



(21) 申請案號：107128321

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 14 日

(51) Int. Cl. :

*C07D401/12 (2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61K31/55 (2006.01)**A61P7/06 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/08/15 美國

62/545,936

2018/07/31 美國

62/712,864

(71) 申請人：美商全球血液治療公司 (美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國(72) 發明人：李 喆 LI, ZHE (US)；余 明 YU, MING (US)；徐 親 XU, QING (US)；則卡內  
拉 馬努維拉 ZANCANELLA, MANUEL (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：279 項 圖式數：0 共 296 頁

(54) 名稱

作為組蛋白甲基轉移酶抑制劑的三環化合物

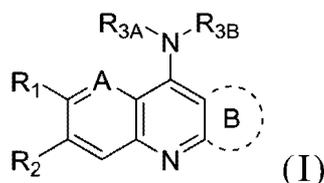
TRICYCLIC COMPOUNDS AS HISTONE METHYLTRANSFERASE INHIBITORS

(57) 摘要

本揭露提供某些三環化合物，其為組蛋白甲基轉移酶 G9a 及/或 GLP 的抑制劑，且因此可用於治療可藉由抑制 G9a 及/或 GLP 而治療的疾病，如癌症及血紅素病（例如，β-地中海貧血及鐮狀細胞疾病）。亦提供了含有此類化合物的醫藥組成物以及用於製備此類化合物的過程。

The present disclosure provides certain tricyclic compounds that are histone methyltransferases G9a and/or GLP inhibitors and are therefore useful for the treatment of diseases treatable by inhibition of G9a and/or GLP such as cancers and hemoglobinopathies (e.g., beta-thalassemia and sickle cell disease). Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

特徵化學式：



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

作為組蛋白甲基轉移酶抑制劑的三環化合物

### 【英文發明名稱】

TRICYCLIC COMPOUNDS AS HISTONE METHYLTRANSFERASE  
INHIBITORS

### 【技術領域】

【0001】 本揭露提供某些三環化合物，其為組蛋白甲基轉移酶G9a及/或GLP的抑制劑，且因此可用於治療可藉由抑制G9a及/或GLP而治療的疾病，如癌症及血紅素病（例如， $\beta$ -地中海貧血及鐮狀細胞疾病）。亦提供了含有此類化合物的醫藥組成物以及用於製備此類化合物的過程。

### 【先前技術】

【0002】 染色質修飾在轉錄調節中發揮必要作用。這些修飾（包括DNA甲基化、組蛋白乙醯化及組蛋白甲基化）在多種生物過程中是重要的，包括蛋白質生產及細胞分化，並且正成為各種人類疾病中具有吸引力的藥物靶標。與組蛋白甲基化相關的兩種特定酶為G9a及GLP，也稱為EHMT2及EHMT1（真染色質組蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶2及1）。G9a及GLP是將組蛋白H3的Lys 9單甲基化及二甲基化的主要酶，且主要是以G9a-GLP雜聚複合物的形式存在，其在體內似乎為功能性H3K9甲基轉移酶。在結構上，G9a或GLP係由催化性SET結構域及在N-端區域上的核定位信號構成，該催化性SET結構域是含有（涉及蛋白質-蛋白質交互作用之）錨蛋白重複的結構域。SET結構域負責將甲基基團添加到H3上，而錨蛋白重複被觀察到代表單-及二甲基離胺酸結合區域。因此G9a-GLP複合物不僅能夠甲基化兩個組蛋白尾而且能夠識別這種修飾，而且充當作為

募集染色質上的其他靶標分子的支架。見Shinkai等人，*Genes Dev.* 2011; 25(8):781-8及Shankar等人，*Epigenetics.* 2013; 8(1):16-22。

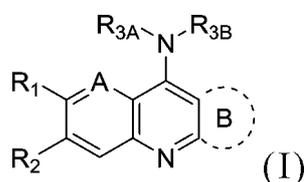
【0003】許多研究報告，G9a及GLP在各種生物過程中發揮關鍵作用。幾份報告強調了其與各種癌症的關聯。見Casciello等人，*Front. Immunol.* 2015; 6:487。其在肝細胞癌、B細胞急性淋巴母細胞白血病及肺癌中上調。此外，G9a在侵襲性肺癌中的升高表現與不良預後相關，而在體內小鼠模型中其在高度侵入性肺癌細胞中的敲低抑制轉移。在前列腺癌細胞(PC3)中，G9a敲低造成顯著的形態學變化及細胞生長的抑制。見Liu等人，*J. Med. Chem.* 2013; 56(21):8931-42及Sweis等人，*ACS Med. Chem. Lett.* 2014;5(2):205-9。已經證明喪失G9a可損害DNA損傷修復且增強癌細胞對輻射及化學治療劑的敏感性。見Yang等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, doi: 10.1073/pnas.1700694114。

【0004】有趣的是，最近的研究還顯示，藉由基因耗減或藥理學介入來抑制G9a及GLP增加了胎兒血紅素(HbF)基因在類紅血球中的表現。見Krivega等人，*Blood*, 2015;126(5):665-72及Renneville等人，*Blood* 2015; 126(16):1930-9。誘導胎兒球蛋白基因將潛在地在治療上有益於血紅素病的疾病，包括β-地中海貧血，其中正常β球蛋白（成人血紅素的組分）的生產受損。類似地，誘導HbF將潛在地藉由稀釋血紅素S (HbS)分子的濃度，藉此減少HbS的聚合作用而達到有益作用。見Sankaran等人，*Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(1):a011643。此外，G9a或GLP抑制可加強其他臨床上使用的療法，例如羥基脲或HDAC抑制劑。這些藥劑可以至少部分地藉由經由不同機制增加γ球蛋白基因表現來作用。見Charache等人，*Blood*, 1992; 79(10):2555-65。因此，需要開發能夠抑制G9a及/或GLP的活性的小分子。本揭露的化合物滿足了這一及相關的需

要。

【發明內容】

【0005】 在一態樣中，提供了式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$R_1$ 及 $R_2$ 可獨立地為氫、鹵素、氰基、烷基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳氧基、雜芳氧基、環烷基（可選地經一或多個羥基取代）、環烷氧基、氰基烷氧基、烷氧基（可選地經一或多個獨立地選自氫、羥基、烷氧基或(羥基)烷氧基的 $R_A$ 取代）、鹵烷氧基或胺基磺醯基（可選地經一或多個烷基取代），前提條件是 $R_1$ 及 $R_2$ 非各為氫；或 $R_1$ 及 $R_2$ 與彼等所附接的原子一起形成單環雜環基；

A可為CH或N；

$R_{3A}$ 可為

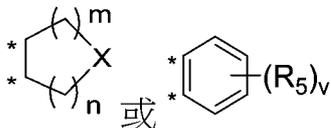
- (a) 雜環基；
- (b) 雜環烷基；
- (c) 螺雜環胺基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）及烷氧羰基的 $R_B$ 取代）；
- (d) 環烷基烷基（可選地經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的 $R_C$ 取代）；
- (e) 雜芳烷基（可選地經烷基取代）；

(f) 烷基（可選地經烷基胺基取代）；或

(g) 氫；

其中(a)及(b)的該等雜環基環獨立地可選地經一或多個 $R_E$ 取代，該 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）；

$R_{3B}$ 可為氫、烷基或 $-(C=O)NH_2$ ；

環B可為 ，其中星號指示附接至式(I)的吡啶環的點；

$m$ 及 $n$ 獨立地為1、2、3或4，其中 $m + n$ 的和可為2、3、4或5；

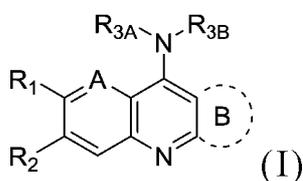
$X$ 可為 $CR_{4A}R_{4B}$ 、 $NR_{4C}$ 或 $O$ ；

$R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 及 $R_{4C}$ 可獨立地為氫或烷基；

各 $R_5$ 可獨立地為烷基；且

$v$ 可為0、1、2、3或4。

【0006】在另一態樣中，提供了式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$R_1$ 及 $R_2$ 可獨立地為氫、鹵素、氰基、烷基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳氧基、雜芳氧基、環烷基（可選地經一或多個羥基取代）、環烷氧基、氰基烷氧基、烷氧基（可選地經一或多個獨立地選自羥基、烷氧基或（羥基）烷氧基的 $R_A$ 取代）、鹵烷氧基或胺基磺醯基（可選地經一或多個烷基取代），前提條件是 $R_1$ 及 $R_2$ 非各為氫；或 $R_1$ 及 $R_2$ 與彼等所附接的原子一起形成單環雜環基；

A可為CH或N；

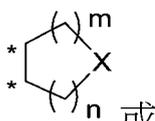
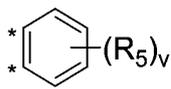
$R_{3A}$ 可為

- (a) 雜環基；
- (b) 雜環烷基；
- (c) 螺雜環胺基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）及烷氧羰基的 $R_B$ 取代）；
- (d) 環烷基烷基（可選地經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的 $R_C$ 取代）；
- (e) 雜芳烷基（可選地經烷基取代）；或
- (f) 烷基；

其中(a)及(b)的該等雜環基環獨立地可選地經一或多個 $R_E$ 取代，該 $R_E$ 獨立地選自羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基

的 $R_G$ 取代)、雜環基(可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代)及芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代);

$R_{3B}$ 可為氫、烷基或 $-(C=O)NH_2$ ;

環B可為  或  , 其中星號指示附接至式(I)的吡啶環的點;

$m$ 及 $n$ 獨立地為1、2、3或4, 其中 $m + n$ 的和可為2、3、4或5;

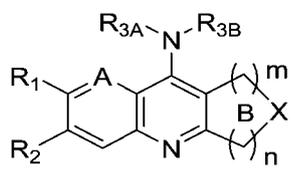
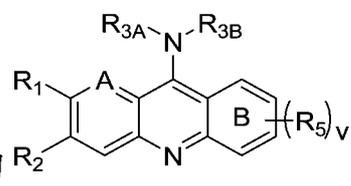
$X$ 可為 $CR_{4A}R_{4B}$ 、 $NR_{4C}$ 或 $O$ ;

$R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 及 $R_{4C}$ 可獨立地為氫或烷基;

各 $R_5$ 可獨立地為烷基; 且

$v$ 可為0、1、2、3或4。

【0007】例如, 式(I)之化合物、及其醫藥上可接受之鹽包括式(I-1)

之化合物  、式(I-2)之化合物  、及任何前述者之醫藥上可接受之鹽。

【0008】在第二態樣中, 本揭露涉及醫藥組成物, 該組成物包含式(I)之化合物(或本文描述之任何實施例)或其醫藥上可接受之鹽; 及醫藥上可接受之賦形劑。

【0009】在第三態樣中, 本揭露涉及一種治療疾病的方法, 該疾病可藉由抑制需要該治療之對象體內的 $G9a$ 及/或 $GLP$ 而治療, 可包括向有此需要之該對象投予式(I)之化合物(或本文所述之其任何實施例)或其醫藥上可接受之鹽、或包含治療有效量的式(I)之化合物(或本文所述之其任何實施例)、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥

組成物。在一實施例中，疾病可為血紅素病，諸如 $\beta$ -地中海貧血及鎌狀細胞疾病。見Krivega等人，*Blood* 2015; 126(5):665-72及Renneville等人，*Blood*, 2015; 126(16):1930-9。在第二實施例中，疾病可為癌症或腫瘤，例如，其中G9a或GLP可被過度表達的癌症或腫瘤。此類癌症及腫瘤的實例包括但不限於：結直腸癌、骨肉瘤癌、急性淋巴母細胞白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；腎上腺皮質癌、卡波西氏肉瘤（軟組織肉瘤）；AIDS相關性淋巴瘤（淋巴瘤）；原發性CNS淋巴瘤；肛門癌；胃腸道類癌腫瘤；星狀細胞瘤；非典型類畸胎/類橫紋肌細胞瘤；皮膚的基底細胞癌；膽管癌(Bile Duct Cancer)；膀胱癌；骨癌（包括Ewing肉瘤及骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤）；腦瘤；乳癌；支氣管腫瘤-Burkitt淋巴瘤；心臟腫瘤；胚胎性腫瘤（腦癌）；生殖細胞腫瘤（腦癌）；原發性CNS淋巴瘤；子宮頸癌；膽管癌(Cholangiocarcinoma)；脊索瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性腫瘤；結直腸癌；顱咽管瘤（腦癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；乳腺管原位癌(DCIS)；子宮內膜癌（子宮癌）；室管膜瘤（腦癌）；食道癌；嗅神經母細胞瘤；Ewing肉瘤（骨癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；眼癌；眼內黑色素瘤；視網膜胚細胞瘤；輸乳管癌；骨的纖維性組織細胞瘤；膽囊癌；胃部（胃）胃腸道基質瘤(GIST)（軟組織肉瘤）；CNS生殖細胞腫瘤（腦癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；卵巢生殖細胞腫瘤；睪丸癌；妊娠滋養層疾病；髮樣細胞白血病；頭頸癌；肝細胞（肝）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；霍奇金氏淋巴瘤；下咽癌（頭頸癌）；眼內黑色素瘤；胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤；腎（腎細胞）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；喉頭癌（頭頸癌）；白血病；唇及口腔癌（頭頸癌）；肺癌（非小細胞及小細胞）；淋巴瘤；雄性乳癌；黑色

素瘤；Merkel細胞癌（皮膚癌）；間皮瘤、惡性間皮瘤；原發灶不明的轉移性頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；涉及NUT基因的中線道癌；口癌（頭頸癌）；多發性內分泌瘤症候群；多發性骨髓瘤/漿細胞瘤；蕈狀肉芽腫（淋巴瘤）；骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性腫瘤；鼻腔及副鼻竇癌（頭頸癌）；鼻咽癌（頭頸癌）；鼻咽癌-神經胚細胞瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；口腔癌；唇及口腔癌及口咽癌（頭頸癌）；卵巢癌；胰癌；乳突瘤病；副神經節瘤；副鼻竇及鼻腔癌（頭頸癌）；副甲狀腺癌；陰莖癌；咽癌（頭頸癌）；嗜鉻細胞瘤；腦下垂體腫瘤；漿細胞瘤/多發性骨髓瘤；胸膜肺母細胞瘤；懷孕及乳癌；原發性CNS淋巴瘤；原發性腹膜癌；前列腺癌；直腸癌；復發性癌症；橫紋肌肉瘤（軟組織肉瘤）；唾液腺癌（頭頸癌）；唾液腺腫瘤；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；子宮肉瘤；Sézary症候群（淋巴瘤）；小腸癌；軟組織肉瘤；皮膚的鱗狀細胞癌；皮膚癌；轉移性原發灶不明的頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；淋巴瘤（蕈狀肉芽腫及Sézary症候群）；喉癌（頭頸癌）；鼻咽癌；口咽癌；下咽癌；胸腺瘤及胸腺癌；甲狀腺癌；尿道癌；陰道癌；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；外陰癌；骨髓發育不良症候群(MDS)；及Wilms腫瘤。因此，如本文所提供的用語「癌細胞(cancerous cell, cancer cell)」或「腫瘤細胞(tumor cell)」包括受上述識別病況中的任一者影響或與之相關的細胞。見Casciella等人，Front. Immunol. 2015; 6:487、Agarwal等人，Cancer Letters 2016: 467及Zhang等人，Oncotarget 2015, 6(5): 2917。在第二實施例中，治療癌症及/或腫瘤包含增加無腫瘤存活率及/或減少腫瘤質量及/或減緩腫瘤生長。在第三實施例中，疾病可以是癌症傾向症候群，諸如多發性缺陷瘤症候群。見You等人，Cancer Cell. 2012; 22(1):9-20。在第四

