4-*c*]嗒吡基、異噁唑并[3,4-*c*]嗒吡基、及[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡基，各自任意地經 1、2 或 3 個 R¹⁰ 取代且進一步任意地經 1 或 2 個 R^{10a} 取代；或其中，M¹ 部分(Moiety)係選自下列者所組成之群組：嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嗒吡基、1*H*-吡啶基、1*H*-吡咯基、4*H*-吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-咪唑基、3-側氧基-2*H*-嗒吡基(3-oxo-2*H*-pyridazinyl)、1*H*-2-側氧基-嘧啶基(1*H*-2-oxo-pyrimidinyl)、1*H*-2-側氧基-吡啶基(1*H*-2-oxo-pyridinyl)、2,4(1*H*,3*H*)-二側氧基-嘧啶基(2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pyrimidinyl)、以及 1*H*-2-側氧基-吡嗪基(1*H*-2-oxo-pyrazinyl)，各自經 R⁹ 取代且進一步任意地經 1、2 或 3 個 R¹⁰ 取代。

於一些實施態樣中：



M¹ 部分 (Moiety) 為

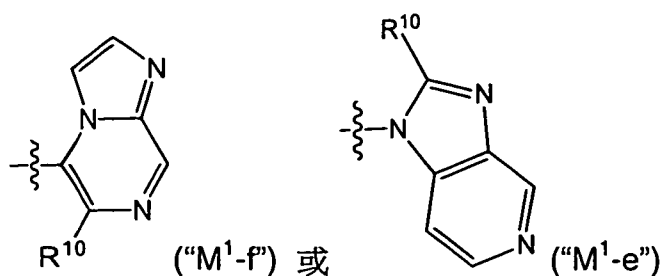


R^{10a} 為 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基 -、或 C₃₋₇ 環烷基；

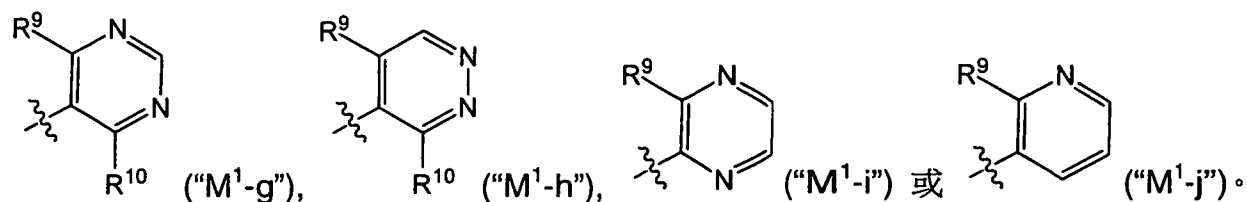
t₁ 為 0 或 1；以及

t 為 0 或 1。

於一些實施態樣中，M¹ 部分 (Moiety) 為

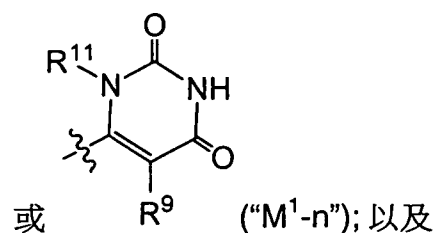
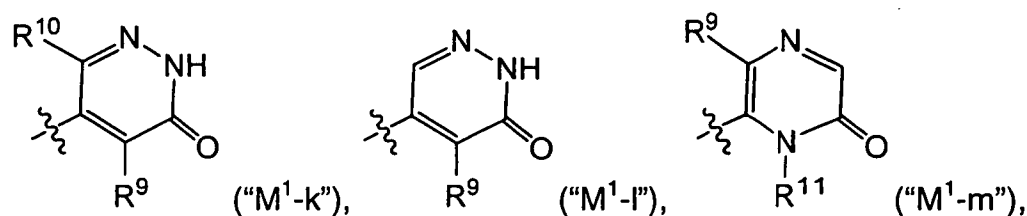


於一些實施態樣中， M^1 部分 (Moiety) 為



於一些實施態樣中：

M^1 部分 (Moiety) 為



R^{11} 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、(C_{1-2} 烷氧基)- C_{1-4} 烷基-、或 C_{3-7} 環烷基。

於一些實施態樣中， R^9 為鹵素(例如，Cl)、 C_{3-6} 環烷基(例如，環丙基)、 C_{1-4} 烷基、或-CN。於另一些實施態樣中， R^9 為鹵素(例如，Cl)、 C_{1-4} 烷基、或-CN。

於一些實施態樣中， R^9 為 C_{1-4} 烷基或-CN。於另一些實施態樣中， R^9 為 C_{1-4} 烷基。於又一些其他實施態樣中， R^9 為甲基。

於一些實施態樣中， R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素(例如，Cl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、

(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基-、-CN、以及-N(R⁵)(R⁶)，其中，R⁵和R⁶係各自獨立地為H或選自下列者所組成之群組：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及C₃₋₇ 環烷基；或R⁵和R⁶與彼等所附接之N原子一起形成4-至7-員雜環烷基或5-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的1、2或3個取代基所取代：鹵素、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及C₁₋₄ 鹵烷氧基。於另一些實施態樣中，R¹⁰係各自獨立地為鹵素(例如，Cl)、C₁₋₄ 烷基或CN。於再另外的實施態樣中，R¹⁰係各自獨立地為C₁₋₄ 烷基或CN。於又再另外的實施態樣中，R¹⁰係各自為C₁₋₄ 烷基(例如，甲基)。於其他實施態樣中，R¹⁰係各自為C₁₋₄ 烷基甲基。

於一些實施態樣中，R⁹和R¹⁰係各自獨立地為鹵素(例如，Cl)、C₃₋₆ 環烷基(例如，環丙基)、C₁₋₄ 烷基、或-CN。於另一些實施態樣中，R⁹和R¹⁰係各自獨立地為鹵素(例如，Cl)、C₁₋₄ 烷基、或-CN。

於一些實施態樣中，R⁹和R¹⁰係各自獨立地為C₁₋₄ 烷基或CN。於另一些實施態樣中，R⁹和R¹⁰係各自獨立地為甲基或CN。

於一些實施態樣中，X¹為S；X²和X³中之0或1者為N；X⁴為C-T⁴；Q¹為M¹；以及，M¹係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中，L¹為O或S。於再另外的實施態樣中，L¹為O。於又另一些實施態樣中，R¹和R²係各自獨立地為H或鹵素；以及，R³和R⁴

係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、C₁ 鹵烷基、甲氧基、或 C₁ 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自為 H；R³ 為 H；以及，R⁴ 為甲基。

於一些實施態樣中，X¹ 為 S；X² 和 X³ 中之 0 或 1 者為 N；X⁴ 為 C-T⁴；Q¹ 為 M¹；以及，M¹ 為 M¹-g。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中，L¹ 為 O。於又另一些實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及，R³ 和 R⁴ 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、C₁ 鹵烷基、甲氧基、或 C₁ 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自為 H；R³ 為 H；以及，R⁴ 為甲基。

於一些實施態樣中，X¹ 為 S；X² 和 X³ 中之 0 或 1 者為 N；X⁴ 為 C-T⁴；Q¹ 為 M¹；以及，M¹ 為 M¹-h。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中，L¹ 為 O。於又另一些實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及，R³ 和 R⁴ 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、C₁ 鹵烷基、甲氧基、或 C₁ 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自為 H；R³ 為 H；以及，R⁴ 為甲基。

於一些實施態樣中，X¹ 為 S；X² 和 X³ 中之 0 或 1 者為 N；X⁴ 為 C-T⁴；Q¹ 為 M¹；以及，M¹ 為 M¹-k。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中，L¹ 為 O。於又另一些實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及，R³ 和 R⁴ 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN

、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各

自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、C₁ 鹵烷基、甲氧基、或 C₁ 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自為 H；R³ 為 H；以及，R⁴ 為甲基。

於一些實施態樣中，X¹ 為 S；X² 和 X³ 中之 0 或 1 者為 N；X⁴ 為 N；Q¹ 為 M¹；以及，M¹ 為 M¹-g。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中，L¹ 為 O。於又另一些實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及，R³ 和 R⁴ 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、C₁ 鹵烷基、甲氧基、或 C₁ 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自為 H；R³ 為 H；以及，R⁴ 為甲基。

於一些實施態樣中，X¹ 為 S；X² 和 X³ 中之 0 或 1 者為 N；X⁴ 為 N；Q¹ 為 M¹；以及，M¹ 為 M¹-h。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中，L¹ 為 O。於又另一些實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及，R³ 和 R⁴ 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、C₁ 鹵烷基、甲氧基、或 C₁ 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自為 H；R³ 為 H；以及，R⁴ 為甲基。

於一些實施態樣中，X¹ 為 S；X² 和 X³ 中之 0 或 1 者為 N；X⁴ 為 N；Q¹ 為 M¹；以及，M¹ 為 M¹-k。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中，L¹ 為 O。於又另一些實施態樣中，R¹ 和 R² 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及，R³ 和 R⁴ 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN

、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為

H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

● 於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

● 於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態

樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施

態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於

另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於

另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣

中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1

鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及，

R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及，

R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C-T⁴； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又

另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1

鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C-T⁴； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C-T⁴； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C-T⁴； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣

中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為

H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於

再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、

或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

● 於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

● 於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣

中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧

基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 NH ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 NH ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 NH ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 O ； Q^1 為 M^1 ；

以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣

中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-a 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些

實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-b 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-c 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-d 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3

和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-e 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-f 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-g 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

本發明之第一態樣係包括本文所述之任何實施態樣的任何子集合。

本發明之第一態樣係包括本文所述之二或更多實施態樣之組合、或彼等之任何子集合。

本發明之第一態樣復提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽（包括本文所述之所有實施態樣以及二或更多實施態樣之組合或彼等之任何子集合）以用於治療本文所述之 D1-介導之（或 D1-相關之）失調。

本發明之第一態樣復提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽（包括本文所述之所有實施態樣以及二或更多實施態樣之組合或彼等之任何子集合）的用途，係用於治療本文所述之 D1-介導之（或 D1-相關之）失調（disorder）。

本發明之第一態樣復提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽（包括本文所述之所有實施態樣以及二或更多實施態樣之組合或彼等之任何子集合）的用途，係用於製造用

於治療本文所述之 D1-介導之(或 D1-相關之)失調的藥物。

本文所用之術語“治療有效量”意指可某些程度緩解所治療的失調之一或更多症狀的化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)投服量。關於 D1-介導之失調(例如，精神分裂症)的治療，治療有效量意指具有某些程度緩解(或，例如消除)與 D1-介導之失調有關的一或更多症狀(例如，精神分裂症、或精神分裂症之認知及負面症狀、或與精神分裂症有關之認知損傷)之效果的量。

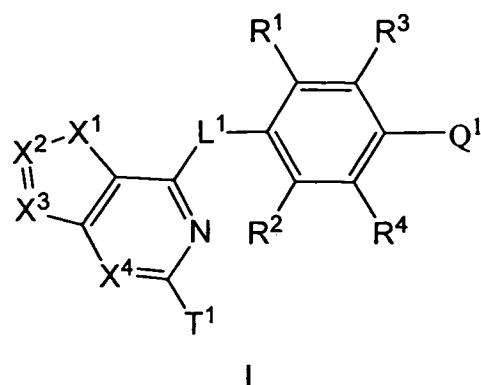
除非另有指明，否則本文所用之術語“治療(treating)”意指逆轉(reversing)、減輕(alleviating)、抑制(其進展)、或預防此術語所指之失調或症狀、或此失調或症狀之一或更多徵狀。除非另有指明，否則本文所用之術語“治療(treatment)”意指如同本文所定義之“治療(treating)”的治療作為。術語“治療(treating)”亦包括個體之輔助性治療(adjunct treatment)及前導性治療(neo-adjunct treatment)。

用於本發明治療 D1-介導之(或 D1-相關之)失調之方法的式 I 化合物或其鹽係 D1R 調控劑(例如，D1 促效劑，如 D1 部分促效劑)。用於本發明方法之式 I 化合物的量或醫藥上可接受量係能有效調控(例如，促效(agonizing)或部分促效(partially agonizing))D1R。

本發明復提供用於調控(諸如促效(agonizing)或部分促效(partially agonizing))D1R 之活性(於體外(*in vitro*)或於

體內(*in vivo*))的方法，包括使 D1R 與本文所述之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽(諸如選自本文之實施例 1-69 中者)接觸(包括培育(*incubating*))。

於第二態樣中，本發明係提供式 I 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1 為 O、S、 NR^N 、 $C(=O)$ 、或 $CH(OH)$ ；

Q^1 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基，各自任意地經一個 R^9 取代且進一步任意地經 1、2、3 或 4 個 R^{10} 取代；

X^1 為 O、S、NH、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(\text{環丙基})$ 、或 $N(-CH_2-\text{環丙基})$ ；

X^2 為 N 或 $C-T^2$ ；

X^3 為 N 或 $C-T^3$ ；

前提為當 X^1 為 O 或 S 時，則 X^2 和 X^3 中之至少一者不為 N；

X^4 為 N 或 $C-T^4$ ；

T^1 為 H、F、Cl、甲基、或 C_1 氟烷基；

T^2 、 T^3 和 T^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群

組：H、鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 鹵環烷基、環丙基甲基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^N 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、或 - C_{1-2} 烷基- C_{3-4} 環烷基，

R^1 和 R^2 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、-C(=O)OH、以及 C(=O)-O-(C_{1-4} 烷基)，其中，各所述之 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 環烷基為任意地經各自獨立地選自下列者的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵基、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、-N(R^5)(R^6)、-N(R^7)(C(=O) R^8)、-C(=O)-N(R^5)(R^6)、-C(=O)- R^8 、-C(=O)-OR⁸、-OC(=O)- R^8 、-N(R^7)(S(=O)₂ R^8)、-S(=O)₂-N(R^5)(R^6)、-SR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、及雜環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、-N(R^5)(R^6)、-N(R^7)(C(=O) R^8)、-C(=O)-OR⁸、-C(=O)H、-C(=O) R^8 、-C(=O)N(R^5)(R^6)、-N(R^7)(S(=O)₂ R^8)

、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{SR}^8$ 、及 $-\text{OR}^8$ ；

或 R^1 和 R^3 與彼等所附接之兩碳原子一起形成稠合之含 N 的 5-或 6-員雜芳基、稠合之含 N 的 5-或 6-員雜環烷基、稠合之 5-或 6-員環烷基、或稠合苯環，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵基(halo)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、以及 C_{1-3} 鹵烷氧基；

R^5 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、或 C_{3-7} 環烷基；

R^6 為 H 或選自下列者所組成之群組： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-員雜芳基、 $(\text{C}_{3-7} \text{ 環烷基})-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $(\text{C}_{6-10} \text{ 芳基})-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、以及 $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ ，其中，選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或 R^5 和 R^6 與彼等所附接之 N 原子一起形成 4-至 10-員雜環烷基或 5-至 10-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、側氧基(oxo)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 鹵烷基

、以及 C_{1-4} 鹵烷基；

R^7 係選自下列者所組成之群組： H 、 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-7} 環烷基；

R^8 係選自下列者所組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 14-員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中，選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、側氧基(oxo)、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^9 為鹵素(例如， Cl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、或 C_{3-7} 環烷基，其中，各 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基為任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)-

C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、
 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、
 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、
 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、以及
 $-OR^8$ ，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、
 4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C_{3-7} 環烷基)-
 C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)-
 C_{1-4} 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-係任意地
 經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個
 取代基所取代：鹵素、OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}
 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$ 烷基)、
 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{6-10} 芳氧基、 $[(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷氧
 基-任意地經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基取代]、側氧基(oxo)、
 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{3-7} 環烷
 基、5-或 6-員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或 R^9 和相鄰之 R^{10} 與彼等所附接之 Q^1 上之兩環原子
 一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意
 地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；以及

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、
 $-OH$ 、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、
 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷
 基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵
 烷氧基，前提是

(1) 當 X^1 為 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(\text{環丙基})$ 、 $N(-CH_2-\text{環丙基})$ 、或 S 時，則 Q^1 並非為任意地經取代之單環 5-員環；

(2) 當 X^1 為 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(\text{環丙基})$ 、 $N(-CH_2-\text{環丙基})$ 或 S ，且 L^1 為 NR^N 時，則 Q^1 之成環碳原子係直接連結至經 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 取代之苯環；

(3) Q^1 之各成環原子為氮或碳原子(即， Q^1 環不具有 O 或 S 雜原子作為成環原子)；

(4) 當 X^1 為 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(\text{環丙基})$ 、或 $N(-CH_2-\text{環丙基})$ ， X^2 和 X^3 中之至少一者為 N ，且 L^1 為 NR^N 時，則 X^4 為 $C-T^4$ ；以及

(5) 當 Q^1 為任意地經取代之 2-側氧基-1H-吡啶-1-基 (2-oxo-1H-pyridin-1-yl) 時，則 Q^1 並非為 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、或 $-C(=O)-OR^8$ 所取代。

於一些實施態樣中， Q^1 並非為任意地經取代之單環 2-側氧基-1H-吡啶-1-基。

於一些實施態樣中，當 Q^1 為任意地經取代之單環的環(monocyclic ring)時，則 Q^1 的成環碳原子係直接連結至經 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 取代之式 I 之苯環。

於一些實施態樣中，當 Q^1 之成環氮原子係直接連結至經 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 取代之式 I 之苯環時，則 Q^1 為任意地經取代之雙環的環(bicyclic ring)(例如，任意地經取代之雙環雜芳基)。

於一些實施態樣中，當 X^1 為 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、

N(環丙基)或 N(-CH₂-環丙基)，且 L¹ 為 NR^N 時，則 X⁴ 為 C-T⁴。於另一些實施態樣中，當 X¹ 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)或 N(-CH₂-環丙基)時，則 X⁴ 為 C-T⁴。

於一些實施態樣中，當 X¹ 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)或 N(-CH₂-環丙基)時，則 L¹ 並非為 NR^N。

於一些實施態樣中，當 X¹ 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)或 N(-CH₂-環丙基)時，則 X⁴ 為 C-T⁴。

於一些實施態樣中，L¹ 並非為 NR^N。

於一些實施態樣中，L¹ 並非為 NR^N；Q¹ 之各成環原子為氮或碳原子；Q¹ 並非為任意地經取代之單環 5-員環；當 X¹ 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)或 N(-CH₂-環丙基)時，則 X⁴ 為 C-T⁴；以及，當 Q¹ 為任意地經取代的單環之環(monocyclic ring)時，則 Q¹ 之成環碳原子係直接連結至經 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 取代之式 I 之苯環。於另一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於又一些其他實施態樣中，L¹ 為 O。

於一些實施態樣中，L¹ 為 O 或 S。於另一些實施態樣中，L¹ 為 S。

於一些實施態樣中，L¹ 為 O。

於一些實施態樣中，L¹ 為 NH。

於一些實施態樣中，L¹ 為 C(=O)、CH(OH)、或 CH(OCH₃)。於另一些實施態樣中，係 C(=O)或 CH(OH)。

於一些實施態樣中，T²、T³ 和 T⁴ 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、甲氧基、C₁ 氟烷

氧基、甲基、以及 C_1 氟烷基。

於一些實施態樣中， T^1 為 H 以及 T^4 為 H。

於一些實施態樣中， T^2 和 T^3 係各自獨立地為 H、CN、F、Cl、Br、甲氧基、 C_1 氟烷氧基、甲基、或 C_1 氟烷基。

於一些實施態樣中， T^1 為 H； T^2 和 T^3 係各自獨立地為 H、F、Cl、甲氧基、 C_1 氟烷氧基、甲基、或 C_1 氟烷基；以及 T^4 為 H。

於一些實施態樣中， X^1 為 S。

於一些實施態樣中， X^1 為 S；以及， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N；以及 X^4 為 N。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ；以及 X^3 為 C- T^3 。於另一些實施態樣中， X^4 為 N。

於一些實施態樣中， X^1 為 S；以及， X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 。

於一些實施態樣中， X^1 為 O。

於一些實施態樣中， X^1 為 O；以及， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ；以及 X^3 為 C- T^3 。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH；以及， X^2 和 X^3 中之

0 或 1 者為 N。於另一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N；以及 X^3 為 C-T³。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²；以及 X^3 為 C-T³。

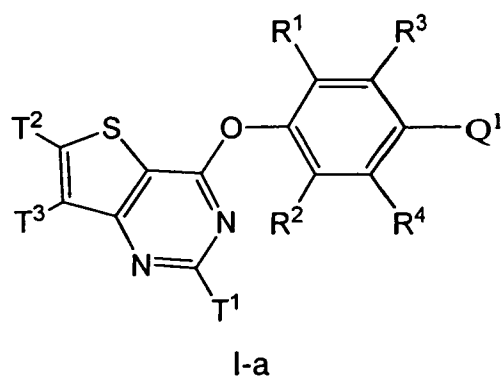
於一些實施態樣中， X^4 為 N 以及 X^1 為 S。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴；以及 X^1 為 S。於另一些實施態樣中， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴；以及 X^1 為 NH。於另一些實施態樣中， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。

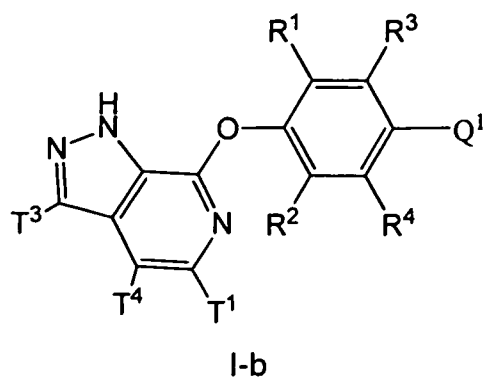
於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴；以及 X^1 為 O。於另一些實施態樣中， X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-a 化合物：



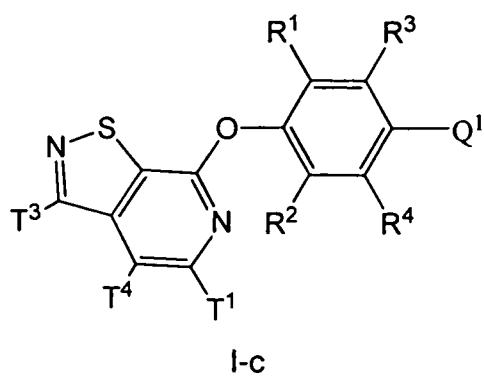
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-b 化合物：



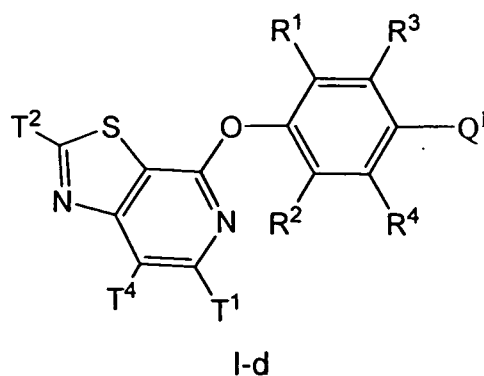
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-c 化合物：



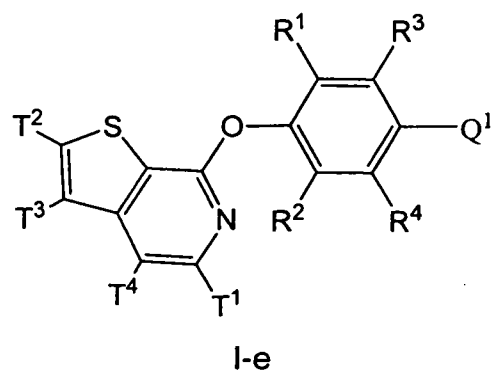
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-d 化合物：



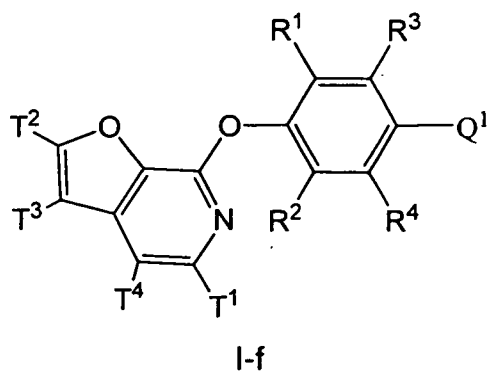
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-e 化合物：



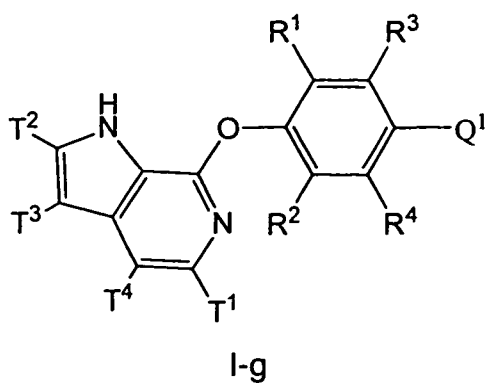
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-f 化合物：



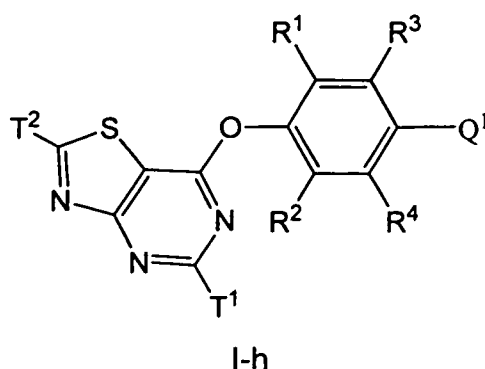
或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-g 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-h 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

除非另有指明，本文中於本發明之第二態樣中所述的實施態樣，係包括式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g 或 I-h 化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

於一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素。

於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H。

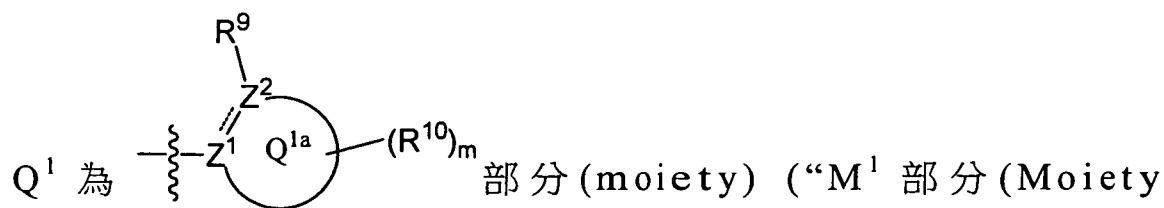
於一些實施態樣中， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。

於一些實施態樣中， R^3 為 H 以及 R^4 為 H、鹵素、-CN、甲基、或 C_1 鹵烷基。

於一些實施態樣中， R^3 為 H 以及 R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， Q^1 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基，各自任意地經一個 R^9 且進一步任意地經 1、2、3 或 4 個 R^{10} 取代。

於一些實施態樣中：



環 Q^{1a} 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基；

-----係表示單鍵或雙鍵；

各 Z¹ 和 Z² 係獨立地為 C 或 N；

R⁹ 為鹵素 (例如，Cl)、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₃₋₇ 環烷基、-CN、-N(R⁵)(R⁶)、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、或 C₃₋₇ 環烷氧基，其中，各 C₁₋₄ 烷基及 C₃₋₇ 環烷基為任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、-N(R⁵)(R⁶)、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

R¹⁰ 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、-OH、-CN、-NO₂、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基、(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基、(5-至 10-員雜芳基)-C₂₋₄ 烯基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-S(=O)₂N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-R⁸、

-C(=O)-OR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)-C₂₋₄ 烯基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、OH、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵)(R⁶)、-S-(C₁₋₄ 烷基)、-S(=O)₂-(C₁₋₄ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳氧基、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷氧基-任意地經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基取代、側氧基(oxo)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₇ 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁹ 和相鄰之 R¹⁰ 與彼等所附接的環 Q^{1a} 上之兩環原子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、-OH、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；以及

m 為 0、1、2、3 或 4。

於一些實施態樣中，Z¹ 為 C。

於一些實施態樣中，Q¹ 或環 Q^{1a} 為任意地經取代之含

N 之 6-員雜芳基。

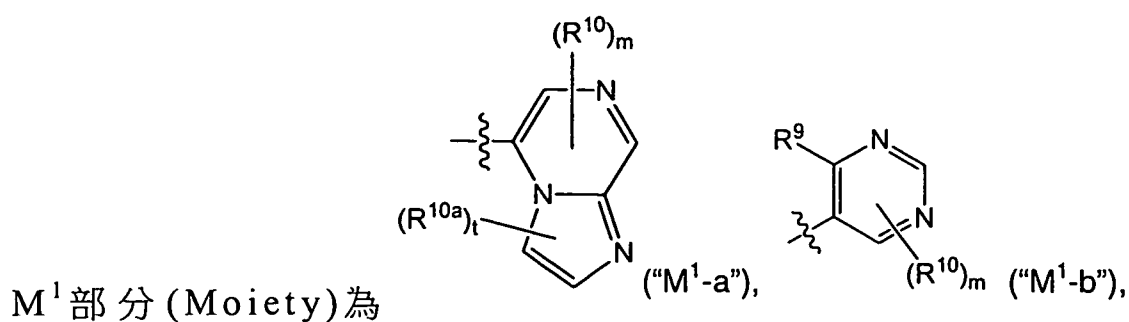
於一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為任意地經取代之吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基。於另一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為任意地經取代之嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基。

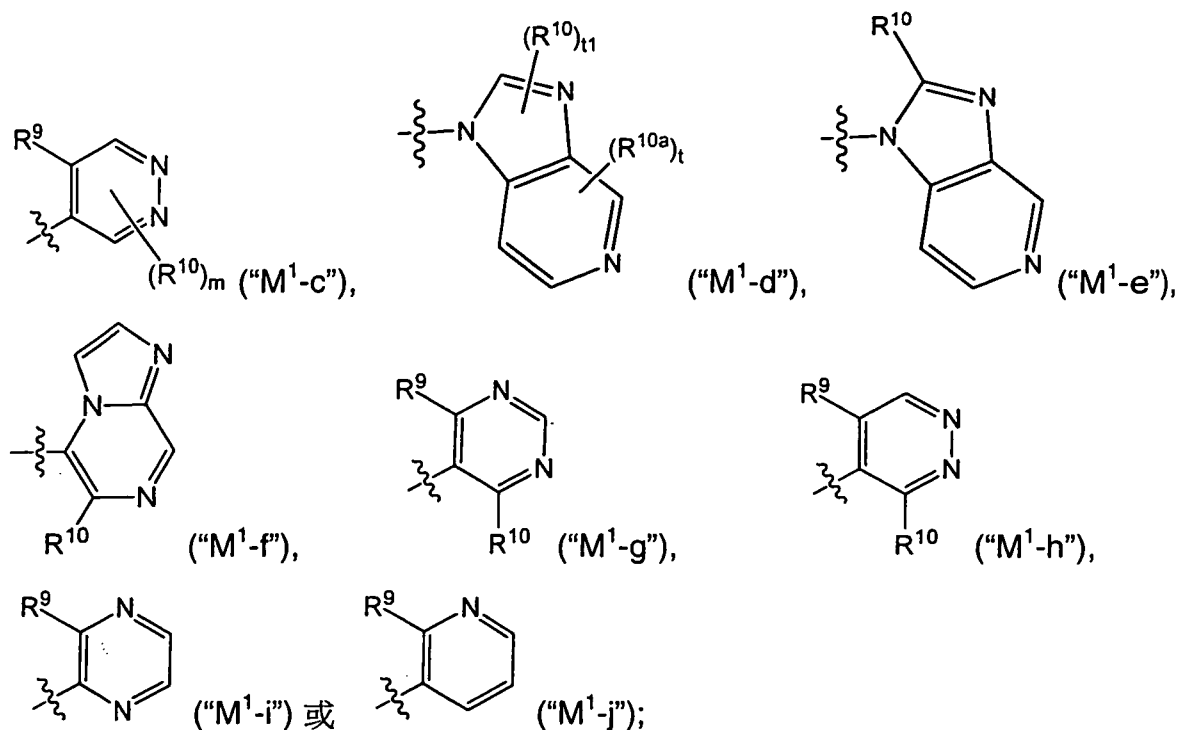
於一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：OH、鹵素(例如，Cl)、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、(C_{1-2} 烷氧基)- C_{1-4} 烷基-、以及 C_{3-7} 環烷基。於另一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、(C_{1-2} 烷氧基)- C_{1-4} 烷基-、以及 C_{3-7} 環烷基。於又另一些實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1 或 2 個取代基所取代：CN、 C_{1-4} 烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷基。於又再另外的實施態樣中， Q^1 或環 Q^{1a} 為嘧啶基、嗒咭基、或吡咭基，其中各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1 或 2 個取代基所取代：CN 及 C_{1-4} 烷基。

於一些實施態樣中， M^1 部分(Moiety)係選自下列者所組成之群組：喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡咭

基、咪唑并[2,1-*c*][1,2,4]三嗪基、咪唑并[1,5-*a*]吡嗪基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、1*H*-吡啶基、9*H*-嘌呤基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基、異噁唑并[5,4-*c*]噻吩基、異噁唑并[3,4-*c*]噻吩基、及[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻吩基，各自任意地經 1、2 或 3 個 R^{10} 取代且進一步任意地經 1 或 2 個 R^{10a} 取代；或其中， M^1 部分(Moiety)係選自下列者所組成之群組：嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、噻吩基、1*H*-吡啶基、1*H*-吡咯基、4*H*-吡啶基、1*H*-咪唑基、1*H*-咪唑基、3-側氧基-2*H*-噻吩基(3-oxo-2*H*-pyridazinyl)、1*H*-2-側氧基-嘧啶基(1*H*-2-oxo-pyrimidinyl)、1*H*-2-側氧基-吡啶基(1*H*-2-oxo-pyridinyl)、2,4(1*H*,3*H*)-二側氧基-嘧啶基(2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pyrimidinyl)、以及 1*H*-2-側氧基-吡嗪基(1*H*-2-oxo-pyrazinyl)，各自經 R^9 取代且進一步任意地經 1、2 或 3 個 R^{10} 取代。

於一些實施態樣中：



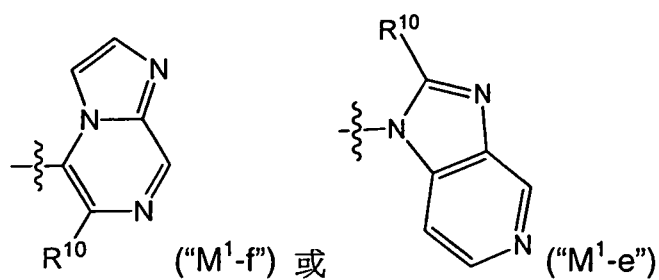


R^{10a} 為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $(C_{1-2}$ 烷氧基)- C_{1-4} 烷基 -、或 C_{3-7} 環烷基；

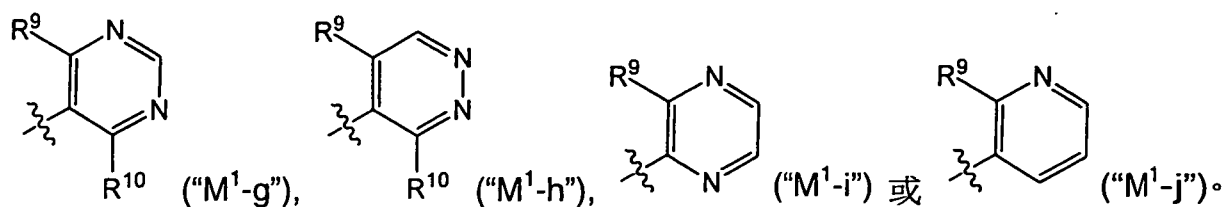
$t1$ 為 0 或 1；以及

t 為 0 或 1。

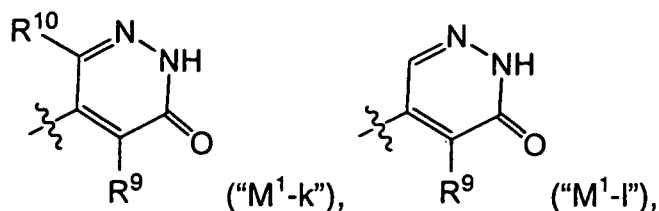
於一些實施態樣中， M^1 部分 (Moiety) 為



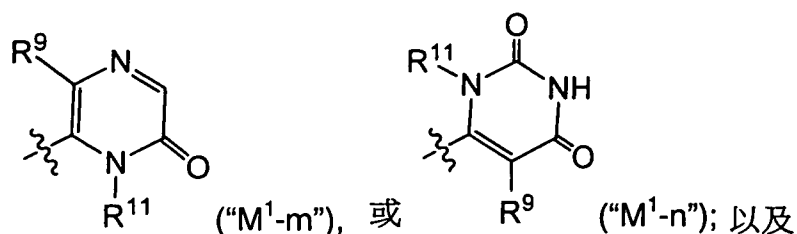
於一些實施態樣中， M^1 部分 (Moiety) 為



於一些實施態樣中：



M¹ 部分 (Moiety) 為



R¹¹ 為 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基 -、或 C₃₋₇ 環烷基。

於一些實施態樣中，R⁹ 為鹵素 (例如，Cl)、C₃₋₆ 環烷基 (例如，環丙基)、C₁₋₄ 烷基、或 -CN。於另一些實施態樣中，R⁹ 為鹵素 (例如，Cl)、C₁₋₄ 烷基、或 -CN。

於一些實施態樣中，R⁹ 為 C₁₋₄ 烷基或 -CN。於另一些實施態樣中，R⁹ 為 C₁₋₄ 烷基。於又一些其他實施態樣中，R⁹ 為甲基。

於一些實施態樣中，R¹⁰ 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基 -、-CN、以及 -N(R⁵)(R⁶)，其中，R⁵ 和 R⁶ 係各自獨立地為 H 或選自下列者所組成之群組：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₃₋₇ 環烷基；或 R⁵ 和 R⁶ 與彼等所附接之 N 原子一起形成 4-至 7-員雜環烷基或 5-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個

取代基所取代：鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基。於另一些實施態樣中， R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於再另外的實施態樣中， R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基。於又再另外的實施態樣中， R^{10} 係各自為甲基。

於一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為鹵素(例如，Cl)、 C_{3-6} 環烷基(例如，環丙基)、 C_{1-4} 烷基、或 -CN。於另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為鹵素(例如，Cl)、 C_{1-4} 烷基、或 -CN。

於一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為

H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為

H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C-T⁴； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為

H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為

H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；

以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅

一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅

一者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅

一者為 N； X^4 為 $C-T^4$ ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

● 於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 $C-T^4$ ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

● 於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅一者為 N； X^4 為 $C-T^4$ ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 S； X^2 和 X^3 中之一者及僅

一者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣

中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1

鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另

外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另

外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 O； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外

的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1

鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和

R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以

及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 和 X^3 中之 0 或 1 者為 N； X^4 為 C- T^4 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3

為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣

中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 N； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C- T^2 ； X^3 為 C- T^3 ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；

以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^1 為 NH； X^2 為 C-T²； X^3 為 C-T³； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於

再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 N； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、

或 C_1 鹵烷基氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷基氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷基氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 S； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷基氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或 鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為 甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或 鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為 甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 S ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或 鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為 甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 NH ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣

中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -k。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧

基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -m。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 NH； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -n。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C-T⁴； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 係如本文提供之任一實施態樣中所述。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 O ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 O ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 O ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H 、鹵素、 $-CN$ 、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H ； R^3 為 H ；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 $C-T^4$ ； X^1 為 O ； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S 。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O 。於又另一些實施態樣

中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中， X^4 為 C- T^4 ； X^1 為 O； Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， L^1 為 O 或 S。於再另外的實施態樣中， L^1 為 O。於又另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於又再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-a 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-a 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、

甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-a 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-a 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-a 化合

物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-b 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-b 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。

於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-b 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-b 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-b 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、

甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-c 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -g。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-c 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1 -h。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-c 化合

物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-c 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-c 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。

於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-d 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-d 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-d 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、

甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-d 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-d 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-e 化合

物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-e 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-e 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。

於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-e 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-e 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-f 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、

甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-f 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-f 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-f 化合

物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-f 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-n 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-g 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-g 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。

於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-g 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-h 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-g 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-k 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-g 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^1-m 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、

甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，式 I 化合物或其鹽為式 I-g 化合物或其鹽；且 Q^1 為 M^1 ；以及， M^1 為 M^{1-n} 。於另一些實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。於再另外的實施態樣中， R^1 和 R^2 係各自為 H； R^3 為 H；以及， R^4 為甲基。於又另一些實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為 C_{1-4} 烷基或 CN。於又再另外的實施態樣中， R^9 和 R^{10} 係各自獨立地為甲基或 CN。

於一些實施態樣中，本發明亦提供描述於本案實施例章節之實施例 1-69 中之一或更多化合物、該等化合物之醫藥上可接受之鹽；或該化合物或鹽之 *N*-氧化物。

於一些實施態樣中，本發明係提供選自下列者所組成之群組的化合物：

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基

氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 ;

4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,2]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]噻吩-3(2*H*)-酮 ;

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]吡啶-2(1*H*)-酮 ;

7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶 ;

7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]呋喃并[2,3-*c*]吡啶 ;

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]吡啶-2(1*H*)-酮 ;

4-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[3,2-*d*]嘧啶 ;

4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-基氧基)苯基]噻吩-3(2*H*)-酮 ;

4,6-二甲基-5-[4-([1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-基氧基)苯基]噻吩-3(2*H*)-酮 ;

7-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶 ;

6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈 ;

6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈 , ENT-1 ;

6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯

基]嘧啶-4-甲腈，ENT-2；

2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苄腈；

4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶；

4,6-二甲基-5-[4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2*H*)-酮；以及

1,5-二甲基-6-[4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之第二態樣係包括本文所述之任何實施態樣的任何子集合。

本發明之第二態樣係包括前文所述之二或更多實施態樣之組合、或彼等之任何子集合。

本發明之第二態樣復提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽（包括本文所述之所有實施態樣以及二或更多實施態樣之組合或彼等之任何次組合）以用於治療本文所述之 D1-介導之（或 D1-相關之）失調。

本發明之第二態樣復提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽（包括本文所述之所有實施態樣以及二或更多實施態樣之組合或彼等之任何次組合）的用途，係用於治療本文所述之 D1-介導之（或 D1-相關之）失調（disorder）。

本發明之第二態樣復提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽（包括本文所述之所有實施態樣以及二或更多實施

態樣之組合或彼等之任何次組合)的用途，係用於製造用於治療本文所述之 D1-介導之(或 D1-相關之)失調的藥物。

本發明第二態樣之式 I 化合物或其鹽為 D1R 調控劑(例如，D1R 促效劑，如 D1R 部分促效劑)。因此，本發明之第二態樣復提供用於調控(諸如促效(agonizing)或部分促效(partially agonizing))D1R 之活性(於體外(*in vitro*)或於體內(*in vivo*))的方法，包括使 D1R 與本文所述之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽(諸如選自本文之實施例 1-69 中者)接觸(包括培育(*incubating*))。

本文所用之術語“n-員”(其中 n 為整數)典型地說明在其中成環原子數為 n 的部分(*moiety*)中之成環原子的數目。例如，吡啶為 6-員雜芳基環的實例且噻吩為 5-員雜芳基的實例。

於本說明書之各處，本發明化合物之取代基係以群組或以範圍揭示。本發明尤意欲包括此等群組及範圍之成員的各個及每一個別次組合。例如，術語“C₁₋₆ 烷基”尤意欲包括 C₁ 烷基(甲基)、C₂ 烷基(乙基)、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基、及 C₆ 烷基。於另一實例，術語“5-至 10-員雜芳基”尤意欲包括任何 5-、6-、7-、8-、9-或 10-員雜芳基。

本文所用之術語“烷基”係定義為包括飽和脂族烴包括直鏈及支鏈。於一些實施態樣中，烷基具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、1 至 6 個碳原子、或 1 至 4 個碳原子。例如，術語“C₁₋₆ 烷基”以及本文提及之其他基團(例

如， C_{1-6} 烷氧基)的烷基部分(moiety)意指具有 1 至 6 個碳原子之直或支鏈基團(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、或正己基)。於又另一實例，術語“ C_{1-4} 烷基”意指具有 1 至 4 個碳原子之直或支鏈脂族烴鏈；術語“ C_{1-3} 烷基”意指具有 1 至 3 個碳原子之直或支鏈脂族烴鏈；術語“ C_{1-2} 烷基”意指具有 1 至 2 個碳原子之直或支鏈脂族烴鏈；以及，術語“ C_1 烷基”意指甲基。烷基可任意地經一或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“烯基”意指具有至少一個碳-碳雙鍵的脂族烴，包括具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈和支鏈。於一些實施態樣中，烯基具有 2 至 20 個碳原子、2 至 10 個碳原子、2 至 6 個碳原子、3 至 6 個碳原子、或 2 至 4 個碳原子。例如，本文所用之術語“ C_{2-6} 烯基”意指具有 2 至 6 個碳原子之直或支鏈不飽和基團(具有至少一個碳-碳雙鍵)，包括(但不限定於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等等。烯基可任意地經一或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。當式 I 化合物含有烯基時，烯基可以純 E 形式、純 Z 形式、或彼等之任何混合物而存在。

本文所用之術語“炔基”意指具有至少一個碳-碳三鍵的脂族烴，包括具有至少一個碳-碳三鍵的直鏈和支鏈。於一些實施態樣中，炔基具有 2 至 20 個、2 至 10 個、2 至 6 個、或 3 至 6 個碳原子。例如，本文所用之術語“ C_{2-6}

炔基”意指具有 2 至 6 個碳原子之如上所定義的直或支鏈烴鏈炔基。炔基可任意地經一或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“環烷基”意指飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如雙環)烴環(例如，單環諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基，或雙環包括螺(spiro)、稠合(fused)、或橋連(bridged)系統(諸如雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.2.1]辛基或雙環[5.2.0]壬基、十氫萘基等等)。環烷基具有 3 至 15 個碳原子。於一些實施態樣中，環烷基可任意地含有一、二或多個非累積(non-cumulative)、非芳族雙或三鍵及/或一至三個側氧基。於一些實施態樣中，雙環烷基(bicycloalkyl group)具有 6 至 14 個碳原子。例如，術語“C₃₋₁₄ 環烷基”意指具有 3 至 14 個成環碳原子之飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如雙環)烴環(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[1.1.1]戊基、或環癸基)；以及，術語“C₃₋₇ 環烷基”意指具有 3 至 7 個成環碳原子之飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如雙環)烴環(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[1.1.1]戊-1-基、或雙環[1.1.1]戊-2-基)。於另一實例，術語“C₃₋₆ 環烷基”意指具有 3 至 6 個成環碳原子之飽和或不飽和、非芳族、單環或多環(諸如雙環)烴環。於又另一實例，術語“C₃₋₄ 環烷基”意指環丙基或環丁基。亦包括於環烷基定義中者為具有稠合至環烷基環的一或多個芳族環(包括芳基

