



(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 I769529 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：109132389

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/14 (2006.01)**C07D471/22 (2006.01)**C07D491/22 (2006.01)**C07D495/14 (2006.01)**C07D498/14 (2006.01)**A61K31/4375(2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/5365(2006.01)**A61P19/08 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/06/13 美國

61/659,245

2012/08/21 美國

61/691,463

2012/12/20 美國

61/740,012

2013/03/08 美國

61/774,841

(71)申請人：美商英塞特控股公司(美國) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；張豐雷 ZHANG, COLIN (CN)；何春紅 HE, CHUNHONG (CN)；孫亞平 SUN, YAPING (CN)；路良 LU, LIANG (CN)；錢定權 QIAN, DING-QUAN (CN)；徐美忠 XU, MEIZHONG (US)；卓金聰 ZHUO, JINCONG (US)；姚文清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/124731A2

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：60 項 圖式數：0 共 351 頁

(54)名稱

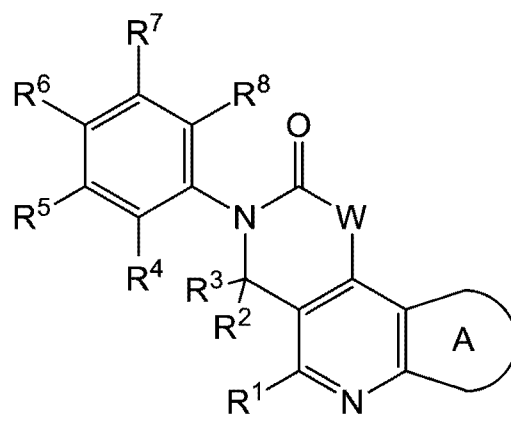
作為纖維母細胞生長因子受體抑制劑之經取代三環化合物

(57)摘要

本發明係關於三環化合物及其醫藥組合物，其為一或多種 FGFR 酶之抑制劑且適用於治療 FGFR 相關疾病，諸如癌症。

The present invention relates to tricyclic compounds, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of one or more FGFR enzymes and are useful in the treatment of FGFR-associated diseases such as cancer.

特徵化學式：



I



I769529

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為纖維母細胞生長因子受體抑制劑之經取代三環化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS FIBROBLAST
GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS

【中文】

本發明係關於三環化合物及其醫藥組合物，其為一或多種FGFR酶之抑制劑且適用於治療FGFR相關疾病，諸如癌症。

【英文】

The present invention relates to tricyclic compounds, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of one or more FGFR enzymes and are useful in the treatment of FGFR-associated diseases such as cancer.

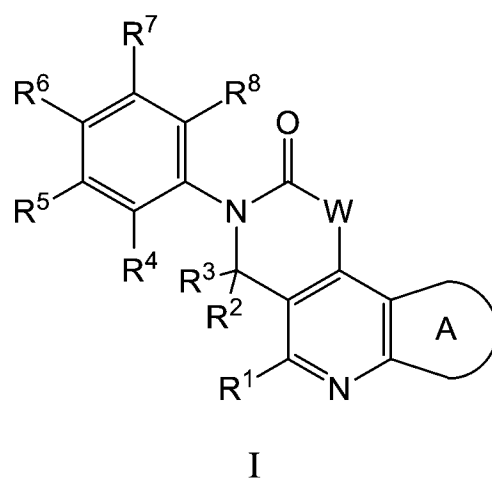
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為纖維母細胞生長因子受體抑制劑之經取代三環化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS FIBROBLAST
GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於三環化合物及包含其之醫藥組合物，其為一或多種FGFR酶之抑制劑且適用於治療FGFR相關疾病，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 纖維母細胞生長因子受體(FGFR)為結合纖維母細胞生長因子(FGF)配體之受體酪胺酸激酶。存在四種能夠結合配體且涉及於許多生理學過程之調節中之FGFR蛋白(FGFR1-4)，該等生理學過程之調節包括組織發育、血管生成、傷口癒合及代謝調節。在配體結合時，受體經歷二聚化及磷酸化，從而引起對蛋白激酶活性之刺激及對許多細胞內對接蛋白之募集。此等相互作用有助於對細胞生長、增殖及存活重要之一系列細胞內信號傳導路徑(包括Ras-MAPK、AKT-PI3K及磷脂酶C)的活化(回顧於Eswarakumar等人, Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005中)。

【0003】 經由FGF配體或FGFR過表現或FGFR中之活化性突變所致的此路徑之異常活化可引起腫瘤產生、進展及對習知癌症療法之抗性。在人類癌症中，已描述了包括基因擴增、染色體易位及體細胞突變之遺傳變化，該等遺傳變化引起非配體依賴性受體活化。數千個腫瘤樣本之大規模DNA定序已揭示FGFR路徑之組分屬於人類癌症中最頻繁突變者。許多此

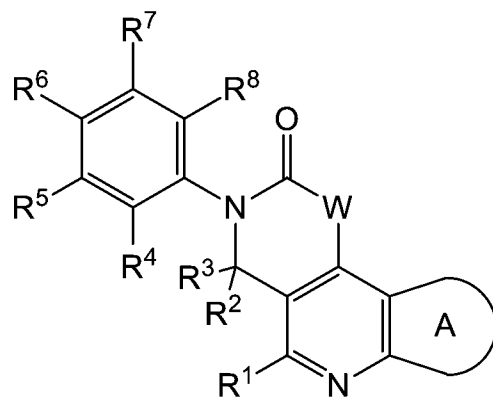
等活化性突變係與引起骨骼發育不良症候群之生殖系突變相同。在人類疾病中引起異常配體依賴性信號傳導之機制包括FGF過表現及FGFR剪接之變化，該等變化導致受體具有更混雜的配體結合能力(回顧Knights及Cook, Pharmacology & Therapeutics, 2010；Turner及Grose, Nature Reviews Cancer, 2010)。因此，開發靶向FGFR之抑制劑可適用於所具有的FGF或FGFR活性提高之疾病的臨床治療。

【0004】牽涉FGF/FGFR之癌症類型包括但不限於：癌瘤(例如膀胱、乳房、子宮頸、結腸直腸、子宮內膜、胃、頭頸、腎、肝、肺、卵巢、前列腺)；造血系統惡性腫瘤(例如多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人T細胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、骨髓增生性贅瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))；及其他贅瘤(例如神經膠質母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤(rhabdosarcoma))。除在致癌性贅瘤中之作用以外，FGFR活化亦已牽涉於骨骼及軟骨細胞病症中，該等病症包括但不限於軟骨發育不全(achondroplasia)及顱縫早閉症候群。

【0005】持續需要開發用於治療癌症及其他疾病之新藥，且本文所述之FGFR抑制劑有助於解決此需要。

【發明內容】

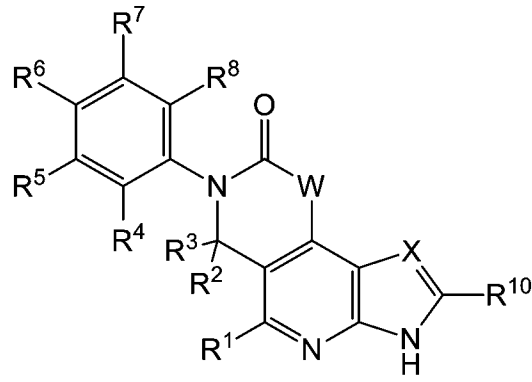
【0006】本發明係關於式I化合物：



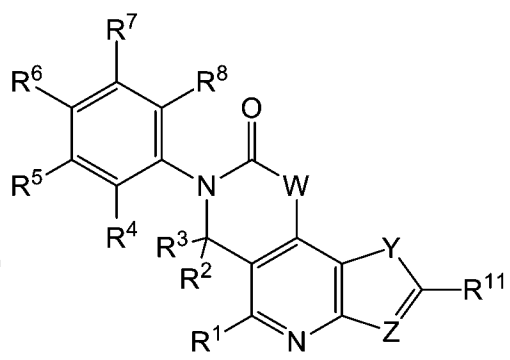
I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中組成變數定義於下文中。

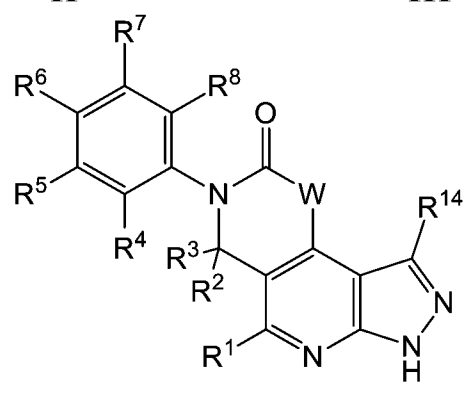
【0007】 本發明進一步係關於式II、III或IV化合物：



II



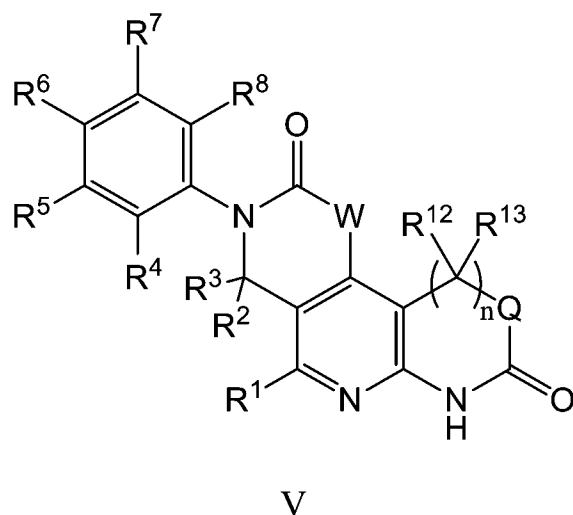
III



IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中成分變數定義於下文中。

【0008】 本發明進一步係關於式V化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中成分變數定義於下文中。

【0009】 本發明進一步係關於一種醫藥組合物，其包含式I、II、III、IV及V中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0010】 本發明進一步係關於一種在患者中治療癌症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I、II、III、IV及V中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本發明進一步係關於一種在患者中治療骨髓增生性疾病之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I、II、III、IV及V中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

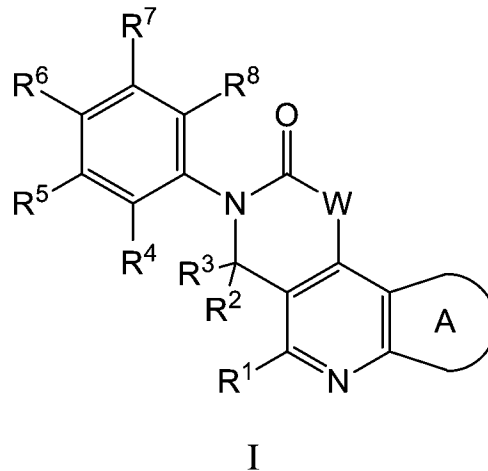
【0012】 本發明進一步係關於一種在患者中治療骨骼或軟骨細胞病症之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I、II、III、IV及V中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 本發明進一步係關於式I、II、III、IV及V中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在治療中之用途。

【0014】 本發明進一步係關於式I、II、III、IV及V中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製備用於治療中之藥劑中的用途。

【實施方式】

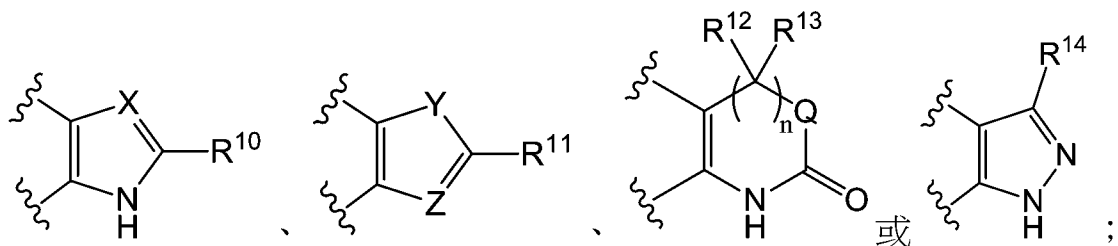
【0015】 本發明係關於一種FGFR抑制劑，其為式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

W為NR⁹、O或CR¹⁷R¹⁸；

環A為：



X為CR¹⁵或N；

Y為NR¹⁶、O或S；

Z為N或CH；

Q不存在、為O、NR^{16a}或CR^{12a}R^{13a}；

n為0或1，其中當n為0時，則Q不會不存在；

R¹為H、NR^AR^B、鹵基及C₁₋₃烷基；

R²及R³各自獨立地選自H、CN、C(O)NR^cR^d及C₁₋₇烷基，其中該C₁₋₇烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、OR^a、CN、NR^cR^d及C(O)NR^cR^d；

或 R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子一起形成3-7員環烷基環或4-7員雜環烷基環，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 及 $NR^cC(O)OR^a$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 CN 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

R^9 為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代；

各 R^{9a} 係獨立地選自 Cy^1 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：
 Cy^1 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自 H 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基及 4-10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代；

各 $\text{R}^{10\text{a}}$ 係獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ；

或 R^{12} 及 R^{13} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員環烷基或 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，其各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及

$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{12a} 及 R^{13a} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、

$\text{OC(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 S(O)R^{b3} 、
 $\text{S(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 及
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 C(O)R^{b3} 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、
 $\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)R}^{\text{b3}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)OR}^{\text{a3}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 S(O)R^{b3} 、 $\text{S(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ ；

R^{16} 及 $\text{R}^{16\text{a}}$ 各自獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 C(O)R^{b4} 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{C(O)OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e4}}\text{)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C(=NR}^{\text{e4}}\text{)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C(O)R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C(O)OR}^{\text{a4}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 S(O)R^{b4} 、 $\text{S(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 C(O)R^{b4} 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、

$C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、
 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、
 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、
 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

R^A 及 R^B 各自獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

Cy^1 、 Cy^2 及 Cy^3 各自獨立地選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基，其各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}

環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、

C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3
 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個
 獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷
 基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷
 基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、
 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3
 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c5} 及 R^{d5} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個

獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

各 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 係獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；

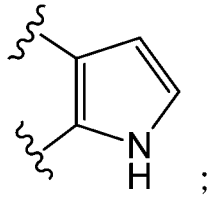
各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二

(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄鹵烷氧基；且

各R^{e6}係獨立地選自H、C₁₋₄烷基及CN；

限制條件為當環A為



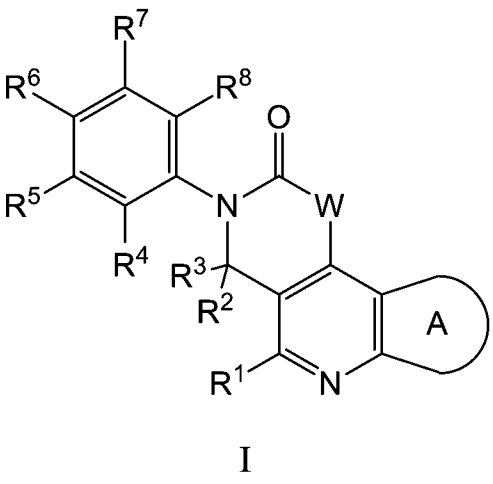
W為NR⁹；

R¹、R²、R³各自為H；且

R⁹為C₁₋₆烷基時；

則R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸中之至少四者不為H。

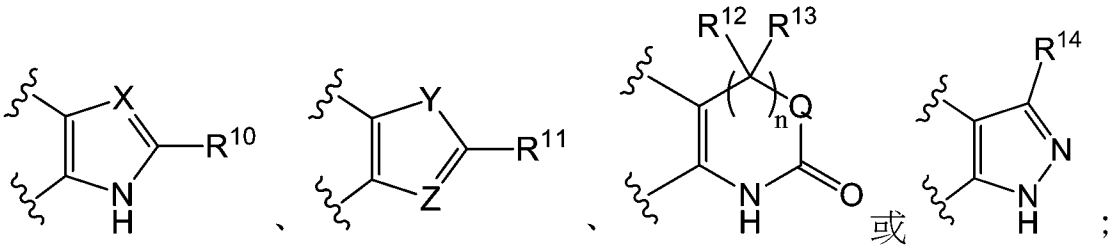
【0016】 在一些實施例中，本發明係關於一種FGFR抑制劑，其為式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

W為NR⁹或O；

環A為：



X為 CR^{15} 或N；

Y為 NR^{16} 、O或S；

Z為N或CH；

Q不存在、為O、 NR^{16a} 或 $\text{CR}^{12a}\text{R}^{13a}$ ；

n為0或1，其中當n為0時，則Q不會不存在；

R^1 為H、 NR^AR^B 、鹵基及 C_{1-3} 烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自H、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 及 C_{1-7} 烷基，其中該 C_{1-7} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 OR^a 、CN、 NR^cR^d 及 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

或 R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子一起形成3-7員環烷基環或4-7員雜環烷基環，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 及 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及3-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個

獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

R^9 為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(3-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(3-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代；

各 R^{9a} 係獨立地選自 Cy^1 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^1 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、

$\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$ 、 $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$ 、 $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$ ；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及3-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代；

各 R^{10a} 係獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：
 Cy^2 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(=\text{NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、

$S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{12} 及 R^{13} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{12a} 及 R^{13a} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、

$C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、
 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、
 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、
 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

R^{16} 及 R^{16a} 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、雜芳基- C_{1-4} 烷基及雜環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(3-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

R^A 及 R^B 各自獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔

基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基或(3-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基及(3-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷胺基、二(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄鹵烷氧基；

Cy¹、Cy²及Cy³各自獨立地選自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基，其各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}及S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基及3-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ；

各 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{d} 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(3-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(3-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c} 及 R^{d} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6}

烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；

或任何 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及 $\text{R}^{\text{d}4}$ 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；

或任何 $\text{R}^{\text{c}5}$ 及 $\text{R}^{\text{d}5}$ 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-7} 環烷基、3-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3
 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

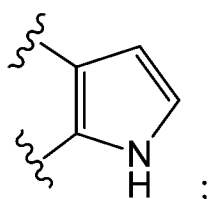
各 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 係獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 CN 、
 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4}
 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經1、2或3
 個獨立地選自以下之取代基取代： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}
 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4}
 鹵烷氧基；

或任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之 N 原子一起形成視情況經1、2或3個
 獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基：
 OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺
 基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；且

各 R^{e6} 係獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基及 CN ；

限制條件為當環 A 為



W為NR⁹；

R¹、R²、R³各自為H；且

R⁹為C₁₋₆烷基時；

則R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸中之至少四者不為H。

【0017】 在一些實施例中：

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{c1}R^{d1}，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；

R⁹為H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基、或(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基，其中該

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{9a}之取代基取代；

各R^{9a}係獨立地選自Cy¹、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}及S(O)₂NR^{c2}R^{d2}，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：Cy¹、鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}及S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R^{12a}、R^{13a}、R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、

$S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代；

各 R^{10a} 係獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：
 Cy^2 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{12} 及 R^{13} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取

代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 C(O)R^{b3} 、 $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 C(O)OR^{a3} 、 OC(O)R^{b3} 、 $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$ 、 $\text{C(=NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 S(O)R^{b3} 、 $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ ；

或 R^{12a} 及 R^{13a} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 C(O)R^{b3} 、 $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 C(O)OR^{a3} 、 OC(O)R^{b3} 、 $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$ 、 $\text{C(=NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 S(O)R^{b3} 、 $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 C(O)R^{b3} 、 $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 C(O)OR^{a3} 、 OC(O)R^{b3} 、 $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$ 、 $\text{C(=NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^{e3})\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 S(O)R^{b3} 、 $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$ ；

R^{16} 及 R^{16a} 各自獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基-

C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

R^A 及 R^B 各自獨立地選自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

Cy^1 、 Cy^2 及 Cy^3 各自獨立地選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基，其各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員

雜芳基、4-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、(5-10員雜芳基)-C₁₋₄烷基及(4-10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}及S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何R^c及R^d連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、4-7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6員雜芳基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}及S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、4-7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}及S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個

獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、

$C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, 其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3
 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

或任何 R^{c5} 及 R^{d5} 連同其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個
 獨立地選自以下之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基： C_{1-6} 烷
 基、 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6 員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷
 基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、
 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, 其中該 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-7} 環烷基、4-7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5-6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3
 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$;

各 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；

各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或任何 R^{c6} 及 R^{d6} 連同其所連接之 N 原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基：OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；且

各 R^{e6} 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 CN。

【0018】 在一些實施例中，W 為 NR^9 或 O。

【0019】 在一些實施例中，W 為 O。

【0020】 在一些實施例中，W 為 NR^9 或 $CR^{17}CR^{18}$

【0021】 在一些實施例中，W 為 $CR^{17}CR^{18}$ 。

【0022】 在一些實施例中，W 為 NR^9 。

【0023】 在一些實施例中， R^9 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10 員雜芳基、4-10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基

各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代。

【0024】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基、或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2或3個 R^{9a} 取代。

【0025】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經 R^{9a} 取代。

【0026】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基或(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代。

【0027】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代。

【0028】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代。

【0029】 在一些實施例中， R^9 為H、視情況經OH取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基。

【0030】 在一些實施例中， R^9 為H、視情況經OH取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基。

【0031】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基。

【0032】 在一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基。

【0033】 在一些實施例中， R^9 為 C_{1-6} 烷基。

【0034】 在一些實施例中， R^9 為甲基。

【0035】 在一些實施例中， R^9 為視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代之苯基。

【0036】 在一些實施例中， R^9 為視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代之5-10員雜芳基。

【0037】 在一些實施例中， R^9 為視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代之吡啶基。

【0038】 在一些實施例中， R^9 為吡啶基。

【0039】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$
 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個
 獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代。

【0040】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10
 員雜芳基、4-10員雜環烷基及CN，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔
 基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況
 經1、2、3、4或5個獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代。

【0041】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
 炔基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代。

【0042】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。

【0043】 在一些實施例中， R^{17} 為H。

【0044】 在一些實施例中， R^{18} 為H。

【0045】 在一些實施例中， R^{17} 與 R^{18} 均為H。

【0046】 在一些實施例中， R^{17} 與 R^{18} 均為 C_{1-6} 烷基。

【0047】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形
 成 C_{3-7} 環烷基。

【0048】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自H、CN、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 及 C_{1-7} 烷基，其中該 C_{1-7} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以

下之取代基取代：鹵基、 OR^a 、 CN 、 NR^cR^d 及 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 。

【0049】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自為 H 。

【0050】 在一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 各自為 H 。

【0051】 在一些實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 及 R^{13} 各自為 H 。

【0052】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自 H 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 CN 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C(=NR}^{e1})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C(=NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 S(O)R^{b1} 、 $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C(=NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{e1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 S(O)R^{b1} 、 $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 。

【0053】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 中之至少一者不為 H 。

【0054】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 中之至少兩者不為 H 。

【0055】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN及 OR^{a1} 。

【0056】 在一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基及甲氧基。

【0057】 在一些實施例中， R^5 與 R^7 均為甲氧基，且 R^4 、 R^6 及 R^8 各自獨立地選自H及鹵基。

【0058】 在一些實施例中， R^4 為鹵基， R^5 為甲氧基， R^6 為H， R^7 為甲氧基且 R^8 為鹵基。

【0059】 在一些實施例中， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【0060】 在一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$
 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10員雜芳基及3-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個
 獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代。

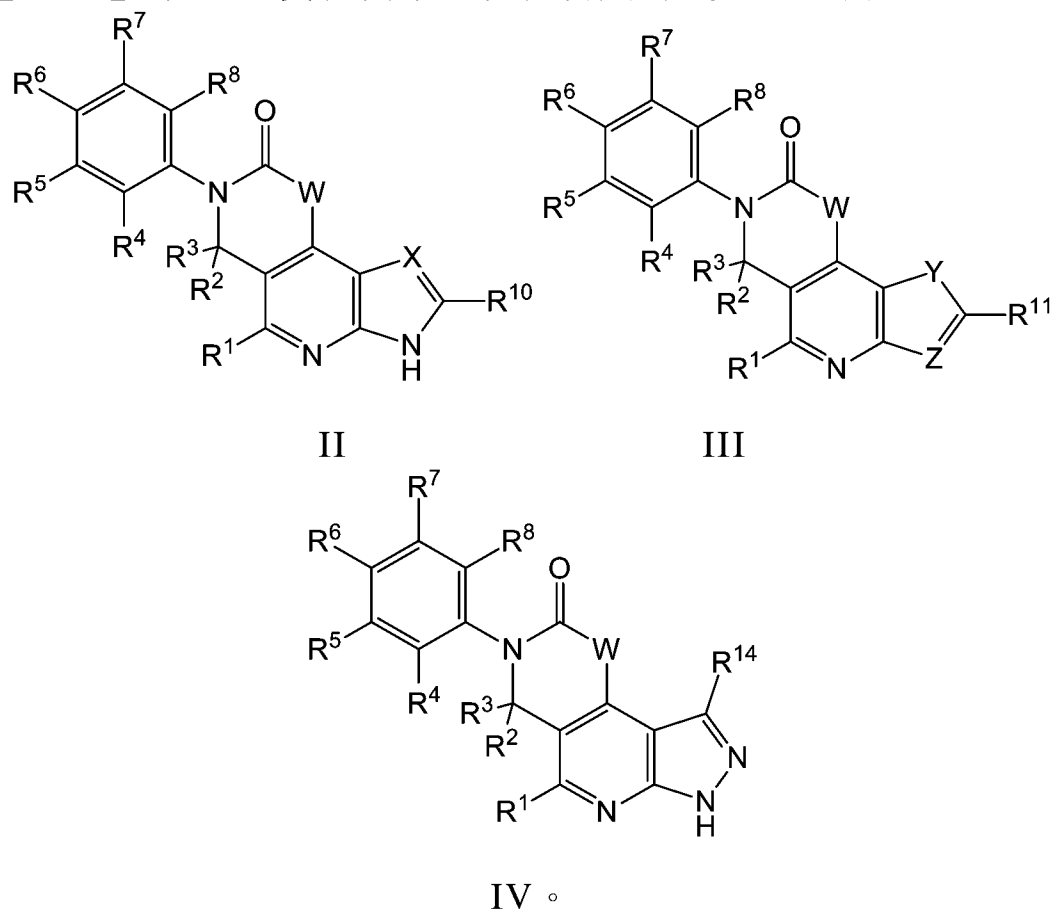
【0061】 在一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10
 員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$
 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個
 獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代。

【0062】 在一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 連同其所連接之碳原子一起形
 成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之3員、4員、5員、6
 員或7員環烷基： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該

C₁₋₆烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、鹵基、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}及S(O)₂NR^{c3}R^{d3}。

【0063】 在一些實施例中，R¹²及R¹³連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基。

【0064】 在一些實施例中，化合物具有式II、III或IV：



【0065】 在一些實施例中，化合物具有式II。

【0066】 在化合物具有式II之一些實施例中，W為NR⁹或CR¹⁷R¹⁸。

【0067】 在化合物具有式II之一些實施例中，W為NR⁹。

【0068】在化合物具有式II之一些實施例中，W為 $\text{CR}^{17}\text{R}^{18}$ 。

【0069】在化合物具有式II之一些實施例中，X為 CR^{15} 。

【0070】在化合物具有式II之一些實施例中，X為CH。

【0071】在一些實施例中， R^{15} 為H或視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5-10員雜芳基。

【0072】在一些實施例中， R^{10} 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 。

【0073】在一些實施例中， R^{10} 為H、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}

$_{10}$ 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 。

【0074】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN或 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及3-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【0075】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN或 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【0076】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、甲基、乙基、苯基、吡啶基、哌啶基、四氫吡啶基、CN或 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該

甲基、乙基、苯基、吡唑基、哌啶基及四氫吡啶基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及視情況經 OR^{a3} 取代之 C_{1-6} 烷基。

【0077】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、苯基、吡唑基、哌啶基、四氫吡啶基、CN或 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該苯基、吡唑基、哌啶基及四氫吡啶基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 及視情況經 OR^{a3} 取代之 C_{1-6} 烷基。

【0078】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡唑基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑基、甲基胺基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基胺基羰基、(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基、(3-羥基吡咯啉-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、環丙基胺基羰基、(3-氰基吡咯啉-1-基)羰基、(3-羥基哌啶-1-基)羰基、四氫-2H-哌喃-4-基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、嗎啉-4-基羰基或(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基。

【0079】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡唑基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑基、甲基胺基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基胺基羰基、(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基、(3-羥基吡咯啉-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、環丙基胺基羰基、(3-氰基吡咯啉-1-基)羰基或(3-羥基哌啶-1-基)羰基。

【0080】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡唑基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑基、甲基胺基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基胺基羰基、

基、(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基、(3-羥基吡咯啉-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、環丙基胺基羰基、(3-氰基吡咯啉-1-基)羰基、(3-羥基哌啶-1-基)羰基、嗎啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯啉基甲基、(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲基、(四氫呋喃-3-基胺基)甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡唑-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-嗎啉-4-基乙基、2-(二乙胺基)乙基、2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基、3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]甲基、2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、(吡啶-3-基氧基)甲基、(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基、(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)甲基、(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基或(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲基。

【0081】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為嗎啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯啉基甲基、(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲基、(四氫呋喃-3-基胺基)甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡唑-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-嗎啉-4-基乙基、2-(二乙胺基)乙基、2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基、3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]甲基或2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基。

【0082】在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為嗎啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)

甲基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯啶基甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡唑-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基或3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]甲基。

【0083】 在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為2-吡啶-2-基乙基、2-嗎啉-4-基乙基、2-(二乙胺基)乙基、2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基、2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基或2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基。

【0084】 在一些實施例中， R^{10} 為視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之 C_{1-6} 烷基： Cy^2 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及視情況經 OR^{a3} 取代之 C_{1-6} 烷基。

【0085】 在一些實施例中， R^{10} 為視情況經4-7員雜環烷基取代之 C_{1-6} 烷基，其中該4-7員雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 及 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 。

【0086】 在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為視情況經4-7員雜環烷基取代之 C_{1-6} 烷基，其中該4-7員雜環烷基係選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基及氮雜環丁烷基，且其中該4-7員雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 及 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 。

【0087】 在一些實施例中， R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7

員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 及 $NR^{c6}R^{d6}$ 。

【0088】 在一些實施例中， Cy^2 係選自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4-7員雜環烷基：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 。

【0089】 在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 為H。

【0090】 在化合物具有式II之一些實施例中， R^{10} 不為H。

【0091】 在化合物具有式II之一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【0092】 在化合物具有式II之一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地

選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基及CN，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10a}之取代基取代。

【0093】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁷及R¹⁸各自獨立地選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10a}之取代基取代。

【0094】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁷與R¹⁸均為C₁₋₆烷基。

【0095】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁷與R¹⁸均為甲基。

【0096】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁷及R¹⁸各自獨立地選自H及鹵基。

【0097】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁷為H。

【0098】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁸為H。

【0099】在化合物具有式II之一些實施例中，R¹⁷與R¹⁸均為H。

【0100】在一些實施例中，R¹⁷及R¹⁸連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 。

【0101】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員環烷基。

【0102】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成環丁基或環戊基。

【0103】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及

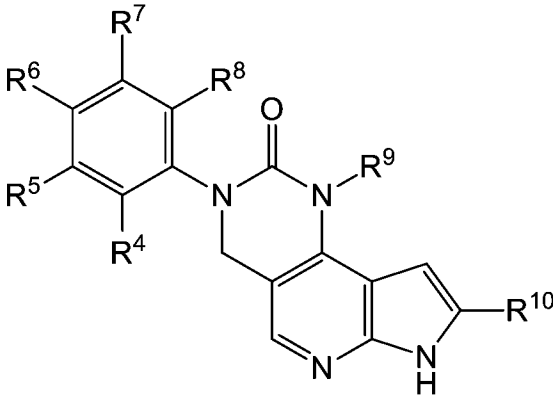


【0104】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基。

【0105】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基。

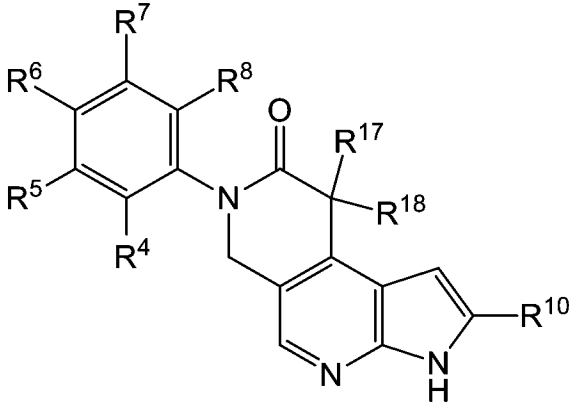
【0106】 在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫吡喃環或N-甲基吡啶環。

【0107】 在一些實施例中，化合物具有式IIa：



IIa。

【0108】 在一些實施例中，化合物具有式IIb：



IIb。

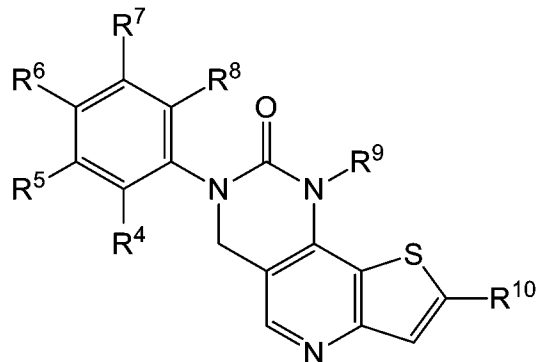
【0109】 在一些實施例中，化合物具有式III。

【0110】 在化合物具有式III之一些實施例中，Z為CH。

【0111】 在化合物具有式III之一些實施例中，Y為S。

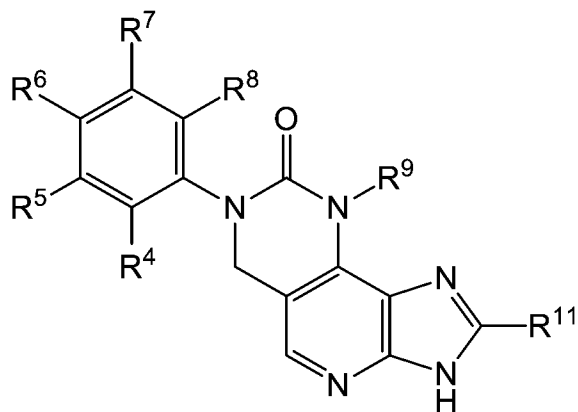
【0112】 在化合物具有式III之一些實施例中，R¹¹為H。

【0113】 在一些實施例中，化合物具有式IIIa：



IIIa。

【0114】 在一些實施例中，化合物具有式IIIb：



IIIb。

【0115】 在一些實施例中，化合物具有式IV。

【0116】 在一些實施例中，R¹⁴係選自H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基及CN，其中該C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R^{10a}之取代基取代。

【0117】 在化合物具有式IV之一些實施例中，R¹⁴為H、C₁₋₆烷基、3-10員雜環烷基或CN，其中該C₁₋₆烷基及3-10員雜環烷基各自視情況經

1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【0118】 在化合物具有式IV之一些實施例中， R^{14} 為H、 C_{1-6} 烷基、4-10員雜環烷基或CN，其中該 C_{1-6} 烷基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【0119】 在化合物具有式IV之一些實施例中， R^{14} 為H、甲基、1-甲基哌啶基、CN、氰基甲基或2-羥乙基。

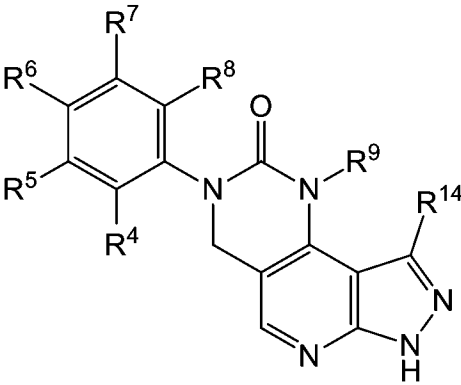
【0120】 在化合物具有式IV之一些實施例中， R^{14} 為H。

【0121】 在化合物具有式IV之一些實施例中， R^{14} 為視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代之苯基。

【0122】 在一些實施例中， R^{14} 為視情況經 R^{10a} 取代之苯基。

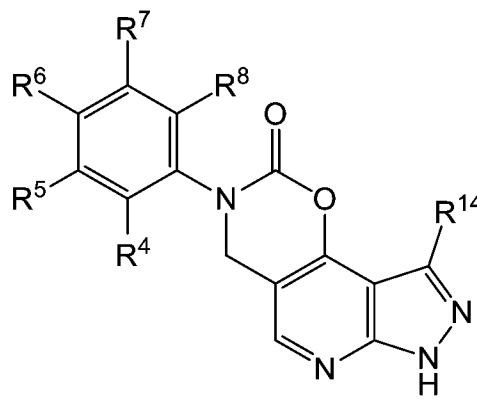
【0123】 在一些實施例中， R^{14} 為(4-乙基哌嗪-1-基)苯基。

【0124】 在一些實施例中，化合物具有式IVa：



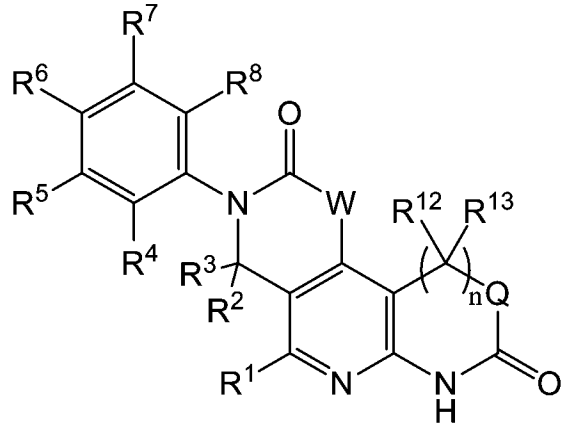
IVa。

【0125】 在一些實施例中，化合物具有式IVb：



Ivb。

【0126】 在一些實施例中，化合物具有式V：



V。

【0127】 在化合物具有式V之一些實施例中，W為NR⁹。

【0128】 在化合物具有式V之一些實施例中，R⁹為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基或C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自R^{9a}之取代基取代。

【0129】 在化合物具有式V之一些實施例中，R⁹為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基或C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基。

【0130】 在化合物具有式V之一些實施例中，R⁹為視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{9a}之取代基取代之C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基。

【0131】 在化合物具有式V之一些實施例中，R⁹為視情況經1、2或3

個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代之苯甲基。

【0132】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為視情況經1、2或3個獨立地選自 R^{9a} 之取代基取代之苯基。

【0133】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基或 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基。

【0134】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為 C_{3-10} 環烷基。

【0135】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為環丁基。

【0136】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為 C_{1-6} 烷基。

【0137】 在一些實施例中， R^9 為甲基、乙基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、3-氟苯基甲基或4-氯-2-氟苯基。

【0138】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為甲基、乙基、環丙基或環丙基甲基。

【0139】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^9 為甲基。

【0140】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自H、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 及 C_{1-7} 烷基，其中該 C_{1-7} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 OR^a 、CN、 NR^cR^d 及 $C(O)NR^cR^d$ 。

【0141】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^2 及 R^3 各自為H。

【0142】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^2 及 R^3 各自為H。

【0143】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 各自為H。

【0144】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN及 OR^{a1} 。

【0145】在化合物具有式V之一些實施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基及甲氧基。

【0146】在化合物具有式V之一些實施例中， R^5 與 R^7 均為甲氧基，且 R^4 、 R^6 及 R^8 各自獨立地選自H及鹵基。

【0147】在化合物具有式V之一些實施例中， R^4 為鹵基， R^5 為甲氧基， R^6 為H、 R^7 為甲氧基且 R^8 為鹵基。

【0148】在化合物具有式V之一些實施例中，Q不存在。

【0149】在化合物具有式V之一些實施例中，Q為O、 NR^{16a} 或 $CR^{12a}R^{13a}$ 。

【0150】在化合物具有式V之一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及3-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以 R^{10a} 之取代基取代。

【0151】在化合物具有式V之一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、

$\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C(O)OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{OC(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)OR}^{\text{a}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個
 獨立地選自 $\text{R}^{10\text{a}}$ 之取代基取代。

【0152】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 連同其所連
 接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員
 或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取
 代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C(O)R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{C(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C(O)OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情
 況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、
 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C(O)OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{OC(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(O)OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C(=NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S(O)R}^{\text{b}3}$ 、
 $\text{S(O)NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 。

【0153】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 連同其所連

接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基。

【0154】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^{12} 及 R^{13} 各自為H。

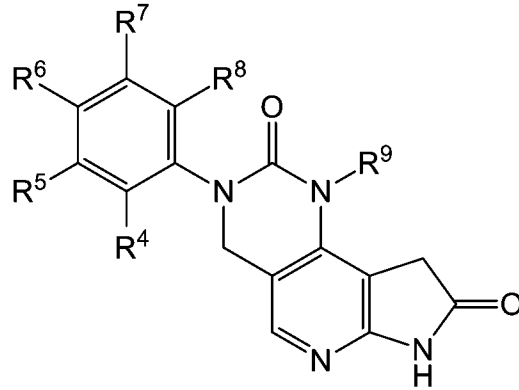
【0155】 在化合物具有式V之一些實施例中， R^2 、 R^3 、 R^{12} 及 R^{13} 各自為H。

【0156】 在化合物具有式V之一些實施例中，n為1。

【0157】 在化合物具有式V之一些實施例中，n為1且Q不存在。

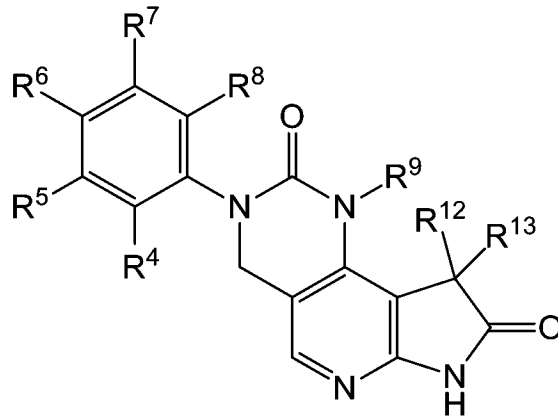
【0158】 在化合物具有式V之一些實施例中，n為0。

【0159】 在一些實施例中，化合物具有式Va：



Va。

【0160】 在一些實施例中，化合物具有式Vb：



Vb。

【0161】 進一步瞭解到，在單獨實施例之上下文中為清楚起見所描述之本發明的某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反地，在單一實

施例之上下文中為簡便起見所描述之本發明的各種特徵亦可單獨提供或以任何適合之子組合來提供。

【0162】 在本說明書之各個位置，本發明化合物之取代基係以群或以範圍揭示。本發明尤其旨在包括此等群及範圍之成員的每一個及所有個別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基」尤其旨在個別地揭示甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及C₆烷基。

【0163】 在本說明書之各個位置描述各種芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基環。除非另有說明，否則此等環可在原子價所允許之任何環成員處連接至分子之其餘部分。舉例而言，術語「吡啶環」可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基環。

【0164】 術語「n員」(其中n為整數)通常描述成環原子數目為n之部分中的成環原子之數目。舉例而言，哌啶基為6員雜環烷基環之實例，吡啶基為5員雜芳基環之實例，吡啶基為6員雜芳基環之實例，且1,2,3,4-四氫-萘為10員環烷基之實例。

【0165】 對於變數出現多於一次之本發明化合物，各變數可為獨立地選自定義變數之群的不同部分。舉例而言，當結構經描述為具有兩個同時存在於同一化合物上之R基團時，該兩個R基團可表示獨立地選自為R定義之群的不同部分。

【0166】 如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。

【0167】 如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子經非氫基團置換。應瞭解，在既定原子處之取代受限於原子價。

【0168】 如本文所用，與化學基團組合採用之術語「C_{i-j}」(其中i及

j為整數)指示用i-j定義範圍之化學基團中碳原子之數目範圍。舉例而言，C₁₋₆烷基係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。

【0169】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷基」係指可為直鏈或支鏈之飽和烴基。在一些實施例中，烷基含有1至7、1至6、1至4，或1至3個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於諸如以下之化學基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基及其類似基團。在一些實施例中，烷基為甲基、乙基或丙基。

【0170】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。在一些實施例中，烯基部分含有2至6個或2至4個碳原子。示範性烯基包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0171】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵之烷基。示範性炔基包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有2至6個或2至4個碳原子。

【0172】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。在一些實施例中，鹵基為F或Cl。

【0173】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「鹵烷基」係指具有至多全配價之鹵素原子取代基(可相同或不同)之烷基。在一些實施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。示範性鹵烷基包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅及其類似基團。

【0174】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷基」係指式-O-烷基之基團。示範性烷基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。

【0175】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「鹵烷基」係指式-O-(鹵烷基)之基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。示範性鹵烷基為-OCF₃。

【0176】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「胺基」係指NH₂。

【0177】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷胺基」係指式-NH(烷基)之基團。在一些實施例中，烷胺基具有1至6個或1至4個碳原子。示範性烷胺基包括甲胺基、乙胺基、丙胺基(例如正丙胺基及異丙胺基)及其類似基團。

【0178】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「二烷胺基」係指式-N(烷基)₂之基團。示範性二烷胺基包括二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基(例如二(正丙基)胺基及二(異丙基)胺基)及其類似基團。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6個或1至4個碳原子。

【0179】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷硫基」係指式-S-烷基之基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個或1至4個碳原子。

【0180】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「環烷基」係指非芳族環烴，包括環化烷基及烯基。環烷基可包括單環或多環(例如具有2、3或4個稠環、橋環或螺環)環系統。環烷基定義亦包括具有

一或多個芳環(例如芳基或雜芳基環)稠合至環烷基環(亦即與其具有共同鍵)之部分，例如環戊烷、環己烯、環己烷及其類似物之苯并衍生物，或環戊烷或環己烷之吡啶并衍生物。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基取代。環烷基亦包括亞環烷基。術語「環烷基」亦包括橋頭環烷基(例如含有至少一個橋頭碳之非芳族環烴部分，諸如金剛烷-1-基)及螺環烷基(例如含有至少兩個在單個碳原子處稠合之環的非芳族烴部分，諸如螺[2.5]辛烷及其類似物)。在一些實施例中，環烷基具有3至10個環成員，或3至7個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。在一些實施例中，環烷基為單環。在一些實施例中，環烷基為C₃₋₇單環環烷基。示範性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒾烷基、降薈烷基、四氫萘基、八氫萘基、二氫茚基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0181】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「環烷基烷基」係指式環烷基-烷基-之基團。在一些實施例中，烷基部分具有1至4個、1至3個、1至2個，或1個碳原子。在一些實施例中，烷基部分為亞甲基。在一些實施例中，環烷基部分具有3至10個環成員或3至7個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。在一些實施例中，環烷基部分為單環的。在一些實施例中，環烷基部分為C₃₋₇單環環烷基。

【0182】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基或伸炔基作為環結構之部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員。雜環烷基可包括單環或多環(例如具有2、3或4個稠環、橋環或螺

環)環系統。在一些實施例中，雜環烷基為具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或雙環基團。雜環烷基定義亦包括具有一或多個芳環(例如芳基或雜芳基環)稠合至非芳族雜環烷基環(亦即與其具有共同鍵)之部分，例如1,2,3,4-四氫-喹啉及其類似物。雜環烷基亦可包括橋頭雜環烷基(例如含有至少一個橋頭原子之雜環烷基部分，諸如氮雜金剛烷-1-基及其類似基團)及螺雜環烷基(例如含有至少兩個在單個原子處稠合之環的雜環烷基部分，諸如[1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-N-基]及其類似基團)。在一些實施例中，雜環烷基具有3至10個成環原子、4至10個成環原子，或約3至8個成環原子。在一些實施例中，雜環烷基具有2至20個碳原子、2至15個碳原子、2至10個碳原子，或約2至8個碳原子。在一些實施例中，雜環烷基具有1至5雜原子、1至4個雜原子、1至3個雜原子，或1至2個雜原子。雜環烷基之環中之碳原子或雜原子可氧化形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鍵)或氮原子可經四級銨化。在一些實施例中，雜環烷基部分為C₂₋₇單環雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為嗎啉環、吡咯烷環、哌嗪環、哌啶環、四氫哌喃環、四氫吡啶、氮雜環丁烷環或四氫呋喃環。

【0183】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「雜環烷基烷基」係指式雜環烷基-烷基之基團。在一些實施例中，烷基部分具有1至4個、1至3個、1至2個，或1個碳原子。在一些實施例中，烷基部分為亞甲基。在一些實施例中，雜環烷基部分具有3至10個環成員、4至10個環成員，或3至7個環成員。在一些實施例中，雜環烷基為單環或雙環。在一些實施例中，雜環烷基部分為單環。在一些實施例中，雜環烷基部分為C₂₋₇單環雜環烷基。

【0184】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「芳基」係指單環或多環(例如具有2個稠環)芳烴部分，諸如但不限於苯基、1-萘基、2-萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有6至10個碳原子或6個碳原子。在一些實施例中，芳基為單環或雙環基團。在一些實施例中，芳基為苯基或萘基。

【0185】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「芳基烷基」係指式芳基-烷基-之基團。在一些實施例中，烷基部分具有1至4個、1至3個、1至2個，或1個碳原子。在一些實施例中，烷基部分為亞甲基。在一些實施例中，芳基部分為苯基。在一些實施例中，芳基為單環或雙環基團。在一些實施例中，芳基烷基為苯甲基。

【0186】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「雜芳基」係指具有一或多個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員之單環或多環(例如具有2或3個稠環)芳烴部分。在一些實施例中，雜芳基為具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或雙環基團。示範性雜芳基包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噻吩基、異噻吩基、苯并異噻吩基、咪唑并[1,2-b]噻吩基或其類似基團。雜芳基之環中之碳原子或雜原子可氧化形成羰基、N-氧化物或磺基(或其他氧化鍵)或氮原子可經四級銨化，限制條件為保持環之芳族性質。在一些實施例中，雜芳基具有3至10個碳原子、3至8個碳原子、3至5個碳原子、1至5個碳原子，或5至10個碳原子。在一些實施例

中，雜芳基含有3至14個、4至12個、4至8個、9至10個，或5至6個成環原子。在一些實施例中，雜芳基具有1至4個、1至3個，或1至2個雜原子。

【0187】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「雜芳基烷基」係指式雜芳基-烷基-之基團。在一些實施例中，烷基部分具有1至4個、1至3個、1至2個，或1個碳原子。在一些實施例中，烷基部分為亞甲基。在一些實施例中，雜芳基部分為具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或雙環基團。在一些實施例中，雜芳基部分具有5至10個碳原子。

【0188】 本文所述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指示，否則預期所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有經不對稱取代之碳原子的本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。此項技術中已知自非光學活性起始材料製備光學活性形式之方法，諸如藉由外消旋混合物之拆分或立體選擇性合成。烯烴、C=N雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定異構體均涵蓋於本發明中。描述了本發明化合物之順式及反式幾何異構體且其可分離成異構體混合物或經分離之異構體形式。

【0189】 拆分化合物之外消旋混合物可藉由此項技術中已知之眾多方法中的任一者來進行。一種示範性方法包括使用對掌性拆分酸進行分步再結晶，該對掌性拆分酸為一種光學活性成鹽有機酸。適用於分步再結晶方法之拆分劑為例如光學活性酸，諸如D及L形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸。其他適用於分步結晶方法之拆分劑包括立體異構純形式之甲基苯甲胺(例如S及R形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼、麻

黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。拆分外消旋混合物亦可藉由在裝填有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來進行。熟習此項技術者可確定適合之溶離溶劑組合物。

【0190】 本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係由單鍵與相鄰雙鍵交換連同伴隨之質子遷移來產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構體，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示範性質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對、及環形式，其中質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置，例如1H-咪唑及3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及4H-1,2,4-三唑、1H-異吡啶及2H-異吡啶，及1H-吡唑及2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡或藉由適當取代在空間上鎖定為一種形式。

【0191】 本發明化合物亦包括在中間物或最終化合物中存在之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之彼等原子。舉例而言，氫同位素包括氘及氚。

【0192】 如本文所用之術語「化合物」意謂包括所描繪結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。

【0193】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可連同諸如水及溶劑(例如呈水合物及溶劑合物形式)之其他物質一起發現或可經分離。

【0194】 在一些實施例中，本發明之化合物或其鹽係經實質分離。「實質上分離」意謂化合物至少部分地或實質上與其形成或偵測之環境分離。部分分離可包括(例如)本發明化合物經增濃之組合物。實質分離可包括含有至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重

量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約97重量%或至少約99重量%本發明化合物或其鹽之組合物。用於分離化合物及其鹽之方法為此項技術中之例程序。

【0195】片語「醫藥學上可接受」在本文中係用以指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物組織相接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理的益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0196】本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由將現存酸或鹼部分轉化為其鹽形式來改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基之礦物酸或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括母體化合物之例如自無毒無機酸或有機酸形成之無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之遊離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸在水中或有機溶劑中或該兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水介質較佳。適合鹽之清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418頁及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), 其各自以全文引用的方式併入本文中。

合成

【0197】本發明化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術來製備

且可根據眾多可能合成路徑中之任一者來合成。

【0198】 用於製備本發明化合物之反應可在適合溶劑中進行，該等適合溶劑可由熟習有機合成技術者輕易選擇。適合溶劑可與起始材料(反應物)、中間物或產物在進行反應之溫度，例如可介於溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度之範圍內的溫度下實質上不具反應性。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適用於特定反應步驟之溶劑可由熟習此項技術者選擇。

【0199】 製備本發明化合物可涉及各種化學基團之保護及脫除保護。保護及脫除保護之需要，及適當保護基之選擇可由熟習此項技術者輕易確定。保護基之化學可見於例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999), 該文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0200】 反應可根據此項技術已知之任何適合方法來監測。舉例而言，產物形成可藉由以下監測：光譜手段，諸如核磁共振光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度測定法(例如UV-可見光)或質譜，或層析，諸如高效液相層析(HPLC)或薄層層析法。

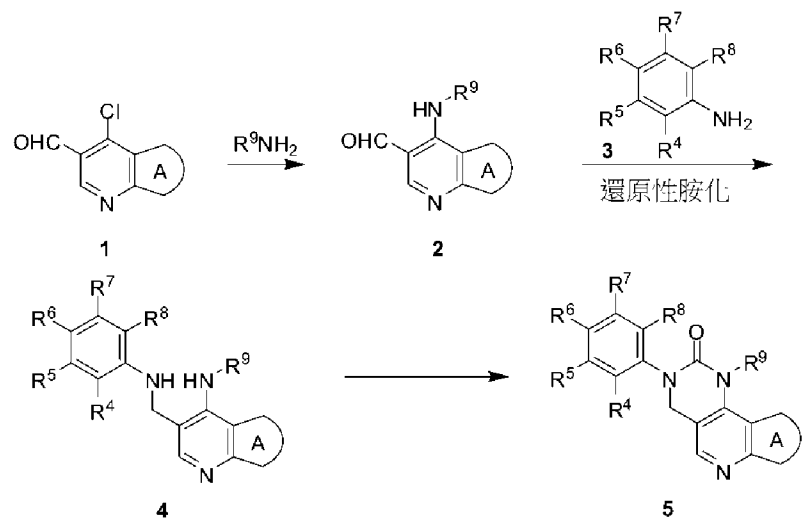
【0201】 如本文使用之表述「環境溫度」、「室溫(room temperature)」及「室溫(r.t.)」係在此項技術中被瞭解，且一般係指大約為進行反應之室的溫度(例如約 20°C 至約 30°C 之溫度)之溫度，例如反應溫度。