實施例中，疾病可以是發炎性及/或自體免疫性疾病，諸如腸發炎、關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、重症肌無力、克隆氏病、移植物抗宿主病、乾癬、肉芽腫性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、膠原性結腸炎、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、表皮下水泡性病變、全身性紅斑性狼瘡、盤狀紅斑性狼瘡、皮膚狼瘡、皮肌炎、多發性肌炎、休格倫氏症候群、原發性膽道性肝硬化、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群及血管炎。見 Antignano 等人，*J. Clin. Invest.* 2014 4(5): 1945-55。在第五實施例中，疾病可以是代謝疾病，諸如糖尿病及/或肥胖。見 Wang 等人，*EMBO J.* 2013; 32(1):45-59。在第六實施例中，疾病可為與骨骼肌發育及再生相關。見 Ling 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109(3):841-6。在第七實施例中，疾病可以是病毒疾病，諸如 HIV-1（人類免疫不全病毒 1）及 HBV（B 型肝炎病毒）。見 Imai 等人，*J. Biol. Chem.* 2010; 285(22):16538-45 及 Merkling 等人，*PLoS Pathog.* 2015; 11(4)。本文描述之化合物及組成物可與一或多種另外的治療劑一起投予，包括但不限於抗癌劑及抗病毒劑。見例如 *Front Immunol.* 2015; 6:487。

**【0010】** 在第四態樣中，提供了式(I)之化合物（或本文描述之其任何實施例）或其醫藥上可接受之鹽於治療本文第三態樣所提供的疾病的用途。

**【0011】** 在第五態樣中，本揭露涉及一種抑制 G9a 及/或 GLP 的方法，其可包括使含有 G9a 之細胞與治療有效量的式(I)之化合物（或本文描述之其任何實施例）或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制 G9a 的活性。在一些實施例中，細胞患有本文第三態樣所提供的一或多種疾病。

#### **【實施方式】**

**[以引用方式併入任何優先權申請案中]**

**【0012】** 任何及所有聲明主張國際或國內優先權的申請案，例如在隨本申請案提交的申請書資料表或請求書中聲明者，特此根據37 CFR 1.57及法則4.18及20.6以引用方式併入本文中，包括2017年8月15日提出的美國臨時專利申請案第62/545936號及2018年7月31日提出的美國臨時專利申請案第62/712864號。

定義：

**【0013】** 除非另外指明，在本說明書及申請專利範圍中使用的以下用語係出於本申請案的目的被定義，並且具有以下含義：

**【0014】** 「烷基(Alkyl)」是指具有一至十個碳原子的直鏈飽和單價烴基或具有三至十個碳原子的支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、正丙基、2-丙基（異丙基）、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、己基（直鏈或支鏈）、庚基（直鏈或支鏈）及類似物。

**【0015】** 除非另外指明，「伸烷基(Alkylene)」是指具有一至六個碳原子的直鏈飽和二價烴基或具有三至六個碳原子的支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基及類似物。

**【0016】** 「烷氧基(Alkoxy)」是指-OR自由基，其中R為如上定義之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基及類似物。

**【0017】** 「烷氧基烷基(Alkoxyalkyl)」是指經一或二個如上定義之烷氧基取代的如上定義之烷基，例如甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基及類似物。

**【0018】** 「烷基羰基(Alkylcarbonyl)」或「醯基(Acyl)」是指其中R是如上定義之烷基的-COR自由基，例如甲基羰基、乙基羰基及類似物。

【0019】「烷基磺醯基(Alkylsulfonyl)」是指其中R是如上定義之烷基的-SO<sub>2</sub>R自由基，例如甲基磺醯基或乙基磺醯基。

【0020】「烷氧羰基(Alkoxy carbonyl)」是指其中R是如上定義之烷基的-(C=O)OR自由基，例如三級丁氧基羰基及類似物。

【0021】「烷氧基羰基烷基(Alkoxy carbonylalkyl)」是指經一或二個如上定義之烷氧基羰基取代的如上定義之烷基，例如甲氧基羰基乙基、乙氧基羰基乙基、甲氧基羰基丙基及類似物。

【0022】「胺基(Amino)」是指-NH<sub>2</sub>基團。

【0023】「胺基烷基(Aminoalkyl)」是指其中R'及R''獨立地為氫或如上定義之烷基的-(伸烷基)-NR'R''。

【0024】「胺基磺醯基(Aminosulfonyl)」是指「-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>」基團。

【0025】「烷基胺基(Alkylamino)」是指其中R'及R''獨立地為氫或如上定義之烷基的-NR'R''自由基，且至少一個R'及R''為烷基。

【0026】「胺基羰基(Aminocarbonyl)」是指-(C=O)-NH<sub>2</sub>基團，其中-NH<sub>2</sub>中的一或各個氫可獨立地經如上定義之烷基置換。

【0027】「芳基(Aryl)」是指6至10個環原子的單價單環或雙環芳族烴基，例如苯基或萘基。

【0028】「芳烷基(Aralkyl)」是指其中R是如上定義之芳基的-(伸烷基)-R自由基，例如苄基、苯乙基及類似物。

【0029】「芳氧基(Aryloxy)」是指其中R是如上定義之芳基的-OR自由基，例如苯氧基、萘氧基及類似物。

【0030】「氰基(Cyano)」是指-CN基團。

【0031】「氰基烷基(Cyanoalkyl)」是指經一或多個氰基取代的如上定義之烷基，例如氰基甲基、氰基乙基、2-氰基丙基、2,3-二氰基丁基及

類似物。

**【0032】** 「氰基烷氧基(Cyanoalkoxy)」是指-OR自由基，其中R為如上定義之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基及類似物，其中R經氰基取代。例如，氰基甲氧基、2-氰基乙氧基、2-氰基丙氧基及類似物。

**【0033】** 除非另外指明，「環烷基(Cycloalkyl)」是指三至十個碳原子的飽和單價單環烴基，或五至十個碳原子的飽和單價雙環烴基。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所述，用語「稠合(fused)」是指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所述，用語「架橋環烷基(bridged cycloalkyl)」是指其中環烷基含有連接非相鄰原子的一或多個原子的鍵聯的化合物。如本文中所述，用語「螺(spiro)」是指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。單環環烷基的實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及類似物。雙環環烷基的實例包括例如十氫萘基、降莖烷基、十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基、金剛烷基、雙環[3.3.0]辛烷基、螺[3.3]庚烷基、螺[3.4]辛烷基、螺[3.4]辛烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.4]壬烷基、螺[3.6]癸烷基、螺[4.5]癸烷基及類似物。

**【0034】** 「環烷氧基(Cycloalkoxy)」是指其中R為如上定義之環烷基的-OR自由基，例如，形成環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、環辛氧基及類似物。

**【0035】** 「環烷基烷基(Cycloalkylalkyl)」是指其中R是如上定義之環烷基的-(伸烷基)-R自由基，例如環丙基甲基、環己基甲基及類似物。

**【0036】** 「環烯基(Cycloalkenyl)」除非另有說明，否則是指具有三至十個碳原子且含有一個雙鍵的環狀烴基，例如環丙烯基、環丁烯基、環

戊烯基、環己烯基及類似物。

【0037】「羧基烷基(Carboxyalkyl)」是指經羧基(-COOH)取代的如上所定義的烷基自由基。

【0038】「氘化烷氧基(Deuterated alkoxy)」是指其中一或多個氫原子（至多烷氧基中的氫原子總數）經氘置換的如上定義之烷氧基自由基，例如-OCHD<sub>2</sub>、-OCD<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、-OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>及類似物。

【0039】「氘化烷基(Deuterated alkyl)」是指經一、二或三個氘原子取代的如上所定義的烷基自由基。

【0040】「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」是指氟基、氯基、溴基、或碘基，較佳的是氟基或氯基。

【0041】「鹵烷基(Haloalkyl)」是指經一或多個鹵素原子（如一至五個鹵素原子，如氟或氯）取代的如上定義之烷基自由基，包括該些經不同鹵素取代者，例如-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及類似物。當烷基僅被氟取代時，其可在本申請案中被稱為氟烷基。

【0042】「鹵烷氧基(Haloalkoxy)」是指-OR自由基，其中R是如上定義之鹵烷基，例如-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F及類似物。當R是其中的烷基僅被氟取代的鹵烷基時，其在本申請案中被稱為氟烷氧基。

【0043】「鹵烷氧基烷基(Haloalkoxyalkyl)」是指經一或二個如上定義之鹵烷氧基取代的如上定義之烷基，例如三氟甲氧基乙基、3,3,3-三氟乙氧基乙基及類似物。

【0044】「鹵烷基羰基(Haloalkylcarbonyl)」是指其中R是如上定義之鹵烷基的-COR自由基，例如三氟甲基羰基、五氟乙基羰基及類似物。

【0045】「羥烷基(Hydroxyalkyl)」是指經一或二個如上定義之羥基



基、哌啶基甲基、咪啶基乙基及類似物。當雜環烷基含有二級胺基（即-NH-）時，雜環烷基的烷基部分可置換雜環基環中的氮上的氫，使得雜環基環經由氮原子接合至雜環烷基的烷基部分。

**【0049】** 除非另外指明，「雜芳基(Heteroaryl)」是指具有5至10個環原子的單價單環或雙環芳族自由基，其中一或多個（在一實施例中，一、二、或三個）環原子為選自N、O及S的雜原子，其餘的環原子為碳。代表性實例包括但不限於吡咯基、噁吩基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、嘔唑基、異嘔唑基、苯并噁唑基、苯并嘔唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘓啶基、吡啶基、嗒啶基、三唑基、四唑基及類似物。當雜芳基環含有5或6個環原子時，其也在本文中被稱為5或6員雜芳基。

**【0050】** 「雜芳烷基(Heteroalkyl)」是指其中R是如上定義之雜芳基的-(伸烷基)-R自由基，例如吡啶基甲基及類似物。雜芳烷基中的雜芳基環可含有5至10個環原子。當雜芳烷基中的雜芳基環含有5或6個環原子時，其也在本文中被稱為5或6員雜芳烷基。當雜芳烷基含有二級胺基（即-NH-）時，雜芳烷基的烷基部分可置換雜芳基環中的氮上的氫，使得雜芳基環經由氮原子接合至雜芳烷基的烷基部分。

**【0051】** 「雜芳基氧基(Heteroaryloxy)」是指其中R是如上定義之雜芳基的-OR自由基，例如吡啶氧基、吡啶氧基、嘓啶氧基、喹啉氧基及類似物。

**【0052】** 「羥基(Hydroxy)」是指-OH基團。

**【0053】** 「(羥基)烷氧基((Hydroxy)alkoxy)」是指-OR自由基，其中R為如上定義之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基及類似物，其中R經一或多個羥基取代。

【0054】 「側氧基(oxo)」是指=(O)自由基。如所屬技術領域中具有通常知識者所將顯而易見的，「羰基(carbonyl)」是指附接至碳原子的側氧基自由基，即-C(O)-。

【0055】 「螺雜環胺基(Spiroheterocycloamino)」是指具有7至10個環原子的飽和雙環狀環，其中一個、兩個、或三個環原子是選自N、N-氧化物、O及S(O)<sub>n</sub>的雜原子，其中n是0至2的整數，其餘環原子是C，前提條件是至少一個環原子是N且該等環僅經由一個原子連接。連接原子也稱為螺原子且最常見為四級碳（「螺碳(spiro carbon)」）。代表性實例包括但不限於2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、1-氮雜螺[3.3]庚烷、1-氧雜螺[3.3]庚烷、5-氧雜螺[3.4]辛烷、5-氮雜螺[3.4]辛烷、2-氧雜螺[3.4]辛烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、1-氧雜-4-氮雜螺[4.4]壬烷、1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷、2-氮雜螺[3.5]壬烷、2-氧雜螺[3.5]壬烷、4-氮雜螺[2.5]辛烷、4-氧雜螺[2.5]辛烷、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、1-硫螺[4.5]癸烷、1,1-二氧化物、2-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸烷及類似物。

【0056】 所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，當環B是環烷基、雜環基、或螺環烷基時，這些環中與相鄰環（即式I中經-NR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>取代的環）共用的碳原子是sp<sup>2</sup>碳。

【0057】 所屬技術領域中具有通常知識者也將認識到，當含有碳原子及NH基團的基團被取代時，針對碳原子及NH基團的可能取代基可能不同。具體地講，技術人員將認識到，在NH基團上的取代是那些用碳置換NH基團的氫者（即，形成氮-碳鍵）。

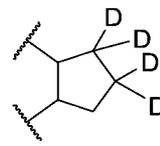
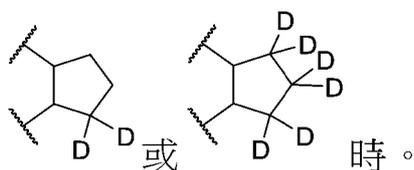
【0058】 本揭露還包括本揭露的化合物的受保護的衍生物。例如，當本揭露的化合物包含基團如羥基、羧基、氫硫基或任何含有（多個）氮原子的基團，該等基團可以用合適的保護基進行保護。合適保護基的全面

列表可見 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999), 其揭示內容係以引用方式整體併入本文中。本揭露之化合物的受保護衍生物可藉由本領域熟知的方法製備。

【0059】應理解，若在本文中揭示之化合物具有未填滿價數，則價數應以氫填滿。

【0060】本揭露亦包括本揭露之化合物的氘化形式、或其醫藥上可接受之鹽。事實上，本文還提供了本文所述之化合物的同位素體（同位素標記類似物）。以諸如氘之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在一些實施例中，在本文所述化合物或其醫藥上可接受之鹽的任何具有氫的位置，該氫原子可被氘-2（氘）或氘-3（氘）置換。例如， $R^1$ 、 $R^2$ 、及/或環B可包括一或多

個氘（諸如1、2、3、4、5、或6個氘），諸如當環B可為



【0061】化合物的「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」是指可藥用的並且具有母體化合物所欲之藥理活性的鹽。這些鹽包括：與無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等所形成的酸加成鹽；或與有機酸例如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亞甲基二-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、

麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸等所形成的酸加成鹽；或當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子（例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子）所置換而形成的鹽；或與有機鹼（例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺基丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等）配位所形成的鹽。應理解醫藥上可接受之鹽是無毒的。有關合適醫藥上可接受之鹽的額外資訊可見於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985，其整體以引用方式併入本文中。

**【0062】** 本揭露的化合物可以具有不對稱中心。本揭露的含有不對稱取代的原子的化合物可以光學活性形式或外消旋形式被分離。本領域熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由材料的拆分。除非具體地指出特定的立體化學形式或異構物形式，所有的手性形式、非鏡像異構物形式、所有手性形式或非鏡像異構物形式的混合物及外消旋形式都在本揭露的範圍之內。所屬技術領域中具有通常知識者也將認識到，當自光學活性中心畫出鍵結時，「實線(flat)」鍵結(——)代表且包含「楔形線(wedge)」鍵結(——)及「虛線(dashed)」鍵結(……)兩者，其各代表(R)或(S)立體異構物。所屬技術領域中具有通常知識者還應理解的是當化合物被指示為(R)立體異構物時，其可以含有對應的(S)立體異構物作為雜質，即(S)立體異構物按重量計少於約5%、較佳的2%，當其被指示為R及S異構物的混合物時，R或S異構物在混合物中的量大於約5%、較佳的2% w/w。

**【0063】** 本揭露的某些化合物可以作為互變異構物及/或幾何異構物存在。所有可能的互變異構物及順式及反式異構物，作為單一的形式及其混合物都在本揭露範圍之內。此外，本文中所使用之用語烷基雖然僅列出幾個實例，但是用語烷基包括該烷基基團的所有可能的異構形式。另外，當環狀基團（例如芳基、雜芳基、雜環基）被取代時，雖然僅列出幾個實

例，但是彼等包括所有位置異構物。另外，本揭露的化合物的所有水合物係在本揭露的範圍內。

**【0064】** 「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」是指其後描述之事件或情況可以發生但不必要發生，且該描述包括其中該事件或情況發生之例子及其中該事件或情況不發生之例子。例如，「可選地經烷基取代的雜環基(heterocyclyl group optionally substituted with an alkyl group)」指的是該烷基可以存在但不必要存在，並且該描述包括其中該雜環基經烷基取代的情形以及其中該雜環基未經烷基取代的情形。

**【0065】** 「醫藥上可接受之載劑或賦形劑(pharmaceutically acceptable carrier or excipient)」是指可用於製備通常為安全、無毒性、不是生物非所欲也不是其他方式非所欲之醫藥組成物的載劑或賦形劑，且包括獸醫用途以及人類醫藥用途可接受之載劑或賦形劑。在本說明書及申請專利範圍中使用的「醫藥上可接受之載劑/賦形劑(A pharmaceutically acceptable carrier/excipient)」包括一種該賦形劑及多於一種該賦形劑兩者。

**【0066】** 「對象(subject)」是指其為治療、觀察或實驗目標的動物。「動物(Animal)」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，例如魚、甲殼類動物、爬蟲類及特別是哺乳動物。「哺乳動物(Mammal)」包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物例如猴、黑猩猩及猿、及特別是人類。在一些實施例中，對象可以是人。在一些實施例中，對象可以是人類兒童及/或人類嬰兒，例如患有發燒的兒童或嬰兒。在其他實施例中，對象可為人類成人。

**【0067】** 疾病的「治療(treating或treatment)」包括：

- (1) 預防疾病，即使得疾病的臨床症狀在可暴露於或易患該疾

病但尚未經歷或顯示該疾病症狀的對象中不發展；

- (2) 抑制疾病，即阻礙或減少疾病或其臨床症狀的發展；或
- (3) 減輕疾病，即使得疾病或其臨床症狀消退。

**【0068】** 「治療有效量(therapeutically effective amount)」是指本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽誘發指示的生物或藥物反應的量。例如，當投予至對象以治療疾病時，治療有效量之化合物足以預防、減輕或改善疾病的症狀或延長治療對象的存活。該反應可發生在組織、系統、動物或人類中，並且包括減輕正在治療的疾病的徵候或症狀。鑒於在本文中提供之揭露，有效量之判定完全在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍以內。在本文中揭示之化合物的「治療有效量」將視化合物、疾病、疾病之嚴重性、接受治療之對象的年齡、體重等因素而異。

**實施例：**

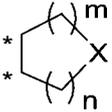
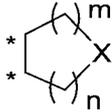
**【0069】** 在以下進一步實施例1至235中，本揭露包括：

1. 在實施例1中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽如發明內容中所定義。
2. 在實施例2中，實施例1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中A可為CH者。
3. 在實施例3中，實施例1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中A可為N者。
4. 在實施例4中，實施例1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3B</sub>可為氫者。
5. 在實施例5中，實施例1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3B</sub>可為烷基者，例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支

鏈)、或己基(直鏈或支鏈)。

6. 在實施例6中, 實施例1至3中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3B}$ 可為 $-(C=O)NH_2$ 者。

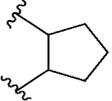
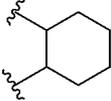
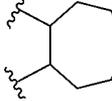
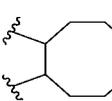
7. 在實施例7中, 實施例1至6中任一項之化合物、或其醫藥上可接受

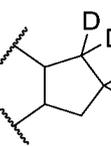
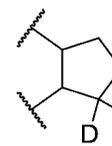
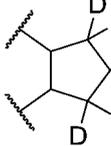
之鹽是那些其中環B可為  者。當環B為  , 式(I)之化合物、或

其醫藥上可接受之鹽可具有結構： 。

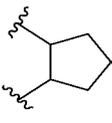
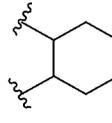
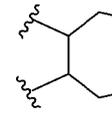
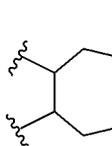
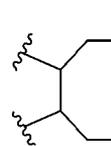
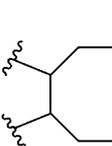
8. 在實施例8中, 實施例7之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中X可為 $CR_{4A}R_{4B}$ 者。

9. 在實施例9中, 實施例8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 可各自為氫者。例如, 在實施例9的一些態樣中, 環B可為5至

8員單環環烷基, 諸如：、、及。當環B的某

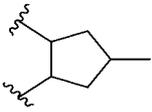
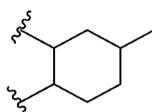
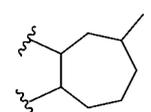
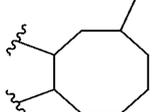
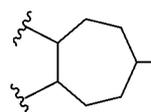
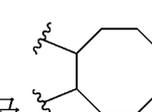
些氫原子經氘置換時, 環B可為例如 、或。

10. 在實施例10中, 實施例8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 可各自為烷基者, 例如 $C_1$ - $C_6$ 烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、戊基、或己基。在實施例10的一些態樣

中, 環B可為選自下列的單環環烷基：、、、、及。

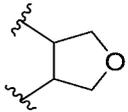
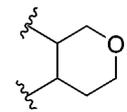
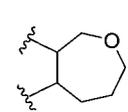
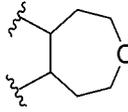
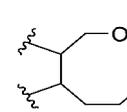
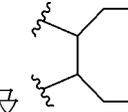
11. 在實施例11中, 實施例8之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些

其中 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 中的一者可為氫且 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 中的另一者可為烷基者，例如 $C_1$ - $C_7$ 烷基諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、己基（直鏈或支鏈）、或庚基（直鏈

或支鏈）。在實施例11的一些態樣中，環B可選自：、、、、及。

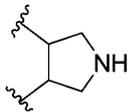
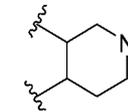
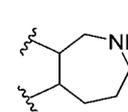
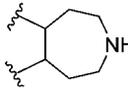
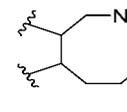
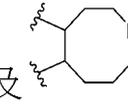
12. 在實施例12中，實施例10至11中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中該烷基可為甲基者。

13. 在實施例13中，實施例7之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中X可為O（氧）者。例如，在實施例13的一些態樣中，環B可為含有一個氧原子的5至8員單環雜環基，諸如：

、、、、及。

14. 在實施例14中，實施例7之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中X可為 $NR_{4C}$ 者。

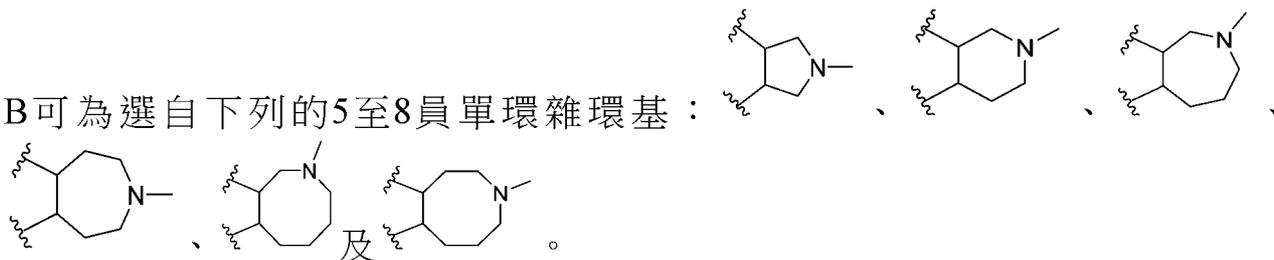
15. 在實施例15中，實施例14之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{4C}$ 可為氫者。例如，在實施例15的一些態樣中，環B可為含有一個

氮原子的5至8員單環雜環基，諸如：、、、、及。

16. 在實施例16中，實施例14之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{4C}$ 可為烷基者，例如 $C_1$ - $C_7$ 烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、己基（直

鏈或支鏈)、或庚基(直鏈或支鏈)。例如,在實施例16的一些態樣中,環

B可為選自下列的5至8員單環雜環基:



17. 在實施例17中,實施例16之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{4C}$ 可為甲基者。

18. 在實施例18中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為1;且 $n$ 可為1者。

19. 在實施例19中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為2;且 $n$ 可為1者。

20. 在實施例20中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為1;且 $n$ 可為2者。

21. 在實施例21中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為2;且 $n$ 可為2者。

22. 在實施例22中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為3;且 $n$ 可為2者。

23. 在實施例23中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為2;且 $n$ 可為3者。

24. 在實施例24中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為1;且 $n$ 可為3者。

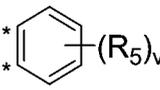
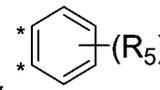
25. 在實施例25中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $m$ 可為3;且 $n$ 可為1者。

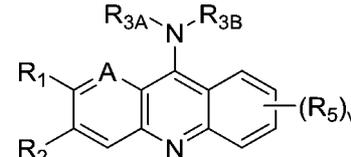
26. 在實施例26中,實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接

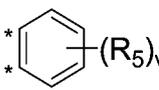
受之鹽是那些其中m可為1；且n可為4者。

27. 在實施例27中，實施例7至17中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中m可為4；且n可為1者。

28. 在實施例28中，實施例1至6中任一項之化合物、或其醫藥上可接受

之鹽是那些其中環B可為  者。當環B為 ，式(I)之化合

物、或其醫藥上可接受之鹽可具有結構：。在實施例

28的一些態樣中，v可為0，因此  為未經取代。在實施例28的其他態樣中，v可為1。當v為1時，該苯環可在鄰位、間位或對位經取代。在實施例28的再其他態樣中，v可為2。在實施例28的又再其他態樣中，v可為3。在實施例28的一些態樣中，v可為4。

29. 在實施例29中，實施例1至6或28中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中各R<sub>5</sub>可獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基者（諸如該些在本文中描述者）。

30. 在實施例30中，實施例28至29中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中v可為1、2、或3；且各R<sub>5</sub>可獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基者（諸如該些在本文中描述者）。

31. 在實施例31中，實施例1至6或28中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中v可為0者。

32. 在實施例32中，實施例1至31中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>1</sub>可為烷氧基，例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基（可選地經一或多個獨立地選自氬、羥基、烷氧基、(羥基)烷氧基及氰基的R<sub>A</sub>取代），諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基

或三級丁氧基；且 $R_2$ 可為氫、鹵素（例如，氟基或氯基）、氰基、烷基（例如， $C_1$ - $C_6$ 烷基諸如該些在本文中描述者且包括甲基或乙基）、鹵烷基（例如， $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基諸如 $-CF_3$ 或 $-CHF_2$ ）、羥烷基（例如， $C_1$ - $C_6$ 羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基或羥乙基）、芳氧基（例如 $C_6$ 芳氧基諸如苯氧基）、雜芳氧基（例如5至6員雜芳氧基諸如吡啶氧基或噻唑氧基）、環烷基（例如 $C_3$ - $C_6$ 環烷基諸如該些在本文中描述者且包括環丙基）（可選地經一或多個羥基取代）、環烷氧基例如 $C_3$ - $C_6$ 環烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括環丙氧基或環丁氧基）、氰基烷氧基（例如， $C_1$ - $C_6$ 氰基烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括氰基甲氧基或氰基乙氧基）、烷氧基（ $C_1$ - $C_4$ 烷氧基諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基）（可選地經一或多個獨立地選自氫、羥基、烷氧基、(羥基)烷氧基及氰基的 $R_A$ 取代）、鹵烷氧基（例如， $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基諸如 $-OCF_3$ 或 $-OCHF_2$ ）或胺基磺醯基（可選地經一或多個烷基取代）者。

33. 在實施例33中，實施例1至32中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為經一或多個氫取代的甲氧基者。

34. 在實施例34中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基者。

35. 在實施例35中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 者。

36. 在實施例36中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 及 $R_2$ 可各自為甲氧基者。

37. 在實施例37中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 及 $R_2$ 可各自為 $-OCD_3$ 者。

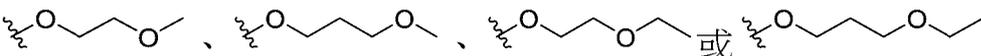
38. 在實施例38中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基；且 $R_2$ 可為鹵烷氧基者。

39. 在實施例39中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為鹵烷氧基者。

40. 在實施例40中，實施例1至33或38至39中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ 者。

41. 在實施例41中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為經一或多個 $R_A$ 取代的烷氧基（例如， $C_1$ - $C_4$ 烷氧基諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基）者，該 $R_A$ 可為烷氧基，例如， $C_1$ - $C_4$ 烷氧基諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基。在實施例41的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例41的一些態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例41的一些態樣中， $R_2$ 可為 $\xi-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_z-CH_3$ ，其中 $q$ 可為1、2、3或4；且 $z$ 可為0、1、2、3或4。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為1；且 $z$ 可為0。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為2；且 $z$ 可為0。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為3；且 $z$ 可為0。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為4；且 $z$ 可為0。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為1；且 $z$ 可為1。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為2；且 $z$ 可為1。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為3；且 $z$ 可為1。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為4；且 $z$ 可為1。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為1；且 $z$ 可為2。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為2；且 $z$ 可為2。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為3；且 $z$ 可為2。在實施例30的一些態樣中， $q$ 可為4；且 $z$ 可為2。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為1；且 $z$ 可為3。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為2；且 $z$ 可為3。在實施例41的一些