及雜芳基)的部分(moiety)，例如，環戊烷、環戊烯、環己烷等等的苯并(benzo)或噻吩基衍生物(例如，2,3-二氫-1*H*-茚-1-基、或 1*H*-茚-2(3*H*)-酮-1-基)。環烷基可任意地經一或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“芳基”意指具有共軛 π 電子系統之全碳單環或稠環多環芳族基團。芳基於環中具有 6 或 10 個碳原子。最常見的，芳基於環中具有 6 個碳原子。例如，本文所用之術語“C₆₋₁₀ 芳基”意指含有 6 至 10 個碳原子之芳族基諸如苯基或萘基。芳基可任意地經一或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“雜芳基”意指單環或稠環多環芳族雜環基，其於至少一個環中具有一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子環員(成環原子)。雜芳基具有 5 至 14 個成環原子，包括 1 至 13 個碳原子、及 1 至 8 個選自 O、S 及 N 之雜原子。於一些實施態樣中，雜芳基具有 5 至 10 個成環原子包括一至四個雜原子。雜芳基亦可含有一至三個側氧基(oxo)或硫基(thiono)(即=S)。於一些實施態樣中，雜芳基具有 5 至 8 個成環原子包括一、二或三個雜原子。例如，術語“5-員雜芳基”意指如上所定義之單環雜芳基，其於該單環雜芳基環中具有 5 個成環原子；術語“6-員雜芳基”意指如上所定義之單環雜芳基，其於該單環雜芳基環中具有 6 個成環原子；以及，術語“5-或 6-員雜芳基”意指如上所定義之單環雜芳基，其於該單環雜芳基環中具有 5 或 6 個成環原子。於另一實例，術語“5-

至 10-員雜芳基”意指如上所定義之單環或雙環雜芳基，其於該單環或雙環雜芳基環中具有 5、6、7、8、9 或 10 個成環原子。雜芳基可任意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。單環雜芳基之實例包括：具有 5 個成環原子（包含一至三個雜原子）者、或者具有 6 個成環原子（包含一、二或三個氮雜原子）者。稠合雙環雜芳基之實例包括兩個稠合之 5-及/或 6-員單環其包含一至四個雜原子。

雜芳基之實例包括吡啶基(pyridinyl)、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如，1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如，1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如，1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如，1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]吡嗪基、咪唑并[2,1-*c*][1,2,4]三嗪基、咪唑并[1,5-*a*]吡嗪基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、1*H*-吲唑基、9*H*-嘌呤基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]噻吩基、異噁唑并[5,4-*c*]噻吩基、異噁唑并[3,4-*c*]噻吩基、吡啶酮、嘧啶酮(pyrimidone)、吡嗪酮(pyrazinone)、嘧啶酮(pyrimidinone)、1*H*-咪唑-2(3*H*)-酮、1*H*-吡咯-2,5-二酮、3-側氧基-2*H*-噻吩基、1*H*-2-側氧基-嘧啶基、1*H*-2-側氧基

-吡啶基、2,4(1H,3H)-二側氧基-嘧啶基、1H-2-側氧基-吡嗪基，等等。雜芳基可任意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“雜環烷基(heterocycloalkyl)”意指單環或多環[包括 2 或多個稠合在一起之環，包括螺(spiro)、稠合(fused)、或橋連(bridged)系統，例如，雙環系統]、飽和或不飽和、非芳族 4-至 15-員環系統(諸如 4-至 14-員環系統、4-至 12-員環系統、5-至 10-員環系統、4-至 7-員環系統、4-至 6-員環系統、或 5-至 6-員環系統)，係包括 1 至 14 個成環碳原子及 1 至 10 個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子。雜環烷基亦可任意地包含一或更多側氧基(oxo)或硫基(thiono)(即 =S)。例如，術語“4-至 12-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 4-至 12-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子；以及，術語“4-至 10-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 4-至 10-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子。於另一實例，術語“4-至 6-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 4-至 6-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子；以及，術語“5-至 6-員雜環烷基”意指單環或多環、飽和或不飽和、非芳族 5-至 6-員環系統，其包含一或多個各自獨立地選自 O、S 及 N 之成環雜原子。亦包括於雜環烷基之定義者為具有稠合至非芳族雜環烷基環的一或更

多芳族環(包括芳基及雜芳基)的部分(moiety)，例如吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、酞醯亞胺基(phthalimidyl)、萘醯亞胺基(naphthalimidyl)、及非芳族雜環烷基環的苯並(benzo)衍生物。雜環烷基可任意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

此等雜環烷基環之實例包括吡嗪基(azetidiny)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、咪唑啉基(imidazolidinyl)、吡咯啉基(pyrrolidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、噁唑啉基(oxazolidinyl)、噻唑啉基(thiazolidinyl)、吡唑啉基(pyrazolidinyl)、硫代味啉基(thiomorpholinyl)、四氫噻嗪基(tetrahydrothiazinyl)、四氫噻二嗪基(tetrahydrothiadiazinyl)、味啉基(morpholinyl)、氧呋喃基(oxetanyl)、四氫二嗪基(tetrahydrodiazinyl)、噁嗪基(oxazinyl)、噁噻嗪基(oxathiazinyl)、喹啉基(quinuclidinyl)、吡啶基(chromanyl)、異吡啶基(isochromanyl)、苯并噁嗪基(benzoxazinyl)、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)、2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮-2-基(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on-2-yl)、3-氮雜雙環[3.1.0]己基(3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl)、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基(3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl)等等。雜環烷基環的其他實例包括四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、咪唑啉-1-基(imidazolidin-1-yl)、咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基

、吡咯啉-1-基(pyrrolidin-1-yl)、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、哌啉-1-基(piperidin-1-yl)、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、哌嗪-1-基(piperazin-1-yl)、哌嗪-2-基、1,3-噁唑啉-3-基(1,3-oxazolidin-3-yl)、1,4-氧雜氮雜環庚烷-1-基(1,4-oxazepan-1-yl)、異噻唑啉基(isothiazolidinyl)、1,3-噻唑啉-3-基(1,3-thiazolidin-3-yl)、1,2-吡唑啉-2-基(1,2-pyrazolidin-2-yl)、1,2-四氫噻吡啉-2-基(1,2-tetrahydrothiazin-2-yl)、1,3-噻吡啉-3-基(1,3-thiazinan-3-yl)、1,2-四氫二吡啉-2-基(1,2-tetrahydrodiazin-2-yl)、1,3-四氫二吡啉-1-基、1,4-噁吡啉-4-基(1,4-oxazin-4-yl)、噁唑啉酮基(oxazolidinonyl)、2-側氧基-哌啉基(例如，2-側氧基-哌啉-1-基(2-oxo-piperidin-1-yl))等等。芳族稠合型(aromatic-fused)雜環烷基的一些實例包括吲哚啉基(indolinyl)、異吲哚啉基(isoindolinyl)、異吲哚啉-1-酮-3-基(isoindolin-1-one-3-yl)、5,7-二氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啉-6-基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啉-6-基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-*c*]吡啉-5-基、5,6-二氫噻吩并[2,3-*c*]吡啉-7(4*H*)-酮-5-基、1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啉-5-基、及 3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮-3-基。雜環烷基任意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。雜環烷基的實例包括 5-或 6-員單環的環及 9-或 10-員稠合雙環。

本文所用之術語“鹵基”或“鹵素”基係定義為包括氟、氯、溴或碘。

本文所用之術語“鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代

基之烷基(最高為全鹵烷基(perhaloalkyl)，即，烷基的每一個氫原子均被鹵素原子置換)。例如，術語“C₁₋₆ 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C₁₋₆ 烷基(最高為全鹵烷基，即，烷基的每一個氫原子均被鹵素原子置換)。於另一實例，術語“C₁₋₄ 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C₁₋₄ 烷基(最高為全鹵烷基，即，烷基的每一個氫原子均被鹵素原子置換)；術語“C₁₋₃ 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C₁₋₃ 烷基(最高為全鹵烷基，即，烷基的每一個氫原子均被鹵素原子置換)；以及，術語“C₁₋₂ 鹵烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之 C₁₋₂ 烷基(即，甲基或乙基)(最高為全鹵烷基，即，烷基的每一個氫原子均被鹵素原子置換)。於又另一實例，術語“C₁ 鹵烷基”意指具有一、二、或三個鹵素取代基之甲基。鹵烷基之實例包括 CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Cl 等等。

本文所用之術語“鹵環烷基(halocycloalkyl)”意指具有一或多個鹵素取代基之環烷基(最高為全鹵環烷基(perhalocycloalkyl)，即，環烷基的每一個氫原子均被鹵素原子置換)。例如，術語“C₃₋₄ 鹵環烷基”意指具有一或多個鹵素取代基之環丙基或環丁基。鹵環烷基之實例為 2-氟環丙-1-基(2-fluorocyclopropan-1-yl)。

本文所用之術語“烷氧基(alkoxy)”或“烷基氧基(alkyloxy)”意指-O-烷基。例如，術語“C₁₋₆ 烷氧基”或“C₁₋₆ 烷基氧基”意指-O-(C₁₋₆ 烷基)；以及，術語“C₁₋₄ 烷氧基”或“C₁₋₄ 烷基氧基”意指-O-(C₁₋₄ 烷基)；於另一實例，術語

“C₁₋₂ 烷氧基”或“C₁₋₂ 烷基氧基”意指 -O-(C₁₋₂ 烷基)。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、三級丁氧基等等。烷氧基或烷基氧基可任意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“鹵烷氧基”意指 -O-鹵烷基。例如，術語“C₁₋₆ 鹵烷氧基”意指 -O-(C₁₋₆ 鹵烷基)。於另一實例，術語“C₁₋₄ 鹵烷氧基”意指 -O-(C₁₋₄ 鹵烷基)；以及，術語“C₁₋₂ 鹵烷氧基”意指 -O-(C₁₋₂ 鹵烷基)。於又另一實例，術語“C₁ 鹵烷氧基”意指具有一、二、或三個鹵素取代基之甲氧基。鹵烷氧基之實例為 -OCF₃ 或 -OCHF₂。

本文所用之術語“環烷氧基”或“環烷基氧基”意指 -O-環烷基。例如，術語“C₃₋₇ 環烷氧基”或“C₃₋₇ 環烷基氧基”意指 -O-(C₃₋₇ 環烷基)。於另一實例，術語“C₃₋₆ 環烷氧基”或“C₃₋₆ 環烷基氧基”意指 -O-(C₃₋₆ 環烷基)。環烷氧基之實例包括 C₃₋₆ 環烷氧基(例如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等等)。環烷氧基或環烷基氧基可隨意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“C₆₋₁₀ 芳氧基”意指 -O-(C₆₋₁₀ 芳基)。C₆₋₁₀ 芳氧基之實例為 -O-苯基[即，苯氧基]。C₆₋₁₀ 芳氧基可隨意地經 1 或更多(例如，1 至 5)適當取代基取代。

本文所用之術語“氟烷基”意指具有一或多個氟取代基之烷基(最高為全氟烷基(perfluoroalkyl)，即，烷基的每一個氫原子均被氟置換)。例如，術語“C₁₋₂ 氟烷基”意指具有一或多個氟取代基之 C₁₋₂ 烷基(最高為全氟烷基，即，C₁₋₂

烷基的每一個氫原子均被氟置換)。於另一實例，術語“C₁ 氟烷基”意指具有 1、2、或 3 個氟取代基之 C₁ 烷基(即，甲基)。氟烷基之實例包括 CF₃、C₂F₅、CH₂CF₃、CHF₂、CH₂F 等等。

本文所用之術語“氟烷氧基”意指 -O- 氟烷基。例如，術語“C₁₋₂ 氟烷氧基”意指 -O-C₁₋₂ 氟烷基。於另一實例，術語“C₁ 氟烷氧基”意指具有一、二、或三個氟取代基之甲氧基。C₁ 氟烷氧基之實例為 -OCF₃ 或 -OCHF₂。

本文所用之術語“羧烷基”或“羧基烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之烷基。術語“C₁₋₆ 羧烷基”或“C₁₋₆ 羧基烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C₁₋₆ 烷基。術語“C₁₋₄ 羧烷基”或“C₁₋₄ 羧基烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C₁₋₄ 烷基；術語“C₁₋₃ 羧烷基”或“C₁₋₃ 羧基烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C₁₋₃ 烷基；以及，術語“C₁₋₂ 羧烷基”或“C₁₋₂ 羧基烷基”意指具有一或多個(例如 1、2、或 3 個) OH 取代基之 C₁₋₂ 烷基。羧烷基之實例為 -CH₂OH 或 -CH₂CH₂OH。

本文所用之術語“側氧基(oxo)”意指 =O。當側氧基於碳原子上取代時，彼等一起形成羰基部分(carbonyl moiety)[-C(=O)-]。當側氧基於硫原子上取代時，彼等一起形成亞磺醯基部分(sulfinyl moiety)[-S(=O)-]；當兩個側氧基於硫原子上取代時，彼等一起形成磺醯基部分(sulfonyl moiety)[-S(=O)₂-]。

本文所用之術語“硫基(thiono)”意指=S。當硫基於碳原子上取代時，彼等一起形成[-C(=S)-]部分(moiety)。

本文所用之術語“任意地經取代(optionally substituted)”意指取代係任意的且因此包括未經取代及經取代的原子及部分(moiety)。“經取代”原子或部分意指在所指之原子或部分上的任何氫可被選擇之指定取代基替代(最高為所指之原子或部分上的每一個氫原子均被選擇之指定取代基置換)，前提是不超過該所指之原子或部分的常價(normal valency)，且該取代可得安定之化合物。例如，如果甲基(即，CH₃)係任意地經取代，則碳原子上最高3個氫原子可被取代基置換。

本文所用之術語“任意地經取代之 C₁₋₄ 烷基”意指任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的一或更多(例如，1 至 5)取代基所取代之 C₁₋₄ 烷基：-OH、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基。

本文所用之術語“任意地經取代之 C₁₋₂ 烷基”意指任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的一或更多(例如，1 至 5)取代基所取代之 C₁₋₂ 烷基：-OH、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基。

本文所用之術語“任意地經取代之 C₃₋₄ 環烷基”意指任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的一或更多(例如，1 至 5)取代基所取代之 C₃₋₄ 環烷基：-OH、鹵素、

-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基。

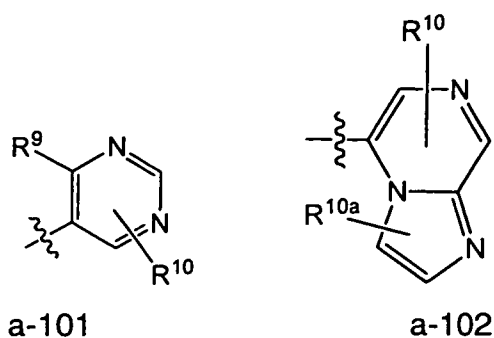
本文所用之術語"任意地經取代之環丙基甲基"意指任意地經係各自獨立地選自下列者所組成之群組的一或更多(例如，1 至 5)取代基所取代之環丙基甲基：-OH、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基。

本文所用之術語"任意地經取代之 C₁₋₄ 烷氧基"意指任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的一或更多(例如，1 至 5)取代基所取代之 C₁₋₄ 烷氧基：-OH、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基。

除非有指明，否則本文中所用之取代基連接點可來自取代基的任何適當位置。例如，哌啶基(piperidinyl)可為哌啶-1-基(經由哌啶基的 N 原子連接)、哌啶-2-基(經由哌啶基第 2 位置的 C 原子連接)、哌啶-3-基(經由哌啶基第 3 位置的 C 原子連接)、或哌啶-4-基(經由哌啶基第 4 位置的 C 原子連接)。於另一實例，吡啶基(pyridinyl 或 pyridyl)可為 2-吡啶基(或吡啶-2-基)、3-吡啶基(或吡啶-3-基)、或 4-吡啶基(或吡啶-4-基)。

除非另有指明或另於上下文中隱含，否則當至取代基之鍵結顯示為越過環中連接兩原子的鍵結時，則此取代基

可為鍵結至彼環中之任何可取代的成環原子(即，鍵結至一或更多氫原子)。例如，如下式 a-101 所示， R^{10} 可鍵結至各帶有氫原子(未示)之兩個環碳原子中的任一者。於另一實例，如下式 a-102 所示， R^{10} 可鍵結至吡咩環上之各帶有氫原子(未示)之兩個環碳原子中的任一者；以及， R^{10a} 可鍵結至咪唑環上之各帶有氫原子(未示)之兩個環碳原子中的任一者。



當描述經取代或任意地經取代之部分(moiety)而未指出此部分鍵結至取代基所透過之原子時，則該取代基可透過此部分中的任何適當原子而鍵結。例如於經取代之芳烷基中，芳烷基[例如(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-]上的取代基可鍵結至芳烷基之烷基部分上或芳基部分上的任何碳原子。取代基及/或變數的組合是允許的，只要此組合可得到安定的化合物即可。

如前文所提，式 I 化合物可以醫藥上可接受之鹽諸如式 I 化合物之酸加成鹽(acid addition salt)及/或鹼加成鹽(base addition salt)之形式存在。除非另有指明，否則本文所用之詞語“醫藥上可接受之鹽”係包括可存在於式 I 化合

物中之酸加成鹽或鹼鹽。

式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽係包括彼之酸加成鹽及鹼鹽。

適當之酸加成鹽係由可形成無毒性鹽之酸所形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽 (benzoate)、苯磺酸鹽 (besylate)、碳酸氫鹽 (bicarbonate)/碳酸鹽、硫酸氫鹽 (bisulfate)/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽 (camphorsulfonate)、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽 (cyclamate)、乙二磺酸鹽 (edisylate)、乙磺酸鹽 (esylate)、甲酸鹽 (formate)、反丁烯二酸鹽 (fumarate)、葡庚糖酸鹽 (gluceptate)、葡萄糖酸鹽 (gluconate)、葡萄糖醛酸鹽 (glucuronate)、六氟磷酸鹽 (hexafluorophosphate)、海苯酸鹽 (hibenzate)、鹽酸鹽 (hydrochloride)/氯化物、氫溴酸鹽 (hydrobromide)/溴化物、氫碘酸鹽 (hydroiodide)/碘化物、羥乙磺酸鹽 (isethionate)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽 (maleate)、丙二酸鹽、甲磺酸鹽 (mesylate)、甲硫酸鹽 (methylsulfate)、萘甲酸鹽 (naphthylate)、2-萘磺酸鹽 (2-napsylate)、菸鹼酸鹽 (nicotinate)、硝酸鹽、乳清酸鹽 (orotate)、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽 (pamoate)、磷酸鹽 / 磷酸氫鹽 (hydrogen phosphate)/ 磷酸二氫鹽 (dihydrogen phosphate)、焦麩胺酸鹽 (pyroglutamate)、蔗糖酸鹽 (saccharate)、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及昔萘酸鹽 (xinofoate)。

適當之鹼鹽(base salt)係由可形成無毒性鹽之鹼所形成。實例包括鋁、精胺酸、苳星(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二醇胺(diolumine)、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺(olamine)、鉀、鈉、胺基丁三醇(tromethamine)及鋅鹽。

亦可形成酸及鹼之半鹽(hemisalt)，例如半硫酸鹽(hemisulfate)及半鈣鹽(hemicalcium salt)。

適當鹽類之回顧參見“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。式 I 化合物之醫藥上可接受之鹽的製法為習此技藝者已知。

本文所用之術語“式 I”、“式 I 或其醫藥上可接受之鹽”、“化合物之醫藥上可接受之鹽或[式 I]之鹽”係定義為包括式 I 化合物之所有形式，包括其水合物(hydrate)、溶劑化物(solvate)、異構物(包括例如旋轉立體異構物(rotational stereoisomer))、結晶(crystalline)及非結晶(non-crystalline)形式、類質同形體(isomorph)、多形體(polymorph)、代謝物(metabolite)、及前藥(prodrug)。

如同習此技藝者所知，胺化合物(即，包含一或多個氮原子者)，例如三級胺，可形成 *N*-氧化物(亦稱為胺氧化物(amine oxide)或胺 *N*-氧化物(*N*-oxide))。*N*-氧化物具有式 $(R^{100}R^{200}R^{300})N^+-O^-$ ，其中准胺(parent amine) $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ 可為例如三級胺(例如， R^{100} 、 R^{200} 、 R^{300} 各自獨立地為烷基、芳烷基、芳基、或雜芳基等等)、雜

環或雜芳族胺[例如， $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ 一起形成 1-烷基哌啶 (1-alkylpiperidine)、1-烷基吡咯啉 (1-alkylpyrrolidine)、1-苄基吡咯啉 (1-benzylpyrrolidine)、或吡啶]。例如，亞胺氮，尤其雜環或雜芳族亞胺氮、或吡啶-型氮 ($\text{N}=\text{N}$) 原子[諸如吡啶、嗒吡、或吡啶中的氮原子]，可被 *N*-氧化 (*N*-oxidize) 以形成包含基團 ($\text{N}=\text{N}^{\text{O}^-}$) 之 *N*-氧化物。因此，包含一或多個氮原子(例如，亞胺氮原子)之根據本發明的化合物可形成其 *N*-氧化物(例如，單-*N*-氧化物(mono-*N*-oxide)、雙-*N*-氧化物(bis-*N*-oxide)或多-*N*-氧化物(multi-*N*-oxide)、或其混合物，依適合形成安定 *N*-氧化物的氮原子數而定)。

本文所用之術語“*N*-氧化物”意指本文所述胺化合物(例如，包含一或多個亞胺氮原子之化合物)之所有可能的、尤其所有安定的 *N*-氧化物形式，諸如單-*N*-氧化物(當胺化合物有大於一個之氮原子可形成單-*N*-氧化物時，係包括不同的異構物)或多-*N*-氧化物(例如，雙-*N*-氧化物)，或其任何比率之混合物。

本文所述之式 I 化合物及其鹽進一步包括其 *N*-氧化物。

式 I 化合物(包括其鹽)可以範圍由完全非晶形(amorphous)至完全晶形(crystalline)的連續固體狀態存在。術語‘非晶形’係指材料於分子層級缺乏長程有序(long-range order)且取決於溫度而可展現固體或液體之物理性質的狀態。通常此材料並不產生特色(distinctive)X-

光繞射圖案且，且雖展現固體之性質，其更正式地會被描述為液體。加熱後，發生由明顯固體變化成具液體性質的材料，其特徵為狀態的變化，通常為二級(‘玻璃轉移(glass transition)’)。術語‘晶形(crystalline)’意指固相，其中該材料於分子層級具有規則有序之內部結構且產生具有定義峰之特色 X-光繞射圖案。此材料當充分加熱時亦會展現液體性質，但由固體變化成液體的特徵為相的變化，通常為一級(‘熔點’)。

式 I 化合物(包括其鹽)可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當密切結合溶劑或水時，複合物會具有不受濕度影響的明確定義之化學計量(well-defined stoichiometry)。然而，當係微弱結合溶劑或水時(如於通道溶劑化物(channel solvate)及吸濕性(hygroscopic)化合物中者)，該水/溶劑含量將依濕度及乾燥情況而定。此情形下，一般為非化學計量(non-stoichiometry)。

式 I 化合物(包括其鹽)可以晶籠化合物(clathrate)或其他複合物(例如，共晶體(co-crystal))形式存在。包括於本發明範疇中者為複合物諸如晶籠化合物、藥物-宿主包容錯合物(drug-host inclusion complex)(其中藥物及宿主以化學計量或非化學計量之量存在)。亦包括者為含有二或更多有機及/或無機組份之式 I 化合物的複合物，其可以化學計量或非化學計量之量存在。所得之複合物可為離子化(ionized)、部分離子化(partially ionized)、或非離子化(non-ionized)。共晶體通常定義為中性分子構份(彼等經由

非共價交互作用結合一起)的晶形複合物(crystalline complex)，但亦可為中性分子與鹽之複合物。共晶體可藉由熔融結晶法(melt crystallization)、藉由從溶劑中再結晶、或藉由將組份一起物理性研磨而製得；參見 O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* 2004, 17, 1889-1896. For a general review of multi-component complexes, see J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 1269-1288。

當接受適當條件時，本發明化合物(包括其鹽)亦可以介晶態(介相(mesophase)或液晶(liquid crystal))存在。介晶態(mesomorphic state)為介於真晶態(true crystalline state)與真液態(true liquid state)(熔體或溶液)間的中間態。因為溫度變化的結果所產生的介晶(mesomorphism)被描述為'向熱性(thermotropic)'，而因為加入第二組份諸如水或其他溶劑所產生者被描述為'向液性(lyotropic)'。具有形成向液性介相(lyotropic mesophase)可能性的化合物被描述成'兩親媒性(amphiphilic)'且由具有離子性(諸如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 、或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$)或非離子性(諸如 $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)極性頭端基(head group)的分子所組成。更多資訊參見 *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)。

本發明亦關於式 I 化合物的前藥。因而本身可具有少許或不具有藥理活性的式 I 化合物之某些衍生物當投至個

體時，可藉由例如水解性裂解作用(hydrolytic cleavage)轉化成具有期望活性的式 I 化合物。此衍生物稱之為“前藥”。有關於前藥使用的進一步資訊可見於 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)。

● 根據本發明之前藥可藉由例如將式 I 化合物中存在的適當官能基以習此技藝者已知為“前部分(pro-moiety)”的某些部分(moiety)置換而製得，例如述於 Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)、或於 Prodrugs: Challenges and Reward, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007)7)中者。

● 再者，某些式 I 化合物本身可作為其他式 I 化合物的前藥。

亦包括於本發明範疇中者為式 I 化合物之代謝物，即，投服藥物後於體內形成的化合物。

式 I 化合物(包括其鹽)包括所有立體異構物及互變異構物。式 I 之立體異構物包括式 I 化合物之順式及反式異構物、光學異構物諸如 R 及 S 鏡像異構物、非鏡像異構物(diastereomer)、幾何異構物、旋轉異構物(rotational isomer)、阻轉異構物(atropisomer)、及構形異構物

(Conformational isomer)，包括展現一種以上之異構現象 (isomerism) 的化合物；及其混合物 (諸如消旋物 (racemate) 及非鏡像異構配對 (diastereomeric pair))。亦包括者為酸加成鹽 (acid addition salt) 或鹼加成鹽 (base addition salt)，其中相對離子 (counterion) 為光學活性 (Optically active)，例如 D-乳酸鹽 (D-lactate) 或 L-離胺酸 (L-lysine)，或消旋物例如 DL-酒石酸鹽 (DL-tartrate) 或 DL-精胺酸 (DL-arginine)。

於一些實施態樣中，式 I 化合物 (包括其鹽) 可具有不對稱碳原子。式 I 化合物的碳-碳鍵在本文中可使用實線 (——)、實楔形 (——)、或虛楔形 (·····) 表示。使用實線來表示接至不對稱碳原子的鍵結係意指包括於該碳原子處的所有可能之立體異構物 (例如特定鏡像異構物、消旋混合物等等)。使用實楔形或虛楔形來表示接至不對稱碳原子的鍵結係意指欲僅包括所示之立體異構物。可能的是，式 I 化合物可含有一個以上之不對稱碳原子。該些化合物中，使用實線來表示接至不對稱碳原子的鍵結係意指欲包括所有可能之立體異構物。例如，除非另有指明，否則式 I 化合物意欲可以鏡像異構物及非鏡像異構物或以消旋物及其混合物形式存在。於式 I 化合物中使用實線來表示接至一或多個不對稱碳原子的鍵結及於同一化合物中使用實楔形或虛楔形來表示接至其他不對稱碳原子的鍵結係意指存在非鏡像異構物 (diastereomer) 之混合物。

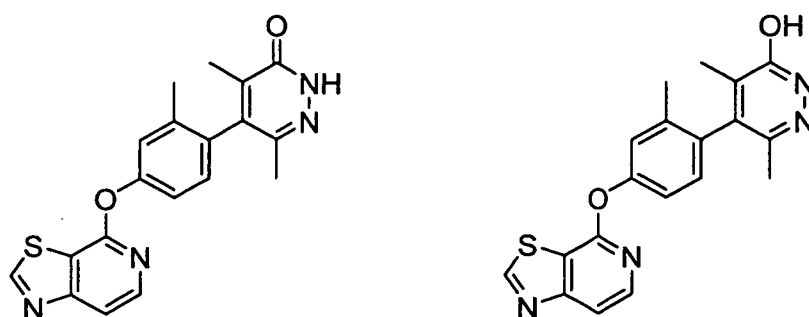
於一些實施態樣中，式 I 化合物 (包括其鹽) 可存在及 /

或分離為阻轉異構物(atropisomer)(例如一或更多阻轉鏡像異構物(atropenantiomer))形式。熟諳此技藝者瞭解，阻轉異構現象(atropisomerism)可存在於具有二或多個芳族環之化合物(例如兩個芳族環經由單鍵連結)中。參見例如，Freedman, T. B. et al., Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. *Chirality* 2003, 15, 743-758; and Bringmann, G. et al., Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5384-5427。

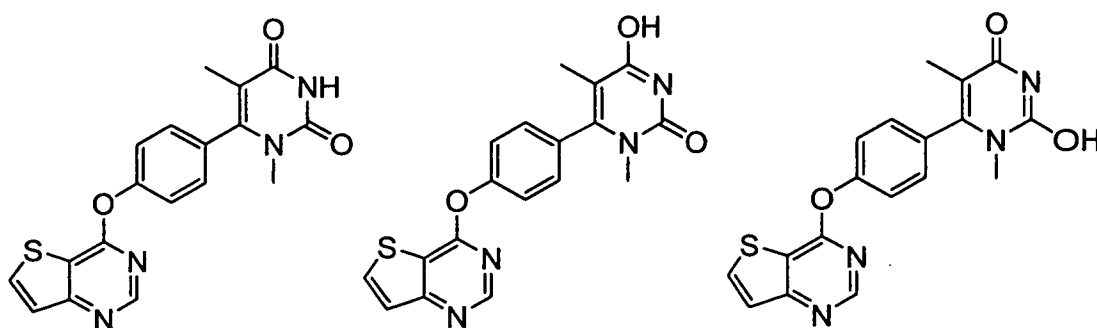
當任何消旋物結晶時，可能有不同類型的晶體。一類為消旋化合物(真消旋物(true racemate))，其中係產生含有等莫耳量之兩鏡像異構物的一勻相晶體。另一類為消旋混合物或晶團(conglomerate)，其中係以相等或不同莫耳量產生兩種形式之晶體，且各自包含單一之鏡像異構物。

式 I 化合物(包括其鹽)可展現互變異構(tautomerism)現象及結構異構(structural isomerism)現象。例如，式 I 化合物可以數種互變異構形式存在，包括烯醇(enol)及亞胺(imine)形式、醯胺及醯亞胺酸(imidic acid)形式、及酮(keto)及烯胺(enamine)形式以及彼等之幾何異構物(geometric isomer)與混合物。所有此等互變異構形式均包括在式 I 化合物之範疇內。互變異構物可以互變異構組(tautomeric set)之混合物存在於溶液中。於固體形式，通常有一種互變異構物佔優勢。即使可能僅描述一種互變異

構物，但本發明係包括式 I 化合物的所有互變異構物。例如，當本發明之下列兩種互變異構物中的一者被揭示於本文之實驗章節時，熟諳此技藝者能瞭解本發明亦包括另一者。



於另一實例，當本發明之下列三種互變異構物中的一者被揭示於本文之實驗章節時，熟諳此技藝者能瞭解本發明亦包括其他互變異構物諸如以下所示之另兩者。



本發明包括所有醫藥上可接受之同位素標記式 I 化合物(包括其鹽)，其中一或多個原子被具有相同原子序、但原子質量或質量數異於自然界中佔大多數者之原子質量或質量數的原子所置換。

適於包括在本發明化合物(包括其鹽)中的同位素之實例包括氫之同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳之同位素，諸如

^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯之同位素，諸如 ^{36}Cl ；氟之同位素，諸如 ^{18}F ；碘之同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮之同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧之同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷之同位素，諸如 ^{32}P ；以及硫之同位素，諸如 ^{35}S 。

某些同位素標記之式 I 化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氚(即， ^3H)及碳-14(即， ^{14}C)尤其可用於此目的，因其易於併入且檢測方法方便之故。

以較重之同位素諸如氘(即， ^2H)取代，可因為較大之代謝安定性(metabolic stability)例如增加體內半衰期(*in vivo* half-life)或降低劑量需求，而提供某些治療效益，因此在一些狀況下可為較佳。

以正子發射性同位素諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 取代，可用於正子斷層造影(PET)研究中以檢查受質受體佔有率(substrate receptor occupancy)。

同位素標記之式 I 化合物(包括其鹽)通常可藉熟諳此技藝者已知之慣用技術或藉類似於所附之實施例及製備例中所述者之方法、使用適當之同位素標記試劑取代先前使用之未標記試劑而製得。

本發明之第二態樣中，本發明亦提供組成物(例如醫藥組成物)，其包含新穎式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)。因此，於一實施態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含(治療有效量之)新穎式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽)及任意地包含醫藥上可接受之載體(carrier)。於

另一實施態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含(治療有效量之)式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽)、任意地包含醫藥上可接受之載體、及任意地包含至少一其他醫療劑或醫藥劑(諸如下文所述之抗精神病劑或抗精神分裂症劑)。於一實施態樣中，該其他醫療劑或醫藥劑為如下文所述之抗精神分裂症劑。

醫藥上可接受之載體可包括任何慣用之醫藥載體或賦形劑。適當之醫藥載體包括惰性稀釋劑或填料、水及各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑化物)。如有需要，醫藥組成物可含有其他成分諸如調味劑、黏合劑、賦形劑等等。故供口服方面，含有各種賦形劑諸如檸檬酸之片劑(tablet)可與各種崩解劑(disintegrant)諸如澱粉、藻酸(alginic acid)和某些複合矽酸鹽(complex silicate)及與黏合劑諸如蔗糖、明膠(gelatin)及阿拉伯膠(acacia)一起使用。此外，潤滑劑諸如硬脂酸鎂、月桂硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)及滑石係經常用於壓片(tableting)之目的。類似型式之固體組成物亦可用於軟及硬填充明膠膠囊中。因此，材料之非限制性實例包括乳糖或奶糖(milk sugar)及高分子量聚乙二醇。當期望水性懸浮液或酏劑(elixir)用於口服時，則其中之活性化合物可與各種甜味劑及調味劑、著色物質或染料、及(若需要)乳化劑或懸浮劑，以及稀釋劑諸如水、乙醇、丙二醇、甘油、或彼等之組合劑等組合。

醫藥組成物可為例如適於口服之形式如片劑(tablet)、膠囊、丸劑、粉末、緩釋配方、溶液或懸浮液，適於非經

腸注射(parenteral injection)之形式如無菌溶液、懸浮液或乳液，適於局部投服之形式如軟膏(ointment)或霜劑(cream)或者適於直腸投服之形式如栓劑(suppository)。

例示性之非經腸(parenteral)投服形式包括活性成分於無菌水溶液例如丙二醇或右旋糖(dextrose)水溶液中之溶液或懸浮液。如有需要，此等劑型可予適當緩衝化。

醫藥組成物可為適於精確劑量單一投服之單位劑型(unit dosage form)。熟諳此技藝者咸瞭解，組成物可調配成次治療劑量(sub-therapeutic dosage)，而能設想多劑量(multiple dose)。

於一實施態樣中，組成物包含治療有效量之式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽)以及醫藥上可接受之載體。

式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)為 D1R 調控劑。於一些實施態樣中，式 I 化合物為 D1R 促效劑[即，結合(具有親合力)及活化 D1R 受體]。於一些實施態樣中，使用多巴胺作為參考之完全 D1R 促效劑(reference full D1R agonist)、式 I 化合物作為超促效劑(super agonist)(即，比起內生性 D1R 促效劑多巴胺，能對 D1R 受體產生更大之最大反應、而展現大於約 100%例如 120%之效力的化合物)。於一些實施態樣中，使用多巴胺作為參考之完全促效劑、式 I 化合物作為完全 D1R 促效劑(即，與多巴胺者相比，具有約 100%，例如 90%-100%之效力)。於一些實施態樣中，使用多巴胺作為參考之完全 D1R 促效劑、式 I 化合物作為部分促效劑[即，雖結合且

活化 D1 受體，然其與完全促效劑多巴胺相比，對 D1 受體僅具有部分效力(即，小於 100%，例如 10%-80% 或 50%-70%)之化合物]。D1R 促效劑(包括超促效劑(superagonist)、完全促效劑(full agonist)、及部分促效劑(partial agonist))可促進(agonize)或部分促進(partially agonize) D1R 之活性。於一些實施態樣中，式 I 化合物對 D1R 的 EC_{50} 係小於約 10 μ M、5 μ M、2 μ M、1 μ M、500 nM、200 nM、100 nM，50、40、30、20、10、5、2、或 1 nM。

本文中於提及化合物時所用之術語“D1R 調控劑”或“D1R 促效劑”(包括 D1R 超促效劑、D1R 完全促效劑、或 D1R 部分促效劑)係分別指為似 D1 受體調控劑(D1-like receptor modulator)或似 D1 受體促效劑(D1-like receptor agonist)的化合物(即，非必定在似 D1 受體(D1-like receptor)之亞型(subtype)之間/之中選擇)。參見 Lewis, JPET 286:345-353, 1998。D1R 係包括，例如，人類之 D1 和 D5 以及啮齒類之 D1A 和 D1B。

式 I 化合物之投服可藉由可將該化合物遞送至作用部位之任何方法達成。此等方法包括例如經腸途徑(enteral route)(例如，oral routes，buccal routes，sublabial routes，sublingual routes)、經口途徑、鼻內途徑、吸入途徑、十二指腸內途徑(intraduodenal route)、非經腸注射(parenteral injection)(包括靜脈內(intravenous)、皮下(subcutaneous)、肌內(intramuscular)、血管內

(intravascular) 或輸注 (infusion))、脊髓腔內途徑 (intrathecal route)、硬膜外途徑 (epidural route)、腦內途徑 (intracerebral route)、腦室內途徑 (intracerebroventricular route)、局部、及直腸投服。

於本發明一實施態樣中，式 I 化合物可藉經口途徑 (oral route) 投服/作用。

劑量方案 (Dosage regimen) 可予調整以提供最理想之期望反應。例如，可投予單一推注 (single bolus)、可隨時投予一些分劑量 (divided dose) 或者劑量可依治療狀況的迫切需要所指示而成比例地降低或增加。可能有利的是將非經腸 (parenteral) 組成物調配為劑量單位形式 (dosage unit form) 以供易於投服及劑量一致性 (uniformity)。本文中所用之劑量單位形式 (dosage unit form) 意指適於作為供待治療哺乳類個體用之單式劑量 (unitary dosage) 的物理性離散單位 (physically discrete unit)；各單位係含有經計算可聯合所需之醫藥載體產生理想療效之活性化合物預定量。本發明劑量單位形式 (dosage unit form) 的規格受各種因素諸如治療劑之獨特特性及欲達成之特定治療或預防效果所規範。本發明之一實施態樣中，式 I 化合物可用於治療人類。

要注意的是，劑量值可隨著欲減輕之症狀的型式及嚴重度而變化，且可包括單一或多重劑量。另要理解的是，對任何特定個體而言，具體劑量方案應該根據個體的需求以及執行或監督組成物投服之人員的專業判斷而隨時間調

整，且本文所提出的劑量範圍僅供例示而非意欲限制所請求保護之組成物的範疇或操作。例如，劑量可根據藥物動力學(pharmacokinetic)或藥效學(pharmacodynamic)參數而進行調整，該等參數可包括臨床效應諸如毒性效應及/或實驗室值。因此，本發明涵括由習此技藝者決定的同一患者劑量增量(intra-patient dose-escalation)。決定投服化療劑的適當劑量及方案為相關技術領域所熟知且一旦提供本文所揭示之教示則會瞭解能由習此技藝者完成。

式 I 化合物或或其醫藥上可接受之鹽之投服量係取決於待治療個體、失調或狀況之嚴重度、投服率、化合物之配置(disposition)及開處方醫師的裁量。通常，有效劑量係在每天每公斤體重約 0.0001 至約 50 mg 之範圍內，例如，約 0.01 至約 10 mg/kg/天(為單一劑量或分劑量)。對 70 公斤人類而言，此為約 0.007 毫克(mg)至約 3500 毫克/天，例如約 0.7 毫克至約 700 毫克/天。一些情況中，低於上述範圍之下限的劑量水平可能就非常足夠，而於其他情況中則可能仍要使用不會導致任何有害副作用的更大劑量，前提是此更大劑量要先分成數份小劑量以供整日投服。

本文所用之術語“組合療法(combination therapy)”意指將式 I 化合物或或其醫藥上可接受之鹽連同至少一其他醫藥劑或醫療劑(例如抗精神分裂症劑)一起而接續地或同時地投服。

本發明包括式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽)與一

或更多其他醫藥活性劑之組合的用途。若投服活性劑之組合，則彼等可接續地或同時地、以個別劑型或組合為單一劑型而投服。因此，本發明亦包括醫藥組成物，其含有一些量之：(a)包含式 I 化合物(包括其 *N*-氧化物或者化合物或 *N*-氧化物之醫藥上可接受之鹽)的第一藥劑；(b)第二醫藥活性劑；以及(c)醫藥上可接受之載體(carrier)、載劑(vehicle)或稀釋劑(diluent)。

● 可依據欲治療之疾病、失調、或症狀選擇各種醫藥活性劑以供與式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)聯合使用。可與本發明組成物組合使用之醫藥活性劑係包括但不限於：

(i) 乙醯膽鹼酯酶(acetylcholinesterase)抑制劑諸如多奈派齊(donepezil)鹽酸鹽(ARICEPT, MEMAC)；或腺核苷 A_{2A} 受體拮抗劑(Adenosine A_{2A} receptor antagonist)諸如 Preladenant (SCH 420814)或 SCH 412348；

● (ii) 類澱粉蛋白- β (amyloid- β)(或其片段)，諸如 $A\beta_{1-15}$ 接合至泛 HLA DR-結合表位(pan HLA DR-binding epitope)(PADRE)及 ACC-001 (Elan/Wyeth)；

(iii) 類澱粉蛋白- β (或其片段)之抗體，諸如巴匹珠馬(bapineuzumab)(亦稱為 AAB-001)及 AAB-002 (Wyeth/Elan)；

(iv) 類澱粉蛋白之降低或抑制劑(包括可降低類澱粉蛋白之製造、累積及纖維化(fibrillization)者)諸如初乳素(colostrinin)及 bisnorcymserine (亦稱為 BNC)；

(v) α -腎上腺素受體促效劑諸如可尼丁(clonidine)
(CATAPRES)；

(vi) β -腎上腺素受體阻斷劑(β 阻斷劑)諸如卡替洛爾
(carteolol)；

(vii) 抗膽鹼劑(anticholinergic)諸如阿米替林
(amitriptyline)(ELAVIL, ENDEP)；

(viii) 抗驚厥劑(anticonvulsant)諸如卡巴氮平
(carbamazepine)(TEGRETOL, CARBATROL)；

(ix) 抗精神病劑(antipsychotic)諸如魯拉西酮
(lurasidone)(亦稱為 SM-13496; Dainippon Sumitomo)；

(x) 鈣通道阻斷劑諸如尼伐地平(nilvadipine)
(ESCOR, NIVADIL)；

(xi) 兒茶酚 O-甲基轉移酶(catechol O-
methyltransferase)(COMT)抑制劑諸如托卡朋(tolcapone)
(TASMAR)；

(xii) 中樞神經系統刺激劑諸如咖啡因(caffeine)；

(xiii) 皮質類固醇諸如強體松(prednisone)
(STERAPRED, DELTASONE)；

(xiv) 多巴胺受體促效劑諸如變嗎啡鹼(apomorphine)
(APOKYN)；

(xv) 多巴胺受體拮抗劑諸如丁苯那吡(tetrabenazine)
(NITOMAN, XENAZINE, 多巴胺 D2 拮抗劑諸如喹硫平
(Quetiapine))；

(xvi) 多巴胺再吸收抑制劑諸如諾米芬新順丁烯二酸

鹽(nomifensine maleate)(MERITAL)；

(xvii) γ -胺基丁酸(GABA)受體促效劑諸如貝可芬(baclofen)(LIORESAL，KEMSTRO)；

(xviii) 組織胺 3 (H_3) 拮抗劑諸如賽普芬(ciproxifan)；

(xix) 免疫調節劑諸如格拉替雷乙酸鹽(glatiramer acetate)(亦稱為共聚物-1；COPAXONE)；

(xx) 免疫抑制劑諸如胺甲喋呤(methotrexate)(TREXALL，RHEUMATREX)；

(xxi) 干擾素，包括干擾素 β -1a (AVONEX，REBIF) 及干擾素 β -1b (BETASERON，BETAFERON)；

(xxii) 左旋多巴(levodopa)(或其甲酯或乙酯)，單獨或與多巴去羧酶(DOPA decarboxylase)抑制劑(例如，碳度巴(carbidopa)(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)) 組合；

(xxiii) *N*-甲基-D-天冬胺酸鹽(*N*-methyl-D-aspartate)(NMDA)受體拮抗劑諸如美金剛胺(memantine)(NAMENDA，AXURA，EBIXA)；

(xxiv) 單胺氧化酶(monoamine oxidase)(MAO) 抑制劑諸如司來吉蘭(selegiline)(EMSAM)；

(xxv) 毒蕈鹼受體(muscarinic receptor)(尤其是 M1 亞型)促效劑諸如氯化貝膽鹼(bethanechol chloride)(DUVOID，URECHOLINE)；

(xxvi) 神經保護藥物諸如 2,3,4,9-四氫-1*H*-吡唑-3-酮

肪；

(xxvii) 菸鹼受體促效劑諸如南美毒蛙皮素 (epibatidine)；

(xxviii) 正腎上腺素(降腎上腺素(noradrenaline))再吸收抑制劑諸如阿托莫西汀(atomoxetine) (STRATTERA)；

(xxix) 磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，例如 PDE9 抑制劑諸如 BAY 73-6691 (Bayer AG)及 PDE 10(例如 PDE10A)抑制劑諸如罌粟鹼(papaverine)；

(xxx) 其他 PDE 抑制劑包括(a) PDE1 抑制劑(例如，長春西汀(vinpocetine))，(b) PDE2 抑制劑(例如，赤-9-(2-羥基-3-壬基)腺嘌呤(EHNA))，(c) PDE4 抑制劑(例如，洛利普蘭(rolipram))，以及(d) PDE5 抑制劑(例如，習多芬(sildenafil) (VIAGRA，REVATIO))；

(xxxi) 喹啉諸如奎寧(quinine)(包括其鹽酸鹽、二鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽及葡萄糖酸鹽)；

(xxxii) β -分泌酶(β -secretase)抑制劑諸如 WY-25105；

(xxxiii) γ -分泌酶抑制劑諸如 LY-411575 (Lilly)；

(xxxiv) 血清素(5-羥基色胺)_{1A} (5-HT_{1A})受體拮抗劑諸如螺環哌啶酮(spiperone)；

(xxxv) 血清素(5-羥基色胺)₄ (5-HT₄)受體促效劑諸如 PRX-03140 (Epix)；

(xxxvi) 血清素(5-羥基色胺)₆ (5-HT₆) 受體拮抗劑諸如米安色林(mianserin) (TORVOL，BOLVIDON，

NORVAL)；

(xxxvii) 血清素 (5-HT)再吸收抑制劑諸如阿拉丙酯 (alaproclate)、西酞普蘭 (citalopram) (CELEXA, CIPRAMIL)；

(xxxviii) 滋養因子 (trophic factor)，諸如神經生長因子 (NGF)、鹼性纖維母細胞生長因子 (bFGF；ERSOFERMIN)、神經滋養素-3 (NT-3)、心肌營養素-1 (cardiotrophin-1)、腦衍生神經滋養因子 (brain-derived neurotrophic factor) (BDNF)、神經胚素 (neublastin)、神經膠質細胞分化調節蛋白 (meteorin)、及膠質細胞衍生神經滋養因子 (glial-derived neurotrophic factor) (GDNF)，以及可刺激滋養因子製造的藥劑諸如丙戊茶鹼 (propentofylline)；

等等。

式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)係任意地與其他活性劑組合使用。此活性劑可為例如非典型抗精神病 (atypical antipsychotic)或抗帕金森氏症藥劑或抗阿茲海默氏症藥劑。因此，本發明之另一實施態樣係提供治療 D1-介導之失調(例如與 D1 有關之神經失調及精神失調)之方法，其包括將有效量之式 I 化合物(包括其 N-氧化物或者化合物或 N-氧化物之醫藥上可接受之鹽)投予哺乳類，且進一步包括投予其他活性劑。