【0202】 本發明化合物可根據文獻中已知之眾多製備途徑來製備。下文流程中提供用於製備本發明化合物之示範性合成方法。

【0203】 一系列式5脈衍生物可藉由**流程1**中概述之方法製備。化合

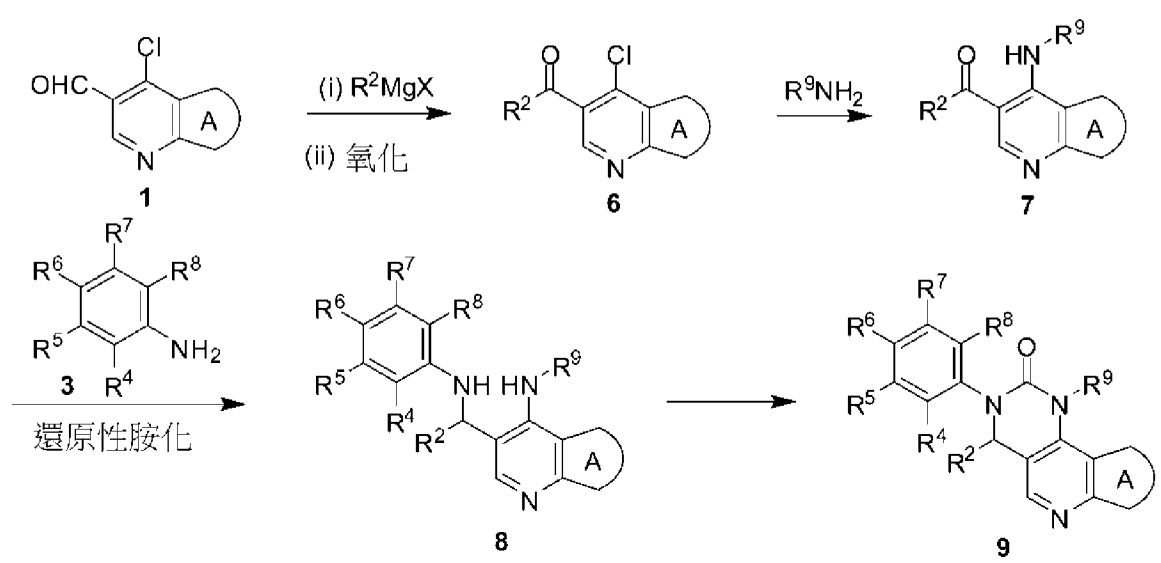
物**2**可藉由用醛**1**處理適合胺 R^9NH_2 來製備；接著用苯胺**3**進行還原性胺化以提供二胺基化合物**4**。用三光氣或等效物(包括但不限於羰基二咪唑(CDI)、光氣、雙光氣等)使二胺基化合物**4**環化可得到式**5**脲衍生物。

流程1



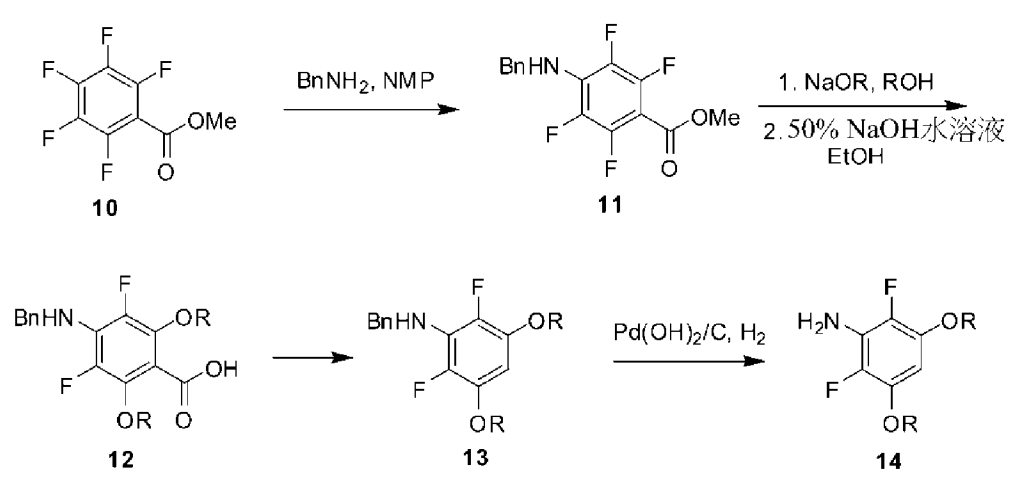
【0204】 類似地，一系列式**9**脲衍生物可藉由**流程2**中概述之方法製備。酮**6**可藉由醛**1**與適當格林納試劑(Grignard reagent) R^2MgX 或烷基鋰 R^2Li 反應，接著進行氧化來獲得。酮**6**轉化為相應胺基酮**7**可藉由用適當胺 R^9NH_2 置換氯來達成。二胺基衍生物**8**可藉由使用適合還原劑(諸如但不限於氰基硼氫化鈉或硼氫化鈉)用苯胺**3**使酮**7**還原性胺化來獲得。用三光氣或羰基二咪唑(CDI)、光氣、雙光氣等使二胺基化合物**8**環化可得到式**9**脲衍生物。

流程2



【0205】一系列苯胺衍生物**14**可根據**流程3**中概述之程序製備。用苯甲胺($BnNH_2$)置換化合物**10**中之氟提供苯胺**11**，其可藉由與適合烷醇鈉($NaOR$ ，其中R為例如甲基、烷基或 R^{a1})反應轉化為雙醚，接著皂化以提供酸**12**。化合物**13**可藉由去除苯甲酸**12**之羧基來獲得，接著氫化移除保護基以得到苯胺**14**。

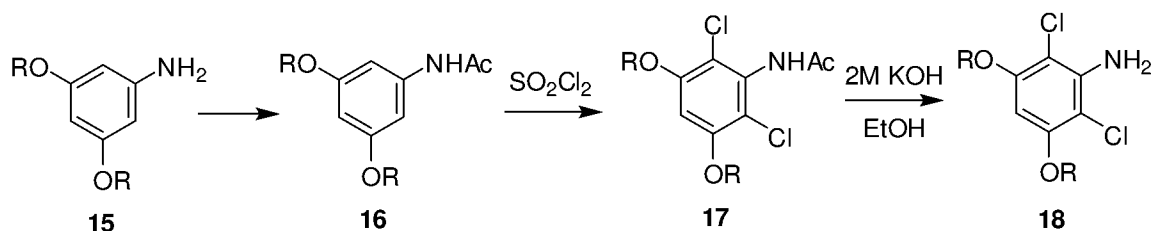
流程3



【0206】一系列苯胺衍生物**18**可根據**流程4**中概述之程序製備。化合物**16**可藉由在低溫下用乙酸酐或乙醯氯處理苯胺**15** (其中R = 甲基或烷基)來獲得。用硫醯氯處理化合物**16**可得到化合物**17**，其接著可藉由在鹼

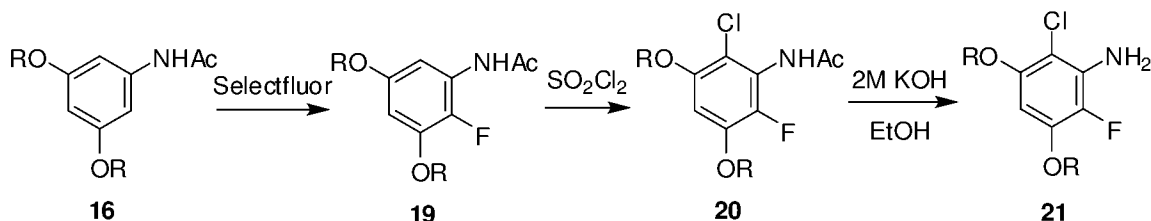
性條件下移除乙醯基轉化為苯胺衍生物**18**。

流程4



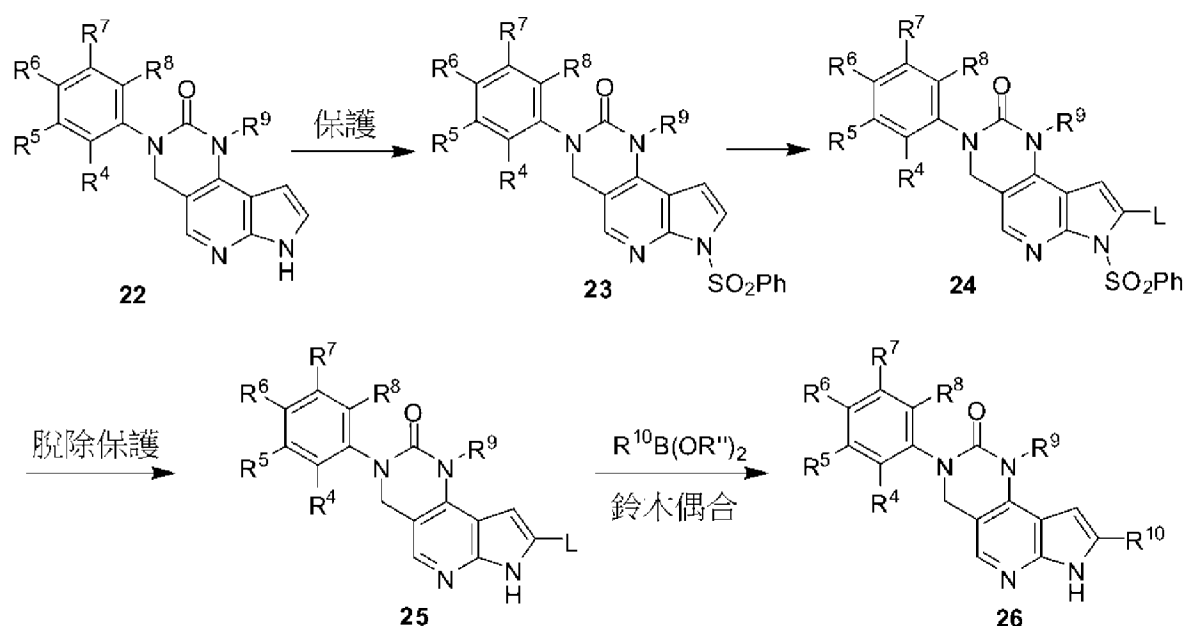
【0207】一系列苯胺衍生物**21**可根據**流程5**中概述之程序製備。用 Selectfluor®處理化合物**16**可提供所需單氟化物**19**，其可接著藉由用硫醯氯處理來轉化為化合物**20**。**20**之乙醯基可在鹼性條件下移除以得到苯胺衍生物**21**。

流程5



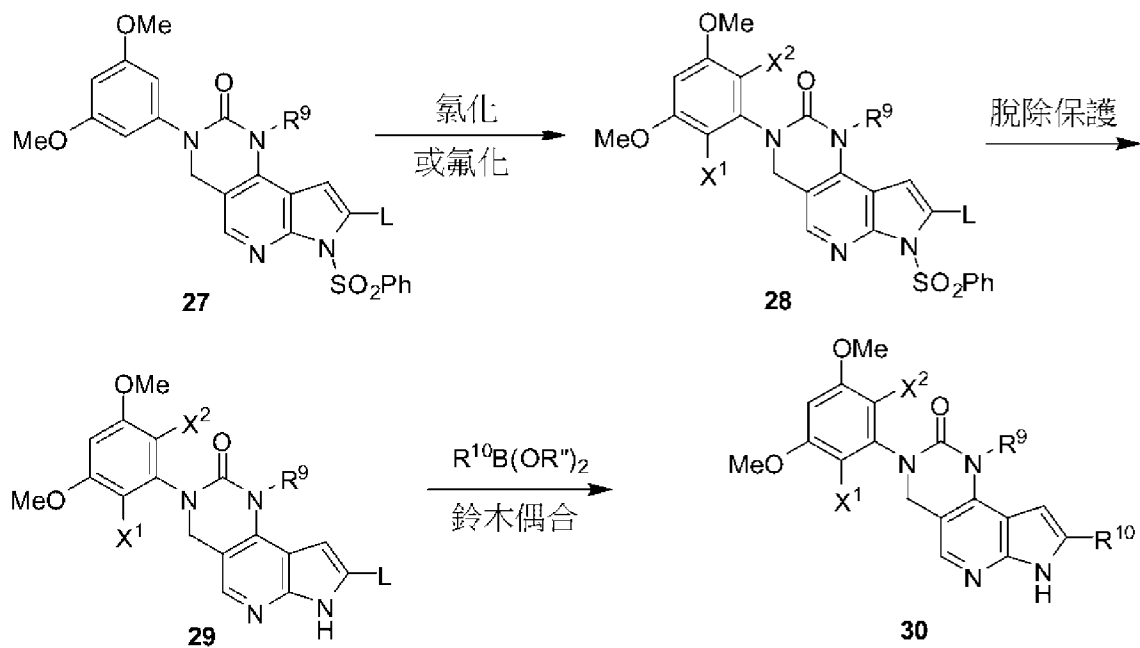
【0208】一系列1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲衍生物**26**可根據**流程6**中概述之程序製備。在鹼性條件下用適合保護試劑(諸如PhSO₂Cl)保護可根據**流程1**中所述之程序製備之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲**22**可得到相應經保護之脲**23**。脲鹵化物**24** (L = 鹵基)可藉由以下製備：用強鹼(諸如但不限於LDA、LiHMDS、NaHMDS或丁基鋰)於惰性溶劑(諸如THF、乙醚或HMPA)中在低溫下處理脲**23**以提供金屬化中間物，接著用鹵素試劑(諸如碘、溴、1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷、NBS或NIS)處理。脫除脲鹵化物**24**之保護可得到相應脫除保護之產物**25**，其可藉由用適當硼酸或酯R¹⁰B(OR'')₂ (R'' = H或烷基)進行鈴木偶合(Suzuki coupling)進一步轉化為所需脲衍生物**26**。

流程6



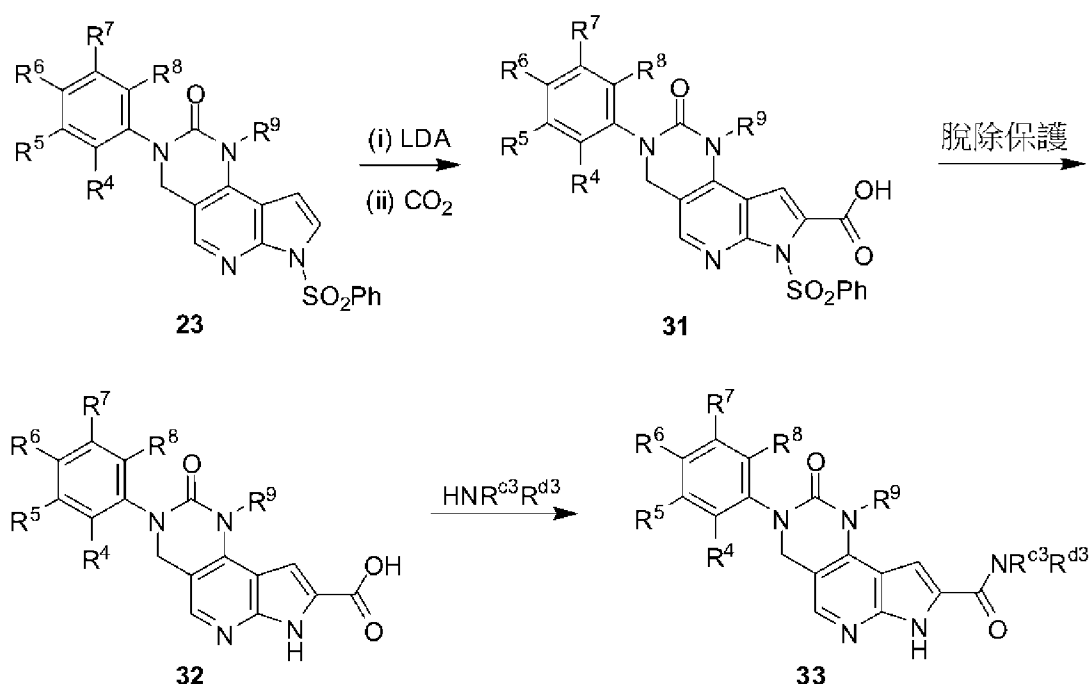
【0209】 或者，一系列1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲衍生物**30**可根據流程7中概述之程序製備。化合物**27**可使用與流程6中所述之程序製備。用硫醯氯使化合物**27**氯化可得到二氯化物**28** ($\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{Cl}$)。用Selectfluor®處理化合物**27**可得到氟取代之化合物**28** ($\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{F}$)。可移除化合物**28**之保護基，接著如上所述用適當硼酸或酯 $\text{R}^{10}\text{B}(\text{OR}'')_2$ ($\text{R}'' = \text{H}$ 或烷基)使化合物**29**進行鈴木偶合以提供1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲衍生物**30**。

流程7



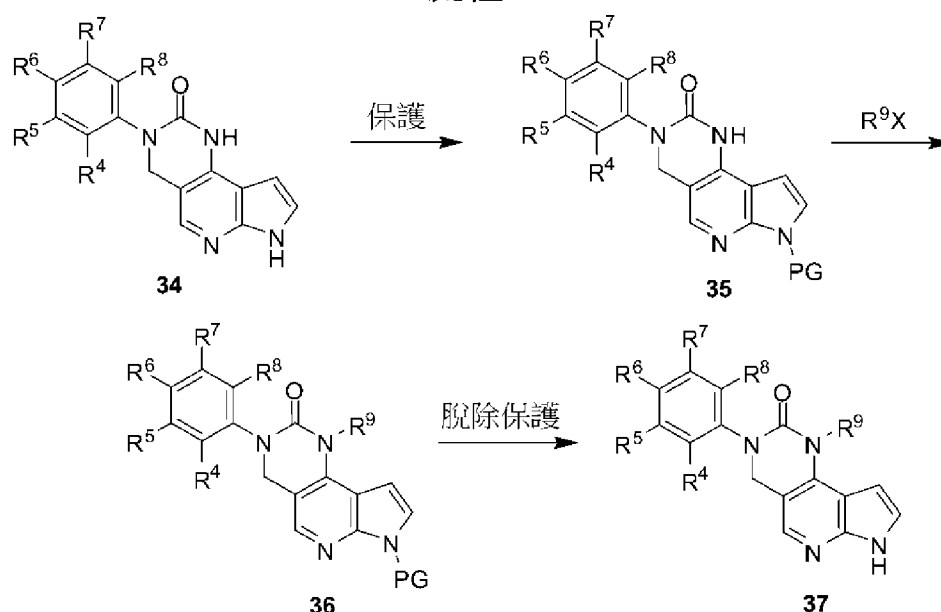
【0210】一系列醯胺衍生物**33**可根據**流程8**中概述之方法製備。羧酸**31**可藉由以下獲得：用強鹼(諸如但不限於LDA、LiHMDS、NaHMDS或丁基鋰)於惰性溶劑(諸如THF、乙醚或HMPA)中在低溫下處理經保護之脲**23**，接著將乾冰添加至反應混合物中。脫除羧酸**31**之保護得到相應酸**32**，其可藉由在適合醯胺偶合試劑(諸如但不限於HATU、HBTU、BOP、EDCI/HOBT、EDCI/HOAT或CDI)存在下與適當胺(例如NHR^{c3}R^{d3})偶合來轉化為醯胺**33**。或者，醯胺**33**可藉由以下獲得：藉由用乙二醯氯或亞硫醯氯處理使酸**32**轉化為相應氯化物，接著與適當胺反應。

流程8



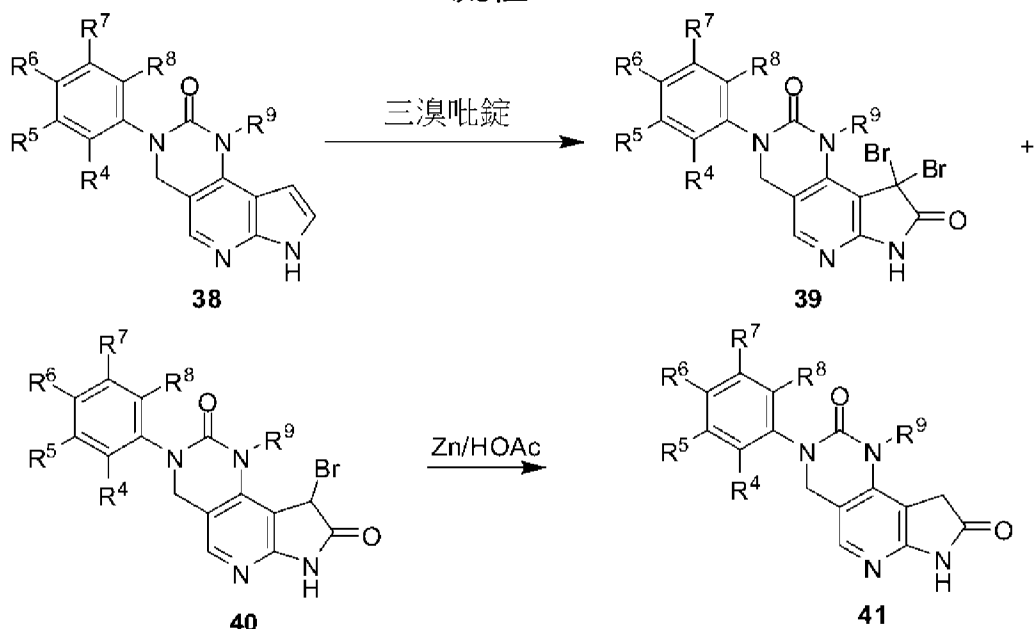
【0211】一系列脲衍生物**37**可根據**流程9**中概述之程序製備。保護1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲**34**可藉由在鹼性條件下與適合保護試劑(PG)反應得到脲**35**來達成。在鹼性條件下用烷基鹵化物(例如 R^9 -鹵化物)使脲**35**烷基化可得到相應經取代之脲**36**，接著在此項技術中之標準條件下移除保護基PG以提供最終化合物**37**。

流程9



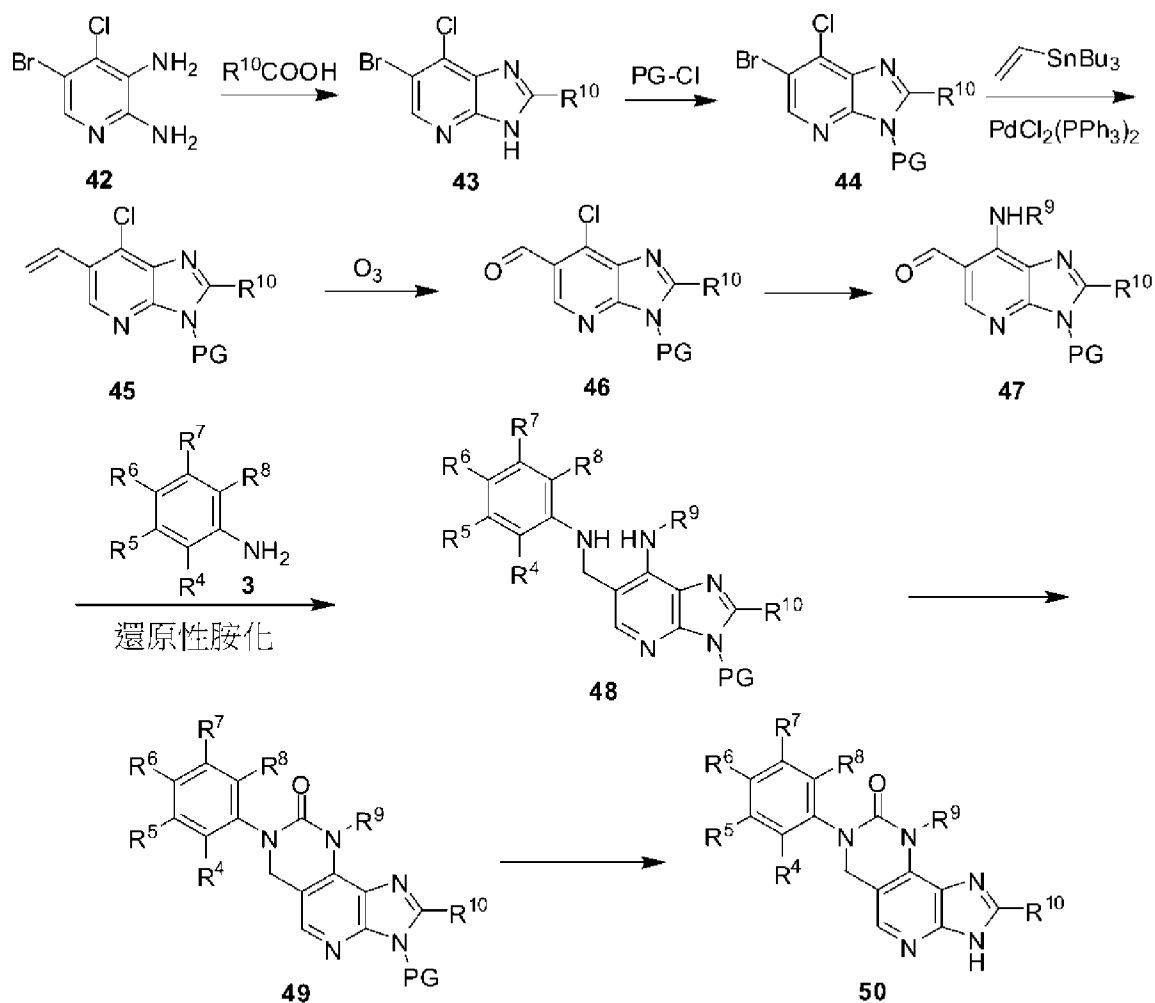
【0212】一系列脲衍生物**41**可根據**流程10**中概述之程序製備。脲**38**可用三溴吡錠或溴處理以分別得到二溴及/或一溴中間物**39**及**40**，接著可使其經受Zn/乙酸介導性還原以得到脲衍生物**41**。

流程10



【0213】一系列3H-咪唑并[4,5-b]吡啶脲衍生物**50**可根據**流程11**中概述之程序製備。吡啶基二胺**42** (CAS # 1131604-99-3)與適當酸R¹⁰COOH在酸性條件(諸如H₃PO₄或多磷酸(PPA))下在高溫下縮合可得到3H-咪唑并[4,5-b]吡啶**43**。化合物**43**之遊離NH官能基可藉由在鹼性條件下用PG-Cl (諸如但不限於MeOCH₂Cl或SEMCl)處理來得到保護。化合物**44**與三丁基(乙基)錫烷之鈀催化偶合可得到化合物**45**，其可接著經受臭氧分解以得到相應醛**46**。化合物**46**中之氯可用適當胺R⁹NH₂置換以得到相應胺基醛**47**。二胺基衍生物**48**可藉由以下獲得：使用適合還原劑(諸如但不限於氰基硼氫化鈉或硼氫化鈉)用苯胺**3**使胺基醛**47**還原性胺化。用三光氣使二胺基化合物**48**環化可得到脲衍生物**49**。移除**49**中之保護基PG可得到脲衍生物**50**。

流程11

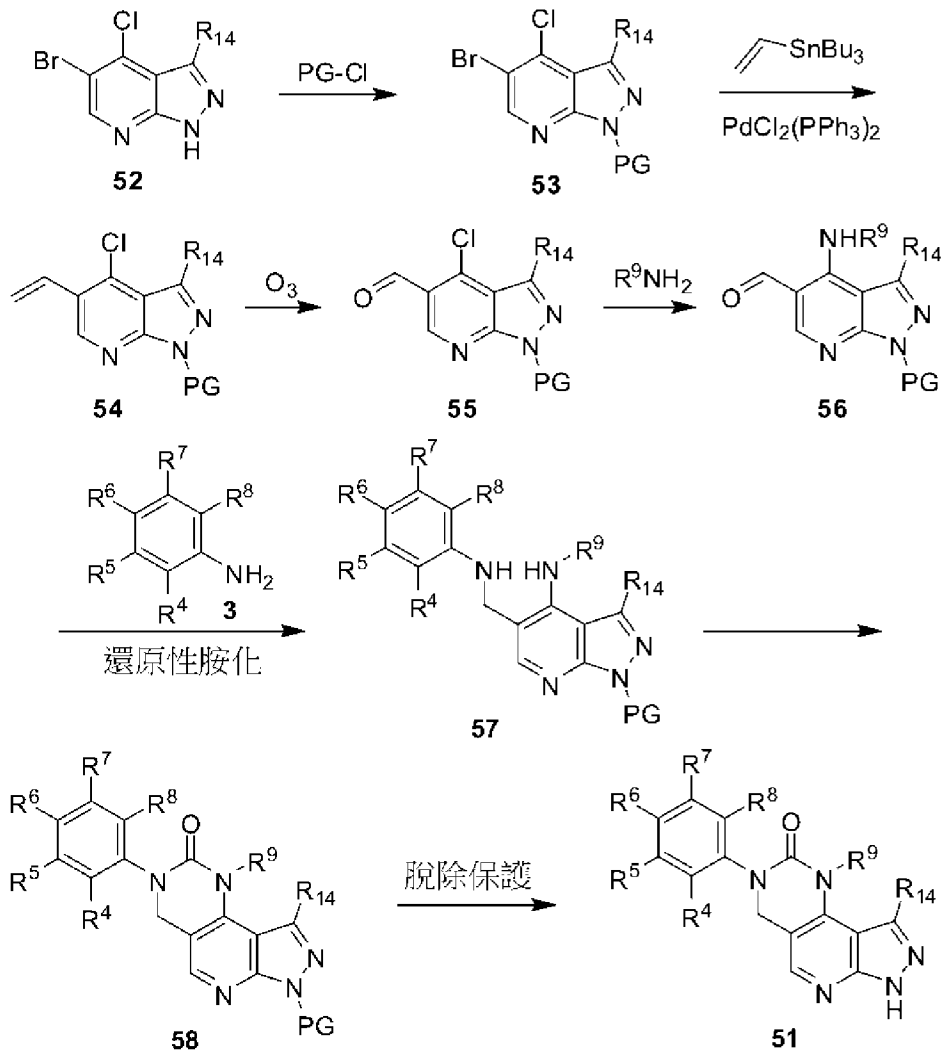


【0214】一系列脲衍生物**51**可根據**流程12**中概述之程序製備。化合物**52** ($R^{14} = H$ ，CAS #1034769-88-4)之遊離NH官能基可由適合保護基保護以得到經保護之產物**53**。化合物**53**與三丁基(乙烯基)錫烷之鈀催化偶合可得到化合物**54**，其可接著經受臭氧分解以得到相應醛**55**。**55**之氯基可用適當胺 R^9NH_2 置換以得到相應胺基醛**56**。二胺基衍生物**57**可藉由以下獲得：使用適合還原劑(諸如但不限於氰基硼氫化鈉或硼氫化鈉)用苯胺**3**使胺基醛**56**還原性胺化。用三光氣或等效物使二胺基化合物**57**環化可得到脲衍生物**58**。移除**58**之保護基可提供脲衍生物**51**。

【0215】具有噻吩并[3,2-b]吡啶核心之本發明化合物亦可根據**流程**

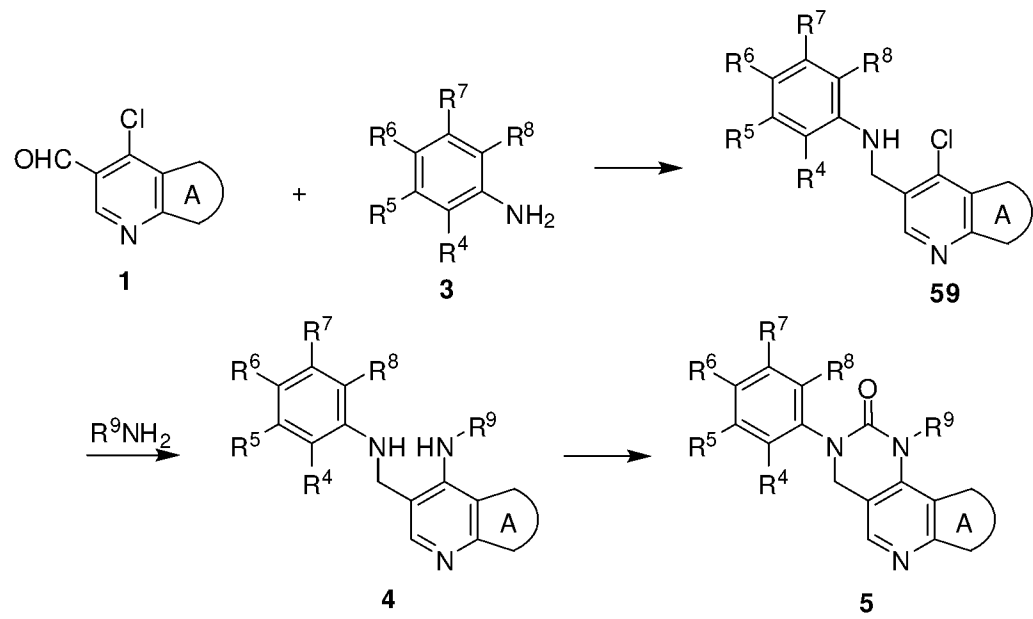
12，以6-溴-7-氯基噻吩并[3,2-b]吡啶(CAS# 875340-63-9)代替**52**作為起始材料來製得。

流程12



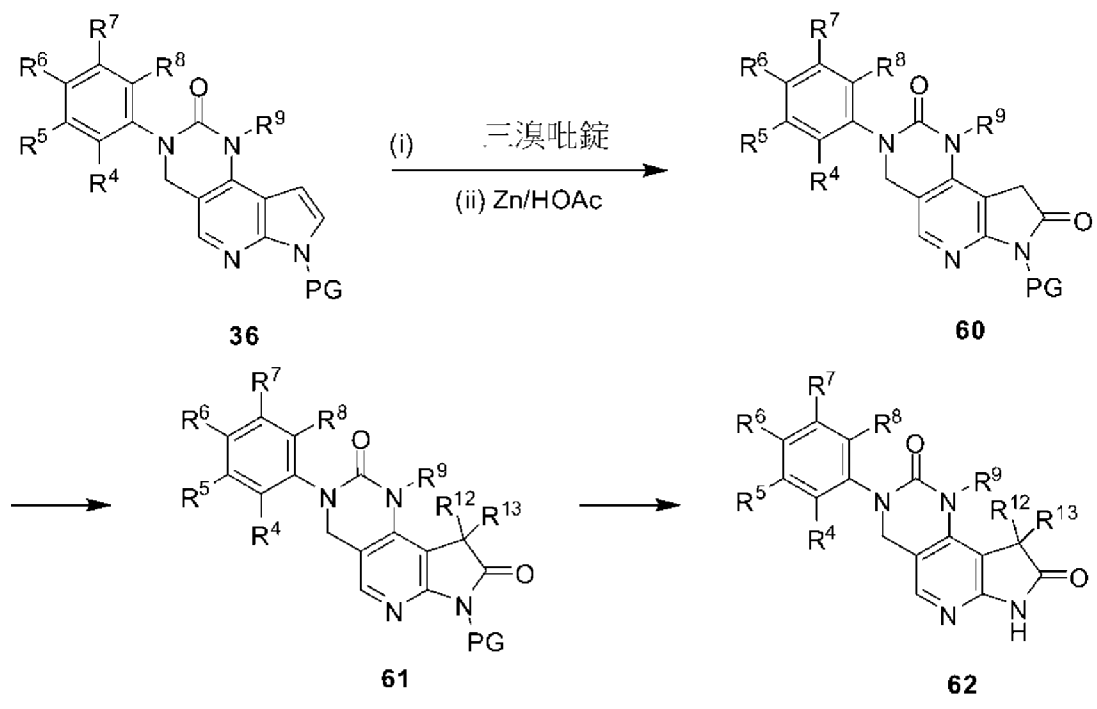
【0216】一系列式5脲衍生物或者可藉由**流程13**中概述之程序製備。用苯胺**3**使醛衍生物**1**還原性胺化可產生氯化化合物**59**。化合物**59**之鈀催化胺化可得到二胺基化合物**4**。脲衍生物**5**可藉由用三光氣或等效物使化合物**4**分子內環化來獲得。

流程13



【0217】 一系列氮雜-羥吡啶衍生物**62**可根據流程**14**中概述之程序製備。使用與流程**10**中所述類似之條件，在鹼性條件(諸如但不限於Cs₂CO₃、NaH等)下使可自化合物**36**製備的化合物**60**烷基化，可產生化合物**61**。移除保護基可得到氮雜-2-羥吡啶衍生物**62**。

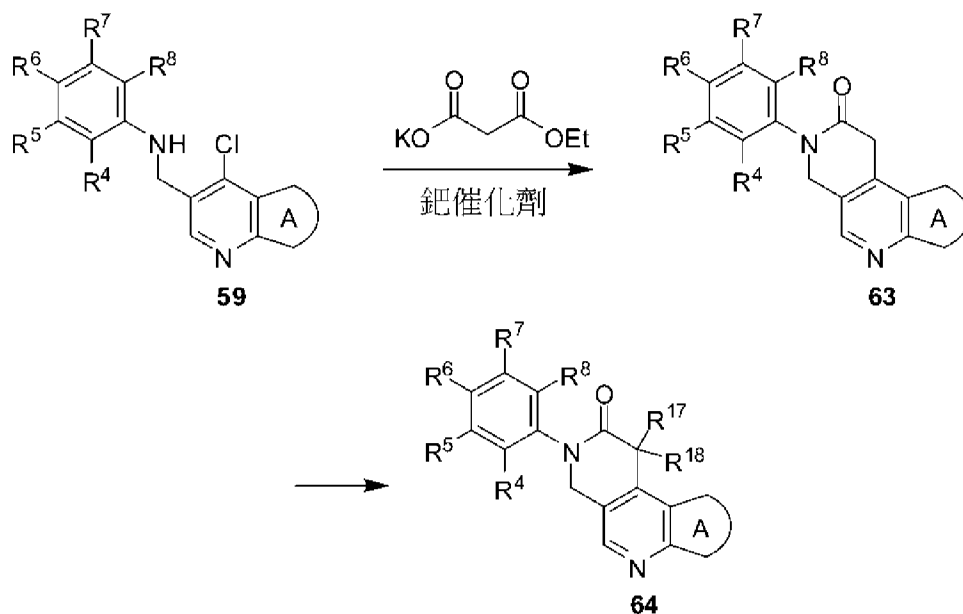
流程14



【0218】 一系列內醯胺衍生物**64**可根據流程**15**中概述之程序製備。

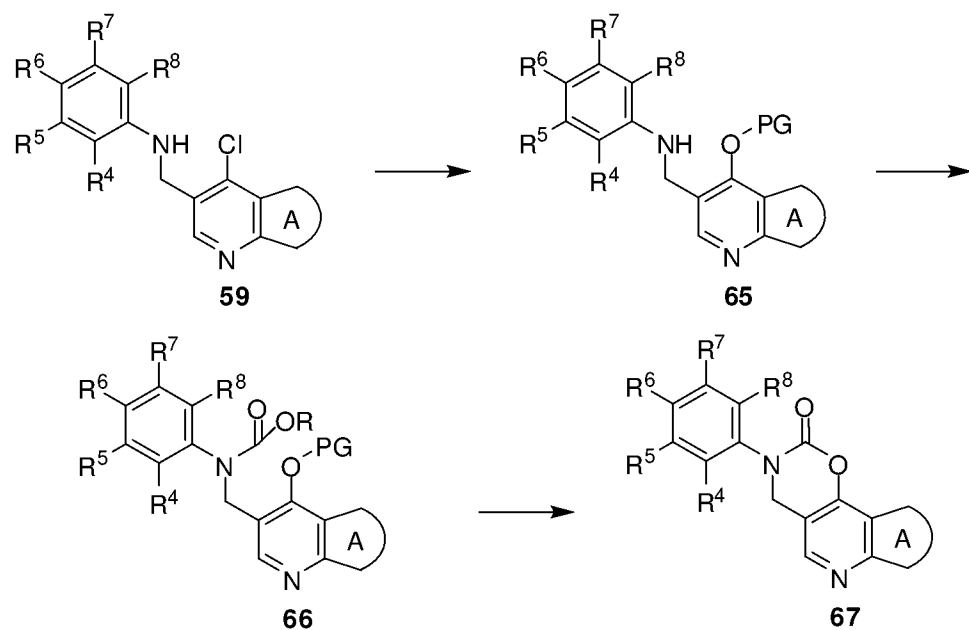
氯化化合物**59**與乙基丙二酸鉀或等效物進行鈀催化偶合，接著進行原位分子內環化可產生內醯胺**63**，其可接著烷基化以得到內醯胺衍生物**64**。

流程15

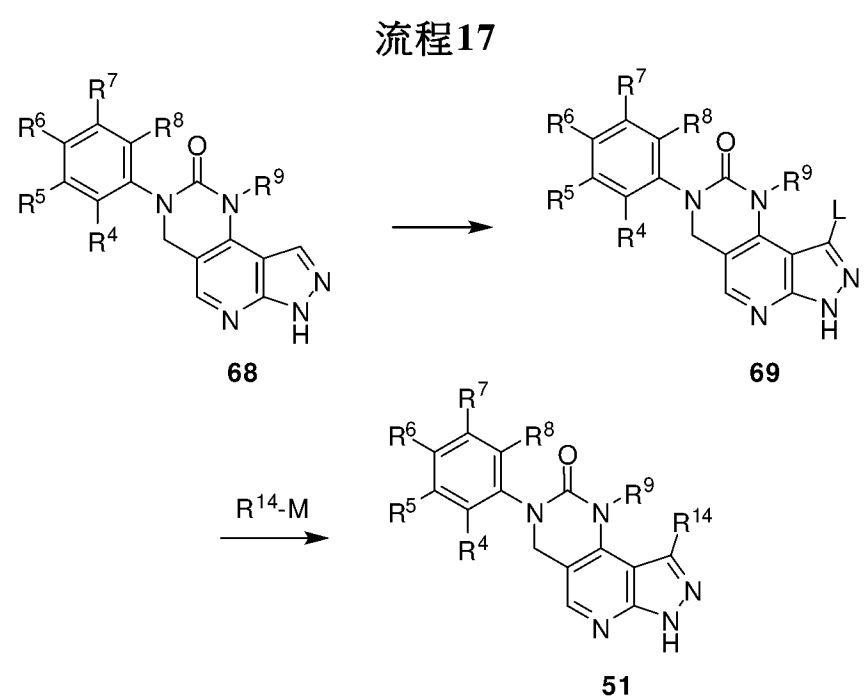


【0219】 一系列環狀胺基甲酸酯衍生物**67**可根據流程**16**中概述之程序製備。在鹼性條件下由醇鹽置換化合物**59**中之氯可形成化合物**65**，其可與氯甲酸酯或等效物反應以得到胺基甲酸酯化合物**66**。移除保護基，接著使化合物**66**原位環化可得到環狀胺基甲酸酯衍生物**67**。

流程16

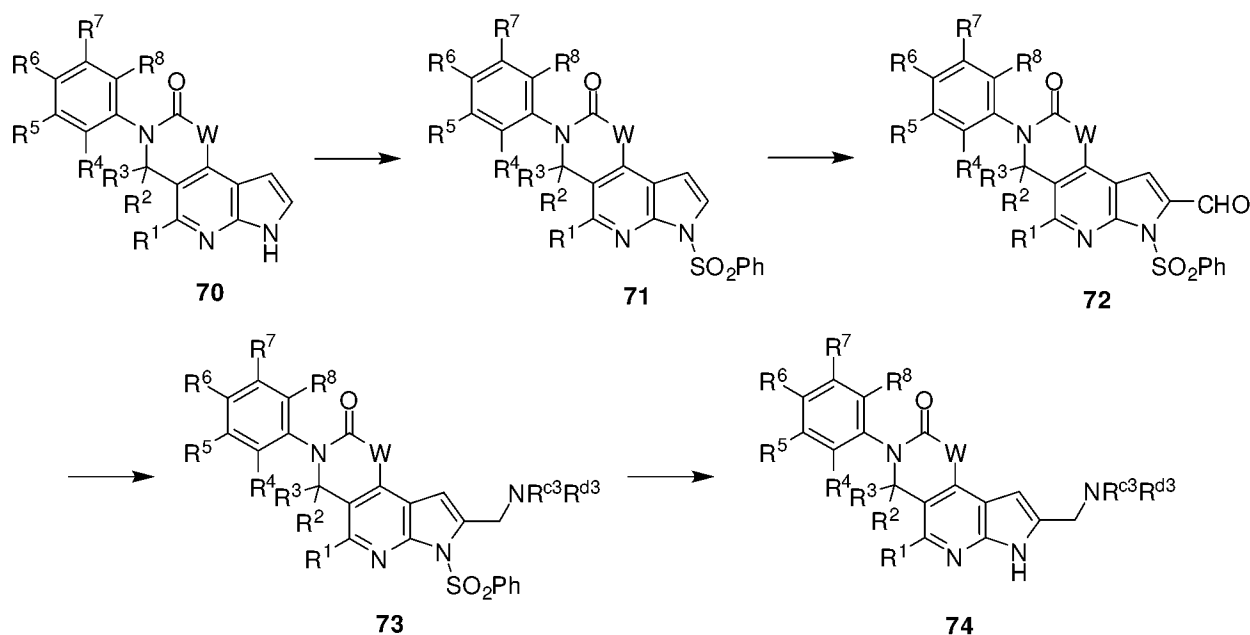


【0220】 一系列二氫吡啶并[3,4-b]吡啶脲衍生物**51**或者可根據流程**17**中概述之程序製備。用適合試劑，諸如但不限於NCS、NBS或NIS使可藉由使用與流程**12**或流程**13**中所述之程序產生的化合物**68**鹵化可得到相應鹵化物**69** (L = Cl、Br或I)。在標準鈴木、斯帝爾(Stille)或根岸(Negishi)偶合條件下使鹵化物**69**與R¹⁴-M (其中M為硼酸、硼酸酯或適當取代之金屬試劑(例如M為B(OR)₂、SnBu₃或ZnBr))偶合可得到化合物**51**。



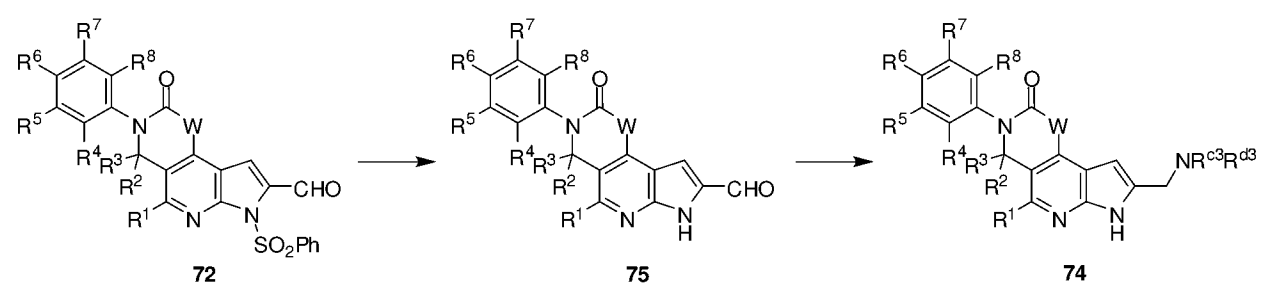
【0221】一系列三環胺基衍生物**74**可根據流程**18**中概述之程序製備。在鹼性條件下用適合保護試劑(諸如 PhSO_2Cl)保護1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物**70**可得到相應經保護之化合物**71**。用強鹼(諸如二異丙基胺化鋰(LDA)、丁基鋰或雙(三甲基矽烷基)胺化鋰(LiHMDS))於惰性溶劑(諸如THF)中在低溫下處理化合物**71**可得到金屬化中間物，其可用適合甲醯基試劑(諸如二甲基甲醯胺(DMF))淬滅以提供醛衍生物**72**。胺基衍生物**74**可藉由以下製備：用適當胺(例如 $\text{NHR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$)使醛**72**還原性胺化以得到化合物**73**，接著在適合鹼(諸如 K_2CO_3 、 KOH 、 KO^tBu 或氟化四正丁銨(TBAF))存在下移除 PhSO_2 保護基。

流程18



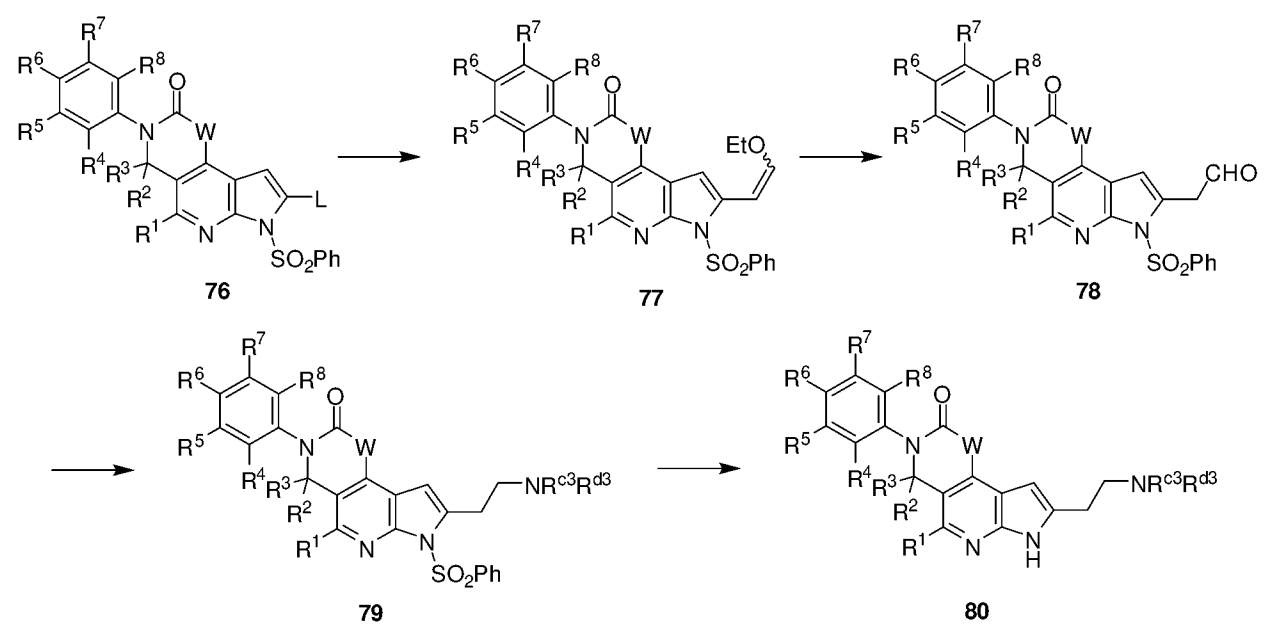
【0222】或者，化合物**74**可根據流程**19**中概述之程序製備。在適合鹼(諸如 K_2CO_3 、 KOH 、 KO^tBu 或氟化四正丁銨(TBAF))存在下移除化合物**72**中之 PhSO_2 保護基可產生化合物**75**。用適當胺(例如 $\text{NHR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$)使醛**75**還原性胺化可得到化合物**74**。

流程19



【0223】 一系列三環胺基衍生物**80**可根據流程**20**中概述之程序製備。可使用與流程**6**中所述類似之程序製備的化合物**76** (L = 鹵素)與適當硼酸或酯之鈴木偶合可提供乙烯基醚衍生物**77**，其接著可在水性酸性條件中水解以得到醛衍生物**78**。用適當胺(例如NHR^{c3}R^{d3})使醛**78**還原性胺化可得到化合物**79**，接著在適合鹼(諸如K₂CO₃、KOH、KO^tBu或氟化四正丁銨(TBAF))存在下移除PhSO₂保護基以提供胺基衍生物**80**。

流程20



使用方法

【0224】 本發明化合物可抑制一或多種FGFR酶之活性。舉例而言，本發明化合物可用以藉由向細胞、個體或患者投與抑制量之本發明化合物來抑制有需要抑制該酶之細胞或個體或患者中FGFR酶的活性。

【0225】 在一些實施例中，本發明化合物為FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4中一或多者之抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物抑制FGFR1、FGFR2及FGFR3中之每一者。在一些實施例中，本發明化合物對一或多種FGFR酶具有選擇性。在一些實施例中，本發明化合物對一或多種FGFR酶之選擇性超過VEGFR2。在一些實施例中，選擇性為2倍或2倍以上、3倍或3倍以上、5倍或5倍以上、10倍或10倍以上、50倍或50倍以上，或100倍或100倍以上。

【0226】 作為FGFR抑制劑，本發明化合物適用於治療與FGFR酶或FGFR配體之異常表現或活性相關之各種疾病。

【0227】 舉例而言，本發明化合物適用於治療癌症。示範性癌症包括膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌(例如腺癌、小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、膽囊癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌)、胃癌、甲狀腺癌、皮膚癌(例如鱗狀細胞癌)。

【0228】 其他示範性癌症包括造血系統惡性腫瘤，諸如白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人T細胞白血病、B細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性贅瘤(例如真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症及原發性骨髓纖維化)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、毛狀細胞淋巴瘤及伯克特淋巴瘤(Burkett's lymphoma)。

【0229】 可用本發明化合物治療之其他癌症包括神經膠質母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤。

【0230】 可用本發明化合物治療之其他癌症包括胃腸間質腫瘤。

【0231】除致癌性贅瘤之外，本發明化合物可適用於治療骨骼及軟骨細胞病症，包括但不限於軟骨發育不全、軟骨發育不良(hypochondroplasia)、侏儒症、致死性發育不全(TD) (臨床形式TD I及TD II)、阿佩爾症候群(Apert syndrome)、克魯宗症候群(Crouzon syndrome)、傑克遜-韋斯症候群(Jackson-Weiss syndrome)、比爾-史蒂文森皮膚迴旋症候群(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、法斐弗症候群(Pfeiffer syndrome)及顱縫早閉症候群。

【0232】本發明化合物可進一步適用於治療纖維變性疾病，諸如其中疾病症狀或病症之特徵在於纖維化。示範性纖維變性疾病包括肝硬化、腎小球腎炎、肺纖維化、全身性纖維化、類風濕性關節炎及傷口癒合。

【0233】在一些實施例中，本發明化合物可用於治療低磷酸鹽血症，諸如X連鎖低磷酸鹽血性佝僂病、常染色體隱性低磷酸鹽血性佝僂病及常染色體顯性低磷酸鹽血性佝僂病，或腫瘤誘發性軟骨病。

【0234】如本文所用，術語「細胞」意指活體外、離體或活體內細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣本的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為活在生物體(諸如哺乳動物)中之細胞。

【0235】如本文所用，術語「接觸」係指使指示部分在活體外系統或活體內系統中集合在一起。舉例而言，使FGFR酶與本發明化合物「接觸」包括向具有FGFR之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物，以及例如將本發明化合物引入含有包含FGFR酶之細胞製劑或純化製劑之樣本中。

【0236】如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指

任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0237】如本文所用，片語「治療有效劑量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引出研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師所尋求之生物反應或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量。

【0238】如本文所用，術語「治療(treating或treatment)」係指1)預防疾病，例如在可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示該疾病之病理或症狀之個體中預防疾病、病狀或病症；2)抑制疾病，例如在正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即遏制病理及/或症狀之進一步發展)，或3)改善疾病，例如在正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理及/或症狀)。

組合療法

【0239】一或多種其他醫藥劑或治療方法，諸如化學療法或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、免疫療法、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞激素療法(例如IL2、GM-CSF等)及/或激酶(酪胺酸或絲胺酸/酰胺酸)、表觀遺傳抑制劑或信號轉導抑制劑可與本發明化合物組合用於治療與FGF配體、受體或路徑活化相關之疾病、病症或病狀。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一劑型中，或該等藥劑可作為單獨劑型同時或依次投與。