態樣中， $q$ 可為3；且 $z$ 可為3。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為4；且 $z$ 可為3。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為1；且 $z$ 可為4。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為2；且 $z$ 可為4。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為3；且 $z$ 可為4。在實施例41的一些態樣中， $q$ 可為4；且 $z$ 可為4。

42. 在實施例42中，實施例41之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為  者。

43. 在實施例43中，實施例41之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為經一個 $R_A$ 取代的烷氧基（例如， $C_1$ - $C_4$ 烷氧基諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基）者。例如， $R_2$ 可為經 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基及乙氧基取代的烷氧基。

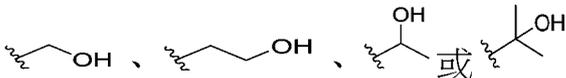
44. 在實施例44中，實施例41之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為獨立地經二個 $R_A$ 取代的烷氧基者。例如， $R_2$ 可為獨立地經二個 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基（例如，二個甲氧基基團或一個甲氧基及一個乙氧基）取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基。

45. 在實施例45中，實施例41之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為獨立地經三個 $R_A$ 取代的烷氧基者。例如， $R_2$ 可為獨立地經三個 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基（例如，三個甲氧基基團或二個甲氧基基團及一個乙氧基基團）取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基。

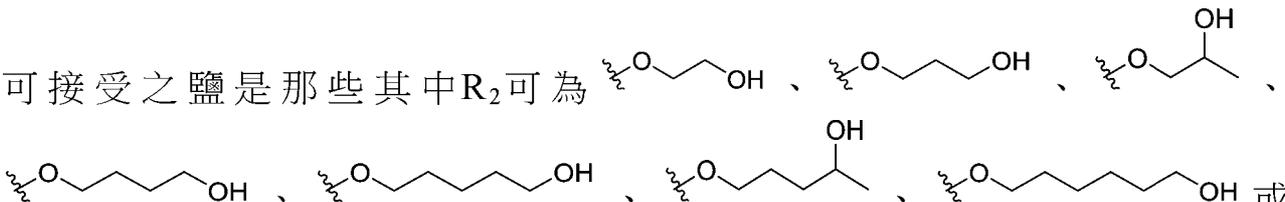
46. 在實施例46中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基；且 $R_2$ 可為羥烷基者。例示性羥烷基包括但不限於 $C_1$ - $C_4$ 羥烷基諸如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、1-羥異丙基及4-羥丁基。

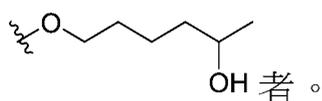
47. 在實施例47中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接

受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為羥烷基者。例示性羥烷基包括但不限於 $C_1$ - $C_4$ 羥烷基諸如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、1-羥異丙基及4-羥丁基。

48. 在實施例48中，實施例1至33或46至47中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為  者。

49. 在實施例49中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為經可為羥基的 $R_A$ 單取代的烷氧基（例如， $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基（直鏈或支鏈）、己氧基（直鏈或支鏈）、庚氧基（直鏈或支鏈）、辛氧基（直鏈或支鏈）、壬氧基（直鏈或支鏈）或癸氧基（直鏈或支鏈））者。例如，在實施例49的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ 。在實施例49的其他態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例49的一些態樣中， $R_2$ 可為  $\xi-O-(CH_2)_r-OH$ ，其中 $r$ 為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為1。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為2。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為3。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為4。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為5。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為6。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為7。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為8。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為9。在實施例49的一些態樣中， $r$ 可為10。

50. 在實施例50中，實施例1至33或49中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為  或



51. 在實施例51中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為經可為(羥基)烷氧基的 $R_A$ 單取代的烷氧基者。在實施例51的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例51的其他態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例51的一些態樣中， $R_2$ 可為經可為羥基( $C_1-C_4$ )烷氧基的 $R_A$ 單取代的 $C_1-C_8$ 烷氧基。在實施例51的一些態樣中， $R_2$ 可為  $\xi-O-(CH_2)_k-O-(CH_2)_p-OH$ ，其中 $k$ 及 $p$ 可獨立地為1、2、3或4。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為1；且 $p$ 可為1。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為2；且 $p$ 可為1。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為3；且 $p$ 可為1。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為4；且 $p$ 可為1。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為1；且 $p$ 可為2。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為2；且 $p$ 可為2。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為3；且 $p$ 可為2。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為4；且 $p$ 可為2。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為1；且 $p$ 可為3。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為2；且 $p$ 可為3。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為3；且 $p$ 可為3。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為4；且 $p$ 可為3。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為1；且 $p$ 可為4。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為2；且 $p$ 可為4。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為3；且 $p$ 可為4。在實施例51的一些態樣中， $k$ 可為4；且 $p$ 可為4。

52. 在實施例52中，實施例51之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為 或 者。

53. 在實施例53中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基；且 $R_2$ 可為鹵素，例如氟基或氯基者。

54. 在實施例54中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接

受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為鹵素，例如氟基或氯基者。

55. 在實施例55中，實施例53至54中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為氟基者。

56. 在實施例56中，實施例53至54中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為氯基者。

57. 在實施例57中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基；且 $R_2$ 可為氟基者。

58. 在實施例58中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為氟基者。

59. 在實施例59中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為烷基者。在實施例59的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例59的其他態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例59的一些態樣中， $R_2$ 可為 $C_1$ - $C_7$ 烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、己基（直鏈或支鏈）及庚基（直鏈或支鏈）。

60. 在實施例60中，實施例59之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為乙基者。

61. 在實施例61中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基；且 $R_2$ 可為氫者。

62. 在實施例62中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為氫者。

63. 在實施例63中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為鹵烷基者。在實施例63的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例63的其他態樣中， $R_1$ 可為-

OCD<sub>3</sub>。在實施例63的一些態樣中，R<sub>2</sub>可為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基諸如-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

64. 在實施例64中，實施例63之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>2</sub>可為-CF<sub>3</sub>者。

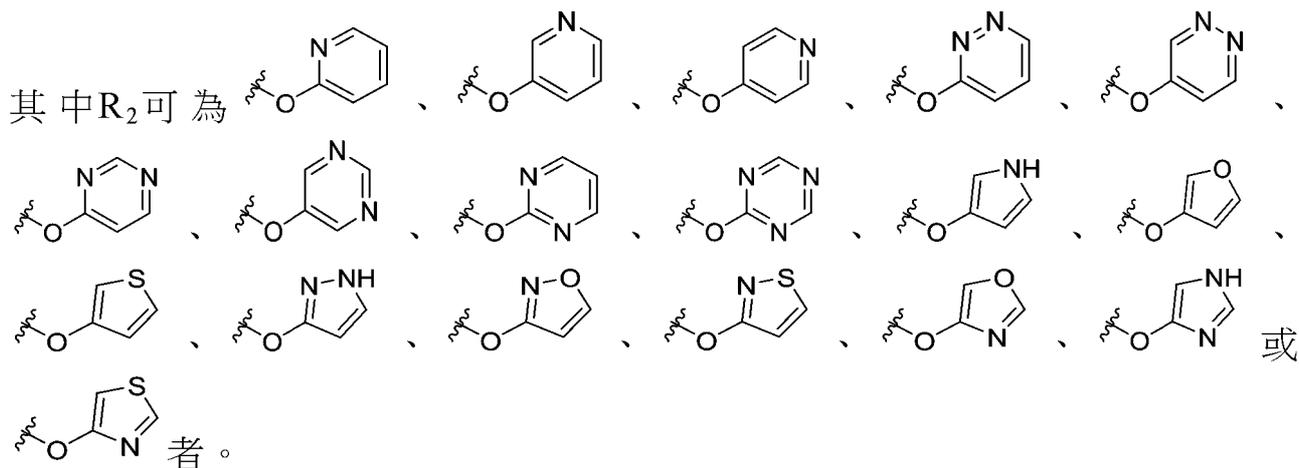
65. 在實施例65中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>1</sub>可為甲氧基；且R<sub>2</sub>可為芳氧基，例如C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳氧基諸如苯氧基或萘氧基者。

66. 在實施例66中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>1</sub>可為-OCD<sub>3</sub>；且R<sub>2</sub>可為芳氧基，例如C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳氧基諸如苯氧基或萘氧基者。

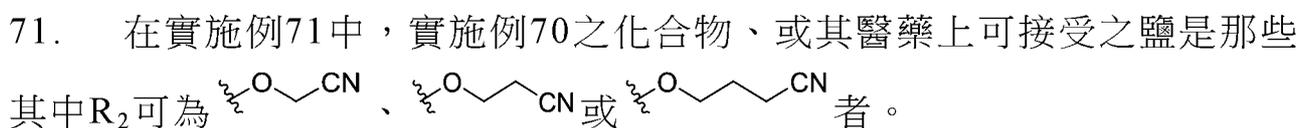
67. 在實施例67中，實施例65至66中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>2</sub>可為苯氧基者。

68. 在實施例68中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>1</sub>可為甲氧基或-OCD<sub>3</sub>；且R<sub>2</sub>可為雜芳氧基者。在實施例68的一些態樣中，R<sub>1</sub>可為甲氧基。在實施例68的其他態樣中，R<sub>1</sub>可為-OCD<sub>3</sub>。在實施例68的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為5員雜芳基、6員雜芳基或10員雜芳基。在實施例68的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為單環雜芳基。在實施例68的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為5或6員單環雜芳基。在實施例68的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為含氮單環5或6員雜芳基。在實施例68的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為含氮及氧的5或6員雜芳基。在實施例68的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為例如吡咯、吡唑、咪唑、1,2,4-三唑、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、1,2,5-噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嘧、1,2,4-三嘧或1,3,5-三嘧。

69. 在實施例69中，實施例68之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



70. 在實施例70中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>1</sub>可為甲氧基或-OCD<sub>3</sub>；且R<sub>2</sub>可為氰基烷氧基例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氰基烷氧基者。在實施例70的一些態樣中，R<sub>1</sub>可為甲氧基。在實施例70的其他態樣中，R<sub>1</sub>可為-OCD<sub>3</sub>。在實施例70的一些態樣中，氰基烷氧基可為： $\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CN}$ ，其中y可為1、2、3、4、5或6，例如氰基甲氧基、氰基乙氧基或氰基丙氧基。

71. 在實施例71中，實施例70之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>2</sub>可為  者。

72. 在實施例72中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>1</sub>可為甲氧基或-OCD<sub>3</sub>；且R<sub>2</sub>可為環烷氧基者。在實施例72的一些態樣中，R<sub>1</sub>可為甲氧基。在實施例72的其他態樣中，R<sub>1</sub>可為OCD<sub>3</sub>。在實施例72的一些態樣中，環烷氧基可為單環C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷氧基諸如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環庚氧基或環辛氧基。在實施例72的一些態樣中，環烷氧基可為C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>雙環環烷氧基，例如稠合、螺或架橋環烷氧基，例如八氫并環戊二烯氧基、雙環[3.1.1]庚烷氧基、或雙環[2.2.1]庚烷氧基。

73. 在實施例73中，實施例72之化合物或其醫藥上可接受之鹽是那些其

中 $R_2$ 可為環丙氧基、環丁氧基或環戊氧基者。

74. 在實施例74中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為環烷基者。在實施例74的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例74的其他態樣中， $R_1$ 可為 $OCD_3$ 。在實施例74的一些態樣中，環烷基可為單環 $C_3$ - $C_8$ 環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環辛基。在實施例74的一些態樣中，環烷基可為 $C_6$ - $C_{10}$ 雙環環烷基，例如稠合、螺或架橋環烷基，例如八氫并環戊二烯基、雙環[3.1.1]庚烷基、或雙環[2.2.1]庚烷基。

75. 在實施例75中，實施例74之化合物或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為環丙基、環丁基或環戊基者。

76. 在實施例76中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為可經羥基單取代的環烷基者。在實施例76的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例76的其他態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例76的一些態樣中，環烷基可為單環 $C_3$ - $C_8$ 環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環辛基。在實施例76的一些態樣中，環烷基可為 $C_6$ - $C_{10}$ 雙環環烷基，例如稠合、螺或架橋環烷基，例如八氫并環戊二烯基、雙環[3.1.1]庚烷基、或雙環[2.2.1]庚烷基。例示性經羥基單取代的環烷基包括但不限於1-羥環丙基、2-羥環丙基、1-羥環丁基、2-羥環丁基、3-羥環丁基、1-羥環戊基、2-羥環戊基、3-羥環戊基、1-羥環己基、2-羥環己基、3-羥環己基及4-羥環己基。

77. 在實施例77中，實施例76之化合物或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為  者。

78. 在實施例78中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基；且 $R_2$ 可為胺基磺醯基者。

79. 在實施例79中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為胺基磺醯基者。

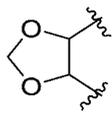
80. 在實施例80中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為可經烷基（例如 $C_1$ - $C_7$ 烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、二級丁基、異丁基、戊基（直鏈或支鏈）、己基（直鏈或支鏈）或庚基（直鏈或支鏈））單取代的胺基磺醯基者。在實施例80的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例80的其他態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。

81. 在實施例81中，實施例80之化合物或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_2$ 可為可經甲基單取代的胺基磺醯基者。

82. 在實施例82中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 可為甲氧基或 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 可為羥基者。在實施例82的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例82的其他態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。

83. 在實施例83中，實施例1至33中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_1$ 及 $R_2$ 與彼等所附接的原子可一起形成單環雜環基者。在實施例83的一些態樣中，雜環基可為5或6員單環雜環基。在實施例83的一些態樣中，雜環基可為含有一或二個氧原子的5或6員單環雜環基。在實施例83的一些態樣中，雜環基可為含有一或二個氮原子的5或6員單環雜環基。例示性的雜環基包括但不限於：1,3二噁呢、2,3-二氫咪唑、2,3-二氫呋喃、吡咯啉、1,4二噁辛、3,4-二氫-1,4-噁吡、哌啉-2-酮及四氫-2H-哌喃酮。

84. 在實施例84中，實施例83之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



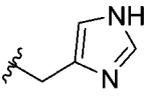
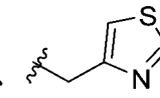
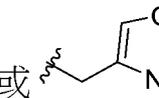
其中雜環基可為者。