本文所用之術語“其他活性劑”意指可用於治療個體失調之非式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)的任何治療

劑。其他治療劑的實例包括抗憂鬱劑(antidepressant)、抗精神病劑(antipsychotic)(諸如抗精神分裂症劑(anti-schizophrenia))、抗疼痛劑、抗帕金森氏症劑(anti-Parkinson's disease agent)、抗-LID(左旋多巴導致之運動困難(levodopa-induced dyskinesia))劑、抗阿茲海默氏症劑(anti-Alzheimer's agent)及抗焦慮劑(anti-anxiety agent)。可與本發明化合物組合使用之特定類別的抗憂鬱劑之實例包括正腎上腺素再吸收抑制劑(norepinephrine reuptake inhibitor)、選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor)(SSRI)、NK-1 受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor)(MAOI)、單胺氧化酶之可逆性抑制劑(reversible inhibitor of monoamine oxidase)(RIMA)、血清素及降腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制(SNRI)、促腎上腺皮質素釋放因子(corticotropin releasing factor)(CRF)拮抗劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑(α -adrenoreceptor antagonist)、及非典型抗憂鬱劑(atypical antidepressant)。適當之正腎上腺素再吸收抑制包括三級胺三環類(tertiary amine tricyclic)及二級胺三環類(secondary amine tricyclic)。適當之三級胺三環類及二級胺三環類之實例包括阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、多慮平(doxepin)、伊米帕明(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、度硫平(dothiepin)、布替林(butriptyline)、伊普叻啉(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替

林 (protriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、地昔帕明 (desipramine) 及馬普替林 (maprotiline)。適當之選擇性血清素再吸收抑制劑之實例包括氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、及舍曲林 (sertraline)。單胺氧化酶抑制劑之實例包括異卡波肼 (isocarboxazid)、苯乙肼 (phenelzine)、及反苯環丙胺 (tranylcyclopramine)。適當之單胺氧化酶之可逆性抑制劑的實例包括嗎氯貝胺 (moclobemide)。用於本發明中之適當之血清素及降腎上腺素再吸收抑制的實例包括文拉法辛 (venlafaxine)。適當之非典型抗憂鬱劑之實例包括安非他酮 (bupropion)、鋰、奈法唑酮 (nefazodone)、曲唑酮 (trazodone) 及維洛沙明 (viloxazine)。抗阿茲海默氏症劑之實例包括迪姆朋 (Dimebon)、NMDA 受體拮抗劑諸如美金剛胺 (memantine)；及膽鹼酯酶 (Cholinesterase) 抑制劑諸如多奈派齊 (donepezil) 及加蘭他敏 (galantamine)。可與本發明化合物組合使用的適當類別之抗焦慮劑之實例包括苯二氮平類 (benzodiazepine) 及血清素 1A (5-HT_{1A}) 促效劑或拮抗劑、尤其是 5-HT_{1A} 部分促效劑，以及促腎上腺皮質素釋放因子 (CRF) 拮抗劑。適當之苯二氮平類包括阿普唑他 (alprazolam)、氯二氮平 (chlordiazepoxide)、可那氮平 (clonazepam)、氯氮平酸鹽 (chlorazepate)、二氮平 (diazepam)、三氟氮平 (halazepam)、勞拉西泮 (lorazepam)、歐沙氮平 (oxazepam)、及環丙氮平 (prazepam)。適當的 5-HT_{1A} 受體促效劑或拮抗劑包括丁螺環酮 (buspirone)、

妨克生 (flesinoxan)、吉哌隆 (gepirone)、及伊沙匹隆 (ipsapirone)。適當之非典型抗精神病劑包括帕利哌酮 (paliperidone)、聯苯蘆諾 (bifeprunox)、齊拉西酮 (ziprasidone)、利培酮 (risperidone)、阿立哌唑 (aripiprazole)、奧氮平 (olanzapine)、及喹硫平 (Quetiapine)。適當菸鹼乙醯膽鹼促效劑包括伊普克林 (ispronicline)、伐侖克林 (varenicline) 及 MEM 3454。抗疼痛劑包括普瑞巴林 (pregabalin)、加巴噴丁 (gabapentin)、可尼丁 (clonidine)、新斯的明 (neostigmine)、貝可芬 (baclofen)、咪達唑侖 (midazolam)、K 他命 (ketamine) 及齊考諾肽 (ziconotide)。適當之抗帕金森氏症劑的實例包括 L-多巴 (或其甲酯或乙酯)、多巴去羧酶抑制劑 (例如，碳度巴 (carbidopa) (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA)、腺核苷 A_{2A} 受體拮抗劑 [例如，Preladenant (SCH 420814) 或 SCH 412348]、苄絲肼 (benserazide) (MADOPAR)、 α -甲基多巴 (α -methyldopa)、單氟甲基多巴 (monofluoromethyldopa)、二氟甲基多巴 (difluoromethyldopa)、溴克利辛 (brocresine) 或間-羥基苄肼 (*m*-hydroxybenzylhydrazine)、多巴胺促效劑 [諸如變嗎啡鹼 (apomorphine) (APOKYN)、溴麥角環肽 (bromocriptine) (PARLODEL)、卡麥角林 (cabergoline) (DOSTINEX)、二氫西汀 (dihydropyridine)、二氫麥角隱亭鹼 (dihydroergocryptine)、非諾多泮 (fenoldopam) (CORLOPAM)、麥角乙脲 (lisuride) (DOPERGIN)、培高利

特 (pergolide)(PERMAX) 、 吡 貝 地 爾 (piribedil)
 (TRIVASTAL , TRASTAL) 、 普 拉 克 索 (pramipexole)
 (MIRAPEX) 、 喹 吡 羅 (quinpirole) 、 羅 匹 尼 羅 (ropinirole)
 (REQUIP) 、 羅 替 戈 汀 (rotigotine) (NEUPRO) 、 SKF-82958
 (GlaxoSmithKline) 、 及 沙 立 佐 坦 (sarizotan)] 、 單 胺 氧 化 酶
 (MAO) 抑 制 劑 [諸 如 司 來 吉 蘭 (selegiline)(EMSAM) 、 司 來
 吉 蘭 鹽 酸 鹽 (selegiline hydrochloride)(L-deprenyl ,
 ELDEPRYL , ZELAPAR) 、 二 甲 基 司 來 吉 蘭
 (dimethylselegilene) 、 溴 法 羅 明 (brofaromine) 、 苯 乙 肼
 (phenelzine)(NARDIL) 、 反 苯 環 丙 胺
 (tranylcypromine)(PARNATE) 、 嗎 氯 苯 甲 醯 胺
 (moclobemide)(AURORIX , MANERIX) 、 貝 氟 沙 通
 (befloxatone) 、 沙 芬 醯 胺 (safinamide) 、 異 卡 波 肼
 (isocarboxazid)(MARPLAN) 、 耐 拉 邁 (nialamide)(NIAMID)
 、 雷 沙 吉 蘭 (rasagiline)(AZILECT) 、 異 菸 鹼 異 丙 醯 肼
 (iproniazide)(MARSILID , IPROZID , IPRONID) 、 CHF-
 3381 (Chiesi Farmaceutici) 、 異 丙 氯 肼 (iproclozide) 、 托 洛
 沙 酮 (toloxatone)(HUMORYL , PERENUM) 、 二 苯 美 侖
 (bifemelane) 、 脫 氧 鴨 嘴 花 鹼 (desoxypeganine) 、 野 芸 香 鹼
 (harmine)(亦 稱 為 肉 葉 芸 鹼 (telepathine) 或 巴 那 替 林
 (banasterine)) 、 駱 駝 蓬 鹼 (harmaline) 、 利 奈 唑 酮 (linezolid)
 (ZYVOX , ZYVOXID) 、 及 巴 吉 林 (pargyline)(EUDATIN ,
 SUPIRDYL)] 、 兒 茶 酚 *O*-甲 基 轉 移 酶 (COMT) 抑 制 劑 [諸 如
 托 卡 朋 (tolcapone)(TASMAR) 、 恩 他 卡 朋 (entacapone)

(COMTAN)、及托酚酮(tropolone)]、*N*-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑[諸如阿曼他丁(amantadine)(SYMMETREL)]、抗膽鹼劑(anticholinergic)[諸如阿米替林(amitriptyline)(ELAVIL, ENDEP)、布替林(butriptyline)、甲磺醯苳托品(benztropine mesylate)(COGENTIN)、苯海索(trihexyphenidyl)(ARTANE)、苯海拉明(diphenhydramine)(BENADRYL)、鄰甲苯海拉明(orphenadrine)(NORFLEX)、莨菪鹼(hyoscyamine)、阿托品(atropine)(ATROPEN)、東莨菪鹼(scopolamine)(TRANSDERM-SCOP)、甲溴化東莨菪鹼(scopolamine methylbromide)(PARMINE)、雙環維林(dicycloverine)(BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、托特羅定(tolterodine)(DETROL)、奧斯必得寧(oxybutynin)(DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL)、溴化戊噻吩鉍酯(penthienate bromide)、魯普本辛(propantheline)(PRO-BANTHINE)、苯吡吡(cyclizine)、伊米帕明鹽酸鹽(imipramine hydrochloride)(TOFRANIL)、伊米帕明順丁烯二酸鹽(imipramine maleate)(SURMONTIL)、洛非帕明(lofepramine)、地昔帕明(desipramine)(NORPRAMIN)、多慮平(doxepin)(SINEQUAN, ZONALON)、曲米帕明(trimipramine)(SURMONTIL)、及格隆溴鉍 glycopyrrolate(ROBINUL)]、或彼等之組合。抗精神分裂症劑之實例包括齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)

、阿塞那平 (asenapine)、布南色林 (blonanserin)、或伊潘利酮 (iloperidone)。一些另外的“其他活性劑”之實例包括利凡斯的明 (rivastigmine)(Exelon)、氯氮平 (Clozapine)、左旋多巴 (Levodopa)、羅替戈汀 (Rotigotine)、愛憶欣 (Aricept)、派醋甲酯 (Methylphenidate)、美金剛胺 (memantine)、米那普侖 (milnacipran)、胍法新 (guanfacine)、安非他酮 (bupropion)、及阿托莫西汀 (atomoxetine)。

如上，式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)可與一或多種本文所述之其他抗精神分裂症劑組合使用。當使用組合療法時，該一或多種其他抗精神分裂症劑可與本發明化合物接續地或同時地投服。於一實施態樣中，其他抗精神分裂症劑係於投服本發明化合物之前投予哺乳類(例如，人類)。於另一實施態樣中，其他抗精神分裂症劑係於投服本發明化合物之後投予哺乳類。於另一實施態樣中，其他抗精神分裂症劑係與本發明化合物(或其 *N*-氧化物或前述者之醫藥上可接受之鹽)同時地投予哺乳類(例如，人類)。

本發明亦提供用於治療哺乳類包括人類之精神分裂症 (schizophrenia) 的醫藥組成物，其包含一些量之式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽)(如前文所定義(包括該化合物或其醫藥上可接受之鹽的水合物、溶劑化物及多形體 (polymorph)))，還有一或更多(例如，一至三)抗精神分裂症劑諸如齊拉西酮 (ziprasidone)、利培酮 (risperidone)、

奧氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿塞那平 (asenapine)、布南色林 (blonanserin)、或伊潘利酮 (iloperidone)，其中，該活性劑及組合之量當視為整體時係用於治療精神分裂症之治療有效量。

本發明亦提供用於治療哺乳類包括人類之帕金森氏症 (包括與帕金森氏症 (PD) 有關之認知損傷 (cognition impairment)) 的醫藥組成物，其包含一些量之式 I 化合物 (或其醫藥上可接受之鹽) (如前文所定義 (包括該化合物或其醫藥上可接受之鹽的水合物、溶劑化物及多形體))，還有一或更多 (例如，一至三) 抗巴金森氏症劑諸如 L-多巴 (L-DOPA)，其中，該活性劑及組合之量當視為整體時係用於治療帕金森氏症之治療有效量。

咸瞭解上述式 I 化合物並非侷限於所示之特定立體異構物 (例如鏡像異構物 (enantiomer) 或阻轉異構物 (atropisomer))，而是包括所有彼等之立體異構物及其混合物。

【實施方式】

本發明之化合物，包括該等化合物之 *N*-氧化物及鹽或者 *N*-氧化物，可利用已知的有機合成技術製備且可依據眾多可行之合成途徑中的任一者來合成。

用於製備本發明化合物之反應可於適當溶劑中進行，該溶劑可由熟諳有機合成技藝者輕易選出。於反應進行之

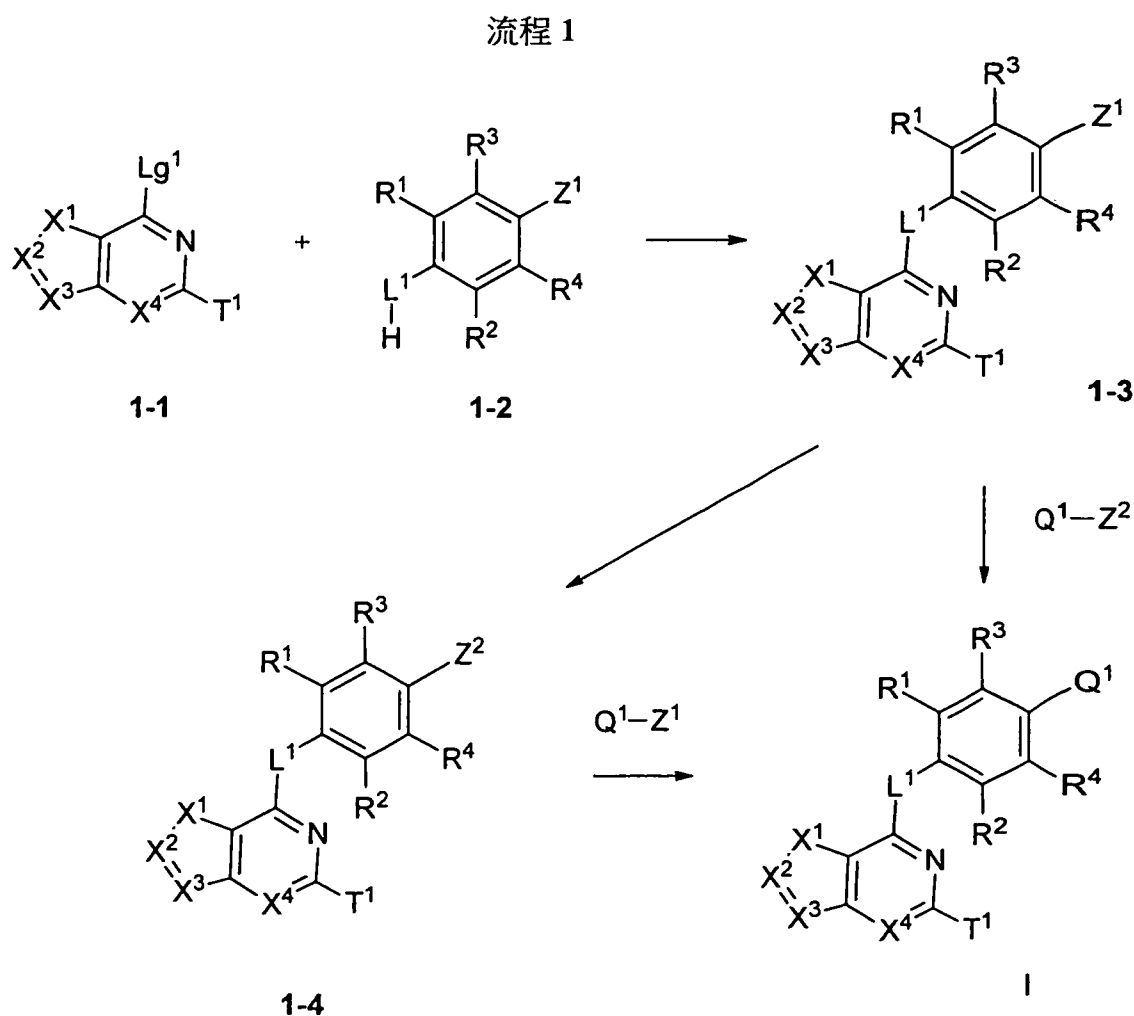
溫度（例如可為從溶劑冰點至溶劑沸點之溫度），適當溶劑可實質上不與起始材料(反應物)、中間體、或產物反應。既定反應可於一種溶劑中或一種以上之溶劑的混合物中進行。依特定反應步驟而定，用於特定反應步驟的適當溶劑可由熟諳此技藝者選擇。

本發明化合物之製備可包括各種化學基團之保護及脫保護(deprotection)。對保護及脫保護之需求、以及適當保護基的選擇，可由熟諳此技藝者容易地決定。保護基之化學可參見，例如，T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)，其係以引用方式整體併入本文中。

反應可根據本領域中已知的任何適當方法監測。例如，產物形成之監測係可藉由光譜術諸如核磁共振光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外線光譜法、分光光度法(例如，紫外光-可見光)、質譜法，或藉由層析法諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)。

式 I 化合物及其中間體(intermediate)可根據下列反應流程及所附論述製備。除非另有指明，否則下列反應流程及論述中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 L^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Q^1 、及結構式 I 係如前文所定義。通常，本發明化合物可藉由方法(其包括與化學領域中已知方法類似者)、尤其依照本文提供之說明而製得。用於製造本發明化合物及其中間體的某些方法係被

提供以作為本發明之進一步特徵且係藉由下列反應流程闡述。其他方法則述於實驗章節中。本文所提供之反應流程及實施例(包括相應之描述)僅供說明之目的，並非意欲限制本發明之範疇。



流程 1 係關於式 I 化合物之製備。參見流程 1，式 1-1 化合物[其中 Lg^1 為適當之脫離基(leaving group)諸如鹵基(例如，F、Cl 或 Br)] 以及 1-2 [其中 Z^1 可為，例如，鹵素(例如，Br 或 I)或三氟甲磺酸酯(trifluoromethanesulfonate) (triflate)]為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法製得。式

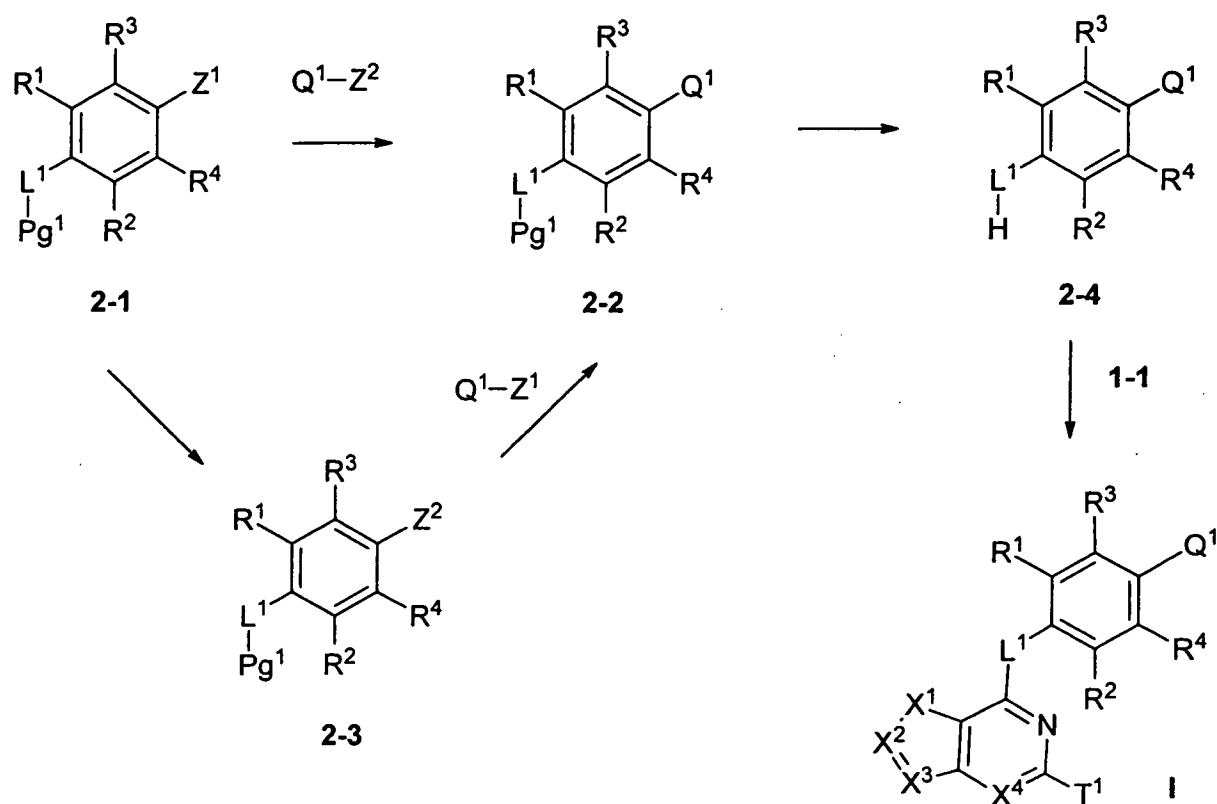
1-3 化合物可藉由將式 1-1 化合物與式 1-2 化合物於適當條件下偶合而製得。偶合反應可例如藉由令式 1-1 化合物與式 1-2 化合物之混合物在鹼諸如 Cs_2CO_3 之存在下、於適當溶劑諸如二甲亞砜(DMSO)中加熱而實現。或者，亦可利用金屬催化(諸如使用鈀或銅催化劑)之偶合反應以實現上述偶合反應。於此偶合反應之變化方案中，式 1-1 化合物與式 1-2 化合物之混合物可在鹼(諸如 Cs_2CO_3)、金屬催化劑[諸如鈀催化劑，例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$]、及配體(ligand)[諸如 1,1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷)(1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphane)) (BINAP)]之存在下、於適當溶劑諸如 1,4-二噁烷(1,4-dioxane)中加熱。式 1-3 化合物可隨後與式 $\text{Q}^1\text{-Z}^2$ 化合物[其中 Z^2 可為 Br ； $\text{B}(\text{OH})_2$ ； $\text{B}(\text{OR})_2$ ，其中 R 係各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，或者，其中兩個(OR)基團連同彼等所連接之 B 原子一起形成任意地經一或多個 C_{1-6} 烷基取代之 5-至 10-員雜環烷基；或三烷基錫部分(trialkyltin moiety)等等]、藉由金屬催化(諸如使用鈀催化劑)之偶合反應進行反應以獲得式 I 化合物。式 $\text{Q}^1\text{-Z}^2$ 化合物為可商購者或者可藉由本文所述之方法或藉由化學領域中所述者之類似方法而製得。或者，式 1-3 化合物可轉化成式 1-4 化合物(其中 Z^2 為如前文所定義者)。例如，式 1-3 化合物(其中 Z^1 為鹵素諸如 Br 或 I)可藉由本文所述之方法或藉由熟諳此技藝者所知的其他方法轉化成式 1-4 化合物[其中 Z^2 為 $\text{B}(\text{OH})_2$ ； $\text{B}(\text{OR})_2$ ，其中 R 係各自獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，或者其

中兩個(OR)基團連同彼等所連接之 B 原子一起形成任意地經一或多個 C₁₋₆ 烷基取代之 5-至 10-員雜環烷基或雜芳基]。此實例中，此反應可藉由例如令式 1-3 化合物(其中 Z¹ 為鹵素諸如 Br)與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊硼烷、適當鹼(諸如乙酸鉀)、及鈀催化劑{諸如 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)}於適當溶劑諸如 1,4-二噁烷中反應而實現。另一實例中，式 1-3 化合物(其中 Z¹ 為鹵素諸如 Br)可藉本文所述之另外方法或熟諳此技藝者所知之其他方法轉化成式 1-4 化合物(其中 Z² 為三烷基錫部分(moiety))。此實例中，此反應可藉由例如令式 1-3 化合物(其中 Z¹ 為鹵素諸如 Br)與六烷基二錫烷(諸如六甲基二錫烷(hexamethyldistannane))在鈀催化劑[諸如肆(三苯膦)鈀(0)]之存在下、於適當溶劑諸如 1,4-二噁烷中反應而實現。然後式 1-4 化合物可與式 Q¹-Z¹ 化合物(其中 Z¹ 為如前文所定義者)藉由金屬催化(諸如使用鈀催化劑)之偶合反應進行反應以得式 I 化合物。Q¹-Z¹ 化合物為可商購者或者可藉由本文所述之方法或藉由化學領域中所述者之類似方法而製得。所用之反應型式係依 Z¹ 及 Z² 之選擇而定。例如，當 Z¹ 為鹵素或三氟甲磺酸酯(triflate)且 Q¹-Z² 反應物為硼酸或硼酸酯時，可使用鈴木反應(Suzuki reaction) [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147-168; N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4020-4028]。於一些實施態樣中，式 1-3 之芳族碘化物、

溴化物、或三氟甲磺酸酯(triflate)係與式 Q^1-Z^2 之芳基或雜芳基硼酸或硼酸酯以及適當鹼諸如磷酸鉀於適當有機溶劑諸如四氫呋喃(THF)中組合。將鈀催化劑諸如 S-Phos 預催化劑(precatalyst){亦稱之為氯(2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺乙基苯基)]鈀(II)-三級丁基甲基醚加成物}加入，並加熱反應混合物。或者，當 Z^1 為鹵素或三氟甲磺酸酯(triflate)且 Z^2 為三烷基錫時，可使用史帝勒(Stille)偶合反應(Stille coupling) [V. Farina et al., *Organic Reactions* 1997, 50, 1-652]。更具體地，式 1-3 化合物(其中 Z^1 為 Br、I、或三氟甲磺酸酯(triflate))可與式 Q^1-Z^2 化合物(其中 Q^1-Z^2 化合物為 Q^1 -錫烷化合物)在鈀催化劑諸如二氯雙(三苯膦)鈀(II) (dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II))之存在下、於適當有機溶劑諸如甲苯中組合，且反應可予以加熱。當 Z^1 為 Br、I、或三氟甲磺酸酯(triflate)且 Z^2 為 Br 或 I 時，可使用根岸偶合反應(Negishi coupling) [E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48, 9577-9648]。更具體地，式 1-3 化合物(其中 Z^1 為 Br、I、或三氟甲磺酸酯(triflate))可藉由以 1 至 1.1 當量的烷基鋰試劑然後以 1.2 至 1.4 當量的氯化鋅於適當溶劑諸如四氫呋喃(THF)中之溶液、於 -80°C 至 -65°C 之溫度處理而予以轉移金屬化(transmetallate)。加溫至 10°C 至 30°C 之溫度後，反應混合物可以式 Q^1-Z^2 化合物(其中 Z^2 為 Br 或 I)處理，再邊加入催化劑諸如肆(三苯膦)鈀(0)(tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0))邊於 50°C 至 70°C

加熱。反應進行時間可為 1 至 24 小時，以得到式 I 化合物。

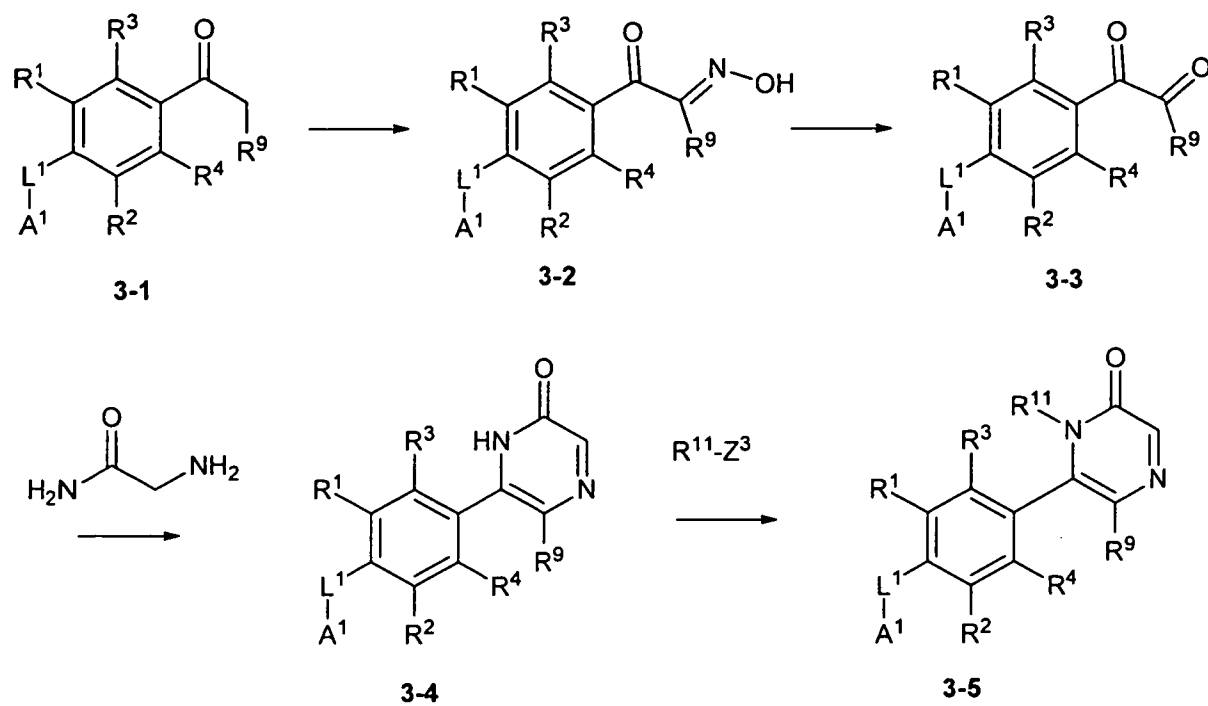
流程 2



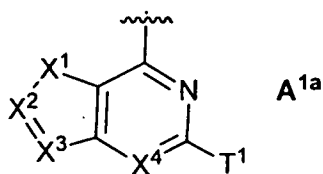
流程 2 亦關於式 I 化合物之製備。參見流程 2，式 I 化合物可利用流程 1 中所述者之類似化學轉變(chemical transformation)、但以不同之步驟順序而製得。式 2-1 化合物[其中 Pg^1 為適當之保護基諸如 Boc 或 Cbz (當 L^1 為 NH 或甲基、苄基、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)(THP)時)、或者三級丁基二甲基(TBS)(當 L^1 為 O 時)]為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法製得。式 2-1 化合物可利用與流程 1 中所述者類似之方法，直接地或於轉化成為 2-3 化合物之後轉化成式 2-2 化合物。然後可依據所選擇之 Pg^1 基團而使用適當條件

將式 2-2 化合物予以脫保護(deprotect)以得到式 2-4 化合物，其可進一步與流程 1 中之式 1-1 化合物偶合，以得到式 1 化合物。所用之偶合條件可類似於流程 1 中用於製備式 1-3 化合物所述者。

流程 3



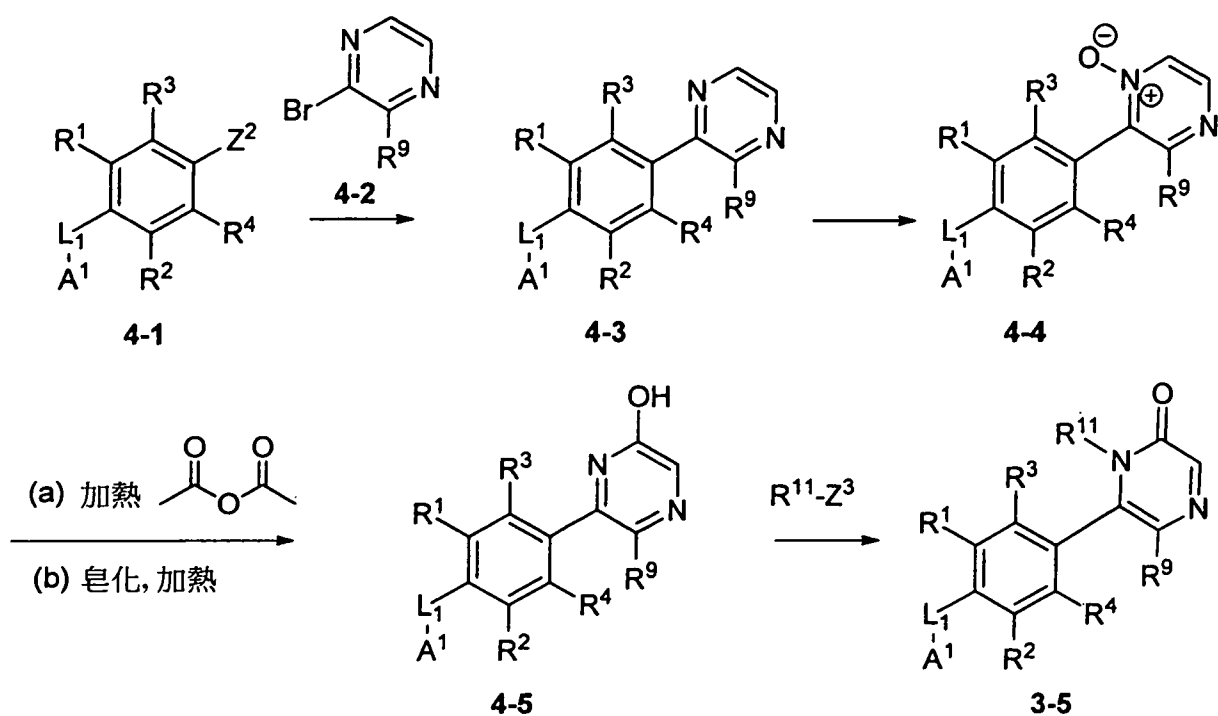
A^1 為 Pg^1 或為 A^{1a} 部分：



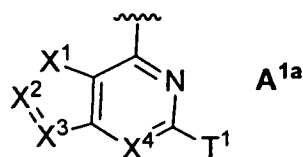
流程 3 係關於式 3-5 化合物之製備，其中 A^1 為 A^{1a} 部分(moiety)或為 Pg^1 。參見流程 3，式 3-1 化合物為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法製得。式 3-2 化合物可藉由令式 3-1 之芳基酮與亞硝酸烷酯(例如，亞硝酸異戊酯(isoamyl nitrite))於酸(諸如鹽酸)之存在下反應而製得。所得之式 3-2 的肟(oxime)可於

酸(諸如鹽酸水溶液)之存在下以甲醛(或其同等物諸如三聚甲醛(metaformaldehyde)或聚甲醛(polyformaldehyde))處理後轉化成式 3-3 之二酮(diketone)。式 3-3 之二酮可與甘胺醯胺(glycinamide)或其鹽(諸如乙酸鹽)於鹼諸如氫氧化鈉之存在下反應以得式 3-4 之吡嗪酮(pyrazinone)。將吡嗪酮之氮予以烷基化以得式 3-5 化合物的反應可藉由以鹼[諸如二異丙胺鋰(lithium diisopropylamide)(LDA)、雙(三甲矽)醯胺化鋰(lithium bis(trimethylsilyl)amide)(LHMDS)等等]及式 $R^{11}-Z^3$ 化合物[其中 Z^3 為可接受之脫離基(leaving group)諸如 Cl、Br、I、甲磺酸酯(methanesulfonate)(mesylate)等等且其中 R^{11} 為例如 C_{1-3} 烷基(例如甲基)]處理式 3-4 化合物而達成。適當之反應溶劑通常可選自極性非質子性溶劑諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、1,4-二噁烷或四氫呋喃(THF)。

流程 4



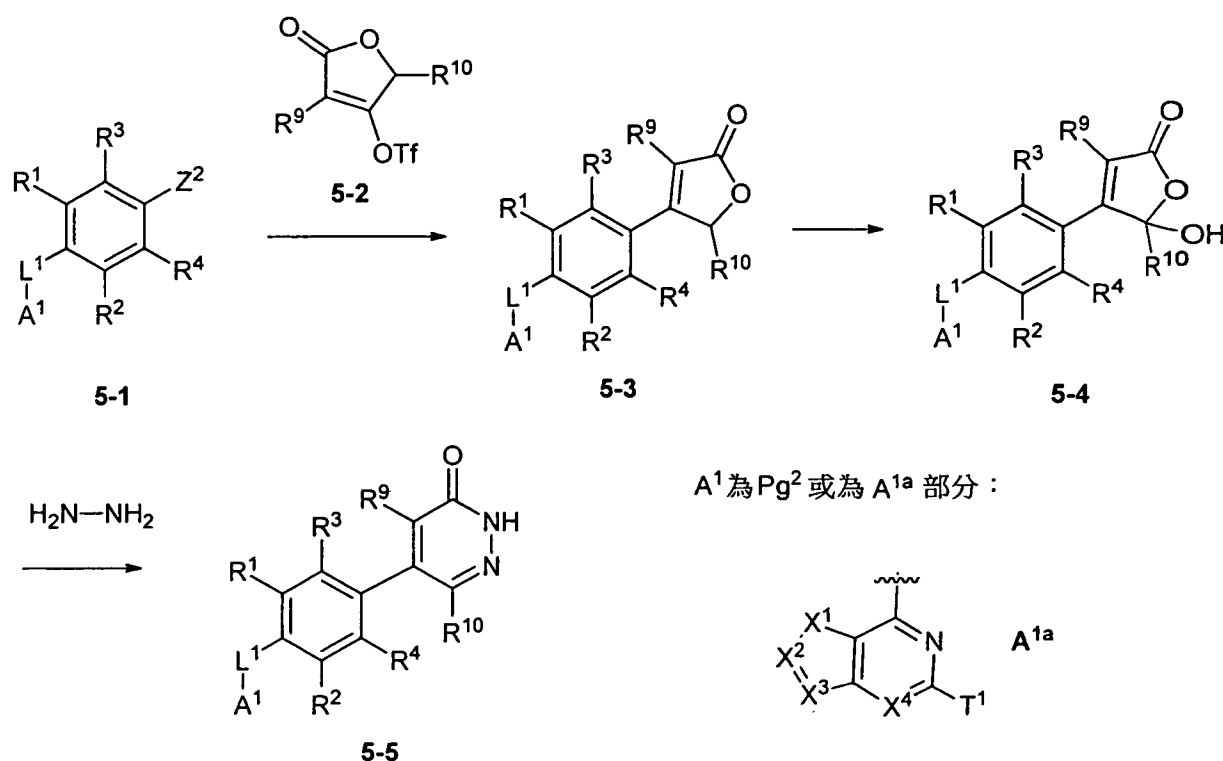
A^1 為 Pg^1 或為 A^{1a} 部分：



或者，式 3-5 化合物可如於流程 4 中製得，其中 L^1 為 O 、 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 $N(C_{3-6} \text{ 環烷基})$ 。參見流程 4，式 4-1 及 4-2 化合物為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法製得。式 4-3 化合物可藉由將式 4-1 化合物與式 4-2 化合物偶合而製得。前述偶合反應係可令式 4-1 化合物與式 4-2 化合物在適當鹼(諸如碳酸鉀)、適當催化劑[諸如肆(三苯膦)鈀(0)]、及適當溶劑(諸如乙醇)之存在下反應而完成。式 4-3 化合物可與順丁烯二酸酐(maleic anhydride)及過氧化氫於溶劑(諸如二氯甲烷)中反應以得式 4-4 化合物，其可含有 N -氧化物位向異構物(regioisomer)之混合物。式 4-5 化合物可藉由與乙

酸酐(acetic anhydride)進行加熱而從式 4-4 化合物製得；初產物可使用鹼(諸如 NaOH)於適當極性溶劑(諸如水或甲醇)中皂化。式 3-5 化合物可藉由與適當鹼(諸如 LDA、LHMDS 等等)、溴化鋰、及式 R^{11} - Z^3 化合物(其中 Z^3 為可接受之脫離基(leaving group)諸如 Cl、Br、I、甲磺酸酯(mesylate)等等)反應而從式 4-5 化合物製得。適當之反應溶劑通常可選自極性非質子性溶劑(諸如 DMF、1,4-二噁烷或 THF)。

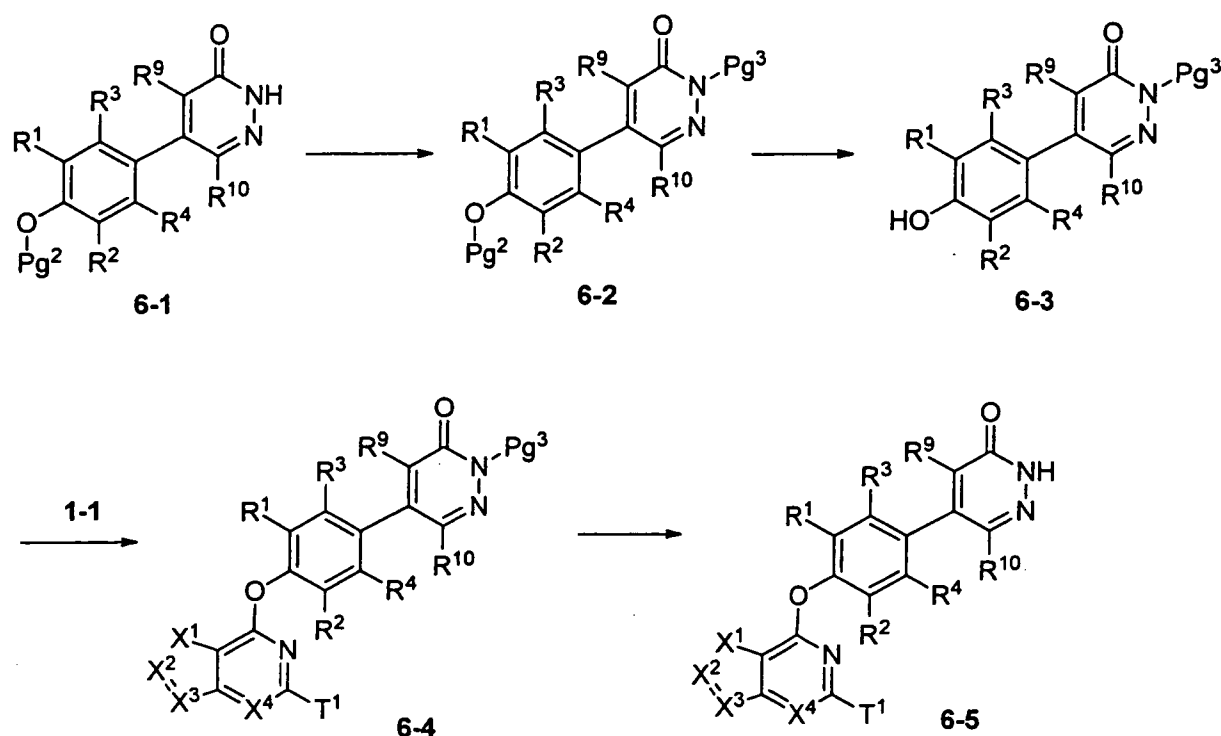
流程 5



流程 5 係關於式 5-5 化合物之製備，其中 L^1 為 O、NH、羰基、 $N(C_{1-4}$ 烷基)及 $N(C_{3-6}$ 環烷基)且 A^1 為式 A^{1a} 部分(moiety)或為 Pg^2 (諸如苄基)。參見流程 5，式 5-1 及 5-2 化合物為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此

技藝者所知的其他方法製得。式 5-3 化合物可藉由令式 5-1 化合物與式 5-2 之烯醇三氟甲磺酸酯 (enol trifluoromethanesulfonate) 偶合而製得。前述之偶合反應可藉由令式 5-1 化合物與式 5-2 之三氟甲磺酸酯在適當鹼(諸如碳酸鉀或碳酸鈉)、適當催化劑[諸如乙酸鈮(II)]、任意地適當配位體(諸如三環己膦(tricyclohexylphosphine))、及任意地適當相轉移催化劑諸如氯化四丁銨(tetrabutylammonium chloride)之存在下反應而完成。適當之反應溶劑通常可選自極性非質子性溶劑諸如 1,4-二噁烷或 THF。式 5-3 化合物可與 1 至 5 當量之適當鹼[諸如 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene)(DBU)]在氧氣氛下反應以得式 5-4 化合物。適當之反應溶劑通常可選自極性非質子性溶劑諸如 DMF、1,4-二噁烷或 THF。式 5-5 化合物可藉由令式 5-4 化合物與肼(hydrazine)在適當溶劑諸如 1-丁醇中反應而獲得。

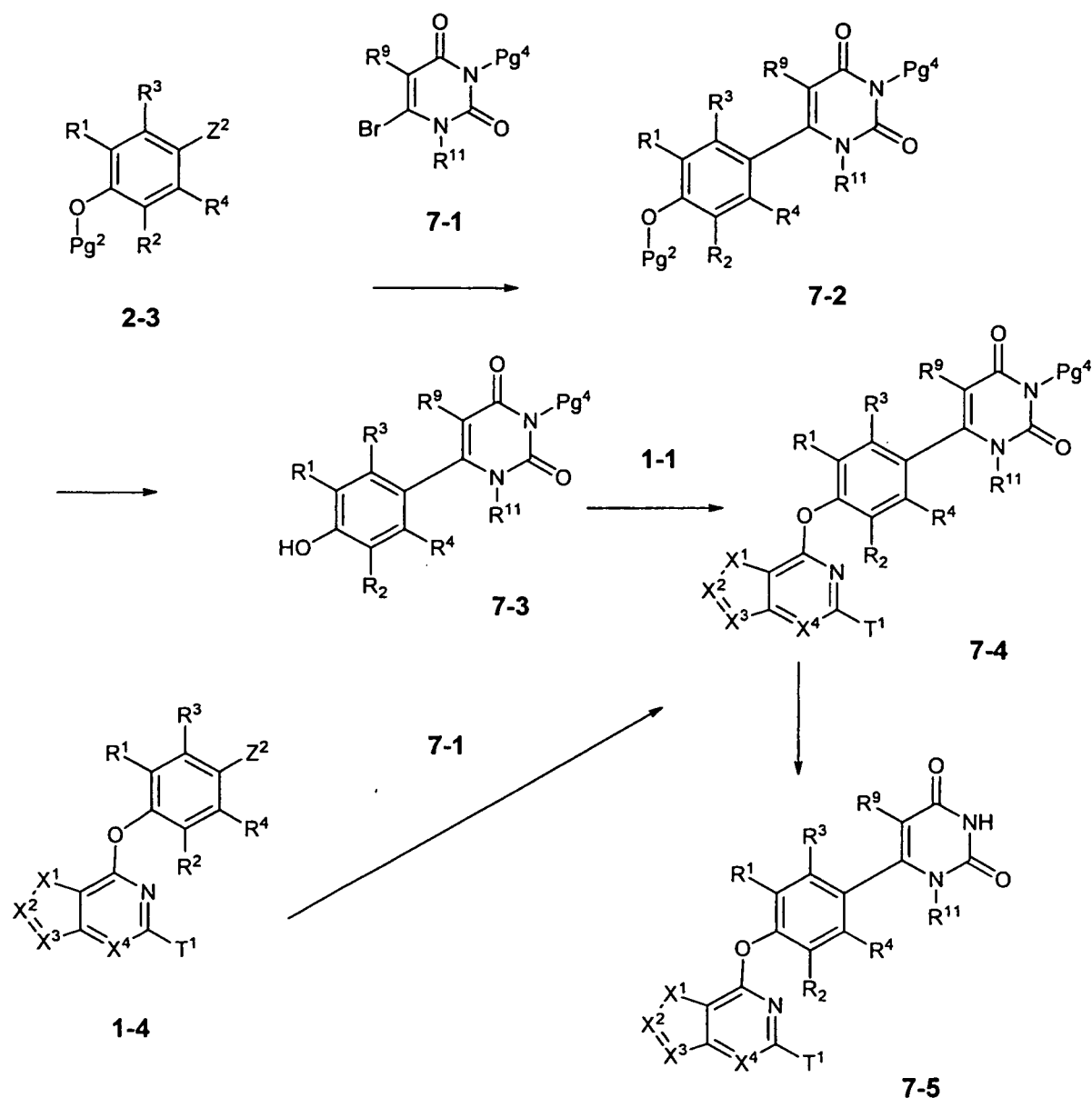
流程 6



流程 6 係關於式 6-5 化合物之製備。參見流程 6，式 6-1 化合物可如於流程 5 中所述而製得，其中 Pg^2 為適當保護基(諸如苄基)。式 6-1 化合物可使用本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法轉化成適當經保護之式 6-2 化合物，其中 Pg^3 為適當保護基(諸如四氫吡喃基 THP)其可於對 Pg^2 為正交反應條件(orthogonal reaction condition)下被移除。式 6-3 化合物可藉由依所選擇之 Pg^2 而於適當脫保護條件下選擇性地移除 Pg^2 而製得。例如，當 Pg^2 為苄基時，其可藉由以鈀(10%鈀/碳)於氫化反應(hydrogenation)條件下、於適當溶劑諸如甲醇及乙酸乙酯中處理而移除。使用流程 1 中所述之上述反應條件，式 6-3 化合物可與式 1-1 試劑偶合以得式 6-4 化合物。式 6-5 化合物可藉由依所選擇之 Pg^3 而於適當脫保護條件下移除