【0240】適用於與本發明化合物組合用於治療癌症之藥劑包括化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或放射療法。本發明化合物可有效地與抗激素劑組合來治療乳癌及其他腫瘤。適合的實例為抗雌激素劑，包括但

不限於他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制劑，包括但不限於來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane)；腎上腺皮質類固醇(例如潑尼松(prednisone))、孕酮(例如乙酸甲地孕酮(megastrol acetate))、及雌激素受體拮抗劑(例如氟維司群(fulvestrant))。適用於治療前列腺及其他癌症之抗激素劑亦可與本發明化合物組合。此等藥劑包括抗雄激素，包括但不限於氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯胺(nilutamide)；促黃體生成素釋放激素(LHRH)類似物，包括亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)及組胺瑞林(histrelin)；LHRH拮抗劑(例如地格瑞克(degarelix))；雄激素受體阻斷劑(例如恩雜魯胺(enzalutamide))；及抑制雄激素產生之藥劑(例如阿比特龍(abiraterone))。

【0241】 尤其對於已對靶向療法產生原發抗性或後天抗性之患者，本發明化合物可與針對膜受體激酶之其他藥劑組合或按順序用。此等治療劑包括針對EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1或Flt-3及針對癌症相關融合蛋白激酶(諸如Bcr-Abl及EML4-Alk)之抑制劑或抗體。針對EGFR之抑制劑包括吉非替尼(gefitinib)及埃羅替尼(erlotinib)，且針對EGFR/Her2之抑制劑包括但不限於達可替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)及來那替尼(neratinib)。針對EGFR之抗體包括但不限於西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)及奈昔木單抗(necitumumab)。c-Met之抑制劑可與FGFR抑制劑組合使用。此等抑制劑包括(奧納珠單抗(onartumzumab)、提萬替尼(tivantinib)、INC-280)。針對Abl (或Bcr-Abl)之藥劑包括伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)及普納替尼(ponatinib)，且針對Alk (或

EML4-ALK)之藥劑包括克唑替尼(crizotinib)。

【0242】 血管生成抑制劑與FGFR抑制劑組合可能在一些腫瘤中有效。此等抑制劑包括針對VEGF或VEGFR之抗體，或VEGFR之激酶抑制劑。針對VEGF之抗體或其他治療性蛋白質包括貝伐單抗(bevacizumab)及阿柏西普(aflibercept)。VEGFR激酶之抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括但不限於舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞格拉非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)及凡德他尼(vandetanib)。

【0243】 在癌症中細胞內信號傳導路徑之活化係頻繁的，且靶向此等路徑之組分的藥劑已與受體靶向藥劑組合來增強功效及減小抗性。可與本發明化合物組合之藥劑的實例包括PI3K-AKT-mTOR路徑之抑制劑、Raf-MAPK路徑之抑制劑、JAK-STAT路徑之抑制劑，及蛋白質伴侶蛋白(protein chaperone)及細胞週期進程之抑制劑。

【0244】 針對PI3激酶之藥劑包括但不限於妥拉昔布(topilralisib)、艾迪昔布(idelalisib)、布帕昔布(buparlisib)。mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus))可與FGFR抑制劑組合。其他適合實例包括但不限於威羅菲尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib) (Raf抑制劑)及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及GDC-0973 (MEK抑制劑)。JAK(如力尼布(ruxolitinib))、Hsp90(坦螺旋黴素(tanespimycin))、週期素依賴性激酶(帕博昔布(palbociclib))、HDAC(帕比司他(panobinostat))、PARP(奧拉帕尼(olaparib))及蛋白酶體(硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))之抑制劑亦可與本發明化合物組

合。

【0245】適合的化學治療劑或其他抗癌劑包括(例如)烷化劑(包括但不限於氮芥(nitrogen mustard)、伸乙基亞胺衍生物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(Cytosan™)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基-蜜胺、三伸乙基硫代磷醯胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0246】其他適用於與本發明化合物組合之藥劑包括化學療法組合，諸如肺癌中所用之基於鉑之雙重療法(順鉑或卡波鉑加吉西他賓(gemcitabine)；順鉑或卡波鉑加多西他賽(docetaxel)；順鉑或卡波鉑加太平洋紫杉醇(paclitaxel)；順鉑或卡波鉑加培美曲塞(pemetrexed))或吉西他賓加太平洋紫杉醇結合粒子(Abraxane)。

【0247】適合的化學治療劑或其他抗癌劑包括(例如)抗代謝物(包括但不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他汀(pentostatine)及吉西他賓。

【0248】適合的化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括(例如)某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子(lymphokine)及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin))，諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴

素(bleomycin)、放線菌素D (dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、阿糖胞苷(ara-C)、太平洋紫杉醇(TAXOL™)、米拉黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、L-天冬醯胺酸酶(L-asparaginase)、干擾素(尤其為IFN- α)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。其他細胞毒性劑包括溫諾平(navelbene)、CPT-11、卡培他濱(capecitabine)、里羅克菲(reloxafine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosamide)及多羅克菲(droloxafine)。

【0250】亦適合的細胞毒性劑諸如為表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)；抗瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡波鉑；生物反應調節劑；生長抑制劑；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；替加氟(tegafur)；及造血生長因子。

【0251】根據本發明之化合物亦可與免疫療法藥物組合，免疫療法藥物包括諸如干擾素 α 的細胞激素、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0252】其他抗癌劑包括共刺激分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)之抗體治療劑，或細胞激素(IL-10、TGF- β 等)之抗體。

【0253】其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之抗癌劑，諸如趨化因子受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0254】其他抗癌劑亦包括加強免疫系統之抗癌劑，諸如佐劑或過繼性T細胞轉移。

【0255】抗癌疫苗包括樹突細胞、合成肽、DNA疫苗及重組病毒。

【0256】熟習此項技術者已知安全且有效地投與大部分的此等化學

治療劑之方法。另外，其投藥係描述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與係描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如1996年版，Medical Economics Company, Montvale, NJ)，其揭示內容如同整體闡述一般以引用的方式併入本文中。

醫藥製劑及劑型

【0257】當用作醫藥時，本發明化合物可以醫藥組合物之形式投與，醫藥組合物係指本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且可視需要局部治療或全身治療，及欲治療之區域而定，藉由多種途徑投與。投與可為表面(包括眼部及黏膜，包括鼻內傳遞、經陰道傳遞及經直腸傳遞)、經肺(例如藉由吸入或吹入散劑或氣霧劑，包括藉由噴霧器；氣管內、鼻內、經表皮及經皮)、眼部、經口或非經腸。用於眼部傳遞之方法可包括表面投與(滴眼劑)、結膜下、眼周或玻璃體內注射，或藉由以手術方式置於結膜囊中之氣囊導管或眼部插入物來引入。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或心室內投與。非經腸投與可呈單次團注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵來達成。用於表面投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水溶液、散劑或油性基劑、增稠劑及其類似物可能為必要或需要的。

【0258】本發明亦包括醫藥組合物，其含有與一或多種醫藥學上可接受之載劑組合的一或多種上述本發明化合物作為活性成分。在製備本發明組合物時，活性成分通常與賦形劑混合、由賦形劑稀釋、或以例如膠

囊、藥囊、紙或其他容器形式包在此載體內。當將賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體或液體介質)、軟膏劑(其含有例如至多10重量%活性化合物)、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝散劑。

【0259】 在製備調配物時，可研磨活性化合物以在與其他成分組合之前提供適當粒度。若活性化合物實質上不溶，則其可經研磨至小於200目之粒度。若活性化合物實質上具有水溶性，則可藉由研磨調整粒度以在調配物中提供實質上均勻分佈，例如約40目。

【0260】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如甲基羥基苯甲酸酯及丙基羥基苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可調配為在藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與之後提供快速、持續或延遲之活性成分釋放。

【0261】 組合物可調配成單位劑型，各劑含有約5 mg至約100 mg，更通常約10 mg至約30 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為單位劑量用於人類受試者及其他哺乳動物之物理上離散單元，各單位含有與適合醫藥賦形劑締合的經計算以產生所需治療作用之預定量活性材料。

【0262】 活性化合物可能在寬劑量範圍內有效且一般以醫藥學上有效量投與。然而應瞭解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據相關情況

確定，該等相關情況包括欲治療之病狀、所選投藥途徑、投與之實際化合物，個別患者之年齡、體重及反應，患者症狀之嚴重度，及其類似情況。

【0263】為製備固體組合物，諸如錠劑，使主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中，以便組合物可易於細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著將此固體預調配物細分成上述類型之單位劑型，該單位劑型含有例如0.1 mg至約500 mg本發明活性成分。

【0264】本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或另外經混配以提供提供延長之作用之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈前者之上的包膜形式。兩種組分可由腸溶層分開，該腸溶層用以抵抗胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸中或釋放延遲。多種材料可用於此等腸溶層或包衣，此等材料包括許多聚合酸，及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0265】可併有本發明之化合物及組合物以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適合調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及具有可食油，諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的經調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0266】用於吸入或吹入之組合物包括在醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，及散劑。液體或固體組合物可含有適合的如上所述之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物係藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部作用或全身作用。組合物可藉由使用惰性氣體來霧化。經霧化之溶液可自霧化裝置直接呼吸，或霧化裝

置可連接於面罩篷面，或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或散劑組合物可自以適當方式傳遞調配物之裝置經口或經鼻投與。

【0267】 向患者投與之化合物或組合物之量將視所投與之物、投藥目的(諸如防治或治療)、患者狀態、投藥方式及其類似因素而變。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分遏制疾病症狀及其併發症之量向已罹患疾病之患者投與。有效劑量將視以下而定：所治療之疾病狀況，以及主治臨床醫師視諸如疾病嚴重度、患者年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素所作的判斷。

【0268】 投與患者之組合物可呈上述醫藥組合物之形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經過濾滅菌。水溶液可經包裝以便按原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH值通常將在3與11之間，更佳為5至9且最佳為7至8。應瞭解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將引起形成醫藥鹽。

【0269】 本發明化合物之治療劑量可根據以下而變化：例如進行治療之特定用途、化合物之投藥方式、患者健康及狀況，及處方醫師之判斷。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視許多因素而變，該等因素包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可在含有約0.1%至約10% w/v化合物之生理緩衝水溶液中提供以便非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約1 μ g至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量可能視諸如以下之變數而定：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之調配，及其投藥途徑。有效劑量可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【0270】 本發明化合物亦可與一或多種其他活性成分組合調配，該一或多種其他活性成分可包括任何醫藥劑，諸如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫抑制劑、消炎劑及其類似物。

經標記之化合物及分析法

【0271】 本發明之另一態樣係關於螢光染料、自旋標記、重金屬或放射標記之本發明化合物，其將不僅適用於成像，而且適用於分析(活體外與活體內)以便定位及定量組織樣本(包括人類)中之FGFR酶，及藉由經標記化合物之抑制結合來鑒別FGFR酶配體。因此，本發明包括含有此等標記化合物之FGFR酶分析。

【0272】 本發明進一步包括同位素標記之本發明化合物。「同位素」或「放射標記」之化合物為本發明化合物，其中一或多個原子經所具有的原子質量或質量數不同於自然界中通常所見(亦即天然存在)之原子質量或質量數的原子置換或取代。可併入本發明化合物中之適合的放射性核種包括但不限於 ^2H (亦寫成D，即氘)、 ^3H (亦寫成T，即氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明之放射標記化合物中的放射性核種將視該放射標記之化合物的特定應用而定。舉例而言，對於活體外FGFR酶標記及競爭分析，併有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物一般將最適用。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最適用。

【0273】 應瞭解，「放射標記」或「經標記之化合物」為已併有至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。

【0274】 用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法適用於本發明化合物且在此項技術中為熟知的。

【0275】 放射標記之本發明化合物可用於篩選分析來鑒別/評價化合物。一般而言，可評價新合成或鑒別之化合物(亦即測試化合物)之減小放射標記之本發明化合物對FGFR酶之結合的能力。因此，測試化合物與放射標記之化合物競爭結合於FGFR酶之能力直接與其結合親和力關聯。

套組

【0276】 本發明亦包括適用於例如治療或預防FGFR相關疾病或病症、肥胖症、糖尿病及本文提及之其他疾病的醫藥套組，其包括一或多個容器，該一或多個容器含有包含治療有效量之本發明化合物之醫藥組合物。此等套組在需要時可進一步包括各種習知醫藥套組組件中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、其他容器等，如對熟習此項技術者將顯而易知。指示欲投與之組分之量的說明書(作為插頁或標籤)、投藥指南及/或混合組分之指南亦可包括於套組中。

【0277】 本發明將藉助於特定實例來更詳細地描述。以下實例係出於說明目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於識別多個非關鍵參數，其可經改變或修改以得到基本上相同之結果。發現實例之化合物為如下文所述之一或多種FGFR之抑制劑。

實例

【0278】 下文提供本發明化合物之實驗程序。在Waters質量定向分離系統上對一些所製備之化合物進行製備型LC-MS純化。用於操作此等系統之基本設備裝備、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-

MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002) ; 「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003) ; 及 「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。通常在以下條件下對經分離之化合物進行分析性液相層析質譜分析(LCMS)以用於純度檢驗：儀器：Agilent 1100系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，2.1×5.0 mm；緩衝液：移動相A：含0.025% TFA之水及移動相B：含0.025% TFA之乙腈；梯度2%至80% B，在3分鐘內，流動速率為1.5毫升/分鐘。

【0279】一些所製備之化合物亦如實例中所示以製備型規模藉由具有MS偵測器的逆相高效液相層析(RP-HPLC)或急驟層析(矽膠)來分離。如下為典型製備型逆相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件：

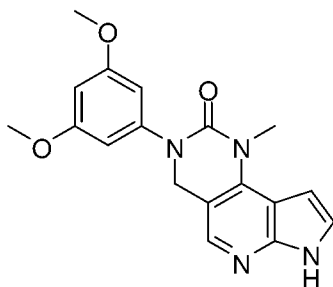
pH = 2純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm，19×100 mm管柱，用以下溶離：移動相A：含0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相B：含0.1% TFA之乙腈；流動速率為30毫升/分鐘，使用如文獻[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]中所述之化合物特異性方法最佳化方案(Compound Specific Method Optimization protocol)使分離梯度針對各化合物最佳化。30×100 mm管柱所用之流動速率通常為60毫升/分鐘。

pH = 10純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μm，19×100 mm管柱，用以下

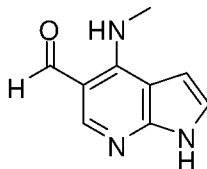
溶離：移動相A：含0.15% NH_4OH 之水及移動相B：含0.15% NH_4OH 之乙腈；流動速率為30毫升/分鐘，使用如文獻[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]中所述之化合物特異性方法最佳化方案使分離梯度針對各化合物最佳化。30×100 mm管柱所用之流動速率通常為60毫升/分鐘。

實例1

3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



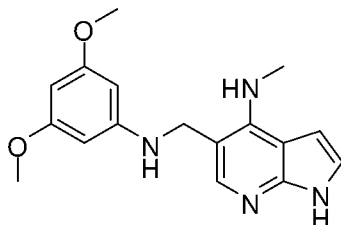
步驟1：4-(甲胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



【0280】 將4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(CAS # 958230-19-8)來自Adesis，目錄號4-263；Synnovator，目錄號PBN2011188：2.71 g，15 mmol)與甲胺(33重量%於乙醇中，24 mL，200 mmol)於2-甲氧基乙醇(6 mL)中之混合物加熱至110℃且在密封壓力燒瓶中攪拌隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於HCl溶液(1 N，25 mL)中且加熱至50℃。在攪拌2小時之後，使反應混合物冷卻至室溫且以飽和 NaHCO_3 溶液中和。經由過濾收集淺黃色沈澱物，用水及己烷洗滌，接著在真空中乾燥以得到呈淺黃色固體狀之所需產物(2.54 g，97%)。

$C_9H_{10}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：176.1；實驗值：176.1。

步驟2：5- $\{[(3,5\text{-二甲氧基苯基})\text{胺基}]\text{甲基}\}$ - N -甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺



【0281】向4-(甲胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(1.75 g, 10 mmol)與3,5-二甲氧基-苯胺(2.30 g, 15.0 mmol)於乙醇(50 mL)中之混合物中添加乙酸(8.5 mL, 150 mmol)。將所得淺黃色懸浮液加熱至回流。在攪拌3小時之後，使所得紅色溶液冷卻至室溫且添加氰基硼氫化鈉(1.9 g, 30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著以飽和 Na_2CO_3 溶液中中和。以乙酸乙酯(EtOAc)萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，接著經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑。藉由管柱(Biotage®)：40 g矽膠管柱(以0%至10% MeOH/DCM溶離)來純化殘餘物以得到呈淺黃色固體狀之所需產物(2.33 g, 75%)。 $C_{17}H_{21}N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：313.2；實驗值：313.1。

步驟3：3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-酮

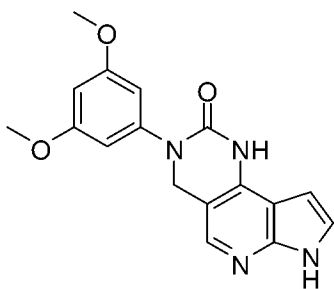
【0282】在0℃下向5- $\{[(3,5\text{-二甲氧基苯基})\text{胺基}]\text{甲基}\}$ - N -甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺(16 mg, 0.05 mmol)及三乙胺(21 μ L, 0.15 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加含三光氣(18 mg, 0.06 mmol)之四氫呋喃(0.5 mL)。在0℃下攪拌所得黃色懸浮液30分鐘，接著添加NaOH溶液(1 N, 1 mL)。所有沈澱物均溶解以得到兩層溶液且在0℃下再攪拌反應混合物30分鐘。藉由RP-HPLC (pH = 2)純化含有所需產物

第 102 頁(發明說明書)

之有機層以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{18}H_{19}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：339.1；實驗值：339.1。

實例2

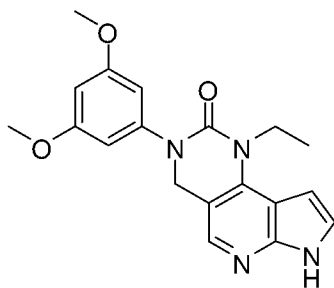
3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0283】 使用類似於對實例1所述之程序，用氫氧化銨溶液置換甲胺且在步驟1中將反應溫度提高至130℃來製備此化合物。 $C_{17}H_{17}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：325.1；實驗值：325.1。

實例3

3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

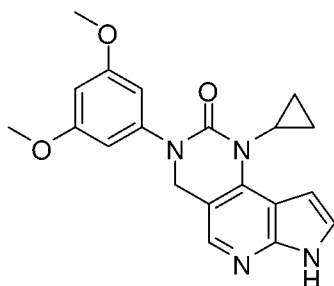


【0284】 使用類似於對實例1所述之程序，用乙胺(2 M於THF中)置換甲胺且在步驟1中將反應溫度提高至130℃來製備此化合物。 $C_{19}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：353.2；實驗值：353.1。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 2.2

Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例4

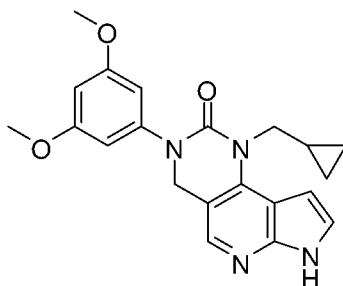
1-環丙基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0285】 使用類似於對實例1所述之程序，用環丙胺置換甲胺且在步驟1中將反應溫度提高至130℃來製備此化合物。 $C_{20}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：365.2；實驗值：365.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.39 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.76-0.66 (m, 2H)。

實例5

1-(環丙基甲基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



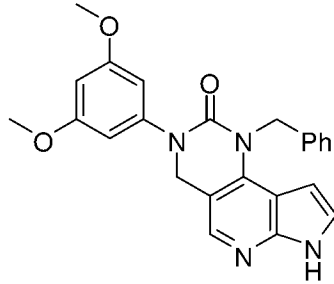
【0286】 使用類似於對實例1所述之程序，用環丙基甲胺置換甲胺且在步驟1中將反應溫度提高至130℃來製備此化合物。 $C_{21}H_{23}N_4O_3$

$[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：379.2；實驗值：379.1。

實例6

1-苯甲基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]

吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

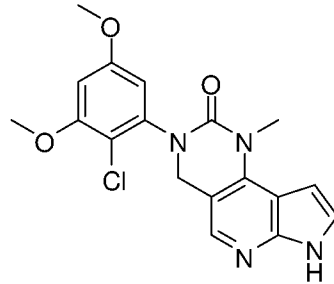


【0287】 使用類似於對實例1所述之程序，用苯甲胺置換甲胺且在步驟1中將反應溫度提高至130℃來製備此化合物。 $C_{24}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：415.2；實驗值：415.2。

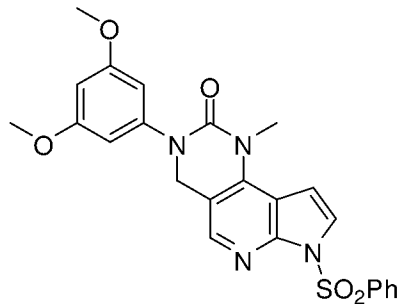
實例7

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并

[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0288】 在0℃下向5-{[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(實例1，步驟2：2.33 g，7.46 mmol)及三乙胺(3.1 mL，22 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之經攪拌溶液中添加含三光氣(2.66 g，8.95 mmol)之四氫呋喃(20 mL)。在0℃下攪拌所得黃色懸浮液30分鐘，接著添加NaOH溶液(1 N，20 mL)。所有沈澱物均溶解以得到兩層溶液且在0℃下再攪拌反應混合物30分鐘。以乙酸乙酯(EtOAc)萃取混合物。合併有機層且用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於四氫呋喃(50 mL)中且冷卻至0℃，接著分三份添加氫化鈉(礦物油中之60重量%分散液，600 mg，15 mmol)。在0℃下攪拌所得棕色溶液30分鐘，接著逐滴添加苯磺醯氯(1.4 mL，11 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘之後，用水淬滅反應且用EtOAc萃取混合物。合併有機層且用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱(Biotage®)：40 g矽膠管柱(用20%至50% EtOAc/己烷溶離)來純化殘餘物以得到淺黃色固體，其以乙醚濕磨以得到呈白色固體狀之純產物(2.75 g，77%)。C₂₄H₂₃N₄O₅S [M+1]⁺ m/z之LC-MS計算值：479.1；實驗值：479.1。

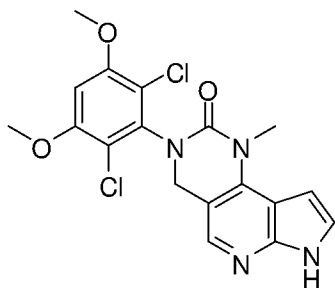
步驟2：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0289】 在0℃下向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(29 mg，0.06 mmol)於乙腈(3 mL，60 mmol)中之經攪拌溶液中歷經5分鐘逐滴添加含硫醯氯(7.36 μL，0.09 mmol)之二氯甲烷(0.2 mL)。在0℃下攪拌所得淺黃色溶液10分鐘，此時LC-MS指示起始材料完全耗盡。在0℃下用飽和

NaHCO₃溶液淬滅反應，接著用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌有機層且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。將殘餘物及碳酸鉀(50 mg, 0.36 mmol)溶解於甲醇(9.5 mL)及水(0.5 mL)中。將所得溶液加熱至65℃且攪拌2小時。藉由RP-HPLC (pH = 2)純化混合物以得到呈白色固體狀之所需產物。C₁₈H₁₈ClN₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：373.1；實驗值：373.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

實例8

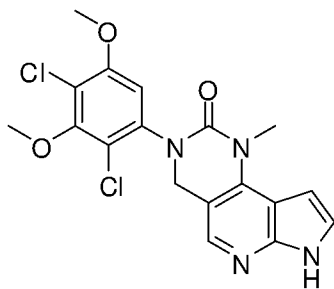
3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并
[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0290】 在與對實例7步驟2所述相同之反應中形成此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之純產物。C₁₈H₁₇Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：407.1；實驗值：407.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.66 (s, 3H)。

實例9

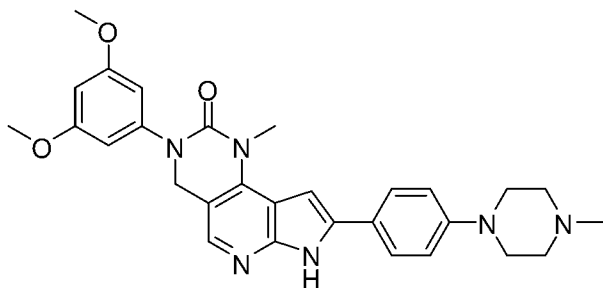
**3-(2,4-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并
[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮**



【0291】 在與對實例7步驟2所述相同之反應中形成作為副產物之此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之純化合物。C₁₈H₁₇Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z 之LC-MS計算值：407.1；實驗值：407.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 4.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

實例10

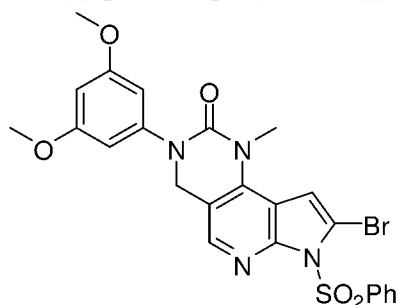
3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：製備二異丙基胺化鋰(LDA)溶液(1 M於THF中)

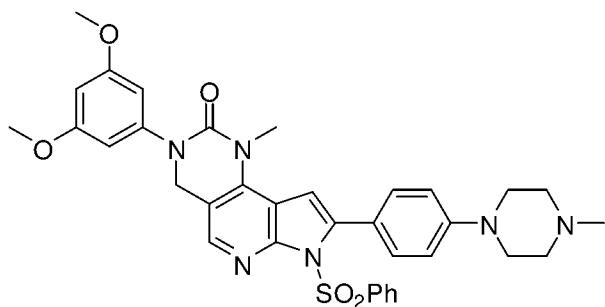
【0292】 向N,N-二異丙基胺(0.14 mL, 1.0 mmol)於四氫呋喃(0.46 mL)中之冷卻(-78℃)溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 0.40 mL, 1.0 mmol)。在-78℃下攪拌混合物5分鐘，接著溫至0℃，且攪拌20分鐘以得到1 mL於THF中之1 M LDA溶液。

步驟2：8-溴-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0293】向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例7，步驟1；49 mg，0.10 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之冷卻(-78℃)溶液中逐滴添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰(LDA)溶液(1 M於THF中，0.30 mL)。在-78℃下攪拌所得溶液30分鐘，接著添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(37 mg，0.11 mmol)於四氫呋喃(0.2 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌1小時之後，在-78℃下用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應，接著溫至室溫。用EtOAc萃取混合物。合併有機層，接著用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₄H₂₂BrN₄O₅S [M+H]⁺ m/z 之LC-MS計算值：557.0；實驗值：557.1。

步驟3：3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0294】將8-溴-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(12 mg，0.022

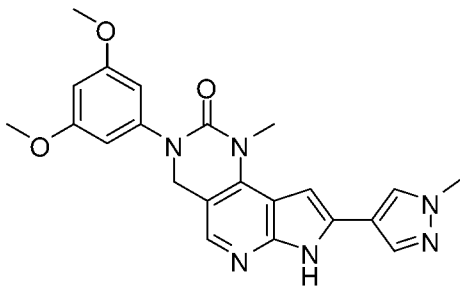
mmol)、1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𐍇東-2-基)苯基]哌嗪(來自Alfa Aesar, 目錄號H51659, 13 mg, 0.043 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯-鈹(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(4 mg, 0.004 mmol)及碳酸鉀(6.0 mg, 0.043 mmol)的混合物溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中, 接著添加水(0.3 mL)。使混合物脫氣, 接著回填氮氣。重複此方法三次。將反應混合物加熱至90℃且攪拌1小時, 此時LC-MS指示反應完成。使混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由管柱(Biotage®): 12 g矽膠管柱(以0%至10% MeOH/DCM溶離)來純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(12 mg, 86%)。C₃₅H₃₇N₆O₅S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 653.3; 實驗值: 653.3。

步驟4: 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0295】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]-嘧啶-2-酮(12 mg, 0.02 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中, 0.2 mL)。在室溫下攪拌所得黃色溶液15分鐘, 接著用甲醇稀釋, 且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈黃色固體狀之所需產物。C₂₉H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 513.3; 實驗值: 513.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.98 (br, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (br, 2H), 3.18 (br, 2H), 3.05 (br, 2H), 2.88 (s, 3H)。

實例11

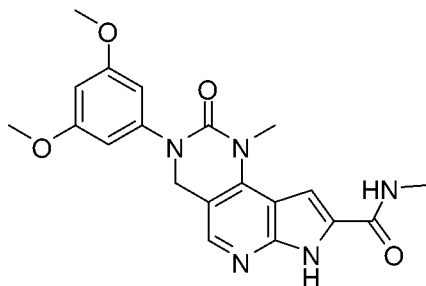
3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



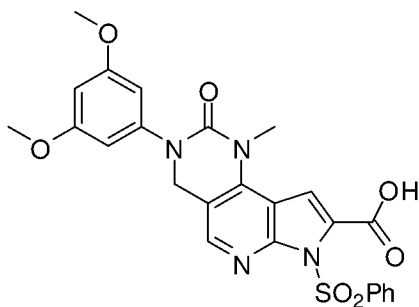
【0296】 使用類似於對實例10所述之程序，用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𬵿東-2-基)-1H-吡啶置換1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𬵿東-2-基)苯基]哌嗪來製備此化合物。 $C_{22}H_{23}N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：419.2；實驗值：419.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.40 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (s, 3H)。

實例12

3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺

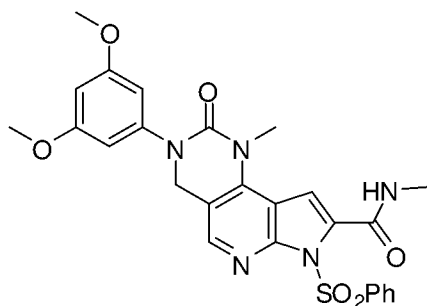


步驟1：3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



【0297】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(44 mg, 0.092 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之冷卻(-78℃)溶液中逐滴添加LDA溶液(新鮮製備, 1 M於THF中, 0.30 mL, 0.3 mmol)。在-78℃下攪拌所得溶液30分鐘, 接著將乾燥CO₂氣體(自乾冰藉由穿過乾燥管來製備)鼓入反應混合物中持續30分鐘。將混合物緩慢溫至室溫且用1 N鹽酸酸化, 接著用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌有機層, 接著經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₅H₂₃N₄O₇S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 523.1; 實驗值: 523.2。

步驟2: 3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-側氧基-7-(苯磺酰基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



【0298】 將步驟1之粗產物及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)-磷(41 mg, 0.092 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中, 接著添加三乙胺(38 μL, 0.28 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘, 接著添加甲胺(2 M於THF中, 140 μL, 0.28 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後, 用EtOAc稀釋反應混合物, 接著用水、鹽水洗滌, 且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶

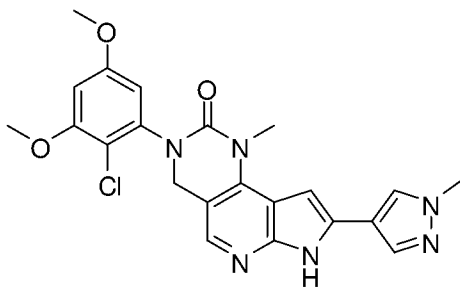
劑且藉由管柱(Biotage®)：12 g矽膠管柱(以30%至100% EtOAc/己烷溶離)來純化殘餘物以得到所需產物(21 mg，43%)。C₂₆H₂₆N₅O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：536.2；實驗值：536.1。

步驟3：3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺

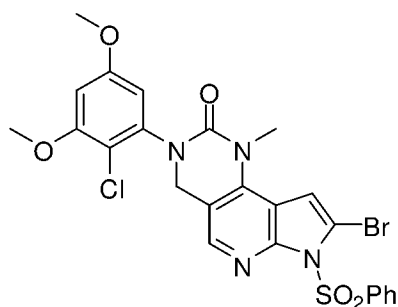
【0299】向3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺(21 mg，0.039 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中，0.4 mL，0.4 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液15分鐘，接著用MeOH稀釋，且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₀H₂₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：396.2；實驗值：396.2。

實例13

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0300】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(96 mg, 0.20 mmol)於乙腈(3 mL)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加硫酰氯(16 μ L, 0.20 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌5分鐘之後，用水淬滅反應，接著用EtOAc萃取。有機層接著用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於四氫呋喃(3 mL, 40 mmol)中且冷卻至-78℃，接著添加LDA溶液(新鮮製備，1 M於THF中，0.70 mL, 0.70 mmol)。在-78℃下攪拌所得黃色溶液30分鐘，接著添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(72 mg, 0.22 mmol)於0.5 mL THF中之溶液。在-78℃下攪拌所得棕色溶液1小時，此時LC-MS指示反應完成。在-78℃下用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應，接著溫至室溫。用EtOAc萃取混合物且用水、鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由Biotage®：12 g矽膠管柱(以0%至5% EtOAc/DCM溶離)來純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(45 mg, 38%)。

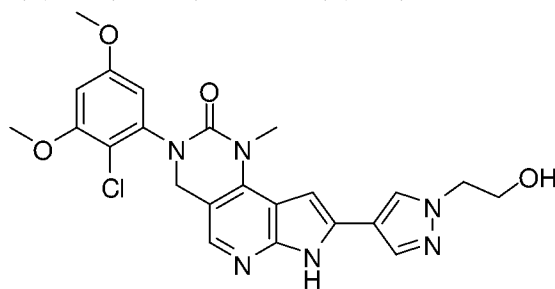
步驟2：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0301】 將8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(15 mg, 0.025 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)-1H-吡啶(10 mg, 0.051 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷(1:1)

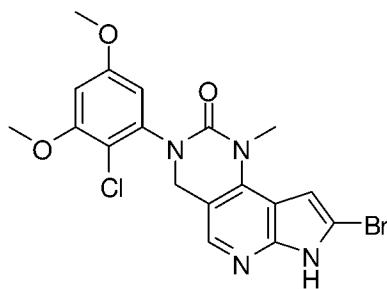
之錯合物(2 mg, 0.002 mmol)及碳酸鉀(10. mg, 0.076 mmol)之混合物溶解於1,4-二噁烷(3 mL, 40 mmol)中，接著添加水(0.3 mL, 20 mmol)。使混合物脫氣，接著回填氮氣三次。將所得紅色溶液加熱至90℃且攪拌30分鐘，此時LC-MS指示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，接著用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於四氫呋喃(3 mL)中，接著添加第三丁醇鉀(1 M於THF中, 0.2 mL, 0.2 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液30分鐘，接著用MeOH稀釋，且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₂H₂₂ClN₆O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：453.1；實驗值：453.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)。

實例14

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



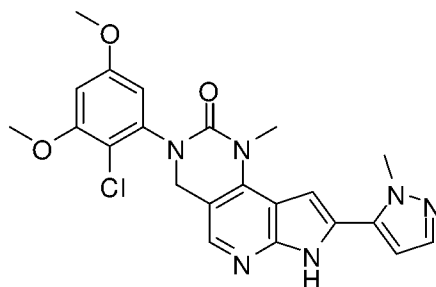
【0302】 向8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(15 mg, 0.025 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中, 0.1 mL, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘之後, 用水淬滅反應, 接著用EtOAc萃取。有機層以鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₁₈H₁₇BrClN₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 451.0; 實驗值: 451.0。

步驟2: 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0303】 將步驟1之粗產物、2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼[6,1]東-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙醇(12 mg, 0.051 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(2 mg, 0.002 mmol)及碳酸鉀(10 mg, 0.076 mmol)的混合物溶解於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.3 mL)中。使反應混合物脫氣, 接著回填氮氣三次。將所得溶液加熱至90℃。攪拌7小時之後, 使反應混合物冷卻至室溫且用MeOH稀釋嗎, 接著過濾且藉由RP-HPLC (pH = 10)純化以得到呈黃色固體狀之產物。C₂₃H₂₄ClN₆O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 483.2; 實驗值: 483.2。

實例15

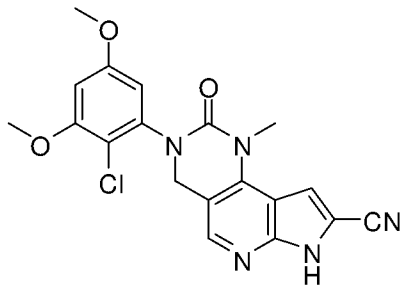
3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



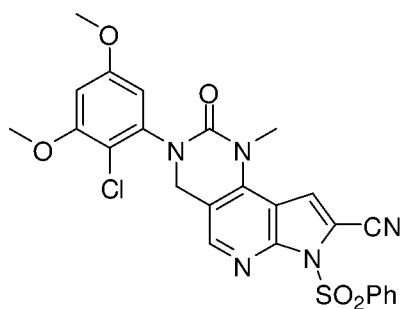
【0304】 使用類似於對實例14步驟2所述之程序，用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𬝐東-2-基)-1H-吡唑置換2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𬝐東-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙醇且反應時間為2小時來製備此化合物。 $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：453.1；實驗值：453.1。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

實例16

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



步驟1：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



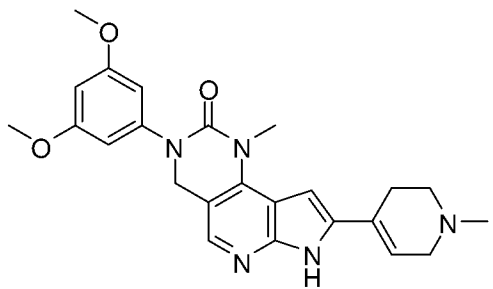
【0305】 使用類似於對實例13步驟1所述之程序，用4-甲基苯磺醯基氰化物置換1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 10)純化反應混合物以得到呈白色固體狀之所需產物。

步驟2：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

【0306】 使用與實例10步驟4中所述類似之條件來移除苯磺醯基保護基。藉由RP-HPLC (pH = 10)純化產物以得到白色固體。C₁₉H₁₇ClN₅O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：398.1；實驗值：398.0。

實例17

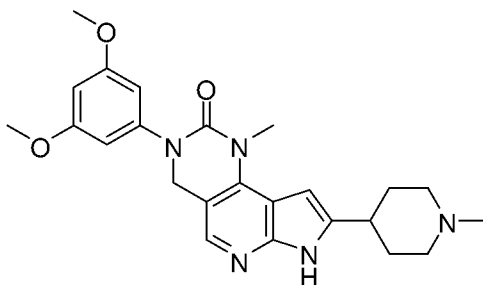
3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0307】 使用類似於對實例10所述之程序，用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)-1,2,3,6-四氫-吡啶置換1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)苯基]-哌嗪來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之純產物。C₂₄H₂₈N₅O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：434.2；實驗值：434.2。

實例18

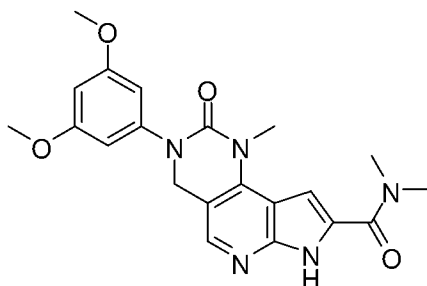
3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



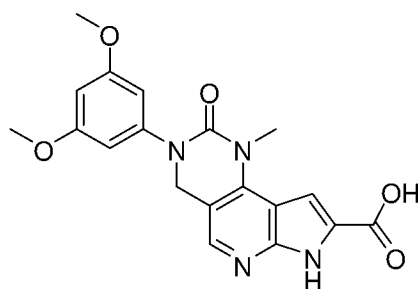
【0308】 將3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(8 mg, 0.02 mmol)與鈀(10重量%於碳上, 10 mg, 0.009 mmol)之混合物溶解於甲醇(5 mL)中。在氫氣球下在室溫下攪拌反應混合物2小時, 此時LC-MS指示反應完成。過濾混合物且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈白色固體狀之產物。 $C_{24}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值: 436.2; 實驗值: 436.2。

實例19

3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺



【0309】 步驟1: 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



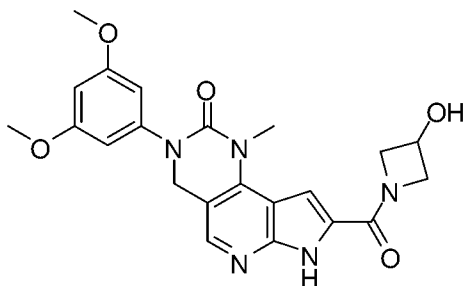
【0310】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(如實例12步驟1中所述來製備；1當量)於THF中之經攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中，5當量)。在室溫下攪拌所得混合物20分鐘，接著用1 N HCl酸化。用水稀釋混合物，接著用二氯甲烷/異丙醇(2:1)萃取。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₁₉H₁₉N₄O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：383.1；實驗值：383.1。

【0311】 步驟2：3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺

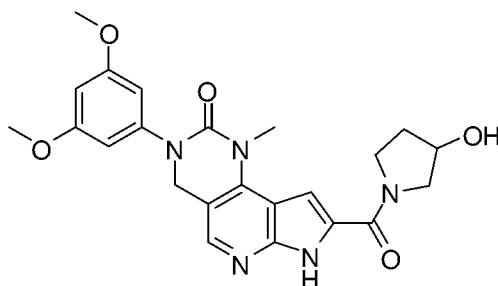
【0312】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(13 mg，0.034 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎂(16 mg，0.037 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加三乙胺(50 μL，0.3 mmol)及二甲胺(2 M於THF中，80 μL，0.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，此時LC-MS指示反應完成。用MeOH稀釋混合物，接著藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₁H₂₄N₅O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：410.2；實驗值：410.2。

實例20

3-(3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-1-甲基-

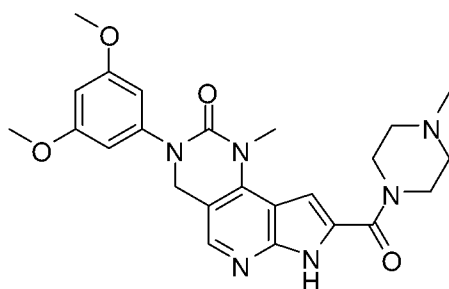
1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0313】 使用類似於 *實例19* 步驟2之程序的程序，用氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽置換二甲胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₂H₂₄N₅O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：438.2；實驗值：438.2。

實例21**3-(3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羥基吡咯啶-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮**

【0314】 使用類似於 *實例19* 步驟2之程序的程序，用3-吡咯啶醇置換二甲胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₃H₂₆N₅O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：452.2；實驗值：452.2。

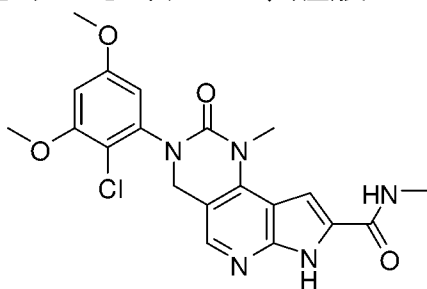
實例22**3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮**



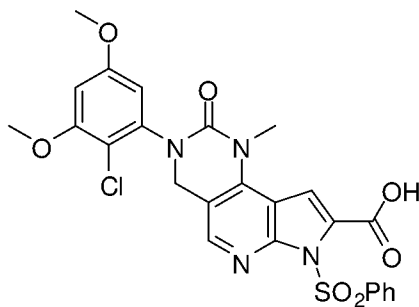
【0315】 使用類似於 *實例19* 步驟2之程序的程序，用1-甲基-哌嗪置換二甲胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{24}H_{29}N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：465.2；實驗值：465.2。

實例23

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺



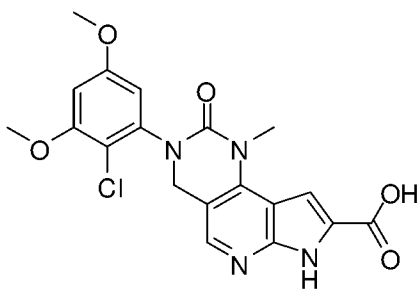
步驟1：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



【0316】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(107 mg，0.224 mmol)於乙腈(3 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中逐滴添加硫醯氯(18 μ L，0.224 mmol)

於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌5分鐘之後，用水淬滅反應，接著用EtOAc萃取。有機層接著用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於四氫呋喃(3 mL)中且冷卻至-78℃，接著添加LDA溶液(新鮮製備，1 M於THF中，0.78 mL，0.78 mmol)。在-78℃下攪拌所得黃色溶液30分鐘，接著將乾燥CO₂氣體(自乾冰，藉由穿過乾燥管來製備)鼓入反應混合物中持續30分鐘。將混合物緩慢溫至室溫且用1 N HCl酸化，接著用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。
 $C_{25}H_{22}ClN_4O_7S$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：557.1；實驗值：557.1。

步驟2：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



【0317】向3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(20 mg，0.04 mmol)於四氫呋喃(3 mL，40 mmol)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中，0.2 mL，0.2 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液30分鐘，接著用水淬滅且用1 N HCl酸化。用EtOAc萃取混合物。合併有機層，接著用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑以得到粗產物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{19}H_{18}ClN_4O_5$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：417.1；實驗值：417.1。

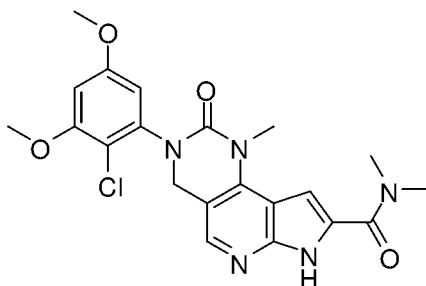
步驟3：3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四

氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺

【0318】 向步驟2之粗產物及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎂(17 mg, 0.039 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加三乙胺(25 μ L, 0.18 mmol)及甲胺(2 M於THF中, 54 μ L, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘, 此時LC-MS指示反應完成。用MeOH稀釋混合物, 接著藉由RP-HPLC (pH = 10)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{20}H_{21}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值: 430.1; 實驗值: 430.1。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。

實例24

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺

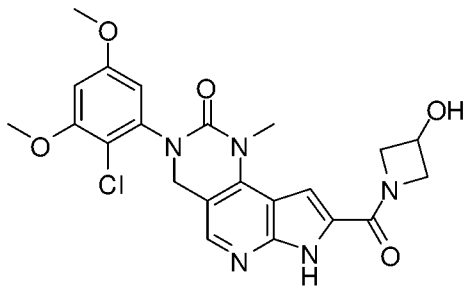


【0319】 使用類似於實例23步驟3之程序的程序, 用二甲胺(2 M於THF中)置換甲胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{21}H_{23}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值: 444.1; 實驗值: 444.1。

實例25

3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-1-甲

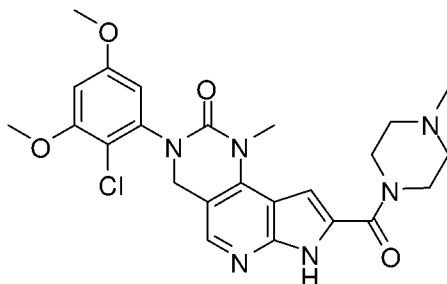
基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0320】 使用類似於 實例23 步驟3之程序的程序，用氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽置換甲胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{22}H_{23}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：472.1；實驗值：472.2。

實例26

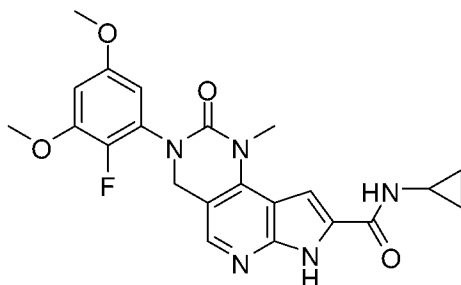
3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



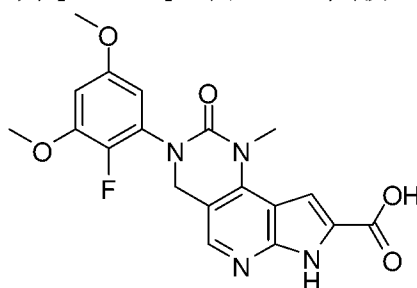
【0321】 使用類似於 實例23 步驟3之程序的程序，用1-甲基-哌嗪置換甲胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{24}H_{28}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：499.2；實驗值：499.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.50 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.87 (s, 3H)。

實例27

N-環丙基-3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺



步驟1：3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



【0322】向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(125 mg, 0.239 mmol)於乙腈(5 mL)中之經攪拌溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎢雙環[2.2.2]辛烷二四氟硼酸鹽(來自Aldrich, 目錄號439479, 102 mg, 0.287 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液2小時,此時LCMS指示反應完成,得到所需產物。用EtOAc稀釋反應混合物,接著用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥,接著濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(5 mL)中,接著添加第三丁醇鉀(1 M於THF中, 1.2 mL, 1.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物20分鐘,接著用1 N HCl酸化。用DCM/IPA (2:1)萃取混合物,且有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₁₉H₁₈FN₄O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 401.1; 實驗值:

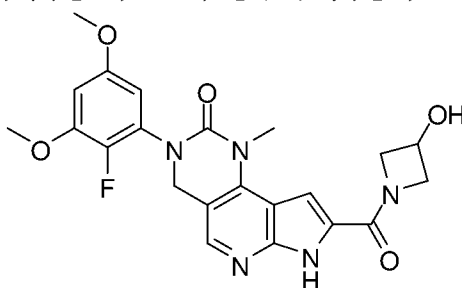
401.1。

步驟2：*N*-環丙基-3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-8-甲醯胺

【0323】向3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-8-甲酸(6 mg, 0.015 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎂(8 mg, 0.018 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(20 μ L, 0.1 mmol)及環丙胺(5.2 μ L, 0.075 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液30分鐘，此時LC-MS指示反應完成。用MeOH稀釋混合物，接著藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{22}H_{23}FN_5O_4$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：440.2；實驗值：440.1。

實例28

3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-酮

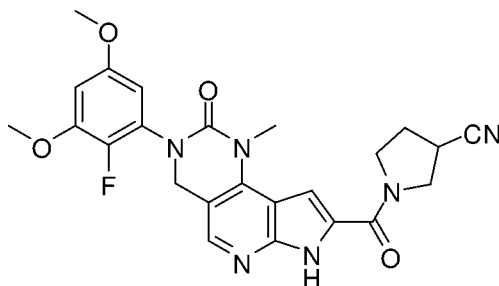


【0324】使用類似於實例27步驟2之程序的程序，用氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽置換環丙胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{22}H_{23}FN_5O_5$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：456.2；實驗值：456.2。

實例29

1-[[3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1*H*-

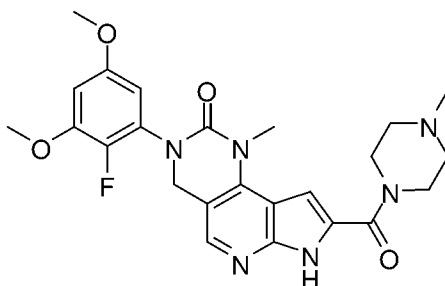
吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]羰基}吡咯啉-3-甲腈



【0325】 使用類似於 實例27 步驟2 之程序的程序，用吡咯啉-3-甲腈鹽酸鹽置換環丙胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{24}H_{24}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：479.2；實驗值：479.2。

實例30

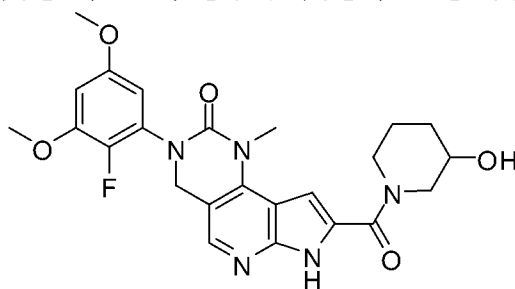
3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0326】 使用類似於 實例27 步驟2 之程序的程序，用1-甲基-哌嗪置換環丙胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：483.2；實驗值：483.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (br, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.14 (br, 2H), 2.86 (s, 3H)。

實例31

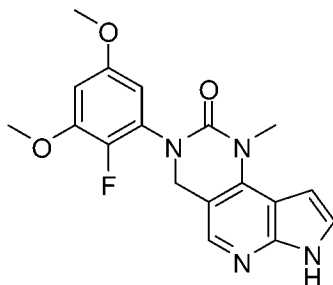
3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羥基哌啶-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



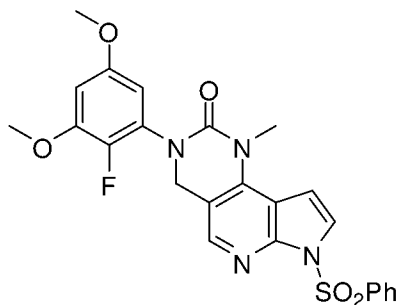
【0327】 使用類似於 實例27 步驟2 之程序的程序，用哌啶-3-醇置換環丙胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₄H₂₇FN₅O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：484.2；實驗值：484.2。

實例32

3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



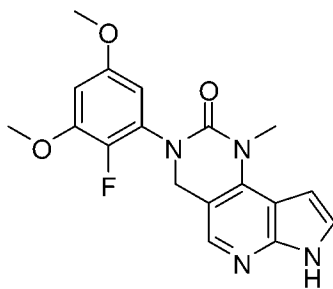
步驟1：3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0328】 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四

氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例7步驟1: 63.0 mg, 0.132 mmol)於乙腈(9 mL)中之溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎘雙環[2.2.2]辛烷二四氟硼酸鹽(95.6 mg, 0.270 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。接著濃縮所得溶液以移除溶劑。將殘餘物溶解於AcOEt中, 且用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌, 接著經MgSO₄乾燥。在減壓下移除溶劑以得到所需化合物, 其未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₄H₂₂FN₄O₅S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 497.1; 實驗值: 497.1。

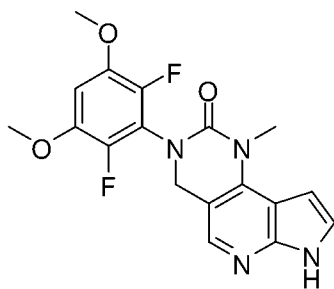
步驟2: 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0329】向步驟1之上述殘餘物於THF (2 mL)中之溶液中添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF(390 μL, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌溶液30分鐘, 接著濃縮以移除溶劑。將殘餘物溶解於MeOH中, 且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到所需產物。C₁₈H₁₈FN₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 357.1; 實驗值: 357.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

實例33

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

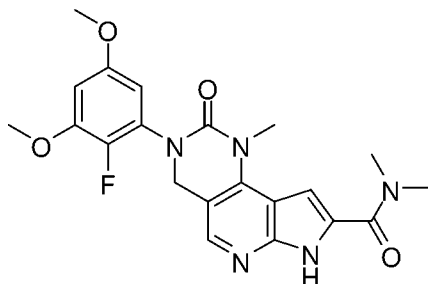


【0330】 在與對實例32所述相同之反應中形成此化合物。

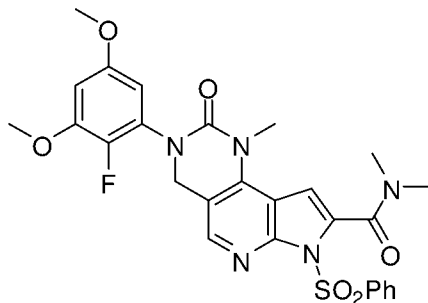
$C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：375.1；實驗值：375.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H)。