85. 在實施例85中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為雜芳烷基（可選地經烷基取代）者。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為5員雜芳基、6員雜芳基或10員雜芳基。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為單環雜芳基。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為5或6員單環雜芳基。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為含氮5或6員雜芳基。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為含氮及氧的5或6員雜芳基。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為例如吡咯、吡啶、咪唑、1,2,4-三唑、呋喃、噻吩、呋唑、異呋唑、噻唑、異噻唑、1,2,5-呋二唑、1,2,3-呋二唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪或1,2,4-三吡、1,3,5-三吡。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的伸烷基可為 $C_1-C_6$ 伸烷基，諸如 $-(CH_2)_{1-6}-$ 。在實施例85的一些態樣中，在雜芳烷基中的伸烷基可為亞甲基 $(-CH_2-)$ 。

86. 在實施例86中，實施例85之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為未經取代的雜芳烷基者。在實施例8686的一些態樣中，雜芳烷基的雜芳基部分可為吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、呋唑基、異呋唑基、苯并噻唑基、苯并呋唑基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、嗒吡基、三唑基或四唑基。在實施例86的一些態樣中，雜芳烷基的伸烷基部分可為 $C_1-C_4$ 伸烷基諸如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。例示性雜芳烷基包括但不限於：吡咯基甲基、噻吩基甲基、噻唑基甲基、咪唑基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、異吡啶基甲基、呋唑基甲基、異呋唑基甲基、苯并噻唑基、異喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、嗒吡基、三唑基或四唑基。

基甲基、苯并噁唑基甲基、喹啉基甲基、異喹啉基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基、噻吩基甲基、三唑基甲基、四唑基甲基、吡咯基乙基、噻吩基乙基、噻唑基乙基、咪唑基乙基、呋喃基乙基、吡啶基乙基、異吡啶基乙基、噁唑基乙基、異噁唑基乙基、苯并噻唑基乙基、苯并噁唑基乙基、喹啉基乙基、異喹啉基乙基、吡啶基乙基、嘧啶基乙基、吡嗪基乙基、噻吩基乙基、三唑基乙基及四唑基乙基。

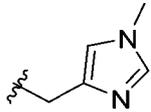
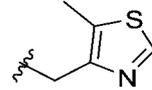
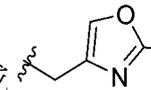
87. 在實施例87中，實施例86之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些

其中 $R_{3A}$ 可為 、 或  者。

88. 在實施例88中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經烷基取代的雜芳烷基者。在實施例88的一些態樣中，雜芳烷基的雜芳基部分可為吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、噁唑基、異噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三唑基或四唑基。在實施例88的一些態樣中，雜芳烷基的烷基部分可為 $C_1$ - $C_4$ 烷基諸如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。例示性雜芳烷基包括但不限於：吡咯基甲基、噻吩基甲基、噻唑基甲基、咪唑基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、異吡啶基甲基、噁唑基甲基、異噁唑基甲基、苯并噻唑基甲基、苯并噁唑基甲基、喹啉基甲基、異喹啉基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基、噻吩基甲基、三唑基甲基、四唑基甲基、吡咯基乙基、噻吩基乙基、噻唑基乙基、咪唑基乙基、呋喃基乙基、吡啶基乙基、異吡啶基乙基、噁唑基乙基、異噁唑基乙基、苯并噻唑基乙基、苯并噁唑基乙基、喹啉基乙基、異喹啉基乙基、吡啶基乙基、嘧啶基乙基、吡嗪基乙基、噻吩基乙基、三唑基乙基及四唑基乙基。在實施例88

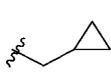
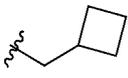
的一些態樣中，雜芳烷基可經烷基（例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基）取代。

89. 在實施例89中，實施例88之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些

其中R<sub>3A</sub>可為 、 或  者。

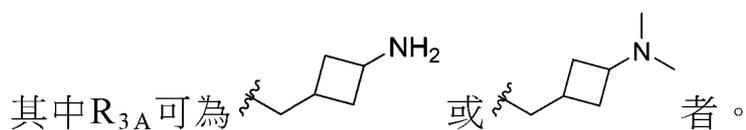
90. 在實施例90中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為環烷基烷基（可選地經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的R<sub>C</sub>取代，例如經單取代的胺基或經雙取代的胺基）者。

91. 在實施例91中，實施例90之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為未經取代的環烷基烷基者。在實施例91的一些態樣中，環烷基可為單環C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環辛基。在實施例91的一些態樣中，環烷基可為C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>雙環環烷基，例如稠合、螺或架橋環烷基，例如八氫并環戊二烯基、雙環[3.1.1]庚烷基、或雙環[2.2.1]庚烷基。在實施例91的一些態樣中，在環烷基烷基中的伸烷基可為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基，例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-。在實施例91的一些態樣中，在環烷基烷基中的伸烷基可為亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)。

92. 在實施例92中，實施例91之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為  或  者。

93. 在實施例93中，實施例90之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的R<sub>C</sub>取代的環烷基烷基者。在實施例93的一些態樣中，烷基胺基可為例如C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基胺基諸如甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、異丙基胺基、二異丙基胺基、正丙基胺基或二-正丙基胺基。

94. 在實施例94中，實施例93之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



95. 在實施例95中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為螺雜環胺基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）及烷氧羰基的 $R_B$ 取代）者。在實施例95的一些態樣中，螺雜環胺基可為含氮7至10員環系。在實施例95的一些態樣中，螺雜環胺基可為含氮及氧的7至10員環系。在實施例95的一些態樣中，螺雜環胺基可為2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、1-氮雜螺[3.3]庚烷、1-氧雜螺[3.3]庚烷、5-氧雜螺[3.4]辛烷、5-氮雜螺[3.4]辛烷、2-氧雜螺[3.4]辛烷、2-氮雜螺[3.4]辛烷、1-氧雜-4-氮雜螺[4.4]壬烷、1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷、2-氮雜螺[3.5]壬烷、2-氧雜螺[3.5]壬烷、4-氮雜螺[2.5]辛烷、4-氧雜螺[2.5]辛烷、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷、1-硫螺[4.5]癸烷1,1-二氧化物或2-氧雜-1-氮雜螺[4.5]癸烷。

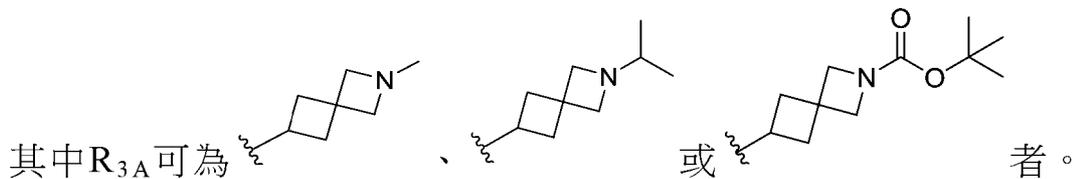
96. 在實施例96中，實施例95之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為未經取代的螺雜環胺基者。在實施例96的一些態樣中，螺雜環胺基可為含氮7至10員環系。在實施例96的一些態樣中，螺雜環胺基可為含氮及氧的7至10員環系。

97. 在實施例97中，實施例96之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為  者。

98. 在實施例98中，實施例95之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為可經一或多個獨立地選自烷基（例如， $C_1$ - $C_4$ 烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基）及烷氧羰基（例如， $C_1$ - $C_4$ 烷氧基諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧

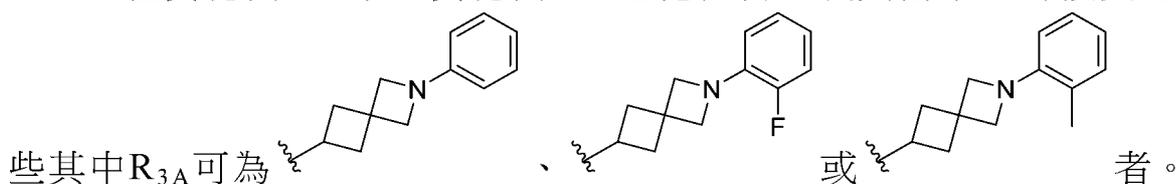
基羰基、正丁氧基羰基或三級丁氧基羰基)的 $R_B$ 取代的螺雜環胺基者。

99. 在實施例99中，實施例98之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



100. 在實施例100中，實施例95之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為可經一或多個 $R_B$ 取代的螺雜環胺基者，該 $R_B$ 可為芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）。在實施例100的一些態樣中，芳基為未經取代的 $C_6$ 或 $C_{10}$ 芳基諸如苯基或萘基。在實施例100的一些態樣中，芳基為經1、2、或3個獨立地選自鹵素（諸如氯基或氟基）及 $C_1$ - $C_6$ 烷基（諸如該些在本文中描述者）的 $R_D$ 取代的 $C_6$ 芳基。在實施例100的一些態樣中，芳基為經一個獨立地選自鹵素（諸如氯基或氟基）及 $C_1$ - $C_6$ 烷基的 $R_D$ 取代的 $C_6$ 芳基。在實施例100的一些態樣中，芳基為經二個獨立地選自鹵素（諸如氯基或氟基）及 $C_1$ - $C_3$ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基或異丙基）的 $R_D$ 取代的 $C_6$ 芳基。

101. 在實施例101中，實施例100之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



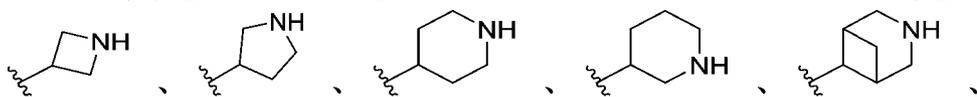
102. 在實施例102中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為可選地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及

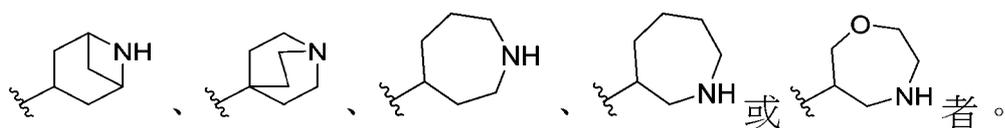
經基的 $R_F$ 取代)、雜芳烷基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及經基的 $R_G$ 取代)、雜環基(可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及經基的 $R_H$ 取代)及芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及經基的 $R_I$ 取代)。在實施例102的一些態樣中,雜環烷基的雜環基可為單環5至8員雜環基。在實施例102的一些態樣中,雜環烷基的雜環基可為雙環6至10員雜環基。在實施例102的一些態樣中,雜環基可含有1、2或3個可為氧、氮及/或硫的雜原子。在實施例102的一些態樣中,雜環烷基的雜環基可為含氮雜環基。在實施例102的一些態樣中,雜環烷基的雜環基可為含氧雜環基。在實施例102的一些態樣中,雜環烷基的雜環基可含有氧及氮。在實施例102的一些態樣中,雜環烷基的雜環基可為含有一個氮原子的單環5至8員雜環基。在實施例102的一些態樣中,當雜環基含有一或多個在環中的-NH-基團時,一或多個 $R_E$ 可鍵結至氮原子(置換氫)。在實施例102的一些態樣中, $R_{3A}$ 可為可選地經一或多個 $R_E$ 取代雜環基上的一或多個NH基團的雜環基,其中該一或多個 $R_E$ 獨立地選自羧烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基(可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個經基或經(ii)烷氧基取代)、烷氧羰基(可選地經經基或苄氧基取代)、烷氧羰基、雜芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及經基的 $R_F$ 取代)、雜芳烷基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及經基的 $R_G$ 取代)、雜環基(可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及經基的 $R_H$ 取代)及芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及經基的 $R_I$ 取代)。在實施例102的其他態樣中, $R_{3A}$ 可為可選地經一或多個 $R_E$ 取代雜環基上的一或多個碳原子的雜環基,其中該一或多個 $R_E$ 獨立地選自鹵素、經基、烷氧基、羧烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰

基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

103. 在實施例103中，實施例102之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為未經取代的雜環基者。在實施例103的一些態樣中， $R_{3A}$ 可為未經取代的單環5至8員含氮雜環基。在實施例103的一些態樣中， $R_{3A}$ 可含有一個氮。在實施例103的一些態樣中， $R_{3A}$ 可含有二個氮。在實施例103的一些態樣中， $R_{3A}$ 可選自：吡咯啉基、哌啉基、升哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基哌啉基、N-咪啉基、哌啉基、二氫哌喃基、硫代嗎啉基、1,3-二噁辛基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,2-二氧雜環戊烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,4-二氧雜環戊烷基、2H-1,2-噁啉基、順丁烯二醯亞胺基、琥珀醯亞胺基、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二側氧基哌啉基、乙內醯脲基、二氫尿嘧啶基、六氫-1,3,5-三吡啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噁唑烷酮基、噻唑啉基、噻唑啉基、環氧乙烷基、吡咯啉酮基、吡咯啉酮基(pyrrolidionyl)、4-哌啉酮基、吡啉基、吡啉基、2-側氧基吡咯啉基、四氫哌喃基、4H-哌喃基、四氫硫哌喃基及吡環庚烷基。