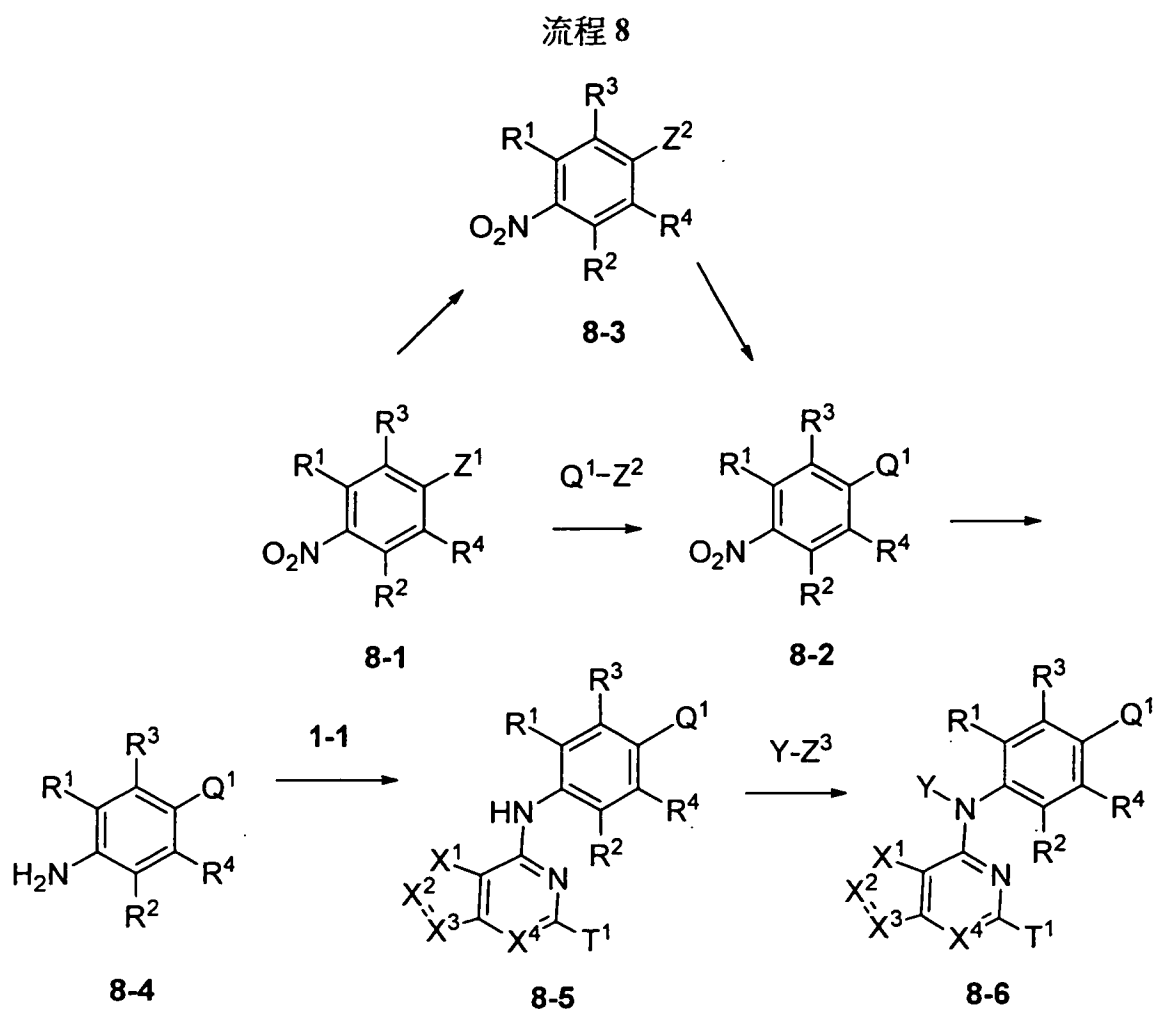
Pg^3 而獲得。例如，當 Pg^3 為 THP 時，其可於酸性條件（諸如氯化氫）下、於適當溶劑（諸如二氯甲烷）中移除。

流程 7



流程 7 係關於式 7-5 化合物之製備[其中 R^{10} 為例如 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)； R^{10B} 為例如 H 或 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；以及， Pg^4 為適當保護基[例如，2-(三甲基矽基)乙

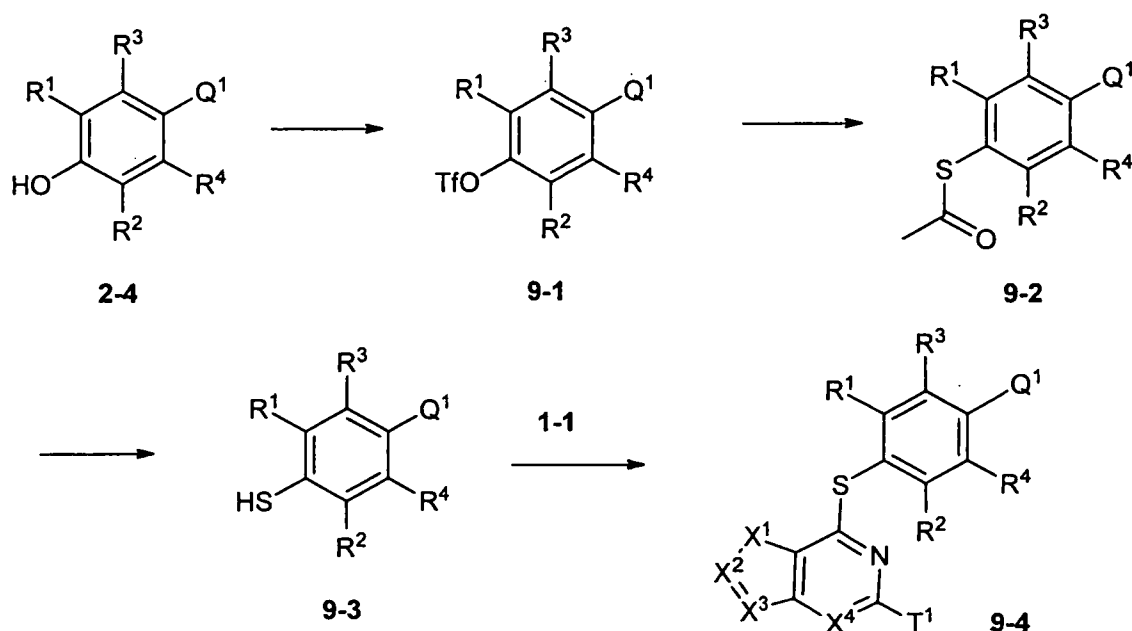
氧基甲基 (2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)(SEM)、三級丁氧羰基 (Boc)、或苄氧基甲基縮醛 (benzyloxymethyl acetal)(BOM)]。參見流程 7，式 2-3 及 7-1 化合物為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知之其他方法而製得。式 7-2 化合物可藉由令式 2-3 化合物與式 7-1 化合物在適當鹼(諸如碳酸鉀)及適當催化劑{諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)([1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))}之存在下偶合而製得。式 7-3 化合物可藉由依所選擇之 Pg^2 而於適當脫保護條件下選擇性地移除 Pg^2 而製得。例如，當 Pg^2 為苄基時，其可藉由以鈀(10% 鈀/碳)於氫化反應條件下、在適當溶劑諸如甲醇及乙酸乙酯中處理而移除。使用流程 1 中所述之上述反應條件，式 7-3 化合物可與式 1-1 試劑偶合以得式 7-4 化合物。或者，式 7-4 化合物可循流程 1 中所述之偶合條件而由中間體 1-4 製得。式 7-5 化合物可然後於熟諳此技藝者已知之適當脫保護條件下由式 7-4 化合物透過移除 Pg^4 而獲得。



流程 8 係關於式 8-5 及 8-6 化合物之製備。參見流程 8，式 8-1 化合物為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法製得。式 8-1 化合物可利用類似於流程 1 中所述者之方法而直接地或於轉化為式 8-3 化合物之後轉化成式 8-2 化合物。式 8-2 化合物之硝基可隨後透過在適當催化劑諸如鈀(10%鈀/碳)之存在下的氫化反應(hydrogenation)而被轉化成胺，以得式 8-4 化合物。式 8-4 化合物可隨後與流程 1 中之式 1-1 化合物偶合以得到式 8-5 化合物。所用之偶合條件可類似於流程 1 中用於製備式 1-3 化合物所述者。式 8-6 化合物可藉由使用 Y-Z³

試劑（其中 Y 為 C₁₋₄ 烷基、或 C₃₋₆ 環烷基，以及 Z³ 為可接受之脫離基 (leaving group) 諸如 Cl、Br、I、甲磺酸酯 (mesylate) 等等）進行式 9-5 化合物之 N-烷基化而製得。

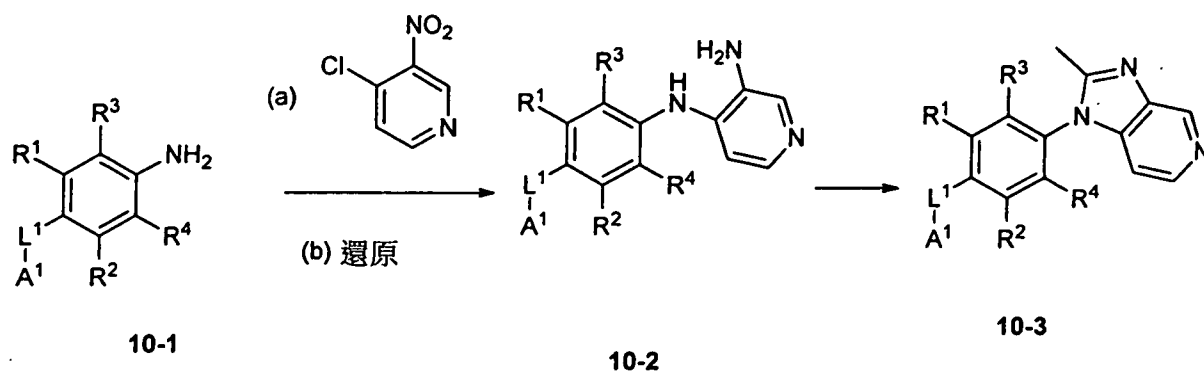
流程 9



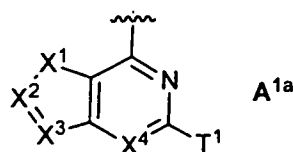
流程 9 係關於式 9-4 化合物之製備。參見流程 9，式 9-1 化合物可透過使用適當試劑諸如三氟甲磺酸酐 (trifluoromethanesulfonic anhydride) 在適當鹼諸如三乙胺之存在下進行式 2-4 化合物 (流程 2) 之三氟甲磺醯化 (triflation) 而製得。式 9-1 化合物可藉由與硫代乙酸鉀 (potassium thioacetate) 在適當金屬催化劑諸如三(二亞苺基丙酮)二鈀(0) (tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0))、及適當配位體諸如 (R)-(-)-1-[(S_P)-2-(二環己膦基)二茂鐵基]乙基二-三級丁基膦 ((R)-(-)-1-[(S_P)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethyldi-*tert*-butylphosphine) 之存在下，於適當溶劑諸如甲苯中偶合

而轉化成式 9-2 化合物。式 9-2 化合物可繼而水解以得式 9-3 化合物，其接著可與流程 1 中之式 1-1 化合物偶合以得式 9-4 化合物。所用之偶合條件可類似於流程 1 中用於製備式 1-3 化合物所述者。式 9-4 化合物可隨後依所選擇之 Pg^1 基團而使用適當條件予以脫保護，以得式 I 化合物。

流程 10



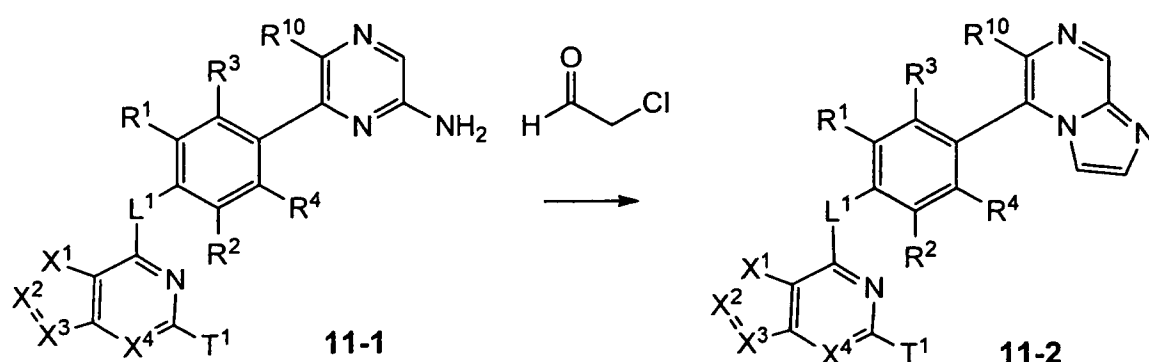
A^1 為 Pg^1 或為 A^{1a} 部分：



流程 10 係關於製備式 10-3 化合物 [其中， A^1 為如前文所定義之 Pg^2 或為 A^{1a} 部分(moiety)]，其可用於流程 2 中作為中間體/起始材料以用於製備式 1 化合物。參見流程 3，式 10-1 化合物為可商購者或可藉由本文所述之方法或熟諳此技藝者所知的其他方法製得。式 10-1 化合物可與 4-氯-3-硝基吡啶反應且初產物可接著被還原以獲得式 10-2 化合物。用於偶合式 10-1 化合物與 4-氯-3-硝基吡啶之適當反應條件的實例係包括在適當反應溶劑諸如乙醇中混合該兩反應物與適當鹼諸如三乙胺。接下來將硝基還原以獲得式 10-2 化合物之反應可藉由例如在催化劑諸如鈀/碳

(palladium on carbon)存在下於適當溶劑諸如甲醇中之氫化反應(hydrogenation)而實現。用於前述反應之適當氫壓通常係介於 1 atm(大氣壓)至 4 atm。式 10-2 化合物可隨後與乙酸酐(acetic anhydride)及原甲酸三乙酯(triethyl orthoformate)進行加熱以獲得式 10-3 化合物。

流程 11



流程 11 係關於製備式 11-1 化合物 [其中， R^{10} 為 H 或 C_{1-3} 烷基，例如甲基]，其為式 I 化合物之一實例。參見流程 11，式 11-1 化合物係可藉由流程 1 中所述之方法製得。式 11-1 化合物可與氯乙醛(chloroacetaldehyde)反應以獲得式 11-2 化合物（通常於提高之溫度下進行約 1 小時至 24 小時）。

可用於製造本發明化合物的其他初始材料及中間體可得自化學品販售者諸如 Sigma-Aldrich 或可根據化學領域中所述之方法製得。

熟諳此技藝者咸瞭解，所有本文所述之流程中，若有官能(反應)基存在於化合物結構之一部分諸如取代基例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 L^1 、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及 Q^1 等等上，則若適當及/或需要時，可使用熟諳此技藝者所知的方法進行進一步修飾。例如，-CN 基可水解以得醯胺基；羧酸可轉化成醯胺；羧酸可轉化成酯，其接著可還原成醇，其接著可被進一步修飾。於另一實例，OH 基可轉化成較佳之脫離基(leaving group)諸如甲磺酸酯(methanesulfonate)，其接著適於進行親核取代反應(nucleophilic substitution)，諸如藉由氰離子(CN^-)進行。於另一實例，-S-可氧化成-S(=O)-及/或-S(=O)₂-。於又另一實例，不飽和鍵諸如 $C=C$ 或 $C\equiv C$ 可藉氫化反應還原成飽和鍵。於一些實施態樣中，一級胺或二級胺部分(moiety) (存在於取代基諸如 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 等等上)可藉將其與適當試劑諸如醯氯(acid chloride)、磺醯氯(sulfonyl chloride)、異氰酸酯(isocyanate)、或硫異氰酸酯(thioisocyanate)化合物反應而轉化成醯胺、磺醯胺(sulfonamide)、脲(urea)、或硫脲(thiourea)部分(moiety)。熟諳此技藝者能進一步瞭解此等修飾。因此，具有含官能基之取代基的式 I 化合物可轉化成具有不同取代基的其他式 I 化合物。

同樣地，熟諳此技藝者亦可瞭解，所有本文所述之流程中，若有官能(反應)基存在於取代基例如 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 等等上，則若適當及/或需要時，這些官能基可在本文所述之合成流程過程中予以保護/脫保護。例如，OH 基可被苄基、甲基、或乙醯基保護，其可於稍後之合成方法階段脫保護及轉化回 OH 基。於另一實例， NH_2 基可被苄氧

羰基(Cbz)或 Boc 基團保護；轉化回 NH_2 基之反應可於稍後之合成方法階段透過脫保護進行。

本文所用之術語“反應(reacting/reaction/reacted)”意指將指定之化學反應物集合一起以使得發生化學轉變而產生異於任何最初置入系統中者之化合物。反應可於存在或不存在溶劑下進行。

式 I 化合物可存在為立體異構物諸如阻轉異構物(atropisomer)、消旋物(racemate)、鏡像異構物(enantiomer)、或非鏡像異構物(diastereomer)。用於製備/分離出個別鏡像異構物的慣用技術包括由適當光學純前驅物(optically pure precursor)進行對掌合成(chiral synthesis)或者利用例如對掌(chiral)高效液相層析(HPLC)進行之消旋物的離析(resolution)。或者，消旋物(或消旋前驅物)可與適當光學活性化合物例如醇反應，或者在化合物含有酸性或鹼性部分(moiety)之情況下係與酸或鹼諸如酒石酸或 1-苯乙胺(1-phenylethylamine)反應。所得之非鏡像異構混合物(diastereomeric mixture)可藉層析法及/或分段結晶法(fractional crystallization)分離，且非鏡像異構物中之一或二者係可藉由熟諳此技藝者所知的方法轉化成相應之純鏡像異構物。對掌式 I 化合物(及其對掌前驅物(Chiral precursor))，可使用層析法(通常為 HPLC)於不對稱樹脂上使用由含有 0%至 50%(通常為 2%至 20%) 2-丙醇及 0%至 5%烷胺(通常為 0.1%二乙胺)之烴(通常為庚烷或己烷)所組成之移動相進行，而以鏡像異構物濃化形式獲

得。將洗提液濃縮以得到濃化混合物(enriched mixture)。立體異構晶團(stereoisomeric conglomerate)可藉熟諳此技藝者已知的慣用技術分離。參見例如，*Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)，其揭示內容係以引用方式整體併入本文中。適當之立體選擇技術(tereoselective technique)為熟諳此技藝者所知。

● 當式 I 化合物含有烯基或伸烯基(亞烷基(alkylidene))時，則可能有幾何順式/反式(或 Z/E)異構物。順式/反式異構物可藉由熟諳此技藝者所知的慣用技術例如層析法及分段結晶法分離。本發明之鹽類係可根據熟諳此技藝者已知之方法製備。

● 性質為鹼性之式 I 化合物能夠與各種無機及有機酸形成種類廣泛之鹽類。雖然此等鹽類必需為醫藥上可接受的以供投予動物，然而實際上通常所欲者為先將本發明化合物由反應混合物中分離出為醫藥上不可接受之鹽，然後再藉由以鹼試劑處理以簡單將後者轉化回游離鹼化合物，繼而再將後者之游離鹼轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽。本發明鹼性化合物之酸加成鹽可藉由以實質等量之經選擇的無機或有機酸於水性溶劑介質中或於適當有機溶劑諸如甲醇或乙醇中處理該鹼性化合物而製得。將溶劑蒸發後，即得期望之固體鹽。期望之酸式鹽(acid salt)亦可由游離鹼之有機溶劑的溶液中藉由將適當無機或有機酸加至該溶液中而沉澱出。

若本發明化合物為鹼，則期望之醫藥上可接受之鹽係可藉本領域中可利用之任何適當方法製得，例如以下列者來處理游離鹼：無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等，或者有機酸諸如乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、苦杏仁酸(mandelic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸(glycolic acid)、水楊酸(salicylic acid)、異菸鹼酸(isonicotinic acid)、乳酸、泛酸(pantothenic acid)、酒石氫酸(bitartric acid)、抗壞血酸(ascorbic acid)、2,5-二羥基苯甲酸(2,5-dihydroxybenzoic acid)、葡萄糖酸、葡萄糖二酸(saccharic acid)、甲酸(formic acid)、甲磺酸(methanesulfonic acid)、乙磺酸(ethanesulfonic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、對甲苯磺酸(*p*-toluenesulfonic acid)及撲酸(pamoic acid)[即，4,4'-甲烷二基雙(3-羥基萘-2-羧酸)(4,4'-methanediylbis(3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid)))]、醛糖酸(pyranosidyl acid)諸如葡萄糖醛酸(glucuronic acid)或半乳糖醛酸(galacturonic acid)、 α -羥基酸(alpha-hydroxy acid)諸如檸檬酸或酒石酸、胺基酸諸如天冬胺酸(aspartic acid)或麩胺酸、芳族酸諸如苯甲酸(benzoic acid)或肉桂酸(cinnamic acid)、或磺酸諸如乙磺酸等等。

性質為酸性之該些式 I 化合物能夠與各種藥理上可接受之陽離子形成鹼鹽。此等鹽類之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽類，尤其是鈉及鉀鹽。此等鹽類均藉慣用技術製

得。可用作為製備本發明醫藥上可接受之鹼鹽的試劑之化學鹼係可與酸性式 I 化合物形成無毒性鹼鹽者。此等鹽類可藉任何適當方法製得，例如以無機或有機鹼諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物等等處理游離酸。此等鹽類亦可藉由以含有所欲之藥理上可接受之陽離子的水性溶液來處理相應之酸性化合物、然後將所得溶液蒸發至乾(例如於減壓下)而製得。或者，彼等亦可藉由將酸性化合物之低碳數烷醇溶液(lower alkanolic solution)與所欲之鹼金屬烷氧化物(alkali metal alkoxide)混合一起、然後以與之前相同的方式將所得溶液蒸發至乾而製得。任一情況下，試劑之化學計量之量乃予使用以例如確保反應完全及得到最大產量之所欲終產物。

式 I 化合物 (包括式 Ia 或 Ib 化合物)的醫藥上可接受之鹽可藉由下列三方法中之一或多者來製備：

- (i) 藉由令式 I 化合物與期望之酸或鹼反應；
- (ii) 藉由從式 I 化合物之適當前驅物中移除酸-或鹼-不穩定性保護基或者藉由使用期望之酸或鹼進行適當環狀前驅物例如內酯(lactone)或內醯胺(lactam)之開環(ring-opening)；或者

(iii) 藉由與適當酸或鹼反應或利用適當離子交換管柱而使式 I 化合物之一種鹽轉化成另一種鹽。

三反應均通常於溶液中進行。所得之鹽可沉澱出及藉過濾法收集或者可藉由將溶劑蒸發而回收。所得鹽之離子化程度可由完全離子化至幾乎未離子化。

多形體(polymorph)可根據熟諳此技藝者所知之技術例如藉結晶法而製得。

當任何消旋物結晶時，可能有兩種不同型式之晶體。第一種型式為如前文所述之消旋化合物(真消旋物(true racemate))，其中產生一種均質形式(homogeneous form)的晶體其含有等莫耳量之兩種鏡像異構物。第二種型式為消旋混合物或晶團(conglomerate)，其中產生兩種形式之晶體其為等莫耳量且各自含有單一之鏡像異構物。

雖然消旋混合物中存在的兩晶體形式可能具有幾乎相同的物理性質，然而彼等與真消旋物相比係可具有不同的物理性質。消旋混合物可藉熟諳此技藝者已知之慣用技術分離-參見例如，*Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)。

本發明亦包括同位素標記之式 I 化合物，其中一或多個原子被具有相同原子序、但原子質量或質量數異於自然界中一般發現之原子質量或質量數的原子所置換。同位素標記之式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽或其 *N*-氧化物)通常可藉熟諳此技藝者已知之慣用技術或藉與本文所述者類似之方法、使用適當同位素標記之試劑取代在他者中使用之未標記試劑而製得。

根據本發明之前藥可藉由例如將式 I 化合物中存在之適當官能基以熟諳此技藝者所知為“前部分(pro-moiety)”的某些部分(moiety)(如例如 *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述者)予以置換而製得。

應評估式 I 化合物之生物藥學性質(biopharmaceutical property)，諸如溶解度及溶液安定性(跨 pH)、滲透性(permeability)等等，以能選出最適當的劑型及投服途徑以供治療所提之適應症。

欲用於醫藥用途的本發明化合物可以結晶(crystalline)或非晶形(amorphous)產物形式投服。例如，彼等可藉由諸如沉澱、結晶、凍乾(freeze drying)、噴乾(spray drying)、或蒸發乾燥等方法而以固體填料(solid plug)、粉末、或薄膜形式獲得。微波或射頻(radio frequency)乾燥法可用以達此目的。

彼等可單獨投服，或者與一或更多其他本發明化合物組合或與一或更多其他藥物(或為其任何組合)組合而投服。通常，彼等係以與一或更多醫藥上可接受之賦形劑聯合之配方而投服。本文所用之術語“賦形劑(excipient)”係指除了本發明化合物以外的任何成分。賦形劑之選擇係很大程度地取決於諸如特定投服模式、賦形劑對溶解度和安定性之效應，及劑型之特性等因素。

適於供遞送本發明化合物(或其醫藥上可接受之鹽)的醫藥組成物及其製備方法會是熟諳此技藝者所清楚的。此等組成物及其製備方法可參見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)。

本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽及其 N-氧化物)可經口投服。經口投服可包括吞嚥以使得化合物進入

胃腸道中，及/或頰部(buccal)、舌部、或舌下(sublingual)投服藉此可使化合物由口直接進入血流中。

適於經口投服之配方包括固體、半固體及液體系統諸如片劑(tablet)；含有多重-或奈米級-微粒、液體、或粉末之軟或硬膠囊；錠劑(lozenge)(包括填充液體者)；咀嚼錠(chew)；凝膠；快速分散(fast dispersing)劑型；薄膜；珠劑(ovule)；噴霧；及頰部/黏膜黏附貼片。

液體配方包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑(elixir)。此等配方可用以作為軟或硬膠囊(例如由明膠(gelatin)或羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose)所製成)中之填料且通常包含載體(carrier)例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素(methyl cellulose)、或適當的油，以及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體配方亦可藉由例如將來自小藥囊(sachet)中之固體予以再調製(reconstitution)而製得。

本發明化合物亦可用於速溶性(fast-dissolving)、速崩性(fast-disintegrating)劑型，諸如 Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* 2001, 11, 981-986 中所述者。

關於片劑(tablet)劑型，依劑量而定，藥物可構成劑型之 1 重量%至 80 重量%，更常為劑型之 5 重量%至 60 重量%。除了藥物之外，片劑通常含有崩解劑(disintegrant)。崩解劑之實例包括澱粉乙醇酸鈉(sodium starch glycolate)、羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethyl

cellulose)、羧甲基纖維素鈣(calcium carboxymethyl cellulose)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone)、甲基纖維素、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、低碳數烷基-取代之羥丙基纖維素(lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose)、澱粉、預糊化澱粉(pregelatinized starch)及藻酸鈉(sodium alginate)。通常，崩解劑係佔劑型之 1 重量%至 25 重量%，例如 5 重量%至 20 重量%。

黏結劑通常用以賦予片劑配方黏著性質。適當黏結劑包括微晶纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯啉酮、預糊化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose)。片劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、噴乾式單水合物(spray-dried monohydrate)、無水物(anhydrous)等等)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖(dextrose)、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及磷酸氫鈣二水合物(dibasic calcium phosphate dihydrate)。

片劑亦可任意地含有表面活性劑(surface active agent)諸如月桂硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)及聚山梨酯 80(polysorbate 80)，以及助流劑(glidant)諸如二氧化矽及滑石。當存在時，表面活性劑係可佔片劑之 0.2 重量%至 5 重量%，以及助流劑係可佔片劑之 0.2 重量%至 1 重量%。

片劑一般亦含有潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯反丁烯二酸鈉(sodium stearyl fumarate)、及硬脂酸鎂與月桂硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般佔片劑之 0.25 重量%至 10 重量%，例如佔 0.5 重量%至 3 重量%。

其他可能的成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及遮味劑。

例示之片劑係含有至多約 80%藥物、約 10 重量%至約 90 重量%黏結劑、約 0 重量%至約 85 重量%稀釋劑、約 2 重量%至約 10 重量%崩解劑、及約 0.25 重量%至約 10 重量%潤滑劑。

片劑摻混物係可直接壓縮或藉輥(roller)壓縮以形成片劑。或者，片劑摻混物或部分摻混物係可於壓片(tabletting)之前予以濕粒化(wet-granulate)、乾粒化(dry-granulate)或熔融粒化(melt-granulate)、熔凝(melt-congeal)、或擠壓。最終配方可包含一或多層且可予以包覆或未包覆(uncoated)；甚至可將其裝入膠囊中。

片劑之配方係論述於 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)。

可供人類或家畜攝取之口服薄膜通常為能水溶性(pliable water-soluble)或水可膨脹性(water-swellable)薄膜劑型，其可快速溶解或黏膜黏附且通常包含式 I 化合物、成膜聚合物(film-forming polymer)、黏結劑、溶劑、保濕劑、塑化劑、安定劑或乳化劑、黏度改善劑及溶劑。配方

之一些組份可執行一種以上的功能。

式 I 化合物(或其醫藥上可接受之鹽或其 *N*-氧化物)可為水溶性或非水溶性。水溶性化合物通常包含 1 重量%至 80 重量%(更常為 20 重量%至 50 重量%)之溶質。較不可溶之化合物可包含較小比例之組成物,通常為最多 30 重量%之溶質。或者,式 I 化合物可為多粒子微珠(multiparticulate bead)形式。

成膜聚合物(film-forming polymer)可選自天然多醣類、蛋白質、或合成之親水膠體(hydrocolloid),且其存在量通常為 0.01 至 99 重量%範圍(更常為 30 至 80 重量%範圍)。

其他可能之成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑及增味劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、助溶劑(co-solvent)(包括油類)、軟化劑、增積劑(bulking agent)、防泡劑(anti-foaming agent)、表面活性劑及遮味劑。

根據本發明之薄膜通常係藉由將塗在可剝除性底承物(backing support)或底紙上之水性薄膜蒸發乾燥而製得。此可於乾燥烘箱或乾燥隧道中(通常為組合式包衣乾燥器)進行、或藉由凍乾法或真空法(vacuuming)進行。

用於口服之固體配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放(modified release)配方包括延遲-、持續-、間歇(pulsed)-、控制-、靶向(targeted)-及計畫性(programmed)-釋放。

供本發明目的用之適當調控釋放配方係述於美國專利

第 6,106,864 號中。其他適當釋放技術諸如高能量分散 (high energy dispersion) 以及滲透和包覆型粒子 (osmotic and coated particle) 等之細節可參見 Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001)。使用口嚼錠 (chewing gum) 以達到控制釋放則述於 WO 00/35298。

本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)亦可直接投予至血流中、至肌肉中、或至內部器官中。適於非經腸投服 (parenteral administration) 之方法包括靜脈內、動脈內、腹膜內 (intraperitoneal)、脊髓腔內 (intrathecal)、腦室內 (intraventricular)、尿道內 (intraurethral)、胸骨內 (intrasternal)、顱內 (intracranial)、肌內 (intramuscular)、滑膜內 (intrasynovial) 及皮下 (subcutaneous)。適於非經腸投服之裝置包括針 (包括微針 microneedle) 注射器、無針頭注射器 (needle-free injector) 及輸注 (infusion) 技術。

非經腸配方 (parenteral formulation) 通常為水性溶液，其可含有賦形劑諸如鹽類、醣類及緩衝劑 (例如達 pH3 至 9)，但在一些應用中，彼等可更適於調配為無菌非水性溶液 (sterile non-aqueous solution) 或為乾燥形式以與適當載劑諸如無菌、無熱原 (pyrogen-free) 之水一起使用。

於無菌條件下藉由例如冷凍乾燥法 (lyophilization) 來製備非經腸配方係可使用熟諳此技藝者所知之標準藥學技術輕易完成。

用於製備非經腸溶液所用之式 I 化合物 (包括其醫藥

上可接受之鹽)之溶解度係可藉由使用適當調配技術諸如併入溶解度增強劑而增加。

用於非經腸投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、間歇(pulsed)-、控制-、靶向(targeted)-及計畫性(programmed)-釋放。因此本發明化合物可調配成懸浮液或調配成固體、半固體、或搖變性液體(thixotropic liquid)以供投予為植入儲庫(implanted depot)而提供活性化合物之調控釋放。此等配方之實例包括包含藥物裝載型聚(DL-乳酸-共聚乙醇酸)(poly(DL-lactic-coglycolic acid))(PGLA)微球體的藥物塗佈支架(drug-coated stent)及半固體及懸浮液。

本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)亦可局部、皮部(皮內)或經皮投予至皮膚或黏膜。供此目的之典型配方包括凝膠(gel)、水凝膠(hydrogel)、乳劑(lotion)、溶液、霜劑(cream)、軟膏(ointment)、敷粉(dusting powder)、敷料(dressing)、泡沫劑(foam)、薄膜、皮膚貼布、藥片(wafer)、植入物(implant)、藥棉(sponge)、纖維、繃帶及微乳液(microemulsion)。亦可使用微脂體(liposome)。典型載體包括酒精、水、礦油、液態石蠟、白凡士林(white petrolatum)、甘油、聚乙二醇及丙二醇。亦可併入穿透增強劑(penetration enhancer)。參見例如，Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 955-958。

供局部投服之其他方法包括藉由電穿孔法(electroporation)、離子電滲法(iontophoresis)、聲泳法

(phonophoresis)、超音波導入法(sonophoresis)以及微針(microneedle)或無針頭注射法(例如，Powderject™、Bioject™等)遞送。

用於局部投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、間歇(pulsed)-、控制-、靶向(targeted)-及計畫性(programmed)-釋放。

本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)亦可由鼻內投服或藉吸入而投服，通常以乾粉形式(單獨地；為混合物，例如為與乳糖之乾摻混物；或為混合組份粒子，例如與磷脂諸如磷脂醯膽鹼(phosphatidylcholine)混合)而由乾粉吸入器投服，或以氣化噴霧(aerosol spray)形式而由加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(例如利用電流體動力學以產生細霧之霧化器)、或氣霧器(使用或不使用適當推進劑(propellant)諸如 1,1,1,2-四氟乙烷(1,1,1,2-tetrafluoroethane)或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane))投服，或以鼻部滴劑(nasal drop)投服。於鼻內使用方面，粉末可包含生物黏附劑(bioadhesive agent)，例如幾丁聚醣(chitosan)或環糊精。

加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含例如乙醇，乙醇水溶液，或者用以使活性成分分散、溶解或延長釋放的適當之其他製劑，作為溶劑之推進劑，以及任意之表面活性劑諸如山梨糖醇三油酸酯(sorbitan trioleate)、油酸或寡乳酸(oligolactic acid)。

在用於乾粉或懸浮液配方之前，先將藥物產物微化(micronize)成適於藉由吸入而遞送之尺寸(通常係小於 5 微米)。其可藉由任何適當粉碎方法諸如螺旋噴射研磨(spiral jet milling)、流體床噴射研磨(fluid bed jet milling)、超臨界流體處理(supercritical fluid processing)以形成奈米微粒，高壓均質化(high pressure homogenization)，或噴乾法(spray drying)而達成。

● 用於吸入器或吹藥器(insufflator)之膠囊(例如由明膠或經丙基甲基纖維素製得)、泡殼(blister)及藥筒(Cartridge)可調配成含有本發明化合物、適當粉末基底(base)諸如乳糖或澱粉以及效能改良劑諸如 L-白胺酸、甘露糖醇、或硬脂酸鎂之粉末混合物。乳糖可為無水或為單水合物形式。其他適當賦形劑包括葡聚糖(dextran)、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖(trehalose)。

● 適用於利用電流體動力學(electrohydrodynamic)產生細霧之霧化器中的溶液配方可含有 1 微克(μg)至 20 毫克(mg) (每次驅動(per actuation))之本發明化合物且驅動量(actuation volume)可在 1 微升(μL)至 100 微升間變化。典型配方可包含式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用以取代丙二醇之其他溶劑包括甘油及聚乙二醇。

適當調味劑諸如薄荷醇(menthol)及左旋薄荷醇(levomenthol)、或甜味劑諸如糖精(saccharin)或糖精鈉

(saccharin sodium)，係可加至欲用於吸入/鼻內投服之該些本發明配方中。

用於吸入/鼻內投服之配方可利用例如 PGLA 調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、間歇 (pulsed)-、控制-、靶向 (targeted)-及計畫性 (programmed)-釋放。

如為乾粉吸入劑及氣霧劑 (aerosol)，則劑量單位係藉由可遞送計量之量的閥 (valve) 來決定。根據本發明之單位通常設成投服含有 0.01 至 100 毫克式 I 化合物的計量劑量或“吸入 (puff)”。整體每日劑量通常在 1 μ g 至 200 mg 範圍內，其可在整日當中以單一劑量投服或者更常以分劑量投服。

本發明化合物可經直腸或經陰道投服，例如以栓劑 (suppository)、子宮托 (pessary)、或灌腸劑 (enema) 形式投服。可可脂 (cocoa butter) 為傳統之栓劑基底，但適當的話亦可使用各種替代品。

用於直腸/陰道投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、間歇 (pulsed)-、控制-、靶向 (targeted)-及計畫性 (programmed)-釋放。

本發明化合物 (包括其醫藥上可接受之鹽) 亦可直接投予眼部或耳部，通常係以微化懸浮液 (micronized suspension) 或溶液 (於等張、pH 值經調整、無菌鹽水中) 的滴劑形式投服。適於眼部及耳部投服之其他配方包

括軟膏、凝膠、生物可降解性(biodegradable)(例如可吸附性凝膠藥棉(absorbable gel sponge)、膠原(collagen))和非生物可降解性(non-biodegradable)(例如聚矽氧(silicone))植入物、藥片(wafer)、鏡片(lens)、及微粒或囊狀(vesicular)系統諸如泡囊體(niosome)或微脂體(liposome)。聚合物諸如交聯聚丙烯酸(crossed-linked polyacrylic acid)、聚乙烯醇(polyvinylalcohol)、玻尿酸(hyaluronic acid)、纖維素聚合物(cellulosic polymer)例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素、或者異元多醣聚合物(heteropolysaccharide polymer)例如結蘭膠(gelan gum)係可與防腐劑諸如氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)一起併入。此等配方亦可藉離子電滲法(iontophoresis)遞送。

用於眼部/耳部投服之配方可調配成立即釋放及/或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、間歇(pulsed)-、控制-、靶向(targeted)-或計畫性(programmed)-釋放。

本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)可與可溶性大分子實體(macromolecular entity)諸如環糊精及其適當衍生物或者含聚乙二醇之聚合物組合而用於任何前述投服模式中改善其溶解度、溶解率(dissolution rate)、遮味性、生體可用率(bioavailability)及/或安定性。

例如，藥物-環糊精複合物經發現通常可用於大多數劑型及投服途徑。包涵體(inclusion)及非包涵體複合物均

可使用。除了直接與藥物複合之外，環糊精亦可用作為輔助添加劑，即，作為載體、稀釋劑、或溶解劑。最常用於此等目的者為 α -、 β -及 γ -環糊精，其實例可參見國際專利申請案案號 WO 91/11172、WO 94/02518 及 WO 98/55148。

由於本發明有一態樣係關於以可分別投服之活性成分的組合來治療本文所述疾病/症狀，因而本發明亦關於將個別醫藥組成物組合為套組形式。套組包含兩個別之醫藥組成物：式 I 化合物、其前藥或此化合物或前藥之鹽及如前文所述之第二種化合物。套組包含供容納個別組成物之工具諸如容器、分隔瓶、或分隔箔包。通常，套組包含個別組份之投服說明。當個別組份係例如以不同劑型投服時（例如經口及非經腸（parenteral））、以不同投藥間隔投服時，或當組合中之個別組份的調整（titration）係依處方醫師要求時，則套組形式特別有利。

此套組之一實例為所謂的泡殼包裝（blister pack）。泡殼包裝為包裝工業所熟知且廣泛用於藥物單位劑型（片劑、膠囊等等）之包裝。泡殼包裝通常由較硬材質之薄片（sheet）覆蓋上透明塑料材質的箔（foil）所組成。包裝過程期間，凹槽係於塑料箔中形成。凹槽具有待包裝之片劑或膠囊之尺寸及形狀。其後，將片劑或膠囊置於凹槽內，再令較硬材質之薄片於與凹槽形成方向相反之箔面上挨著該塑料箔密封。結果，片劑或膠囊被封在介於塑料箔與薄片間之凹槽內。於一些實施態樣中，薄片之強度係使得能藉由

用手施壓至凹槽上以於凹槽處之薄片中形成開口而得將片劑或膠囊由泡殼包裝中移出。然後片劑或膠囊可經由該開口移出。

可能會想要於套組提供記憶輔助工具，例如緊鄰片劑或膠囊之數字形式，該些數字係相應於所指定的片劑或膠囊必需服用之療程天數。此記憶輔助工具的另一實例為印於卡片上的行事曆，例如下列者：“第一個星期，星期一，星期二，等等....第二個星期，星期一，星期二，....”等等。記憶輔助工具的其他變化將輕易可知。“每日劑量(daily dose)”可為欲於既定日投服之單一片劑或膠囊或一些丸劑或膠囊。又，式 I 化合物之每日劑量可由一片劑或膠囊所組成，而第二種化合物之每日劑量可由一些片劑或膠囊所組成，反之亦然。記憶輔助工具必需反應此點。

於本發明之另一具體態樣中，係提供設計成能將每日劑量依其所欲之使用順序一次一份地分配之分配器(dispenser)。例如，分配器備有記憶輔助工具，以進一步促進對療程之順從性(compliance)。此記憶輔助工具之一實例為機械計數器，其顯示已分配之每日劑量數。此記憶輔助工具之另一實例為電池供電式微晶片記憶體附有液晶讀出器或聲音提示信號，其可例如讀出已服用之最後每日劑量的日期及/或提醒下一劑量要投服的日期。

本發明將藉由具體實施例更詳細地說明。下列實施例僅供說明之目的，而非意欲以任何方式限制本發明。熟諳此技藝者能容易瞭解各種可予變化或修飾以得到實質相同

結果之非關鍵性參數。可利用此等實施例中所闡述之方法、單獨地或與本領域中周知之技術組合，以製得本發明範疇內之其他化合物。下列實施例及製備例中，“DMSO”意指二甲亞砜，與濃度有關之“N”意指標準(Normal)，“M”意指莫耳，“mL”意指毫升，“mmol”意指毫莫耳，“ μmol ”意指微莫耳，“eq.”意指當量，“ $^{\circ}\text{C}$ ”意指攝氏度數，“MHz”意指兆赫(megahertz)，“HPLC”意指高效液相層析。

實施例

以下說明各種本發明化合物之合成。可利用此等實施例中所闡述之方法、單獨地或與本領域中周知之技術組合，以製得本發明範疇內之其他化合物。

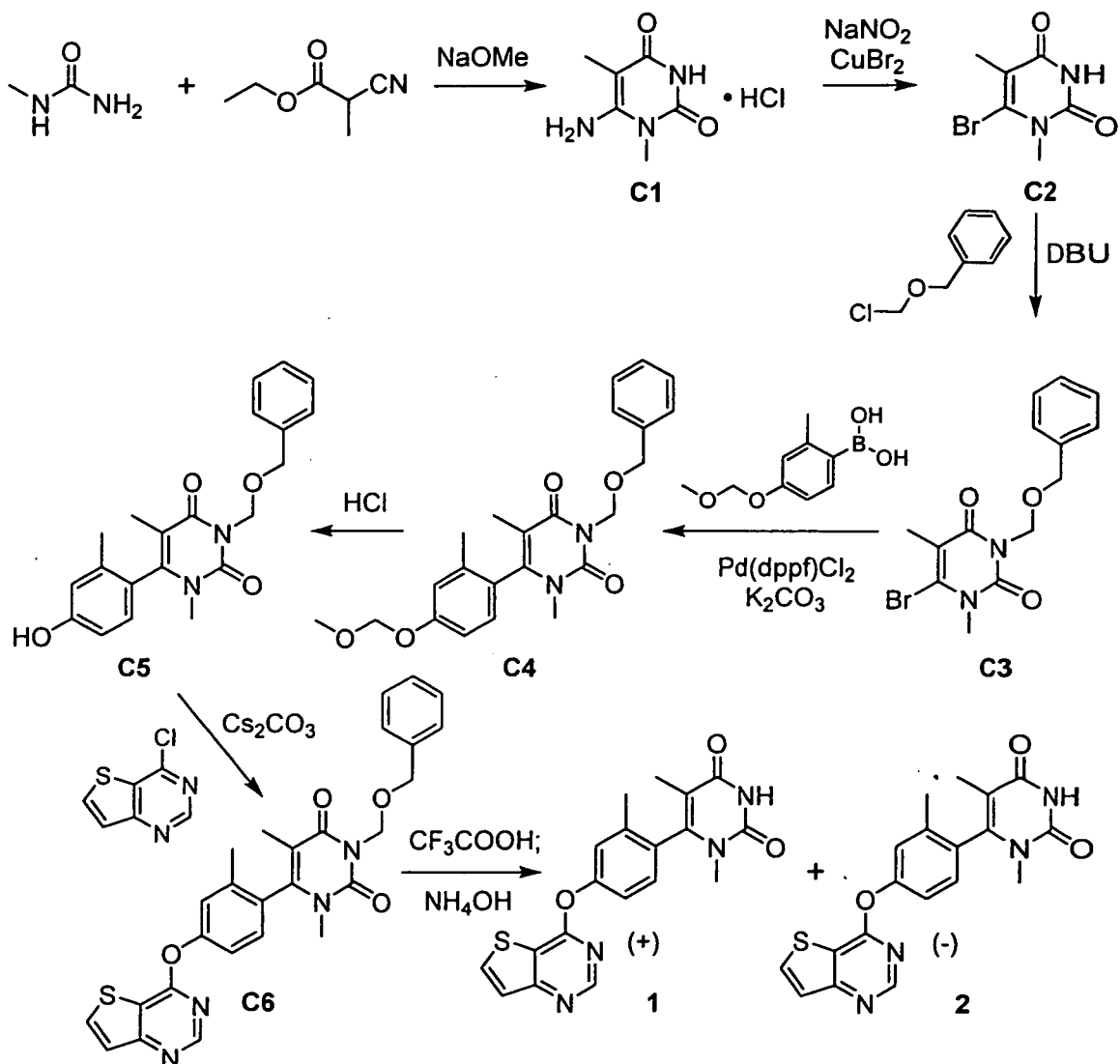
實驗通常於惰性氣氛(氮或氬)下進行，尤其在當使用氧-或濕氣敏感性試劑或中間體的情況下。市售溶劑及試劑通常不必進一步純化地使用。無水溶劑視情況使用，通常為得自 Acros Organics 的 AcroSeal®產品或得自 EMD Chemicals 的 DriSolv®產品。其他情況下，使市售溶劑通過填充 $4\text{\AA}$ 分子篩之管柱直至達到下列之水的 QC 標準為止：a) 二氯甲烷、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺及四氫呋喃 $<100\text{ ppm}$ ；b) 甲醇、乙醇、1,4-二噁烷(1,4-dioxane)及二異丙胺(diisopropylamine) $<180\text{ ppm}$ 。對於非常敏感的反應，乃使溶劑於正要使用前以金屬鈉、氫化鈣或分子篩作進一步處理，且蒸餾。在繼續進一步的反應或用於進行生物學測試之前，產物通常於真空下乾燥。質譜術數據的報