實例34

3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺



步驟1：3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺



【0331】 在-78℃下向N,N-二異丙胺(1.0E2 μ L，0.76 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加含2.5 M正丁基鋰之己烷(0.30 mL，0.76

mmol)。在-78℃下攪拌混合物5分鐘，接著溫至0℃且攪拌20分鐘，接著再次冷卻至-78℃。

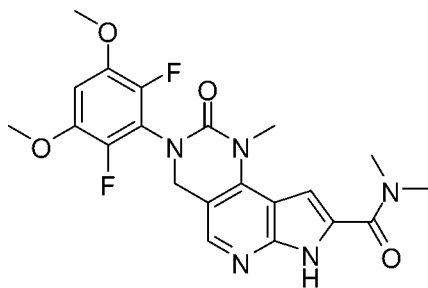
【0332】 在-78℃下向3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(75.0 mg, 0.151 mmol) (與以下混合：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮，*實例 32 步驟1*)於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液中逐滴添加所製備之LDA溶液。在-78℃下攪拌所得黃色懸浮液50分鐘，接著逐滴添加N,N-二甲基胺甲磺氯(70 μL, 0.76 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之溶液。在-20℃下攪拌反應混合物1小時，接著用飽和NH₄Cl溶液淬滅，且接著用AcOEt萃取兩次。合併之有機相用鹽水洗滌經且經MgSO₄乾燥。在減壓下移除溶劑以得到所需化合物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₇H₂₇FN₅O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：568.2；實驗值：568.2。

步驟2：3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲磺胺

【0333】 向*步驟1*中製得之上述殘餘物於THF (2 mL)中之溶液中添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF(450 μL, 0.45 mmol)。在室溫下攪拌溶液30分鐘，接著濃縮以移除溶劑。將殘餘物溶解於MeOH中，且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到所需產物。C₂₁H₂₃FN₅O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：428.2；實驗值：428.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.35-2.95 (m, 6H)。

實例35

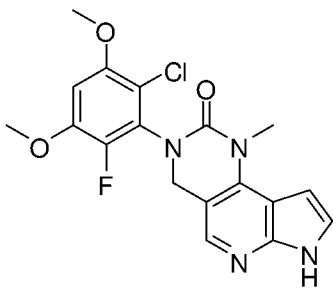
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醯胺



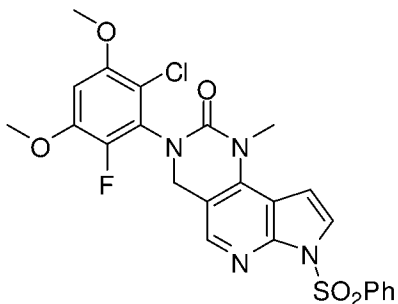
【0334】 在與對實例34所述相同之反應中形成此化合物，
 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：446.2；實驗值：446.2。 ^1H
 NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.36-2.92 (m, 6H)。

實例36

3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1： 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-
 1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



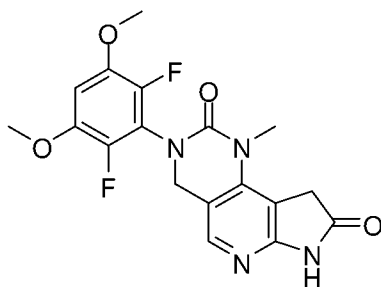
【0335】 在0℃下向3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(290.0 mg, 0.5841 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液中逐滴添加硫醯氯(49.6 μL, 0.613 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得溶液10分鐘。用水淬滅反應，接著用EtOAc萃取。有機層接著用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑以得到所需化合物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{24}H_{21}ClFN_4O_5S$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：531.1；實驗值：531.1。

步驟2：3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

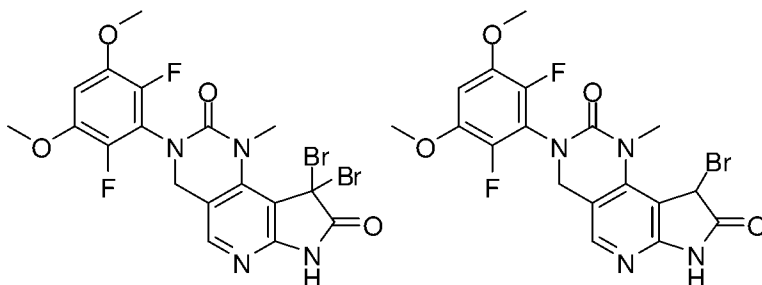
【0336】 向步驟2中形成之上述殘餘物於THF (3 mL)中之溶液中添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF (1.8 mL, 1.8 mmol)。在室溫下攪拌溶液30分鐘，接著濃縮以移除溶劑。將殘餘物溶解於MeOH中，且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到所需產物。 $C_{18}H_{17}ClFN_4O_3$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：391.1；實驗值：391.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.79-4.71 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

實例37

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



步驟1：9,9-二溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮及9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



【0337】 將三溴吡錠(120 mg, 0.37 mmol)添加至3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40.0 mg, 0.107 mmol)於第三丁醇(1.2 mL)中之混合物中，且接著在30℃下攪拌反應液隔夜。混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和NaHCO₃、水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且接著濃縮以提供呈上述兩種產物之混合物形式的粗產物，其直接用於下一步驟中。LCMS (M+H)⁺: m/z = 549.0, 471.0。

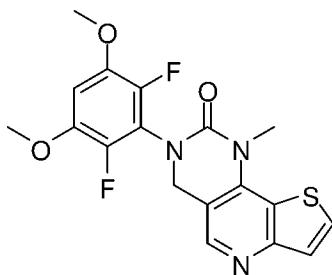
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0338】 將鋅(10 mg , 0.2 mmol)添加至9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮(10.0 mg , 0.0213 mmol)及9,9-二溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯

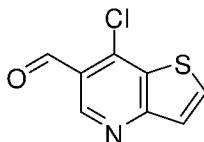
基)-1-甲基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮 (10.0 mg, 0.0182 mmol) 於甲醇(0.3 mL)/乙酸(0.3 mL)中之混合物中，接著在室溫下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物，且接著藉由RP-HPLC (pH = 2) 純化產物。 $C_{18}H_{17}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：391.1；實驗值：391.1。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.39 (s, 3H)。

實例38

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



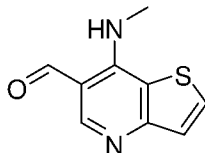
步驟1：7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛



【0339】 在0℃下向7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯(CAS # 90690-94-1) (購自Synthonix, Inc, 目錄號E4282, 409 mg, 1.69 mmol) 於四氫呋喃(5.0 mL)中之溶液中添加氫化二異丁基鋁(1.0 M於己烷中, 5.1 mL, 5.1 mmol)。在此溫度下攪拌所得混合物2小時，隨後其用MeOH (5 mL)及NaHCO₃溶液(10 mL)淬滅。水相用EtOAc (3×10 mL)萃取，且其經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。粗醇未經進一步純化便加以使用。 C_8H_7ONSCl $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：200.1；實驗值：200.1。

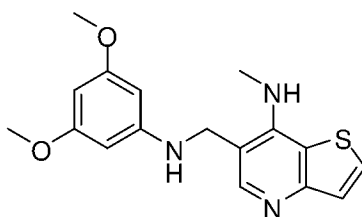
【0340】 向上文獲得之醇於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(710 mg, 8.5 mmol)及戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(860 mg, 2.0 mmol)。攪拌所得混合物1小時，隨後其用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液(5 mL)及 NaHCO_3 溶液(5 mL)淬滅。水相用二氯甲烷(3×10 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟管柱(MeOH/DCM, 3%-20%)純化粗混合物以得到呈白色固體狀之醛(237 mg, 72%, 兩步)。 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ONSCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z之LC-MS計算值：198.1；實驗值：198.1。

步驟2：7-(甲胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛



【0341】 將7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛(237 mg, 1.20 mmol)於甲胺(33%於乙醇中, 2.0 mL, 16.0 mmol)中之溶液加熱至110°C持續3小時。冷卻至室溫之後，在真空中濃縮該溶液。將粗亞胺溶解於氯化氫(1.0 M於水中, 3.6 mL, 3.6 mmol)中，且在60°C下攪拌所得混合物3小時。以NaOH (2.0 M, 1.7 mL, 3.4 mmol)及 NaHCO_3 飽和溶液中和溶液。在其經過濾且經高真空乾燥之後，獲得呈黃色固體狀之純7-(甲胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛(150 mg, 65%)。 $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z之LC-MS計算值：193.2；實驗值：193.2。

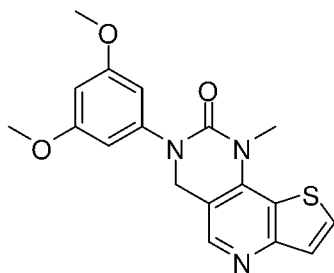
步驟3：6-([(3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基)-N-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺



【0342】 向7-(甲胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛(75 mg, 0.39

mmol)於乙醇(3.0 mL)中之溶液中添加3,5-二甲氧基苯胺(120 mg, 0.78 mmol)及乙酸(0.223 mL, 3.92 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物2小時，隨後使其冷卻至室溫。將氰基硼氫化鈉(120 mg, 2.0 mmol)添加至溶液中且再攪拌混合物2小時。反應混合物用MeOH稀釋且藉由RF-HPLC (pH 10)純化以得到呈白色固體狀之6-{[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(96 mg, 74%)。C₁₇H₂₀O₂N₃S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：330.1；實驗值：330.1。

步驟4：3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【0343】向6-{[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(96 mg, 0.13 mmol)於CH₃CN (3.0 mL)中之溶液中添加1,1'-硫羰基二咪唑(210 mg, 1.2 mmol)。在110℃下攪拌所得混合物12小時，隨後使其在真空中濃縮。粗混合物藉由急驟管柱(MeOH/DCM 5%-20%)純化以得到呈黃色固體狀之3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(120 mg, 86%)。C₁₈H₁₈O₃N₃S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：356.1；實驗值：356.1。

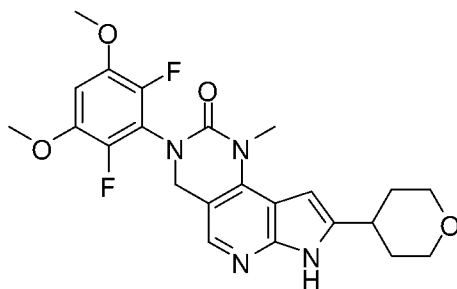
步驟5：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

【0344】在室溫下向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(10.0 mg, 0.0281 mmol)於CH₃CN

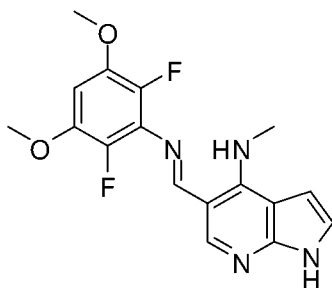
(1.0 mL)中之溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎗雙環[2.2.2]辛烷二四
 氟硼酸鹽(Selectfluor®) (24.9 mg, 0.0703 mmol)。在室溫下攪拌所得混
 合物2小時，其隨後用MeOH (9 mL)稀釋。化合物藉由RF-HPLC (pH =
 10)純化以得到呈白色固體狀之3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-
 3,4-二氫噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H) (3.0 mg, 27%)。
 $C_{18}H_{16}F_2N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：392.1；實驗值：392.1。
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H),
 7.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.89 (s,
 6H), 3.71 (s, 3H)。

實例39

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(四氫-2H-呋喃-4-基)-
 1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



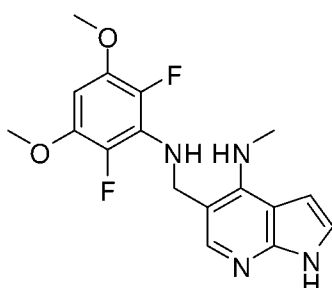
步驟1：5-[(E)-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)亞胺基]甲基]-N-甲基-
 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



【0345】 將4-(甲胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(1.98 g, 11.3
 mmol，如實例1步驟1中所述來製備)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(2.6

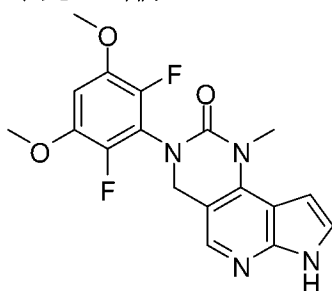
g, 14 mmol)及D-(+)-10-樟腦磺酸(Aldrich, 目錄號21360: 0.72 g, 3.1 mmol)於甲苯(200 mL)中之混合物加熱至回流, 同時經由迪恩-斯達克分水器(Dean-stark trap)共沸移除水, 持續48小時。濃縮反應混合物且殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{17}H_{17}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值: 347.1; 實驗值: 347.1。

步驟2: 5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



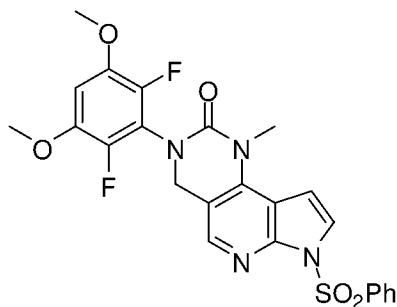
【0346】將步驟1之粗產物溶解於四氫呋喃(200 mL)中且冷卻至0°C, 接著添加LiAlH₄ (0.86 g, 23 mmol)。將反應混合物溫至50°C且攪拌隔夜。藉由在0°C下添加最少量之水來淬滅反應, 接著經由矽藻土過濾且用THF洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱急驟層析(用含0-5%甲醇之二氯甲烷溶離)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(2.00, 51%)。 $C_{17}H_{19}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值: 349.1; 實驗值: 349.1。

步驟3: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0347】 在0℃下將三光氣(2.0 g, 6.8 mmol)添加至步驟2之產物及三乙胺(7.9 mL, 56 mmol)於四氫呋喃(160 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著添加1 M NaOH (50 mL)。在室溫下攪拌30分鐘之後，添加飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。混合物未經進一步純化使用於下一步驟。C₁₈H₁₇F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：375.1；實驗值：375.0。

步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

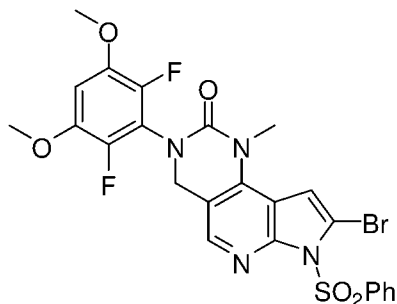


【0348】 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(2.30 g, 6.14 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之經攪拌溶液中添加NaH (60%於礦物油中, 0.344 g, 8.60 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著添加苯磺醯氯(0.94 mL, 7.4 mmol)。在0℃下攪拌1小時之後，用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應，接著用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含乙酸乙酯之DCM (0-30%)溶離)來純化殘餘物以得到所需產物(1.89 g, 68.8%)。C₂₄H₂₁F₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：515.1；實驗值：515.0。

步驟5：8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-

第 141 頁(發明說明書)

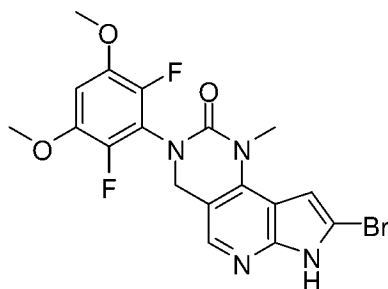
1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0349】 製備LDA溶液：在-78℃下向N,N-二異丙胺(0.632 mL，4.51 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加含2.5 M正丁基鋰之己烷(1.6 mL，4.0 mmol)。在形成白色沈澱物之後，將混合物溫至0℃且攪拌10分鐘。

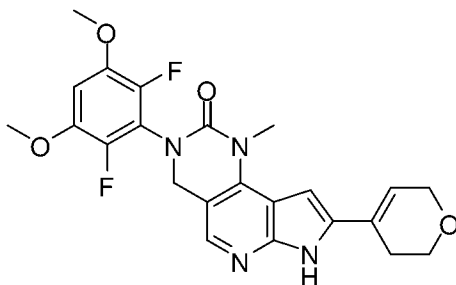
【0350】 在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.60 g，3.11 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加新鮮製備之LDA溶液。30分鐘之後，逐滴添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(1.06 g，3.26 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌所得透明黃色溶液1小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含EtOAc之DCM (0-10%)溶離)純化殘餘物以得到所需產物(1.50 g，81.3%)。C₂₄H₂₀BrF₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：593.0；實驗值：592.9。

步驟6：8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0351】 向8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.50 g)於四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌溶液中添加含5.0 M 甲醇鈉之甲醇(1.9 mL, 9.3 mmol)。在室溫下攪拌1小時之後，用水稀釋混合物且用1 N HCl調節至pH = 8，接著濃縮以移除THF。過濾固體，用水洗滌且真空乾燥以得到所需產物(0.83 g)。C₁₈H₁₆BrF₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z 之LC-MS計算值：453.0；實驗值：453.0。

步驟7：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0352】 使8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(10.0 mg, 0.0221 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼-2-基)-3,6-二氫-2H-吡喃(6.0 mg, 0.029 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物(1:1) (2 mg, 0.003 mmol)及碳酸鉀(9.1 mg, 0.066 mmol)於1,4-二噁烷(0.80 mL)及水(0.20 mL)中之混合物脫氣且填充氮氣。在95℃下攪拌3小時之後，用MeOH稀釋反應混合物，且過濾。將溶液用於下一步驟

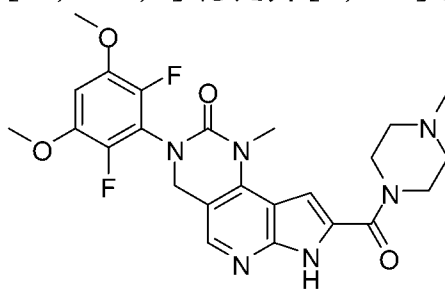
中。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：457.2；實驗值：457.1。

步驟8：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

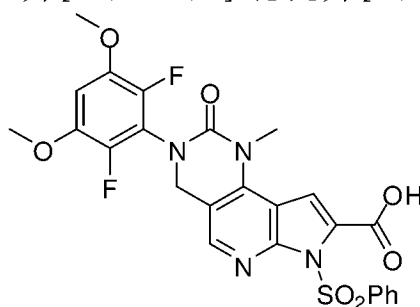
【0353】將鈀/活性碳(10重量%，10 mg)添加至步驟7之產物於甲醇(5 mL)中之溶液中，且在室溫下在 H_2 氣球下攪拌反應混合物2小時。過濾混合物且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到所需產物。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：459.2；實驗值：459.1。

實例40

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



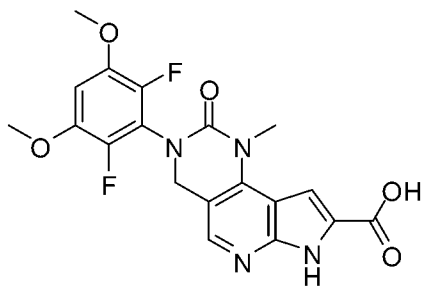
步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



【0354】在 -78°C 下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(700 mg, 1.36 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之經攪拌溶液中添加新鮮製備之

LDA溶液(1 M於THF中，1.95 mL，1.4當量)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘，接著將乾燥CO₂氣體(自乾冰，藉由穿過乾燥管來製備)鼓入反應混合物中持續30分鐘。接著在-78℃下用1 N HCl淬滅反應。在溫至室溫之後，用EtOAc萃取反應混合物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱：0%至5% MeOH/DCM純化以得到所需產物(519 mg，68%)。C₂₅H₂₁F₂N₄O₇S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：559.1；實驗值：559.1。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



【0355】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(762 mg，1.36 mmol)於四氫呋喃(23 mL)之溶液中添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF (6.0 mL，6.0 mmol)。在室溫下攪拌所得淺黃色懸浮液30分鐘，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。用水淬滅反應，接著用EtOAc萃取。用1 N HCl酸化水層且經由過濾收集白色沈澱物，且乾燥得到呈白色固體狀之純產物(528 mg，93%)。C₁₉H₁₇F₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：419.1；實驗值：419.1。

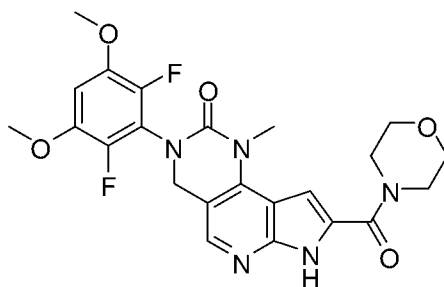
步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0356】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-

2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(207 mg, 0.495 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(210 μ L, 1.5 mmol), 接著添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)磷(230 mg, 0.52 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘, 接著添加1-甲基哌嗪(160 μ L, 1.5 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後, 反應混合物用MeOH稀釋, 接著藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到呈白色固體狀之所需產物(200 mg, 81%)。C₂₄H₂₇F₂N₆O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 501.2; 實驗值: 501.1。

實例41

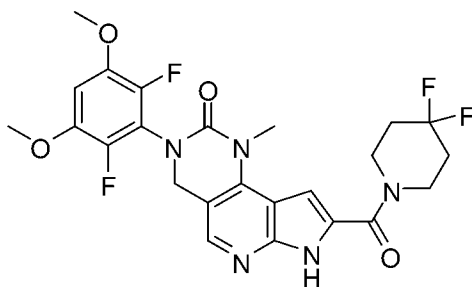
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(嗎啉-4-基羰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0357】 使用類似於實例40步驟3之程序的程序, 用嗎啉置換1-甲基哌嗪來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₃H₂₄F₂N₅O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 488.2; 實驗值: 488.2。

實例42

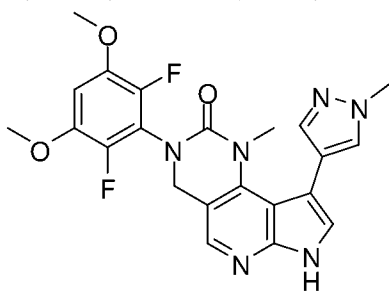
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



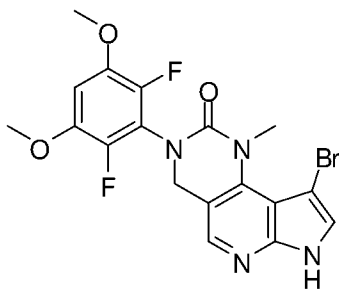
【0358】 使用類似於 *實例40* 步驟3之程序的程序，用4,4-二氟哌啶鹽酸鹽置換1-甲基哌嗪來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{24}H_{24}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：522.2；實驗值：522.1。

實例43

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



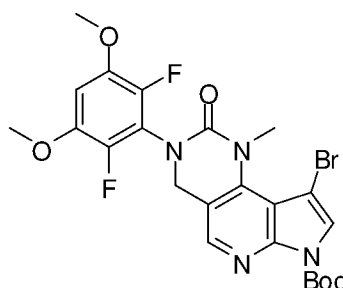
步驟1：9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0359】 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(168.0 mg，0.4488 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中逐滴添加N-溴丁二醯亞胺

(88 mg, 0.49 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.56 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用水淬滅反應且用CH₂Cl₂萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑以得到所需化合物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。C₁₈H₁₆BrF₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：453.0；實驗值：453.1。

步驟2：9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯



【0360】向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(200 mg, 0.4 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸二第三丁酯(180 mg, 1.0 mmol)及4-二甲胺基吡啶(10.8 mg, 0.088 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，此時LC-MS分析顯示反應完成。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱急驟層析(用含10% AcOEt之CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物以得到所需化合物(170 mg, 70%)。C₂₃H₂₄BrF₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：553.1；實驗值：553.0。

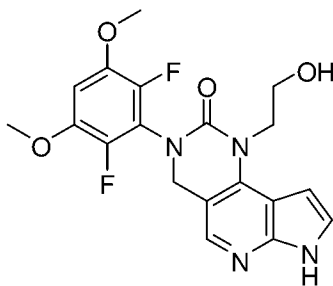
步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0361】使9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯(35.0 mg, 0.063 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-

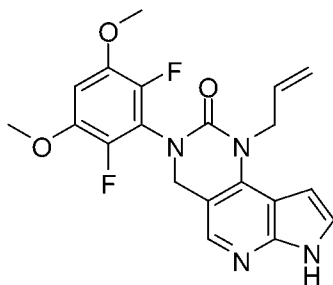
基)-1H-吡啶(26 mg, 0.13 mmol)、雙(三第三丁基膦)鈰(6 mg, 0.01 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(33 μ L, 0.19 mmol)於1,4-二噁烷(1.7 mL)及水(0.2 mL)中之混合物脫氣，接著填充氮氣。在120°C下攪拌2小時之後，過濾反應混合物且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於TFA/CH₂Cl₂ (1:1, 1 mL)中且在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於MeOH中，且藉由RP-HPLC (pH = 2)純化以得到所需產物。C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：455.2；實驗值：455.1。

實例44

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

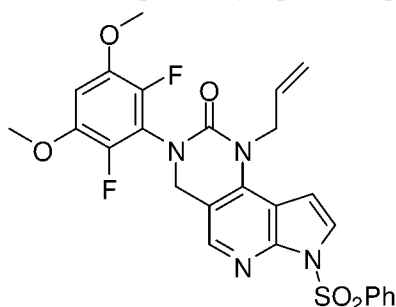


步驟1：1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



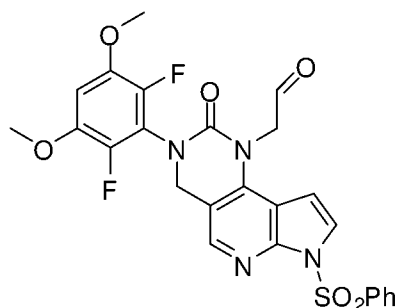
【0362】 藉由使用類似於對合成實例39步驟1-3所述之程序，用4-(烯丙基胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(根據實例1步驟1製備)置換4-(甲胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛來製備此化合物。C₂₀H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：401.1；實驗值：401.1。

步驟2：1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0363】在0℃下向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(0.35 g, 0.89 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(礦物油中之60%分散液, 0.053 g, 1.3 mmol)。攪拌混合物20分鐘, 接著添加苯磺醯氯(0.14 mL, 1.1 mmol)且在0℃下再攪拌反應液1小時。用水稀釋混合物且經由過濾收集所形成之沈澱物, 接著用水洗滌且乾燥以提供所需產物。
 $C_{26}H_{23}F_2N_4O_5S$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 541.1; 實驗值: 541.1。

步驟3：[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙醛

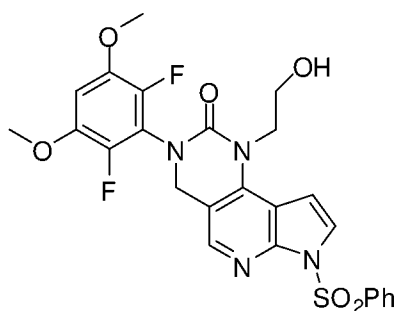


【0364】向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(120 mg, 0.22 mmol)於第三丁醇(2 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(28.6 mg, 0.244 mmol)及水(0.70 mL, 39 mmol)。接著向此溶液中添加四氧化鐵水溶液(0.070 mL, 0.011 mmol, 4%)。3小時之後添加另一份N-甲基嗎啉

第 150 頁(發明說明書)

N-氧化物(28.6 mg, 0.244 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天。溶液用水稀釋，用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾，接著濃縮。在0℃下將殘餘物溶解於THF (1.7 mL)/水(0.83 mL)中，且接著依次添加高碘酸鈉(0.14 g, 0.66 mmol)、乙酸(0.0032 mL, 0.055 mmol)。攪拌2小時之後，反應混合物用水稀釋，用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用EtOAc/CH₂Cl₂ (0%至20%)溶離)純化殘餘物。C₂₅H₂₁F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：543.1；實驗值：543.1。

步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



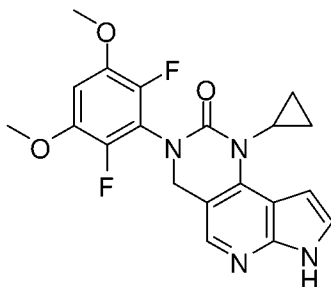
【0365】向[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙醛(50.0 mg, 0.0922 mmol)於甲醇(1.5 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(7.0 mg, 0.18 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後，用二氯甲烷稀釋混合物，接著用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌，且接著混合物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以提供產物，其直接用於下一步驟中。C₂₅H₂₃F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：545.1；實驗值：545.1。

步驟5：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

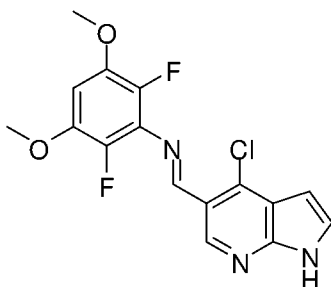
【0366】 將含 6.0 M 氫氧化鉀之水 (0.1 mL, 0.6 mmol) 添加至 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (30.0 mg, 0.0551 mmol) 於 THF (0.6 mL) 中之溶液中，且接著在 70°C 下攪拌混合物隔夜。藉由 RP-HPLC (pH = 2) 純化產物以得到呈白色固體狀之所需產物。C₁₉H₁₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：405.1；實驗值：405.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

實例45

1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



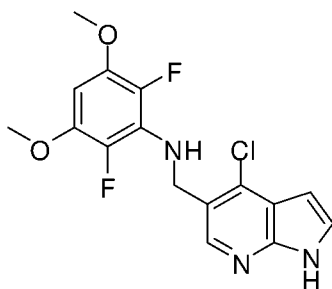
步驟1：N-[(1E)-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)亞甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0367】 將 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 (5.00 g, 27.7 mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (6.3 g, 33 mmol) 及單水合對甲苯磺

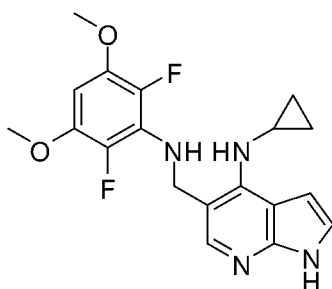
酸(1.1 g, 5.8 mmol)於甲苯(300 mL)中之混合物加熱至回流，同時經由迪恩-斯達克分水器共沸移除水。攪拌隔夜之後，濃縮反應混合物且殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。

步驟2：*N*-[(4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0368】 將步驟1之粗產物溶解於四氫呋喃(300 mL)中且冷卻至0°C，接著添加LiAlH₄ (3.6 g, 96 mmol)。將反應混合物溫至50°C且攪拌隔夜。接著用最少量水淬滅反應且用乙酸乙酯稀釋。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱急驟層析(用含甲醇之二氯甲烷(0-5%)溶離)純化殘餘物以得到所需產物(7.00 g, 71.5%)。C₁₆H₁₅ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：354.1；實驗值：354.0。

步驟3：*N*-環丙基-5-[[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺



【0369】 使*N*-[(4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.25 g, 0.71 mmol)、環丙胺(0.088 mL, 1.3 mmol)、乙酸鉍(16 mg, 0.071 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(44

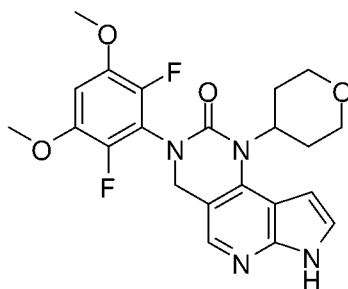
mg, 0.071 mmol)及碳酸鉀(0.70 g, 2.1 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣，接著填充氮氣。在160℃下攪拌隔夜之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含MeOH之DCM (0-5%)溶離)純化殘餘物以得到所需產物(0.17 g, 64%)。
 $C_{19}H_{21}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：375.2；實驗值：375.1。

步驟4：1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0370】 在0℃下將三光氣(0.20 g, 0.6 mmol)添加至N-環丙基-5-[[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.17 g, 0.44 mmol)及三乙胺(590 μ L, 4.2 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，接著添加2 N NaOH (2.0 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，反應混合物用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含MeOH之DCM (0-5%)溶離)純化殘餘物以得到所需產物。 $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：401.1；實驗值：401.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.38-3.28 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H)。

實例46

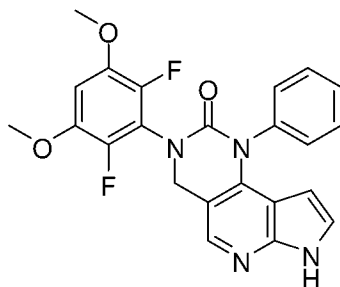
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0371】 使用類似於 *實例45* 之程序的程序，用四氫-2H-嘧啶-4-胺置換環丙胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₂H₂₃F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之LC-MS計算值：445.2；實驗值：445.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48-4.32 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.52-3.37 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H)。

實例47

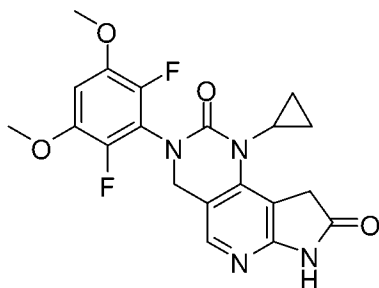
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-苯基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0372】 使用類似於 *實例45* 之程序的程序，用苯胺置換環丙胺來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₃H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z 之LC-MS計算值：437.1；實驗值：437.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.89 (s, 6H)。

實例48

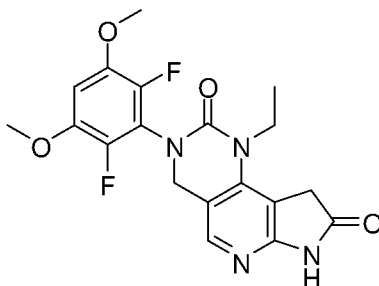
1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



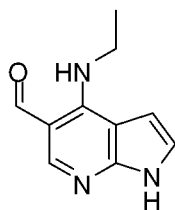
【0373】 使用類似於實例37之程序的程序，用1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例45)置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 10) 進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。
 $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：417.1；實驗值：417.0。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14-3.00 (m, 1H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H)。

實例49

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

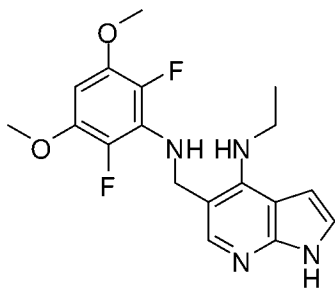


步驟1：4-(乙胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



【0374】 將4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(CAS # 958230-19-8, Lakestar Tech, 批次: 124-132-29: 3.0 g, 17 mmol)及乙胺(10 M於水中, 8.3 mL, 83 mmol)於2-甲氧基乙醇(20 mL, 200 mmol)中之混合物加熱至130℃且攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫, 接著在減壓下濃縮。殘餘物用1 N HCl (30 mL)處理且在室溫下攪拌1小時, 接著以飽和NaHCO₃水溶液中和。經由過濾收集沈澱物, 接著用水洗滌, 且乾燥以提供所需產物(2.9 g, 92%)。C₁₀H₁₂N₃O [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 190.1; 實驗值: 190.1。

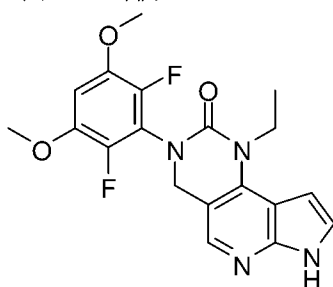
步驟2: 5-{{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



【0375】 將4-(乙胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(7.0 g, 37 mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(9.1 g, 48 mmol)及[(1S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基]甲烷磺酸(Aldrich, 目錄號21360: 2 g, 7 mmol)於二甲苯(250 mL)中之混合物加熱至回流, 同時使用迪恩-斯達克分水器共沸移除水持續2天, 此時LC-MS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於四氫呋喃(500 mL)中, 且接著緩慢添加含2.0 M四氫鋁酸鋰之THF (37 mL, 74 mmol), 且在50℃下攪

拌所得混合物3小時，接著冷卻至室溫。藉由添加水、15% NaOH水溶液及水來淬滅反應。過濾混合物且用THF洗滌。濃縮濾液且殘餘物用CH₂Cl₂洗滌，且接著過濾以獲得純產物(11 g，82%)。C₁₈H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：363.2；實驗值：363.1。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0376】在0℃下將三光氣(5.5 g，18 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液緩慢添加至5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(5.6 g，15 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之混合物中，且接著在室溫下攪拌混合物6小時。將混合物冷卻至0℃，且接著緩慢添加含1.0 M氫氧化鈉之水(100 mL，100 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，且經由過濾收集所形成之沈澱物，用水洗滌，且接著乾燥以提供第一批經純化之所需產物。分離濾液中之有機層且水層用二氯甲烷萃取。濃縮經合併之有機層且殘餘物以二氯甲烷濕磨，接著過濾且乾燥以提供另一批產物(總計5.5 g，92%)。C₁₉H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：389.1；實驗值：389.1。

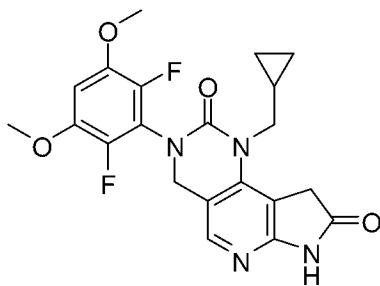
步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0377】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(3.0 g，7.7 mmol)於異丙醇

(70 mL, 900 mmol)/水(7 mL, 400 mmol)中之混合物中添加三溴吡錠(11 g, 31 mmol)。接著在40℃下攪拌反應混合物3小時。使混合物冷卻至室溫，且接著添加乙酸(10 mL, 200 mmol)及鋅(5.05 g, 77.2 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著過濾。濃縮濾液且以水(100 mL)/AcCN (10 mL)濕磨殘餘物且攪拌30分鐘。經由過濾收集固體，接著乾燥。接著與CH₂Cl₂/MeOH (100 mL/10 mL)一起攪拌固體30分鐘，接著過濾且乾燥以提供純的所需產物。濃縮濾液且在40℃下與AcCN/水(40 mL/5 mL)一起攪拌殘餘物10分鐘，接著過濾且乾燥以提供另一批純產物。
 C₁₉H₁₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：405.1；實驗值：405.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19 (t, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.88 (s, 6 H), 3.90 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.03(m, 1H), 7.83 (s, 1H), 11.01 (s, 1H) ppm。

實例50

1-(環丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

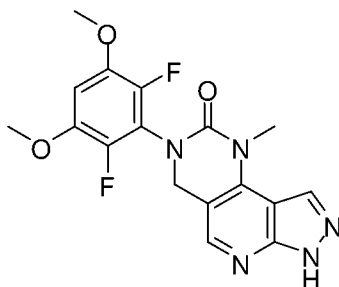


【0378】藉由使用類似於對合成實例49所述之程序，用4-(環丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(根據實例1步驟1製備)置換4-(乙胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛來製備此化合物。C₂₁H₂₁F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：431.2；實驗值：431.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H),

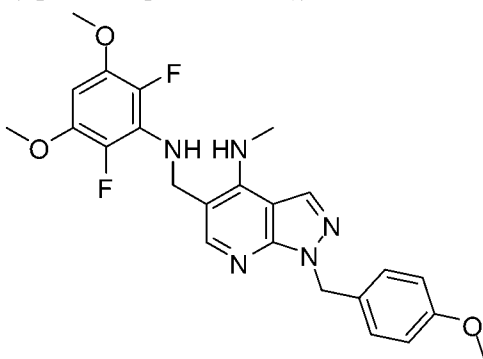
4.62 (s, 2H), 3.19-3.87 (m, 8H), 3.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.31-0.24 (m, 2H)。

實例51

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

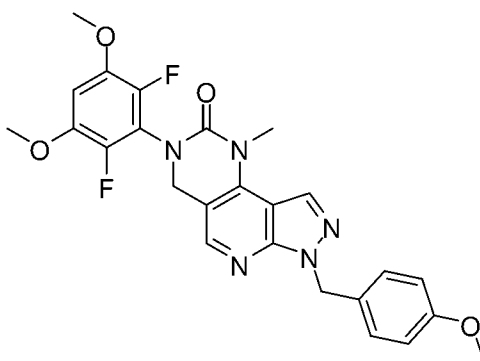


步驟1：5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基-1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺



【0379】 使用類似於實例39步驟1-2之程序的程序，自1-(4-甲氧基苯基)-4-(甲胺基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(藉由與WO 2007/134259中所述相同之方法製備)來製備此化合物。藉由急驟管柱(MeOH/DCM, 3%-20%)純化粗混合物以得到呈白色固體狀之苯胺。
 $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：470.2；實驗值：470.2。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



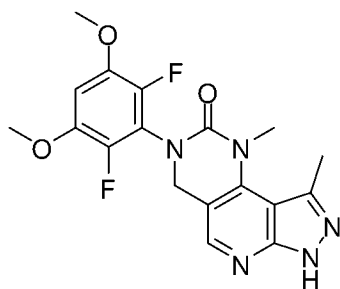
【0380】 使用類似於 實例39 步驟3之程序的程序來製備此化合物。藉由急驟管柱(EtOAc/己烷，30%-80%)純化產物以得到呈白色固體狀之脲。C₂₅H₂₄F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：496.2；實驗值：496.1。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

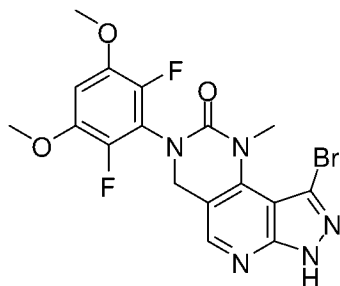
【0381】 將3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(300 mg，0.6 mmol)於TFA (4.0 mL)中之溶液加熱至70℃持續2小時。使溶液冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由RP-HPLC (pH 2)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物。C₁₇H₁₆O₃N₅F₂ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：376.1；實驗值：376.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.66 (s, 3H)。

實例52

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0382】 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(250.0 mg, 0.6661 mmol)於CH₃CN (6.0 mL)中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(150 mg, 0.86 mmol)。攪拌混合物2小時，隨後在減壓下濃縮。藉由管柱(MeOH/DCM, 3%-30%)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之產物(300.0 mg, 99%)。C₁₇H₁₅BrO₃N₅F₂ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：454.0；實驗值：454.1。

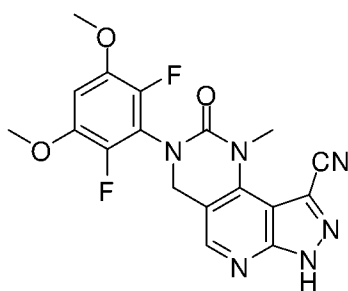
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0383】 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(80.0 mg, 0.176 mmol)於1,4-二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)與二氯甲烷之錯合物(20.0 mg, 0.0245 mmol)。向此溶液中添加ZnMe₂ (0.50 mL, 甲苯中之2.0 M溶液, 1.0 mmol)。將所得混合物加熱至100℃

持續1小時，隨後其用MeOH稀釋且藉由RP-HPLC (pH 2)純化。
 $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：390.1；實驗值：390.1。 ^1H
 NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.78
 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 2.67 ppm (s, 3H)。

實例53

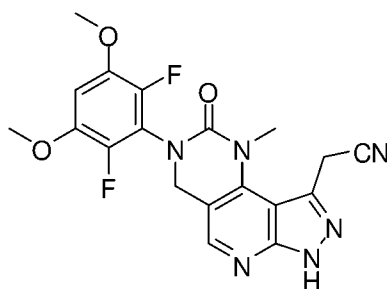
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-甲腈



【0384】 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四
 氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(15.0 mg, 0.033 mmol)於
 DMF (1.0 mL)中之溶液中添加氰化鋅(12.0 mg, 0.099 mmol)及[1,1'-雙
 (二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之錯合物(5.0 mg, 0.007
 mmol)。將所得混合物加熱至180℃持續1小時，隨後其用MeOH稀釋且藉
 由RP-HPLC (pH 2)純化。 $C_{18}H_{15}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：
 401.1；實驗值：401.1。

實例54

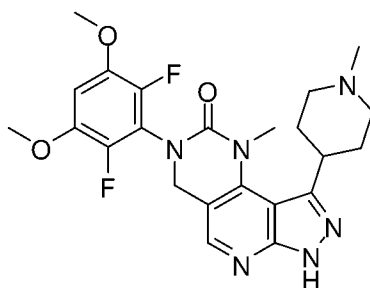
[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙腈



【0385】 在氮氣氛圍下向(9,9-二甲基-9H-咕噸-4,5-二基)雙(二苯膦)(3.3 mg, 0.0057 mmol)、參(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (2.6 mg, 0.0029 mmol)、9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(13.0 mg, 0.0286 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL, 13 mmol)中之混合物中依次添加(三甲基矽烷基)乙腈(12 μ L, 0.086 mmol)、二氟化鋅(5.9 mg, 0.057 mmol)。在140℃下在微波條件下攪拌反應混合物4.5小時。混合物用MeOH稀釋且藉由RP-HPLC (pH 2)純化以得到產物。 $C_{19}H_{17}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：415.1；實驗值：415.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.52 (s, 3H)。

實例55

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

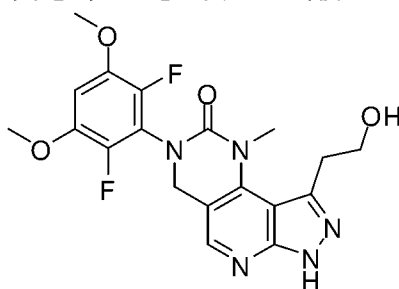


【0386】 使用類似於實例39步驟7-8之程序的程序，自9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并

[4,3-d]嘧啶-2-酮及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)-1,2,3,6-四氫-吡啶來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH 2)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之產物。 $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：473.2；實驗值：473.2。

實例56

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-(2-羥乙基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



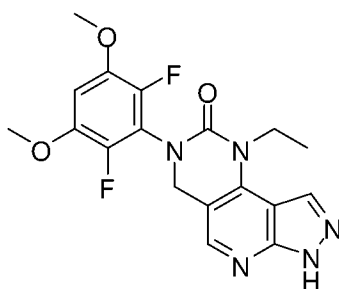
【0387】 在88℃下加熱4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東(13.6 mg, 0.0881 mmol)、9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(20.0 mg, 0.0440 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(5.4 mg, 0.0066 mmol)及碳酸鉀(18.0 mg, 0.13 mmol)於1,4-二噁烷(0.80 mL, 10. mmol)/水(0.20 mL, 11 mmol)中之混合物。1.5小時之後，用水淬滅反應，用DCM萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。經由急驟管柱層析(MeOH/DCM, 3%-30%)純化粗混合物以得到3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮。

【0388】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(17.0 mg, 0.036 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加 BH_3 -THF (0.40 mmol)。在

室溫下攪拌所得混合物12小時，隨後其用NaOH (2 N，0.2 mL)及H₂O₂ (0.2 mL)淬滅。混合物用MeOH稀釋且藉由RP-HPLC (pH 2)純化以得到呈白色固體狀之產物。C₁₉H₂₀F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：420.1；實驗值：420.1。

實例57

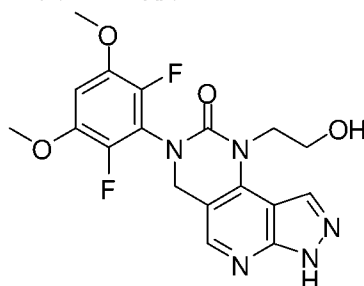
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0389】 使用類似於實例51之程序的程序來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH 2)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之產物。C₁₈H₁₈O₃N₅F₂ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：390.1；實驗值：390.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例58

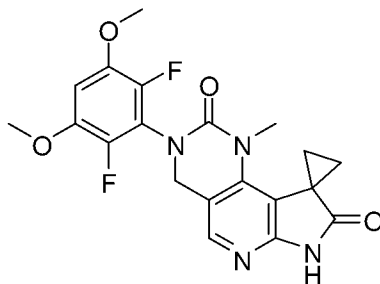
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



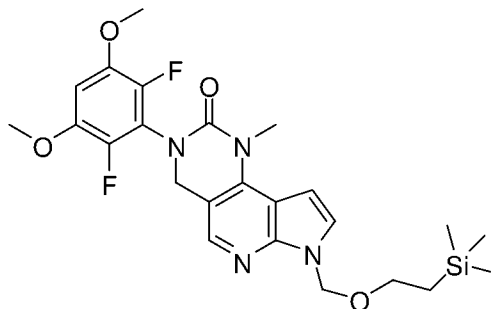
【0390】 使用類似於實例44之程序的程序來製備此化合物。藉由 RP-HPLC (pH 2) 純化殘餘物以得到呈白色固體狀之產物。 $C_{18}H_{18}O_4N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：406.1；實驗值：406.1。

實例59

3'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'-甲基-4',7'-二氫螺[環丙烷-1,9'-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2',8'(1'H,3'H)-二酮

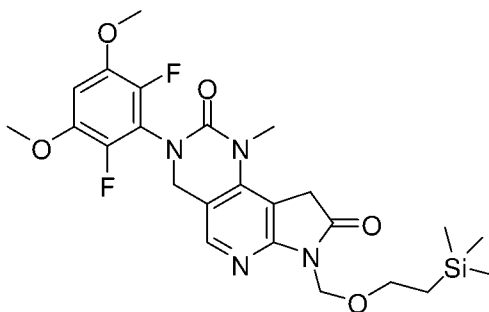


步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0391】 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(0.10 g, 0.27 mmol)於 DMF (0.8 mL)中之溶液中添加氫化鈉(礦物油中之60重量%分散液, 0.013 g, 0.32 mmol)且攪拌20分鐘。接著添加(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(0.057 mL, 0.32 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物1小時。混合物用乙酸乙酯稀釋, 且接著用水、鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由層析(用0%至40% EtOAc/ CH_2Cl_2 溶離)分離產物。 $C_{24}H_{31}F_2N_4O_4Si$ (M+H) $^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：505.2；實驗值：505.2。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



【0392】將三溴吡錠(0.299 g, 0.841 mmol)添加至3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(0.12 g, 0.24 mmol)於異丙醇(2 mL)/水(0.12 mL)中之混合物中，且接著在50℃下攪拌反應混合物2小時。使混合物冷卻至室溫，且接著添加乙酸(0.9 mL)及鋅(0.157 g, 2.40 mmol)。攪拌混合物6小時，接著過濾且移除溶劑。殘餘物用二氯甲烷稀釋，且接著用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，接著過濾且濃縮。藉由層析(用0%至50% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物。C₂₄H₃₁F₂N₄O₅Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：521.2；實驗值：521.1。

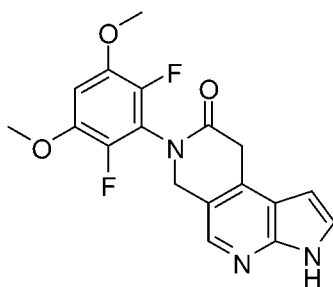
步驟3：3'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'-甲基-4',7'-二氫螺[環丙烷-1,9'-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2',8'(1'H,3'H)-二酮

【0393】將氮氣鼓泡通過3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮(100.0 mg, 0.192 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液持續20分鐘，接著在氮氣下添加碳酸銨(190 mg, 0.58 mmol)及1-溴-2-

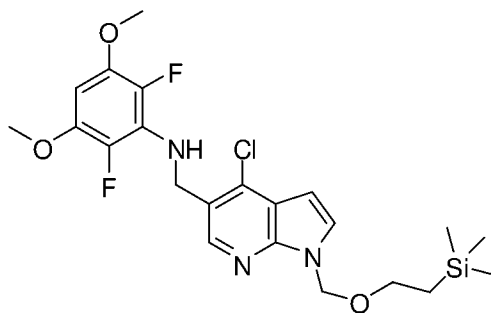
氯乙烷(48 μL , 0.58 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，過濾混合物，且接著在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (0.5 mL)中，且接著添加TFA (0.8 mL)且攪拌反應混合物1小時。移除溶劑且將殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中，且接著添加乙二胺(0.15 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。藉由製備型HPLC (pH 2)純化產物。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 之LC-MS計算值：417.1；實驗值：417.1。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H)。

實例60

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-吡啶-8-酮



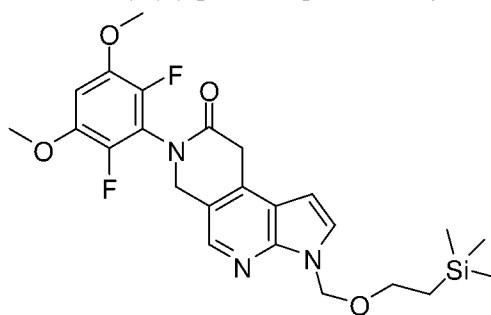
步驟1：N-[(4-氯-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0394】在0℃下向N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.35 g, 0.99 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(礦物油中之60重量%分散液，48 mg, 1.19 mmol)。攪拌

混合物20分鐘，接著添加三甲基矽烷基乙氧基甲基氯(0.210 mL，1.19 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物1小時。混合物用乙酸乙酯稀釋，且接著用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由層析(用0%至10% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)分離。C₂₂H₂₉ClF₂N₃O₃Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：484.2；實驗值：484.2。

步驟2：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0395】製備丙二酸乙酯鉀鹽：向100 mL雙頸圓底燒瓶中饋入丙二酸二乙酯(22.0 mmol)、水(20.5 mmol)及乙醇(20 mL)，且接著在40℃下攪拌反應混合物。歷經30分鐘逐滴添加第三丁醇鉀(2.24 g，20.0 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液。添加完成之後，在40℃下攪拌反應混合物直至起始材料耗盡為止。濃縮反應混合物，接著添加乙醚(20 mL)。藉由過濾收集所得固體，依次用乙醚與乙醇之1:1混合物、接著乙醚洗滌。乾燥固體以得到鉀鹽。

【0396】將N-[(4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(200.0 mg，0.4132 mmol)、丙二酸乙酯鉀鹽(140 mg，0.83 mmol)、二環己基(2',6'-二異丙氧基聯苯-2-基)膦(5.8 mg，0.012 mmol)及氯化π-烯丙基鈹二聚體(14 mg，0.037 mmol)於均三甲苯(2.0 mL)中之混合物抽真空且再填充氮氣3次。在

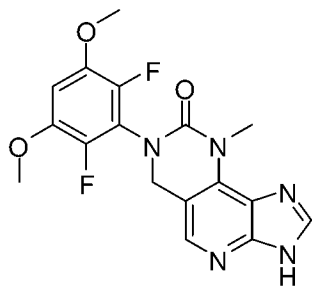
160℃下攪拌反應混合物隔夜。使混合物冷卻至室溫且過濾，接著用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液。藉由層析(用0%至40% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物。C₂₄H₃₀F₂N₃O₄Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：490.2；實驗值：490.2。

步驟3：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

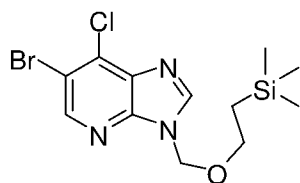
【0397】將三氟乙酸(1.0 mL)添加至7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(60.0 mg, 0.122 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(1.0 mL)中，接著添加乙二胺(0.2 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由製備型HPLC (pH 2)純化產物。C₁₈H₁₆F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：360.1；實驗值：360.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (s, 6H)。