104. 在實施例104中，實施例103之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為

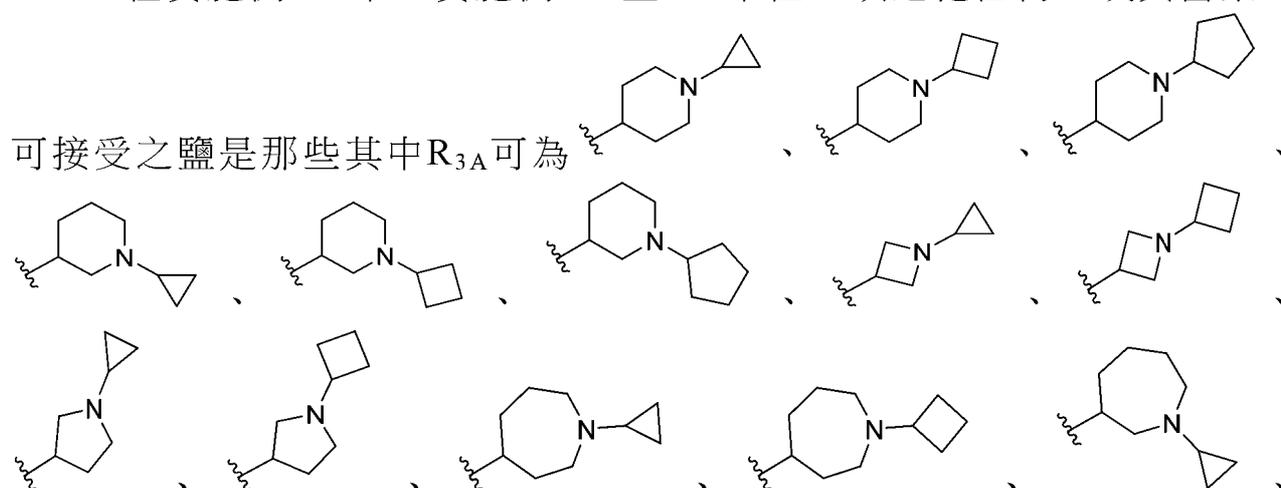


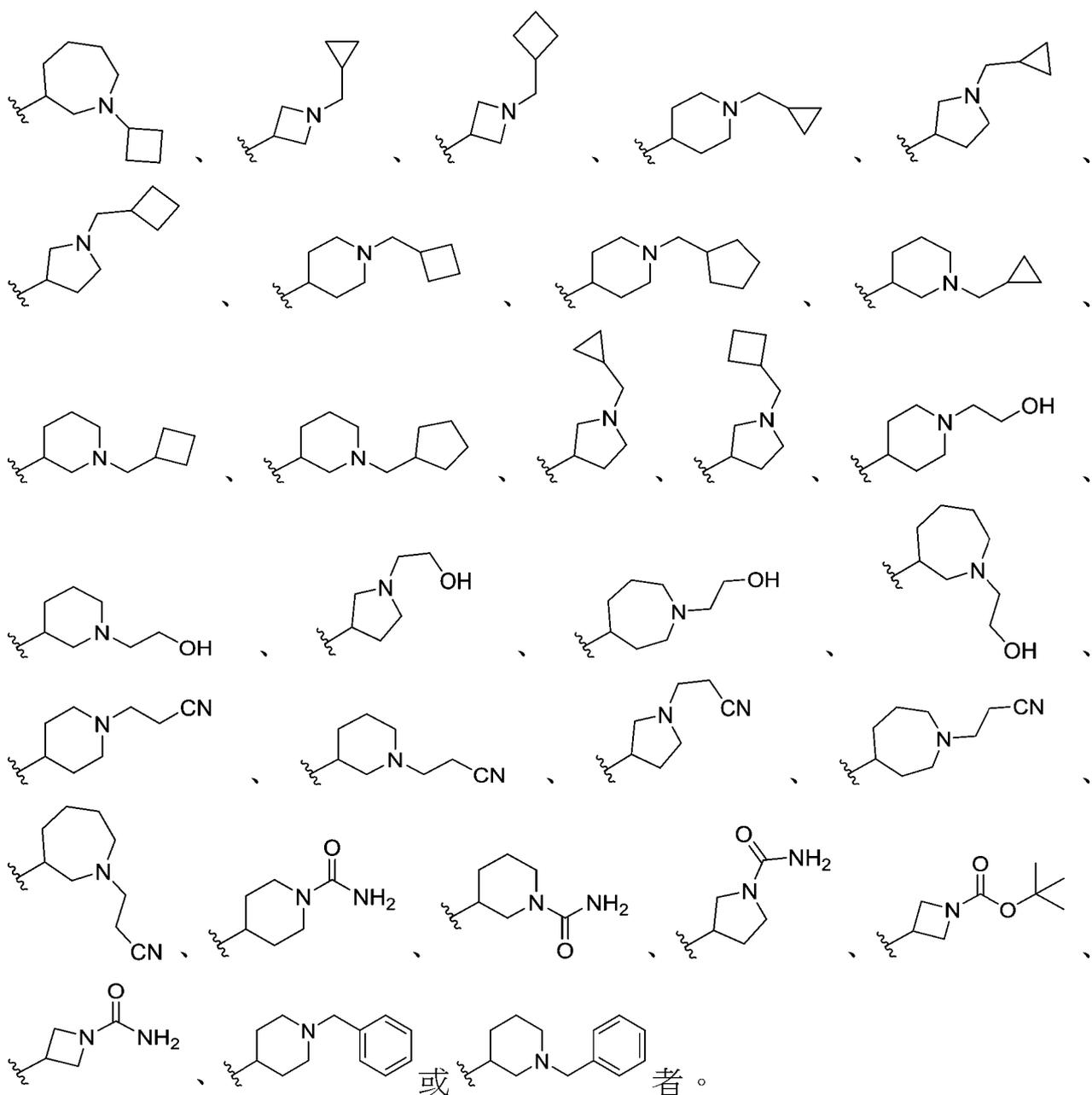


105. 在實施例105中，實施例102之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一或多個獨立地選自羥基、烷氧基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基）、羥烷基（例如羥甲基、羥乙基或羥丙基）、環烷基、氰基烷基（例如氰基甲基、氰基乙基或氰基丙基）、芳烷基（例如苄基）、烷氧羰基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷氧羰基）、胺基羰基及環烷基烷基的 $R_E$ 取代的雜環基者。在實施例105的一些態樣中，環烷基可為單環 $C_3$ - $C_8$ 環烷基。在實施例105的一些態樣中，環烷基可為雙環 $C_6$ - $C_{10}$ 環烷基。

106. 在實施例106中，實施例105之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一或二個獨立地選自羥基、烷氧基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基）、羥烷基（例如羥甲基、羥乙基或羥丙基）、環烷基（例如 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基）、氰基烷基（例如氰基甲基、氰基乙基或氰基丙基）、芳烷基（例如苄基）、烷氧羰基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷氧羰基）、胺基羰基及環烷基烷基（例如 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基( $C_1$ - $C_3$ )烷基）的 $R_E$ 取代的雜環基者。在實施例106的一些態樣中，雜環基可為5至8員含氮雜環基。

107. 在實施例107中，實施例105至106中任一項之化合物、或其醫藥上



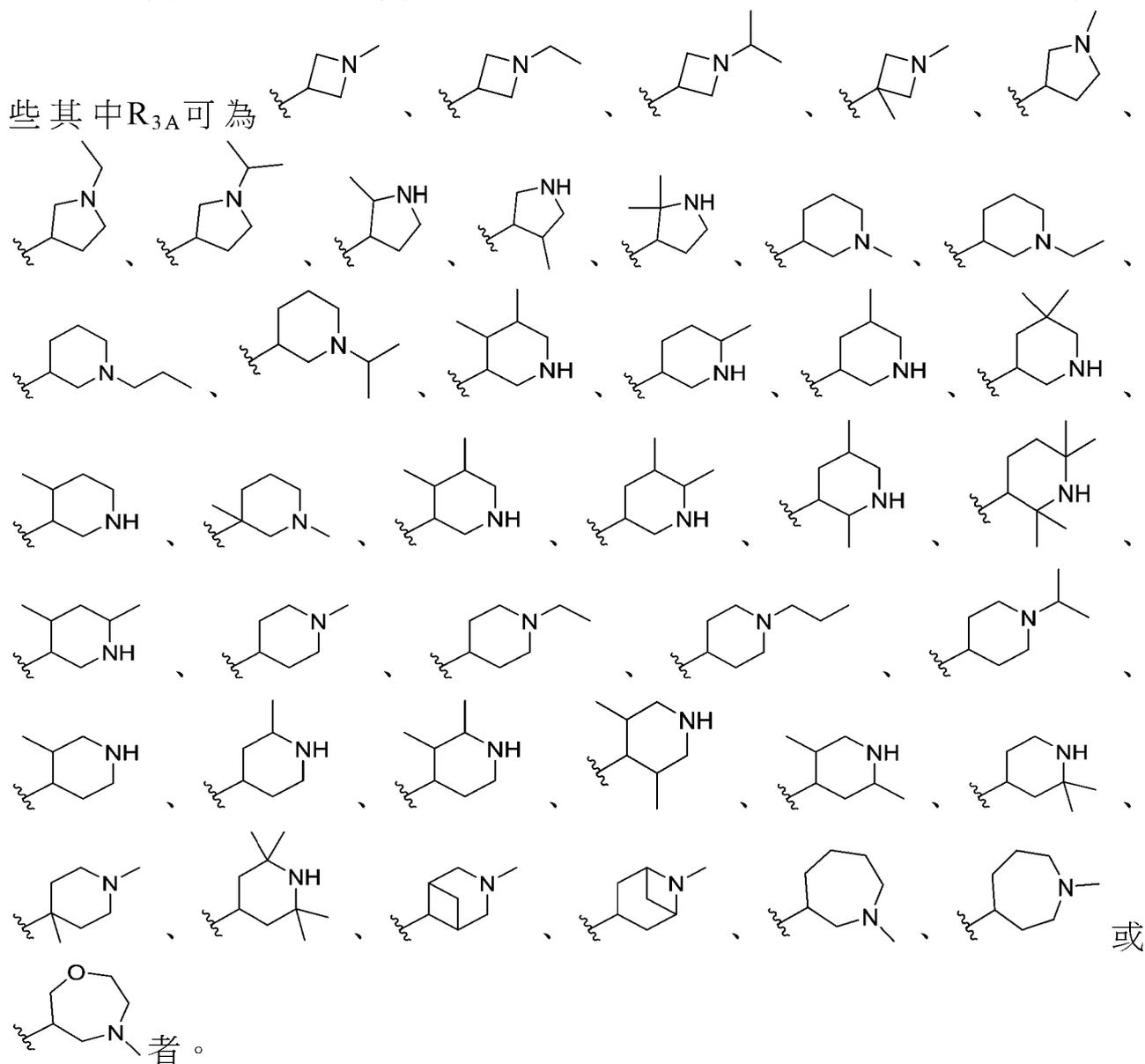


108. 在實施例108中，實施例102之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）。在實施例108的一些態樣中，雜環基為5至8員含氮雜環基。

109. 在實施例109中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一、二、三或四個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可各自獨立地為未經取代的烷基。在實施例109的一些態樣中，未經取代的烷基可為 $C_1$ - $C_6$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁

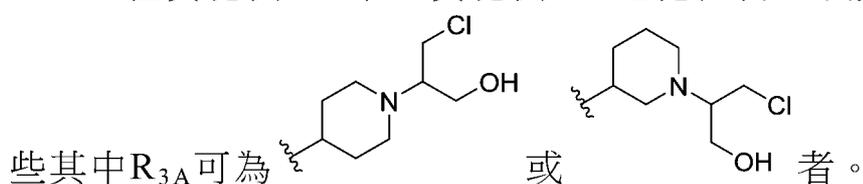
基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）或正己基（直鏈或支鏈）。

110. 在實施例110中，實施例109之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那



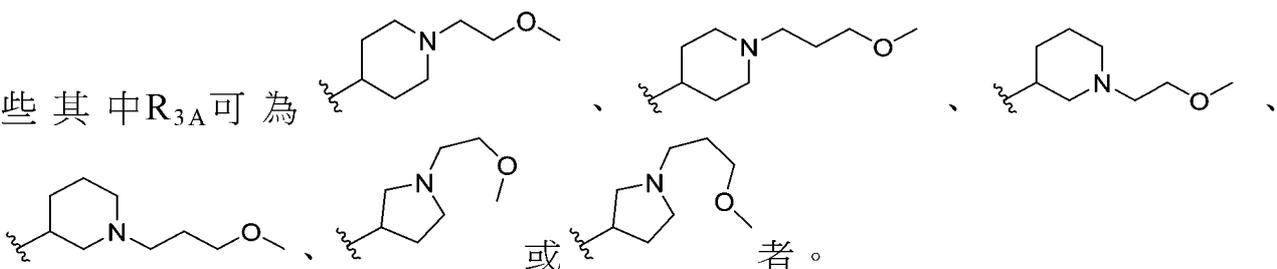
111. 在實施例111中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為獨立地經至少一個鹵素（諸如氯基或氟基）及至少一個羥基取代的烷基。

112. 在實施例112中，實施例111之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那



113. 在實施例113中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可各自獨立地為經烷氧基取代的烷基。在實施例116的一些態樣中，各 $R_E$ 可獨立地為 $\text{---(CH}_2\text{)}_s\text{---O---(CH}_2\text{)}_t\text{---CH}_3$ ；其中s可為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；且t可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在實施例116的一些態樣中，各 $R_E$ 可獨立地為 $\text{---(CH}_2\text{)}_s\text{---O---(CH}_2\text{)}_t\text{---CH}_3$ ；其中s可為1、2或3；且t可為0、1或2。在實施例116的一些態樣中，s可為1；且t可為0。在實施例113的一些態樣中，s可為2；且t可為0。在實施例113的一些態樣中，s可為3；且t可為0。在實施例113的一些態樣中，s可為1；且t可為1。在實施例113的一些態樣中，s可為2；且t可為1。在實施例113的一些態樣中，s可為3；且t可為1。在實施例113的一些態樣中，s可為1；且t可為2。在實施例113的一些態樣中，s可為2；且t可為2。在實施例113的一些態樣中，s可為3；且t可為2。

114. 在實施例114中，實施例113之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為



者。

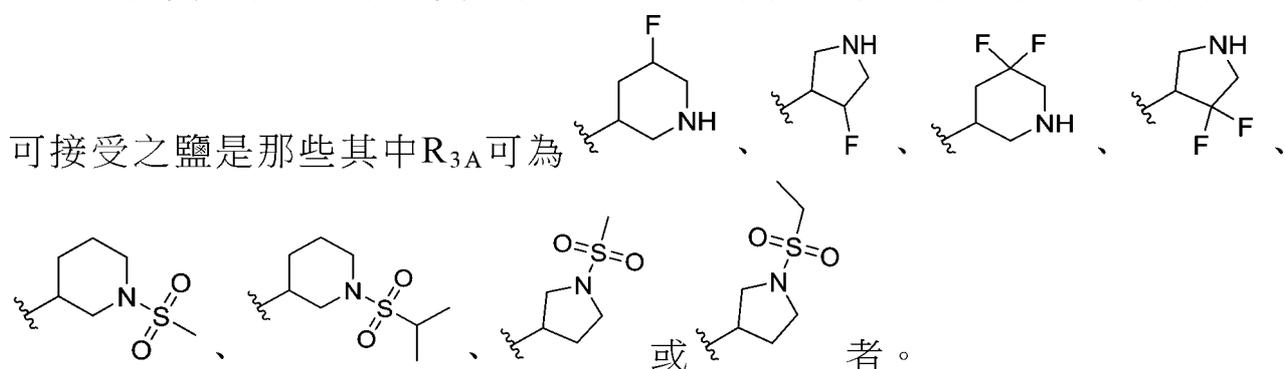
115. 在實施例115中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 基團取代的雜環基者，該 $R_E$ 可各自獨立地為鹵素（例如氟基或氯基）或烷基磺醯基。

116. 在實施例116中，實施例108或115中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一或二個可獨立地為鹵素的 $R_E$ 基團取代的雜環基者。在實施例116的一些態樣中， $R_{3A}$ 可經一個 $R_E$ 取代。在實施

例116的其他態樣中， $R_{3A}$ 可經二個 $R_E$ 基團取代。在實施例116的一些態樣中，各 $R_E$ 可為氟基。在實施例116的一些態樣中，各 $R_E$ 可為氯基。

117. 在實施例117中，實施例108或115中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基，例如甲基磺醯基、乙基磺醯基、或異丙基磺醯基。