告係得自液相層析-質譜術(LCMS)、大氣壓化學游離(APCI)或氣相層析-質譜術(GCMS)的儀器測量。核磁共振(NMR)數據的化學位移係以所用之氘代溶劑的殘餘峰值(residual peak)為基準而以百萬分之幾(ppm, δ)表示。於一些實例中, 進行對掌分離(chiral separation)以分離本發明某些化合物之鏡像異構物或阻轉異構物(atropisomer) (或阻轉鏡像異構物(atropenantiomer)) (於一些實例中, 分離之阻轉異構物係根據其洗提順序而標為 ENT-1 及 ENT-2)。於一些實例中, 鏡像異構物或阻轉異構物之旋光度(optical rotation)係使用旋光計(polarimeter)測量。根據其所觀測之旋光度數據(或其比旋光度(specific rotation)數據), 具有順時針方向旋轉之鏡像異構物或阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)係標為(+)-鏡像異構物或(+)-阻轉異構物[或(+)-阻轉鏡像異構物], 而具有反時針方向旋轉之鏡像異構物或阻轉異構物(或阻轉鏡像異構物)係標為(-)-鏡像異構物或(-)-阻轉異構物[或(-)-阻轉鏡像異構物]。

經由可檢出之中間體進行之反應通常之後會有 LCMS, 且在加入後續試劑之前令其持續進行以充分轉化。對於其他實例或方法中之合成參照程序, 可改變反應條件(反應時間及溫度)。通常, 反應之後會有薄層層析或質譜術, 且視情況進行後處理(work-up)。純化方法可隨實驗不同而變化: 通常, 用於洗提液/梯度之溶劑及溶劑比例係經選擇以提供適當的 R_f s 或滯留時間。

實施例 1 及 2

(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 ((+)-1,5-Dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (1) 以及 (-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 ((-)-1,5-Dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (2)



步驟 1. 合成 6-胺基-1,5-二甲基嘍啶-2,4(1H,3H)-二酮，鹽酸鹽 (6-amino-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione, hydrochloride salt) (C1)。

將甲醇鈉之甲醇溶液(4.4 M, 27 mL, 119 mmol) 加至 2-氰基丙酸乙酯(ethyl 2-cyanopropanoate)(95%, 13.2 mL, 99.6 mmol)及 1-甲基脲(1-methylurea)(98%, 8.26 g, 109 mmol)之甲醇(75 mL)溶液中，將反應混合物於迴流加熱 18 小時，然後冷卻至室溫。於真空中移除溶劑後，將殘留物與乙腈(3×50 mL)於減壓下重覆地蒸發，然後分配(partition)於乙腈(100 mL)和水(100 mL)之間。緩慢添加 6 M 鹽酸水溶液直到 pH 達約 2；所得混合物攪拌 1 小時。沉澱物藉由過濾收集，再以三級丁基甲基醚清洗，即得白色固體產物。產率：15.2 g, 79.3 mmol, 80%。LCMS m/z 156.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (br s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 6-溴-1,5-二甲基嘍啶-2,4(1H,3H)-二酮 (6-bromo-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (C2)。

乙腈與水之 1:1 混合物(120 mL)係添加至 C1 (9.50 g, 49.6 mmol)、亞硝酸鈉(5.24 g, 76 mmol)及溴化銅(II)(22.4 g, 100 mmol)之混合物中[觀察到起泡及些許放熱]，反應混合物於室溫攪拌 66 小時。添加硫酸水溶液(1 N, 200 mL) 及乙酸乙酯(100 mL) 以得沉澱物，其係藉

由過濾收集且以水及乙酸乙酯清洗，即得淡黃色固體產物 (7.70 g)。將濾液之有機層濃縮成較小量，此期間形成另外的沉澱物；將其藉由過濾而分離出來且以 1:1 乙酸乙酯/庚烷清洗，即得另外之產物 (0.4 g)。總產率：8.1 g，37 mmol，75%。GCMS m/z 218，220 [M^+]。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

步驟 3. 合成 3-[(苄氧基)甲基]-6-溴-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3-[(benzyloxy)methyl]-6-bromo-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (C3)。

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) (DBU，6.00 mL，40.2 mmol) 係添加至 C2 (8.00 g，36.5 mmol) 及苄基氯甲醚 (benzyl chloromethyl ether) (95%，5.86 mL，40.2 mmol) 的乙腈 (100 mL) 懸浮液中。於室溫 90 小時後，反應混合物於真空濃縮，以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取數次。組合之有機層係接續以水及以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾、以及減壓濃縮。矽膠層析 (silica gel chromatography) (梯度：10% 至 25% 乙酸乙酯，於庚烷中)，得到白色固體產物。產率：10.1 g，29.8 mmol，82%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.39 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步驟 4. 合成 3-[(苄氧基)甲基]-6-[4-(甲氧基甲氧基)-2-甲基苯基]-1,5-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3-[(benzyloxy)methyl]-6-[4-(methoxymethoxy)-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (C4)。

於 C3 (10.5 g, 31.0 mmol)、[4-(甲氧基甲氧基)-2-甲基苯基]硼酸 (7.58 g, 38.7 mmol) 及碳酸鉀 (13 g, 94 mmol) 之 1,4-二噁烷 (170 mL) 混合液中添加 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)、二氯甲烷複合物 (1.3 g, 1.6 mmol)。反應混合物於 80°C 攪拌 18 小時並過濾；濾液係於真空濃縮。純化係藉由矽膠層析(梯度：0%至 30%乙酸乙酯，於石油醚中)，得到黃色油狀產物。產率：10.5 g, 25.6 mmol, 83%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.46 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 3H), 5.60 (AB 四重峰, $J_{AB}=9.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=9.7$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

步驟 5. 合成 3-[(苄氧基)甲基]-6-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,5-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3-[(benzyloxy)methyl]-6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (C5)。

於 C4 (9.0 g, 22 mmol) 之四氫呋喃 (70 mL) 溶液中添加鹽酸水溶液 (8 M, 70 mL)，反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以乙酸乙酯 (5×100 mL) 萃取後，組合之有機層係於真

空濃縮；矽膠層析(梯度：0%至 50%乙酸乙酯，於石油醚中)，得到白色固體產物。產率：6.3 g，17 mmol，77%。LCMS m/z 389.0 $[M+Na^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 6.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.61 (AB 四重峰, $J_{AB}=9.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=9.2$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

步驟 6. 合成 3-[(苄氧基)甲基]-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3-[(benzyloxy)methyl]-1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (C6)。

C5(1.07 g, 2.92 mmol)、4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(500 mg, 2.93 mmol)及碳酸鉍(1.15 g, 3.53 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺(15 mL)混合液係於 80°C 攪拌 1.5 小時。於冷卻至室溫後，反應混合物係以乙酸乙酯稀釋、接續以水及以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾、以及於真空濃縮，以得到 C6 之白色固體。產率：1.44 g，2.88 mmol，99%。LCMS m/z 501.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.26-7.42 (m, 7H), 5.45 (AB 四重峰, $J_{AB}=9.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=7.5$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

步驟 7. 合成(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 ((+)-1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (1) 以及 (-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 ((-)-1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (2)。

化合物 C6(1.44 g, 2.88 mmol)係與三氟乙酸(50 mL)混合並於 80°C 加熱 16 小時。減壓移除揮發物後，獲得棕褐色固體(1.19 g)。一部份此材料(500 mg)係懸浮於四氫呋喃(10 mL)中，以濃縮氫氧化銨(concentrated ammonium hydroxide)(4 mL)處理，於室溫攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯，所得混合物係以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾、以及於真空濃縮。阻轉異構物(atropisomer)之分離的進行係藉由超臨界流體層析(supercritical fluid chromatography)(管柱：Zymor HA-Dipyridyl, 5 μ m; 洗提液：2-丙醇/二氧化碳)。第一洗提出的產物，係得到淡灰色固體(142 mg)，展現正(+)旋轉(rotation)；此材料係懸浮於乙醚(diethyl ether)和庚烷之 1:1 混合物中，使攪拌 30 分鐘並過濾，得到固體係稱為化合物 1。產率：96 mg, 0.25 mmol, 21%。第二洗提出的阻轉鏡像異構物(atropenantionomer)為淺黃色固體(109 mg)，其展現(-)旋轉

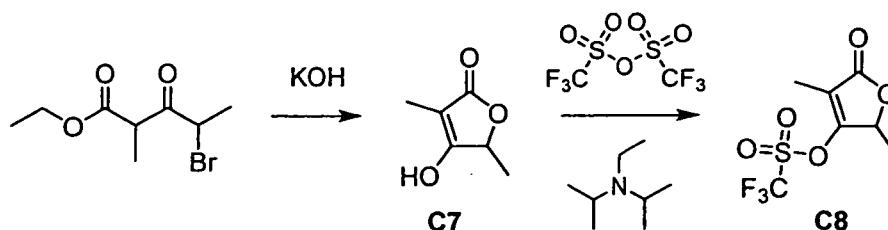
(rotation)。此材料係懸浮於乙醚(diethyl ether)和庚烷之 1 : 1 混合物中，使攪拌 30 分鐘並過濾，得到固體係稱為化合物 2。產率：84 mg，0.22 mmol，18%。

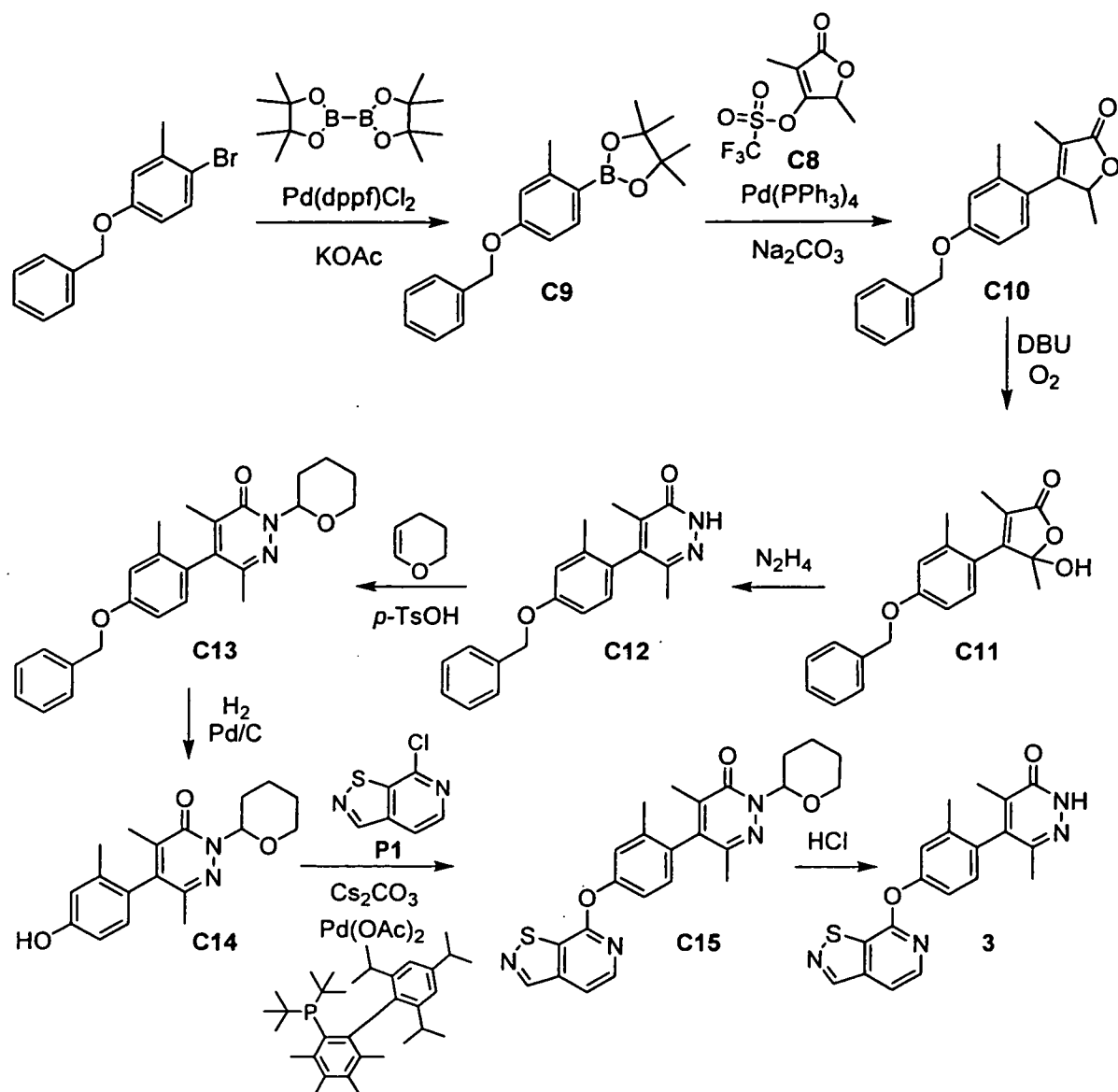
1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

實施例 3

4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,2]噻唑并[5,4-c]吡啶-7-基氧基)苯基]嗒咁-3(2H)-酮 (4,6-Dimethyl-5-[2-methyl-4-([1,2]thiazolo[5,4-c]pyridin-7-yloxy)phenyl]pyridazin-3(2H)-one) (3)





步驟 1. 合成 4-羥基-3,5-二甲基呋喃-2(5H)-酮 (4-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one) (C7)。

根據 D. Kalaitzakis et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2418-2426 之方法將 3-側氧基戊酸乙酯(ethyl 3-oxopentanoate)予以甲基化(methylation)，以得 2-甲基-3-側氧基戊酸乙酯(ethyl 2-methyl-3-oxopentanoate)；接著以 1 當量溴之氯仿液處理以得 4-溴-2-甲基-3-側氧基戊酸乙酯(ethyl 4-bromo-2-methyl-3-oxopentanoate)。將此粗材料

(139 g, 586 mmol)緩慢添加至 0℃ 氫氧化鉀(98.7 g, 1.76 mol)之水(700 mL)溶液中。添加期間內部反應溫度升至 30℃。反應混合物隨後於冰浴中接受強烈攪拌 4 小時，於此時點使其藉由緩慢加入濃鹽酸而酸化。以乙酸乙酯萃取後，以固態氯化鈉使水層飽和，再以乙酸乙酯另萃取三次。組合之有機層係以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾，以及減壓濃縮，以得到油和固體之混合物(81.3 g)。將此材料懸浮於氯仿(200 mL)中；藉由過濾移出固體並以氯仿(2×50 mL)清洗。組合之濾液係於真空濃縮，且以庚烷與乙醚之 3：1 混合物(300 mL)處理。使混合物強烈渦動(swirle)直至一些油開始固化為止，隨即將其於減壓下濃縮以得油性固體(60.2 g)。添加庚烷與乙醚之 3：1 混合物(300 mL)且強烈攪拌 10 分鐘後，過濾，以得到灰白色固體產物。產率：28.0 g, 219 mmol, 37%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (br q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

步驟 2. 合成 2,4-二甲基-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-基三氟甲磺酸鹽 (2,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate) (C8)。

於 -20℃、以足以使內部反應溫度維持為低於 -10℃ 之速率，將三氟甲磺酸酐(trifluoromethanesulfonic anhydride) (23.7 mL, 140 mmol)分次添加至 C7 (15.0 g, 117 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙胺(99%, 24.8 mL, 140

mmol)之二氯甲烷(500 mL)溶液中。令反應混合物由-20℃逐漸回溫至 0℃，歷時 5 小時。其隨後通過矽膠填料、於硫酸鎂乾燥、以及於真空濃縮。殘留物懸浮於乙醚中並過濾；將濾液減壓濃縮。利用矽膠層析(梯度：0%至 17%乙酸乙酯，於庚烷中)純化以得到淺黃色油狀產物。產率：21.06 g，80.94 mmol，69%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09-5.16 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

步驟 3. 合成 2-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (2-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (C9)。

4-溴-3-甲基苯基苄醚(benzyl 4-bromo-3-methylphenyl ether)(19.0 g，68.6 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (7.5 g，10 mmol)、乙酸鉀(26.9 g，274 mmol)及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(20 g，79 mmol)之 1,4-二噁烷(500 mL)混合液係於迴流加熱 2 小時。反應混合物隨後通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾，濾液係於真空濃縮。矽膠層析(梯度：0% 至 1%乙酸乙酯，於石油醚中)，以提供黃色凝膠狀產物。產率：15 g，46 mmol，67%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

步驟 4. 合成 4-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-3,5-二甲基呋喃-2(5H)- 酮 (4-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one) (C10)。

化合物 C8 (5.0 g, 19 mmol)、C9 (7.48 g, 23.1 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)) (2.22 g, 1.92 mmol)、及碳酸鈉 (4.07 g, 38.4 mmol)係組合於 1,4-二噁烷(100 mL)和水(5 mL)中，於迴流加熱 2 小時。過濾反應混合物且令濾液於真空濃縮。矽膠層析 (洗提液：10：1、然後 5：1 的石油醚/乙酸乙酯)，得到白色固體產物。產率：5.8 g, 19 mmol, 100%。NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.98 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.94 (br d, J =2.5 Hz, 1H), 6.88 (br dd, J =8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (qq, J =6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (d, J =1.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J =6.8 Hz, 3H)。

步驟 5. 合成 4-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-5-羥基-3,5-二甲基呋喃-2(5H)- 酮 (4-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-5-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one) (C11)。

C10 (5.4 g, 18 mmol)以及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)(DBU, 13.3 g, 87.4 mmol)的乙腈(100 mL)溶液係冷卻至-60℃。於-60℃將氧氣鼓入反應混合物達 20 分鐘；隨後使溶液於 50℃攪拌 18 小時。反應混合物係於真空濃縮，並進行純化其

係藉由矽膠層析 (洗提液 : 5 : 1 石油醚 / 乙酸乙酯) , 得到無色油狀產物。產率 : 3.5 g , 11 mmol , 61% 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) , 特徵峰 : δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.88 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H) 。

步驟 6. 合成 5-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-4,6-二甲基嗒吡啉-3(2H)-酮 (5-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4,6-dimethylpyridazin-3(2H)-one) (C12) 。

C11 (3.5 g , 11 mmol) 與水合肼 (hydrazine hydrate) (85% , 於水中 ; 1.9 g , 32 mmol) 之正丁醇 (60 mL) 混合液係於迴流加熱 18 小時。減壓移除揮發物後 , 殘留物與乙酸乙酯 (20 mL) 攪拌 30 分鐘 , 過濾後即得白色固體產物。產率 : 2.0 g , 6.2 mmol , 56% 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.93 (br s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) 。

步驟 7. 合成 5-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-4,6-二甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡啉-3(2H)-酮 (5-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C13) 。

C12 (17.8 g , 55.6 mmol) 、 3,4-二氫-2H-吡喃 (233 g , 2.77 mol) 及對甲苯磺酸單水合物 (2.1 g , 11 mmol) 之四氫

呋喃(800 mL)混合液係於迴流加熱 18 小時。添加三乙胺(10 mL, 72 mmol), 混合物係於真空濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至 25%乙酸乙酯, 於石油醚中), 以得到固體產物, 由其 ^1H NMR 譜推測其為非鏡像異構之阻轉異構物(diastereomeric atropisomer)的混合物。產率: 20 g, 49 mmol, 88%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 特徵峰(characteristic peak): δ 7.32-7.50 (m, 5H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.15 (br d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.01 及 2.04 (2 s, 共 3H), 1.97 及 1.98 (2 s, 共 3H), 1.89 及 1.89 (2 s, 共 3H)。

步驟 8. 合成 5-(4-羥基-2-甲基苯基)-4,6-二甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒咩-3(2H)-酮 (5-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C14)。

將鈀(10%於碳上, 1.16 g, 1.09 mmol)添加至 C13 (1.47 g, 3.63 mmol)之甲醇(30 mL)與乙酸乙酯(10 mL)溶液中, 使混合物於帕爾搖動器(Parr shaker)上於室溫氫化(50 psi)18 小時。使反應混合物通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾, 以乙酸乙酯潤洗濾墊(filter pad); 組合之濾液係於真空濃縮且以庚烷研磨(triturate), 以得到白色固體產物, 由其 ^1H NMR 譜推測其為非鏡像異構之阻轉異構物(diastereomeric atropisomer)的混合物。產率: 1.01 g,

3.21 mmol, 88%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 特徵峰: δ 6.74-6.85 (m, 3H), 6.12-6.17 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.99 及 2.01 (2 s, 共 3H), 1.97 及 1.98 (2 s, 共 3H), 1.89 及 1.89 (2 s, 共 3H)。

步驟 9. 合成 4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,2]噻唑并[5,4-c]吡啶-7-基氧基)苯基]-2-(四氫-2H-呋喃-2-基)嗒咩-3(2H)-酮 (4,6-dimethyl-5-[2-methyl-4-([1,2]thiazolo[5,4-c]pyridin-7-yloxy)phenyl]-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C15)。

將化合物 P1 (62.5 mg, 0.366 mmol) 添加至 C14 (138 mg, 0.439 mmol) 之 1,4-二噶烷 (2 mL) 溶液中; 其後添加碳酸銨 (358 mg, 1.10 mmol)、乙酸鈣 (II) (8.30 mg, 37.0 μmol) 及二-三級丁基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)二苯基-2-基]磷烷 (di-*tert*-butyl[3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphane) (35.1 mg, 73.0 μmol)。反應混合物以氮氣沖洗(purge)5 分鐘後, 其係於微波反應器中在 80°C 加熱 1 小時, 隨後使用乙酸乙酯、通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾。濾液係於真空濃縮, 殘留物之純化係藉由矽膠層析(梯度: 0%至 50%乙酸乙酯, 於庚烷中)。獲得黃色油狀產物, 其根據 ^1H NMR 分析係判斷為非鏡像異構之阻轉異構物(diastereomeric atropisomer)的混合物。產率: 70 mg,

0.16 mmol, 36%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 特徵峰: δ 8.99 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), [7.02 (d, *J*=8.2 Hz)以及 7.06 (d, *J*=8.1 Hz), 共 1H]。

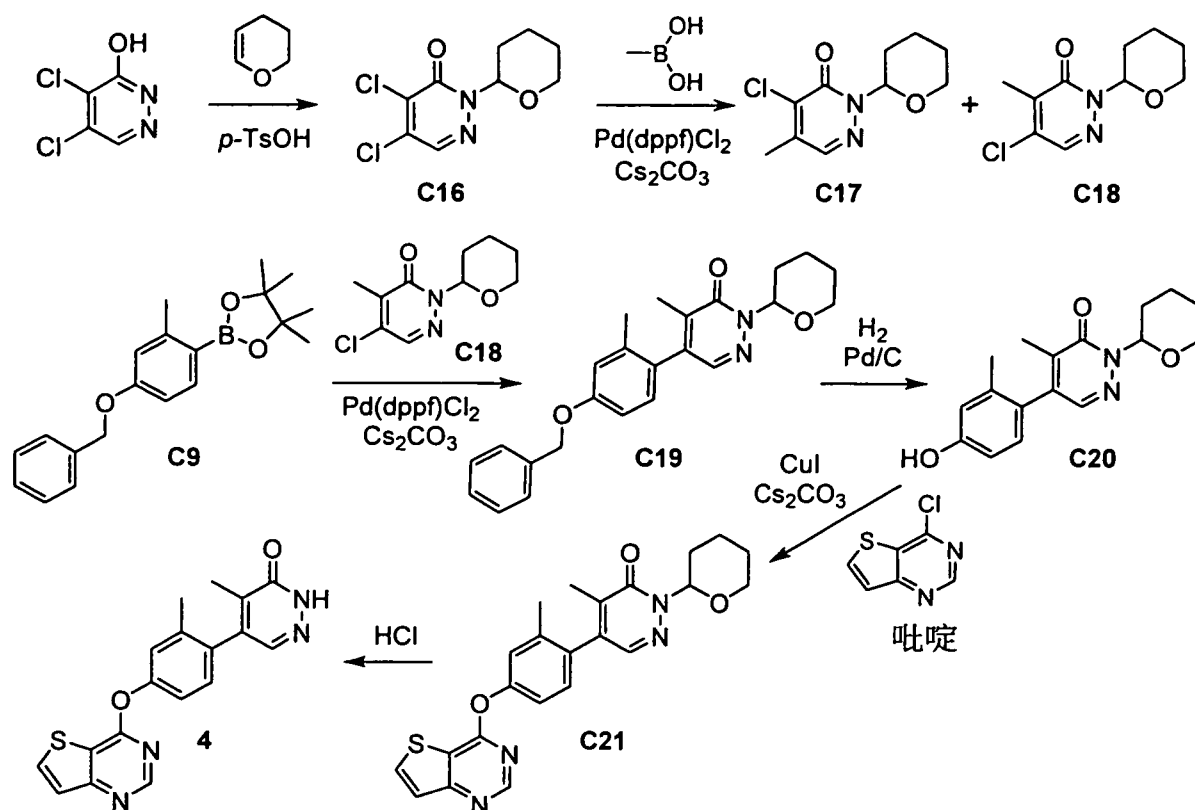
步驟 10. 合成 4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,2]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嗒吡-3(2H)-酮 (4,6-dimethyl-5-[2-methyl-4-([1,2]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-7-yloxy)phenyl]pyridazin-3(2H)-one) (3)。

將氯化氫之 1,4-二噁烷(4 M, 1.2 mL, 4.8 mmol)溶液添加至 C15 (70 mg, 0.16 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 使反應混合物於室溫攪拌 16 小時。添加乙酸乙酯, 混合物係以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。以乙酸乙酯萃取水層兩次, 組合之有機層係於硫酸鎂乾燥、過濾, 以及於真空濃縮。矽膠層析(梯度: 乙酸乙酯, 於庚烷中), 得到白色固體產物。產率: 39 mg, 0.11 mmol, 69%。LCMS *m/z* 365.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H, 推測; 部分為溶劑波峰所遮), 7.09 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

實施例 4

4-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯

基] 噻 吡 啶-3(2H)- 酮 (4-Methyl-5-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyridazin-3(2H)-one) (4)



步驟 1. 合成 4,5-二氯-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)噻 吡 啶-3(2H)- 酮 (4,5-dichloro-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C16)。

4,5-二氯噻 吡 啶-3-醇(4,5-dichloropyridazin-3-ol) (42 g, 250 mmol)、3,4-二氫-2H-吡喃(168 g, 2.00 mol)及對甲苯磺酸(8.8 g, 51 mmol)之四氫呋喃(2 L)混合液係於迴流加熱 2 天。冷卻至室溫後，反應混合物係於真空濃縮，且純化其係藉由矽膠層析(梯度：3%至 5%乙酸乙酯，於石油醚中)。獲得白色固體產物。產率：42 g, 170 mmol, 68%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 6.01 (br

d, $J=11$ Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 4H)。

步驟 2. 合成 4-氯-5-甲基-2-(四氫-2H-呋喃-2-基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (4-chloro-5-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C17) 以及 5-氯-4-甲基-2-(四氫-2H-呋喃-2-基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (5-chloro-4-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C18)。

於 C16 (40 g, 0.16 mol)、甲基硼酸(methylboronic acid) (9.6 g, 0.16 mol)及碳酸銨(156 g, 479 mmol)之混合 1,4-二噁烷(500 mL)與水(50 mL)的混合液中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (5 g, 7 mmol)。反應混合物係於 110°C 攪拌 2 小時，隨即冷卻至室溫並於真空濃縮。純化係藉由矽膠層析(梯度：3%至 6%乙酸乙酯，於石油醚中)，以得到 C17 的淺黃色固體。產率：9.0 g, 39 mmol, 24%。LCMS m/z 250.8 $[M+Na^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 6.07 (dd, $J=10.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-2.19 (m, 2H), 1.53-1.81 (m, 4H)。亦獲得 C18 之淺黃色固體。產率：9.3 g, 41 mmol, 26%。LCMS m/z 250.7 $[M+Na^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 6.02 (dd, $J=10.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99-2.22 (m, 2H), 1.51-1.79 (m, 4H)。

步驟 3. 合成 5-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-4-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (5-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C19)。

C9 (7.30 g, 22.5 mmol)、C18 (2.7 g, 12 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1.3 g, 1.8 mmol)及碳酸鉀(7.7 g, 24 mmol)之 1,4-二噁烷(100 mL)溶液係於迴流加熱 7 小時。反應混合物隨後通過矽藻土(diatomaceous earth)墊過濾，濾液係於真空濃縮。矽膠層析(梯度：10%至 50%乙酸乙酯，於石油醚中)，得到褐色凝膠狀產物，由其 ^1H NMR 譜推測其為非鏡像異構之阻轉異構物(diastereomeric atropisomer)的混合物。產率：2.5 g, 6.4 mmol, 53%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 7.66 (s, 1H), 7.35-7.49 (m, 5H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.94 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.3, 2$ Hz, 1H), 6.14-6.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.15-4.24 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.12 and 2.14 (2 s, 共 3H), 2.00 (s, 3H), 1.71-1.86 (m, 3H)。

步驟 4. 合成 5-(4-羥基-2-甲基苯基)-4-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (5-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C20)。

C19 (2.5 g, 6.4 mmol)及濕鈰/碳(wet palladium on

carbon)(0.8 g)之甲醇(80 mL)混合液係於 50 psi 之氫氣下攪拌 3 天，隨即使反應混合物通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾。濾液係於真空濃縮，殘留物之純化係藉由矽膠層析(梯度：10%至 60%乙酸乙酯，於石油醚中)以得到白色固體產物，由其 ^1H NMR 譜判斷其為非鏡像異構之阻轉異構物(diastereomeric atropisomer)的混合物。產率：1.6 g，5.3 mmol，83%。LCMS m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 7.64-7.68 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.73-6.82 (m, 2H), 6.14-6.19 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.09 及 2.11 (2 s, 共 3H), 2.00 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 3H)。

步驟 5. 合成 4-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒咩-3(2H)-酮 (4-methyl-5-[2-methyl-4-(thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C21)。

於 C20 (140 mg，0.461 mmol)、碳酸銨(456 mg，1.40 mmol)及碘化銅(I)(356 mg，1.87 mmol)之吡啶(10 mL)混合液中添加 4-氯噻吩并[3,2-*d*]嘧啶(70 mg，0.41 mmol)，反應混合物係於 100°C 加熱 16 小時。其隨後進行過濾，濾液係於真空濃縮；殘留物之純化係藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18，4 μm ；移動相 A：0.225% 甲酸的水溶液；移動相 B：0.225%甲酸的乙腈溶液；梯

度：49%至 69% B)以得到白色固體產物。由其 ^1H NMR 譜之檢測判斷此材料為非鏡像異構之阻轉異構物 (diastereomeric atropisomer) 的混合物。產率：44 mg，0.10 mmol，24%。LCMS m/z 434.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 8.79 (s, 1H), 8.01 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.61 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.15-7.27 (m, 3H), 6.16-6.21 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 2.20 及 2.22 (2 s, 共 3H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.04 及 2.05 (2 s, 共 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.73-1.87 (m, 3H)。

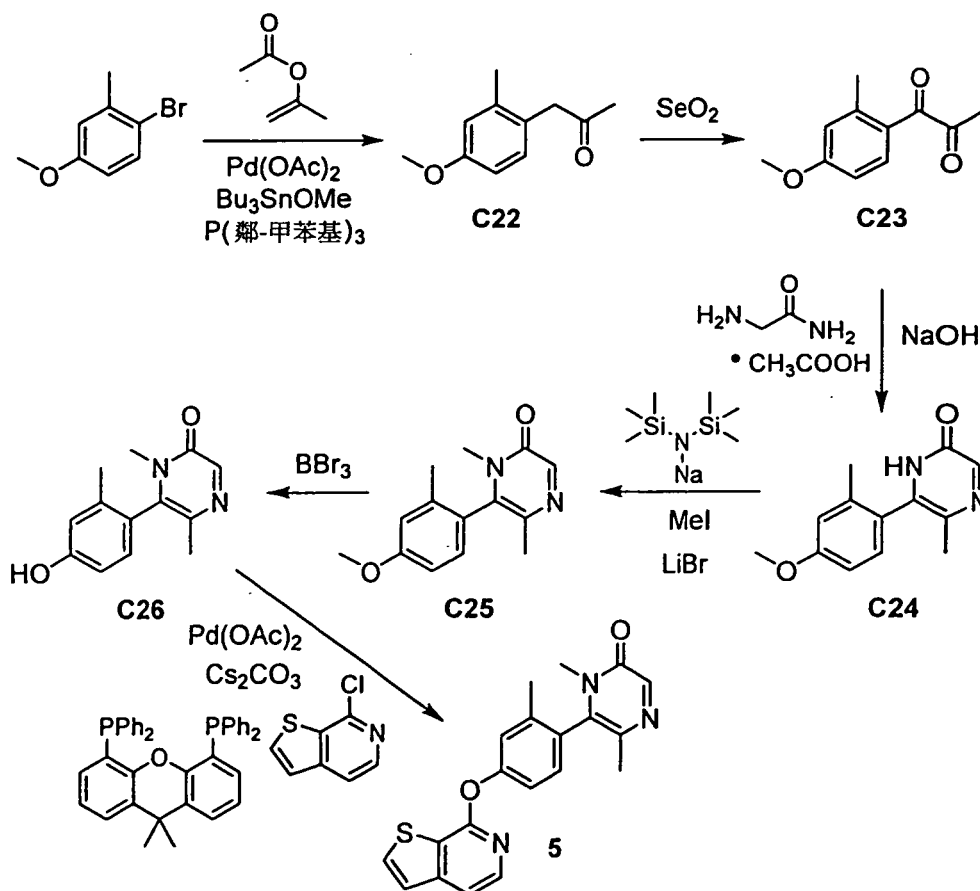
步驟 6. 合成 4-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]嗒吡啶-3(2H)-酮 (4-methyl-5-[2-methyl-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]pyridazin-3(2H)-one) (4)。

C21 (43 mg, 99 μmol)之 1,4-二噁烷(1 mL)與二氯甲烷(1 mL)的混合液係以氯化氫(4 M 之 1,4-二噁烷溶液, 1.31 mL, 5.24 mmol)處理，使反應混合物於室溫攪拌 2 小時。於氮氣流下移除溶劑，殘留物係分配(partition)於飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)與乙酸乙酯(2 mL)之間；以乙酸乙酯(2 mL)萃取水層。組合之有機層係於氮氣流下蒸發，殘留物之純化係藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Sunfire C18, 5 μm ；移動相 A：0.05% 三氟乙酸的水溶液(v/v)；移動相 B：0.05%三氟乙酸的乙腈溶液(v/v)；梯度：5%至

100% B)以得到固體產物。產率：13.7 mg，39.1 μmol ，39%。LCMS m/z 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

實施例 5

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]吡嗪-2(1H)-酮 (1,5-Dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[2,3-*c*]pyridin-7-yloxy)phenyl]pyrazin-2(1H)-one) (5)



步驟 1. 合成 1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)丙-2-酮 (1-(4-

methoxy-2-methylphenyl)propan-2-one) (C22)。

此實驗係進行四次。於 100℃，將三丁基(甲氧基)錫烷(400 g, 1.24 mol)、1-溴-4-甲氧基-2-甲基苯(250 g, 1.24 mol)、丙-1-烯-2-基乙酸酯(187 g, 1.87 mol)、乙酸鈹(II) (7.5 g, 33 mmol)及三-鄰-甲苯膦(*tri-o-tolylphosphine*)(10 g, 33 mmol)一起於甲苯(2 L)中攪拌 18 小時。待其冷卻至室溫後，以氟化鉀水溶液(4 M, 400 mL)處理反應混合物，且於 40℃ 攪拌 2 小時。所得混合物以甲苯(500 mL)稀釋並通過矽藻土(*diatomaceous earth*)過濾；以乙酸乙酯(2×1.5 L)徹底清洗濾墊。來自組合之濾液的有機層係於硫酸鈉乾燥、過濾、以及於真空濃縮。純化係藉由矽膠層析(梯度：0%至 5%乙酸乙酯，於石油醚中)，得到為黃色油之產物。結合產率：602 g, 3.38 mol, 68%。LCMS m/z 179.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)丙-1,2-二酮 (1-(4-methoxy-2-methylphenyl)propane-1,2-dione) (C23)。

化合物 C22 (6.00 g, 33.7 mmol)及二氧化硒 (7.47 g, 67.3 mmol)係懸浮於 1,4-二噁烷(50 mL)中且於 100℃ 加熱 18 小時。反應混合物係冷卻至室溫並通過矽藻土(*diatomaceous earth*)過濾；濾液係於真空濃縮。矽膠層析(洗提液：10%乙酸乙酯，於庚烷中)，得到亮黃色油狀產

物。產率：2.55 g，13.3 mmol，39%。LCMS m/z 193.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.81 (br d, AB 四重峰的一半, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.78 (br dd, ABX 圖案的一半, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

步驟 3. 合成 6-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-5-甲基吡嗪-2(1H)-酮 (6-(4-methoxy-2-methylphenyl)-5-methylpyrazin-2(1H)-one) (C24)。

化合物 C23 (4.0 g, 21 mmol)及甘胺醯胺乙酸酯 (glycinamide acetate)(2.79 g, 20.8 mmol)係溶於甲醇(40 mL)中且冷卻至 $-10^\circ C$ 。添加氫氧化鈉水溶液(12 N, 3.5 mL, 42 mmol)，所得混合物緩慢回溫至室溫。攪拌 3 天後，反應混合物係於真空濃縮。殘留物係以水稀釋，且添加 1 M 鹽酸水溶液直至 pH 達約 7。以乙酸乙酯萃取水相，結合之有機萃取物係以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾、以及減壓濃縮。所得殘留物係以 3:1 乙酸乙酯/庚烷漿化、攪拌 5 分鐘、過濾、以及於真空濃縮。矽膠層析 (洗提液：乙酸乙酯)以得到棕褐色固體產物其係含有 15%之非想要的位向異構物(regioisomer)；此材料係直接使用而不必進一步純化。產率：2.0 g。LCMS m/z 231.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，僅產物峰： δ 8.09 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步驟 4. 合成 6-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1,5-二甲基吡嗪-2(1H)-酮 (6-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrazin-2(1H)-one) (C25)。

將化合物 C24(得自前一步驟, 1.9 g) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(40 mL)。添加溴化鋰(0.86 g, 9.9 mmol)及雙(三甲基矽基)胺化鈉(sodium bis(trimethylsilyl)amide)(95%, 1.91 g, 9.89 mmol), 所得溶液攪拌 30 分鐘。添加碘甲烷(methyl iodide)(0.635 mL, 10.2 mmol), 並於室溫持續攪拌 18 小時。反應混合物隨後以水稀釋並藉由緩慢分次添加 1 M 鹽酸水溶液使其 pH 達約 7。以乙酸乙酯萃取水層, 組合之有機層係以水清洗數次、於硫酸鎂乾燥、過濾、且濃縮。矽膠層析(梯度: 75%至 100%乙酸乙酯, 於庚烷中)以得到黏稠橙色油狀產物。產率: 1.67 g, 6.84 mmol, 33% (於兩步驟)。LCMS m/z 245.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.03 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

步驟 5. 合成 6-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,5-二甲基吡嗪-2(1H)-酮 (6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrazin-2(1H)-one) (C26)。

於 $-78^\circ C$ 之 C25 (1.8 g, 7.4 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中添加三溴化硼之二氯甲烷溶液(1 M, 22 mL, 22

mmol)。30 分鐘後移除冷卻浴，使反應混合物回溫至室溫且攪拌 18 小時。將反應冷卻至 -78°C ，緩慢添加甲醇(10 mL)；所得混合物逐漸回溫至室溫。於真空移除溶劑後，添加甲醇(20 mL)，混合物係再次減壓濃縮。殘留物係以乙酸乙酯(300 mL)及水(200 mL)稀釋，透過分次添加飽和碳酸鈉水溶液使水層達 pH 7，以乙酸乙酯 (3×200 mL)萃取混合物。以水及以飽和氯化鈉水溶液清洗組合之有機層、於硫酸鎂乾燥、過濾、以及於真空濃縮以得到淡棕褐色固體產物。產率：1.4 g，6.0 mmol，81%。LCMS m/z 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.85 (br dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

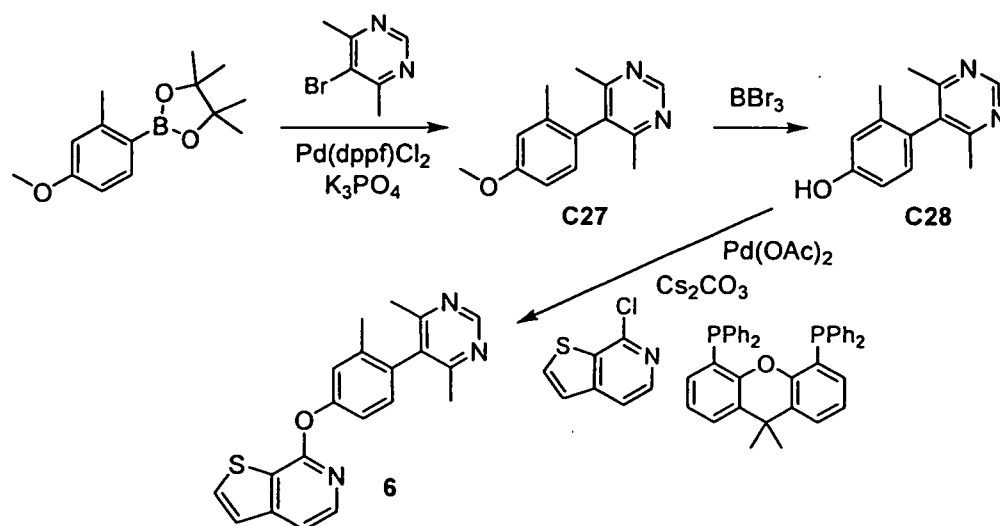
步驟 6. 合成 1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]吡嗪-2(1H)-酮 (1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(thieno[2,3-*c*]pyridin-7-yloxy)phenyl]pyrazin-2(1H)-one) (5)。

C26 (91.8 mg, 0.295 mmol)、7-氯噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (50 mg, 0.29 mmol)、乙酸鈹(II)(6.50 mg, 29.0 μmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基吡啶(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)(34.1 mg, 59.0 μmol)及碳酸鉀(288 mg, 0.884 mmol)之 1,4-二噁烷(2 mL)混合液係於 120°C 加熱 3 小時，隨即使其冷卻至室溫

並過濾。於真空移除揮發物後，殘留物之純化係藉由於矽膠之層析(梯度：0%至 25% [80：20：1 二氯甲烷/甲醇/濃縮氫氧化銨]之二氯甲烷液)。獲得固體產物。產率：38 mg，0.10 mmol，34%。LCMS m/z 364.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H, 推測；部分為溶劑波峰所遮), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

實施例 6

7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-c]吡啶 (7-[4-(4,6-Dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methylphenoxy]thieno[2,3-c]pyridine) (6)



步驟 1. 合成 5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4,6-二甲基嘧啶 (5-(4-methoxy-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyrimidine)

(C27)。

將 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)-二氯甲烷複合物 (5 g, 6 mmol) 添加至已除氣(degass)之 2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (30 g, 120 mmol)、5-溴-4,6-二甲基嘧啶 (22.5 g, 120 mmol)、及磷酸鉀 (76.3 g, 359 mmol) 之 1,4-二噁烷 (300 mL) 與 (150 mL) 的混合液中。反應混合物係於迴流加熱 4 小時，隨即將其過濾且於真空濃縮。純化係藉由矽膠層析(梯度：乙酸乙酯，於石油醚中)以得到褐色固體產物。產率：25 g, 110 mmol, 92%。LCMS m/z 229.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.84 (dd, $J=8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.99 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲酚 (4-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methylphenol) (C28)。

於 $-70^\circ C$ ，將三溴化硼 (3.8 mL, 40 mmol) 逐滴添加至 C27 (3.0 g, 13 mmol) 的二氯甲烷 (150 mL) 溶液中。反應混合物於室溫攪拌 16 小時，然後以飽和碳酸氫鈉水溶液調整至 pH 8。以二氯甲烷 (3 $\times$ 200 mL) 萃取水層，組合之有機層係於硫酸鈉乾燥、過濾、以及於真空濃縮。矽膠層析(梯度：60%至 90%乙酸乙酯，於石油醚中)以得到黃色固體產物。產率：1.2 g, 5.6 mmol, 43%。LCMS m/z 215.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 6.89

(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.3$, 2.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.96 (s, 3H)。

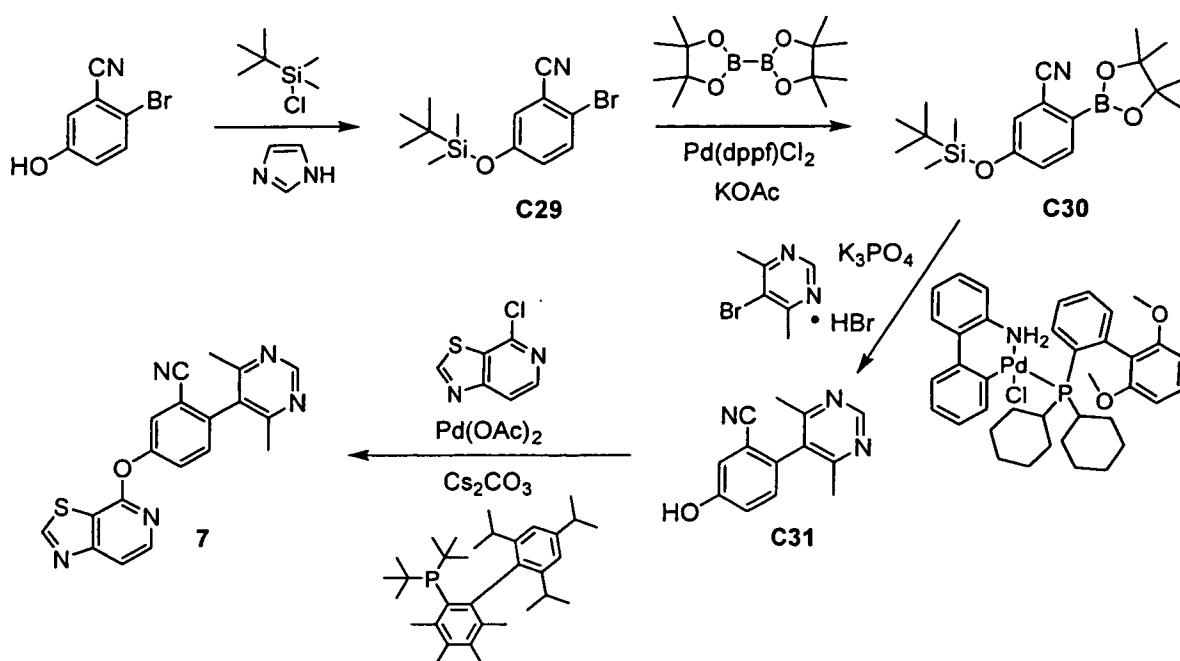
步驟 3. 合成 7-[4-(4,6-二甲基嘍啶-5-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (7-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methylphenoxy]thieno[2,3-*c*]pyridine) (6)。