實例61

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-3,6,7,9-四氫-8H-咪唑并[4',5':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-酮

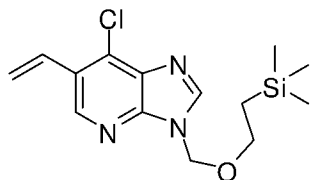


步驟1：6-溴-7-氯-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H咪唑并[4,5-b]吡啶



【0398】 在0℃下向6-溴-7-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(560 mg, 2.4 mmol, PharmaBlock Inc., 目錄號PB02862)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(礦物油中之60% NaH分散液, 125 mg, 3.13 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘。接著添加[β-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基氯(0.51 mL, 2.89 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物2小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應, 接著用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌, 接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0%至10% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色油狀之所需產物(615 mg, 70%)。C₁₂H₁₈BrClN₃OSi [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 362.0; 實驗值: 362.0。

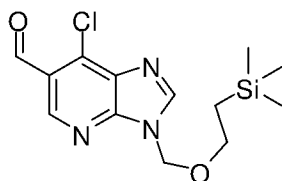
步驟2: 7-氯-3-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-6-乙炔基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



【0399】 將6-溴-7-氯-3-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(615 mg, 1.70 mmol)、4-甲基-2,6-二側氧基-8-乙炔基四氫[1,3,2]氧雜硼啶并[2,3-b][1,3,2]氧雜硼啶-4-鎘-8-負離子(326 mg, 1.78 mmol)、碳酸鉀(470 mg, 3.4 mmol)及雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (Aldrich, 目錄號678740; 36 mg, 0.05 mmol)於1,4-二噁烷(9 mL, 100 mmol)及水(1 mL, 60 mmol)中之溶液抽真空, 接著填充氮氣三次。將所得混合物加熱至95℃且攪拌5小時, 此時LC-MS指示反應

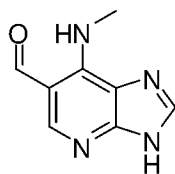
完成。使混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0%至10% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色油狀之所需產物(454 mg，86%)。C₁₄H₂₁ClN₃OSi [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：310.1；實驗值：310.0。

步驟3：7-氯-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛



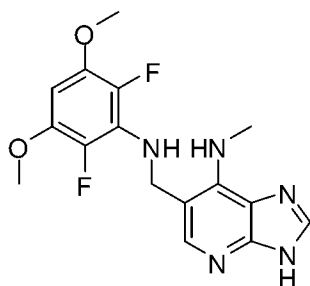
【0400】向7-氯-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-6-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(454 mg，1.46 mmol)於第三丁醇(10 mL，100 mmol)及水(2 mL，100 mmol)中之溶液中依次添加N-甲基嗎啉N-氧化物(257 mg，2.20 mmol)、四氧化鐵(4重量%於水中，0.46 mL，0.073 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物接著用水稀釋且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(11 mL，140 mmol)及水(5.5 mL，3.0E2 mmol)中，接著冷卻至0℃。向溶液中添加高碘酸鈉(940 mg，4.4 mmol)及乙酸(21 μL，0.37 mmol)。在0℃下攪拌2小時之後，反應混合物用水稀釋，接著用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0%至20% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物(290 mg，63%)。C₁₃H₁₉ClN₃O₂Si [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：312.1；實驗值：312.0。

步驟4：7-(甲胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛



【0401】向7-氯-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛(225 mg, 0.722 mmol)於2-甲氧基乙醇(2 mL)中之溶液中添加甲胺(33重量%於EtOH中, 2 mL, 16 mmol)。於密封管中在110°C下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且將殘餘物溶解於10 mL 0.5 N HCl中, 且在室溫下攪拌1小時。以飽和NaHCO₃水溶液中中和混合物。經由過濾收集所得白色沈澱物, 接著乾燥。將上述固體溶解於3 mL DCM中且添加3 mL TFA。在室溫下攪拌所得透明溶液1小時。濃縮反應混合物, 接著在真空中乾燥。粗產物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₈H₉N₄O [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 177.1; 實驗值: 177.1。

步驟5: 6-[[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基]-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺



【0402】將7-(甲胺基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛(100 mg, 0.6 mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(160 mg, 0.85 mmol)及D-(+)-10-樟腦磺酸(40 mg, 0.2 mmol)於甲苯(20 mL, 200 mmol)中之混合物加熱至回流, 同時用迪恩-斯達克分水器共沸移除水。使混合物回流24小時, 接著冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(15 mL, 180 mmol)中且冷卻至0°C, 接著逐份添加四氫鋁酸鋰(75 mg, 2.0 mmol)。將反應混合物溫至45°C且攪拌1小時。藉由添加0.1 mL水, 接著添加0.1 mL 15% NaOH

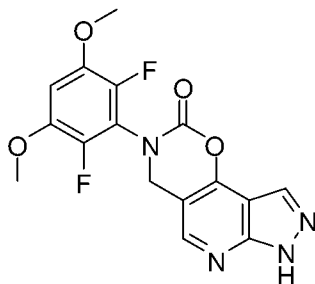
溶液，接著添加0.3 mL水來淬滅反應。攪拌混合物10分鐘，接著過濾。濃縮濾液且藉由管柱(用0%至10% MeOH/DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(155 mg, 80%)。C₁₆H₁₈F₂N₅O₂ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：350.1；實驗值：350.0。

步驟6：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-3,6,7,9-四氫-8H-咪唑并[4',5':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-酮

【0403】 向6-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺(155 mg, 0.44 mmol)於四氫呋喃(5 mL, 60 mmol)中之溶液中添加三乙胺(0.31 mL, 2.2 mmol)，接著添加三光氣(140 mg, 0.49 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色懸浮液1小時，接著添加5 mL 1 N NaOH水溶液。在室溫下攪拌30分鐘之後，用EtOAc稀釋混合物。有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/水)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₁₇H₁₆F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：376.1；實驗值：376.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.85 (s, 3H)。

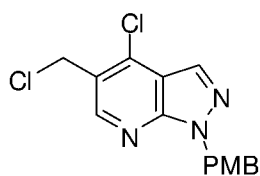
實例62

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,7-二氫吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[3,4-e][1,3]噁嗪-2(3H)-酮



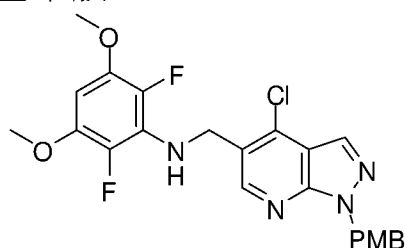
步驟1：4-氯-5-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

第 175 頁(發明說明書)



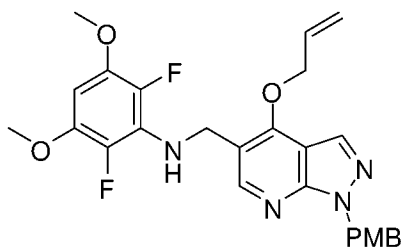
【0404】 在0℃下向[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲醇(2.70 g, 8.9 mmol) (Lakestar Tech: 批號123-017-22)於二氯甲烷(30 mL, 500 mmol)中之經攪拌溶液中依次添加*N,N*-二異丙基乙胺(3.10 mL, 17.8 mmol)及甲磺醯氯(820 μL, 11 mmol)。15分鐘之後，將反應混合物溫至室溫。另外2小時之後，用飽和NaHCO₃水溶液淬滅反應，接著用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，且接著濃縮。殘餘物(2.50 g)未經進一步純化便直接用於下一步驟中。C₁₅H₁₄Cl₂N₃O (M+H)⁺: *m/z*之LC-MS計算值= 322.1；實驗值：322.1。

步驟2：N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



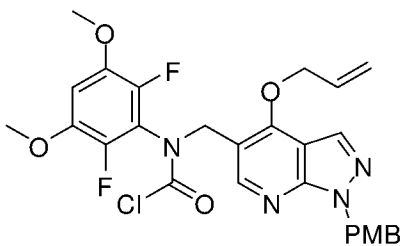
【0405】 將2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.88 g, 4.6 mmol)及4-氯-5-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(1.00 g, 3.10 mmol)於*N,N*-二異丙基乙胺(15 mL)中之經攪拌漿料加熱至90℃。在8小時之後，在減壓下移除揮發物，且在急驟管柱(用含0-45% EtOAc之己烷溶離)上純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物(1.02 g, 71%)。C₂₃H₂₂ClF₂N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z*之LC-MS計算值= 475.1；實驗值：475.1。

步驟3：N-{[4-(烯丙氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0406】 在0℃下向2-丙烯-1-醇(43 μ L, 0.63 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(9 mL, 100 mmol)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(60重量%於礦物油中, 34 mg, 0.84 mmol)。15分鐘之後, 添加*N*-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(200 mg, 0.4 mmol)且將所得混合物加熱至100℃。在100℃下攪拌30分鐘之後, 使反應混合物冷卻至室溫且用飽和NH₄Cl水溶液淬滅, 接著用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經MgSO₄乾燥, 且接著濃縮。殘餘物(0.2 g, 96%)未經進一步純化便直接用於下一步驟中。 $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z之LC-MS計算值= 497.2; 實驗值: 497.1

步驟4: {[4-(烯丙氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯氯



【0407】 在室溫下向*N*-{[4-(烯丙氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(150 mg, 0.30 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中依次添加三乙胺(84.2 μ L, 0.604 mmol)及三光氣(134 mg, 0.453 mmol)。3小時之後, 用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應混合物, 接著用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經MgSO₄乾燥, 且接著濃縮。殘餘物(0.16 g, 95%)未經進一步純化便直接用於下一

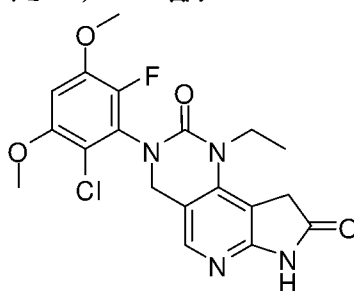
步驟中。 $C_{27}H_{25}ClF_2N_4O_5$ ($M+H$)⁺: m/z 之LC-MS計算值 = 559.2；實驗值：559.2。

步驟5：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,7-二氫吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[3,4-*e*][1,3]噁嗪-2(3*H*)-酮

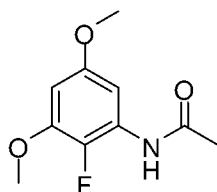
【0408】向粗{[4-(烯丙氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-5-基]甲基}(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基甲醯氯(0.16 g, 0.287 mmol)於THF (0.5 mL)/1-丙醇(3 mL, 40 mmol)中之經攪拌溶液中添加三水合氯化銻(7.95 mg, 0.0302 mmol)。接著將混合物溫至90℃。2小時之後，用飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應，接著用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，且接著濃縮。將殘餘物溶解於三氟乙酸(2 mL, 20 mmol)中且加熱至75℃持續1小時。接著在減壓下移除揮發物且在RP-HPLC (XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度溶離，流動速率為60 mL/min)上純化殘餘物以得到呈TFA鹽形式之所需產物(50 mg, 46%)。 $C_{16}H_{13}F_2N_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z 之LC-MS計算值 = 363.1；實驗值：363.1；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.41(s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H) ppm。

實例63

3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氫-1*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,8-二酮

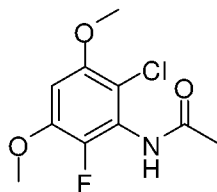


步驟1：N-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺



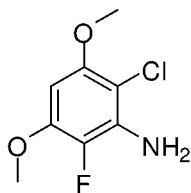
【0409】向N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺(14.8 g, 75.8 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎗雙環[2.2.2]辛烷雙四氟硼酸鹽(Alfa Aesar, 目錄號L17003: 29 g, 81 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液隔夜, 接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(AcOEt)中, 接著用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層, 接著過濾且濃縮。藉由層析(用含0%至50% AcOEt之己烷溶離)純化殘餘物以得到所需產物(7.8 g, 48%)。C₁₀H₁₃FNO₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 214.1; 實驗值: 214.0。

步驟2: N-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺



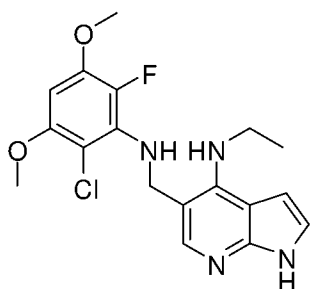
【0410】在0℃下向N-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺(3.50 g, 16.4 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液中逐滴添加硫醯氯(1.3 mL, 16 mmol)。將所得黃色溶液溫至室溫, 且攪拌30分鐘。接著藉由逐滴添加飽和NaHCO₃溶液(25 mL)來淬滅反應。沈澱物經由過濾收集, 接著用水洗滌, 且乾燥得到所需產物(3.0 g, 77%)。C₁₀H₁₂ClFNO₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 248.0; 實驗值: 248.0。

步驟3: 2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0411】 向N-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺(3.0 g, 12 mmol)於乙醇(120 mL)中之溶液中添加含2.0 M氫氧化鉀之水(60 mL)。使所得溶液回流隔夜，接著冷卻至室溫且濃縮以移除乙醇。沈澱物經由過濾來收集，接著用水及己烷洗滌，接著乾燥得到產物(1.44 g, 58%)。
 $C_8H_{10}ClFNO_2$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：206.0；實驗值：206.1。

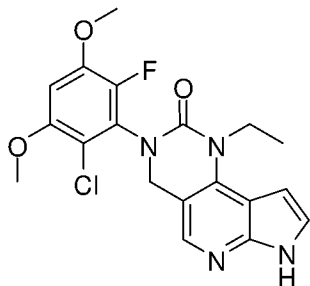
步驟4：5-[[[(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基]-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



【0412】 將4-(乙胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(實例49 步驟1：1.6 g, 8.3 mmol)、2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.7 g, 8.3 mmol)及[(1S)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基]甲烷磺酸(Aldrich, 目錄號21360：0.6 g, 2 mmol)於甲苯(200 mL, 2000 mmol)中之混合物加熱至回流，同時使用迪恩-斯達克分水器共沸移除水，持續4天。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(40 mL)中，且接著逐滴添加四氫鋁酸鋰(0.78 g, 21 mmol)。在50℃下攪拌混合物3小時，接著冷卻至室溫。藉由添加水(0.8 mL)、15% NaOH水溶液(0.8 mL)，接著添加水(2.4 mL)來淬滅反應。過濾混合物且用THF洗滌。濃縮濾液且藉由層析(用含0%至5% MeOH之CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物以得到所需產物(1.1 g, 35%)。 $C_{18}H_{21}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：379.1；實驗值：379.1。

步驟5：3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡

咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0413】 在0℃下向5-{[(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.55 g, 4.09 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物中添加三乙胺(2.8 mL, 20 mmol), 接著添加三光氣(1.8 g, 6.1 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物3小時, 接著冷卻至0℃, 且接著緩慢添加含1.0 M氫氧化鈉之水(30 mL)。在室溫下攪拌隔夜之後, 接著用CH₂Cl₂萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層, 接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由層析(用含0%至5% MeOH之CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物以得到所需產物(1.1 g, 66%)。C₁₉H₁₉ClFN₄O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 405.1; 實驗值: 405.1。

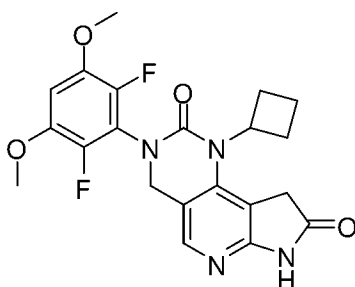
步驟6: 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0414】 向3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.14 g, 2.82 mmol)於異丙醇(10 mL, 100 mmol)及水(0.8 mL, 40 mmol)中之混合物中添加三溴吡啶(3.5 g, 9.8 mmol)。在30℃下攪拌所得混合物隔夜, 接著冷卻至室溫, 且添加乙酸(10 mL, 200 mmol)及鋅(1.84 g, 28.2 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後, 過濾混合物且濃縮濾液。用水濕磨殘餘物, 且經由過濾收集沈澱物, 接著用水洗滌。藉由層析(用含0%至5% MeOH之CH₂Cl₂溶離)純化固體以得到所需產物。C₁₉H₁₉ClFN₄O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算

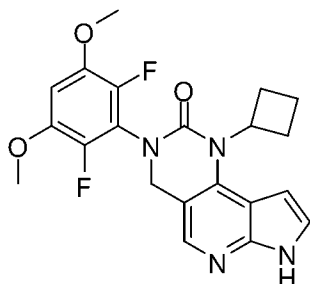
值：421.1；實驗值：421.0。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94-3.85 (m, 10 H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例64

1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



步驟1：1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0415】使用類似於實例45之程序的程序，用環丁胺置換環丙胺來製備此化合物。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 之LC-MS計算值：415.2；實驗值：415.1。

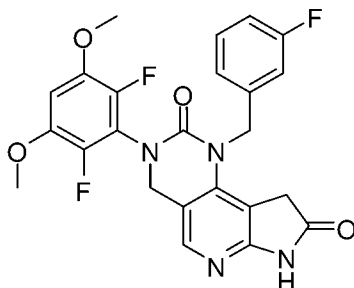
步驟2：1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0416】使用類似於實例63步驟6之程序的程序，用1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮置換3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四

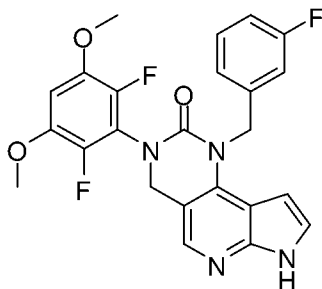
氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。
 $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：431.2；實驗值：431.1。¹H
 NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 8.2$
 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 (s, 2H),
 2.64-2.53 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H)。

實例65

**3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡
 咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮**



**步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-1,3,4,7-四氫-
 2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮**



【0417】 使用類似於實例45之程序的程序，用1-(3-氟苯基)甲胺置
 換環丙胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：
 469.1；實驗值：469.1。

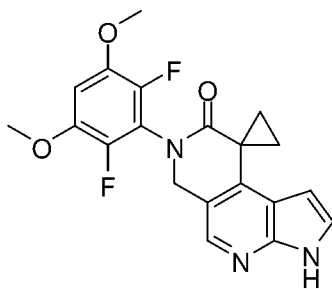
**步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-3,4,7,9-四氫-
 1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮**

【0418】 使用類似於實例63步驟6之程序的程序，用3-(2,6-二氟-

3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮置換3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{24}H_{20}F_3N_4O_4$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：485.1；實驗值：485.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.12-6.96 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.41 (s, 2H)。

實例66

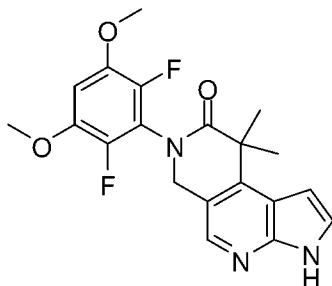
7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氫螺[環丙烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]吡啶]-8'(3'H)-酮



【0419】使氮氣鼓泡通過7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-吡啶-8-酮(40 mg, 0.082 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.85 mL, 11 mmol)中之溶液持續20分鐘，且接著在氮氣下添加碳酸銨(80 mg, 0.24 mmol)及1-溴-2-氯-乙烷(20.3 μ L, 0.245 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，過濾反應混合物，且接著濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (1 mL)中，且接著添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，濃縮混合物且將殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中，且接著添加乙二胺(0.15 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物以得到所需產物。 $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：386.1；實驗值：386.1。

實例67

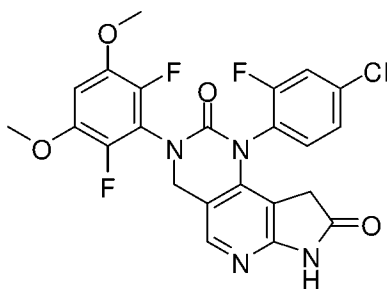
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-喹啉-8-酮



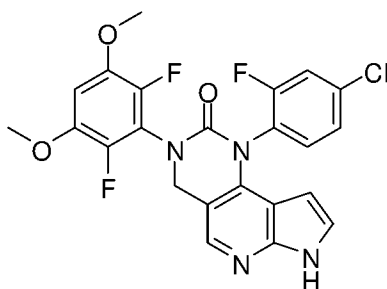
【0420】 使用類似於實例66之程序的程序，用碘甲烷置換1-溴-2-氯乙烷來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物以得到所需產物。 $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：388.1；實驗值：388.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 1.72 (s, 6H)。

實例68

1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



步驟1：1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



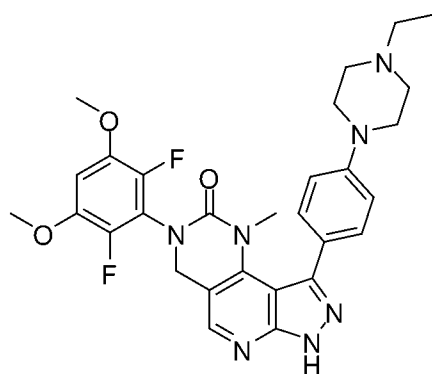
【0421】 使用類似於實例45之程序的程序，用4-氯-2-氟苯胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：489.1；實驗值：489.0。

步驟2：1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0422】 使用類似於實例63步驟6之程序的程序，用1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮置換3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z 之LC-MS計算值：505.1；實驗值：505.0。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.58-2.34 (m, 2H)。

實例69

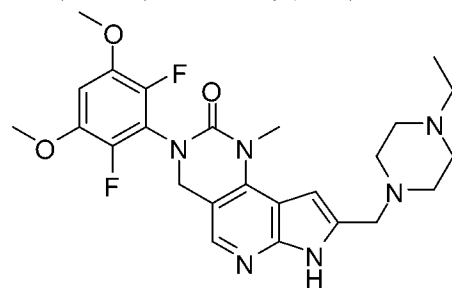
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



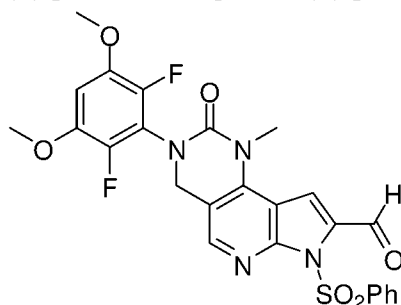
【0423】 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(30.0 mg，0.066 mmol)及1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)苯基]哌嗪(31.0 mg，0.099 mmol)於1,4-二噁烷(0.75 mL)及水(0.25 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(36.0 mg，0.26 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0) (7.6 mg，0.0066 mmol)。將所得混合物加熱至100℃持續12小時，隨後其用MeOH稀釋且藉由RP-HPLC (pH 2)純化。C₂₉H₃₂F₂N₇O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：564.3；實驗值：564.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.8 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.22-2.98 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

實例70

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

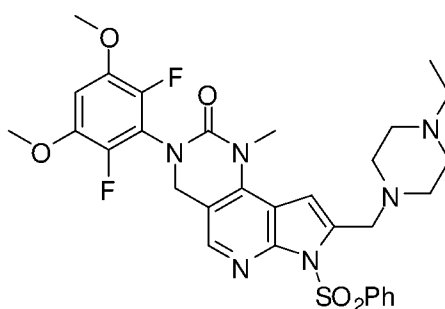


步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛



【0424】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例39步驟4：885 mg，1.72 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中的冷卻至-78℃之溶液中添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰(LDA)溶液(1 M於THF中，2.6 mL)。在-78℃下攪拌所得黃色懸浮液30分鐘，接著添加N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在-78℃下攪拌混合物1小時，接著用1 N HCl淬滅。接著將反應混合物溫至室溫且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含0%至10% EtOAc之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物(730 mg，78%)。C₂₅H₂₁F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：543.1；實驗值：543.1。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0425】向三乙醯氧基硼氫化鈉(680 mg，3.2 mmol)於三氟乙酸

第 188 頁(發明說明書)

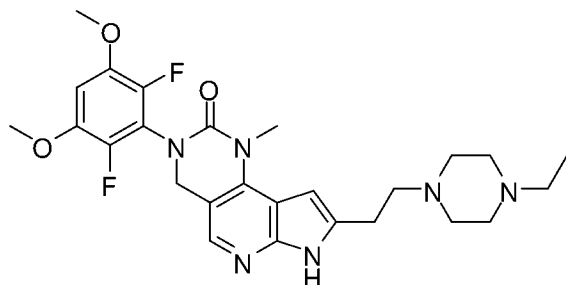
(2.1 mL, 28 mmol)中之冷卻至0℃之溶液中添加3 mL二氯甲烷(DCM)，接著添加1-乙基哌嗪(580 μL, 4.6 mmol)以得到黃色溶液。接著歷經5分鐘逐滴添加3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(500 mg, 0.92 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物2小時，接著溫至室溫，且攪拌隔夜。將混合物傾入飽和NaHCO₃中，接著用DCM萃取。有機層接著用水、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含0%至10% MeOH之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物(590 mg, 100%)。C₃₁H₃₅F₂N₆O₅S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：641.2；實驗值：641.2。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

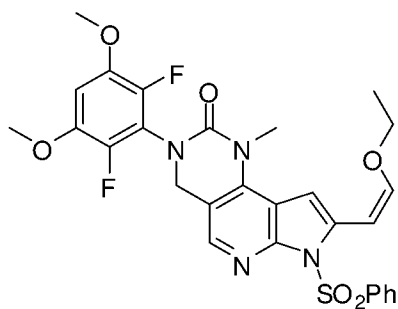
【0426】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(590 mg, 0.92 mmol)於25 mL THF中之溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中, 4.6 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (pH = 2, ACN/H₂O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₅H₃₁F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：501.2；實驗值：501.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.21-2.91 (m, 6H), 2.57 (br, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

實例71

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



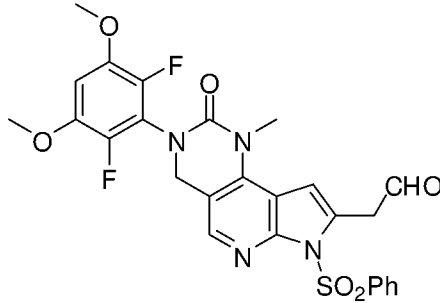
步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0427】將含有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例39步驟5：120 mg，0.20 mmol)、2-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𬨶東(Synthonix，目錄號E2791：79 mg，0.40 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈹(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(Aldrich，目錄號379670：20 mg，0.02 mmol)及碳酸鉀(83 mg，0.60 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL，60 mmol)及水(0.5 mL，30 mmol)中之混合物的燒瓶抽真空，接著填充氮氣三次。在95℃下攪拌反應混合物1小時，接著冷卻至室溫且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含0%至20% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物以得到所需產物(106 mg，91%)。C₂₈H₂₇F₂N₄O₆S

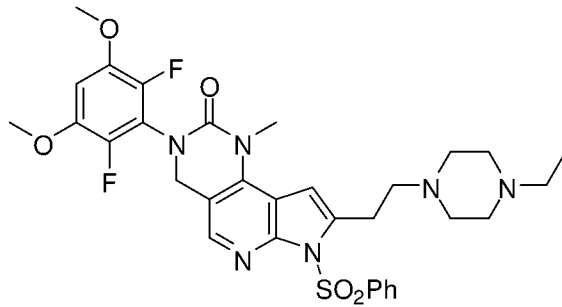
[M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：585.2；實驗值：585.1。

步驟2：[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]乙醛



【0428】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(97 mg, 0.16 mmol)於四氫呋喃(10 mL, 100 mmol)中之溶液中添加含1.0 M氯化氫之水(1.6 mL, 1.6 mmol)。在60℃下攪拌混合物2小時，接著冷卻至室溫且以飽和NaHCO₃溶液中中和。用EtOAc萃取混合物。有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₆H₂₃F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：557.1；實驗值：557.1。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0429】向[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]乙醛

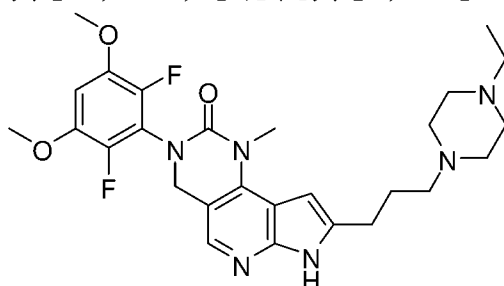
(30 mg, 0.054 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加1-乙基哌嗪(21 μ L, 0.16 mmol)及乙酸(100 μ L)。在室溫下攪拌所得黃色溶液2小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(35 mg, 0.16 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物用飽和 Na_2CO_3 中和，接著用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之LC-MS計算值：655.3；實驗值：655.2。

步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0430】 將步驟3之粗產物溶解於四氫呋喃(3 mL)中，接著添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF (0.20 mL, 0.20 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色懸浮液30分鐘，接著用MeOH稀釋，且藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/ H_2O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之LC-MS計算值：515.3；實驗值：515.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (br, 4H), 3.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 4H), 2.88 (br, 4H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

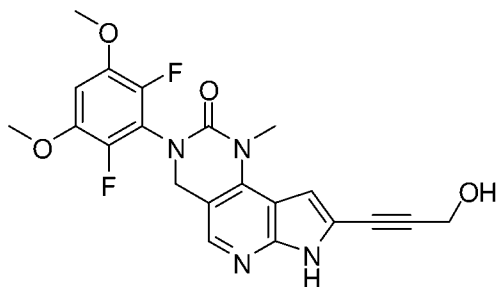
實例72

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



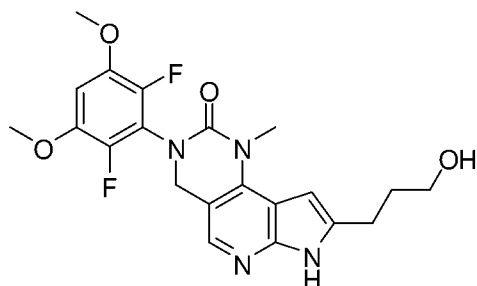
第 192 頁(發明說明書)

步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-羥基丙-1-炔-1-基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0431】將含有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40 mg, 0.088 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (10 mg, 0.009 mmol)及碘化銅(I) (3 mg, 0.02 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL, 20 mmol)中之混合物的燒瓶抽真空，接著填充氮氣。接著添加2-丙炔-1-醇(26 μ L, 0.44 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(77 μ L, 0.44 mmol)。將所得溶液加熱至80℃且攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫且過濾，接著藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/H₂O)純化以得到呈黃色固體狀之所需產物。C₂₁H₁₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：429.1；實驗值：429.1。

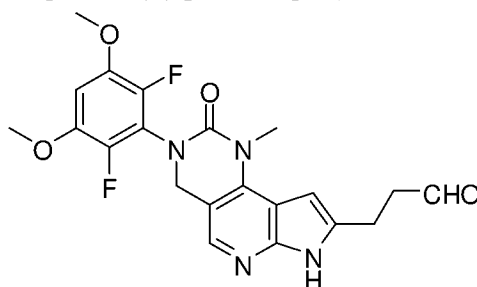
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-羥丙基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0432】將步驟1之產物溶解於四氫呋喃(3 mL, 60 mmol)及甲醇(3 mL, 100 mmol)中，接著添加鈀(10重量%於碳上, 20 mg)。在氫氣球下在室溫下攪拌混合物2小時，接著經由矽藻土過濾，且濃縮得到粗產物，

其未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：433.2；實驗值：433.2。

步驟3：3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]丙醛



【0433】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-羥丙基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40. mg, 0.092 mmol)於二氯甲烷(5 mL, 80 mmol)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(59 mg, 0.14 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅反應，且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：431.2；實驗值：431.1。

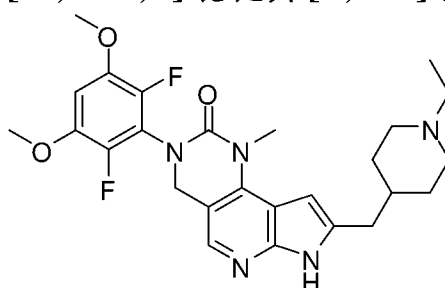
步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0434】將步驟3之粗產物溶解於甲醇(10 mL)中，接著添加1-乙基哌嗪(59 μ L, 0.46 mmol)及乙酸(100 μ L, 2 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著添加氰基硼氫化鈉(29 mg, 0.46 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著用飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅反應，且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，接著藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/ H_2O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{27}H_{35}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：529.3；實驗

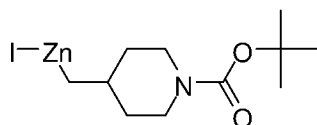
值：529.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (br, 4H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.87 (br, 4H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

實例73

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



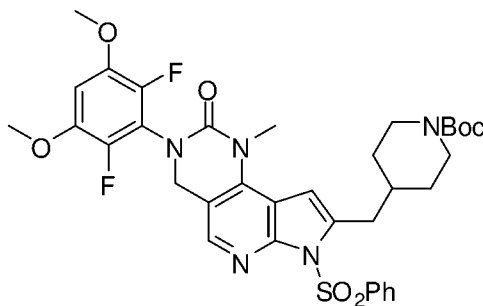
步驟1：{[1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基]甲基}(碘基)鋅



【0435】歷經5分鐘向鋅(255 mg，3.90 mmol)及矽藻土P65 (50 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(0.6 mL，8 mmol)中之漿料中逐滴添加氯三甲基矽烷:1,2-二溴乙烷之7:5 V/V混合物(81 μ L)。在室溫下攪拌漿料15分鐘，接著逐滴添加4-(碘甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(使用如WO 2007/030366中所述之所報導程序來製備：976 mg，3.00 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL，19 mmol)中之溶液。添加完成之後，在65℃下加熱反應混合物5分鐘，接著冷卻至室溫且攪拌30分鐘。過濾混合物且濾液直接用於下一步驟中。

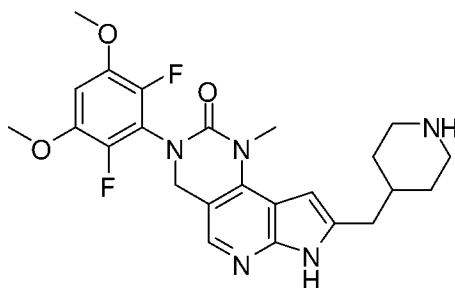
步驟2：4-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}哌

啖-1-甲酸第三丁酯



【0436】 將含有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啖并[4,3-d]嘧啖-2-酮(163 mg, 0.275 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(22 mg, 0.027 mmol)及碘化銅(I) (16 mg, 0.082 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物的燒瓶抽真空，接著填充氮氣。添加步驟1之溶液(0.82 mL)，接著再次將反應混合物抽真空且填充氮氣。將所得混合物加熱至85℃，且攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫，接著經由矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。接著用水及鹽水洗滌濾液。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含0%至30% EtOAc之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈淺黃色固體狀之所需產物(148 mg, 76%)。C₃₅H₄₀F₂N₅O₇S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：712.3；實驗值：712.1。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(吡啖-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啖并[4,3-d]嘧啖-2-酮



【0437】 向4-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啖并[4,3-d]嘧啖-8-基]甲

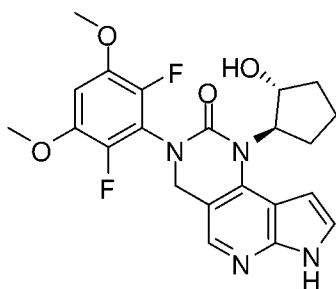
基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg, 0.20 mmol)於四氫呋喃(5 mL, 60 mmol)中之溶液中添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF (1.0 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應，接著用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥，接著濃縮。將殘餘物溶解於2 mL DCM中，接著添加2 mL TFA。在室溫下攪拌所得混合物1小時且濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，接著用飽和NaHCO₃溶液洗滌。有機層用水、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥，接著濃縮得到呈黃色固體狀之所需產物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₄H₂₈F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：472.2；實驗值：472.1。

步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

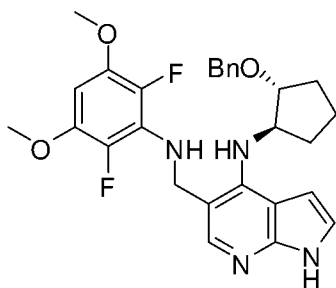
【0438】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(哌啶-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(17 mg, 0.035 mmol)於MeOH (2 mL)及THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加含5.0 M乙醛之THF (35 μL)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著添加氰基硼氫化鈉(11 mg, 0.18 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/H₂O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₆H₃₂F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：500.2；實驗值：500.2。

實例74

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

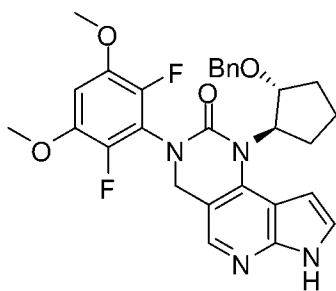


步驟1：N-[(1R,2R)-2-(苯甲氧基)環戊基]-5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基] 甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



【0439】 將N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如 實例45 步驟1-2中所述來製備：100. mg，0.283 mmol)、(1R,2R)-2-(苯甲氧基)環戊胺(Aldrich，目錄號671533：81.1 mg，0.424 mmol)、乙酸鉀(6 mg，0.03 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(20 mg，0.03 mmol)及碳酸鉀(280 mg，0.85 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL，40 mmol)中之混合物抽真空，接著填充氮氣。將混合物加熱至160℃且攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc稀釋且過濾，接著在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用含0%至5% MeOH之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(63 mg，44%)。C₂₈H₃₁F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：509.2；實驗值：509.3。

步驟2：1-[(1R,2R)-2-(苯甲氧基)環戊基]-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



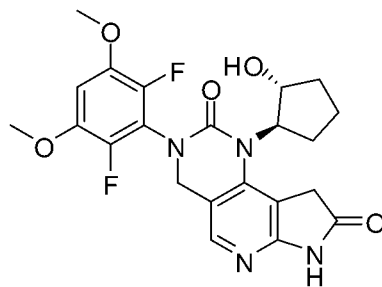
【0440】向步驟1之產物於四氫呋喃(3 mL, 40 mmol)中之溶液中添加三乙胺(90 μ L, 0.65 mmol)及三光氣(56 mg, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色懸浮液1小時，接著添加3 mL 1 N NaOH。在室溫下再攪拌混合物1小時，接著用EtOAc稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，接著經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用含0%至5% MeOH之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物。 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z之LC-MS計算值：535.2；實驗值：535.1。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0441】向步驟2之產物於甲醇(5 mL)及四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加鈀(10重量%於活性碳上，20 mg)及幾滴濃HCl。在氫氣球下在室溫下攪拌混合物6小時，接著經由矽藻土過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/ H_2O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z之LC-MS計算值：445.2；實驗值：445.2。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 1H)。

實例75

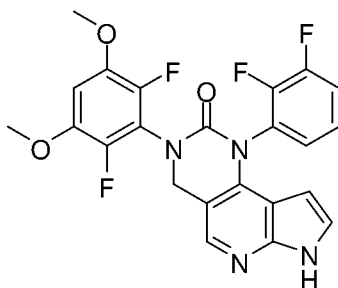
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



【0442】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例74：8 mg，0.02 mmol)於異丙醇(5 mL)及水(0.25 mL)中之溶液中添加三溴吡錠(29 mg，0.09 mmol)。將所得黃色溶液溫至30℃，且攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，接著添加鋅(24 mg，0.37 mmol)及乙酸(0.2 mL，4 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著過濾且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，接著藉由製備型HPLC (pH 2，ACN/H₂O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₂H₂₃F₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：461.2；實驗值：461.2。

實例76

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

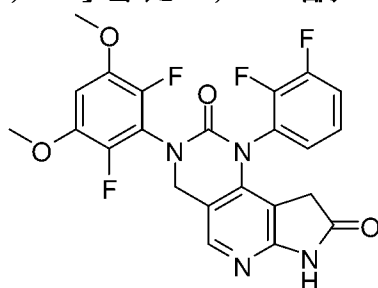


【0443】 使用類似於實例45之程序的程序，用2,3-二氟苯胺置換環丙胺來製備此化合物。C₂₃H₁₇F₄N₄O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：

473.1 ; 實驗值 : 473.0 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.15-4.85 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.90 (s, 6H) 。

實例77

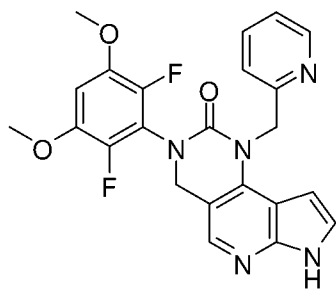
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



【0444】 使用類似於實例75之程序的程序，用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例76)置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 之LC-MS計算值 : 489.1 ; 實驗值 : 489.0 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 2.55 (d, $J = 21.7$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 21.7$ Hz, 1H) 。

實例78

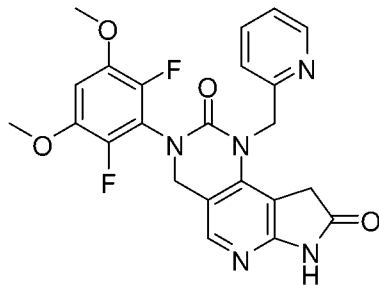
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0445】 使用類似於 *實例45*之程序的程序，用2-吡啶甲胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：452.2；實驗值：452.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.89 (s, 6H)。

實例79

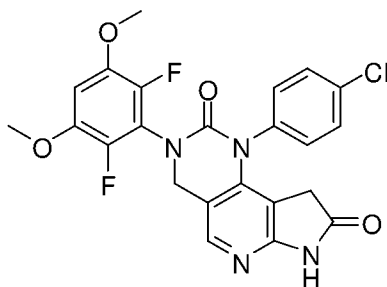
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



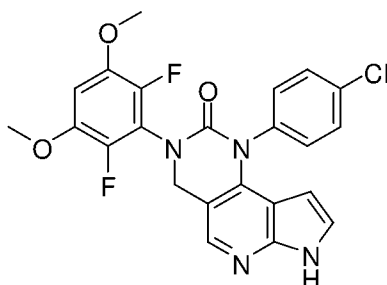
【0446】 使用類似於 *實例75*之程序的程序，用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (*實例78*) 置換 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{23}H_{20}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：468.1；實驗值：468.1。

實例80

1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



步驟1：1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0447】 使用類似於實例45之程序的程序，用對氯苯胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：471.1；實驗值：471.0。

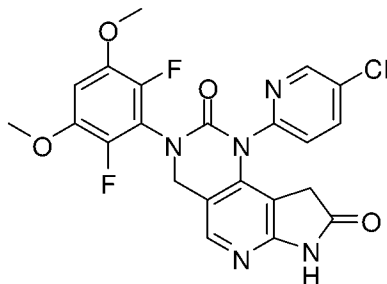
步驟2：1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0448】 使用類似於實例75之程序的程序，用1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：487.1；實驗值：487.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H),

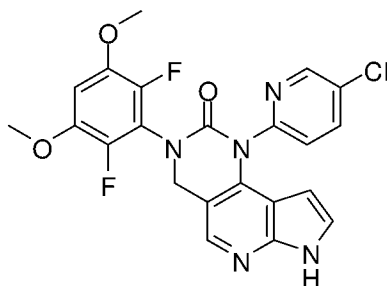
3.88 (s, 6H), 2.36 (s, 2H)。

實例81

1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



步驟1：1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0449】 使用類似於實例45之程序的程序，用2-胺基-5-氯吡啶置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：472.1；實驗值：472.0。

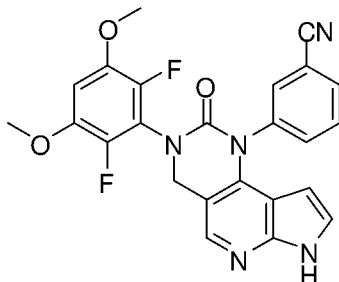
步驟2：1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0450】 使用類似於實例75之程序的程序，用1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：488.1；實驗

值：488.1。

實例82

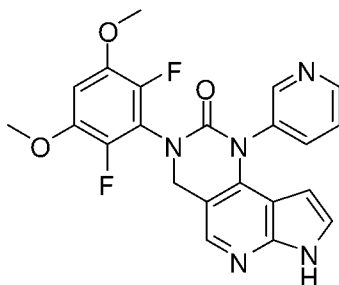
3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



【0451】 使用類似於 實例45之程序的程序，用3-胺基-苯甲腈置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z之LC-MS計算值：462.1；實驗值：462.1。

實例83

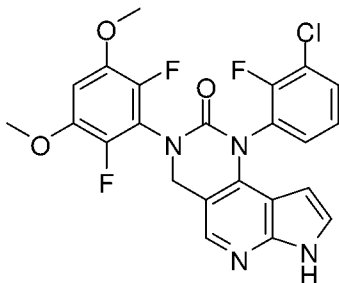
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡啶-3-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0452】 使用類似於 實例45之程序的程序，用3-吡啶胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z之LC-MS計算值：438.1；實驗值：438.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.75-8.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 6H)。

實例84

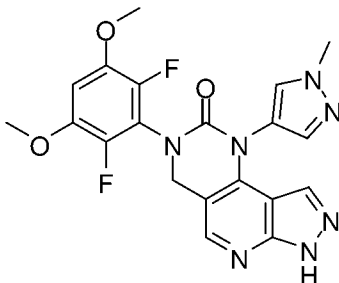
1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



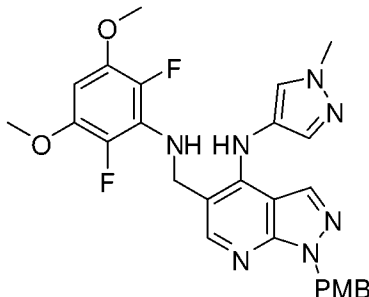
【0453】 使用類似於實例45之程序的程序，用3-氯-2-氟苯胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：489.1；實驗值：489.0。

實例85

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



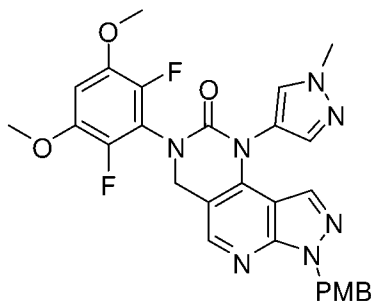
步驟1：5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-1-(4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺



【0454】 將具有N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啖-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如實例62步驟2中所述來製備；100 mg，0.2 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-胺(Astatech，目錄號CL4553：31 mg，0.32 mmol)、碳酸鉀(380 mg，1.2 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯膦)(24 mg，0.042 mmol)及乙酸鈣(9.4 mg，0.042 mmol)於甲苯(3 mL)中之混合物的容器抽真空，接著填充氮氣。在150℃下攪拌混合物1小時，接著冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₇H₂₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：536.2；實驗值：536.2。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



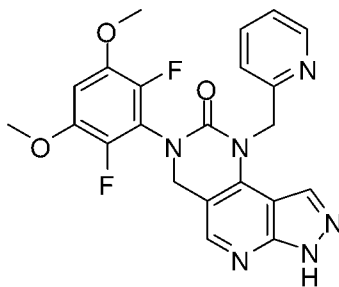
【0455】將步驟1之粗產物溶解於四氫呋喃(3 mL，40 mmol)中且冷卻至0℃，接著添加三光氣(75 mg，0.25 mmol)及三乙胺(150 μL，1.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物以得到所需產物。C₂₈H₂₆F₂N₇O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：562.2；實驗值：562.2。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0456】 將步驟2之產物溶解於三氟乙酸(2 mL, 20 mmol)中且在70 °C下攪拌所得溶液1小時。接著將其濃縮且藉由製備型HPLC (pH 2, ACN/H₂O)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物。C₂₀H₁₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：442.1；實驗值：442.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 6H)。

實例86

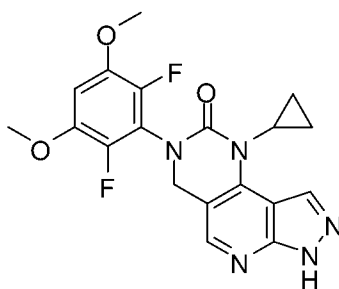
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0457】 使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用2-吡啶甲胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。C₂₂H₁₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：453.1；實驗值：453.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61-8.55 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (s, 6H)。

實例87

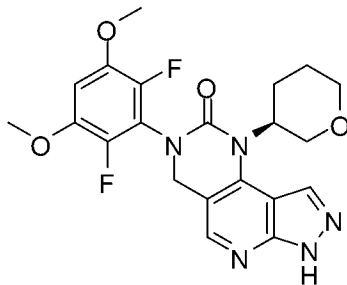
1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0458】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用環丙胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{19}H_{18}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：402.1；實驗值：402.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.58 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.38-3.29 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H)。

實例88

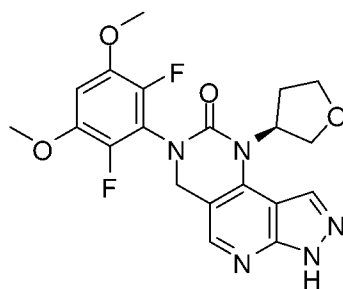
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0459】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用(3S)-四氫-2H-哌喃-3-胺鹽酸鹽(J & W PharmLab，目錄號20-1041S)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：446.2；實驗值：446.1。

實例89

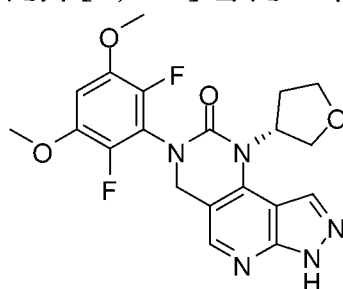
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3S)-四氫呋喃-3-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0460】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用(3S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽(Advanced ChemBlocks，目錄號F4071)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z 之LC-MS計算值：432.1；實驗值：432.2。

實例90

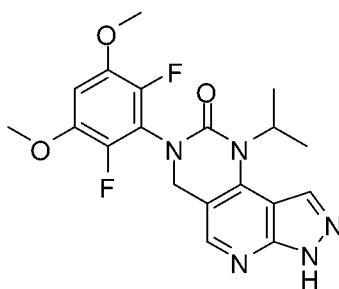
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0461】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用(3R)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽(Advanced ChemBlocks，目錄號F4072)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z 之LC-MS計算值：432.1；實驗值：432.1。

實例91

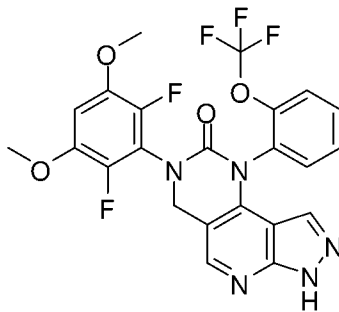
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-異丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0462】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-丙胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：404.2；實驗值：404.1。

實例92

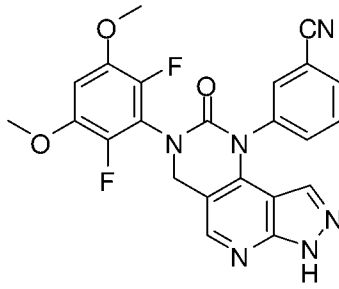
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0463】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-(三氟甲氧基)苯胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{17}F_5N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：522.1；實驗值：522.1。

實例93

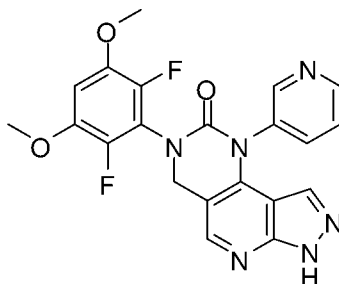
3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



【0464】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1 中用3-胺基苯甲腈置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{17}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：463.1；實驗值：463.0。

實例94

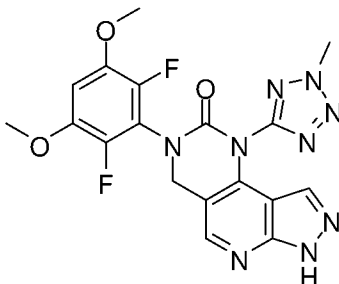
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡啶-3-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0465】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1 中用3-吡啶胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：439.1；實驗值：439.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.68 (s, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 6H)。

實例95

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

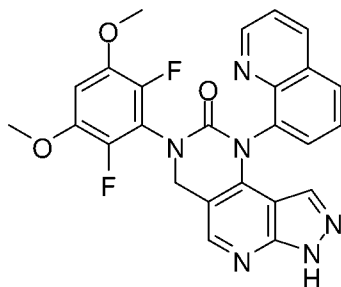


【0466】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1 中用2-甲基-

2H-四唑-5-胺(Ark Pharm，目錄號AK-25219)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{18}H_{16}F_2N_9O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：444.1；實驗值：444.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.84 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.91 (s, 6H)。

實例96

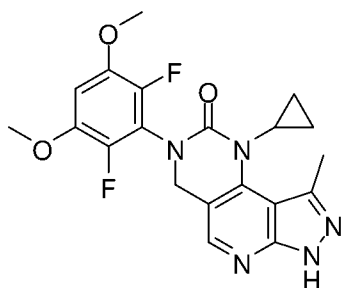
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-喹啉-8-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0467】使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用8-喹啉胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{25}H_{19}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：489.1；實驗值：489.2。

實例97

1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

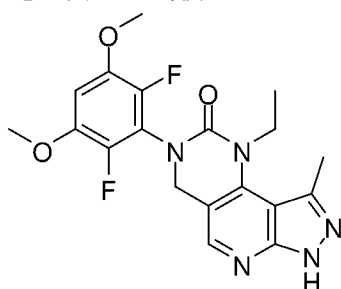


【0468】使用類似於實例52之程序的程序，在步驟1中用1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例87)置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：416.2；實驗值：416.1。

實例98

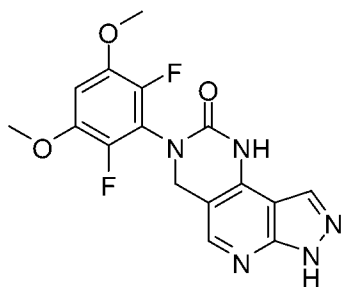
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-9-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



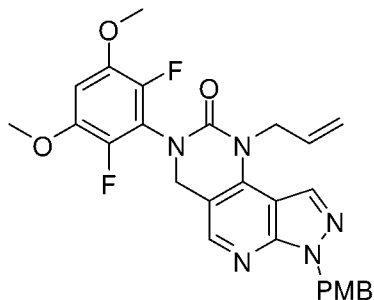
【0469】使用類似於實例52之程序的程序，在步驟1中用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例57)置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：404.2；實驗值：404.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例99

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

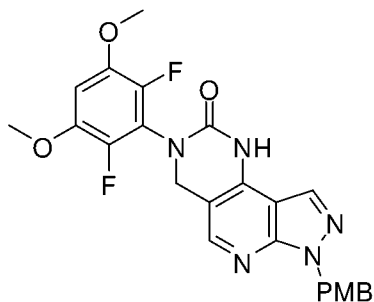


步驟1：1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0470】 使用類似於實例51步驟1-2之程序的程序來製備此化合物。C₂₇H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：522.2；實驗值：522.2。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0471】 在氮氣下向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (30.0 mg，0.0575 mmol) 於乙醇 (1.0 mL，17 mmol) 及 N-乙基乙胺 (1.0 mL，9.7 mmol) 中之溶液中添加 1,4-雙(二苯膦基)丁烷 (7.6 mg，0.017 mmol) 及參(二亞苺基丙酮)二鈣(0) (16 mg，0.017 mmol)。將所得混合物