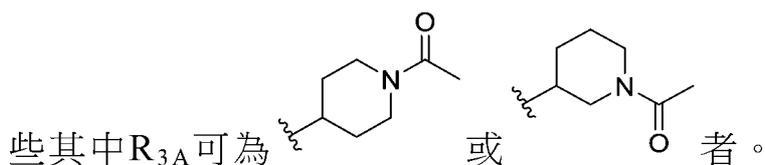
118. 在實施例118中，實施例108或115中任一項之化合物、或其醫藥上



119. 在實施例119中，實施例102之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為烷基羰基（可選地經經基或苄氧基取代）。在實施例119的一些態樣中，雜環基為5至8員含氮雜環基。

120. 在實施例120中，實施例119之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_D$ 取代的雜環基者，該 $R_D$ 可為未經取代的烷基羰基。

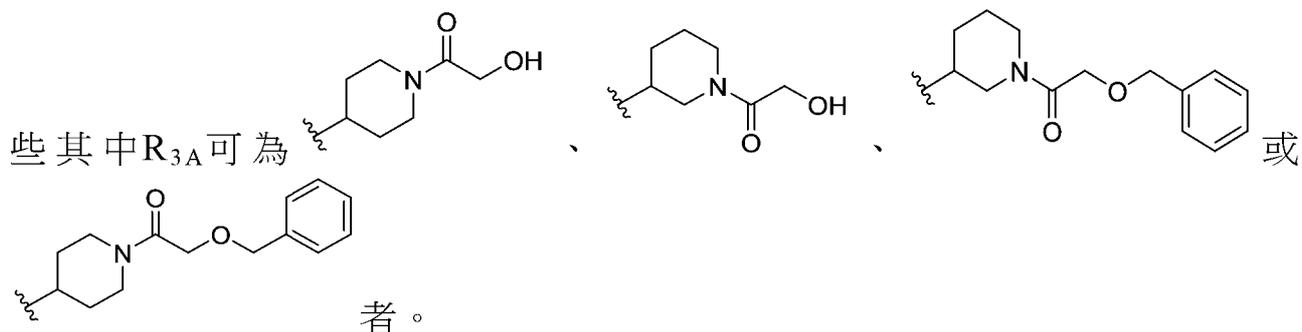
121. 在實施例121中，實施例120之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



122. 在實施例122中，實施例119之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為經經基或

苄氧基取代的烷基羰基。

123. 在實施例123中，實施例122之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些



124. 在實施例124中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、氰基及烷基的 $R_F$ 取代）。

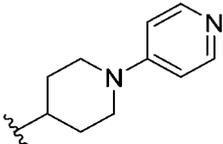
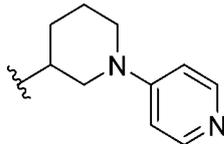
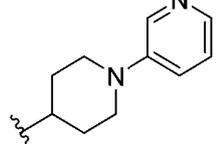
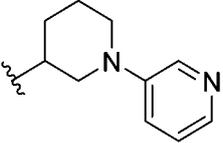
125. 在實施例125中，實施例124之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為未經取代的雜芳基。

126. 在實施例126中，實施例125之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為未經取代的雜芳基。在實施例126的一些態樣中，雜芳基可為5員雜芳基、6員雜芳基或10員雜芳基。在實施例126的一些態樣中，雜芳基可為單環5或6員雜芳基。在實施例126的一些態樣中，雜芳基可為含氮5或6員單環雜芳基。在實施例126的一些態樣中，雜芳基可為含氮及氧的5或6員雜芳基。在實施例126的一些態樣中，雜芳基可為例如吡咯、吡啶、咪唑、1,2,4-三唑、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、1,2,5-噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、1,2,4-三嗪或1,3,5-三嗪。在實施例126的一些態樣中，雜環基為5至8員含氮雜環基。

127. 在實施例127中，實施例125至126之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚

烷基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、吡啶基、吡環庚烷基或1,4-吡啶環庚烷基，且 $R_E$ 可為吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吲哚基、異吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并喹啉基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三唑基或四唑基者。

128. 在實施例128中，實施例125至127之化合物、或其醫藥上可接受之

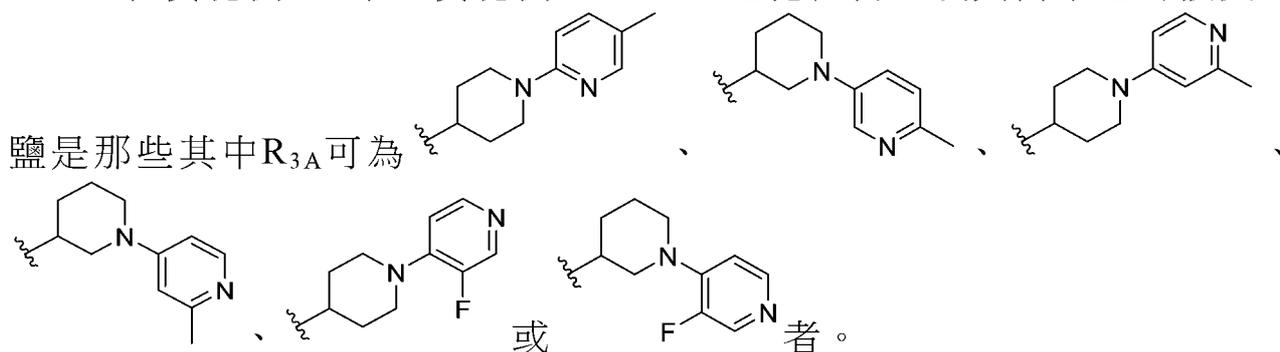
鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為 、、 或  者。

129. 在實施例129中，實施例124之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為經一或多個獨立地選自鹵素（諸如氟基或氯基）、烷基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷基）及氰基的 $R_F$ 取代的雜芳基。在實施例132的一些態樣中， $R_F$ 的 $C_1$ - $C_6$ 烷基可為甲基、乙基、正丙基或異丙基。

130. 在實施例130中，實施例124之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為經一或二個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_F$ 取代的雜芳基。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可為5員雜芳基、6員雜芳基或10員雜芳基。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可為單環5或6員雜芳基。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可為含氮5或6員單環雜芳基。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可為含氮及氧的5或6員雜芳基。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可為例如吡咯、吡啶、咪唑、1,2,4-三唑、呋喃、噻吩、喹啉、異喹啉、噻唑、異噻唑、1,2,5-吡啶二唑、1,2,3-吡啶二唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、嗒嗪、嘧啶、吡嗪、

1,2,4-三吡啶或1,3,5-三吡啶。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可經一或二個鹵素例如氟基或氯基取代。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可經一或二個烷基（例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基及三級丁基）取代。在實施例130的一些態樣中，雜芳基可經一個鹵素及一個C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基（諸如該些在本文中描述者）取代。

131. 在實施例131中，實施例129至130之化合物、或其醫藥上可接受之



132. 在實施例132中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為雜環基者（可選地經一或多個R<sub>E</sub>取代，該R<sub>E</sub>可為雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>G</sub>取代））。

133. 在實施例133中，實施例132之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為獨立地經一或多個R<sub>E</sub>取代的雜環基者，該R<sub>E</sub>可為未經取代的雜芳烷基。

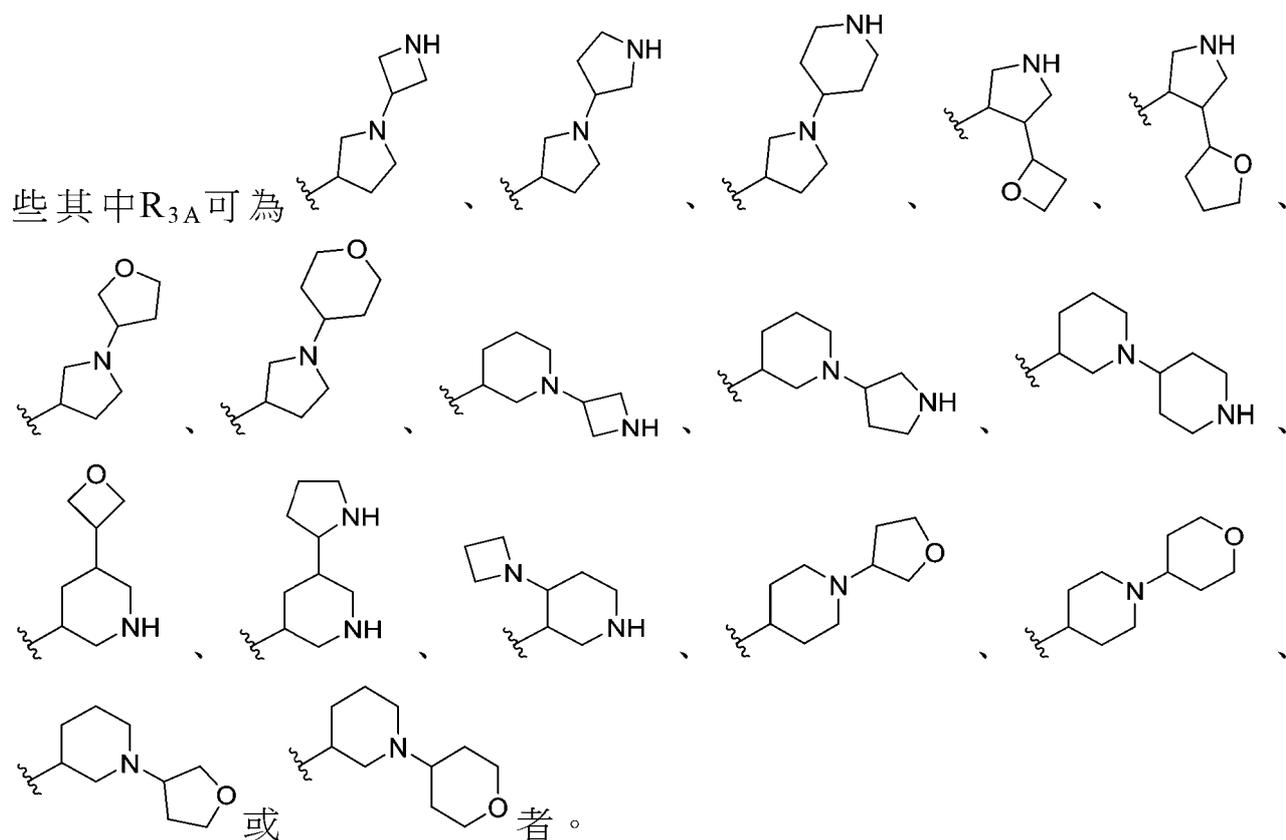
134. 在實施例134中，實施例132之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為經一個R<sub>E</sub>取代的雜環基者，該R<sub>E</sub>可為經一或二個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>G</sub>取代的雜芳烷基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為5員雜芳基、6員雜芳基或10員雜芳基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為單環雜芳基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳氧基中的雜芳基可為5或6員雜芳基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為含氮5或6員

雜芳基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為含氮及氧的5或6員雜芳基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳烷基中的雜芳基可為例如吡咯、吡啶、咪唑、1,2,4-三唑、呋喃、噻吩、呋唑、異呋唑、噻唑、異噻唑、1,2,5-呋二唑、1,2,3-呋二唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、1,2,4-三吡或1,3,5-三吡。在實施例137的一些態樣中，在雜芳烷基中的伸烷基可為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基。在實施例134的一些態樣中，在雜芳烷基中的伸烷基可為亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)。

135. 在實施例135中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為獨立地經一或多個R<sub>E</sub>取代的雜環基者，該R<sub>E</sub>可為雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的R<sub>H</sub>取代）。在實施例135的一些態樣中，R<sub>3A</sub>及R<sub>E</sub>各自獨立地為4至8員含氮雜環基。

136. 在實施例136中，實施例135之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中R<sub>3A</sub>可為經一個R<sub>E</sub>取代的雜環基者，該R<sub>E</sub>可為未經取代的雜環基。在實施例136的一些態樣中，未經取代的雜環基可為5員雜環基、6員雜環基、7員雜環基或8員雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為單環雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為5或6員單環雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為雙環雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為7或8員雙環雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為含氮雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為含氮及氧雜環基。在實施例136的一些態樣中，雜環基可為例如吡咯啶基、哌啶基、N-咪啉基、哌嗪基、咪唑啉基、吡啶啉、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、六氮-1H-吡啶或8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷。1,3,5-三吡。

137. 在實施例137中，實施例136之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那

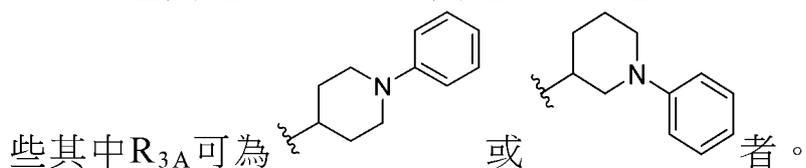


138. 在實施例138中，實施例135之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為經一或多個獨立地選自烷基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷基）、氰基及羥基的 $R_H$ 取代的雜環基。在實施例138的一些態樣中， $R_E$ 的 $C_1$ - $C_6$ 烷基可為甲基、乙基、正丙基或異丙基。

139. 在實施例139中，實施例108之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例139的一些態樣中，芳基可為 $C_6$ 或 $C_{10}$ 芳基，諸如苯基或萘基。

140. 在實施例140中，實施例139之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為未經取代的芳基。在實施例140的一些態樣中， $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 可為未經取代的苯基。