7-氯噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (100 mg, 0.59 mmol)、C28 (126 mg, 0.590 mmol)、乙酸鈣(II)(13.2 mg, 58.8 μ mol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基吡啶 (68.3 mg, 0.118 mmol)、及碳酸銨(769 mg, 2.36 mmol)之 1,4-二噁烷(3 mL)混合液係於 120°C 加熱 3 小時。反應混合物冷卻至室溫並使用乙酸乙酯、通過針筒過濾器(syringe filter)過濾後，濾液係於真空濃縮且進行矽膠層析(梯度：0%至 50% [80：20：1 二氯甲烷/甲醇/濃縮氫氧化銨]之二氯甲烷液)。分離出固體產物。產率：140 mg, 0.403 mmol, 68%。LCMS m/z 348.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.29 (br d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.24 (br dd, $J=8.3$, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.04 (s, 3H)。

實施例 7

2-(4,6-二甲基嘍啶-5-基)-5-([1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-基氧基)苄腈 (2-(4,6-Dimethylpyrimidin-5-yl)-5-([1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-4-yl)benzofuran) (7)

([1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-4-yloxy)benzonitrile) (7)



步驟 1. 合成 2-溴-5-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}苻腈 (2-bromo-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}benzonitrile) (C29)。

將 1H-咪唑 (2.14 g, 31.4 mmol) 分次添加至 0℃ 的 2-溴-5-羥基苻腈 (5.65 g, 28.5 mmol) 和三級丁基二甲基矽基氯化物 (*tert*-butyldimethylsilyl chloride) (4.52 g, 30.0 mmol) 之四氫呋喃 (56.5 mL) 溶液中。使反應混合物於室溫攪拌 2 小時，隨後過濾之；濾液係以水及以飽和氯化鈉水溶液清洗。以乙醚 (diethyl ether) 萃取水層，組合之有機層 (combined organic layer) 係於真空濃縮以得到橙色油狀產物。產率：8.87 g, 28.4 mmol, 定量的 (quantitative)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.22 (s,

6H)。

步驟 2. 合成 5-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苺腈 (5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile) (C30)。

化合物 C29 (8.00 g, 25.6 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane)(6.83 g, 26.9 mmol)及乙酸鉀 (10.06 g, 102.5 mmol)係組合於已除氣(degass)之 1,4-二噁烷(160 mL)中。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (1.05 g, 1.28 mmol)後，反應混合物係加熱至 80℃，歷時 4 小時。冷卻後，其係通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾，濾墊(filter pad)係以乙酸乙酯潤洗。組合之濾液(combined filtrate)係於真空濃縮；矽膠層析(梯度：20%至 50%乙酸乙酯，於庚烷中)，以得到無色、黏稠油狀產物。產率：5.60 g, 15.6 mmol, 61%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=2.4, 0.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 12H), 0.98 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

步驟 3. 合成 2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-羥基苺腈 (2-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-5-hydroxybenzonitrile) (C31)。

化合物 C30 (4.05 g, 11.3 mmol)係與 5-溴-4,6-二甲基

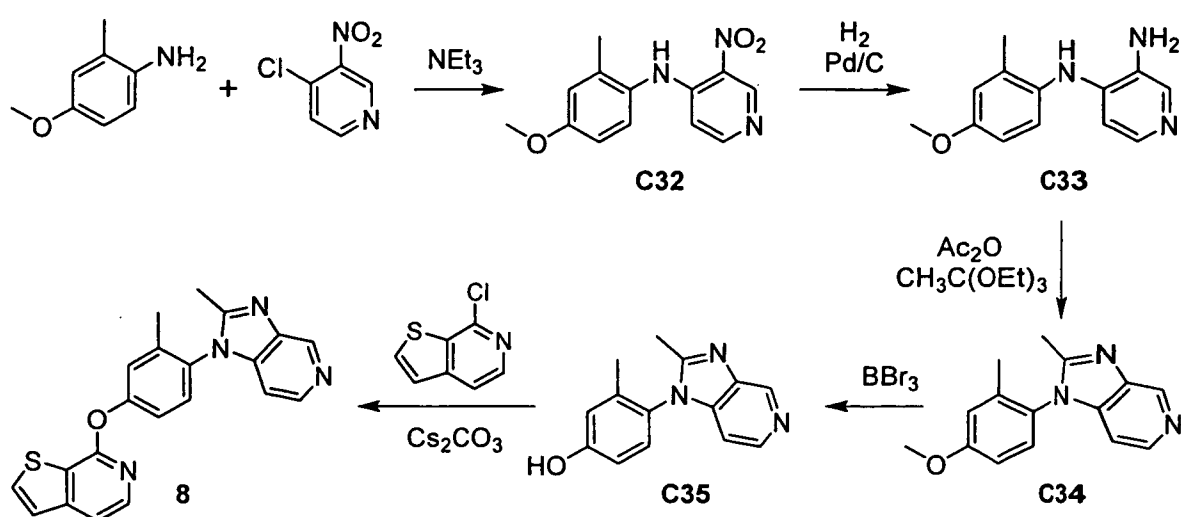
嘧啶氫溴酸鹽(7.16 g, 26.7 mmol)和磷酸鉀 (7.03 g, 33.1 mmol)組合於 2-甲基四氫呋喃(20.2 mL)與水(16.2 mL)中。添加氯(2-二環己磷基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈰(II) (Chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II)) (由聯苯基-2-胺及二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯基-2-基)磷烷(S-Phos)製備, 係根據 S. L. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14073-14075 之程序) (0.20 g, 0.28 mmol), 反應混合物係於迴流加熱 18 小時。其隨後冷卻至室溫, 有機層係以鹽酸水溶液(2 N, 2×20 mL)萃取。組合之萃取物(combined extract)係以 2 M 氫氧化鈉水溶液調整成 pH 為約 6-7, 隨後係以乙酸乙酯萃取。此等組合之有機層係於硫酸鎂乾燥、過濾、以及於真空濃縮。所得固體係以熱庚烷研磨(triturate)以得到棕褐色固體產物。產率: 1.86 g, 8.26 mmol, 73%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H)。

步驟 4. 合成 2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-([1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-基氧基)苄腈 (2-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-5-([1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-4-yloxy)benzonitrile) (7)。

C31 (113 mg, 0.502 mmol)、4-氯[1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶 (85 mg, 0.50 mmol)、乙酸鈮(II)(12 mg, 53 μ mol)、二-三級丁基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯基-2-基]磷烷(24 mg, 50 μ mol)及碳酸銨(489 mg, 1.50 mmol)之 1,4-二噁烷(2.5 mL)混合液係於 100°C 在微波反應器中加熱 2 小時。隨後過濾反應混合物，濾液係於真空濃縮。殘留物之純化係藉由逆相 HPLC (Phenomenex Synergi C18, 4 μ m; 移動相 A: 0.225% 甲酸的水溶液; 移動相 B: 0.225% 甲酸的乙腈液; 梯度: 33% 至 53% B), 以得到灰白色固體產物。產率: 95 mg, 0.26 mmol, 52%。LCMS m/z 360.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.24 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 6H)。

實施例 8

2-甲基-1-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶 (2-Methyl-1-[2-methyl-4-(thieno[2,3-*c*]pyridin-7-yloxy)phenyl]-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridine) (8)



步驟 1. 合成 N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-硝基吡啶-4-胺 (N-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-nitropyridin-4-amine) (C32)。

4-甲氧基-2-甲苯胺(4-methoxy-2-methylaniline) (23.8 g, 173 mmol)、4-氯-3-硝基吡啶(25 g, 160 mmol)、及三乙胺(33.0 mL, 237 mmol)的乙醇(250 mL)溶液係於室溫攪拌 16 小時，然後減壓濃縮。殘留物係溶於乙酸乙酯(200 mL)，且通過矽膠厚墊(洗提液：乙酸乙酯，1 L)而過濾。濾液係於真空濃縮以得到紫色油狀產物，其係於靜置時固化。此材料係直接使用而無需進一步純化。產率：41 g, 160 mmol, 100%。LCMS *m/z* 260.1 [M+H]⁺。

步驟 2. 合成 N⁴-(4-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-3,4-二胺 (N⁴-(4-methoxy-2-methylphenyl)pyridine-3,4-diamine) (C33)。

將鈀/碳(palladium on carbon)(10%, 3×2.12 g)添加至三批(batch)C32(各約 10 g; 共 31 g, 120 mmol)之甲醇

(3×100 mL)液的各者中。三懸浮液在 45 psi 氬氣下於室溫中在帕爾搖動器(Parr shaker)上各自氫化 24 小時。組合該三反應混合物，通過矽藻土(diatomaceous earth)墊而過濾，且於真空濃縮。矽膠層析[梯度：2%至 10% (1.7 M 氨於甲醇中(ammonia in methanol))之二氯甲烷液]，以得到淡褐色固體產物。產率：24.0 g，105 mmol，88%。LCMS m/z 230.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.84 (br d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.78 (br dd, $J=8.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H)。

步驟 3. 合成 1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine) (C34)。

C33 (3.95 g，17.2 mmol)、乙酐(1.96 mL，20.7 mmol)、及原乙酸三乙酯(triethyl orthoacetate) (99%，15.9 mL，86.4 mmol)之混合物係於 145°C 加熱 1 小時，隨後於 100°C 加熱 48 小時。待冷卻至室溫後，反應混合物係用乙酸乙酯(100 mL)稀釋、以飽和碳酸氫鈉水溶液 (30 mL)清洗、以水清洗、於硫酸鈉乾燥、過濾、以及減壓濃縮。純化係藉由矽膠層析(梯度：2%至 5%甲醇於二氯甲烷中)，以得到淡粉紅色油狀產物。產率：4.10 g，16.2 mmol，94%。LCMS m/z 254.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.07 (br d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (br s, 3H)。

步驟 4. 合成 3-甲基-4-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)酚 (3-methyl-4-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenol) (C35)。

三溴化硼 (1 M 二氯甲烷溶液, 44.1 mL, 44.1 mmol) 係於 -78°C 逐滴添加至 C34 (3.72 g, 14.7 mmol) 的二氯甲烷 (150 mL) 中。反應混合物於 -78°C 攪拌 15 分鐘, 隨即將冷卻浴移除, 使反應混合物逐漸回溫至室溫。於室溫 20 小時後, 反應混合物再次冷卻至 -78°C 並緩慢地以甲醇 (20 mL) 淬滅 (quench)。於此當下, 移除冷卻浴; 使混合物達環境溫度然後攪拌 15 分鐘。真空移除揮發物 (volatile), 添加甲醇 (100 mL), 混合物係於迴流加熱 30 分鐘。減壓濃縮後, 所得固體直接用於下個步驟。LCMS m/z 240.1 [M+H]⁺。

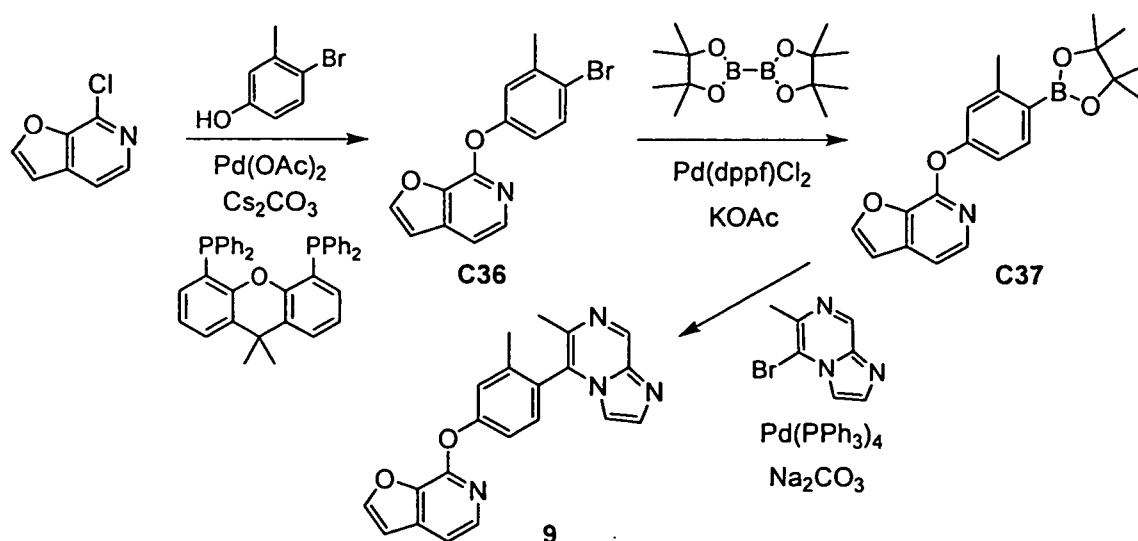
步驟 5. 合成 2-甲基-1-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (2-methyl-1-[2-methyl-4-(thieno[2,3-c]pyridin-7-yloxy)phenyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine) (8)。

將二甲亞碲 (0.9 mL) 添加至 7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶 (36.8 mg, 0.217 mmol)、C35 (51.9 mg, 0.217 mmol)、及

碳酸銨(142 mg, 0.436 mmol)的混合物中，反應混合物係於 130℃ 加熱 16 小時。添加乙酸乙酯 (5 mL)，混合物係通過矽膠(1 g)而過濾、以另外的乙酸乙酯(10 mL)洗提。濾液係於真空濃縮；純化係藉由逆相 HPLC (管柱：Waters XBridge, 5 μ m；移動相 A：0.03% 氫氧化銨的水溶液(v/v)；移動相 B：0.03% 氫氧化銨的乙腈液(v/v)；梯度：35%至 100% B)，以得到產物。產率：21.5 mg, 57.7 μ mol, 27%。LCMS m/z 373.0 $[M+H]^+$ 。滯留時間：2.30 分鐘 (管柱：Waters Atlantis dC18, 4.6 $\times$ 50 mm, 5 μ m；移動相 A：0.05% 三氟乙酸之水溶液(v/v)；移動相 B：0.05% 三氟乙酸的乙腈液(v/v)；梯度：5.0%至 95% B，線性(linear)逾 4.0 分鐘；流速：1.5 mL/分鐘)。

實施例 9

5-[4-(呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯基]-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪 (5-[4-(Furo[2,3-c]pyridin-7-yloxy)-2-methylphenyl]-6-methylimidazo[1,2-a]pyrazine) (9)



步驟 1. 合成 7-(4-溴-3-甲基苯氧基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶 (7-(4-bromo-3-methylphenoxy)furo[2,3-*c*]pyridine) (C36)。

7-氯呋喃并[2,3-*c*]吡啶係與 4-溴-3-甲酚反應，係根據實施例 5 中關於合成 5 所述之方法。於此例中，用於矽膠層析之洗提液為 7 : 1 石油醚/乙酸乙酯。獲得無色油狀產物。產率：0.60 g，2.0 mmol，51%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.97 (br dd, *J*=8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 7-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基]呋喃并[2,3-*c*]吡啶 (7-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]furo[2,3-*c*]pyridine) (C37)。

利用實施例 3 中關於合成 C9 所述之方法，將化合物 C36 轉化成產物。獲得白色固體產物。產率：0.51 g，1.5 mmol，75%。

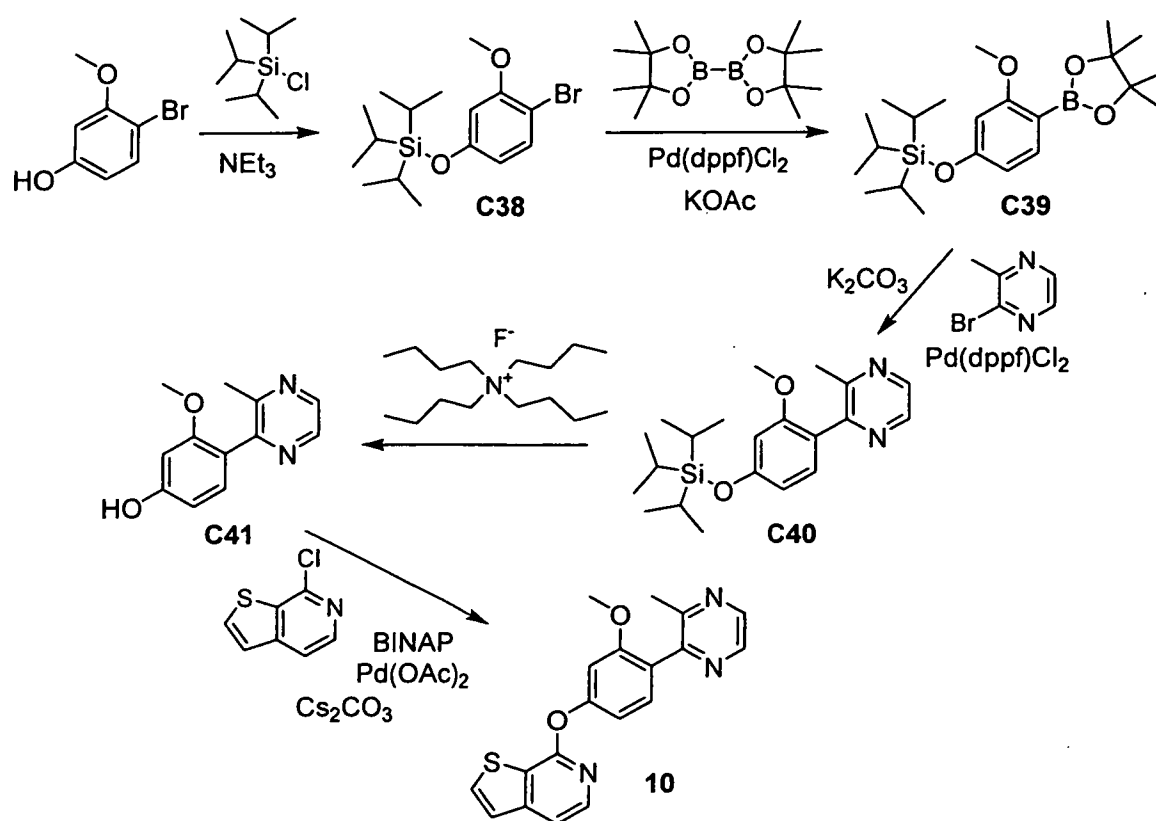
步驟 3. 合成 5-[4-(呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯基]-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪 (5-[4-(furo[2,3-*c*]pyridin-7-yloxy)-2-methylphenyl]-6-methylimidazo[1,2-*a*]pyrazine) (9)。

C37 (35 mg, 0.10 mmol)、5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]

吡咩(藉由 A. R. Harris et al., *Tetrahedron* 2011, 67, 9063-9066 之方法製備) (15 mg, 71 μmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)) (12 mg, 10 μmol)及碳酸鈉 (21 mg, 0.2 mmol)之 1,4-二噁烷與水(4 : 1, 1.2 mL)混合之混合液係於 130°C 在微波反應器中加熱 30 分鐘。過濾反應混合物，濾液係於真空濃縮；於矽膠進行製備型薄層層析 (preparative thin layer chromatography)(洗提液：1 : 1 石油醚/乙酸乙酯)，以得到淡黃色漿狀(syrup)產物。產率：12 mg, 34 μmol , 48%。LCMS m/z 356.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (br s, 1H), 8.01 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.38 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

實施例 10

7-[3-甲氧基-4-(3-甲基吡咩-2-基)苯氧基]噻吩并[2,3-c]吡啶 (7-[3-Methoxy-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenoxy]thieno [2,3-c]pyridine) (10)



步驟 1. 合成(4-溴-3-甲氧基苯氧基)[三(丙-2-基)]矽烷 ((4-bromo-3-methoxyphenoxy)[tri(propan-2-yl)]silane) (C38)。

4-溴-3-甲氧基酚(4-bromo-3-methoxyphenol)(5.0 g, 25 mmol)、三(丙-2-基)矽基氯化物(tri(propan-2-yl)silyl chloride)(70%, 17 g, 62 mmol)、及三乙胺(8.6 mL, 62 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液係於迴流加熱 4 小時。反應混合物隨後於真空濃縮、以水(50 mL)稀釋、且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。組合之有機層係以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鈉乾燥、過濾、以及減壓濃縮,以得到黃色油狀產物。產率: 8.0 g, 22 mmol, 88%。

步驟 2. 合成[3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環

戊硼烷-2-基)苯氧基][三(丙-2-基)]矽烷 (*[3-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy][tri(propan-2-yl)]silane*) (C39)。

根據實施例 3 中關於合成 C9 所述之方法，將化合物 C38 轉化成產物。分離出淡綠色油狀產物。產率：9.0 g，22 mmol，96%。

步驟 3. 合成 2-(2-甲氧基-4-{[三(丙-2-基)矽基]氧基}苯基)-3-甲基吡嗪 (*2-(2-methoxy-4-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}phenyl)-3-methylpyrazine*) (C40)。

C39 (2.35 g, 5.78 mmol)、2-溴-3-甲基吡嗪 (1.0 g, 5.8 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (634 mg, 0.866 mmol)、及碳酸鉀 (3.2 g, 23 mmol)之混合 1,4-二噁烷(30 mL)與水(8 mL)的溶液係於 100℃ 攪拌 2 小時。反應混合物隨後進行過濾且於真空濃縮。殘留物之純化係藉由矽膠層析(洗提液：乙酸乙酯)，以得到黃色固體產物。產率：0.90 g, 2.4 mmol, 42%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.08-1.18 (m, 18H)。

步驟 4. 合成 3-甲氧基-4-(3-甲基吡嗪-2-基)酚 (*3-methoxy-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenol*) (C41)。

C40 (2.0 g, 5.4 mmol)與氟化四丁銨 (5.6 g, 21 mmol)之四氫呋喃(40 mL)溶液係於迴流加熱 1 小時。反應混合物隨後於真空濃縮；矽膠層析 (洗提液：1：1 石油醚/乙酸乙酯)，以得到紅色油狀產物。產率：0.80 g, 3.7 mmol, 69%。LCMS m/z 217.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45-8.47 (m, 1H), 8.44 (d, AB 四重峰的一半, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.45-6.50 (m, 2H), 5.97-6.11 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

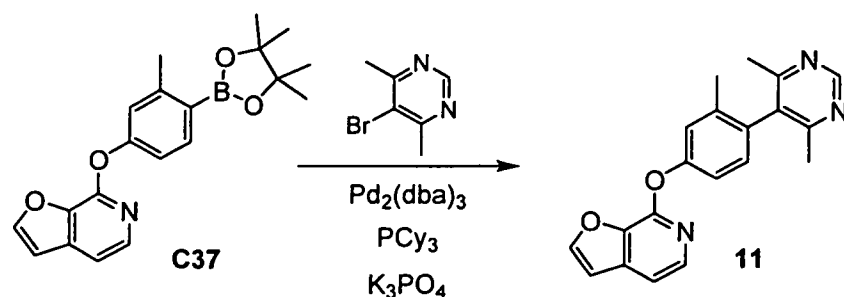
步驟 5. 合成 7-[3-甲氧基-4-(3-甲基吡啶-2-基)苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (7-[3-methoxy-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenoxy]thieno[2,3-*c*]pyridine) (10)。

7-氯噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (350 mg, 2.06 mmol)、1,1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷) (1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphane)) (BINAP, 261 mg, 0.419 mmol)、碳酸銨 (1.68 g, 5.16 mmol)、及乙酸鈣(II)(47 mg, 0.21 mmol)，係添加至 C41 (371 mg, 1.72 mmol)之 1,4-二噁烷 (5 mL) 溶液中。反應混合物係以氮氣除氣 (degass) 5 分鐘，然後於 120°C 加熱 3 小時，隨即將其過濾。濾液係於真空濃縮，殘留物之純化係藉由矽膠層析，以得到白色固體產物。產率：270 mg, 0.77 mmol, 45%。LCMS m/z 350.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 2H), 8.00 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.36

(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.2$, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

實施例 11

7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]呋喃并[2,3-c]吡啶 (7-[4-(4,6-Dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methylphenoxy]furo[2,3-c]pyridine) (11)

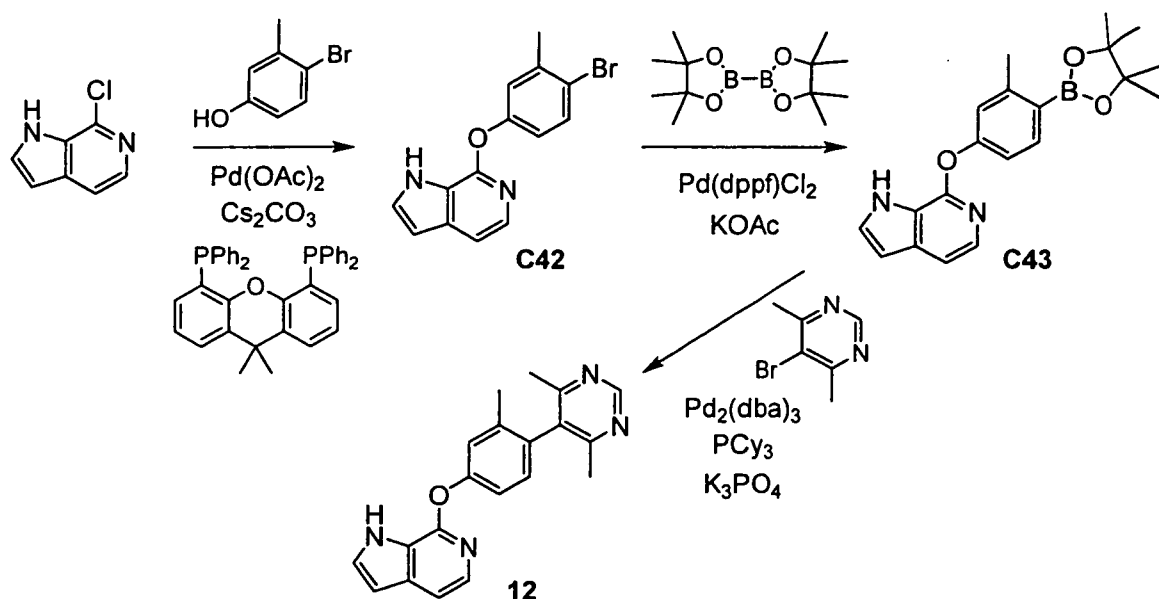


C37 (53 mg, 0.15 mmol)、5-溴-4,6-二甲基嘧啶 (30 mg, 0.16 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)) (21 mg, 23 μ mol)、三環己膦(tricyclohexylphosphine)(17 mg, 61 μ mol)、及磷酸鉀 (68 mg, 0.32 mmol)之 1,4-二噁烷(1 mL)混合液係在微波反應器中於 125 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時，隨即將其過濾。濾液係於真空濃縮；純化係藉由製備型薄層層析(preparative thin layer chromatography)、於矽膠上(洗提液：2：1 石油醚/乙酸乙酯)，以得到白色固體產物。產率：22 mg, 66 μ mol, 44%。LCMS m/z 331.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 7.99 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.25-

7.28 (m, 1H, 推測；部分為溶劑波峰所遮), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.03 (s, 3H)。

實施例 12

7-[4-(4,6-二甲基嘓啶-5-基)-3-甲基苯氧基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (7-[4-(4,6-Dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methylphenoxy]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine) (12)



步驟 1. 合成 7-(4-溴-3-甲基苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (7-(4-bromo-3-methylphenoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine) (C42)。

7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶係與 4-溴-3-甲酚反應，係利用實施例 5 中關於合成 5 所述之條件。於此例中，用於層析之洗提液為 50：1 石油醚/乙酸乙酯，獲得綠色固體產物。產率：500 mg，1.65 mmol，28%。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.70 (br s, 1H), 7.77 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=3.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=3.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 7-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (7-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine) (C43)。

根據實施例 3 中關於合成 C9 所述之程序，將化合物 C42 轉化成產物。獲得白色固體產物。LCMS m/z 351.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (br s, 1H), 7.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=2.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.60 (dd, $J=2.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

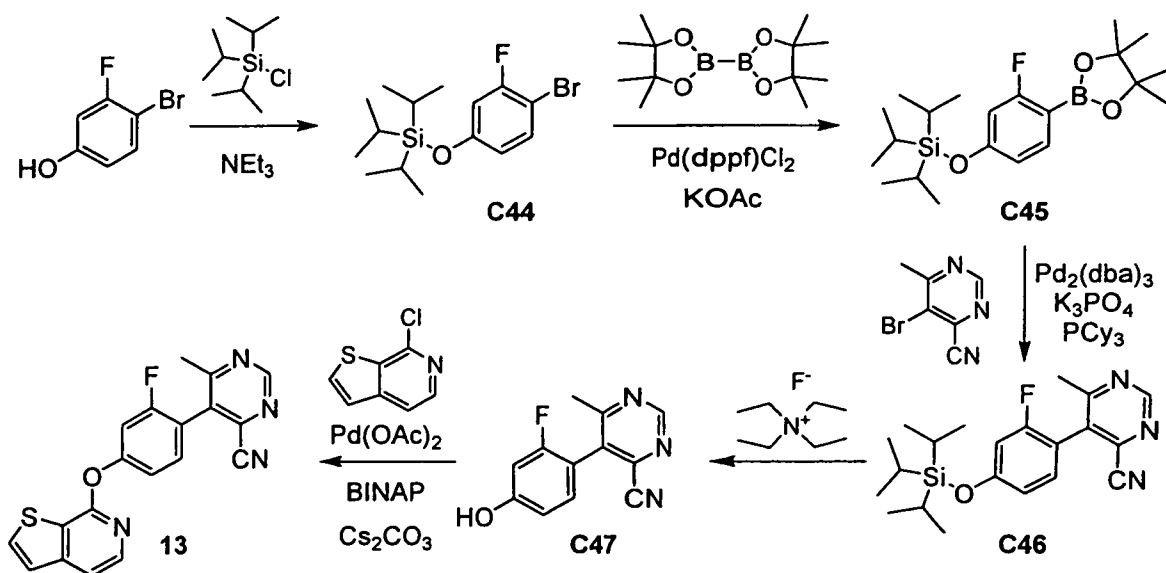
步驟 3. 合成 7-[4-(4,6-二甲基嘓啶-5-基)-3-甲基苯氧基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (7-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methylphenoxy]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine) (12)。

5-溴-4,6-二甲基嘓啶係與 C43 反應，係利用實施例 11 中關於合成 11 所述之方法。獲得黃色固體產物。產率：10 mg, 30 μ mol, 30%。LCMS m/z 331.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.63 (d, $J=5.6$ Hz,

1H), 7.51 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.61 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.02 (s, 3H)。

實施例 13

5-[2-氟-4-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-甲基嘧啶-4-甲腈 (5-[2-Fluoro-4-(thieno[2,3-c]pyridin-7-yloxy)phenyl]-6-methylpyrimidine-4-carbonitrile) (13)



步驟 1. 合成(4-溴-3-氟苯氧基)[三(丙-2-基)]矽烷 ((4-bromo-3-fluorophenoxy)[tri(propan-2-yl)]silane) (C44)。

於 4-溴-3-氟基酚 (4-bromo-3-fluorophenol) (350 g, 1.83 mol) 之四氫呋喃 (4 L) 溶液中添加三(丙-2-基)矽基氯化物 (tri(propan-2-yl)silyl chloride) (703 g, 3.65 mol) 及三乙胺 (739 g, 7.30 mol)，反應混合物係於迴流加熱 2 小時。隨後將其過濾，濾液係於真空濃縮。殘留物之純化係藉由

矽膠層析(洗提液：100：1 石油醚/乙酸乙酯)，以得到無色油狀產物。產率：600 g，1.7 mol，93%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, *J*=8.5, 8.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=10.2, 2.7 Hz, 1H), 6.59 (ddd, *J*=8.8, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 1.19-1.33 (m, 3H), 1.04-1.16 (m, 18H)。

步驟 2. 合成[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基][三(丙-2-基)]矽烷 ([3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy][tri(propan-2-yl)]silane) (C45)。

利用實施例 3 中關於合成 C9 所述之方法，將化合物 C44 轉化成產物。獲得黃色油狀產物。產率：110 g，279 mmol，48%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J*=8.0, 7.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=11.0, 2.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.21-1.32 (m, 3H), 1.06-1.12 (m, 18H)。

步驟 3. 合成 5-(2-氟-4-{[三(丙-2-基)矽基]氧基}苯基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈 (5-(2-fluoro-4-{[tri(propan-2-yl) silyl]oxy}phenyl)-6-methylpyrimidine-4-carbonitrile) (C46)。

將三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (Tris (dibenzylideneacetone)dipalladium(0))(18.3 g，20.0 mmol)及三環己膦(tricyclohexylphosphine)(5.6 g，20 mmol)，添加至 C45 (100 g，0.25 mol)、5-溴-6-甲基嘧啶-

4-甲腈 (40 g, 0.20 mol)、及磷酸鉀三水合物 (potassium phosphate trihydrate) (160 g, 0.60 mol) 之 1,4-二噁烷 (3 L) 混合液中。反應混合物係於迴流加熱 2 小時、過濾、以及於真空濃縮。矽膠層析 (梯度：5% 至 9% 乙酸乙酯，於石油醚中)，得到黃色油狀產物。產率：40 g, 0.10 mol, 50%。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=8.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.79 (dd, $J=11.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.07-1.18 (m, 18H)。

步驟 4. 合成 5-(2-氟-4-羥苯基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈 (5-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-6-methylpyrimidine-4-carbonitrile) (C47)。

C46 (40 g, 0.10 mol) 與氟化四乙銨 (tetraethylammonium fluoride) (46.5 g, 0.312 mmol) 之 1,4-二噁烷 (1 L) 溶液係於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於真空濃縮後，殘留物之純化係藉由矽膠層析 (洗提液：3：1 石油醚/乙酸乙酯)，以得到黃色固體產物。產率：12 g, 52 mmol, 52%。LCMS m/z 230.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 7.19 (dd, $J=8.4, 8.3$ Hz, 1H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.07-6.18 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H)。

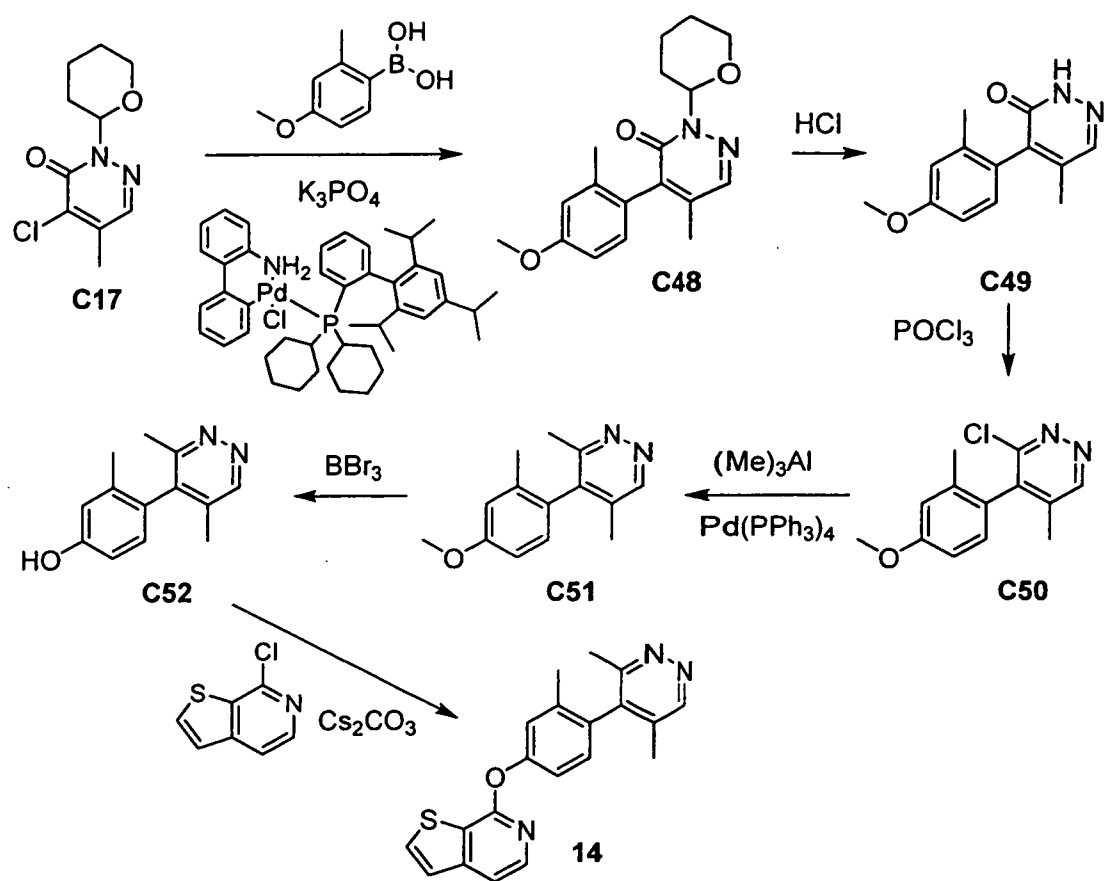
步驟 5. 合成 5-[2-氟-4-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-甲基嘧啶-4-甲腈 (5-[2-fluoro-4-(thieno[2,3-

*c]*pyridin-7-yloxy)phenyl]-6-methylpyrimidine-4-carbonitrile) (13)。

7-氯噻吩并[2,3-*c*]吡啶係與 C47 反應，係利用實施例 10 中關於合成 10 所述之方法。於此例中，純化之進行係藉由製備型(preparative)HPLC，以得到粉紅色固體產物。產率：7.5 mg，21 μmol，12%。LCMS *m/z* 363.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J*=8, 8, 1 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 2.57 (d, *J*=0.9 Hz, 3H)。

實施例 14

7-[4-(3,5-二甲基嗒吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (7-[4-(3,5-Dimethylpyridazin-4-yl)-3-methylphenoxy]thieno[2,3-*c*]pyridine) (14)



步驟 1. 合成 4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-5-甲基-2-(四氫-2H-嘓喃-2-基)嗒咩-3(2H)-酮 (4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-5-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one) (C48)。

已除氣(degass)之磷酸鉀水溶液 (0.5 M, 4.37 mL, 2.18 mmol), 係添加至已除氣之(4-甲氧基-2-甲基苯基)硼酸(200 mg, 1.20 mmol)、C17 (250 mg, 1.09 mmol)、及氯(2-二環己磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈰(II) (chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II)) (22 mg, 28 μ mol)的四氫呋喃(4

mL)溶液中。於室溫 4 小時後，反應混合物係用乙酸乙酯稀釋；有機層係以飽和氯化鈉水溶液清洗兩次，隨後於硫酸鎂乾燥、過濾、以及於真空濃縮。矽膠層析(洗提液：3：7 乙酸乙酯/庚烷)，以得到膠狀(gum)產物。產率：290 mg，0.922 mmol，85%。LCMS m/z 315.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，推測為非鏡像異構之阻轉異構物(diastereomeric atropisomer)的混合物； δ 7.76 及 7.77 (2 s, 共 1H), [6.92 (d, $J=8.4$ Hz)及 6.93 (d, $J=8.4$ Hz), 共 1H], 6.79-6.82 (m, 1H), 6.76 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J=10.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 1H), 2.08 及 2.08 (2 s, 共 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.93 及 1.94 (2 s, 共 3H), 1.63-1.80 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 1H)。

步驟 2. 合成 4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-5-甲基嗒吡啶-3(2H)-
 酮 (4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-5-methylpyridazin-3(2H)-
 -one) (C49)。

化合物 C48 (184 mg, 0.585 mmol)係與氯化氫之 1,4-二噁烷(4 M, 8 mL)溶液混合，並攪拌 1 小時。於真空濃縮，得到固體產物(140 mg)，其係直接用於下個步驟。LCMS m/z 231.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (br s, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89 (br d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.84 (br dd, $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

步驟 3. 合成 3-氯-4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-5-甲基嗒吡 (*3-chloro-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-5-methylpyridazine*) (C50)。

C49 (來自先前的步驟, 140 mg, ≤ 0.585 mmol) 與三氯一氧化磷 (phosphorus oxychloride) (1.5 mL, 16 mmol) 之混合物係於 90°C 攪拌 1.5 小時。於真空移除三氯一氧化磷後, 殘留物係分配 (partition) 於二氯甲烷 (120 mL) 和水 (20 mL) 之間, 以碳酸氫鈉中和。有機層係接續以碳酸氫鈉水溶液 (2×50 mL) 及水 (2×50 mL) 清洗, 隨後於硫酸鎂乾燥、過濾、以及減壓濃縮。獲得膠狀 (gum) 產物。產率: 133 mg, 0.535 mmol, 91%, 於兩步驟。LCMS m/z 249.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 6.94 (d, AB 四重峰的一半, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

步驟 4. 合成 4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,5-二甲基嗒吡 (*4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3,5-dimethylpyridazine*) (C51)。

將氮氣鼓入肆(三苯膦)鈀(0) (32 mg, 28 μ mol) 及 C50 (133 mg, 0.535 mmol) 之 1,4-二噁烷 (5 mL) 的攪拌混合液 10 分鐘。隨後添加三甲鋁 (trimethylaluminum) (2 M 於甲苯中, 0.5 mL, 1.0 mmol), 反應混合物於 95°C 加熱 1.5 小時。冷卻後, 反應混合物係透過逐滴添加甲醇而淬滅

(quench)，然後以甲醇稀釋。混合物通過矽藻土 (diatomaceous earth) 過濾，濾液係於真空濃縮。矽膠層析 (洗提液：5% 甲醇於乙酸乙酯中)，以得到油狀產物。產率：94 mg，0.41 mmol，77%。LCMS m/z 229.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 6.78-6.86 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

● 步驟 5. 合成 4-(3,5-二甲基嗒吡-4-基)-3-甲酚 (4-(3,5-dimethylpyridazin-4-yl)-3-methylphenol) (C52)。

三溴化硼 (1 M 溶液於二氯甲烷中，13.0 mL，13.0 mmol) 係逐滴添加至 -78°C 的 C51 (740 mg，3.24 mmol) 之二氯甲烷 (10 mL) 溶液中。於 -78°C 攪拌 15 分鐘後，反應混合物逐漸回溫至室溫歷時 1 小時，並於室溫攪拌 2 小時。隨後將其冷卻至 -78°C，以無水甲醇 (anhydrous methanol) (15 mL) 淬滅 (quench)，使回溫至室溫。真空移除溶劑，殘留物以甲醇 (20 mL) 處理並於迴流加熱 30 分鐘。將反應混合物冷卻並減壓濃縮；殘留物係分配 (partition) 於二氯甲烷和水之間。水層係以 1 N 氫氧化鈉水溶液調整至 pH 為 14，然後另以二氯甲烷清洗。藉由添加 1 N 鹽酸水溶液使水層為 pH 6 - 7 並攪拌 10 分鐘；藉由過濾分離所得沉澱物，得到灰白色固體產物。產率：599 mg，2.80 mmol，86%。LCMS m/z 215.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.74-6.89 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

步驟 6. 合成 7-[4-(3,5-二甲基噻吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (7-[4-(3,5-dimethylpyridazin-4-yl)-3-methylphenoxy]thieno[2,3-*c*]pyridine) (14)。

C52 (21.5 mg, 0.100 mmol)、7-氯噻吩并[2,3-*c*]吡啶 (18.5 mg, 0.109 mmol)、及碳酸銨 (141 mg, 0.433 mmol) 之二甲亞碲 (1 mL) 混合液係於 140°C 加熱 3 小時，通過針筒盤濾機 (syringe filter disk) 而過濾，並進行逆相 HPLC (管柱：Waters Sunfire C18, 5 μ m；移動相 A：0.05% 三氟乙酸的水溶液 (v/v)；移動相 B：0.05% 三氟乙酸的乙腈液 (v/v)；梯度：25% 至 100% B)，以得到產物。產率：27.5 mg, 79.2 μ mol, 79%。LCMS m/z 348.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.33 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.25 (br dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

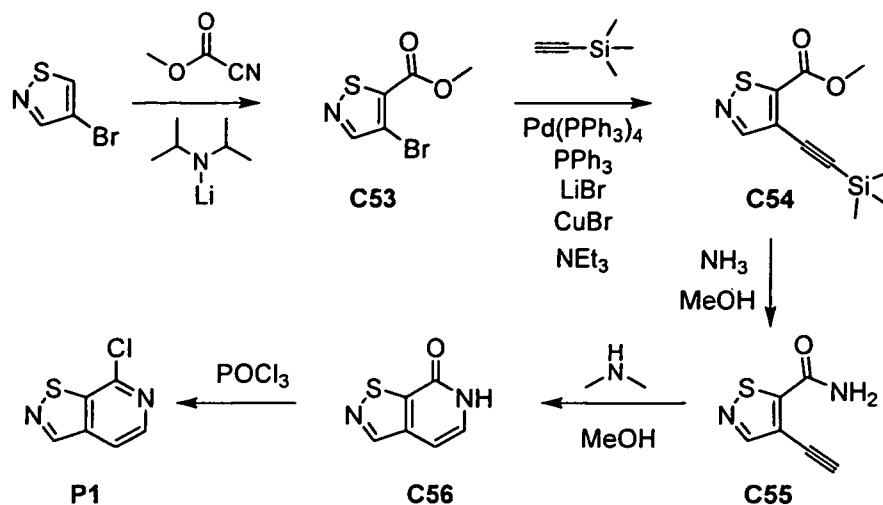
製備例

以下製備例係描述可用於某些本發明化合物實施例製備之 P1-P4 的製備。

製備 P1

7-氯[1,2]噻唑并[5,4-*c*]吡啶 (7-Chloro[1,2]thiazolo

[5,4-c]pyridine) (P1)



步驟 1. 合成 4-溴-1,2-噻唑-5-羧酸甲酯 (4-bromo-1,2-thiazole-5-carboxylate) (C53)。

正丁基鋰 (2.5 M 溶液於己烷中，10.5 mL，26.2 mmol) 係添加至 -78℃ 的二異丙胺 (3.68 mL，26.3 mmol) 之四氫呋喃 (80 mL) 溶液。30 分鐘後，逐滴添加 4-溴-1,2-噻唑 (3.70 g，22.5 mmol) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液，並於 -78℃ 持續攪拌 30 分鐘，隨即添加 氰基甲酸甲酯 (methyl carbonocyanidate) (99%，2.15 mL，26.8 mmol)。於 -78℃ 再 30 分鐘後，反應混合物係藉由添加飽和氯化銨水溶液而淬滅 (quench)，所得混合物係回溫至室溫。以水稀釋後，其係用乙酸乙酯萃取；組合之有機層係以飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾、以及於真空濃縮。純化係藉由矽膠層析 (洗提液：5% 乙酸乙酯，於庚烷中)，得到白色固體產物。產率：4.0 g，18 mmol，80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 4-[(三甲基矽基)乙炔基]-1,2-噻唑-5-羧酸甲酯 (*methyl 4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-1,2-thiazole-5-carboxylate*) (C54)。