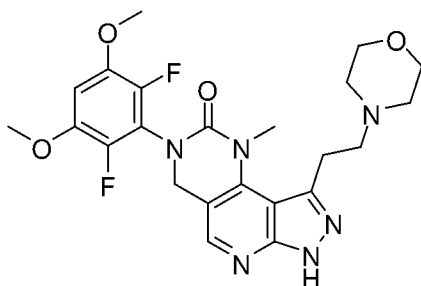
加熱至90℃且攪拌6小時，接著濃縮。藉由管柱(用含1%至10% MeOH之DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物。 $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：482.2；實驗值：482.2。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

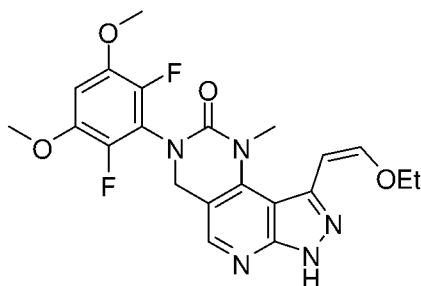
【0472】將步驟2之產物溶解於TFA (1 mL)中，接著加熱至75℃且攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (pH 2，乙腈/水)純化以得到所需產物。 $C_{16}H_{14}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：362.1；實驗值：362.2。

實例100

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



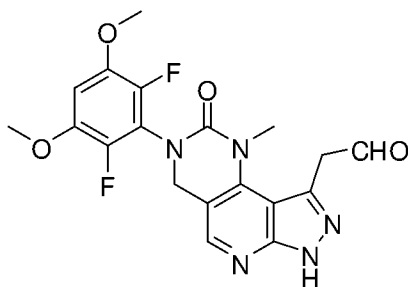
步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0473】在88℃下加熱2-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𐍇東(157 mg，0.792 mmol)、9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧

基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (180.0 mg, 0.3963 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(48 mg, 0.059 mmol)及碳酸鉀(160 mg, 1.2 mmol)於1,4-二噁烷(3.0 mL)/水(1.0 mL)中之混合物持續1.5小時。使混合物冷卻至室溫，接著用水稀釋，用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。經由急驟管柱純化殘餘物以得到所需產物。
C₂₁H₂₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：446.2；實驗值：446.1。

步驟2：[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙醛



【0474】將步驟2之產物溶解於丙酮(2 mL)中且添加十滴濃HCl。在室溫下攪拌所得混合物5小時，接著用EtOAc稀釋且用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。

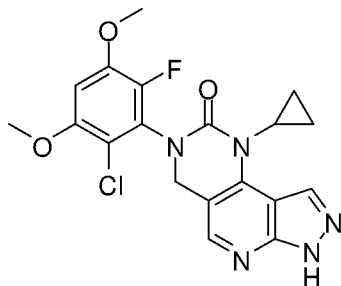
步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0475】向步驟1之產物於MeOH中之溶液中添加嗎啉(3當量)及氰基硼氫化鈉(3當量)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著藉由製備型HPLC (pH 2, 乙腈/水)純化以得到所需產物。C₂₃H₂₇F₂N₆O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：489.2；實驗值：489.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.07-

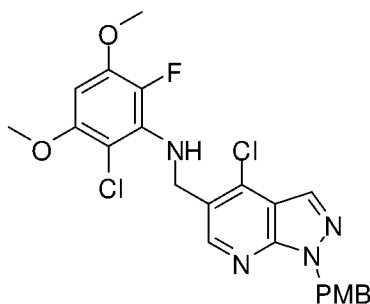
3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.77-3.46 (m, 11H), 3.30-3.13 (m, 2H)。

實例101

3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：2-氯-N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0476】 使用類似於實例62步驟2之程序的程序，用2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺置換2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺來製備此化合物。
 $C_{23}H_{22}Cl_2FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：491.1；實驗值：491.1。

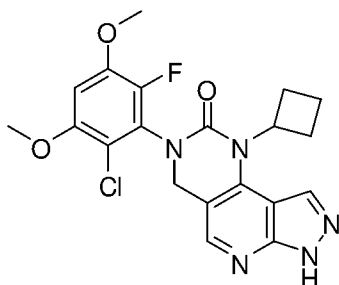
步驟2：3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0477】 使用類似於實例85之程序的程序，用2-氯-N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺置換N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺且用環丙胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺二鹽酸鹽來製備此化合物。 $C_{19}H_{18}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：418.1；

實驗值：418.0。

實例102

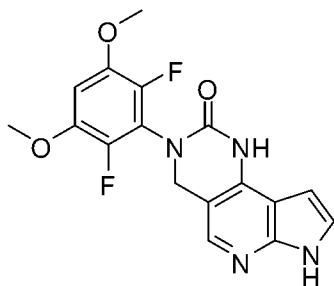
3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丁基-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0478】 使用類似於 *實例101* 之程序的程序，用環丁胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{20}H_{20}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：432.1；實驗值：432.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.63 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H)。

實例103

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

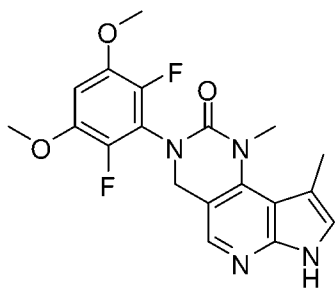


【0479】 在室溫下攪拌 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (*實例44* 步驟4：52 mg，0.095 mmol) 及 1.0 M 第三丁醇鉀於 THF (1.0

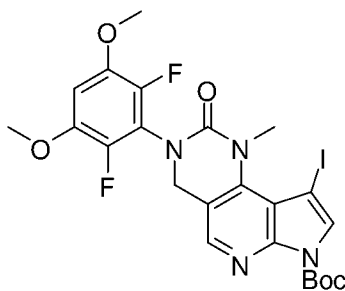
mL, 1.0 mmol)中之混合物持續1小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇中且添加Pd/C (10%, 10 mg)且在氫氣球下攪拌反應混合物3小時。過濾混合物且藉由製備型HPLC (pH 2, 乙腈/水)純化濾液以得到所需產物。C₁₇H₁₅F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z 之LC-MS計算值：361.1；實驗值：361.1。

實例104

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-碘-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯



【0480】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例33：0.99 g, 2.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL, 200 mmol)中之溶液中添加氫氧化鉀(160 mg, 2.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘，接著添加碘(1.0 g, 4.0 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著添加二碳酸二第三丁酯

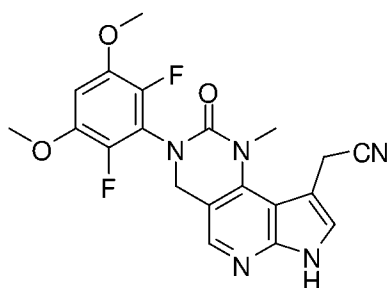
(860 mg, 4.0 mmol)及4-二甲胺基吡啶(60 mg, 0.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。混合物用EtOAc稀釋，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由管柱(用含0%至10% AcOEt之CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物。C₂₃H₂₄F₂IN₄O₅ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：601.1；實驗值：601.0。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0481】 將3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-碘-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯(100.0 mg, 0.1666 mmol)、含2.0 M二甲基鋅之甲苯(0.17 mL, 0.33 mmol)、雙(三第三丁基膦)鈹(5 mg, 0.01 mmol)於四氫呋喃(5 mL, 60 mmol)中之混合物抽真空且填充氮氣。在65℃下攪拌反應混合物2.5小時，接著冷卻至室溫且過濾。濾液用甲醇稀釋且用製備型HPLC (pH 2, 乙腈/水)純化以得到所需產物。C₁₉H₁₉F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：389.1；實驗值：389.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

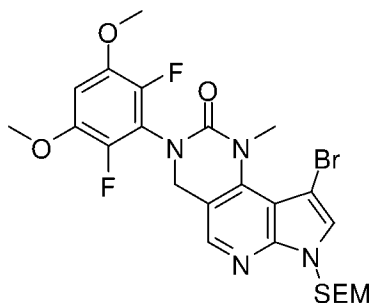
實例105

[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙腈



第 221 頁(發明說明書)

步驟1：9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0482】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例33：400 mg，1.07 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(210 mg，1.2 mmol)。在室溫下攪拌所得紅色溶液2小時。用水淬滅反應且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於DMF (5mL)中且冷卻至0℃，接著添加含NaH之礦物油(60重量%，0.13 g，3.2 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著添加[β-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基氯(0.36 g，2.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，接著用水稀釋且用DCM萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用含0%至10% AcOEt之DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物。C₂₄H₃₀BrF₂N₄O₄Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：583.1；實驗值：583.0。

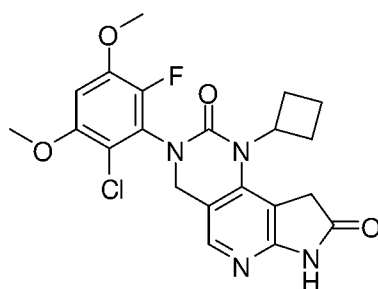
步驟2：[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙腈

【0483】向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-

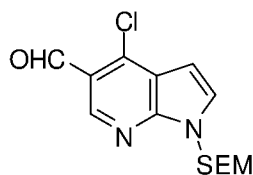
d]嘧啶-2-酮(60 mg, 0.10 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕嚕-4,5-二基)雙(二苯膦) (1.2 mg, 0.002 mmol)、參(二亞苳基丙酮)二鈹(0) (1.9 mg, 0.002 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加(三甲基矽烷基)乙腈(17.6 μ L, 0.128 mmol), 接著添加二氟化鋅(8.50 mg, 0.0823 mmol)。將混合物抽真空, 接著填充氮氣。在110℃下攪拌反應混合物隔夜, 接著冷卻至室溫且用水稀釋。用EtOAc萃取混合物。有機層用水、鹽水洗滌, 接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (2 mL)中且添加TFA (2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時, 接著濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中, 接著添加乙二胺。在室溫下攪拌混合物1小時, 接著藉由製備型HPLC (pH 2, 乙腈/水)純化以得到所需產物。C₂₀H₁₈F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z 之LC-MS計算值: 414.1; 實驗值: 414.1。

實例106

3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丁基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



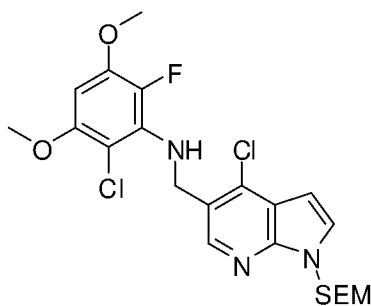
步驟1: 4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



【0484】 在0℃下向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(2.0 g, 11

mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(60重量%於礦物油中，580 mg，14 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著逐滴添加[β-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基氯(2.4 mL，13 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1.5小時，接著用飽和NH₄Cl溶液淬滅。混合物接著用EtOAc萃取。經合併之有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用含0%至20% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物(2.3 g，67%)。C₁₄H₂₀ClN₂O₂Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：311.1；實驗值：311.0。

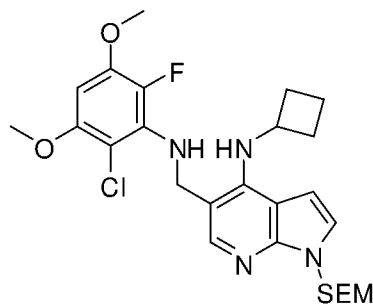
步驟2：2-氯-N-[(4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0485】在0℃下向三乙醯氧基硼氫化鈉(1.8 g，8.8 mmol)於三氟乙酸(4 mL)中之溶液中逐滴添加4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(600 mg，1.9 mmol)及2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺(400.0 mg，1.945 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著傾入冰水中且用NaHCO₃中和。用CH₂Cl₂萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用含0%至5% AcOEt之CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物以得到所需產物(0.6 g，60%)。C₂₂H₂₉Cl₂FN₃O₃Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：500.1；實驗值：500.0。

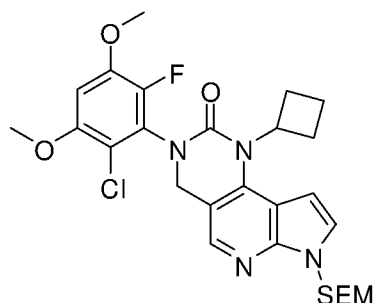
步驟3：5-{[(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-N-環丁基-1-

{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



【0486】 將2-氯-N-[(4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.10 g, 0.20 mmol)、環丁胺(34 μ L, 0.40 mmol)、乙酸鈣(4.5 mg, 0.020 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯膦) (10 mg, 0.02 mmol)及碳酸銨 (2.0×10^2 mg, 0.60 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL, 20 mmol)中之混合物抽真空，接著填充氮氣。在160℃下攪拌混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，接著用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含MeOH之DCM (0-5%)溶離)純化殘餘物以得到所需產物。
 $C_{26}H_{37}ClFN_4O_3Si$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：535.2；實驗值：535.1。

步驟4：3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丁基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0487】 在0℃下向5-[[2-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基]-N-環丁基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-

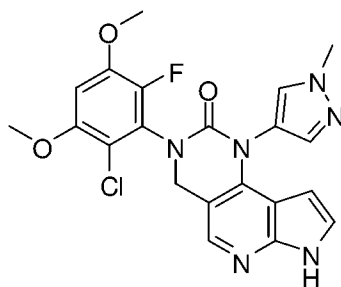
胺(82 mg, 0.15 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中依次添加三乙胺(110 μ L, 0.76 mmol)、三光氣(68 mg, 0.23 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘，接著添加1 N NaOH (2 mL)。在0℃下攪拌混合物10分鐘，接著用水稀釋且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{27}H_{35}ClFN_4O_4Si$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：561.2；實驗值：561.1。

步驟5：3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丁基-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

【0488】 向3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-環丁基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(82 mg, 0.15 mmol)於異丙醇(0.6 mL)及水(0.04 mL)中之混合物中添加三溴吡錠(180 mg, 0.51 mmol)。在30℃下攪拌所得溶液2小時，接著冷卻至室溫，且添加乙酸(0.5 mL, 9 mmol)及鋅(95 mg, 1.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著過濾且濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM (1 mL)中且添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (2 mL)中，接著添加乙二胺(0.2 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著藉由製備型HPLC (pH 2, 乙腈/水)純化以得到所需產物。 $C_{21}H_{21}ClFN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：447.1；實驗值：447.0。

實例107

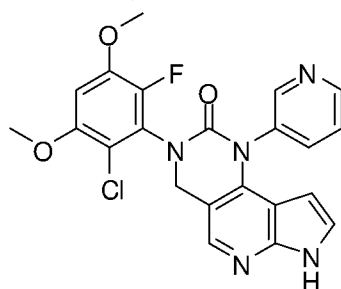
3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0489】 使用類似於 實例45之程序的程序，在步驟1中用2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺置換2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺且在步驟3中用1-甲基-1H-吡啶-4-胺二鹽酸鹽置換環丙基胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{19}ClFN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：457.1；實驗值：457.0。

實例108

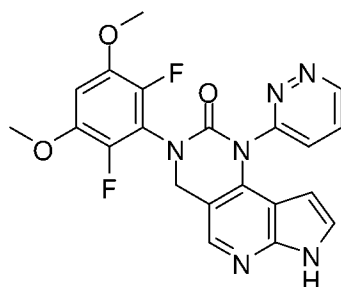
3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡啶-3-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0490】 使用類似於 實例107之程序的程序，用3-吡啶胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺二鹽酸鹽來製備此化合物。 $C_{22}H_{18}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：454.1；實驗值：454.1。

實例109

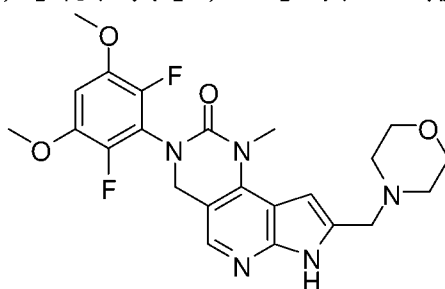
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-噻嗪-3-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



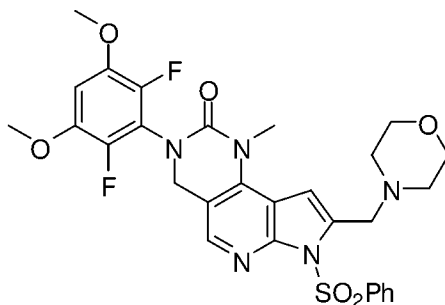
【0491】 使用類似於 實例45之程序的程序，在步驟3中用噻嗪-3-胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：439.1；實驗值：439.2。

實例110

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0492】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(實例70步驟1：1.09 g，2.01 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中依次添加嗎啉(880 μ L，10. mmol)、乙酸(1.0 mL，18 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液隔夜，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.3 g，6.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。用飽和NaHCO₃溶液淬滅反應，接著用DCM萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，接著濃縮。藉由管柱(用0%至40%

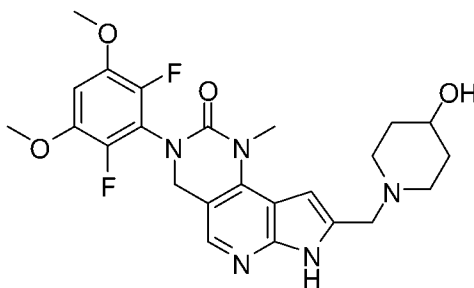
EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物(930 mg, 75%)。C₂₉H₃₀F₂N₅O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：614.2；實驗值：614.0。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0493】將步驟1之產物溶解於四氫呋喃(65 mL)中，接著添加含1.0 M氟化四正丁銨之THF (4.5 mL, 4.5 mmol)。將混合物加熱至60℃且攪拌1.5小時，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。使混合物冷卻至室溫，接著用水淬滅且用DCM萃取。合併經合併之萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物藉由管柱(用0%至10% MeOH/DCM溶離)純化以得到所需產物(649 mg, 68%)，其藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)進一步純化。C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：474.2；實驗值：474.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.81 (br, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (br, 4H)。

實例111

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-羥基哌啶-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

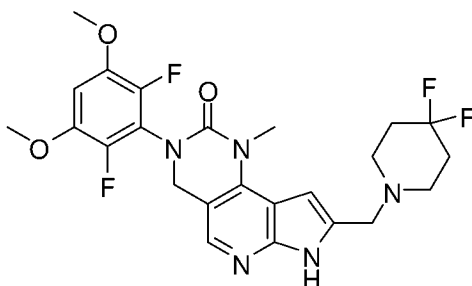


【0494】使用類似於實例70之程序的程序，在步驟2中用4-羥基哌

啉置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z之LC-MS計算值：488.2；實驗值：488.1。

實例112

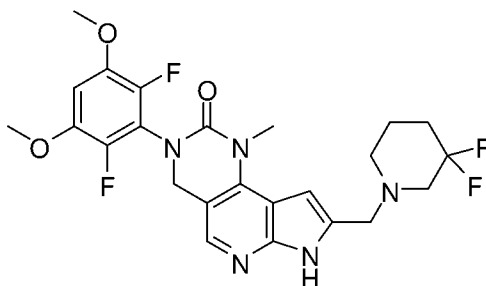
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0495】 使用類似於實例70之程序的程序，在步驟2中用4,4-二氟哌啶鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z之LC-MS計算值：508.2；實驗值：508.2。

實例113

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3,3-二氟哌啶-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

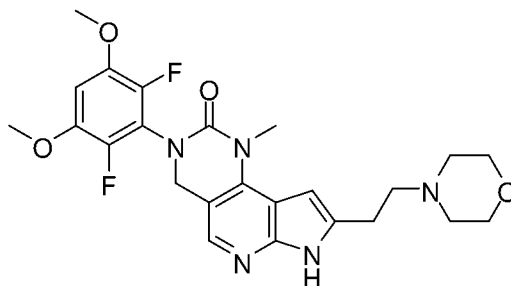


【0496】 使用類似於實例70之程序的程序，在步驟2中用3,3-二氟哌啶鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z之LC-MS計算值：508.2；實驗值：508.2。

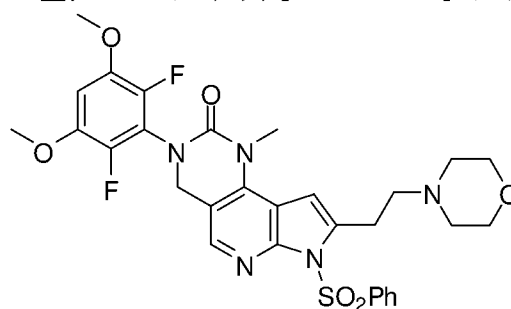
實例114

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-

1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



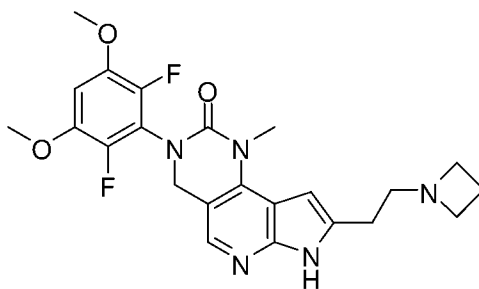
【0497】 向[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]乙醛 (實例71步驟2：522 mg，0.938 mmol)於二氯甲烷(25 mL，390 mmol)中之溶液中依次添加嗎啉(0.41 mL，4.7 mmol)、乙酸(0.32 mL，5.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(696 mg，3.28 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。混合物用飽和NaHCO₃中和，接著用DCM萃取。經合併之萃取物用鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用0%至50% EtOAc/DCM、接著用0%至10% MeOH/DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(483 mg，82%)。C₃₀H₃₂F₂N₅O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：628.2；實驗值：628.0。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0498】將步驟1之產物溶解於四氫呋喃(25 mL)中，接著添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF (2.3 mL，2.3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應，接著用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌經合併之萃取物，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱(用0%至10% MeOH/DCM溶離)純化以得到呈白色固體狀之所需產物(258 mg，56%)，其藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)進一步純化。C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：488.2；實驗值：488.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.22-3.09 (m, 4H)。

實例115

8-(2-氮雜環丁烷-1-基乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

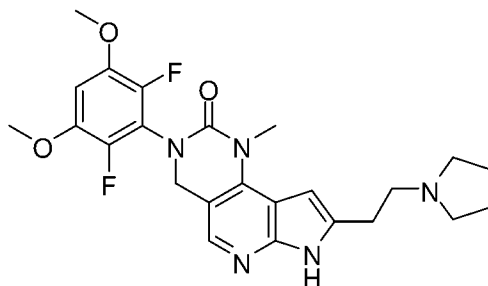


【0499】使用類似於實例71之程序的程序，在步驟3中用氮雜環丁烷鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。C₂₃H₂₆F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：458.2；實驗值：458.3。

實例116

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吡咯啉-1-基乙基)-

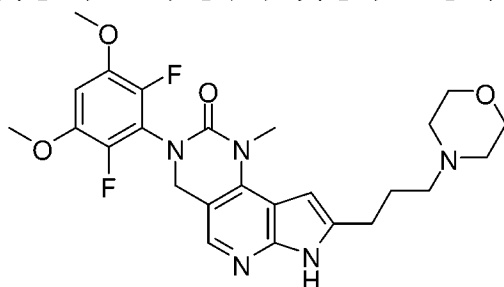
1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0500】 使用類似於 實例71之程序的程序，在步驟3中用吡咯啉置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：472.2；實驗值：472.3。

實例117

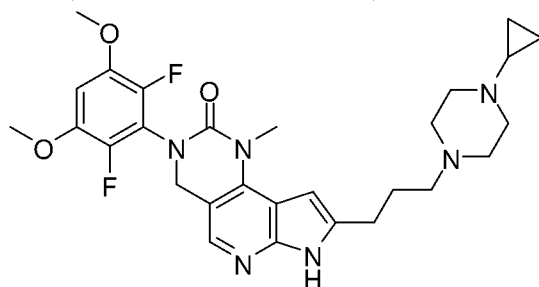
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(3-嗎啉-4-基丙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0501】 使用類似於 實例72之程序的程序，在步驟4中用嗎啉置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：502.2；實驗值：502.2。

實例118

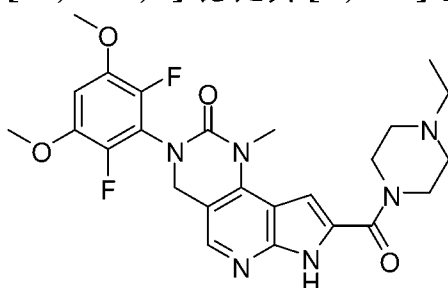
8-[3-(4-環丙基哌嗪-1-基)丙基]-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0502】 使用類似於 實例72之程序的程序，在步驟4中用1-環丙基哌嗪二鹽酸鹽(Oakwood，目錄號029229)置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{28}H_{35}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：541.3；實驗值：541.2。

實例119

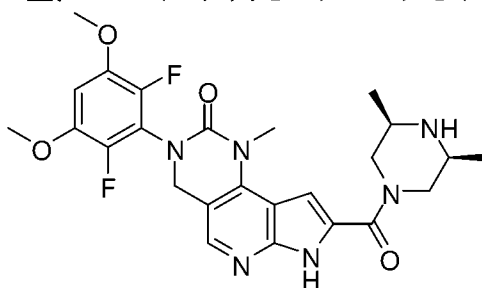
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0503】 使用類似於 實例40 步驟3之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換1-甲基哌嗪來製備此化合物。藉由RP-HPLC (pH = 2)進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：515.2；實驗值：515.2。

實例120

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



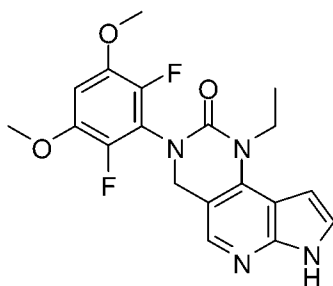
【0504】 使用類似於 實例40 步驟3之程序的程序，用順式2,6-二甲基哌嗪(Aldrich，目錄號D179809)置換1-甲基哌嗪來製備此化合物。藉由

RP-HPLC (pH = 2) 進行純化以得到呈白色固體狀之所需產物。

$C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：515.2；實驗值：515.1。

實例121

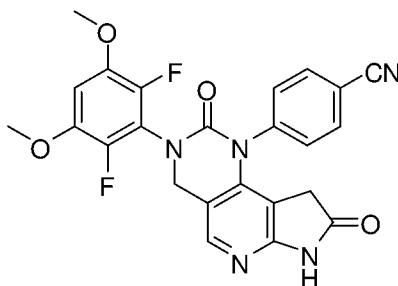
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并
[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



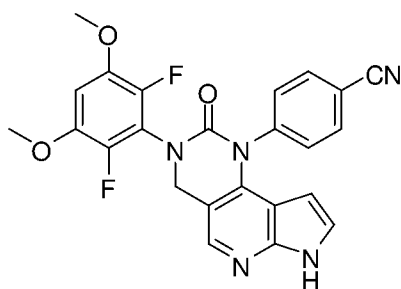
【0505】如實例49步驟1-3中所述來製備此化合物。 $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：389.1；實驗值：389.1。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例122

4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-
1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



步驟1：4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-
1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



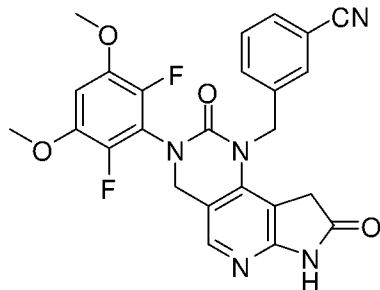
【0506】 使用類似於 實例45之程序的程序，用4-胺基苯甲腈置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：462.1；實驗值：462.0。

步驟2：4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈

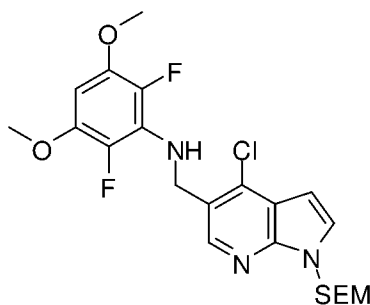
【0507】 使用類似於 實例75之程序的程序，用4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈(在步驟1中製備)置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。 $C_{24}H_{18}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：478.1；實驗值：478.0。

實例123

3-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基]苯甲腈

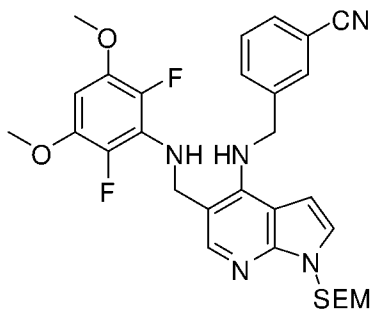


步驟1：N-[(4-氯-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0508】 在0℃下向三乙醯氧基硼氫化鈉(6.2 g，29 mmol)於三氟乙酸(10.0 mL，1.30E2 mmol)中之溶液中添加2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.52 g，8.03 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液，接著添加4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(實例106步驟1：2.27 g，7.30 mmol)於二氯甲烷(40 mL，700 mmol)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著傾入冷的NaHCO₃水溶液中，且接著用二氯甲烷萃取。有機相用鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析(用含0%至40% EtOAc之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色油狀之所需產物，其在靜置時固化(3.32 g，94%)。C₂₂H₂₉ClF₂N₃O₃Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：484.2；實驗值：484.1。

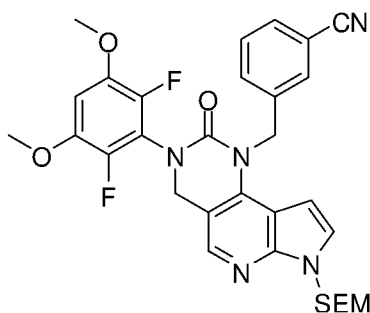
步驟2：3-{[(5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)胺基]甲基}苯甲腈



【0509】 將N-[(4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(110 mg，0.23 mmol)、3-(胺基甲基)苯甲腈(45.0 mg，0.341mmol)、乙酸鉍(5.1 mg，0.023 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(14 mg，0.023 mmol)

及碳酸銨(220 mg, 0.68 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL, 40 mmol)中之混合物抽真空，接著填充氮氣。在150℃下攪拌所得混合物2小時，接著冷卻至室溫且用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用水、鹽水洗滌，接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。
 $C_{30}H_{36}F_2N_5O_3Si$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：580.3；實驗值：580.2。

步驟3：3-[(3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-7-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]苯甲腈



【0510】將步驟2之粗產物溶解於四氫呋喃(5 mL, 60 mmol)中，接著依次添加三乙胺(0.16 mL, 1.1 mmol)、三光氣(74 mg, 0.25 mmol)。在室溫下攪拌所得棕色懸浮液30分鐘，且接著用3 mL 1 N NaOH溶液淬滅反應。在室溫下攪拌混合物20分鐘，接著用EtOAc萃取。有機層接著用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物以得到所需產物。 $C_{31}H_{34}F_2N_5O_4Si$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：606.2；實驗值：606.3。

步驟4：3-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基]苯甲腈

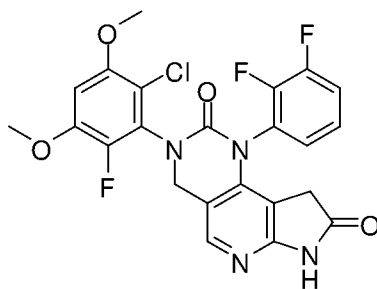
【0511】向3-[(3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-7-[[2-(三

甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基)甲基]苯甲腈(60. mg, 0.099 mmol)於異丙醇(5 mL, 60 mmol)及水(0.5 mL, 30 mmol)中之溶液中添加三溴吡錠(160 mg, 0.50 mmol)。在35℃下攪拌所得黃色溶液1小時，接著冷卻至室溫且添加鋅(130 mg, 2.0 mmol)及乙酸(0.11 mL, 2.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，接著過濾且用MeOH/DCM洗滌。濃縮濾液且用水濕磨殘餘物，且經由過濾收集白色固體，接著用水洗滌且乾燥。

【0512】 將上述固體溶解於2 mL DCM中，接著添加2 mL TFA。在室溫下攪拌所得黃色溶液2小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於5 mL MeOH中，接著添加乙二胺(0.33 mL, 5.0 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液2小時，接著藉由製備型HPLC (pH 2, 乙腈/水)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $C_{25}H_{20}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：492.1；實驗值：492.1。

實例124

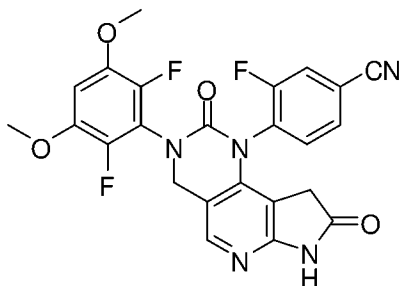
3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



【0513】 使用類似於實例106之程序的程序，在步驟3中用2,3-二氟苯胺置換環丁胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：505.1；實驗值：505.0。

實例125

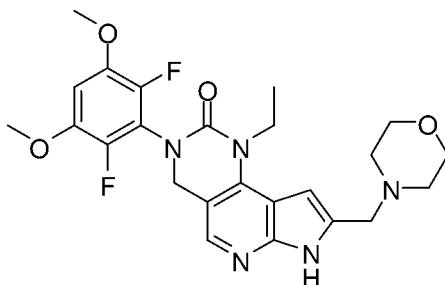
4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-3-氟苯甲腈



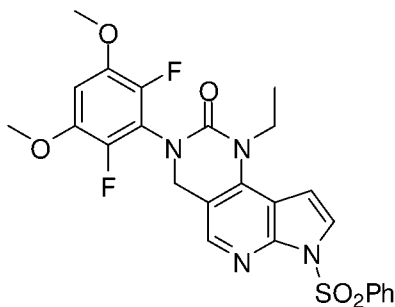
【0514】 使用類似於實例123之程序的程序，在步驟2中用4-胺基-3-氟苯甲腈置換3-(胺基甲基)苯甲腈來製備此化合物。 $C_{24}H_{17}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：496.1；實驗值：496.0。

實例126

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



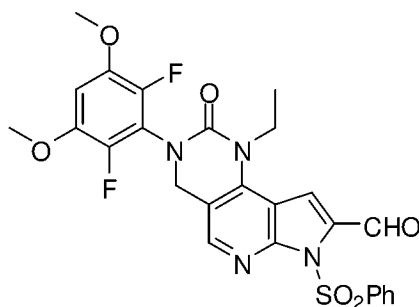
步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0515】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-

2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例49步驟3：900 mg，2.32 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之冷卻至0℃之溶液中添加氫化鈉(185 mg，4.63 mmol，60重量%於礦物油中)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘，接著添加苯磺醯氯(0.444 mL，3.48 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1.5小時，此時LC-MS顯示反應完成，得到所需產物。用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應，且用水稀釋。白色沈澱物經由過濾來收集，接著用水及己烷洗滌，乾燥得到呈白色固體狀之所需產物(1.2 g，98%)。其未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{25}H_{23}F_2N_4O_5S$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：529.1；實驗值：529.1。

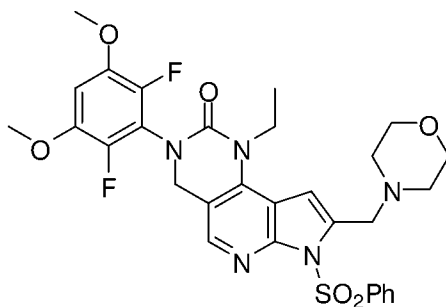
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛



【0516】在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.75 g，3.31 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰(1M於四氫呋喃(THF)中，3.48 mL，3.48 mmol)。在-78℃下攪拌所得混合物30分鐘，接著緩慢添加N,N-二甲基甲醯胺(1.4 mL，18 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著用水淬滅且用EtOAc萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由急驟層析(用含0%至20% EtOAc之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈白色固

體狀之所需產物(1.68 g, 91%)。C₂₆H₂₃F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：557.1；實驗值：556.9。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0517】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(1.73 g, 3.11 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中依次添加嗎啉(0.95 mL, 11 mmol)、乙酸(2 mL, 30 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液隔夜，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.3 g, 11 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時，此時LC-MS顯示反應完成，得到所需產物。用飽和NaHCO₃淬滅反應，接著用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由急驟層析(用含0%至40% EtOAc之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之所需產物(1.85 g, 95%)。C₃₀H₃₂F₂N₅O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：628.2；實驗值：628.0。

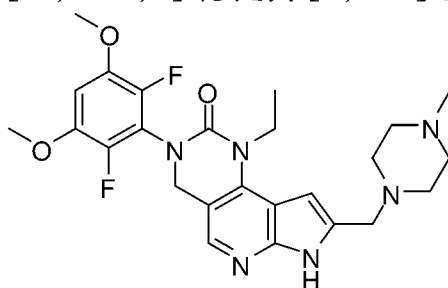
步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0518】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.5 g, 2.4 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加氟化四正丁銨(1

M於THF中，7.2 mL，7.2 mmol)。在50℃下攪拌所得溶液1.5小時，接著冷卻至室溫且用水淬滅。混合物用二氯甲烷(DCM)萃取且合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由急驟層析(用含0%至10% MeOH之DCM溶離)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之所需產物，其藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)進一步純化。C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：488.2；實驗值：488.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (br, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.15 (br, 2H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例127

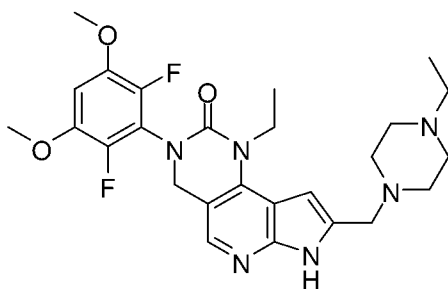
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0519】 使用類似於實例126之程序的程序，在步驟3中用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₅H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：501.2；實驗值：501.1。

實例128

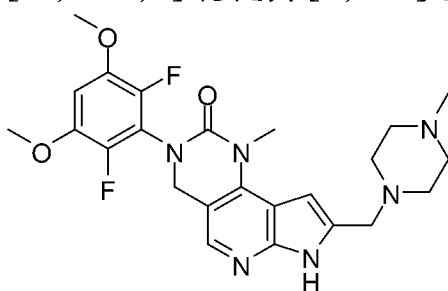
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0520】 使用類似於實例126之程序的程序，在步驟3中用1-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₆H₃₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：515.3；實驗值：515.1。

實例129

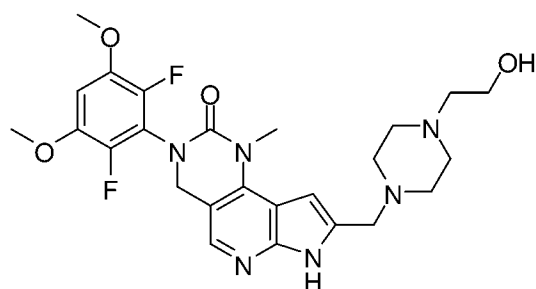
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



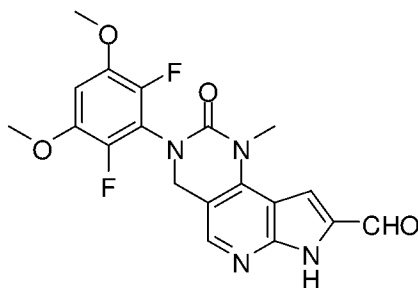
【0521】 使用類似於實例126之程序的程序，以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(實例70步驟1)及1-甲基哌嗪作為起始物來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₄H₂₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：487.2；實驗值：487.1。

實例130

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛



【0522】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(實例70步驟1：500 mg，0.9 mmol)於四氫呋喃(25 mL)、異丙醇(2.5 mL)及水(2.5 mL)之混合物中的溶液中添加含6.0 M氫氧化鉀之水(1.54 mL，9.24 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色溶液隔夜，接著溫至40℃且攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫且用1 N HCl中和，接著添加飽和NH₄Cl溶液。所得淺黃色沈澱物經由過濾來收集，且乾燥以得到呈淺黃色固體狀之所需產物(350 mg，90%)。其未經進一步純化使用於下一步驟中。

C₁₉H₁₇F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：403.1；實驗值：402.9。

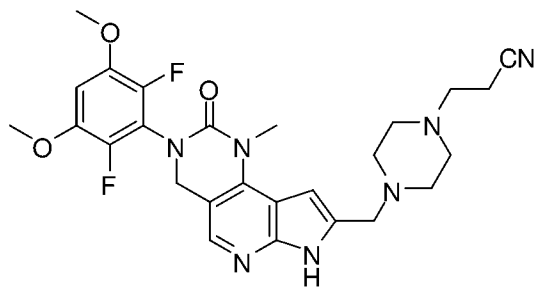
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-{{[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]甲基}-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0523】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(13 mg，0.032 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中依次添加1-哌嗪-乙醇(20 μL，

0.16 mmol)、乙酸(55 μ L, 0.97 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色懸浮液3小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(40. mg, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用飽和 NaHCO_3 溶液淬滅反應，接著用二氯甲烷萃取。合併有機萃取物，接著經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/ H_2O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z之LC-MS計算值：517.2；實驗值：517.1。

實例131

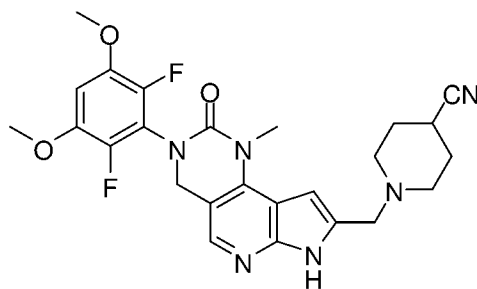
3-(4-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}哌嗪-1-基)丙腈



【0524】 使用類似於實例130之程序的程序，在步驟2中用3-哌嗪-1-基丙腈置換1-哌嗪-乙醇來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/ H_2O)純化產物。 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z之LC-MS計算值：526.2；實驗值：526.1。

實例132

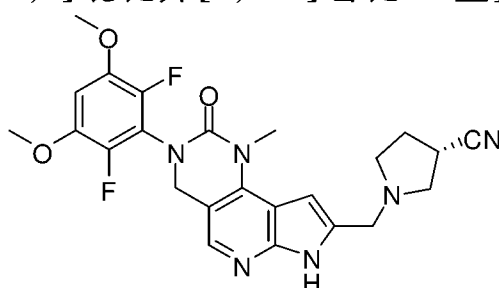
1-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}哌啶-4-甲腈



【0525】 使用類似於 實例130之程序的程序，在步驟2中用哌啶-4-甲腈置換1-哌嗪-乙醇來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₅H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：497.2；實驗值：496.9。

實例133

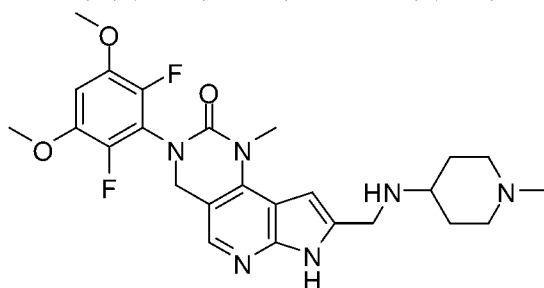
(3S)-1-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}吡咯啉-3-甲腈



【0526】 使用類似於 實例130之程序的程序，在步驟2中用(3S)-吡咯啉-3-甲腈鹽酸鹽置換1-哌嗪-乙醇來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₄H₂₅F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：483.2；實驗值：483.2。

實例134

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[[1-(1-甲基哌啶-4-基)胺基]甲基]-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

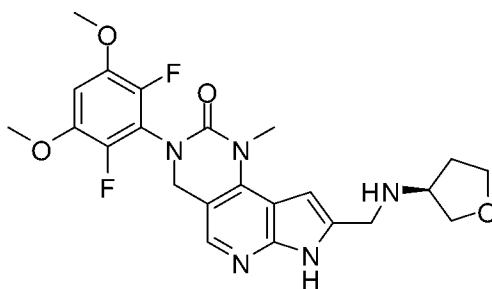


【0527】 使用類似於 實例130之程序的程序，在步驟2中用1-甲基哌啶-4-胺置換1-哌嗪-乙醇來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙

腈/H₂O)純化產物。C₂₅H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：501.2；
實驗值：501.0。

實例135

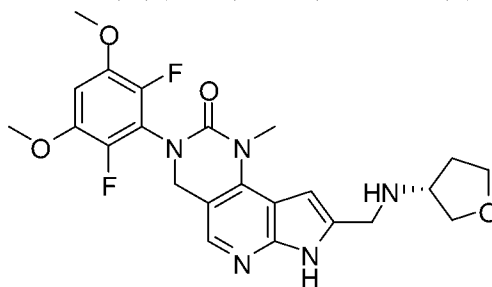
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-{[(3S)-四氫呋喃-3-基胺基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0528】 使用類似於實例130之程序的程序，在步驟2中用(3S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽置換1-哌嗪-乙醇來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：474.2；實驗值：474.0。

實例136

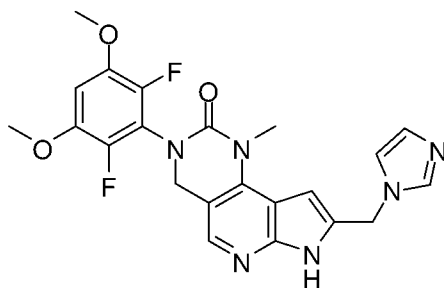
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-{[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]甲基}-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



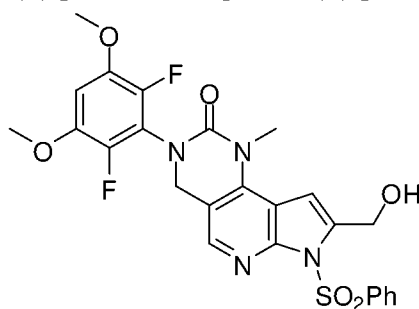
【0529】 使用類似於實例130之程序的程序，在步驟2中用(3R)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽置換1-哌嗪-乙醇來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化產物。C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：474.2；實驗值：474.2。

實例137

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

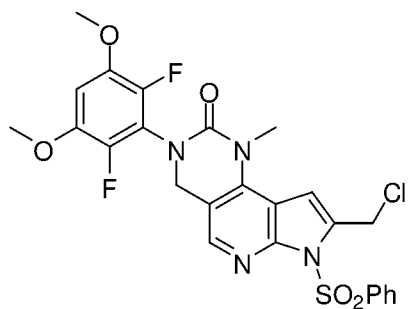


步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(羥甲基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



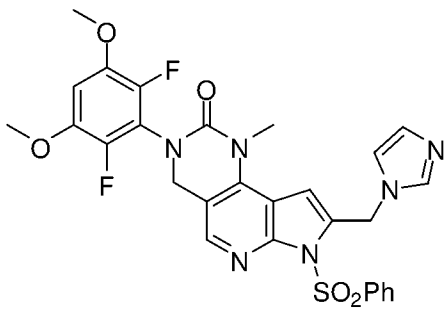
【0530】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-7-(苯磺醯基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(實例70步驟1：101 mg，0.186 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之冷卻至0℃之溶液中添加四氫硼酸鈉(21 mg，0.56 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物2小時，且用水淬滅，接著用EtOAc萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₅H₂₃F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：545.1；實驗值：545.0。

步驟2：8-(氯甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0531】 將步驟1之粗產物溶解於二氯甲烷(5 mL)中且冷卻至0℃，接著依次添加N,N-二異丙基乙胺(65 μL，0.37 mmol)、甲烷磺醯氯(19 μL，0.24 mmol)。將所得混合物溫至室溫且攪拌隔夜。用水淬滅反應，接著用EtOAc萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。
 $C_{25}H_{22}ClF_2N_4O_5S$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：563.1；實驗值：562.9。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0532】 在60℃下攪拌8-(氯甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(30. mg，0.053 mmol)、1H-咪唑(18 mg，0.27 mmol)及碳酸鉍(87 mg，0.27 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物隔夜，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。使混合物冷卻至室溫，且用二氯甲烷稀釋，接著用水

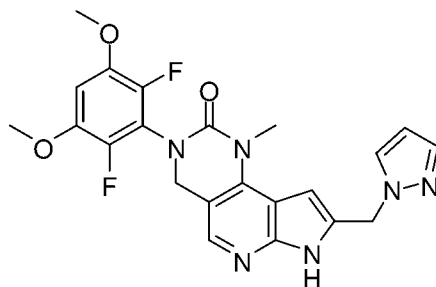
及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 之LC-MS計算值：595.2；實驗值：595.2。

步驟4：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0533】將步驟3之粗產物溶解於四氫呋喃(3 mL)中，接著添加含1.0 M氟化四正丁銨之THF(0.27 mL，0.27 mmol)。在60℃下攪拌混合物30分鐘，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。使反應混合物冷卻至室溫，接著用水淬滅且用二氯甲烷萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，接著濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/ H_2O)純化以得到呈白色固體狀之所需產物。 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 之LC-MS計算值：455.2；實驗值：455.1。

實例138

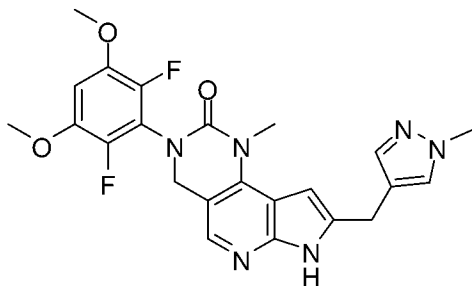
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1H-吡啶-1-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



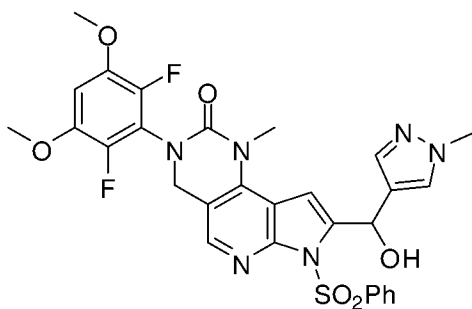
【0534】使用類似於實例137之程序的程序，在步驟3中用1H-吡啶置換1H-咪唑且在80℃下攪拌反應混合物來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/ H_2O)純化產物。 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 之LC-MS計算值：455.2；實驗值：454.9。

實例139

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

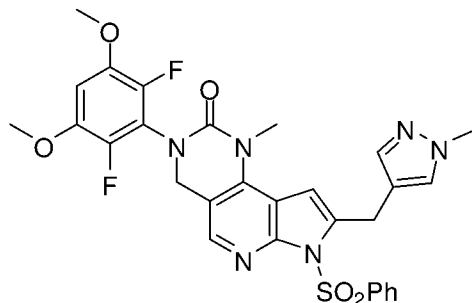


步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[羥基(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0535】 在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(70.0 mg, 0.136 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰(0.5 M於THF中, 0.3 mL, 0.15 mmol)。在-78℃下攪拌所得混合物30分鐘, 接著添加1-甲基-1H-吡啶-4-甲醛(45 mg, 0.41 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘, 接著用水淬滅反應。將混合物溫至室溫, 接著用EtOAc萃取。合併有機萃取物, 接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₉H₂₇F₂N₆O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 625.2; 實驗值: 624.9。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



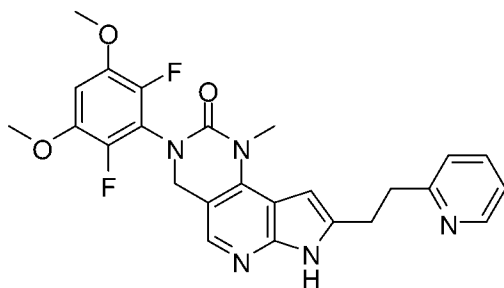
【0536】 將具有3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[羥基(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(步驟1之粗產物：50 mg，0.08 mmol)、2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫酮基-1,3,2,4-二噻二磷雜環丁烷(32 mg，0.080 mmol)及六羰基鉬(6 mg，0.02 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物的容器抽真空，接著填充氮氣。在190℃下攪拌所得混合物2小時，接著冷卻至室溫且用水淬滅，接著用EtOAc萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₉H₂₇F₂N₆O₅S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：609.2；實驗值：609.0。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

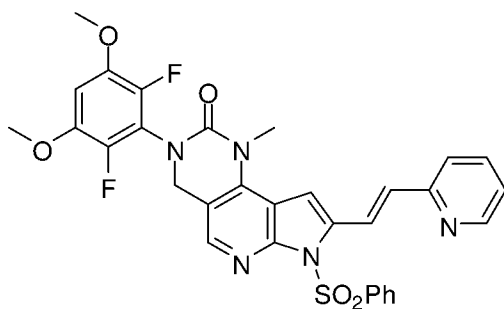
【0537】 將步驟2之粗產物溶解於THF (2 mL)中，接著添加含1.0 M 第三丁醇鉀之THF (0.40 mL，0.40 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，接著用MeOH稀釋且藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化。C₂₃H₂₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：469.2；實驗值：469.0。

實例140

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

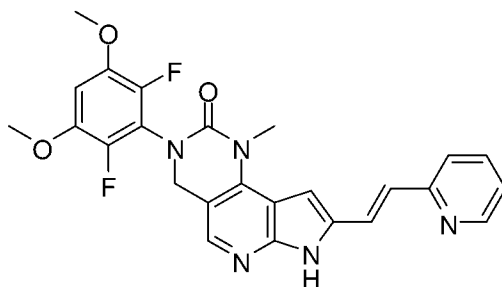


步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-8-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0538】 將具有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40.0 mg, 0.0674 mmol)、2-乙烯吡啶(21 mg, 0.20 mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)與二氯甲烷(1:1)之錯合物(3 mg, 0.004 mmol)及八水合氫氧化鋇(42 mg, 0.13 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL, 20 mmol)及幾滴水中之混合物的容器抽真空，接著填充氮氣。在100℃下攪拌所得混合物5小時，接著冷卻至室溫。混合物用水稀釋，接著用EtOAc萃取。合併有機萃取物，接著用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₃₁H₂₆F₂N₅O₅S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：618.2；實驗值：617.9。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-吡啶-2-基乙
烯基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



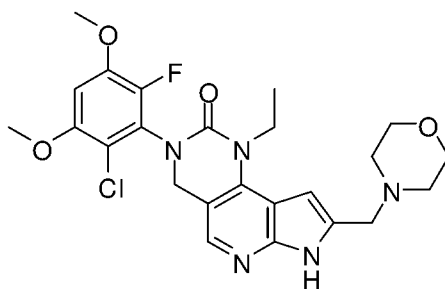
【0539】將步驟1之粗產物溶解於THF (2 mL)中，接著添加含1.0 M 氟化四正丁銨之THF (674 μ L，0.674 mmol)。在60°C下攪拌所得混合物2小時，接著冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。混合物用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₅H₂₂F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：478.2；實驗值：478.1。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0540】將步驟2之粗產物溶解於MeOH (2 mL)中，接著添加鈀(10重量%於活性碳上，30 mg)。在氫氣球下在室溫下攪拌混合物2小時，接著過濾且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/H₂O)純化。C₂₅H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：480.2；實驗值：480.0。

實例141

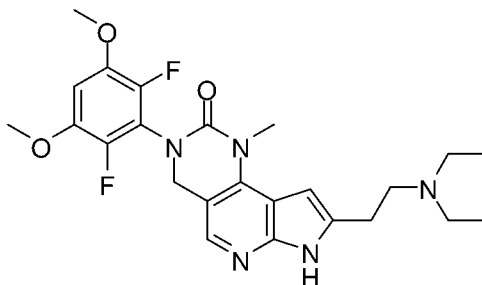
3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0541】 使用類似於 *實例126*之程序的程序，在 *步驟1*中用3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(*實例63* *步驟5*)置換3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/H₂O)純化產物。C₂₄H₂₈ClFN₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：504.2；實驗值：504.0。