乙炔基(三甲基)矽烷 (Ethynyl(trimethyl)silane) (1.77 g, 18.0 mmol)和三乙胺(30 mL)係添加至 C53 (2.00 g, 9.01 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (104 mg, 90.0 μ mol)、溴化銅(I) (95%, 105 mg, 0.69 mmol)、溴化鋰(210 mg, 2.42 mmol)、及三苯膦(triphenylphosphine)(104 mg, 0.396 mmol)之四氫呋喃(60 mL)混合液中。反應混合物係於 55 °C 加熱 16 小時，隨即將其冷卻至室溫並通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾；濾餅(filter cake)係以二氯甲烷潤洗。組合之濾液係於真空濃縮，且透過矽膠層析(梯度：0% to 20%乙酸乙酯，於庚烷中)純化，以得到黃色油狀產物。產率：1.93 g, 8.06 mmol, 89%。LCMS m/z 240.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.51 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 0.30 (s, 9H)。

步驟 3. 合成 4-乙炔基-1,2-噻唑-5-甲醯胺 (*4-ethynyl-1,2-thiazole-5-carboxamide*) (C55)。

C54 (1.93 g, 8.06 mmol)及氨之甲醇溶液(7 M, 35 mL)的混合物於室溫攪拌 66 小時，其隨即於真空濃縮以得到黃色固體產物。此材料(1.34 g)係直接用於下個步驟而無需純化。LCMS m/z 153.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H),

3.69 (s, 1H)。

步驟 4. 合成 [1,2] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶-7(6H)-酮 ([1,2] *thiazolo*[5,4-*c*]pyridin-7(6H)-one) (C56)。

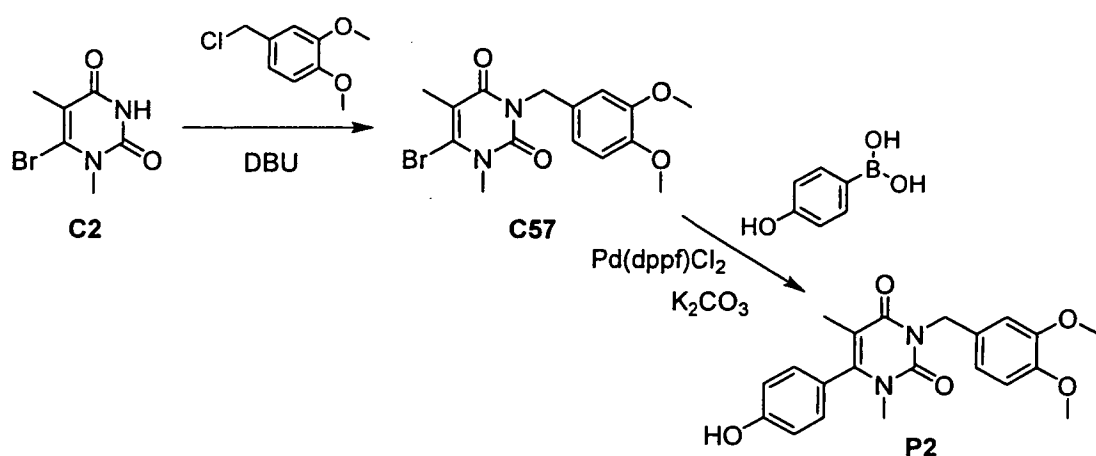
將 C55 (來自先前之步驟, 1.34 g, ≤ 8.06 mmol) 之混合物與二甲胺之甲醇溶液 (2 M, 50 mL, 100 mmol) 組合並於迴流加熱 2 小時。反應混合物隨後冷卻至室溫並於真空濃縮。殘留物用乙醚研磨, 以得到棕色固體產物。產率: 1.19 g, 7.82 mmol, 97% (於兩步驟)。LCMS m/z 153.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)。

步驟 5. 合成 7-氯 [1,2] 噻唑并 [5,4-c] 吡啶 (7-chloro [1,2] *thiazolo*[5,4-*c*]pyridine) (P1)。

化合物 C56 (1.16 g, 7.62 mmol) 係於冰浴中冷卻且以逐滴三氯一氧化磷 (phosphorus oxychloride) (20 mL) 處理。反應混合物隨後於 80°C 加熱 70 分鐘, 使置於室溫達 16 小時, 以及於真空濃縮。殘留物係用乙酸乙酯稀釋並以水清洗。有機層係於硫酸鎂乾燥、過濾、以及減壓濃縮。矽膠層析 (梯度: 0% 至 50% 乙酸乙酯, 於庚烷中), 得到白色固體產物。產率: 1.12 g, 6.56 mmol, 86%。LCMS m/z 171.0, 173.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.41 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)。

製備 P2

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(4-羥苯基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (P2)



步驟 1. 合成 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1,5-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (C57)。

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)(DBU, 98%, 5.57 mL, 36.5 mmol)係添加至 C2 (4.00 g, 18.3 mmol)和 4-(氯甲基)-1,2-二甲氧苯(5.16 g, 27.6 mmol)的乙腈(80 mL)懸浮液, 反應混合物係於 60°C 加熱 18 小時。真空移除溶劑後, 殘留物之純化係藉由矽膠層析(梯度: 25%至 50%乙酸乙酯, 於庚烷中), 以得到白色固體產物。產率: 5.70 g, 15.4 mmol, 84%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H),

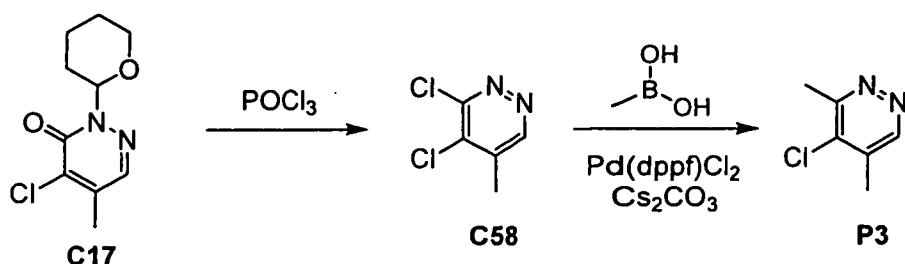
3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(4-羥苯基)-1,5-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione) (P2)。

於 C57 (3.5 g, 9.5 mmol)之 1,4-二噶烷(100 mL)溶液中添加 4-羥苯基硼酸(4-hydroxyphenyl boronic acid)(2.7 g, 19 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵氯化鈣(II)、二氯甲烷複合物(592 mg, 0.711 mmol)、及碳酸鉀水溶液(3 M, 9 mL, 27 mmol)。反應混合物係於 100℃ 加熱 16 小時，然後冷卻至室溫，用乙酸乙酯及水稀釋，並通過矽藻土(diatomaceous earth)過濾以移除固體。濾液之有機層係接續以飽和碳酸氫鈉水溶液以及飽和氯化鈉水溶液清洗、於硫酸鎂乾燥、過濾，以及於真空濃縮。矽膠層析(梯度：25%至 50%乙酸乙酯，於庚烷中)，得到白色固體產物。產率：3.4 g, 8.9 mmol, 94%。LCMS m/z 383.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, AB 四重峰的一半, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, ABX 圖案的一半, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (br AB 四重峰, $J_{AB}=8.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=36.1$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

製備 P3

4-氯-3,5-二甲基嗒吡 (4-Chloro-3,5-dimethylpyridazine)
(P3)



步驟 1. 合成 3,4-二氯-5-甲基嗒吡 (3,4-dichloro-5-methylpyridazine) (C58)。

C17 (1.0 g, 4.4 mmol)和三氯一氧化磷(phosphorus oxychloride)(15 mL)之混合物係於迴流加熱 2 小時。冷卻至室溫後，反應混合物係緩慢倒入水(150 mL)中，隨後以固體碳酸鉀調整至 pH > 8。混合物係用乙酸乙酯 (4×50 mL)萃取，組合之有機層係於真空濃縮。矽膠層析(洗提液：10：1 石油醚/乙酸乙酯)，得到淺黃色固體產物。產率：420 mg, 2.58 mmol, 59%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)。

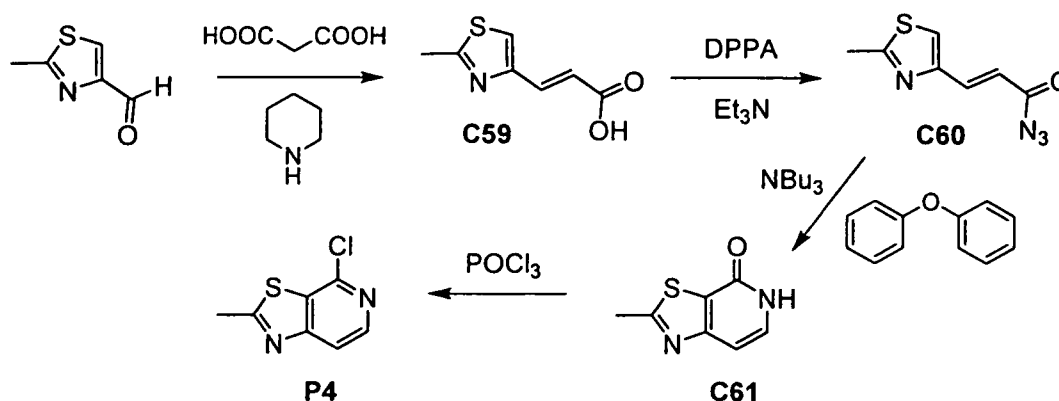
步驟 2. 合成 4-氯-3,5-二甲基嗒吡 (4-chloro-3,5-dimethylpyridazine) (P3)。

於 C58 (600 mg, 3.7 mmol)，甲基硼酸(methylboronic acid) (222 mg, 3.71 mmol)及碳酸鉀(2.4 g, 7.4 mmol)之 1,4-二噁烷(25 mL)混合液中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (100 mg, 0.14 mmol)。反應混合物係於 110 °C 攪拌 4 小時，隨即將其倒入乙酸乙酯(100 mL)中並以水

(3×20 mL)清洗。有機層係於真空濃縮；矽膠層析(梯度：17%至 25%乙酸乙酯，於石油醚中)，得到淺黃色固體產物。產率：300 mg，2.1 mmol，57%。LCMS m/z 142.7，144.7 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

製備 P4

4-氯-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶 (4-Chloro-2-methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine) (P4)



步驟 1. 合成 (2E)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-2-烯酸 ((2E)-3-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)prop-2-enoic acid) (C59)。

2-甲基-1,3-噻唑-4-醛 (2-methyl-1,3-thiazole-4-carbaldehyde) (5.3 g, 42 mmol)、丙二酸 (5.2 g, 50 mmol)、及哌啶 (0.5 mL, 5 mmol) 之吡啶 (30 mL) 混合液係於 100°C 加熱 16 小時。將反應混合物倒入冰水中，維持在 0°C 至 5°C 下以濃鹽酸酸化至 pH 4。過濾，接著以水清洗濾餅 (filter cake)，得到黃色固體產物。產率：5.3 g，

31 mmol, 74%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

步驟 2. 合成 (2E)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-2-烯醯基疊氮化物 ((2E)-3-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)prop-2-enoyl azide) (C60)。

於 0°C 的 C59 (5.3 g, 31 mmol)和三乙胺 (3.8 g, 38 mmol)之二氯甲烷 (150 mL)溶劑中逐滴添加疊氮磷酸二苯酯 (diphenyl phosphorazidate)(DPPA, 10.4 g, 37.7 mmol)。反應混合物係於 0°C 攪拌 10 分鐘，其隨即係於真空濃縮以得到產物，其係直接用於下個步驟而無需進一步純化。

步驟 3. 合成 2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮 (2-methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-4(5H)-one) (C61)。

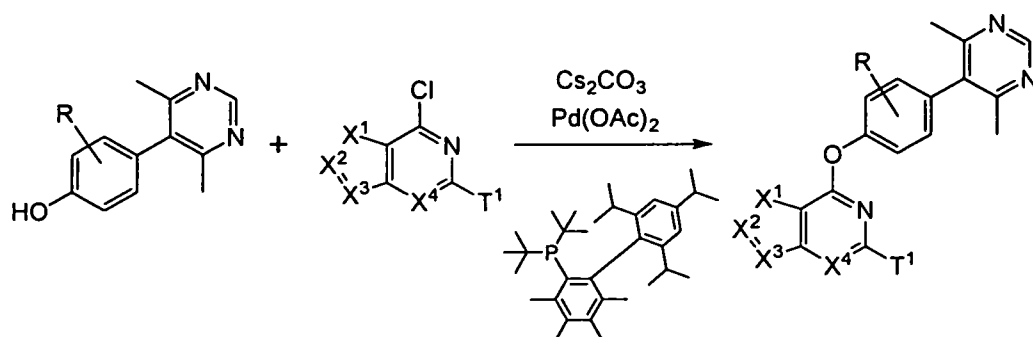
三丁胺 (25 mL)之二苯基醚 (100 mL)混合液係加熱至 200°C 。逐滴添加 C60 (5 g, 26 mmol)之二氯甲烷 (100 mL)溶液，反應混合物係於 200°C 攪拌 30 分鐘。真空移除溶劑，以得到產物，其係直接帶至下個步驟而無需進一步純化。

步驟 4. 合成 4-氯-2-甲基[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶 (4-chloro-2-methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine) (P4)。

C61 (3 g, 18 mmol)於三氯一氧化磷(phosphorus oxychloride)(132 g)中之混合物係於迴流加熱 16 小時。濃縮混合物以移除大部份的三氯一氧化磷，殘留物係用乙酸乙酯(20 mL)稀釋並倒入水中；以固體碳酸氫鈉將此混合物調整至 pH 為 7 - 8。用乙酸乙酯萃取水層 (4×200 mL)，組合之有機層係於真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至 10%甲醇於二氯甲烷中)，得到黃色固體產物。產率：477 mg, 2.58 mmol, 14%。LCMS m/z 184.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H)。

方法 A

經取代之 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)酚與氯雜芳基的鈀-催化反應



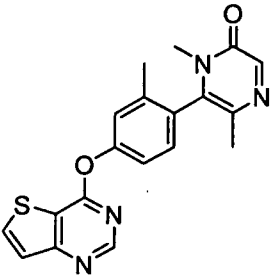
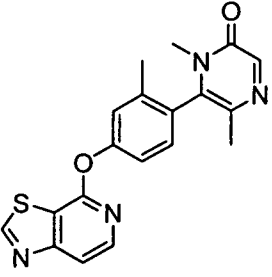
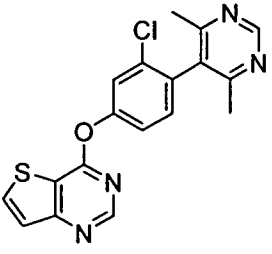
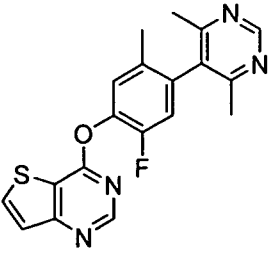
方法 A 描述可用於製備本發明某些化合物的一般方法。

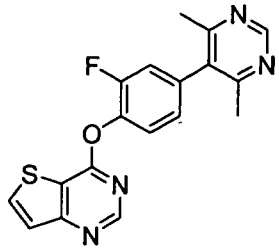
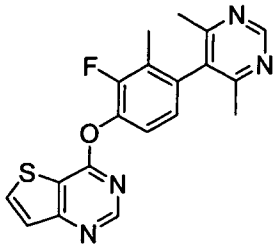
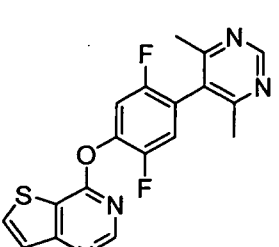
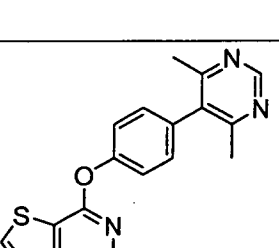
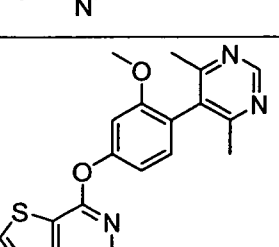
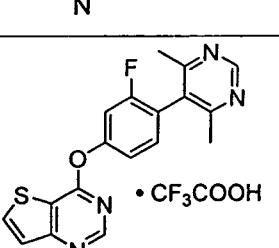
經取代之 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)酚之經除氣(degass)的 1,4-二噁烷(0.2 M, 0.5 mL, 0.1 mmol)溶液係以所需之氯雜芳基化合物(chloro heteroaryl compound)(0.1

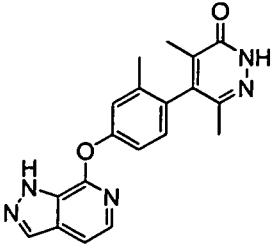
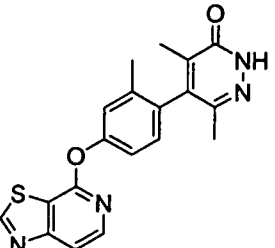
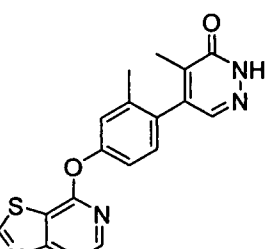
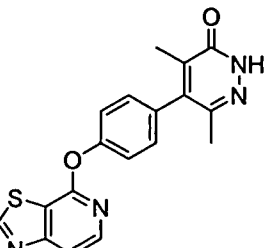
mmol)處理。添加碳酸鈉(~98 mg, 0.3 mmol)、乙酸鈣(II)(~2.5 mg, 10 μ mol)、及二-三級丁基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯基-2-基]磷烷(di-*tert*-butyl[3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphane)(~10 mg, 0.02 mmol), 反應混合物係藉由抽真空(vacuum evacuation)然後氮氣填充之循環而除氣(degass)兩次。反應混合物係於 100°C 加熱並搖動 12 小時。其隨後係分配(partition)於水(1.5 mL)和乙酸乙酯(2.5 mL)之間、振動(vortex)並離心。有機層係通過注入了硫酸鈉(~1 g)之固相萃取匣(solid phase extraction cartridge)(6 mL)而洗提(elute); 此萃取程序係重複兩次, 組合之萃取液係於真空濃縮, 且其純化係透過逆相 HPLC (管柱: Waters XBridge C18, 5 μ m; 移動相 A: 0.03%氫氧化銨的水溶液(v/v); 移動相 B: 0.03%氫氧化銨的乙腈液(v/v); 梯度: [10%或 20%]至 100% B), 以得到產物。

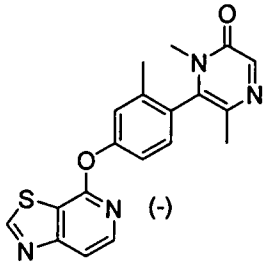
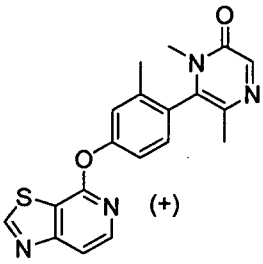
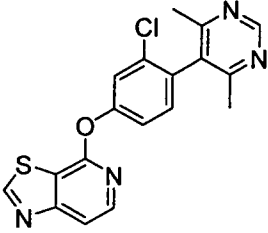
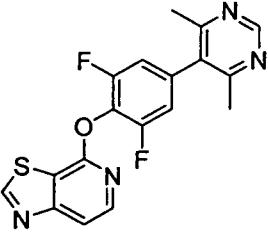
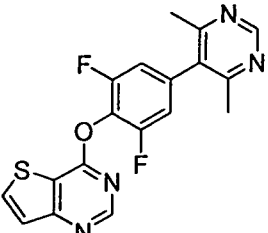
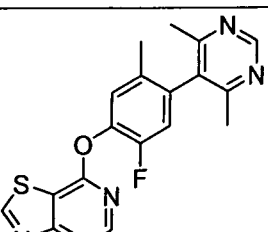
下表 1 列出一些本發明化合物的其他實施例(實施例 15 - 69), 其係使用本文所述之方法、起始材料或中間體、及製備例而製造。

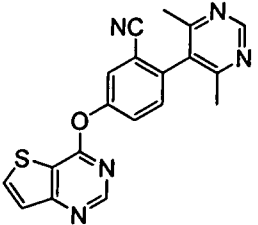
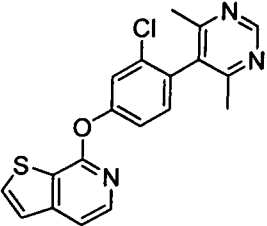
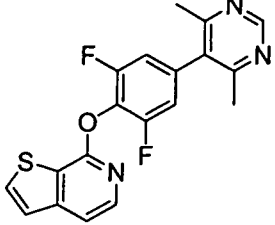
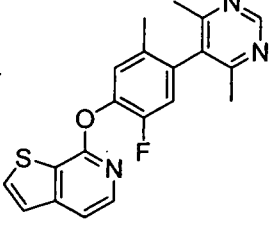
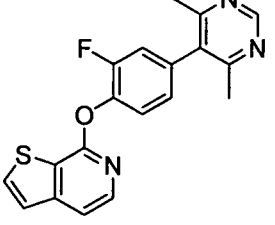
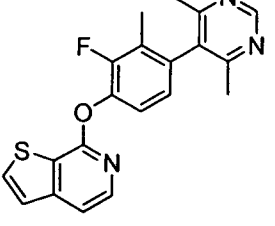
表 1. 實施例 15 - 69 (包括製備方法、非市售起始材料、結構及物化數據)。

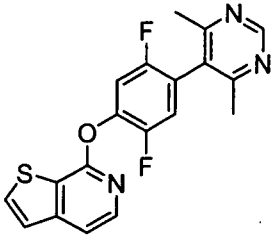
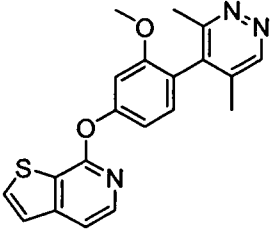
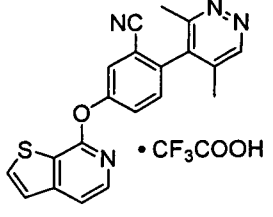
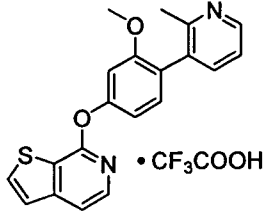
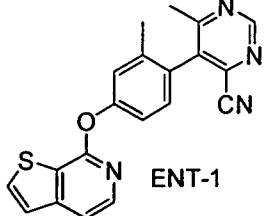
實施例 編號	製備方法； 非市售起始 材料	結構	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 或另指 明者) δ (ppm)；質譜，觀察離子 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ 或 HPLC 滯留時間；質 譜 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (除非另有指明)
15	實施例 8; C26		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.47 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.43 (d, AB 四重峰的一半, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, ABX 圖案的一 半, <i>J</i> =8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.94 (s, 3H); 365.2
16	實施例 5; C26		9.27 (br s, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 7.83 (br d, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); 365.0
17	方法 A ¹		0.98 分鐘 ² ; 369.0, 371.0
18	方法 A ³		0.95 分鐘 ² ; 367.1

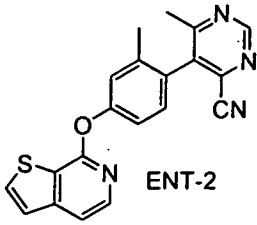
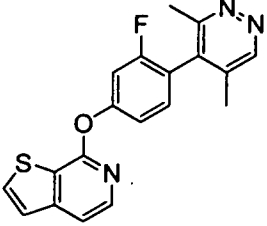
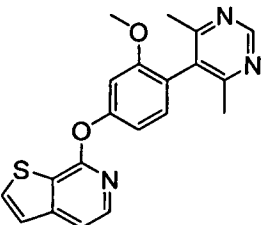
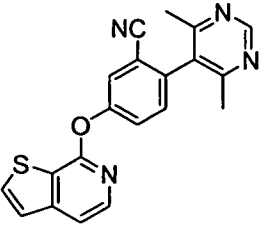
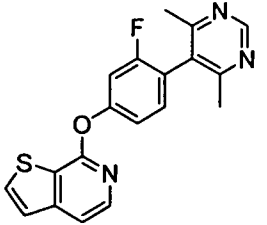
19	實施例 17		0.90 分鐘 ² ; 353.0
20	實施例 17 ⁴		0.95 分鐘 ² ; 367.1
21	實施例 8 ⁵		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> =9.3, 6.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> =10.2, 6.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H); 371.1
22	實施例 8 ⁶		2.58 分鐘 ⁷ ; 335.1
23	實施例 8 ⁸		2.58 分鐘 ⁷ ; 365.1
24	實施例 8 ⁹	 • CF ₃ COOH	2.77 分鐘 ⁷ ; 353.1

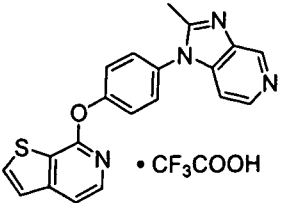
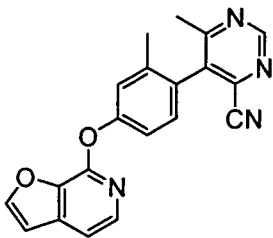
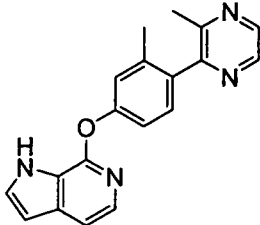
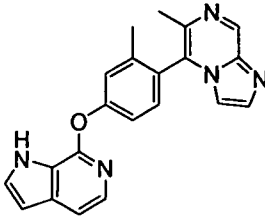
25	實施例 8 ^{10,11} ; C14		10.6-10.75 (br s, 1H), 10.25-10.4 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H, 推測：部分為溶劑波峰所遮), 7.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); 347.9
26	實施例 5 ¹¹ ; C14		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.23 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.32 (br d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.25 (br dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.76 (s, 3H); 365.0
27	實施例 3; C20		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 7.26 (d, AB 四重峰的一半, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22 (br d, ABX 圖案的一半, $J=8, 2$ Hz, 1H), 2.14 (br s, 3H), 1.86 (s, 3H); 351.0
28	實施例 5 ¹²		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.18 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.38 (br AB 四重峰, $J_{AB}=8.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=33.4$ Hz, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); 351.0

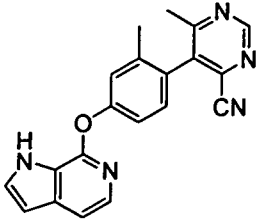
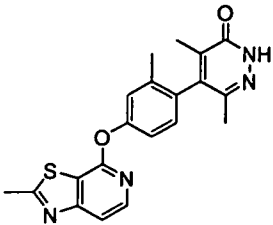
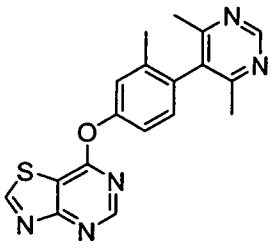
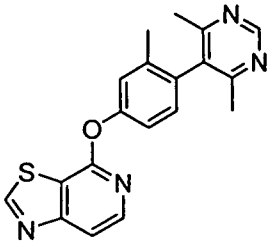
29	實施例 16 ¹³		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.29 (dd, ABX 圖案的一半, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 365.6
30	實施例 16 ¹³		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.29 (dd, ABX 圖案的一半, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 365.6
31	方法 A ¹		0.98 分鐘 ² ; 369.0, 371.0
32	實施例 17		0.95 分鐘 ² ; 371.1
33	實施例 17		0.96 分鐘 ² ; 371.0
34	實施例 17 ¹⁴		0.94 分鐘 ² ; 367.1

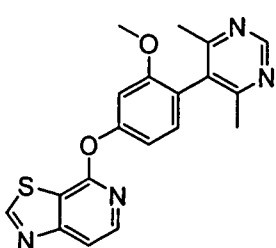
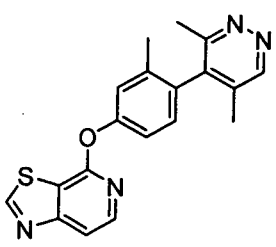
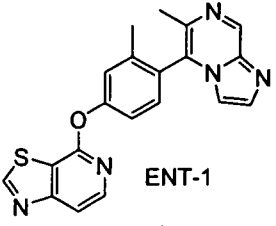
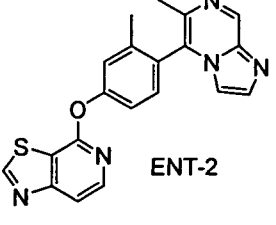
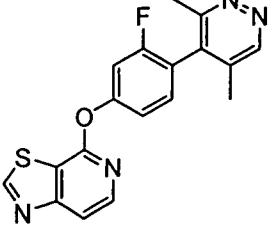
35	實施例 3; C31		9.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 6H); 360.0
36	方法 A ¹		1.16 分鐘 ² ; 368.0, 370.0
37	實施例 17		1.10 分鐘 ² ; 370.0
38	實施例 17 ¹⁴		1.10 分鐘 ² ; 366.1
39	實施例 17		1.04 分鐘 ² ; 352.0
40	實施例 17 ⁴		1.10 分鐘 ² ; 366.1

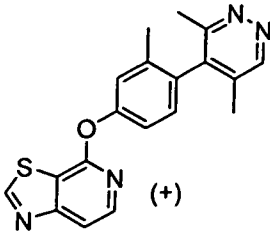
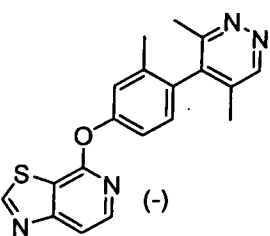
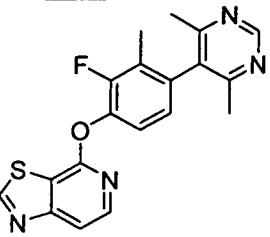
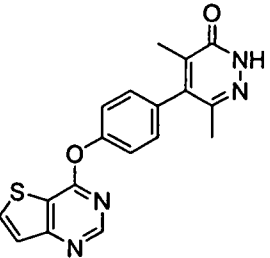
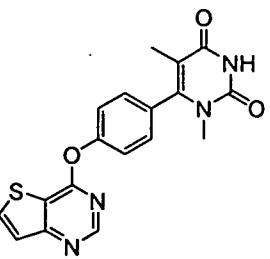
41	實施例 5 ⁵		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =9.6, 6.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> =10.5, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H); 370.1
42	P3 ^{15,16}		9.00 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.21 (br s, 3H); 364.1
43	實施例 3 ¹⁷ ; P3		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 359.1
44	實施例 8 ¹⁸		2.27 分鐘 ⁷ ; 349.1
45	實施例 10 ^{19,20}		9.21 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.34 (br d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> =8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); 359.0

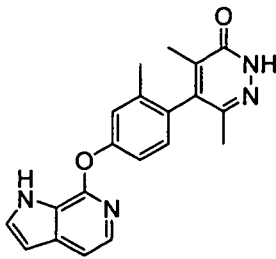
46	實施例 10 ^{19,20}	 ENT-2	9.21 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H, 推測；部分為溶劑波峰所遮), 7.19 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); 358.9
47	實施例 10 ²¹ ; C17		9.01 (br s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H, 推測；部分為溶劑波峰所遮), 7.19 (br dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); 351.9
48	實施例 10 ⁸		8.95 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); 364.1
49	實施例 3; C31		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H); 359.2
50	實施例 8 ⁹		3.20 分鐘 ²² ; 352.0

51	實施例 8 ²³	 • CF ₃ COOH	2.06 分鐘 ⁷ ; 359.1
52	製備 P2; C37		9.20 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.17 (d, AB 四重峰的一半, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); 342.8
53	製備 P2; C43		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =2.6 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =6.2 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.16 (br d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.09 (br dd, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); 316.9
54	實施例 11; C43 ²⁴		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.24 (br dd, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); 356.0

55	製備 P2; C43		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 7.66 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.15 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 342.0
56	實施例 8 ¹¹ ; C14, P4		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18 (AB 四重峰, 低磁場雙重峰變寬, $J_{AB}=8.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=17$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); 379.0
57	C28 ²⁵		^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.43 (br d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.35 (br dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); 350.2
58	實施例 5; C28		9.24 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.23 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H, 推測; 部分為溶劑波峰所遮), 7.23 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.05 (s, 3H); 349.2

59	實施例 10 ^{8,26}		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.58 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.57 (s, 6H); 365.0
60	實施例 3; C52		9.25 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.24 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H, 推測；部分為溶劑波峰所遮), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); 349.1
61	實施例 10 ^{27,28}		9.27 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.26 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.16-7.19 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); 374.1
62	實施例 10 ^{27,28}		9.27 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.27 (d, J=6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=6 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.16-7.18 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); 374.1
63	實施例 10 ²¹		9.27 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H, 推測；部分為溶劑波峰所遮), 2.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); 352.9

64	實施例 60 ²⁹	 (+)	9.25 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.29 (br d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.25 (br dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); 349.1
65	實施例 60 ²⁹	 (-)	9.25 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.29 (br d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.25 (ddq, $J=8.2, 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H), 2.03 (br s, 3H); 349.0
66	實施例 17 ⁴		0.93 分鐘 ² ; 367.1
67	實施例 8 ^{11,12}		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.43 (br AB 四重峰, $J_{AB}=8.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=44.8$ Hz, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); 351.2
68	實施例 1 及 2 ³⁰ ; C2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.43-11.50 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.53 (br AB 四重峰, $J_{AB}=8.7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=20.2$ Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); 366.9

69	實施例 3 ³¹ ; C14		10.80-10.95 (br s, 1H), 8.83-8.96 (br s, 1H), 7.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=2.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); 346.9
----	------------------------------	---	---

1. 係 5-溴-4,6-二甲基嘓啶和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜環戊硼烷、在 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)和乙酸鉀存在下之反應，得到 4,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)嘓啶(4,6-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidine)。此材料係用在與 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(1-bromo-2-chloro-4-methoxybenzene)之鈴木反應(Suzuki reaction)，其係在氯(2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈣(II)（此可由聯苯基-2-胺和二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯基-2-基)磷烷(S-Phos)、根據 S. L. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14073-14075 之程序而製備)之催化下，得到 5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4,6-二甲基嘓啶；以三溴化硼來脫甲基(demethylation)，產生所需之 3-氯-4-(4,6-二甲基嘓啶-5-基)酚(3-chloro-4-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)phenol)。

2. 用於分析型 HPLC 之條件。管柱：Waters Acquity HSS T3, 2.1×50 mm, 1.8 μm；移動相 A：0.05%三氟乙酸的水溶液(v/v)；移動相 B：0.05%三氟乙酸的乙腈液

(v/v)；梯度：5.0%至 95% B，線性逾 1.6 分鐘；流速：1.3 mL/分鐘。

3. 以 *N*-溴琥珀醯亞胺來溴化 1-氟-2-甲氧基-4-甲基苯以得到 1-溴-5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯；此材料係利用附註 1 中所述方法而精心製造以得到所需之 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-5-甲酚。

4. 以 *N*-溴琥珀醯亞胺來溴化 2-氟-3-甲酚，得到 4-溴-2-氟-3-甲酚，其係與碘甲烷(methyl iodide)和碳酸鉀反應以獲得所需之 1-溴-3-氟-4-甲氧基-2-甲基苯。

5. 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2,5-二氟基酚(4-(4,6-Dimethylpyrimidin-5-yl)-2,5-difluorophenol)，係由 (2,5-二氟-4-甲氧基苯基)硼酸和 5-溴-4,6-二甲基嘧啶製得，係利用實施例 9 中關於合成 9 所述之方法、再接著切開甲醚。

6. 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)酚係由(4-甲氧基苯基)硼酸製得，係利用實施例 6 中關於合成 C28 所述之方法。

7. 用於分析型 HPLC 之條件。管柱：Waters Atlantis dC18，4.6×50 mm，5 μm；移動相 A：0.05% 三氟乙酸的水溶液(v/v)；移動相 B：0.05% 三氟乙酸的乙腈液(v/v)；梯度：5.0%至 95% B，線性逾 4.0 分鐘；流速：2 mL/分鐘。

8. 利用實施例 11 中關於合成 11 所採用之偶合方法(coupling method)，使(2,4-二甲氧基苯基)硼酸與 5-溴-4,6-二甲基嘧啶反應以得到 5-(2,4-二甲氧基苯基)-4,6-二

甲基嘧啶。在乙腈中於提高溫度下以三甲基碘矽烷(trimethylsilyl iodide)進行選擇性脫甲基(selective demethylation)，得到 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲氧基酚(4-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-3-methoxyphenol)。

9. 係利用實施例 11 中關於合成 11 所採用之偶合方法(coupling method)使 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷與 5-溴-4,6-二甲基嘧啶反應、接著與三溴化硼反應，得到所需之 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-氟基酚(4-(4,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-3-fluorophenol)。

10. 7-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶係經保護，其係透過與 3,4-二氫-2*H*-哌喃反應以得到 7-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶。

11. 於最後步驟中，係透過以三氟乙酸或氯化氫處理而移除保護基(protecting group)。

12. 所需之 5-(4-羥基)-4,6-二甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮係由 2-[4-(苄氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷製得，係利用實施例 3 中關於合成 C14 所述之程序。

13. 實施例 16 係透過超臨界流體層析(管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，5 μm；洗提液：75：25 二氧化碳/2-丙醇)而分離出其阻轉鏡像異構物(atropenantiomer)。實施例 29 為第一洗提之阻轉鏡像異構物，而實施例 30 為第二洗提之阻轉鏡像異構物。

14. 利用 *N*-溴琥珀醯亞胺來溴化 1-氟-2-甲氧基-4-甲基苯，以產生 1-溴-5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯；此材料係利用附註 1 所述之方法精心製造以得到所需之 4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-5-甲酚。

15. 4-溴-3-甲氧基酚與 7-氯噻吩并[2,3-*c*]吡啶和碳酸鉍在二甲亞碲中於提高溫度下反應得到 7-(4-溴-3-甲氧基苯氧基)噻吩并[2,3-*c*]吡啶，其係利用實施例 9 中關於合成 C37 所述之方法而轉化成所需之 7-[3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶。

16. 鈴木偶合反應(Suzuki coupling)係在氯(2-二環己磷基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈹(II) (此可由聯苯基-2-胺和二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯基-2-基)磷烷(S-Phos)、根據 S. L. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14073-14075 之程序而製得)的催化下進行。

17. 5-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苄腈係與 P3 偶合，其係利用附註 16 所述之方法；使用三溴化硼來脫甲基，得到所需之 2-(3,5-二甲基嗒吡啶-4-基)-5-羥基苄腈。

18. 3-溴-2-甲基吡啶係與(2,4-二甲氧基苯基)硼酸反應，係利用實施例 10 中關於合成 C40 所述之方法；以三甲基碘矽烷(trimethylsilyl iodide)、在乙腈中於提高溫度下進行選擇性脫甲基(selective demethylation)，得到所需

之 3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-3-基)酚。

19. 5-(4-羥基-2-甲基苯基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈之合成，係由 4-溴-3-甲酚根據實施例 13 中關於合成 C47 所述之方法來進行，但是該鈴木偶合反應(Suzuki coupling)係透過使用[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)和碳酸鉀而進行，並非使用三(二亞苺基丙酮)二鈀(0) (tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0))、三環己膦和磷酸鉀。

20. 阻轉鏡像異構物(atropenantiomer)實施例 45 和實施例 46 係利用超臨界流體層析 [管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 μ m；洗提液：65：35 二氧化碳 / (含 0.2%二乙胺的乙醇)]來分離。於分析型超臨界流體 HPLC 分析 [管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4.6 $\times$ 50 mm, 3 μ m；梯度：5%至 40% (含 0.05%二乙胺的乙醇)於二氧化碳中；流速：4 mL/分鐘]，實施例 45 係第一洗提之阻轉鏡像異構物，其滯留時間為 7.08 分鐘，而實施例 46 之滯留時間為 7.98 分鐘。

21. 4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(四氫-2*H*-嘧喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮係由 C17 和 (2-氟-4-甲氧基苯基)硼酸、透過與[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)和碳酸鈉之鈴木反應(Suzuki reaction)而製得；此化合物係利用製備 P3 中所概述之步驟轉化成 4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3,5-二甲基嗒吡。後續利用三溴化硼來脫甲基(demethylation)，得到所需之 4-(3,5-二甲基嗒吡-4-基)-3-氟基酚。

22. 分析型 HPLC 之條件。管柱：Waters Atlantis dC18，4.6×50 mm，5 μm；移動相 A：0.05% 三氟乙酸的水溶液(v/v)；移動相 B：0.05% 三氟乙酸的乙腈液(v/v)；梯度：5.0%至 95% B，線性逾 4.0 分鐘；流速：1.5 mL/分鐘。

23. 所需之 4-(2-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)酚之製備可根據 A. Marfat et al., U.S. Patent Application US 5322847 A, June 21, 1994。

24. 所需之 5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶之製備係可透過 A. R. Harris et al., *Tetrahedron* 2011, 67, 9063-9066) 的方法。

25. C28 係與 7-氯-2-(甲基氫硫基)[1,3]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶 (7-chloro-2-(methylsulfanyl)[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine) 和氫化鈉反應得到 7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]-2-(甲基氫硫基)[1,3]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶。利用鋅粉和鹽酸於提高溫度下進行還原，得到實施例 57。

26. 於此例中，係使用三(二亞苳基丙酮)二鈮(0)來取代乙酸鈮(II)。

27. [3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基][三(丙-2-基)]矽烷，其製備方式類似於實施例 13 中的 C45，係與 5-溴-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(此可透過 A. R. Harris et al., *Tetrahedron* 2011, 67, 9063-9066 之方法製備)反應，使用了[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯

鈹(II)和碳酸鉀；使用碳酸鉀之水和 1,4-二噁烷溶液來去矽化(desilylation)，得到所需之 3-甲基-4-(6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)酚。

28. 阻轉鏡像異構物(atropenantiomer)實施例 61 和實施例 62 之製備係利用超臨界流體層析 [管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD，5 μm ；洗提液：70：30 二氧化碳 / (含 0.2% 二乙胺的乙醇)]。於分析型超臨界流體 HPLC 分析[管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD-H，4.6 $\times$ 250 mm，5 μm ；洗提液：70：30 二氧化碳 / (含 0.05%二乙胺的乙醇)；流速：2.35 mL/分鐘]，實施例 61 為第一洗提之阻轉鏡像異構物，其滯留時間為 7.32 分鐘，而實施例 62 之滯留時間為 8.83 分鐘。

29. 實施例 60 係藉由超臨界流體層析(管柱：Chiral Technologies Chiralpak AS-H，5 μm ；洗提液：75：25 二氧化碳 / 甲醇)分離出其阻轉鏡像異構物。實施例 64 為第一洗提之阻轉鏡像異構物，而實施例 65 為第二洗提之阻轉鏡像異構物。

30. 化合物 C2 係經保護，其係透過與 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride)和 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯的反應得到 6-溴-1,5-二甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；此係與(4-羥苯基)硼酸反應，係利用製備 P3 中關於合成 P3 所述之條件，得到所需之 6-(4-羥苯基)-1,5-二甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}嘧啶-

2,4(1*H*,3*H*)-二酮。合成實施例 68 中的最後步驟為脫保護 (deprotection)，係透過先以三氟乙酸然後以碳酸鉀的甲醇溶液處理而進行。

31. 7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶係經保護，係透過與 2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物和氫化鈉反應得到所需之 7-氯-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶。合成實施例 69 中的最後步驟為脫保護 (deprotection)，係透過先以三氟乙酸然後以乙酸鈉的甲醇溶液處理而進行。

實施例 AA：人類 D1 受體結合分析法及數據

本文所述化合物之親合力 (affinity) 係藉由與 Ryman-Rasmussen et al., "Differential activation of adenylate cyclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists", *Molecular Pharmacology* 68(4):1039-1048 (2005) 中所述者類似之競爭結合分析法 (competition binding assay) 測定。此放射配體結合分析法 (radioligand binding assay) 使用 [³H]-SCH23390 (一種放射標記 D1 配體) 以評估測試化合物與該放射配體競爭結合至 D1 受體的能力。

D1 結合分析法係使用過度表現之 LTK 人類細胞株進行。欲測定基本分析參數，乃由飽和結合研究 (saturation binding study) 中測量配體濃度，其中 [³H]-SCH23390 的 K_d 經發現為 1.3 nM。根據組織濃度曲線研究 (tissue

concentration curve study), 使用 0.5 nM 之 [^3H]-SCH23390 的每 96 孔盤之最理想的組織量係測得為 1.75 mg/mL。此等配體及組織濃度係用於時程研究(time course study)中以測量關於結合之線性(linearity)及平衡(equilibrium)條件。於 37°C、特定量組織下、結合作用係於 30 分鐘內達平衡。根據此等參數, K_i 值乃藉由將每一物類之特定量組織於含 2.0 mM MgCl_2 之 50 mM Tris (pH 7.4, 於 4 °C) 中、使用 Polytron 均質化(homogenize), 再於離心機中以 40,000×g 離心 10 分鐘而測得。將丸粒(pellet)再懸浮於分析緩衝液[50 mM Tris (pH 7.4@ RT), 含 4 mM MgSO_4 及 0.5 mM EDTA]中。藉由將 200 微升(μL)組織加至含測試藥物(2.5 μL)及 0.5 nM [^3H]-SCH23390 (50 μL)之 96 孔盤中達 250 μL 最終量而開始培育(incubation)。非特異性結合(non-specific binding)係藉由於飽和濃度之(+)-丁克嗎((+)-Butaclamol) (10 μM) (一種 D1 拮抗劑)之存在下之放射配體結合(radioligand binding)而測得。於 37°C 經過 30 分鐘培育期後, 將分析樣品快速通過 Unifilter-96 GF/B PEI -塗佈濾盤而過濾, 並以 50 mM Tris 緩衝液(pH 7.4, 於 4°C)潤洗。膜結合的 [^3H]-SCH23390 值係藉由濾盤於 Ecolume 中進行液體閃爍計數(liquid scintillation counting)而測得。 IC_{50} 值(特異性結合發生 50%抑制時的濃度)係藉於微軟 Excel 中之濃度-反應數據的線性迴歸(linear regression)計算出。 K_i 值係根據 Cheng-Prusoff 方程式計算出:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

其中 [L]=游離放射配體的濃度， K_d =放射配體對 D1 受體的解離常數([3H]-SCH23390 為 1.3 nM)。

實施例 BB：D1 cAMP HTRF 分析法及數據

本文使用及說明之 D1 cAMP (環腺苷單磷酸(Cyclic Adenosine Monophosphate)) HTRF (均質性時間解析螢光(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence))分析法為細胞所產生的天然 cAMP 與標記 XL-665 的 cAMP 之間的競爭免疫分析法(competitive immunoassay)。此分析法用於測量測試化合物使 D1 促效(包括部分促效(partially agonize))的能力。Mab 抗-cAMP 標記穴狀化合物(Cryptate)可看得到示蹤劑(tracer)。如果樣品並不含有游離 cAMP，則由於供體(Eu-穴狀化合物)與受體(XL665)實體的接近(proximity)而能達到最大的信號。因此該信號與樣品中的 cAMP 濃度成反比。時間解析及比例量測(time-resolved and ratiometric measurement)(放射光 665 nm/放射光 620 nm)使培養基干擾降至最小。cAMP HTRF 分析法為可商購者，例如，購自 Cisbio Bioassays，IBA group。

材料與方法

材料：cAMP Dynamic 套組係得自 Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ)。Multidrop Combi (Thermo Scientific)

係用於分析添加(assay addition)。EnVision (PerkinElmer) 讀取器係用於讀取 HTRF。

細胞培養： 內部建立 HEK293T/hD1#1 穩定細胞株 (Pfizer Ann Arbor)。令細胞生長為黏附細胞 (adherent cell) 而生長在 NuncT₅₀₀ 燒瓶中之高濃度葡萄糖 DMEM (Invitrogen 11995-065)、10% 透析型胎牛血清 (Invitrogen 26400-044)、1x MEM NEAA (Invitrogen 1140、25 mM HEPES (Invitrogen 15630)、1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063) 和 500 µg/mL Genenticin (Invitrogen 10131-035) 中，於 37°C 及 5% CO₂ 下。生長後之 72 或 96 小時，以 DPBS 潤洗細胞，添加 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 以移出 (dislodge) 細胞。隨後添加培養基 (media)，將細胞離心且將培養基移除。將沉澱細胞 (cell pellet) 以 4e7 個細胞/毫升的密度再懸浮於細胞冷凍培養基 (Cell Culture Freezing Medium) (Invitrogen 12648-056) 中。將一毫升等分 (aliquot) 細胞製備於冷凍管瓶 (Cryo-vial) 中並冷凍於 -80 °C 以供後續用於 D1 HTRF 分析法中。

D1 cAMP HTRF 分析法程序： 將冷凍細胞快速解凍，再懸浮於 50 毫升溫培養基中，令其靜置 5 分鐘，其後於室溫離心 (1000 rpm)。移除培養基，將沉澱細胞 (Cell pellet) 再懸浮於 PBS/0.5 µM IBMX 中以達 2e5 個細胞/毫升。使用 Multidrop Combi，將 5µL 細胞/孔加至分析盤 (Greiner 784085) 中，該分析盤已含有 5µL 的測試化合物。每一盤亦包括化合物對照組 [5 µM 多巴胺 (最終) 及

0.5% DMSO(最終)]以供數據分析。將細胞及化合物於室溫培育 30 分鐘。cAMP-D2 及抗-cAMP-穴狀化合物(anti-cAMP-cryptate)的使用溶液(working solution)係根據 Cisbio 的說明書製備。使用 Multidrop，將 5 μ L 的 cAMP-D2 使用溶液添加至含有測試化合物及細胞之分析盤中。使用 Multidrop，將 5 μ L 的抗-cAMP-穴狀化合物(anti-cAMP-cryptate)使用溶液添加至含有測試化合物、細胞及 cAMP-D2 之分析盤中。使分析盤於室溫培育 1 小時。使分析盤於 EnVision 盤讀數器(EnVision plate reader)上、使用 Cisbio 建議的設定進行讀數。cAMP 標準曲線係使用 Cisbio 套組中提供的 cAMP 原液(stock solution)產生。

數據分析：數據分析係使用電腦軟體進行。效果百分比係基於化合物對照組計算。EC₅₀ 比例之測定係利用得自 EnVision 讀數器的原始比例數據。將 cAMP 標準曲線用於分析程式中以由原始比例數據測得 cAMP 濃度。cAMP EC₅₀ 係使用計算出的 cAMP 數據測得。

表 2. 實施例 1 - 69 之生物學數據及化合物名稱。

實施例 編號	人類 D1 受體 結合, K_i (nM); 2-4 次 測定之幾何平 均值(除非另 有指明)	化合物名稱
1	4.1	(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-二酮
2	1.8 ^a	(-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-二酮
3	10.9	4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,2]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苯基]噻吩-3(2 <i>H</i>)-酮
4	68.4	4-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基氧基)苯基]噻吩-3(2 <i>H</i>)-酮
5	1.6	1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苯基]吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮
6	5.8	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
7	184 ^b	2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-([1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶-4-基氧基)苄腈
8	13.1	2-甲基-1-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苯基]-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶
9	57.2	5-[4-(呋喃并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯基]-6-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
10	44.9	7-[3-甲氧基-4-(3-甲基吡啶-2-基)苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
11	57.8	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]呋喃并[2,3- <i>c</i>]吡啶
12	403 ^b	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶

13	34.5	5-[2-氟-4-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-甲基嘧啶-4-甲腈
14	3.3	7-[4-(3,5-二甲基嗒吡-4-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-c]吡啶
15	34.5 ^b	1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮
16	82.8	1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4-基氧基)苯基]吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮
17	25.4	4-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
18	34.5	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-5-甲基苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
19	117 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
20	121 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-3-甲基苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
21	62.4 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2,5-二氟苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
22	146 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
23	178 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶
24	531 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-氟苯氧基]噻吩并[3,2-d]嘧啶，三氟乙酸鹽
25	120 ^b	4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-(1 <i>H</i> -吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基氧基)苯基]嗒吡-3(2 <i>H</i>)-酮
26	12.2 ^b	4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2 <i>H</i>)-酮
27	186 ^b	4-甲基-5-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2 <i>H</i>)-酮
28	25.0	4,6-二甲基-5-[4-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2 <i>H</i>)-酮
29	40.6	(-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-4-基氧基)苯基]吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮

30	116 ^b	(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶-4-基氧基)苯基]吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮
31	71.9	4-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
32	1060 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
33	864 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶
34	151 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-5-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
35	480 ^b	2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-(噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基氧基)苄腈
36	6.7	7-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
37	79.8	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
38	7.9	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-5-甲基苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
39	28.2	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
40	40.7	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
41	24.3 ^b	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2,5-二氟苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
42	17.7 ^b	7-[4-(3,5-二甲基噻吩-4-基)-3-甲氧基苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶
43	46.3 ^b	2-(3,5-二甲基噻吩-4-基)-5-(噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苄腈，三氟乙酸鹽
44	16.4 ^b	7-[3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯氧基]噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶，三氟乙酸鹽
45	14.3 ^b	6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈，ENT-1
46	15.1 ^b	6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈，ENT-2

47	6.1	7-[4-(3,5-二甲基噻吩-4-基)-3-氟苯氧基]噻吩并[2,3-c]吡啶
48	13.5	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯氧基]噻吩并[2,3-c]吡啶
49	16.3	2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苄腈
50	6.7	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-氟苯氧基]噻吩并[2,3-c]吡啶
51	89.5	2-甲基-1-[4-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5-c]吡啶，三氟乙酸鹽
52	212 ^b	5-[4-(呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯基]-6-甲基嘧啶-4-甲腈
53	1890 ^b	7-[3-甲基-4-(3-甲基吡啶-2-基)苯氧基]-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3-c]吡啶
54	68.9	6-甲基-5-[2-甲基-4-(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
55	614 ^b	6-甲基-5-[2-甲基-4-(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈
56	106 ^b	4,6-二甲基-5-{2-甲基-4-[(2-甲基[1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶-4-基)氧基]苯基}噻吩-3(2 <i>H</i>)-酮
57	2340 ^b	7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[4,5- <i>d</i>]嘧啶
58	75.1	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
59	185 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
60	65.3	4-[4-(3,5-二甲基噻吩-4-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
61	151	4-[3-甲基-4-(6-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶，ENT-1
62	239 ^b	4-[3-甲基-4-(6-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶，ENT-2
63	109 ^b	4-[4-(3,5-二甲基噻吩-4-基)-3-氟苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶

64	32.3 ^b	(+)-4-[4-(3,5-二甲基嗒吡-4-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
65	223 ^b	(-)-4-[4-(3,5-二甲基嗒吡-4-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
66	175 ^b	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-2-氟-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4- <i>c</i>]吡啶
67	17.7	4,6-二甲基-5-[4-(噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2 <i>H</i>)-酮
68	15.6	1,5-二甲基-6-[4-(噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-二酮
69	126	4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-7-基氧基)苯基]嗒吡-3(2 <i>H</i>)-酮

a. 所述之 K_i 值是 ≥ 5 次測定的幾何平均值。

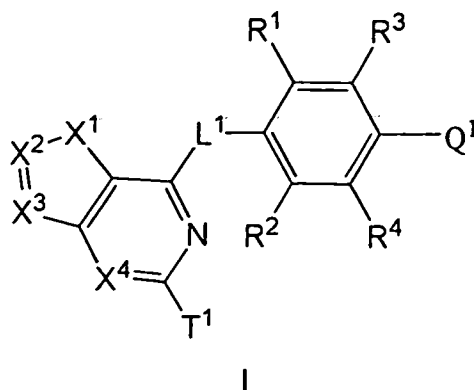
b. K_i 值是來自單次測定

除了本文中所述者，熟諳此技藝者由前文之說明中能了解到本發明之各種修飾。此等修飾亦落在所附申請專利範圍的範疇內。本案中所引述之每一參考資料(包括所有專利、專利申請案、期刊論文、書、及任何其他公開文獻)均以引用方式整體併入本文中。

申請專利範圍

105年4月26日修正本

1. 一種式 I 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽的用途，係用於製造用於治療哺乳類的 D1-介導之(或 D1-相關之)失調的藥物，其中：

L^1 為 O、S、 NR^N 、 $C(=O)$ 、 $CH(OH)$ 、或 $CH(OCH_3)$ ；

Q^1 為含 N 之 5-至 10-員雜芳基、含 N 之 4-至 12-員雜環烷基、或苯基，各自任意地經一個 R^9 取代且進一步任意地經 1、2、3 或 4 個 R^{10} 取代；

X^1 為 O、S、NH、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(\text{環丙基})$ 、或 $N(-CH_2-\text{環丙基})$ ；

X^2 為 N 或 $C-T^2$ ；

X^3 為 N 或 $C-T^3$ ；

前提為當 X^1 為 O 或 S 時，則 X^2 和 X^3 中之至少一者不為 N；

X^4 為 N 或 $C-T^4$ ；

T^1 為 H、 $-OH$ 、鹵素、 $-CN$ 、或任意地經取代之 C_{1-2} 烷基；

T^2 、 T^3 和 T^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群

組：H、-OH、鹵素、-CN、任意地經取代之 C_{1-4} 烷基、任意地經取代之 C_{3-4} 環烷基、任意地經取代之環丙基甲基、以及任意地經取代之 C_{1-4} 烷氧基；

R^N 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、或 - C_{1-2} 烷基- C_{3-4} 環烷基，

R^1 和 R^2 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、以及 C_{3-6} 環烷基，其中，各所述之 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 環烷基為任意地經各自獨立地選自下列者的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵基、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-NO₂、-CN、-SF₅、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-R⁸、-C(=O)-OR⁸、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶)、-SR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、及雜環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-C(=O)-OR⁸、-C(=O)H、-C(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶)

、 $-\text{SR}^8$ 、以及 $-\text{OR}^8$ ；

或 R^1 和 R^3 與彼等所附接之兩碳原子一起形成稠合之含 N 的 5-或 6-員雜芳基、稠合之含 N 的 5-或 6-員雜環烷基、稠合之 5-或 6-員環烷基、或稠合苯環，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基，以及 C_{1-3} 鹵烷氧基；

R^5 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、或 C_{3-7} 環烷基；

R^6 為 H 或選自下列者所組成之群組： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-員雜芳基、 $(\text{C}_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(\text{C}_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或 R^5 和 R^6 與彼等所附接之 N 原子一起形成 4-至 10-員雜環烷基或 5-至 10-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、側氧

基 (oxo)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、
 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}
 烷氧基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^7 係選自下列者所組成之群組： H 、 C_{1-4} 烷基、以及
 C_{3-7} 環烷基；

R^8 係選自下列者所組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷
 基、4-至 14-員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-至 10-員雜芳基、
 $(C_{3-7} \text{ 環烷基})-C_{1-4} \text{ 烷基}-$ 、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})-C_{1-4} \text{ 烷基}-$
 $、(C_{6-10} \text{ 芳基})-C_{1-4} \text{ 烷基}-$ 、以及 $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})-C_{1-4} \text{ 烷}$
 基 $-$ ，其中，選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選
 自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵
 素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、側
 氧基 (oxo)、 $-S-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷
 氧基；

R^9 和 R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵
 素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、側氧基 (oxo)、硫基
 (thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧
 基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$
 環烷基) $-C_{1-4} \text{ 烷基}-$ 、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})-C_{1-4} \text{ 烷基}-$ 、
 $(C_{6-10} \text{ 芳基})-C_{1-4} \text{ 烷基}-$ 、 $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})-C_{1-4} \text{ 烷基}-$ 、
 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、
 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、以及

-OR⁸，其中，各所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、OH、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵)(R⁶)、-S-(C₁₋₄ 烷基)、-S(=O)₂-(C₁₋₄ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳氧基、[任意地經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基取代之(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷氧基-]、側氧基(oxo)、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₇ 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基，以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁹ 和相鄰之 R¹⁰ 與彼等所附接之 Q¹ 上之兩環原子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；以及

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、-OH、-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、-SF₅、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基，

前提為

(1) 當 X¹ 為 NH、X³ 為 N、且 L¹ 為 NH 時，則 Q¹ 並非為任意地經取代之單環 1*H*-咪唑-1-基或任意地經取代之

單環 1*H*-1,2,4-三唑-基；

(2) Q^1 並非為任意地經取代之苯并[*d*]噻唑基(例如，苯并[*d*]噻唑-2-基)；

(3) 當 X^1 為 S、 X^2 為 C- T^2 、 X^3 為 C- T^3 、且 X^4 為 N 時，則 L^1 並非為 NR^N ；

(4) 當 X^4 為 N 時，則 Q^1 並非為任意地經取代之苯基；以及

(5) 當 X^2 為 N、 X^3 為 C- T^3 、且 X^4 為 N 時，則 X^1 並非為 NH、N(C_{1-4} 烷基)、N(環丙基)、或 N(-CH₂-環丙基)；以及

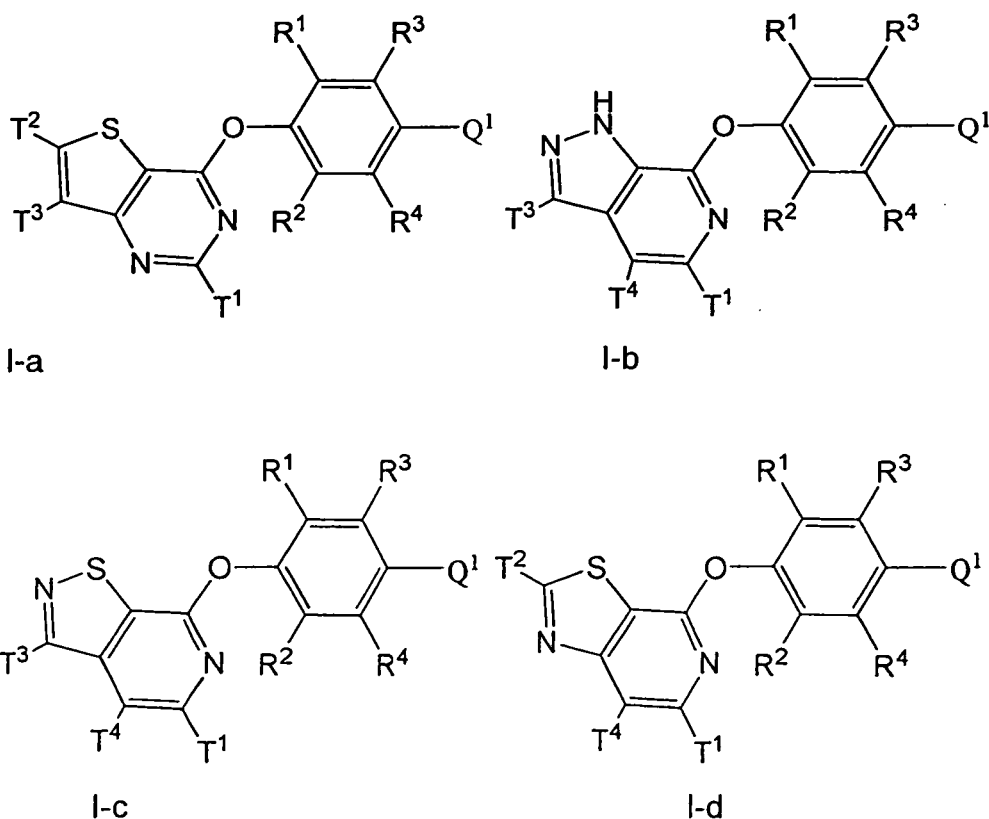
其中，該 D1-介導之(或 D1-相關之)失調係選自：精神分裂症、分裂病性人格違常(schizotypal personality disorder)、認知損傷(cognitive impairment)、注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder)(ADHD)、衝動性(impulsivity)、病態性賭博(compulsive gambling)、過食症(overeating)、自閉症類疾患(autism spectrum disorder)、輕度認知損傷(mild cognitive impairment)(MCI)、年齡相關性認知衰退(age-related cognitive decline)、失智症、不寧腿症候群(restless leg syndrome)(RLS)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、焦慮症、憂鬱症、躁鬱症(bipolar disorder)、慢性冷漠(chronic apathy)、快感缺乏(anhedonia)、慢性疲勞(chronic fatigue)、創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder)、季節性情緒失調

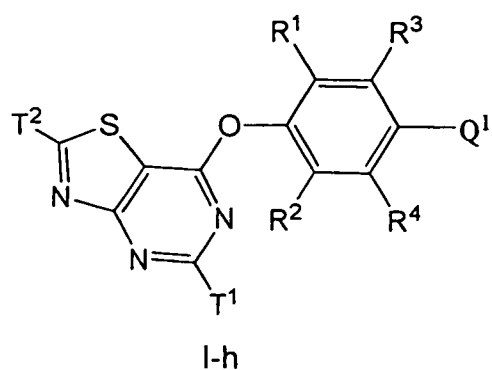
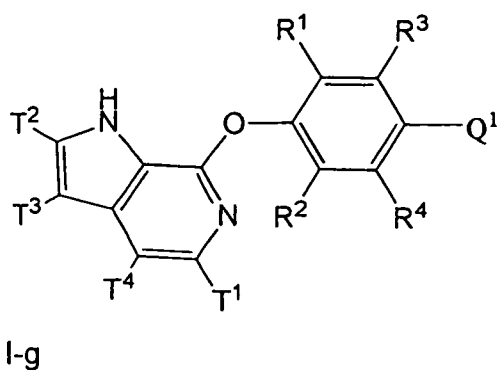
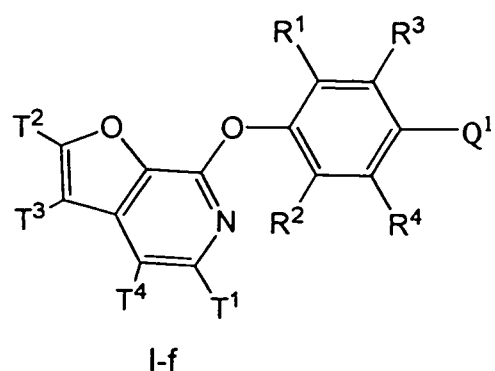
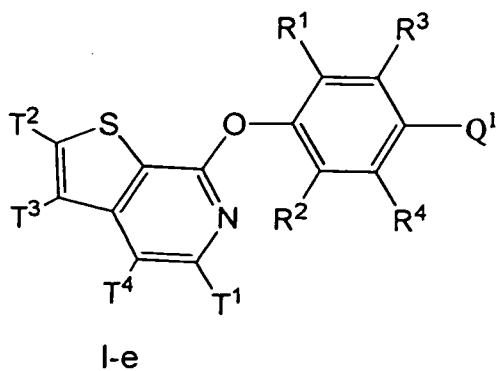
(seasonal affective disorder)、血清素症候群 (serotonin syndrome)、物質濫用及藥物依賴 (substance abuse and drug dependence)、藥物濫用復發 (drug abuse relapse)、妥瑞氏症 (Tourette's syndrome)、遲發性運動不能 (tardive dyskinesia)、嗜睡 (drowsiness)、白日過度嗜睡 (excessive daytime sleepiness)、惡病質 (cachexia)、注意力不集中 (inattention)、性功能障礙 (sexual dysfunction)、偏頭痛 (migraine)、全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus)(SLE)、高血糖 (hyperglycemia)、動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)、血脂異常 (dyslipidemia)、肥胖 (obesity)、糖尿病 (diabetes)、敗血症 (sepsis)、缺血後腎小管壞死 (post-ischemic tubular necrosis)、腎衰竭 (renal failure)、低鈉血症 (hyponatremia)、頑固性水腫 (resistant edema)、發作性睡病 (narcolepsy)、高血壓 (hypertension)、鬱血性心衰竭 (congestive heart failure)、手術後眼部張力過低 (postoperative ocular hypotonia)、睡眠障礙 (sleep disorder)、以及疼痛。

2.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，該失調係選自：精神分裂症 (schizophrenia) 之認知及負面症狀、與精神分裂症相關之認知損傷、與 AD 相關之認知損傷、與 PD 相關之認知損傷、與藥物治療相關之認知損傷、老年失智症 (senile dementia)、HIV 相關性失智症、阿茲海默症型失智症 (Alzheimer's dementia)、雷維體失智症 (Lewy body dementia)、血管型失智症 (vascular dementia)、額顳

葉失智症 (frontotemporal dementia)、年齡相關性憂鬱症 (age-related depression)、重度憂鬱症 (major depressive disorder)(MDD)、難治型憂鬱症 (treatment-resistant depression)(TRD)、社交焦慮疾患 (social anxiety disorder)、產後憂鬱症 (post-partum depression)、勃起功能障礙 (erectile dysfunction) 以及 SSRI 用後性功能障礙 (post-SSRI sexual dysfunction)。

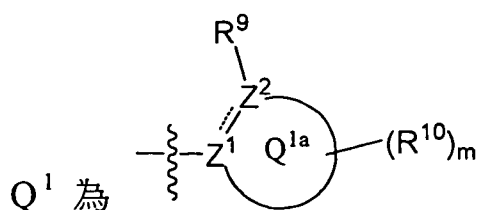
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、或 I-h 化合物：





或其醫藥上可接受之鹽。

4.如申請專利範圍第 3 項之用途，其中：



部分 (moiety) (“M¹ 部分 (Moiety

M¹)”)；

環 Q^{1a} 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基；

----- 係表示單鍵或雙鍵；

各 Z¹ 和 Z² 係獨立地為 C 或 N；

R⁹ 為鹵素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₃₋₇ 環烷基、-CN、-N(R⁵)(R⁶)、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、或 C₃₋₇ 環

烷氧基，其中，各 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4-至 10-員雜環烷基)-C_{1-4}$ 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{1-4}$ 烷基-、 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{2-4}$ 烯基-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、以及 $-OR^8$ ，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4-至 10-員雜環烷基)-C_{1-4}$ 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{1-4}$ 烷基-、以及 $(5-至 10-員雜芳基)-C_{2-4}$ 烯基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、 OH 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{6-10} 芳氧基、任意地經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基取代之 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷氧基-、側氧基(oxo)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、

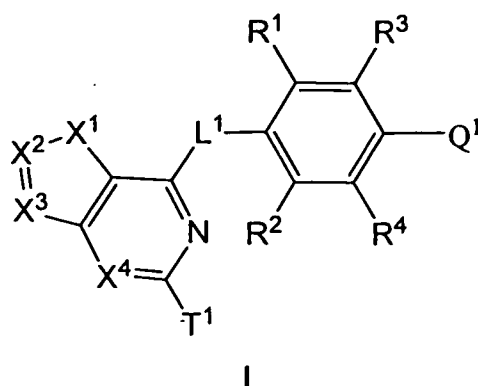
-NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₇ 環烷基、5-或 6-員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁹ 和相鄰之 R¹⁰ 與彼等所附接的環 Q^{1a} 上之兩環原子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、-OH、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；以及

m 為 0、1、2、3 或 4。

5. 一種式 I 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L¹ 為 O、S、NR^N、C(=O)、或 CH(OH)；

Q¹ 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基，各自任意地經一個 R⁹ 取代且進一步任意地經 1、2、3 或 4 個 R¹⁰ 取代；

X¹ 為 O、S、NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、或

N(-CH₂-環丙基)；

X² 為 N 或 C-T²；

X³ 為 N 或 C-T³；

前提為當 X¹ 為 O 或 S 時，則 X² 和 X³ 中之至少一者不為 N；

X⁴ 為 N 或 C-T⁴；

T¹ 為 H、F、Cl、甲基、或 C₁ 氟烷基；

T²、T³ 和 T⁴ 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₃₋₄ 環烷基、C₃₋₄ 鹵環烷基、環丙基甲基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷氧基；

R^N 為 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 環烷基、或 -C₁₋₂ 烷基-C₃₋₄ 環烷基，

R¹ 和 R² 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、-C(=O)OH、以及 C(=O)-O-(C₁₋₄ 烷基)，其中，各所述之 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 環烷基為任意地經各自獨立地選自下列者的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵基、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

R³ 和 R⁴ 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、

-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-R⁸、-C(=O)-OR⁸、
 -OC(=O)-R⁸、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶)、
 -SR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、
 及雜環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群
 組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、-CN、-OH、C₁₋₄
 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、C₃₋₆ 環
 烷基、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-C(=O)-OR⁸、
 -C(=O)H、-C(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)
 、-S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶)、-SR⁸、以及 -OR⁸；

或 R¹ 和 R³ 與彼等所附接之兩碳原子一起形成稠合之
 含 N 的 5-或 6-員雜芳基、稠合之含 N 的 5-或 6-員雜環烷
 基、稠合之 5-或 6-員環烷基、或稠合苯環，各自任意地
 經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取
 代基所取代：鹵基、-CN、-OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、
 C₁₋₃ 鹵烷基、以及 C₁₋₃ 鹵烷氧基；

R⁵ 為 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、或 C₃₋₇ 環烷基；

R⁶ 為 H 或選自下列者所組成之群組：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄
 鹵烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-至 10-員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、
 5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員
 雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、以及(5-至
 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-，其中，選自該群組的各者係任
 意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或
 4 個取代基所取代：-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、
 C₁₋₄ 羥烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、

-C(=O)-O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁵ 和 R⁶ 與彼等所附接之 N 原子一起形成 4-至 10-員雜環烷基或 5-至 10-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取代基所取代：鹵素、-OH、側氧基(oxo)、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

R⁷ 係選自下列者所組成之群組：H、C₁₋₄ 烷基、以及 C₃₋₇ 環烷基；

R⁸ 係選自下列者所組成之群組：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、4-至 14-員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、以及(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-，其中，選自該群組的各者係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、-CF₃、-CN、-OH、側氧基(oxo)、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₄ 烷氧基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

R⁹ 為鹵素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-CN、-SF₅、-N(R⁵)(R⁶)、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₇ 環烷氧基、或 C₃₋₇ 環烷基，其中，各 C₁₋₄ 烷基及 C₃₋₇ 環烷基係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或

5 個取代基所取代：鹵素、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})\text{-}C_{1-4}$ 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、 $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})\text{-}C_{1-4}$ 烷基-、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、以及 $-OR^8$ ，其中，各所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(4\text{-至 } 10\text{-員雜環烷基})\text{-}C_{1-4}$ 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-、及 $(5\text{-至 } 10\text{-員雜芳基})\text{-}C_{1-4}$ 烷基-係任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所取代：鹵素、 OH 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 $-S-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{6-10} 芳氧基、[任意地經 1 或 2 個 C_{1-4} 烷基取代之 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷氧基-]、側氧基(oxo)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{3-7} 環烷基、5-或 6-員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或 R^9 和相鄰之 R^{10} 與彼等所附接之 Q^1 上之兩環原子

一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；以及

R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、
-OH、-N(R^5)(R^6)、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、
-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、-SF₅、C₁₋₄ 烷基、
C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵
烷氧基，

前提是

(1) 當 X^1 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、N(-CH₂-環丙基)、或 S 時，則 Q^1 並非為任意地經取代之單環 5-員環；

(2) 當 X^1 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、N(-CH₂-環丙基)、或 S，且 L^1 為 NR^N 時，則 Q^1 之成環碳原子係直接連結至經 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 取代之苯環；

(3) Q^1 之各成環原子為氮或碳原子；

(4) 當 X^1 為 NH、N(C₁₋₄ 烷基)、N(環丙基)、或 N(-CH₂-環丙基)時，則 X^4 為 C-T⁴；以及

(5) 當 Q^1 為任意地經取代之 2-側氧基-1H-吡啶-1-基時，則 Q^1 並非被 -C(=O)-N(R^5)(R^6)、-C(=O)- R^8 、或 -C(=O)-OR⁸ 所取代。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， L^1 為 O 或 S。

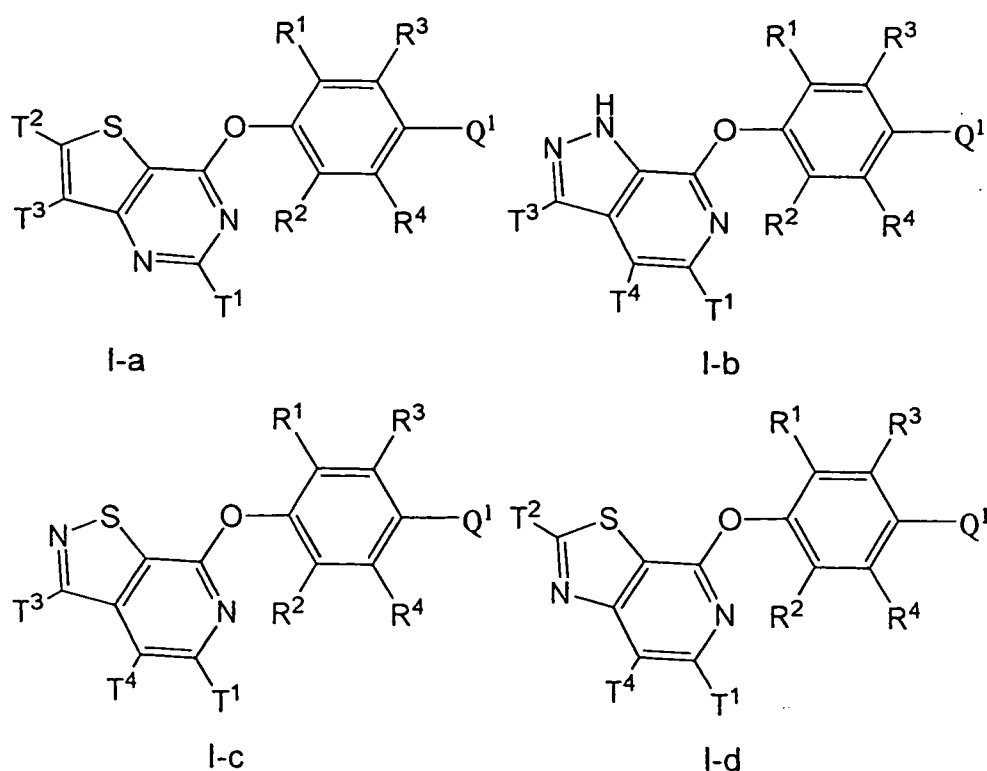
7.如申請專利範圍第 5 或 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， L^1 為 O。

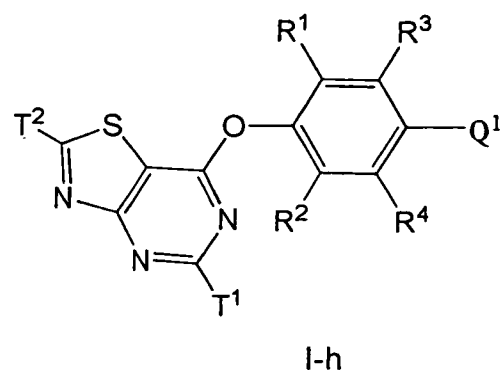
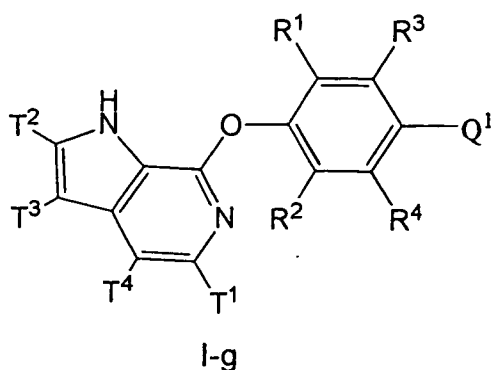
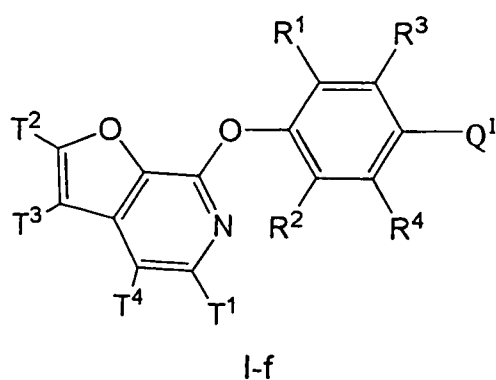
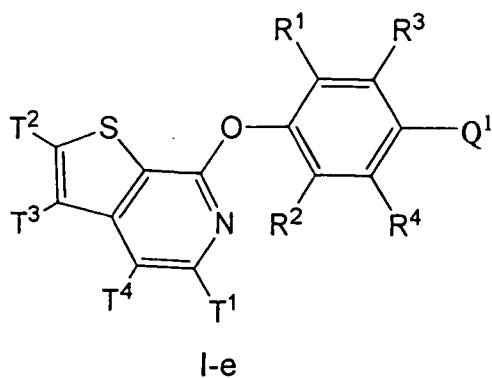
8.如申請專利範圍第 5 或 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， T^2 、 T^3 和 T^4 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：H、鹵素、-CN、甲氧基、 C_1 氟烷氧基、甲基、以及 C_1 氟烷基。

9.如申請專利範圍第 5 或 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， T^1 為 H 以及 T^4 為 H。

10.如申請專利範圍第 5 或 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， T^2 和 T^3 係各自獨立地為 H、CN、F、Cl、Br、甲氧基、 C_1 氟烷氧基、甲基、或 C_1 氟烷基。

11.如申請專利範圍第 5 或 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g 或 I-h 化合物：





或其醫藥上可接受之鹽。

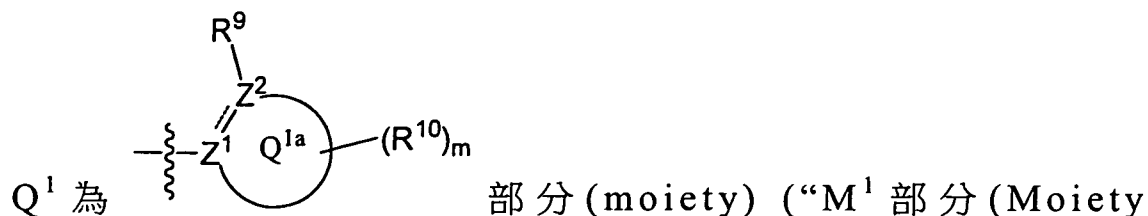
12.如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為式 I-a 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

13.如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^1 和 R^2 係各自獨立地為 H 或鹵素；以及， R^3 和 R^4 係各自獨立地為 H、鹵素、-CN、甲基、 C_1 鹵烷基、甲氧基、或 C_1 鹵烷氧基。

14.如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^1 和 R^2 係各自為 H；以及， R^3 為 H， R^4 為 H、鹵素、-CN、甲基、或 C_1 鹵烷基。

15.如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接

受之鹽，其中：


$$M^1)'') ;$$

環 Q^{1a} 為含 N 之 5-至 6-員雜芳基或含 N 之 5-至 6-員雜環烷基；

——係表示單鍵或雙鍵；

各 Z^1 和 Z^2 係獨立地為 C 或 N；

R^9 為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、
-CN、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、或 C_{3-7} 環
烷氧基，其中，各 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基係任意地經各自
獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3、4 或 5 個取
代基所取代：鹵素、 $-N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、
 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、
-OH、-CN、-NO₂、側氧基(oxo)、硫基(thiono)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C₂₋₄ 烯基-、-N(R⁵)(R⁶)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、

-S(=O)₂N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-N(R⁵)(R⁶)、-C(=O)-R⁸、
 -C(=O)-OR⁸、以及 -OR⁸，其中，各所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環
 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、4-至 10-員雜環烷基、5-至 10-員雜芳
 基、(C₃₋₇ 環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-至 10-員雜環烷基)-C₁₋₄
 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(5-至 10-員雜芳基)-C₁₋₄
 烷基-、及 (5-至 10-員雜芳基)-C₂₋₄ 烯基-係任意地經各自獨
 立地選自下列者所組成之群組的 1、2、3 或 4 個取代基所
 取代：鹵素、OH、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羥烷基、
 C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵)(R⁶)、-S-(C₁₋₄ 烷基)、-S(=O)₂-(C₁₋₄ 烷
 基)、C₆₋₁₀ 芳氧基、任意地經 1 或 2 個 C₁₋₄ 烷基取代之
 (C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷氧基-、側氧基(oxo)、-C(=O)H、
 -C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH₂、
 -NHC(=O)H、-NHC(=O)-(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₇ 環烷基、5-或 6-
 員雜芳基、C₁₋₄ 鹵烷基、以及 C₁₋₄ 鹵烷氧基；

或 R⁹ 和相鄰之 R¹⁰ 與彼等所附接的環 Q^{1a} 上之兩環原
 子一起形成稠合苯環或稠合之 5-或 6-員雜芳基，各自任
 意地經 1、2、3、4 或 5 個獨立選自 R^{10a} 者所取代；

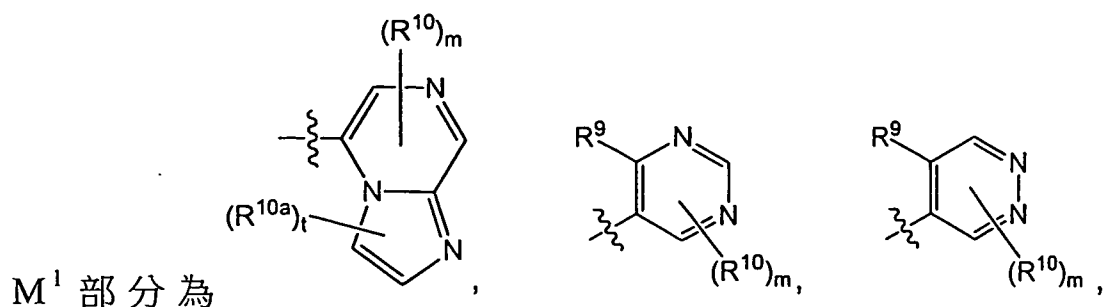
R^{10a} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、
 -OH、-C(=O)OH、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、
 -C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄
 羥烷基、(C₁₋₂ 烷氧基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 鹵烷基、及 C₁₋₄ 鹵
 烷氧基；以及

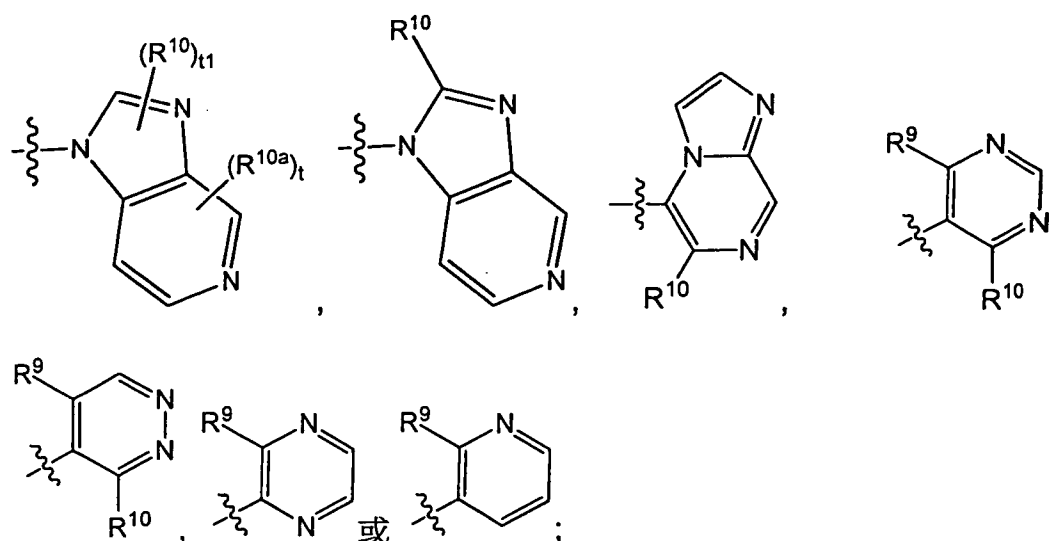
m 為 0、1、2、3 或 4。

16.如申請專利範圍第 15 項之化合物或其醫藥上可接

受之鹽，其中， M^1 部分 (Moiety M^1) 係選自下列者所組成之群組：喹啉基 (quinolinyl)、異喹啉基 (isoquinolinyl)、 $1H$ -咪唑并 [4,5-*c*] 吡啶基、咪唑并 [1,2-*a*] 吡啶基、 $1H$ -吡咯并 [3,2-*c*] 吡啶基、咪唑并 [1,2-*a*] 吡嗪基、咪唑并 [2,1-*c*] [1,2,4] 三嗪基、咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪基、咪唑并 [1,2-*a*] 嘧啶基、 $1H$ -吡啶基、 $9H$ -嘌呤基、咪唑并 [1,2-*a*] 嘧啶基、[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 嘧啶基、異噁唑并 [5,4-*c*] 噻嗪基、異噁唑并 [3,4-*c*] 噻嗪基、以及 [1,2,4] 三唑并 [4,3-*b*] 噻嗪基，各自任意地經 1、2 或 3 個 R^{10} 取代且進一步任意地經 1 或 2 個 R^{10a} 取代；或其中， M^1 部分係選自下列者所組成之群組：嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、噻嗪基、 $1H$ -吡啶基、 $1H$ -吡咯基、 $4H$ -吡啶基、 $1H$ -咪唑基、 $1H$ -咪唑基、3-側氧基- $2H$ -噻嗪基、 $1H$ -2-側氧基-嘧啶基、 $1H$ -2-側氧基-吡啶基、2,4(1 H ,3 H)-二側氧基-嘧啶基、以及 $1H$ -2-側氧基-吡嗪基，各自經 R^9 取代且進一步任意地經 1、2 或 3 個 R^{10} 取代。

17. 如申請專利範圍第 15 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：





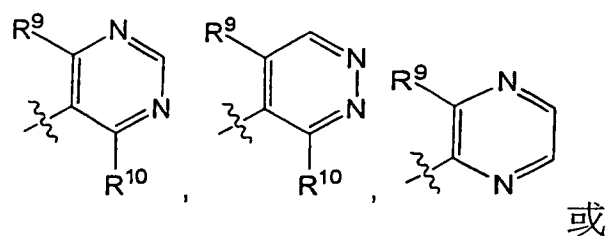
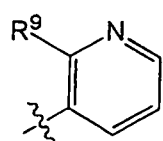
R^{10a} 為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、(C_{1-2} 烷氧基)- C_{1-4} 烷基-、或 C_{3-7} 環烷基；

t_1 為 0 或 1；以及

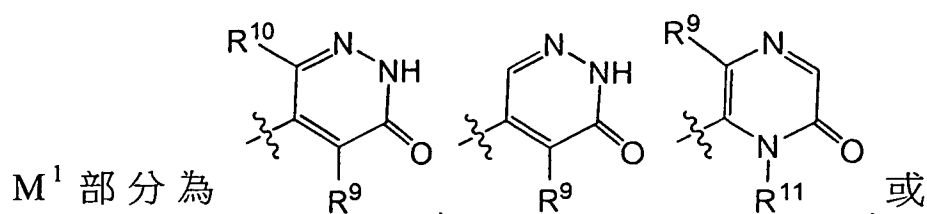
t 為 0 或 1。

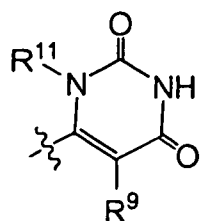
18.如申請專利範圍第 15 項之化合物或其醫藥上可接

受之鹽，其中， M^1 部分為



19.如申請專利範圍第 15 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：





；以及

R^{11} 為 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、(C_{1-2} 烷氧基)- C_{1-4} 烷基-、或 C_{3-7} 環烷基。

20. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^9 為鹵素、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、或 -CN；以及

R^{10} 係各自獨立地選自下列者所組成之群組：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、(C_{1-2} 烷氧基)- C_{1-4} 烷基-、-CN、以及 -N(R^5)(R^6)，其中， R^5 和 R^6 係各自獨立地為 H 或選自下列者所組成之群組： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{3-7} 環烷基；或 R^5 和 R^6 與彼等所附接之 N 原子一起形成 4-至 7-員雜環烷基或 5-員雜芳基，各自任意地經各自獨立地選自下列者所組成之群組的 1、2 或 3 個取代基所取代：鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、以及 C_{1-4} 鹵烷氧基。

21. 一種如申請專利範圍第 5 項之化合物，係選自下列者所組成之群組：

(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

(-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮；

4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,2]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嗒吡-3(2*H*)-酮；

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]吡吡-2(1*H*)-酮；

7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶；

7-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基]呋喃并[2,3-*c*]吡啶；

1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]吡吡-2(1*H*)-酮；

4-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[3,2-*d*]嘧啶；

4,6-二甲基-5-[2-甲基-4-([1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2*H*)-酮；

4,6-二甲基-5-[4-([1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2*H*)-酮；

7-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[2,3-*c*]吡啶；

6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲脒，ENT-1；

6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲脒，ENT-2；

2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苄脒；

4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-3-甲基苯氧基][1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶；

4,6-二甲基-5-[4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嗒吡-3(2*H*)-酮；以及

1,5-二甲基-6-[4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

或其醫藥上可接受之鹽。

22.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係(+)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、或其醫藥上可接受之鹽。

23.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係(-)-1,5-二甲基-6-[2-甲基-4-(噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、或其醫藥上可接受之鹽。

24.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係 4-[3-氯-4-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯氧基]噻吩并[3,2-*d*]嘧啶、或其醫藥上可接受之鹽。

25.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係 6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲脞，ENT-1；或其醫藥上可接受之鹽。

26.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係 6-甲基-5-[2-甲基-4-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苯基]嘧啶-4-甲脞，ENT-2；或其醫藥上可接受之鹽。

27.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其係 2-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)-5-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-7-基氧基)苄脞；或

其醫藥上可接受之鹽。

28.一種醫藥組成物，係包括如申請專利範圍第 5 至 27 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、以及醫藥上可接受之載體(carrier)。

29.一種如申請專利範圍第 5 至 27 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的用途，係用於製造用於治療 D1-介導之(或 D1-相關之)失調的藥物，其中，該 D1-介導之(或 D1-相關之)失調係選自：精神分裂症、分裂病性人格違常(schizotypal personality disorder)、認知損傷(cognitive impairment)、注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder)(ADHD)、衝動性(impulsivity)、病態性賭博(compulsive gambling)、過食症(overeating)、自閉症類疾患(autism spectrum disorder)、輕度認知損傷(mild cognitive impairment)(MCI)、年齡相關性認知衰退(age-related cognitive decline)、失智症、不寧腿症候群(restless leg syndrome)(RLS)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、焦慮症、憂鬱症、躁鬱症(bipolar disorder)、慢性冷漠(chronic apathy)、快感缺乏(anhedonia)、慢性疲勞(chronic fatigue)、創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder)、季節性情緒失調(seasonal affective disorder)、血清素症候群(serotonin syndrome)、物質濫用及藥物依賴(substance abuse and drug dependence)、藥物濫用復發(drug abuse relapse)、妥瑞氏症(Tourette's

syndrome)、遲發性運動不能(tardive dyskinesia)、嗜睡(drowsiness)、白日過度嗜睡(excessive daytime sleepiness)、惡病質(cachexia)、注意力不集中(inattention)、性功能障礙(sexual dysfunction)、偏頭痛(migraine)、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)(SLE)、高血糖(hyperglycemia)、動脈粥狀硬化(atherosclerosis)、血脂異常(dislipidemia)、肥胖(obesity)、糖尿病(diabetes)、敗血症(sepsis)、缺血後腎小管壞死(post-ischemic tubular necrosis)、腎衰竭(renal failure)、低鈉血症(hyponatremia)、頑固性水腫(resistant edema)、發作性睡病(narcolepsy)、高血壓(hypertension)、鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、手術後眼部張力過低(postoperative ocular hypotonia)、睡眠障礙(sleep disorder)、以及疼痛。