實例142

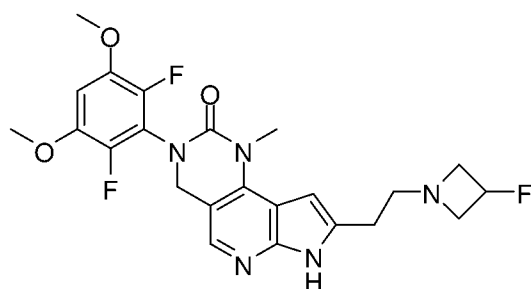
8-[2-(二乙胺基)乙基]-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0542】 使用類似於 *實例71*之程序的程序，在 *步驟3*中用二乙胺置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。C₂₄H₃₀F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：474.2；實驗值：474.0。

實例143

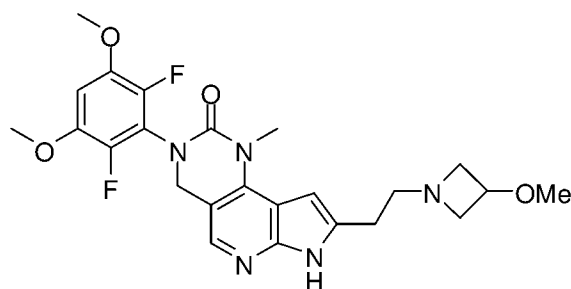
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0543】 使用類似於 實例71之程序的程序，在 步驟3中用3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：476.2；實驗值：476.0。

實例144

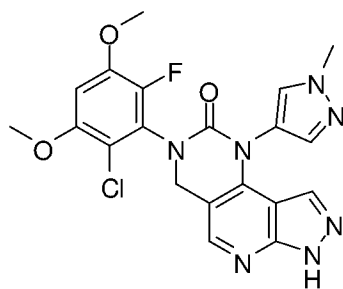
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0544】 使用類似於 實例71之程序的程序，在 步驟3中用3-甲氧基-氮雜環丁烷鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：488.2；實驗值：488.0。

實例145

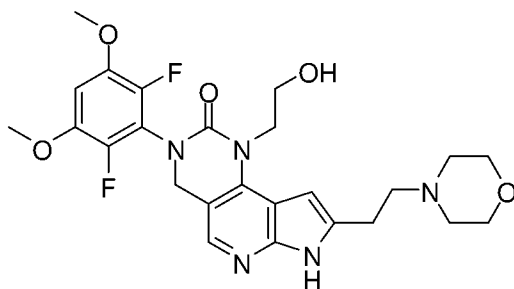
3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



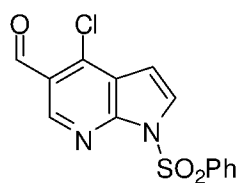
【0545】 使用類似於 實例101之程序的程序，用1-甲基-1H-吡啶-4-胺置換環丙胺來製備此化合物。 $C_{20}H_{18}ClFN_7O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：458.1；實驗值：457.9。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

實例146

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



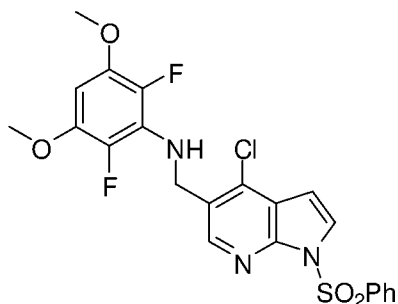
步驟1：4-氯-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



【0546】 將4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(1.08 g，6.00 mmol)及碳酸鉍(3.91 g，12.0 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，得到淺黃色懸浮液。在室溫下攪拌混合物20分鐘，接著逐滴添加苯磺酰氯(1.53 mL，12.0 mmol)。在添加完成之後，獲得白色-粉紅色懸浮液。在室溫下攪拌混合物2小時，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。用水稀釋反應混合物。固體經由過濾來收集且用水洗滌，接著乾燥得到白色固體(1.92 g，定量)，其未經進一步純化使用於下一步驟中。

$C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：321.0；實驗值：320.9。

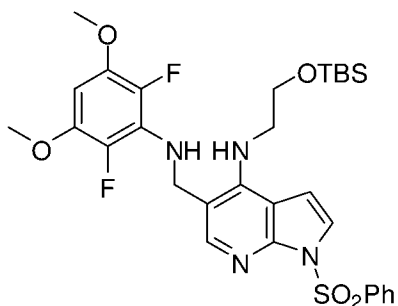
步驟2：N- $\{[4\text{-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并}[2,3\text{-}b]\text{吡啶-5-基}]$ 甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0547】使用類似於實例123步驟1之程序的程序，用4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛置換4-氯-1- $\{[2\text{-(三甲基矽烷基)乙氧基}]$ 甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛來製備此化合物。

$C_{22}H_{19}ClF_2N_3O_4S$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：494.1；實驗值：494.1。

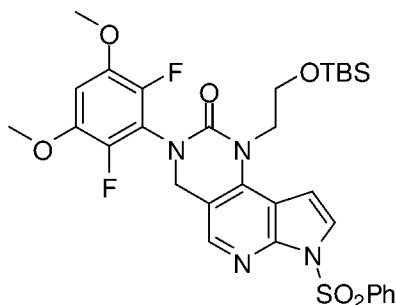
步驟3：N-(2- $\{[$ 第三丁基(二甲基)矽烷基 $\}$ 氧基 $\}$ 乙基)-5- $\{[(2,6\text{-二氟-3,5-二甲氧基苯基})$ 胺基 $\}$ 甲基)-1-(苯磺醯基)-1H吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



【0548】使具有N- $\{[4\text{-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并}[2,3\text{-}b]\text{吡啶-5-基}]$ 甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(480 mg，0.97 mmol)、2- $\{[$ 第三丁基(二甲基)矽烷基 $\}$ 氧基 $\}$ 乙胺(337 mg，1.92 mmol)、乙酸鉍(22 mg，0.097 mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯膦) (56 mg，0.097 mmol)及碳酸鉍(630 mg，1.94 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物的容器脫

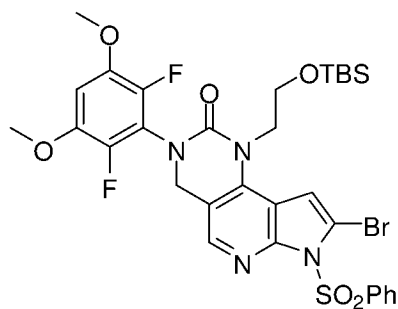
氣，接著填充氮氣。在120℃下攪拌所得混合物2小時，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。使混合物冷卻至室溫，接著用DCM稀釋且過濾。濃縮濾液且藉由管柱(用0%至30% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物(625 mg，定量)。C₃₀H₃₉F₂N₄O₅SSi (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：633.2；實驗值：633.1。

步驟4：1-(2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



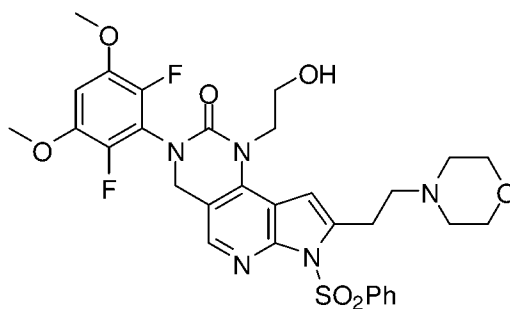
【0549】將步驟3之產物溶解於四氫呋喃(10 mL)中，接著依次添加三乙胺(0.70 mL，5.0 mmol)、三光氣(290 mg，0.97 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液30分鐘，接著用10 mL 1 N NaOH淬滅反應。在室溫下攪拌混合物2小時，接著用EtOAc萃取。經合併之萃取物接著用水、鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用0%至30% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物(313 mg，49%)。C₃₁H₃₇F₂N₄O₆SSi (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：659.2；實驗值：659.2。

步驟5：8-溴-1-(2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0550】 在-78℃下向1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(313 mg, 0.475 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰溶液(1 M於THF中, 0.5 mL, 0.5 mmol)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘, 接著添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(155 mg, 0.475 mmol)於1 mL THF中之溶液。在-78℃下攪拌混合物1小時, 接著用飽和NH₄Cl溶液淬滅。將混合物溫至室溫, 且用EtOAc萃取。經合併之萃取物接著用水、鹽水洗滌, 接著經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱(用0%至20% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物(320 mg, 91%)。C₃₁H₃₆BrF₂N₄O₆SSi (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 737.1; 實驗值: 736.9。

步驟6: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0551】 使用類似於實例71步驟1-3之程序的程序, 以8-溴-1-(2-

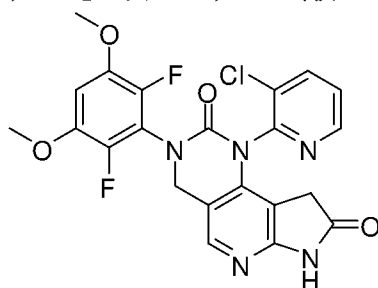
{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(步驟5之產物)及嗎啉作為起始物來製備此化合物。 $C_{31}H_{34}F_2N_5O_7S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：658.2；實驗值：658.2。

步驟7：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0552】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(16 mg, 0.024 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加含1.0 M氟化四正丁銨之THF (120 μ L, 0.12 mmol)。在50°C下攪拌所得黃色溶液20分鐘，此時LC-MS指示反應完成，得到所需產物。使混合物冷卻至室溫，接著用幾滴TFA淬滅。用MeOH稀釋混合物，接著藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化以得到呈白色固體狀之產物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：518.2；實驗值：518.0。

實例147

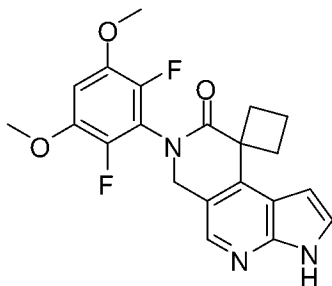
1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



【0553】使用類似於實例123之程序的程序，在步驟2中用3-氯吡啶-2-胺置換3-(胺基甲基)苯甲腈來製備此化合物。 $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：488.1；實驗值：488.1。

實例148

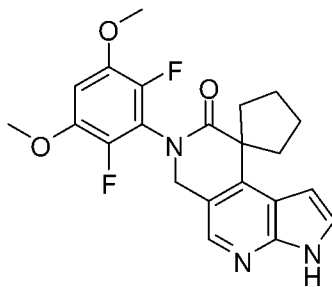
7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氫螺[環丁烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]喹啉]-8'(3'H)-酮



【0554】 使用類似於 *實例66* 之程序的程序，用1,3-二溴丙烷置換1-溴-2-氯乙烷來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物以得到所需產物。 $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺ m/z 之LC-MS計算值：400.1；實驗值：400.0。

實例149

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氫螺[環戊烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]喹啉]-8'(3'H)-酮

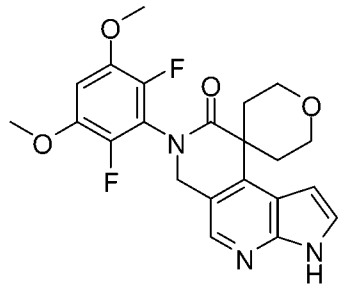


【0555】 使用類似於 *實例66* 之程序的程序，用1,4-二溴丁烷置換1-溴-2-氯乙烷來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物以得到所需產物。 $C_{22}H_{22}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺ m/z 之LC-MS計算值：414.2；實驗值：414.1。

實例150

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,3,5,6,6',7'-六氫螺[哌喃-4,9'-吡咯

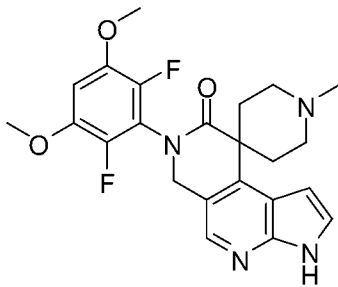
并[2,3-*c*][2,7]吡啶]-8'(3'H)-酮



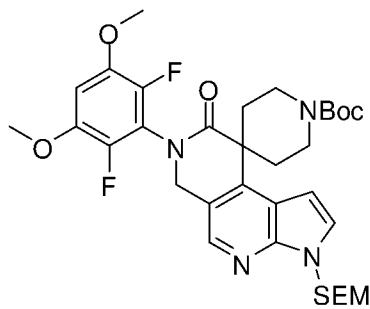
【0556】 使用類似於 實例66之程序的程序，用雙(2-溴乙基)醚置換 1-溴-2-氯乙烷來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物以得到所需產物。 $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：430.2；實驗值：430.0。

實例151

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-6',7'-二氫螺[吡啶-4,9'-吡咯并[2,3-*c*][2,7]吡啶]-8'(3'H)-酮



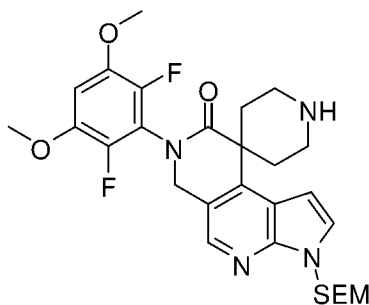
步驟1：7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8'-側氧基-3'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3',6',7',8'-四氫-1*H*-螺[吡啶-4,9'-吡咯并[2,3-*c*][2,7]吡啶]-1-甲酸第三丁酯



【0557】 使氮氣鼓泡通過7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-{[2-(三

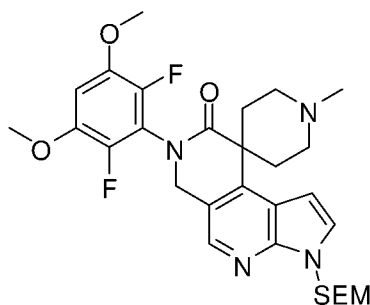
甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮 (實例60步驟2: 50.0 mg, 0.102 mmol)於DMF (1.1 mL)中之溶液持續10分鐘, 且接著在氮氣下添加碳酸鉍(100.0 mg, 0.31 mmol)及雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.0742 g, 0.306 mmol), 且接著在50°C下攪拌混合物隔夜。過濾混合物, 且接著濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{33}H_{45}F_2N_4O_6Si$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 659.3; 實驗值: 659.4。

步驟2: 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-6',7'-二氫螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



【0558】向7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8'-側氧基-3'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3',6',7',8'-四氫-1H-螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-1-甲酸第三丁酯(95.5 mg, 0.145 mmol) (步驟1之粗產物)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 M於1,4-二噁烷中, 0.5 mL, 2 mmol), 且在室溫下攪拌混合物45分鐘。接著在減壓下移除溶劑且殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $C_{28}H_{37}F_2N_4O_4Si$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 559.3; 實驗值: 559.3。

步驟3: 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-6',7'-二氫螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



【0559】 在室溫下攪拌7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-6',7'-二氫螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮(20.0 mg, 0.0358 mmol)及甲醛(9.0 M於水中, 12 μ L, 0.11 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之混合物持續5分鐘, 且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(23 mg, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘, 接著用二氯甲烷稀釋且用1 N NaOH、水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮以得到粗產物, 其未經進一步純化使用於下一步驟中。

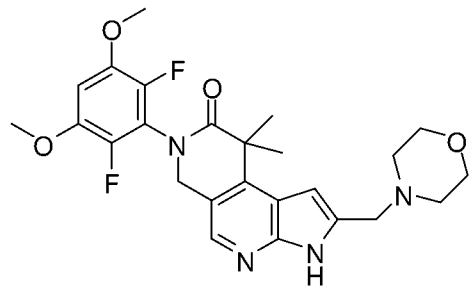
C₂₉H₃₉F₂N₄O₄Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 573.3; 實驗值: 573.3。

步驟4: 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-6',7'-二氫螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮

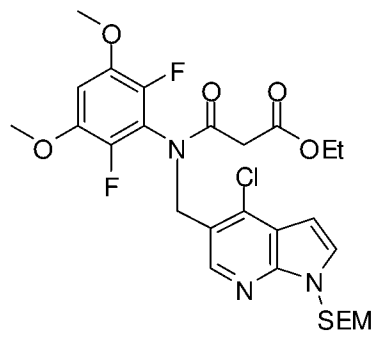
【0560】 向7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3'-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-6',7'-二氫螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮(20.0 mg, 0.035 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液中添加TFA (0.2 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時, 接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(0.3 mL)中, 且接著添加乙二胺(0.2 mL)。在50°C下攪拌混合物1.5小時, 接著冷卻至室溫且藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化以得到所需產物。C₂₃H₂₅F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 443.2; 實驗值: 443.2。

實例152

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

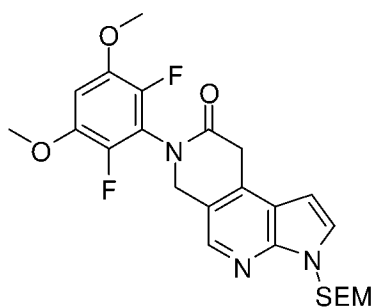


步驟1：3-[[[4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]-3-側氧基丙酸乙酯



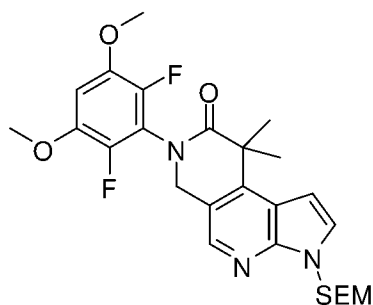
【0561】 在165℃下攪拌N-[(4-氯-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(實例123步驟1：1.45 g，3.00 mmol)及三乙胺(0.84 mL，6.0 mmol)於丙二酸乙酯(5.0 mL，33 mmol)中之混合物持續4小時，接著冷卻至室溫。在減壓下濃縮混合物，接著藉由管柱(用0%至40% EtOAc/己烷溶離)純化以得到所需產物(0.8 g，44%)。C₂₇H₃₅ClF₂N₃O₆Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：598.2；實驗值：598.0。

步驟2：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0562】 向3-[[4-氯-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]-3-側氧基丙酸乙酯(1.60 g, 2.68 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鈉(589 mg, 3.21 mmol), 且在室溫下在氮氣下攪拌混合物15分鐘。接著添加二溴雙(三第三丁基膦基)二鈾(I) (Aldrich, 目錄號677728: 62 mg, 0.080 mmol), 且將混合物抽真空, 接著再填充氮氣三次。接著在115℃下攪拌反應混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫, 接著用二氯甲烷稀釋, 用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥, 接著濃縮。藉由管柱(用0%至40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物以得到所需產物(0.81 g, 62%)。C₂₄H₃₀F₂N₃O₄Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 490.2; 實驗值: 490.1。

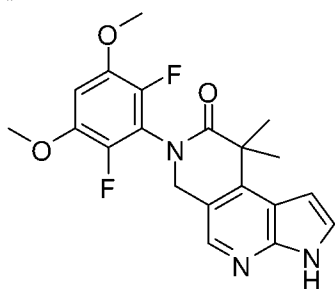
步驟3: 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0563】 使氮氣鼓泡通過7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(1.00 g, 2.04 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液持續20分鐘,

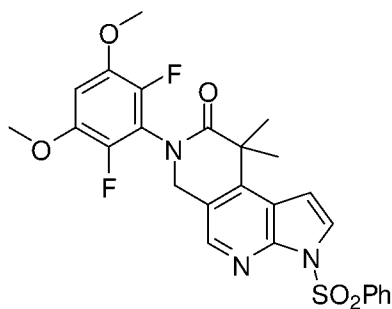
且接著在氮氣下添加碳酸鉀(2.0 g, 6.1 mmol)及碘甲烷(509 μ L, 8.17 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。過濾混合物，且接著濃縮。藉由管柱(用0%至40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物以得到所需產物(0.95 g, 90%)。C₂₆H₃₄F₂N₃O₄Si (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：518.2；實驗值：518.2。

步驟4：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



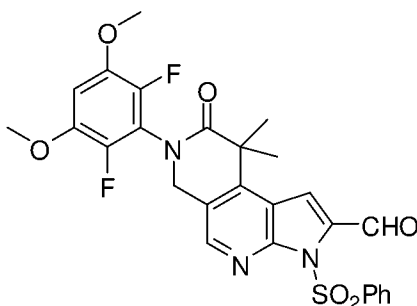
【0564】向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(1.0 g, 1.9 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(4 mL, 50 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(6 mL)中，且接著添加乙二胺(3 mL)。在50℃下攪拌混合物2.5小時，接著冷卻至室溫且濃縮。殘餘物用水濕磨且沈澱物經由過濾來收集，接著用水洗滌且乾燥以得到所需產物(0.67 g, 90%)。C₂₀H₂₀F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：388.1；實驗值：388.2。

步驟5：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0565】 在0℃下向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.070 g, 0.18 mmol)於二甲基甲醯胺(DMF) (1.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.0108 g, 0.271 mmol) (礦物油中之60% NaH分散液)且攪拌所得混合物15分鐘。此時添加苯磺醯氯(25.4 μL, 0.199 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物1小時。藉由添加飽和NH₄Cl水溶液來淬滅反應，接著用二氯甲烷萃取。經合併之萃取物接著用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含乙酸乙酯之DCM (0-10%)溶離)純化殘餘物以得到所需產物。C₂₆H₂₄F₂N₃O₅S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：528.1；實驗值：528.1。

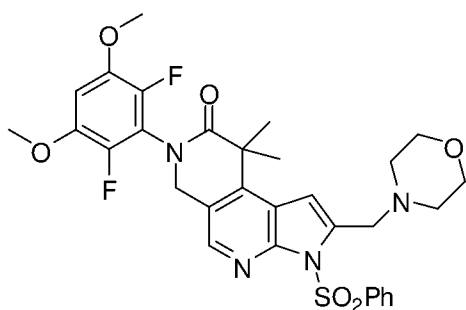
步驟6：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-側氧基-3-(苯磺醯基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-甲醛



【0566】 在-78℃下向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.80 g, 1.5 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液中添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰(1 M

於THF中，2.3 mL，2.3 mmol)。攪拌混合物0.5小時，且接著添加N,N-二甲基甲醯胺(0.69 mL，8.9 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅且溫至室溫。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，且接著濃縮。混合物未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₇H₂₄F₂N₃O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：556.1；實驗值：556.0。

步驟7：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



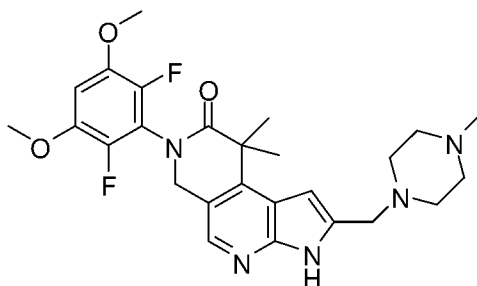
【0567】向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-側氧基-3-(苯磺醯基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-甲醛(0.50 g，0.90 mmol)於1,2-二氯乙烷(12 mL)中之溶液中依次添加嗎啉(0.47 mL，5.4 mmol)、乙酸(0.15 mL，2.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(570 mg，2.7 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。混合物用二氯甲烷稀釋，接著用1 N NaOH、水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱(用0%至20% EtOAc/DCM分離)純化殘餘物以得到所需產物(0.40 g，71%)。C₃₁H₃₃F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值：627.2；實驗值：627.3。

步驟8：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

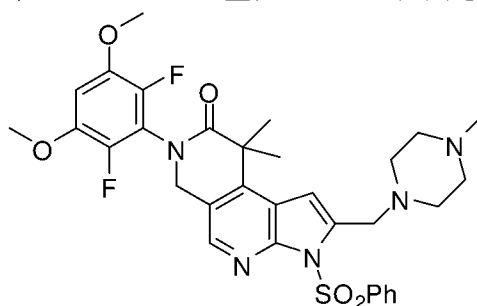
【0568】 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.48 g, 0.76 mmol)於四氫呋喃(8.0 mL)中之混合物中添加含1.0 M氟化四正丁銨之THF (4.5 mL, 4.5 mmol). 在60°C下攪拌反應混合物1小時, 接著冷卻至室溫且用水淬滅。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。 $C_{25}H_{29}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 487.2; 實驗值: 487.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.81 (s, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.75 (s, 6H)。

實例153

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



步驟1: 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0569】 使用類似於實例152步驟7之程序的程序, 用N-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。 $C_{32}H_{36}F_2N_5O_5S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值:

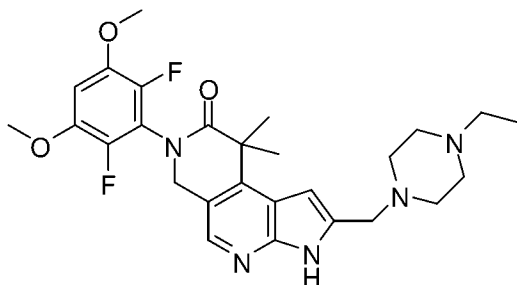
640.2；實驗值：640.3。

步驟2：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

【0570】向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(25.0 mg)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加含1 M TBAF之THF (0.1 mL)。在60℃下攪拌混合物30分鐘，接著冷卻至室溫且藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化以得到所需產物。 $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：500.2；實驗值：500.0。

實例154

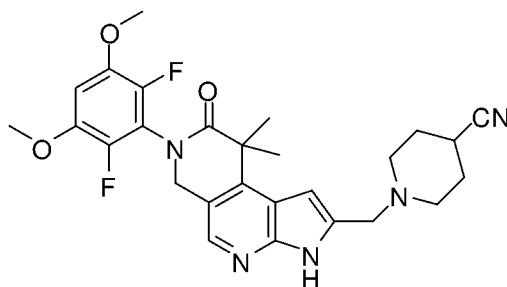
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0571】使用類似於實例153之程序的程序，用N-乙基哌嗪置換N-甲基哌嗪來製備此化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：514.3；實驗值：514.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.51 (br, 2H), 3.24-3.08 (m, 4H), 3.03 (br, 2H), 2.57 (br, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

實例155

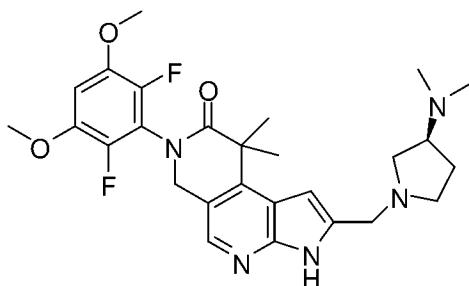
1-[[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-側氧基-6,7,8,9-四氫-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-基]甲基]哌啶-4-甲腈



【0572】 使用類似於 *實例153*之程序的程序，用哌啶-4-甲腈置換 *N*-甲基哌啶來製備此化合物。 $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：510.2；實驗值：510.0。

實例156

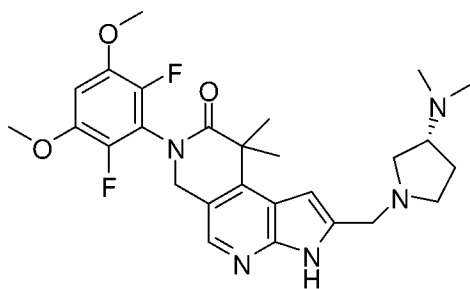
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[[*(3S)*-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0573】 使用類似於 *實例153*之程序的程序，用 $(3S)$ -*N,N*-二甲基吡咯啶-3-胺置換 *N*-甲基哌啶來製備此化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之LC-MS計算值：514.3；實驗值：514.1。

實例157

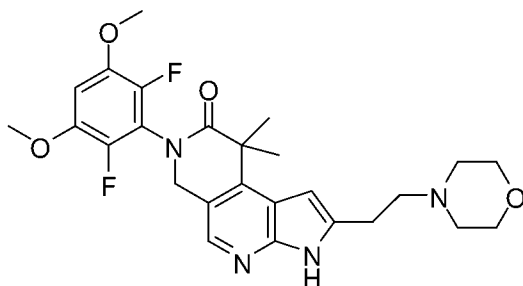
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[[*(3R)*-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



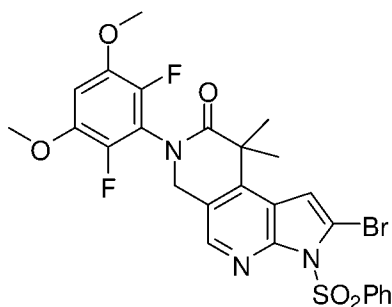
【0574】 使用類似於 *實例153* 之程序的程序，用(3R)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺置換*N*-甲基哌嗪來製備此化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：514.3；實驗值：514.1。

實例158

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-*c*]-2,7-萘啶-8-酮



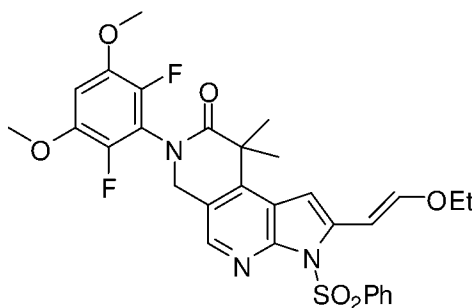
步驟1：2-溴-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯磺酰基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-*c*]-2,7-萘啶-8-酮



【0575】 在-78℃下向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯磺酰基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-*c*]-2,7-萘啶-8-酮(*實例152* 步驟5：0.25 g，0.47 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加新鮮製備之二異丙基胺化鋰溶液(1 M於THF中，0.7 mL)。在-78℃下攪拌混合物30分

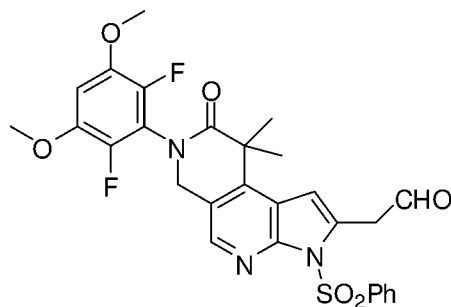
鐘，接著添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(0.23 g, 0.71 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌所得混合物1小時，接著用水淬滅且溫至室溫。用EtOAc萃取混合物。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由管柱(用0%至10% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物。 $C_{26}H_{23}BrF_2N_3O_5S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：606.1；實驗值：605.8。

步驟2：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-9,9-二甲基-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



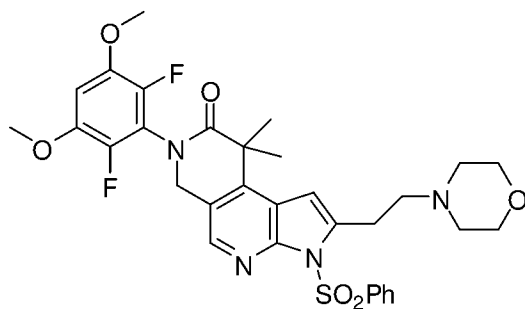
【0576】向2-溴-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.10 g, 0.16 mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𬟵東(Aldrich, 目錄號731528: 0.033 g, 0.16 mmol)及碳酸鈉(0.035 g, 0.33 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL, 10 mmol)/水(0.2 mL, 10 mmol)中之混合物中添加二氯(雙{二第三丁基[4-(二甲胺基)苯基]正膦基})鈣(3.5 mg, 0.0049 mmol)。將混合物抽真空，接著再填充N₂三次。接著在95℃下攪拌反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫且用DCM稀釋。混合物用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。藉由管柱(用0%至10% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物以得到所需產物。 $C_{30}H_{30}F_2N_3O_6S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：598.2；實驗值：598.2。

步驟3：[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-側氧基-3-(苯磺醯基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-基]乙醛



【0577】將步驟2之產物溶解於四氫呋喃(1.0 mL)中，且接著添加濃HCl (0.1 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，接著用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以提供產物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。C₂₈H₂₆F₂N₃O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：570.1；實驗值：570.0。

步驟4：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0578】在室溫下攪拌[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-側氧基-3-(苯磺醯基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-基]乙醛(30.0 mg，0.0527 mmol)、嗎啉(0.06 mL，0.7 mmol)及乙酸(0.030 mL)於二氯甲烷(0.8 mL，10 mmol)中之混合物持續1小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(33 mg，0.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和NaHCO₃、水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機

層，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。

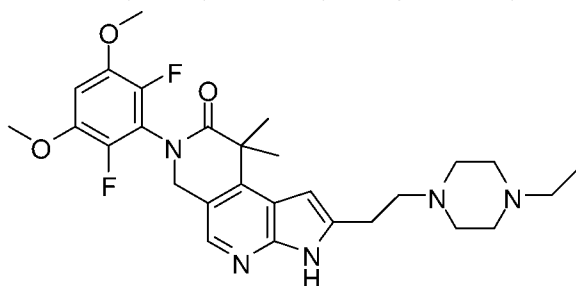
$C_{32}H_{35}F_2N_4O_6S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：641.2；實驗值：641.0。

步驟5：7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

【0579】向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3-(苯磺醯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮 (25.0 mg)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加含1 M第三丁醇鉀之THF (0.2 mL)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化以得到所需產物。 $C_{26}H_{31}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：501.2；實驗值：501.0。

實例159

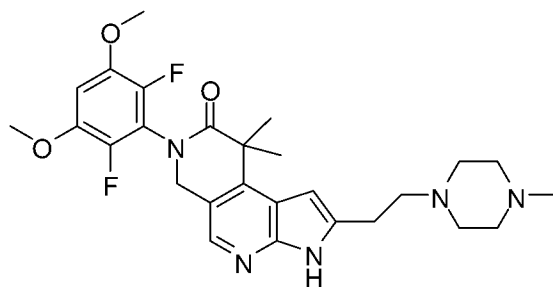
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0580】使用類似於實例158之程序的程序，在步驟4中用N-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。 $C_{28}H_{36}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：528.3；實驗值：528.0。

實例160

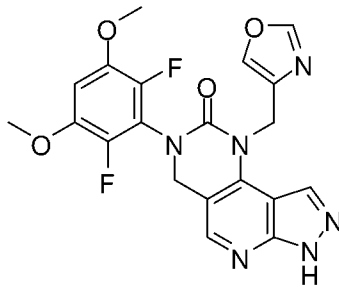
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



【0581】 使用類似於 實例158之程序的程序，在步驟4中用N-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：514.3；實驗值：514.0。

實例161

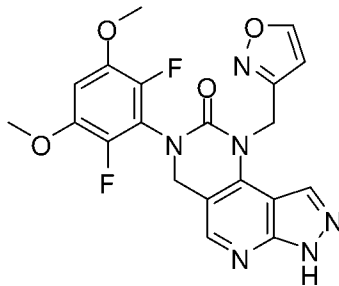
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1,3-噁唑-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0582】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(1,3-噁唑-4-基)甲胺鹽酸鹽置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：443.1；實驗值：443.1。

實例162

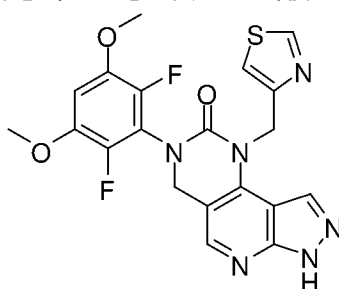
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(異噁唑-3-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0583】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-異噁唑-3-基甲胺鹽酸鹽置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：443.1；實驗值：443.1。

實例163

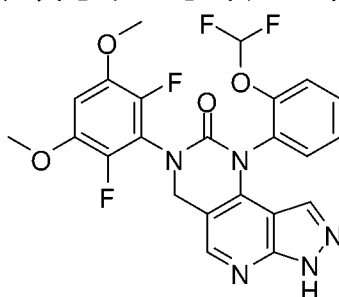
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1,3-噻唑-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0584】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(1,3-噻唑-4-基)甲胺鹽酸鹽置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{20}H_{17}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：459.1；實驗值：459.0。

實例164

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

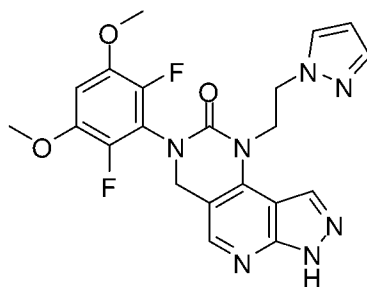


【0585】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-(二氟甲氧基)苯胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC

(pH = 2, 乙腈/水)純化產物。C₂₃H₁₈F₄N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：504.1；實驗值：503.9。

實例165

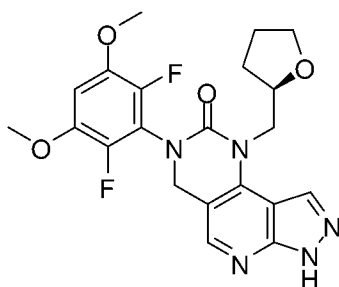
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[2-(1H-吡啶-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0586】 使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用2-(1H-吡啶-1-基)乙胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。C₂₁H₂₀F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：456.2；實驗值：456.0。

實例166

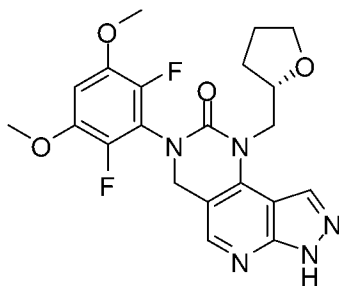
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0587】 使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用1-[(2R)-四氫呋喃-2-基]甲胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。C₂₁H₂₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：446.2；實驗值：445.9。

實例167

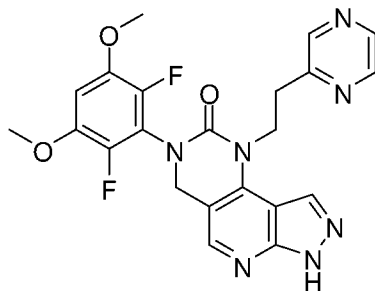
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0588】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：446.2；實驗值：446.0。

實例168

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡嗪-2-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

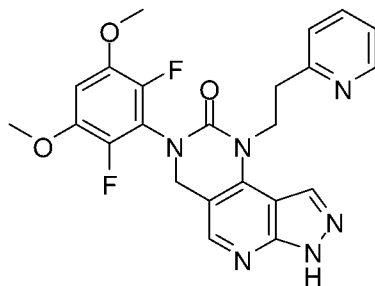


【0589】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-吡嗪-2-基乙胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 10，乙腈/水)純化產物。 $C_{22}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：468.2；實驗值：468.0。

實例169

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡啶-2-基乙基)-1,3,4,7-四氫-

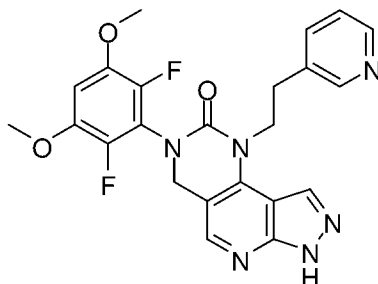
2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0590】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-吡啶-乙胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：467.2；實驗值：467.1。

實例170

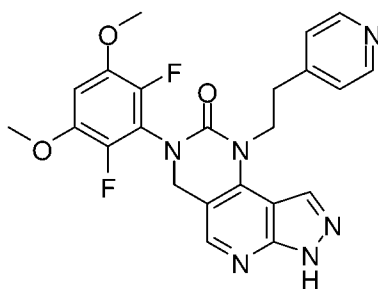
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡啶-3-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0591】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-吡啶-3-基乙胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：467.2；實驗值：467.1。

實例171

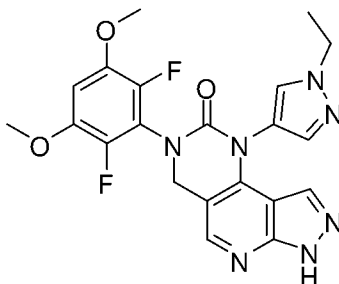
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡啶-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0592】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用2-吡啶-4-基乙胺置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 10，乙腈/水)純化產物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：467.2；實驗值：467.0。

實例172

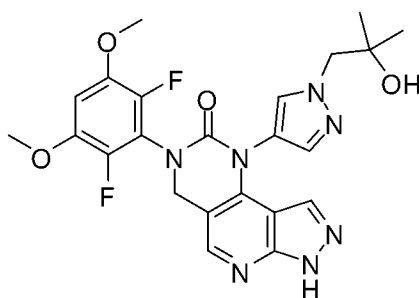
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



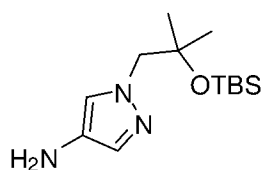
【0593】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-乙基-1H-吡唑-4-胺(Ark Pharm，目錄號AK-43711)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：456.2；實驗值：456.2。

實例173

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：1-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-胺



【0594】在70℃下攪拌4-硝基-1H-吡唑(0.50 g，4.4 mmol)、2,2-二甲基-環氧乙烷(1.1 mL，13 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.3 mL，8.8 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物持續1小時。冷卻至室溫之後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(20 mL)中，接著添加第三丁基二甲基矽烷基氯(0.73 g，4.9 mmol)、1H-咪唑(30 mg，0.44 mmol)及三乙胺(2.5 mL，18 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用水稀釋且用EtOAc萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，接著過濾且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(30 mL)中，接著添加鈀(10重量%於碳上，110 mg，0.10 mmol)。在H₂氛圍下(氣球)在室溫下攪拌懸浮液隔夜。過濾混合物且濃縮濾液以得到所要產物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。

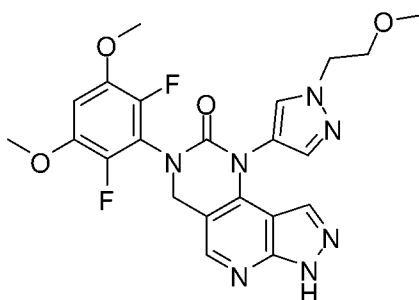
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0595】使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(2-[[第

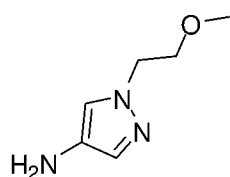
三丁基(二甲基矽烷基)氧基}-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-胺(步驟1之產物)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。 $C_{23}H_{24}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 500.2; 實驗值: 500.0。

實例174

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1: 1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺



【0596】 在70°C下攪拌4-硝基-1H-吡唑(0.5 g, 4 mmol)、乙烷、1-溴-2-甲氧基(0.84 mL, 8.8 mmol)及碳酸鉀(1.2 g, 8.8 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL, 100 mmol)中之混合物持續1小時。冷卻至室溫之後, 混合物用水稀釋, 接著用EtOAc萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中, 接著添加催化量之鈀(10重量%於活性碳上)。在H₂氣球下在室溫下攪拌懸浮液2小時, 接著過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。

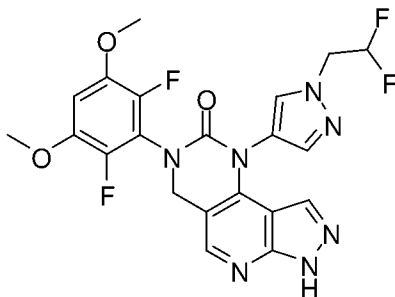
步驟2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡

唑-4-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

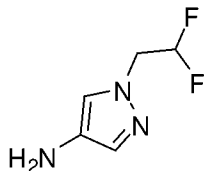
【0597】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺(步驟1之產物)置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{22}H_{22}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：486.2；實驗值：486.2。

實例175

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺



【0598】 在70℃下攪拌4-硝基-1H-吡唑(0.25 g，2.2 mmol)，1,1-二氟-2-碘乙烷(0.23 mL，2.4 mmol)及碳酸鉀(0.61 g，4.4 mmol)於乙腈(8 mL，200 mmol)中之混合物持續1小時。冷卻至室溫之後，混合物用水稀釋，接著用EtOAc萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(8 mL)中，接著添加鈹(10重量%於活性碳上，50 mg)。在H₂氛圍下(氣球)在室溫下攪拌懸浮液2小時，接著過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。

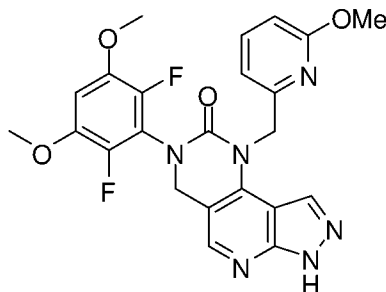
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑

-4-基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0599】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-胺(步驟1之產物)置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{21}H_{18}F_4N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：492.1；實驗值：492.0。

實例176

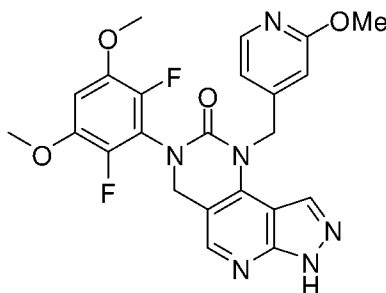
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0600】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(6-甲氧基吡啶-2-基)甲胺(Ark Pharm，目錄號AK-28243)置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：483.2；實驗值：483.0。

實例177

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

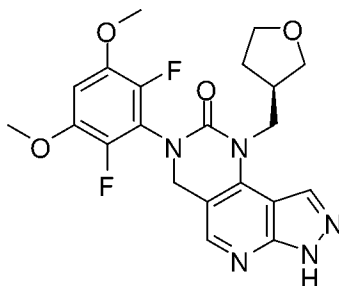


【0601】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(2-甲氧基

基吡啶-4-基)甲胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS 計算值: 483.2; 實驗值: 483.0。

實例178

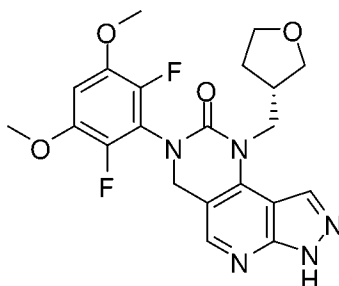
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0602】 使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]甲胺(AstaTech, 目錄號68889)置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值: 446.2; 實驗值: 446.0。

實例179

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3S)-四氫呋喃-3-基甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

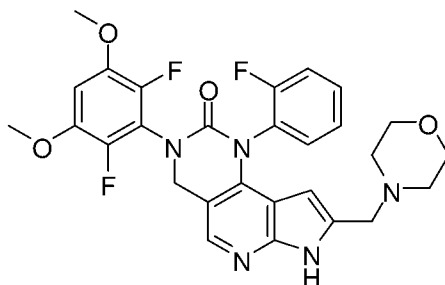


【0603】 使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用1-[(3S)-四氫呋喃-3-基]甲胺(AstaTech, 目錄號68891)置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水)純化產物。

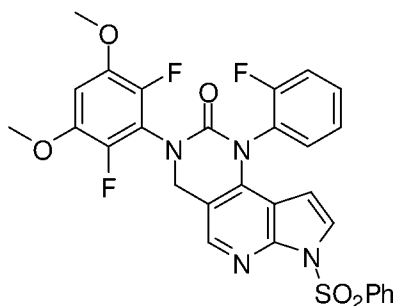
$C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：446.2；實驗值：446.0。

實例180

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



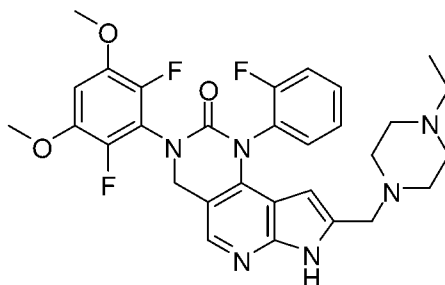
【0604】 使用類似於實例146步驟1-4之程序的程序，在步驟3中用2-氟-苯胺置換2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙胺來製備此化合物。
 $C_{29}H_{22}F_3N_4O_5S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：595.1；實驗值：595.1。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0605】 使用類似於實例126步驟2-4之程序的程序，以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(步驟1之產物)作為起始物來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：554.2；實驗值：553.9。

實例181

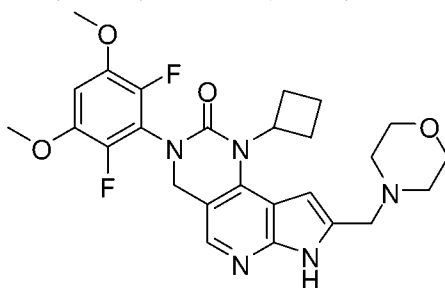
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-(2-氟苯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0606】 使用類似於 實例180之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：581.2；實驗值：581.0。

實例182

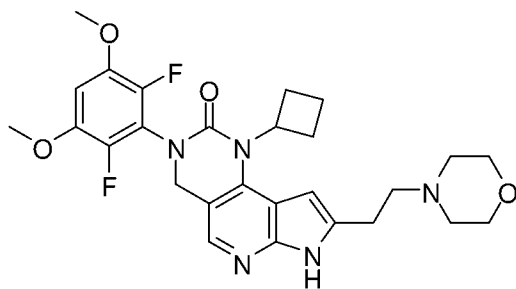
1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0607】 使用類似於 實例180之程序的程序，用環丁胺置換2-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：514.2；實驗值：514.0。

實例183

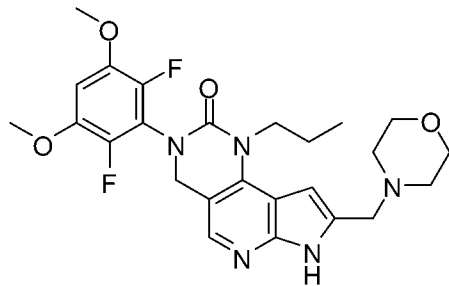
1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



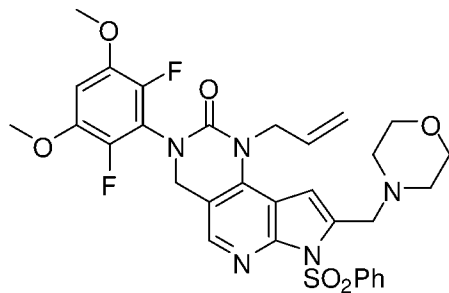
【0608】 使用類似於 實例146之程序的程序，在步驟3中用環丁胺置換2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙胺來製備此化合物。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS 計算值：528.2；實驗值：528.0。

實例184

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1-丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



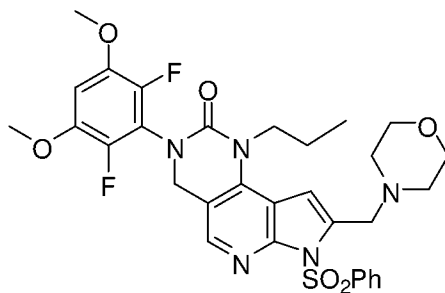
步驟1：1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0609】 使用類似於 實例126步驟1-3之程序的程序，以1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例44步驟2之產物)作為起始物來製備

此化合物。 $C_{31}H_{32}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：640.2；實驗值：640.2。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1-丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



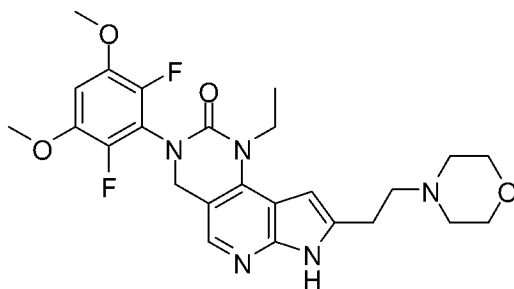
【0610】向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(20.0 mg, 0.0313 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之溶液中添加氫氧化鈹(20重量%於碳上, 5.0 mg)。在氫氣氛圍下攪拌所得混合物2小時, 隨後將其過濾且在真空中濃縮。粗產物未經進一步純化便直接用於下一步驟中。 $C_{31}H_{34}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：642.2；實驗值：642.2。

步驟3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1-丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

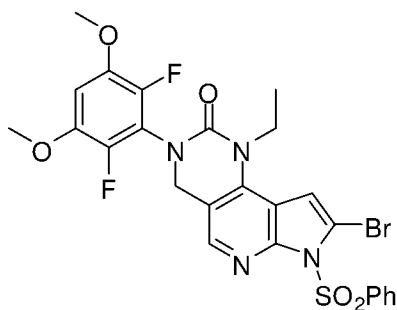
【0611】藉由與實例126步驟4中所述相同之方法, 藉由使用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1-丙基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(步驟2之產物)作為起始材料來合成此化合物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：502.2；實驗值：502.2。

實例185

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0612】 使用類似於實例39步驟5之程序的程序，以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(實例126步驟1之產物)作為起始物來製備此化合物。 $C_{25}H_{22}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：607.0；實驗值：607.0。

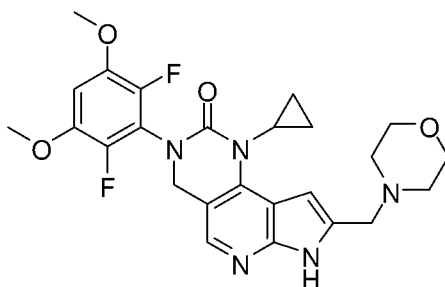
步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0613】 使用類似於實例71之程序的程序，以8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(步驟1之產物)及嗎啉作為起始物來製備此化合物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之LC-MS計算值：502.2；實驗值：502.0。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H),

7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 4H), 3.25-3.07 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例186

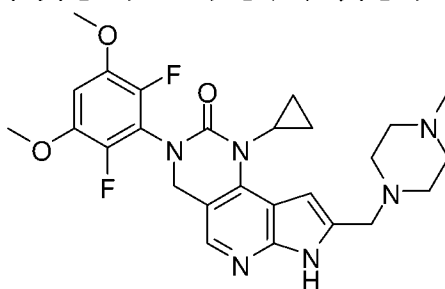
1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0614】 使用類似於實例180之程序的程序，用環丙胺置換2-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{25}H_{28}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：500.2；實驗值：500.0。

實例187

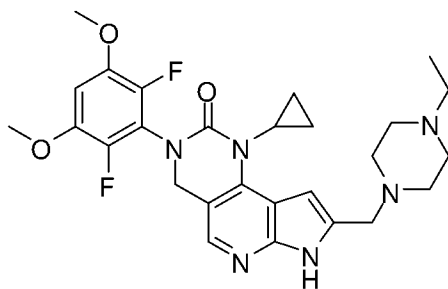
1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0615】 使用類似於實例186之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：513.2；實驗值：513.0。

實例188

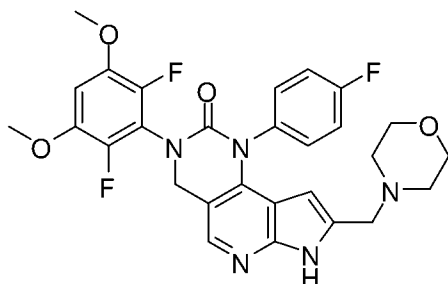
1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0616】 使用類似於 *實例186* 之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{27}H_{33}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：527.3；實驗值：527.1。

實例189

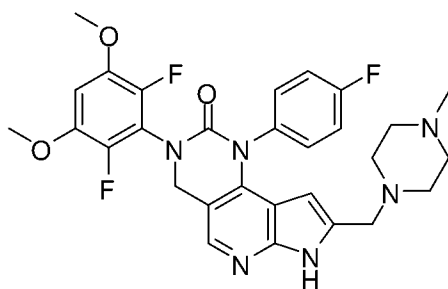
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0617】 使用類似於 *實例180* 之程序的程序，用對氟苯胺置換2-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：554.2；實驗值：554.0。

實例190

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

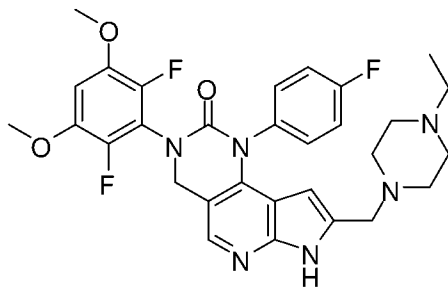


【0618】 使用類似於 實例189之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。

$C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：567.2；實驗值：567.0。

實例191

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

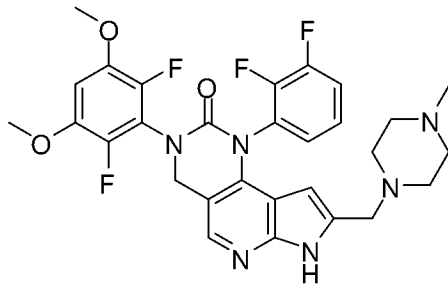


【0619】 使用類似於 實例189之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。

$C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：581.2；實驗值：581.1。

實例192

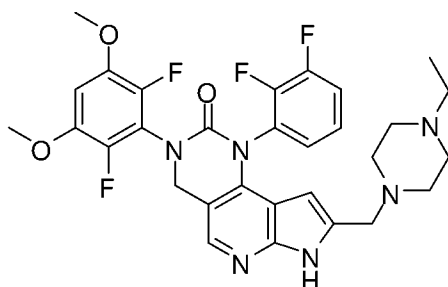
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0620】 使用類似於 *實例190* 之程序的程序，用2,3-二氟苯胺置換4-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{29}H_{29}F_4N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：585.2；實驗值：585.0。

實例193

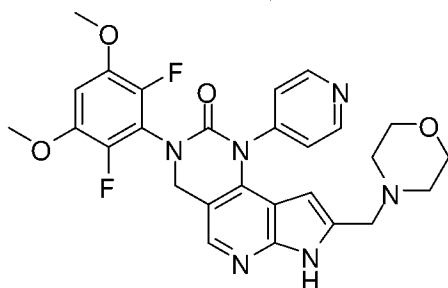
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0621】 使用類似於 *實例192* 之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換1-甲基哌嗪來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：599.2；實驗值：599.0。

實例194

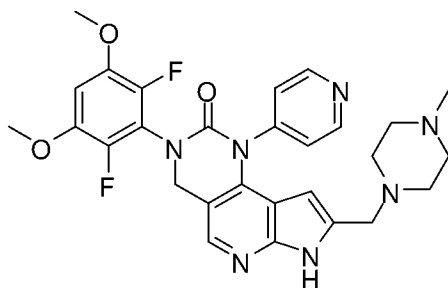
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1-吡啶-4-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0622】 使用類似於 *實例180* 之程序的程序，用4-吡啶胺置換2-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：537.2；實驗值：537.0。

實例195

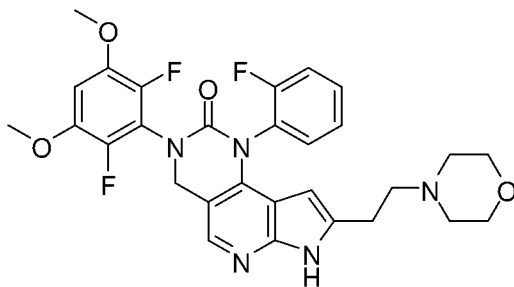
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-吡啶-4-基-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



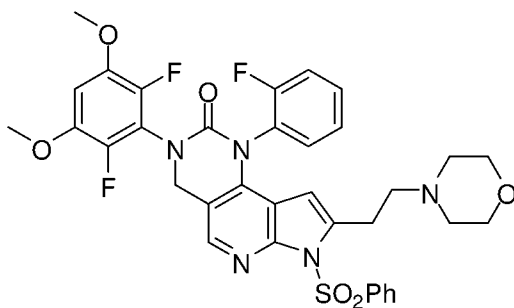
【0623】 使用類似於 實例194之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：550.2；實驗值：550.1。

實例196

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



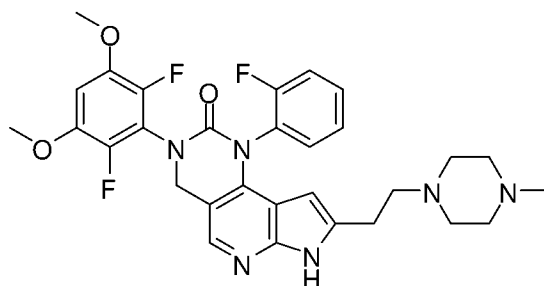
【0624】 使用類似於 實例146 步驟1-6之程序的程序，在步驟3中用2-氟-苯胺置換2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙胺來製備此化合物。
 $C_{35}H_{33}F_3N_5O_6S$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：708.2；實驗值：708.2。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(2-嗎啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0625】 將步驟1之產物溶解於四氫呋喃中，接著添加第三丁醇鉀(1 M於THF中，5當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，接著用幾滴TFA淬滅且藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化。 $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：568.2；實驗值：568.2。

實例197

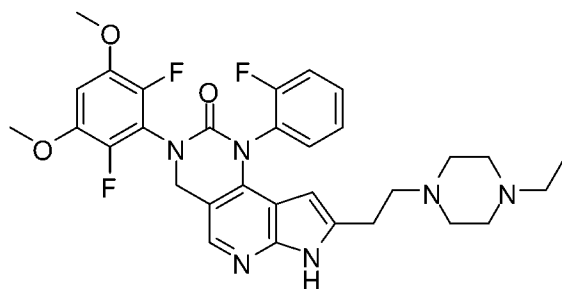
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0626】 使用類似於 實例196之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：581.2；實驗值：581.2。

實例198

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

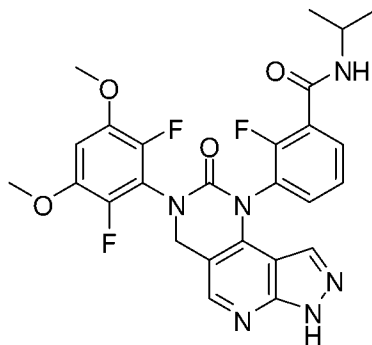


【0627】 使用類似於 實例196之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。

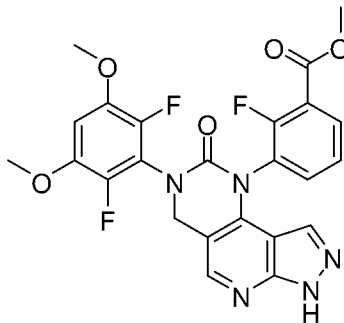
$C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：595.3；實驗值：595.2。

實例199

3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟-N-異丙基苯甲醯胺

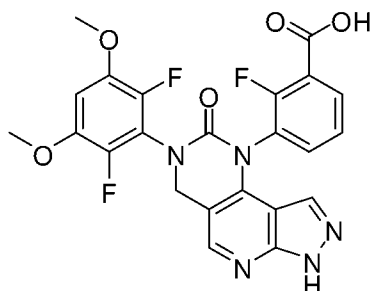


步驟1：3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酸甲酯



【0628】 使用類似於 實例85之程序的程序，在 步驟1中用3-胺基-2-氟苯甲酸甲酯置換1-甲基-1H-吡唑-4-胺來製備此化合物。 $C_{24}H_{19}F_3N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：514.1；實驗值：514.0。

步驟2：3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酸



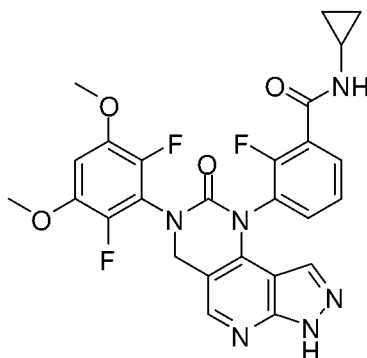
【0629】將步驟1之產物溶解於四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)中，接著添加單水合氫氧化鋰(0.11 g，2.5 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫，且用2 N HCl水溶液調節至pH = 5。混合物用EtOAc萃取三次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮得到所需產物，其未經進一步純化使用於下一步驟中。
C₂₃H₁₇F₃N₅O₅ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：500.1；實驗值：499.9。

步驟3：3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟-N-異丙基苯甲醯胺

【0630】向3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酸(8.9 mg，0.018 mmol)、2-丙胺(1.6 mg，0.027 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)磷(8.7 mg，0.020 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(9.3 μL，0.054 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，且接著藉由製備型HPLC (pH = 10，乙腈/水)純化以得到所需產物。C₂₆H₂₄F₃N₆O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：541.2；實驗值：541.0。

實例200

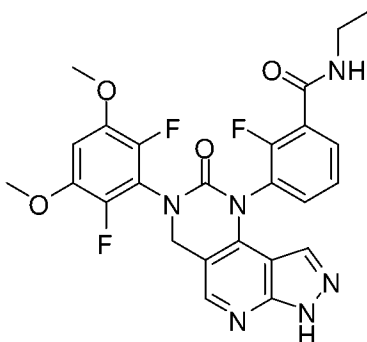
N-環丙基-3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲醯胺



【0631】 使用類似於 *實例199* 之程序的程序，在 *步驟3* 中用環丙胺置換2-丙胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 10，乙腈/水) 純化產物。 $C_{26}H_{22}F_3N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：539.2；實驗值：539.0。

實例201

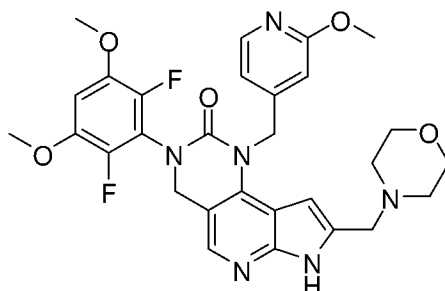
3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-N-乙基-2-氟苯甲醯胺



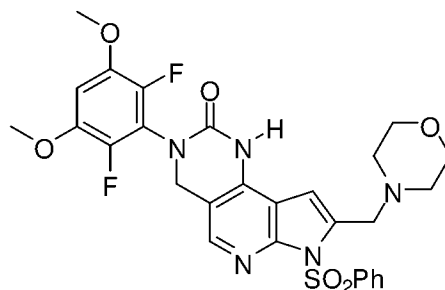
【0632】 使用類似於 *實例199* 之程序的程序，在 *步驟3* 中用乙胺(2.0 M於THF中)置換2-丙胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 10，乙腈/水) 純化產物。 $C_{25}H_{22}F_3N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：527.2；實驗值：527.0。

實例202

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

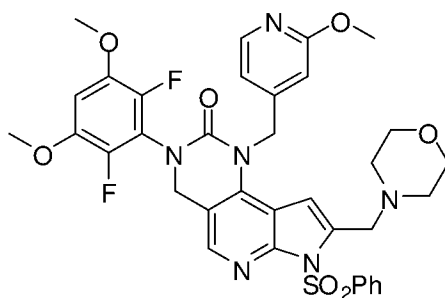


步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0633】向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(18.0 mg, 0.028 mmol, 來自實例184步驟1)於四氫呋喃(0.6 mL)及二甲胺(0.6 mL)中之溶液中添加1,4-雙(二苯膦基)丁烷(10.0 mg, 0.0227 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (10.0 mg, 0.0109 mmol)。在90℃下攪拌反應隔夜，隨後其在真空中濃縮且藉由管柱純化以得到產物。
 $C_{28}H_{28}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z之LC-MS計算值：600.2；實驗值：600.1。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



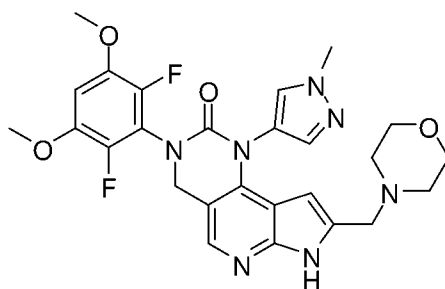
【0634】 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(10.0 mg, 0.0167 mmol, 來自步驟1)、(2-甲氧基吡啶-4-基)甲醇(23.2 mg, 0.167 mmol, 購自Ark Pharma, 目錄號: AK-28607)於四氫呋喃(1.0 mL, 12 mmol)中之溶液中添加三苯膦(26.0 mg, 0.0991 mmol)及偶氮二甲酸二乙酯(16 μ L, 0.10 mmol)。在60°C下攪拌所得混合物12小時。用MeOH (4.0 mL)稀釋反應且藉由RP-HPLC (pH 10)純化以得到產物。 $C_{35}H_{35}F_2N_6O_7S$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 721.2; 實驗值: 721.0。

步驟3: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0635】 藉由與實例126步驟4中所述相同之方法, 藉由使用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(步驟2之產物)作為起始材料來合成此化合物。 $C_{29}H_{31}F_2N_6O_5$ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 581.2; 實驗值: 581.1。

實例203

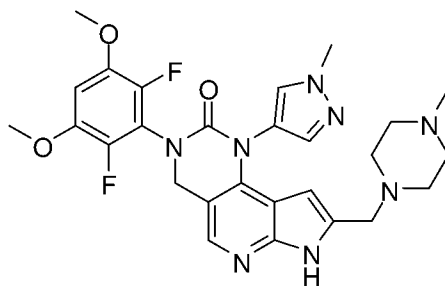
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0636】 使用類似於 *實例180*之程序的程序，用1-甲基-1H-吡啶-4-胺(Astatech公司，目錄號CL4553)置換2-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{26}H_{28}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：540.2；實驗值：540.1。

實例204

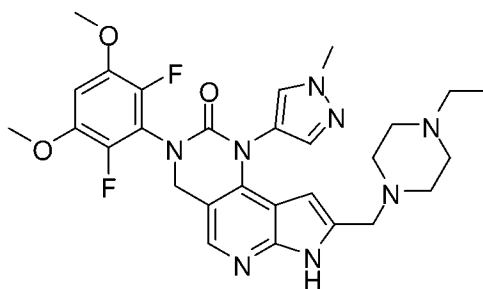
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0637】 使用類似於 *實例203*之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{27}H_{31}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：553.2；實驗值：553.2。

實例205

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

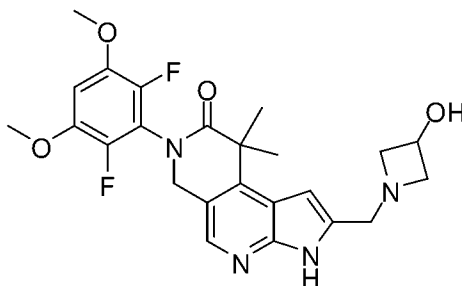


【0638】 使用類似於 實例203之程序的程序，用1-乙基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。

$C_{28}H_{33}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：567.3；實驗值：567.0。

實例206

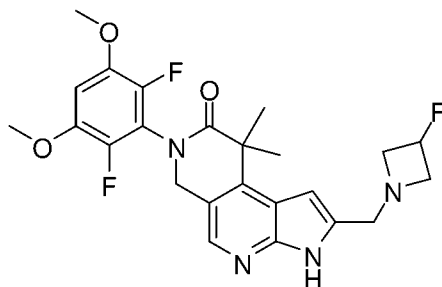
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-吡啶-8-酮



【0639】 使用類似於 實例152之程序的程序，在步驟7中用氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽置換嗎啉來製備此化合物。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：473.2；實驗值：473.1。

實例207

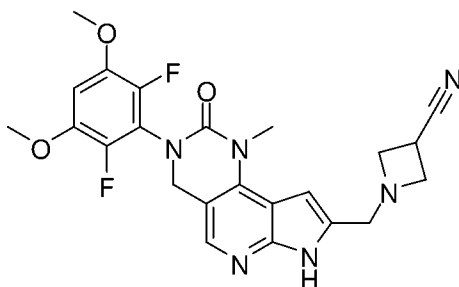
7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-吡啶-8-酮



【0640】 使用類似於 *實例152* 之程序的程序，在 *步驟7* 中用3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽置換嗎啉來製備此化合物。 $C_{24}H_{26}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：475.2；實驗值：475.0。

實例208

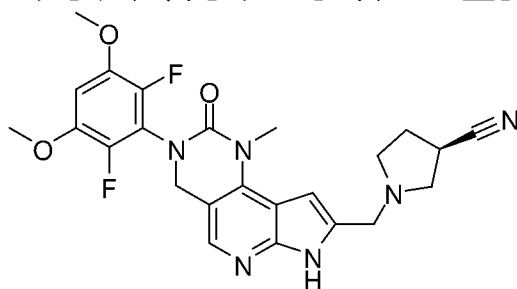
1-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}氮雜環丁烷-3-甲腈



【0641】 使用類似於 *實例70* 之程序的程序，在 *步驟2* 中用氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：469.2；實驗值：469.0。

實例209

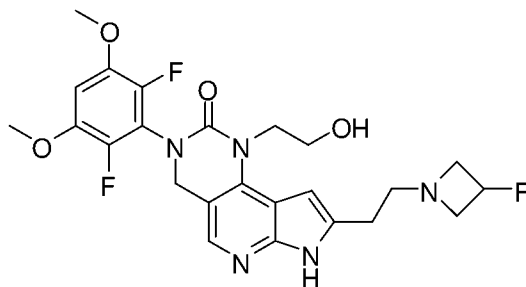
(3R)-1-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}吡咯啉-3-甲腈



【0642】 使用類似於 *實例70* 之程序的程序，在 *步驟2* 中用(3R)-吡咯啉-3-甲腈鹽酸鹽置換1-乙基哌嗪來製備此化合物。 $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：483.2；實驗值：483.0。

實例210

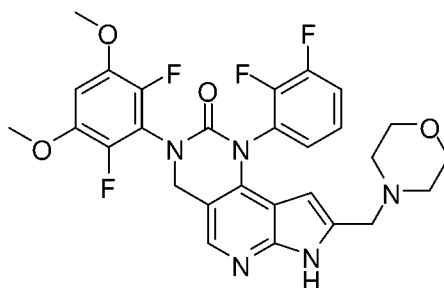
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基]-1-(2-羥乙基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0643】 使用類似於 *實例146* 之程序的程序，在 *步驟6* 中用3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：506.2；實驗值：506.0。

實例211

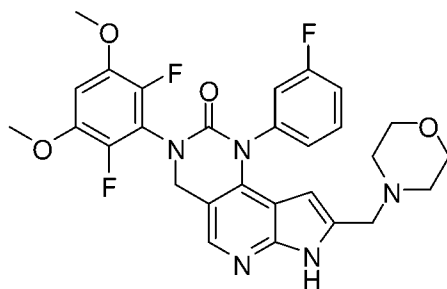
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0644】 使用類似於 *實例192* 之程序的程序，用嗎啉置換1-甲基哌嗪來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{28}H_{26}F_4N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：572.2；實驗值：571.9。

實例212

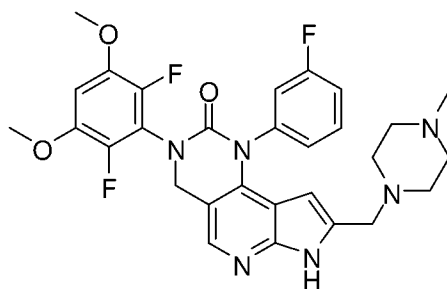
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0645】 藉由使用類似於 實例180之程序的程序，用3-氟苯胺置換2-氟苯胺來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：554.2；實驗值：554.2。

實例213

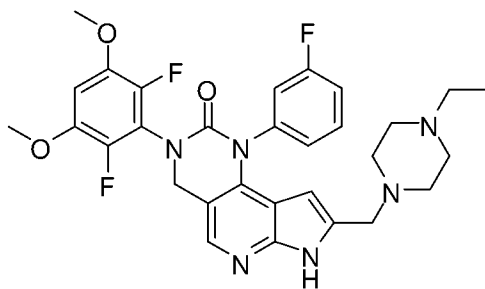
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0646】 使用類似於 實例212之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：567.2；實驗值：567.2。

實例214

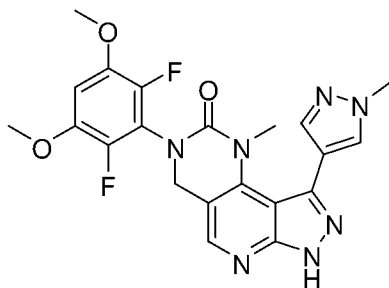
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0647】 使用類似於 實例212之程序的程序，用1-甲基哌嗪置換嗎啉來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。
 $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：567.2；實驗值：567.2。

實例215

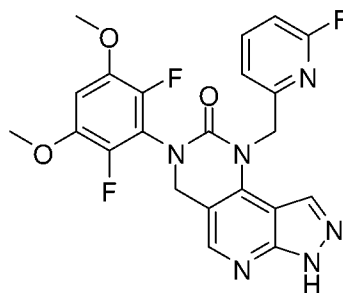
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0648】 使用類似於 實例69之程序的程序，用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)-1H-吡啶置換1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼𪗇東-2-基)苯基]哌嗪來製備此化合物。藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水)純化產物。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：456.2；實驗值：456.1。

實例216

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(6-氟吡啶-2-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

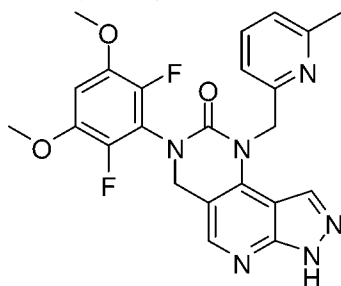


【0649】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(6-氟吡啶-2-基)甲胺鹽酸鹽置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。

$C_{22}H_{18}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：471.1；實驗值：471.0。

實例217

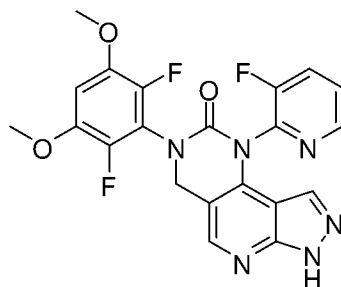
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0650】 使用類似於 實例85之程序的程序，在步驟1中用1-(6-甲基吡啶-2-基)甲胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：467.2；實驗值：466.9。

實例218

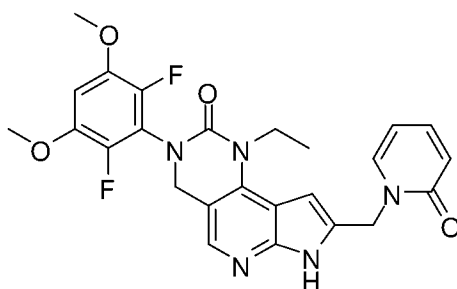
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



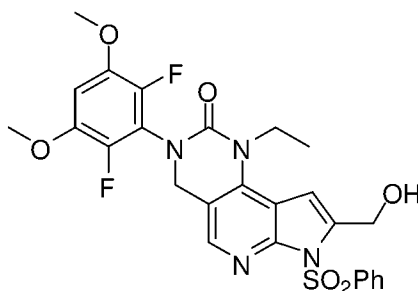
【0651】藉由使用類似於實例85之程序的程序，在步驟1中用3-氟吡啶-2-胺置換1-甲基-1H-吡啶-4-胺來製備此化合物。 $C_{21}H_{16}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：457.1；實驗值：457.1。

實例219

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



步驟1：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(羥甲基)-7-(苯磺酰基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0652】向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-7-(苯磺酰基)-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(0.60 g, 1.1 mmol, 來自實例126步驟2)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三乙氧基氫硼化鈉(0.80 g, 3.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅，且以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含MeOH之DCM (0-5%)溶離)純化殘餘物以得到所需

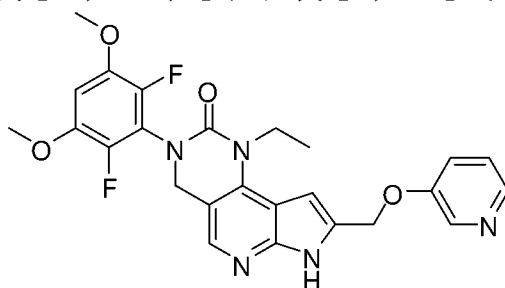
產物(0.40 g, 66%)。C₂₆H₂₅F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：559.1；實驗值：558.9。

步驟2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

【0653】在室溫下將三苯膦(21 mg, 0.079 mmol)添加至3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(羥甲基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(22 mg, 0.039 mmol)及2-羥基吡啶(7.4 mg, 0.078 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液中。添加偶氮二甲酸二乙酯(12 μL, 0.079 mmol)於四氫呋喃(0.3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加NaOMe於MeOH中之溶液(25重量%，0.1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由RP-HPLC (pH = 10)純化混合物以得到所需產物。C₂₅H₂₄F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：496.2；實驗值：496.0。

實例220

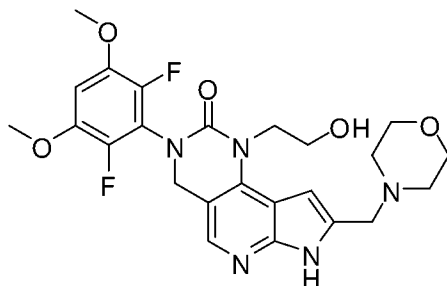
3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(吡啶-3-基氧基)甲基]-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0654】藉由使用類似於實例219之程序的程序，在步驟2中用3-吡啶醇置換2-羥基吡啶來製備此化合物。C₂₅H₂₄F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：496.2；實驗值：496.0。

實例221

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



【0655】 藉由使用類似於實例126 (步驟2-4)之程序的程序，用1-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(來自實例146步驟4)作為起始材料來製備此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z之LC-MS計算值：504.2；實驗值：504.0。

實例A

FGFR酶促分析

【0656】 在酶分析中量測例示化合物之抑制劑效能，該酶分析使用FRET量測法以偵測產物形成來量測肽磷酸化。在DMSO中連續稀釋抑制劑且將0.5 μ L之體積轉移至384孔板之孔中。對於FGFR3，將10 μ L體積之在分析緩衝液(50 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、0.01% Tween-20、5 mM DTT，pH 7.5)中稀釋之FGFR3酶(Millipore)添加至板中且預培育5-10分鐘。板上包括適當對照物(酶空白及無抑制劑之酶)。藉由將在分析緩衝液中含有生物素化EQEDEPEGDYFEWLE肽受質(SEQ ID NO: 1)及ATP (最終濃度分別為500 nM及140 μ M)之10 μ L溶液添加至孔中來起始分析。在25 $^{\circ}$ C下培育該板1小時。添加10微升/孔的淬滅溶液(50 mM Tris、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA，pH 7.8；30 mM EDTA與

3.75 nM Eu-抗體PY20及180 nM APC-抗生蛋白鏈菌素之Perkin Elmer Lance試劑)來結束反應。使板平衡1小時，隨後在PheraStar板讀取器(BMG Labtech)上掃描該等孔。

【0657】 在等效條件下，在酶及ATP濃度有以下變化下量測FGFR1及FGFR2：FGFR1分別為0.02 nM及210 μM，且FGFR2分別為0.01 nM及100 μM。酶係購自Millipore或Invitrogen。

【0658】 使用GraphPad prism3來分析資料。藉由將數據擬合至具有可變斜率之S形劑量-反應方程來得出IC₅₀值。 $Y = \text{最低值} + (\text{最高值} - \text{最低值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{斜率}))}$ ，其中X為濃度對數且Y為反應。認為IC₅₀為1 μM或1 μM以下之化合物具有活性。

【0659】 根據上述分析，發現本發明化合物為FGFR1、FGFR2及FGFR3中一或多者之抑制劑。下表1中提供IC₅₀資料。符號「+」指示IC₅₀小於100 nM且符號「++」指示IC₅₀為100 nM至500 nM。

表1

實例編號	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	++
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+

18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+
50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+
54	+	+	+
55	+	+	+
56	+	+	+
57	+	+	+
58	+	+	+
59	+	+	+
60	+	+	+
61	+	+	+
62	++	++	+
63	+	+	+
64	+	+	+
65	+	+	+

66	+	+	+
67	+	+	+
68	+	+	+
69	+	+	+
70	+	+	+
71	+	+	+
72	+	+	+
73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+
77	+	+	+
78	+	+	+
79	+	+	+
80	+	+	+
81	+	+	+
82	+	+	+
83	+	+	+
84	+	+	+
85	+	+	+
86	+	+	+
87	+	+	+
88	+	+	+
89	+	+	+
90	+	+	+
91	+	+	+
92	+	+	+
93	+	+	+
94	+	+	+
95	+	+	+
96	+	+	+
97	+	+	+
98	+	+	+
99	+	+	+
100	+	+	+
101	+	+	+
102	+	+	+
103	+	+	+
104	+	+	+
105	+	+	+
106	+	+	+
107	+	+	+
108	+	+	+
109	+	+	+
110	+	+	+
111	+	+	+
112	+	+	+
113	+	+	+

114	+	+	+
115	+	+	+
116	+	+	+
117	+	+	+
118	+	+	+
119	+	+	+
120	+	+	+
121	+	+	+
122	+	+	+
123	+	+	+
124	+	+	+
125	+	+	+
126	+	+	+
127	+	+	+
128	+	+	+
129	+	+	+
130	+	+	+
131	+	+	+
132	+	+	+
133	+	+	+
134	+	+	+
135	+	+	+
136	+	+	+
137	+	+	+
138	+	+	+
139	+	+	+
140	+	+	+
141	+	+	+
142	+	+	+
143	+	+	+
144	+	+	+
145	+	+	+
146	+	+	+
147	+	+	+
148	+	+	+
149	+	+	+
150	+	+	+
151	+	+	+
152	+	+	+
153	+	+	+
154	+	+	+
155	+	+	+
156	+	+	+
157	+	+	+
158	+	+	+
159	+	+	+
160	+	+	+
161	+	+	+

162	+	+	+
163	+	+	+
164	+	+	+
165	+	+	+
166	+	+	+
167	+	+	+
168	+	+	+
169	+	+	+
170	+	+	+
171	+	+	+
172	+	+	+
173	+	+	+
174	+	+	+
175	+	+	+
176	+	+	+
177	+	+	+
178	+	+	+
179	+	+	+
180	+	+	+
181	+	+	+
182	+	+	+
183	+	+	+
184	+	+	+
185	+	+	+
186	+	+	+
187	+	+	+
188	+	+	+
189	+	+	+
190	+	+	+
191	+	+	+
192	+	+	+
193	+	+	+
194	+	+	+
195	+	+	+
196	+	+	+
197	+	+	+
198	+	+	+
199	+	+	+
200	+	+	+
201	+	+	+
202	+	+	+
203	+	+	+
204	+	+	+
205	+	+	+
206	+	+	+
207	+	+	+
208	+	+	+
209	+	+	+

210	+	+	+
211	+	+	+
212	+	+	+
213	+	+	+
214	+	+	+
215	+	+	+
216	+	+	+
217	+	+	+
218	+	+	+
219	+	+	+
220	+	+	+
221	+	+	+

實例B

FGFR細胞增殖/存活分析

【0660】 使用活力分析來量測實例化合物抑制依賴於FGFR信號傳導來存活之細胞生長的能力。藉由穩定轉染具有編碼全長人類FGFR3之質體的小鼠 pro-B Ba/F3 細胞 (獲自 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)來產生過表現人類FGFR3之重組細胞株。針對在肝素及FGF1存在下之嘌呤黴素(puromycin)抗性及增殖來依次選擇細胞。分離單個細胞純系且表徵其FGFR3之功能表現。將此Ba/F3-FGFR3純系用於細胞增殖分析中，且針對化合物抑制細胞增殖/存活之能力來篩選化合物。將Ba/F3-FGFR3細胞於含有2% FBS、20 µg/mL肝素及5 ng/mL FGF1之RPMI1640培養基中以3500個細胞/孔接種於96孔黑色細胞培養板中。用10 µL 10倍濃度連續稀釋之化合物(自5mM DMSO點用缺乏血清之培養基稀釋)處理細胞，最終體積為100微升/孔。培育72小時之後，將100 µL量測細胞ATP含量之Cell Titer Glo®試劑(Promega公司)添加至各孔中。在震盪下培育20分鐘之後，在板讀取器上讀取發光性。將發光讀數轉化為相對於DMSO處理對照孔之抑制百分比，且使用GraphPad Prism軟體，藉由將數據擬合至具有可變斜率之S形劑量-反應方程來計算

IC₅₀值。認為IC₅₀為10 μM或10 μM以下之化合物具有活性。將代表多種腫瘤類型(包括KMS-11 (多發性骨髓瘤，FGFR3移位)、RT112 (膀胱癌，FGFR3過表現)、KatoIII (胃癌，FGFR2基因擴增)及H-1581 (肺，FGFR1基因擴增))之細胞株用於類似增殖分析中。在一些實驗中，將MTS試劑，即Cell Titer 96® AQueous單溶液試劑(Promega公司)添加至333 μg/mL之最終濃度來代替Cell Titer Glo且在板讀取器上在490/650 nm下讀取。認為IC₅₀為5 μM或5 μM以下之化合物具有活性。

實例C

基於細胞之FGFR磷酸化分析

【0661】在相關細胞株 (Ba/F3-FGFR3、KMS-11、RT112、KatoIII、H-1581癌細胞株及HUVEC細胞株)中，化合物對FGFR磷酸化之抑制作用可使用對FGFR磷酸化具有特異性之免疫分析來評估。視細胞株而定，使細胞在含低血清(0.5%)且無FGF1之培養基中饑餓4小時至18小時，接著用各種濃度之個別抑制劑處理1-4小時。對於一些細胞株，諸如Ba/F3-FGFR3及KMS-11，用肝素(20 μg/mL)及FGF1 (10 ng/mL)刺激細胞10分鐘。藉由以下製備全細胞蛋白質提取物：在4℃下在具有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之溶解緩衝液[50 mM HEPES (pH 7.5)、150 mM NaCl、1.5 mM MgCl₂、10%甘油、1% Triton X-100、1 mM正鈣酸鈉、1 mM氟化鈉、抗蛋白酶(2 μg/mL)、亮抑酶肽(leupeptin) (2 μg/mL)、胃酶抑素A (2 μg/mL)及苯基甲基磺醯氟(1 mM)]中培育。蛋白質提取物藉由在14,000×g下離心10分鐘來清除細胞碎屑且使用BCA (二新可寧酸)微板分析試劑(Thermo Scientific)來定量。

【0662】使用包括西方墨點法(western blotting)、酶聯免疫分析

(ELISA)或基於珠粒之免疫分析(Luminex)的免疫分析來確定蛋白質提取物中之FGFR受體的磷酸化。為偵測經磷酸化之FGFR2，可使用商業ELISA套組DuoSet IC人類磷酸-FGF R2 α ELISA分析(R&D Systems, Minneapolis, MN)。對於該分析，將KatoIII細胞在96孔平底組織培養基處理之板(Corning，Corning，NY)中、在存在或不存在一定濃度範圍之測試化合物下塗鋪於補充0.2% FBS之伊卡氏培養基(Iscove's medium)中(50,000個細胞/孔/每100微升)且在37℃、5% CO₂下培育4小時。添加200 μ L冷PBS且離心來停止分析。將經洗滌之細胞溶解於濕冰上之具有蛋白酶抑制劑(Calbiochem，535140號)及PMSF (Sigma，P7626號)之細胞溶解緩衝液(Cell Signaling，9803號)中持續30分鐘。在-80℃下冷凍細胞溶解產物，隨後用DuoSet IC人類磷酸-FGF R2 α ELISA分析套組測試等分試樣。使用GraphPad prism3來分析資料。藉由將數據擬合至具有可變斜率之S形劑量-反應方程來得出IC₅₀值。

【0663】為偵測經磷酸化之FGFR3，開發出基於珠粒之免疫分析。使抗人類FGFR3小鼠mAb (R&D Systems，目錄號MAB7661)接合至Luminex MAGplex微球體(珠粒區域20)且用作捕捉抗體。將RT-112細胞接種於多孔組織培養板中且培養直至70%匯合為止。細胞用PBS洗滌且在RPMI + 0.5% FBS中饑餓18小時。在37℃、5% CO₂下用10 μ L 10倍濃度連續稀釋之化合物處理細胞1小時，隨後用10 ng/mL人類FGF1及20 μ g/mL肝素刺激10分鐘。細胞用冷PBS洗滌且用細胞提取緩衝液(Invitrogen)溶解且離心。在-80℃下冷凍淨化之上清液直至分析為止。

【0664】對於該分析，將細胞溶解產物1:10稀釋於分析稀釋劑中且在室溫下在板震盪器上與捕捉抗體結合珠粒一起在96孔濾板中培育2小

時。使用真空歧管洗滌各板三次且在室溫下在震盪下將其與抗磷酸-FGF R1-4 (Y653/Y654)兔多株抗體(R&D Systems目錄號AF3285)一起培育1小時。洗滌各板三次。添加稀釋之報導抗體，即山羊抗兔-RPE接合抗體(Invitrogen目錄號LHB0002)且在震盪下培育30分鐘。洗滌各板三次。在震盪下在室溫下將珠粒懸浮於洗滌緩衝液中5分鐘，且接著在設為每個樣本計數50個事件、閾設置為7500-13500之Luminex 200儀器上讀取。數據係表示為平均螢光強度(MFI)。化合物處理樣本之MFI除以DMSO對照物之MFI值以確定抑制百分比，且使用GraphPad Prism軟體計算IC₅₀值。認為IC₅₀為1 μ M或1 μ M以下之化合物具有活性。

實例D

基於FGFR細胞之信號傳導分析

【0665】 FGFR活化引起Erk蛋白磷酸化。根據製造商方案使用Cellu'Erk HTRF (均相時間解析螢光(Homogeneous Time Resolved Fluorescence))分析(CisBio)來監測pErk偵測。以40,000個細胞/孔，於具有0.25% FBS之RPMI培養基中將KMS-11細胞接種於96孔板中且使其饑餓2日。吸出培養基且用30 μ L 1倍濃度連續稀釋之化合物(自5mM DMSO點，用缺乏血清之培養基稀釋)處理細胞，最終體積為30微升/孔，且在室溫下培育45分鐘。藉由將10 μ L肝素(100 μ g/mL)及FGF1 (50 ng/mL)添加至各孔中來刺激細胞且在室溫下培育10分鐘。溶解之後，將細胞提取物之等分試樣轉移至384孔低容量板中，且添加4 μ L偵測試劑，接著在室溫下培育3小時。在針對HTRF設置之PheraStar儀器上讀取該等板。將經正規化之螢光讀數轉化為相對於DMSO處理對照孔之抑制百分比，且使用GraphPad Prism軟體計算IC₅₀值。認為IC₅₀為1 μ M或1 μ M以下之化合物

具有活性。

實例E

VEGFR2激酶分析

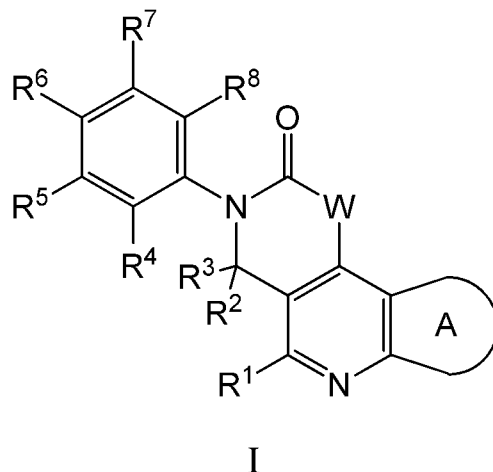
【0666】 在25℃下在黑色384孔聚苯乙烯板中進行40 μ L酶反應持續1小時。孔被點漬有0.8 μ L含測試化合物之DMSO。分析緩衝液含有50 mM Tris (pH 7.5)、0.01% Tween-20、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、5 mM DTT、0.5 μ M生物素標記之EQEDEPEGDYFEWLE肽受質(SEQ ID NO: 1)、1 mM ATP及0.1 nM酶(Millipore目錄號14-630)。藉由添加具有225 nM LANCE 抗生蛋白鏈菌素Surelight® APC (PerkinElmer目錄號CR130-100)及4.5 nM LANCE Eu-W1024抗磷酸酪胺酸(PY20)抗體(PerkinElmer目錄號AD0067)的20 μ L停止緩衝液(50 mM Tris (pH=7.8)、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA、45 mM EDTA)來停止反應。在室溫下培育20分鐘之後，在PheraStar FS板讀取器(BMG Labtech)上讀取該等板。可使用GraphPad Prism，藉由將數據擬合至具有可變斜率之S形劑量-反應方程來計算 IC_{50} 值。認為 IC_{50} 為1 μ M或1 μ M以下之化合物具有活性。

【0667】 據前述說明書，除本文所述以外的本發明之各種修改將對熟習此項技術者顯而易知。此等修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇。在本申請案中引用之各參考文獻(包括所有專利、專利申請案及公開案)係以全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

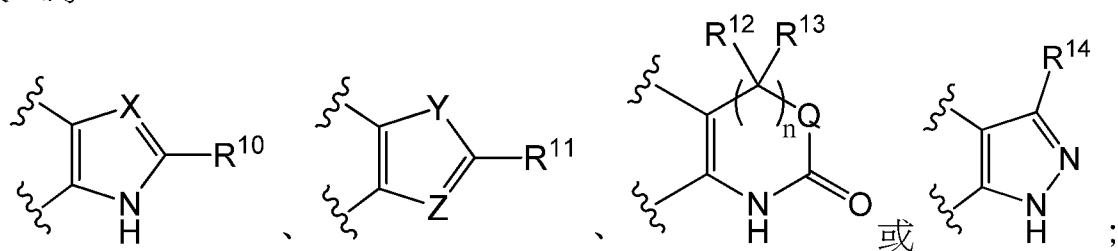
一種式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

W為O或CR¹⁷R¹⁸；

環A為：



X為CR¹⁵或N；

Y為NR¹⁶、O或S；

Z為N或CH；

Q不存在、為O、NR^{16a}或CR^{12a}R^{13a}；

n為0或1，其中當n為0時，則Q不會不存在；

R¹為H、NR^AR^B、鹵基及C₁₋₃烷基；

R²及R³各自獨立地選自H、CN、C(O)NR^cR^d及C₁₋₇烷基，其中該C₁₋₇烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、OR^a、

CN、 NR^cR^d 及 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ ；

或 R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子一起形成3-7員環烷基環或4-7員雜環烷基環，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 C(O)R^b 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 C(O)OR^a 、 OC(O)R^b 、 $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$ 及 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C(=NR}^{c1})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C(=NR}^{c1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{c1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 S(O)R^{b1} 、 $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 C(O)R^{b1} 、 $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 C(O)OR^{a1} 、 OC(O)R^{b1} 、 $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C(=NR}^{c1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^{c1})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 S(O)R^{b1} 、 $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ ；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、

C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代；

各 R^{10a} 係獨立地選自 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：
 Cy^2 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{12} 及 R^{13} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨

立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

或 R^{12a} 及 R^{13a} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ；

或 R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員環烷基或4員、5員、6員或7員雜環烷基，其各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ；

R^{16} 及 $\text{R}^{16\text{a}}$ 各自獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^3 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}4})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$ 、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：
 Cy^3 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{c4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{c4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ；

R^{A} 及 R^{B} 各自獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

Cy^2 及 Cy^3 各自獨立地選自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基，其各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、3-10員雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、
 SR^{a5} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$ 、

$\text{OC(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(O)R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(O)OR}^{\text{a5}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 S(O)R^{b5} 、 $\text{S(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$ 及
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個
 獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{1-6} 鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 C(O)R^{b5} 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、
 $\text{C(O)OR}^{\text{a5}}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(O)R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(O)OR}^{\text{a5}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、
 S(O)R^{b5} 、 $\text{S(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ ；

各 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{d} 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、
 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4}
 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、
 4-10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜
 芳基)- C_{1-4} 烷基、或(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷
 基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基
 及(4-10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下
 之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、
 C(O)R^{b6} 、 $\text{C(O)NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C(O)OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC(O)R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C(O)R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C(O)NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C(O)OR}^{\text{a6}}$ 、

$C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^c 及 R^d 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{c6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

$\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6員雜芳基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、4-7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： C_{1-6} 烷

基、C₃₋₇環烷基、4-7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6員雜芳基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}及S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、4-7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}及S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何R^{c5}及R^{d5}連同其所連接之N原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、4-7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6員雜芳基、C₁₋₆鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}及S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、4-7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及5-6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、

$\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、
 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；

各 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、 $\text{R}^{\text{e}3}$ 、 $\text{R}^{\text{e}4}$ 及 $\text{R}^{\text{e}5}$ 係獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、
 $\text{SR}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 及 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ；

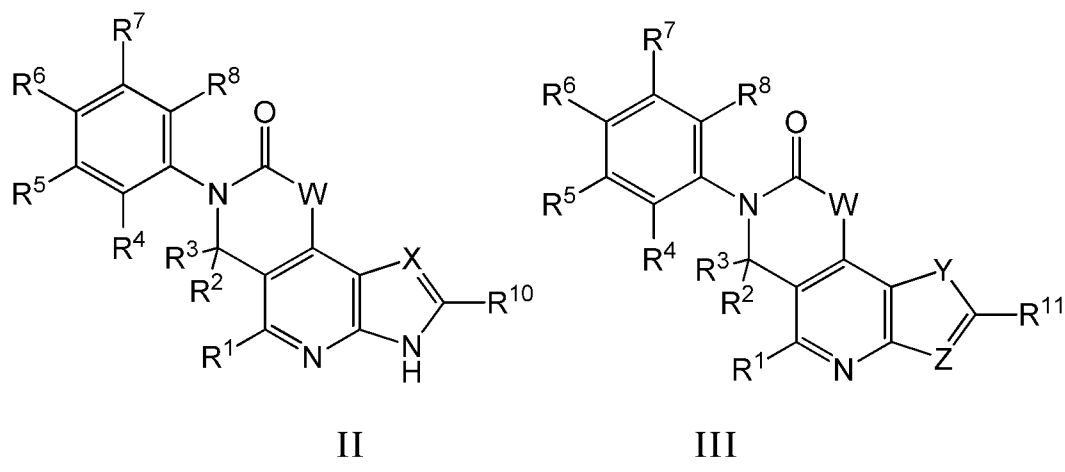
各 $\text{R}^{\text{a}6}$ 、 $\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}6}$ 及 $\text{R}^{\text{d}6}$ 係獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

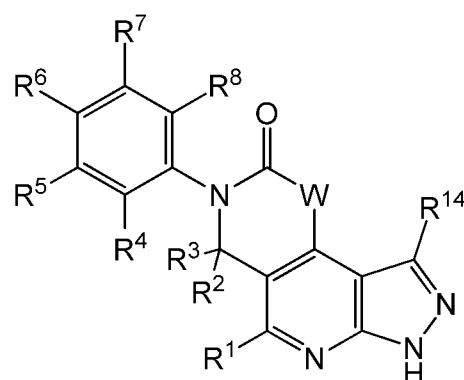
或任何 $\text{R}^{\text{c}6}$ 及 $\text{R}^{\text{d}6}$ 連同其所連接之 N 原子一起形成視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之4員、5員、6員或7員雜環烷基： OH 、 CN 、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；且

各 $\text{R}^{\text{e}6}$ 係獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基及 CN 。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式II、III或IV：





IV

或為其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W為O。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W為CR¹⁷R¹⁸。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁷及R¹⁸各自獨立地選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基及CN，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10a}之取代基取代。

【請求項6】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁷及R¹⁸各自獨立地選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10a}之取代基取代。

【請求項7】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H及C₁₋₆烷基。

【請求項8】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{17} 及 R^{18} 連同其所連接之碳原子一起形成C₃₋₇環烷基。

【請求項9】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自為H。

【請求項10】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、CN及OR^{a1}。

【請求項11】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基及甲氧基。

【請求項12】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 與 R^7 均為甲氧基且 R^4 、 R^6 及 R^8 各自獨立地選自H及鹵基。

【請求項13】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為鹵基， R^5 為甲氧基， R^6 為H、 R^7 為甲氧基且 R^8 為鹵基。

【請求項14】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式II。

【請求項15】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為CR¹⁵。

【請求項16】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為CH。

【請求項17】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁵為H或視情況經C₁₋₆烷基取代之5-10員雜芳基。

【請求項18】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁰為H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN或C(O)NR^{c3}R^{d3}，其中該C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}及S(O)₂NR^{c3}R^{d3}，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、鹵基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 。

【請求項19】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為H、甲基、乙基、苯基、吡唑基、哌啶基、四氫吡啶基、CN或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該甲基、乙基、苯基、吡唑基、哌啶基及四氫吡啶基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及視情況經 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項20】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡唑基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑基、甲基胺基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基胺基羰基、(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基、(3-羥基吡咯啉-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、環丙基胺基羰基、(3-氰基吡咯啉-1-基)羰基、(3-羥基哌啶-1-基)羰基、四氫-2H-哌喃-4-基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、嗎啉-4-基羰基或(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基。

【請求項21】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為視情況經4-7員雜環烷基取代之 C_{1-6} 烷基，其中該4-7員雜環烷基係選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啉基、四氫呋喃基及氮雜環丁烷基，且其中該4-7員雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN、 $\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 及 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 。

【請求項22】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡唑基、1-(2-羥乙基)-1H-吡唑基、甲基胺基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲胺基羰基、(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基、(3-羥基吡咯啉-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、環丙基胺基羰基、(3-氰基吡咯啉-1-基)羰基、(3-羥基哌啶-1-基)羰基、嗎啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯啉基甲基、(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲基、(四氫呋喃-3-基胺基)甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡唑-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-嗎啉-4-基乙基、2-(二乙胺基)乙基、2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基、3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]甲基、2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、(吡啶-3-基氧基)甲基、(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基、(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)甲基、(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基或(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲基。

【請求項23】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為H。

【請求項24】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式III。

【請求項25】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為CH。

【請求項26】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為S。

【請求項27】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹¹為H。

【請求項28】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式IV。

【請求項29】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁴為H、C₁₋₆烷基、4-10員雜環烷基或CN，其中該C₁₋₆烷基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10a}之取代基取代。

【請求項30】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁴為H、甲基、1-甲基哌啶基、CN、氰基甲基或2-羥乙基。

【請求項31】

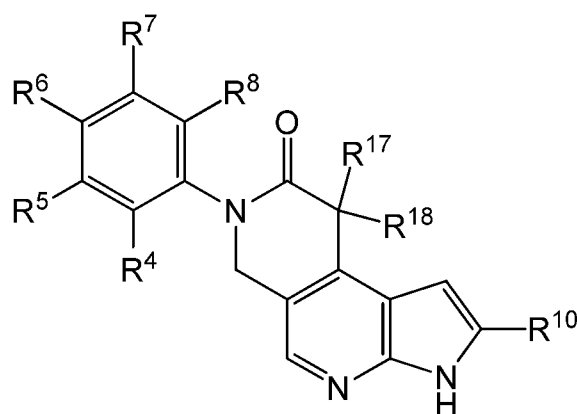
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁴為視情況經R^{10a}取代之苯基。

【請求項32】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁴為(4-乙基哌嗪-1-基)苯基。

【請求項33】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式IIb：



IIb。

【請求項34】

如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為鹵基， R^5 為甲氧基， R^6 為H、 R^7 為甲氧基且 R^8 為鹵基。

【請求項35】

如請求項33或34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自 R^{10a} 之取代基取代。

【請求項36】

如請求項33或34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{17} 及 R^{18} 皆為 C_{1-6} 烷基。

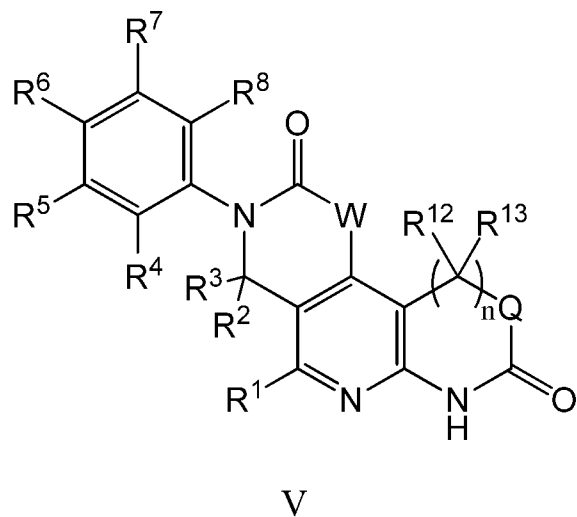
【請求項37】

如請求項33或34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基、4-10員雜環烷基、CN或 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5-10員雜芳基及4-10員雜環烷基各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、

CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}及S(O)₂NR^{c3}R^{d3}，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：Cy²、鹵基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}及S(O)₂NR^{c3}R^{d3}。

【請求項38】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式V：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項39】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W為CR¹⁷R¹⁸。

【請求項40】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自為H。

【請求項41】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、CN及 OR^{a1} 。

【請求項42】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵基及甲氧基。

【請求項43】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 與 R^7 均為甲氧基，且 R^4 、 R^6 及 R^8 各自獨立地選自H及鹵基。

【請求項44】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為鹵基， R^5 為甲氧基， R^6 為H、 R^7 為甲氧基且 R^8 為鹵基。

【請求項45】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q不存在。

【請求項46】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O、 NR^{16a} 或 $CR^{12a}R^{13a}$ 。

【請求項47】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{12} 及 R^{13} 各

自為H。

【請求項48】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{12} 及 R^{13} 連同其所連接之碳原子一起形成 C_{3-7} 環烷基。

【請求項49】

如請求項1或38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1且Q不存在。

【請求項50】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自：

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,7-二氫吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[3,4-e][1,3]噁嗪-2(3H)-酮，

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氫螺[環丙烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]口奈啶]-8'(3'H)-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氫螺[環丁烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]口奈啶]-8'(3'H)-酮；

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氫螺[環戊烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]口奈啶]-8'(3'H)-酮；

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,3,5,6,6',7'-六氫螺[哌喃-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]口奈啶]-8'(3'H)-酮；

7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-6',7'-二氫螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]口奈啶]-8'(3'H)-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

1-{[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-側氧基-6,7,8,9-四氫-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-2-基]甲基}哌啶-4-甲腈；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]甲基}-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]甲基}-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-嗎啉-4-基乙基)-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-口奈啶-8-酮；及

7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基]-9,9-

二甲基-3,6,7,9-四氫-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-喹啉-8-酮；

或上述任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【請求項51】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【請求項52】

一種如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於抑制FGFR酶之藥劑。

【請求項53】

一種如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療癌症之藥劑。

【請求項54】

如請求項53之用途，其中該癌症係選自膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、膽囊癌、胰腺癌、甲狀腺癌、皮膚癌、白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人T細胞白血病、B細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏(Hodgkin's)或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛狀細胞淋巴瘤、伯克特淋巴瘤(Burkett's lymphoma)、神經膠質母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤。

【請求項55】

一種如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療骨髓增生性病之藥劑。

【請求項56】

如請求項55之用途，其中該骨髓增生性病徵係選自真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症及原發性骨髓纖維化。

【請求項57】

一種如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療骨骼或軟骨細胞病症之藥劑。

【請求項58】

如請求項57之用途，其中該骨骼或軟骨細胞病症係選自軟骨發育不全、軟骨發育不良(hypochondroplasia)、侏儒症、致死性發育不全(TD)、阿佩爾症候群(Apert syndrome)、克魯宗症候群(Crouzon syndrome)、傑克遜-韋斯症候群(Jackson-Wiess syndrome)、比爾-史蒂文森皮膚迴旋症候群(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、法斐弗症候群(Pfeiffer syndrome)及顱縫早閉症候群。

【請求項59】

一種如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療低磷酸鹽血症之藥劑。

【請求項60】

如請求項59之用途，其中該低磷酸鹽血症為X連鎖低磷酸鹽血性佝僂病、常染色體隱性低磷酸鹽血性佝僂病及常染色體顯性低磷酸鹽血性佝僂病，或腫瘤誘發性軟骨病(osteomalacia)。