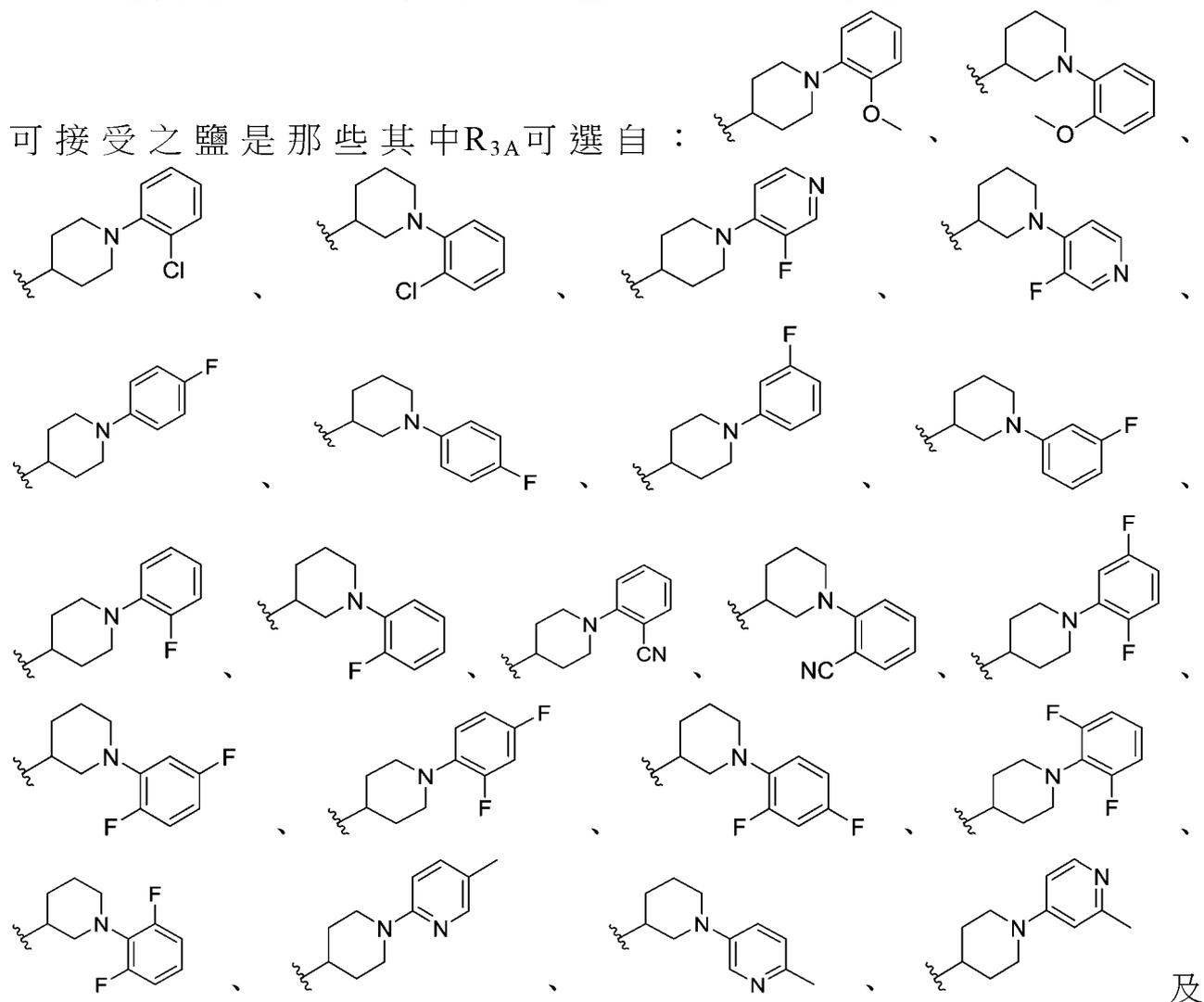
141. 在實施例141中，實施例140之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些

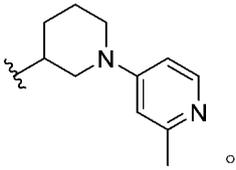


142. 在實施例142中，實施例139之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代的芳基。

143. 在實施例143中，實施例142之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一個 $R_E$ 取代的雜環基者，該 $R_E$ 可為經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基及氰基的 $R_I$ 取代的芳基。

144. 在實施例144中，實施例142至143中任一項之化合物、或其醫藥上



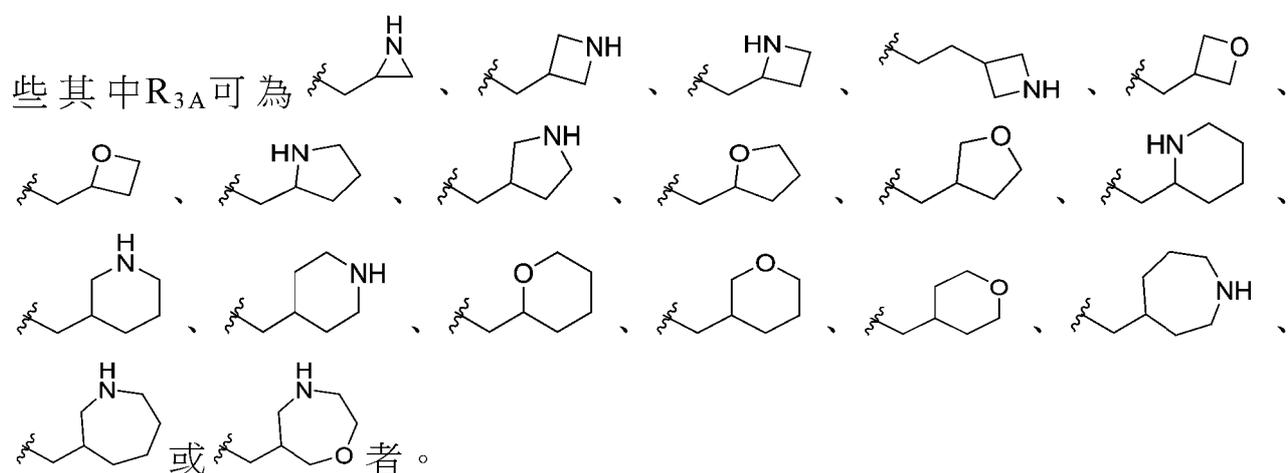


145. 在實施例145中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為可選地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環烷基，該 $R_E$ 獨立地選自羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可為5至8員單環雜環基。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可為6至10員雙環雜環基。在實施例145的一些態樣中，雜環基可含有1、2或3個可為氧、氮或硫的雜原子。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可為含氮雜環基。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可為含氧雜環基。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可含有氧及氮。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可為含有一個氮原子的5至8員單環雜環基。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的伸烷基可為 $C_1$ - $C_6$ 伸烷基，例如 $-(CH_2)_{1-6}-$ 。在實施例145的一些態樣中，雜環烷基的伸烷基可為亞甲基 $(-CH_2-)$ 。在實施例145的一些態樣中，當雜環烷基含有一或多個在環中的 $-NH-$ 基團時，一或多個 $R_E$ 可鍵結至氮原子（置換氫），或雜環烷基的烷基可鍵結至雜環基的氮原子（置換氫）。在實施例145的一些態樣中， $R_{3A}$ 可為可選地經一或多個

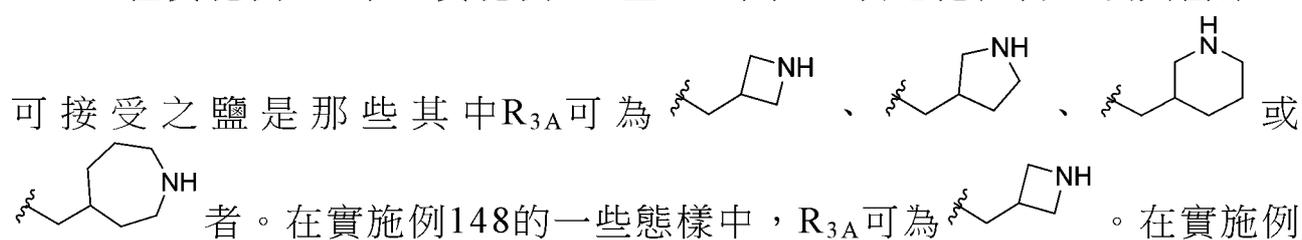
$R_E$ 取代雜環烷基上的一或多個NH基團的雜環烷基，其中該一或多個 $R_E$ 獨立地選自羧烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例145的其他態樣中， $R_{3A}$ 可為可選地經一或多個 $R_E$ 取代雜環基上的一或多個碳原子的雜環基，其中該一或多個 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基、羧烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

146. 在實施例146中，實施例145之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為未經取代的雜環烷基者。在實施例146的一些態樣中，雜環烷基的雜環基可為含有一或二個可為氮或氧的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例146的一些態樣中，雜環烷基的伸烷基可為亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)。

147. 在實施例147中，實施例146之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那

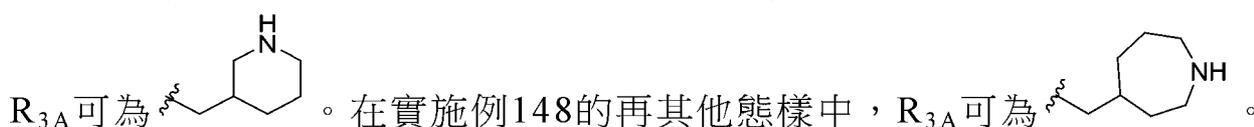


148. 在實施例148中，實施例145至147中任一項之化合物、或其醫藥上



148的其他態樣中， $R_{3A}$ 可為

。在實施例148的再其他態樣中，



149. 在實施例149中，實施例145至147中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為吡啶基甲基、吡咯啉基甲基、哌啶基甲基、吡環庚烷基甲基或1,4-吡啶環庚烷基甲基者。

150. 在實施例150中，實施例145之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環烷基者，該 $R_E$ 獨立地選自烷氧基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基）、羥烷基（例如，羥甲基、羥乙基或羥丙基）、氰基烷基（例如，氰基甲基、氰基乙基或氰基丙基）、芳烷基（例如，苄基）、烷氧羰基（例如， $C_1$ - $C_6$ 烷氧羰基）、胺基羰基（例如， $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）或雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰

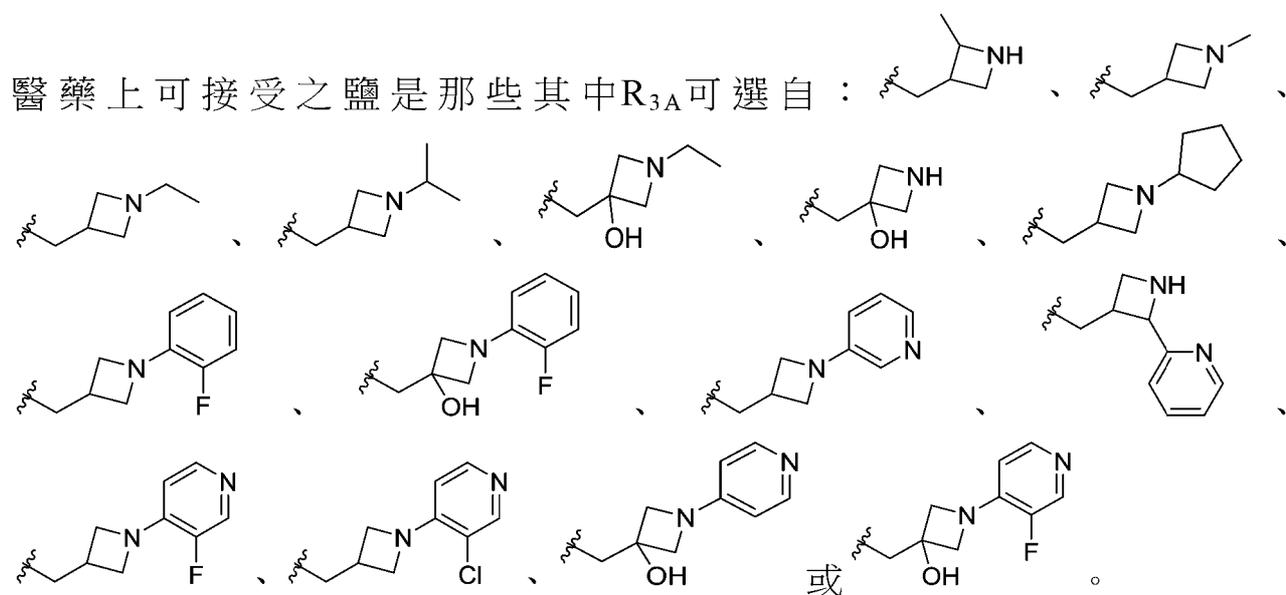
基及羥基的 $R_H$ 取代)。在實施例150的一些態樣中，環烷基可為單環 $C_3$ - $C_8$ 環烷基。在實施例150的一些態樣中，環烷基可為雙環 $C_6$ - $C_{10}$ 環烷基。

151. 在實施例151中，實施例150之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為經一個 $R_E$ 取代的雜環烷基者，該 $R_E$ 可選自羥烷基、烷氧基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如， $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）或雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）。

152. 在實施例152中，實施例145之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環烷基者，該 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基諸如甲氧基或乙氧基）、烷基（例如 $C_1$ - $C_6$ 烷基諸如甲基、乙基、正丙基或異丙基）、環烷基（例如單環 $C_3$ - $C_8$ 環烷基）、烷基磺醯基、雜芳基（例如，單環5或6-員含氮雜芳基）（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

153. 在實施例153中，實施例145或152中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 取代的雜環烷基者，該 $R_E$ 獨立地選自羥基、烷氧基、烷基、環烷基（例如 $C_3$ - $C_8$ 環烷基）、雜芳基（例如，5或6員含氮雜芳基）（可選地經一或二個獨立地選自鹵素的 $R_F$ 取代）及芳基（例如 $C_6$ 芳基）（可選地經一或多個獨立地選自鹵素的 $R_I$ 取代）。

154. 在實施例154中，實施例145或152至153中任一項之化合物、或其

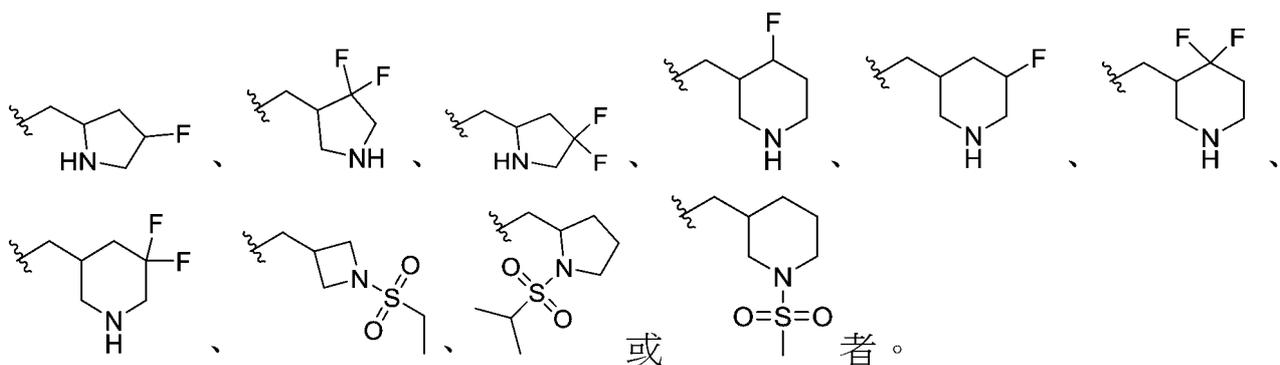


155. 在實施例155中，實施例145或152中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 基團取代的雜環烷基者，該 $R_E$ 可獨立地為鹵素（例如氟基或氯基）或烷基磺醯基。

156. 在實施例156中，實施例152或155中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個可獨立地為鹵素的 $R_E$ 基團取代的雜環烷基者。在實施例156的一些態樣中， $R_{3A}$ 可經一個 $R_E$ 取代。在實施例156的其他態樣中， $R_{3A}$ 可經二個 $R_E$ 基團取代。在實施例156的一些態樣中，各 $R_E$ 可為氟基。在實施例156的一些態樣中，各 $R_E$ 可為氯基。

157. 在實施例157中，實施例152或155中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為獨立地經一或二個 $R_E$ 取代的雜環烷基者，該 $R_E$ 可獨立地為烷基磺醯基，例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基、或異丙基磺醯基。

158. 在實施例158中，實施例152或155中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為



159. 在實施例159中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為烷基（可選地經烷基胺基取代）例如 $C_1$ - $C_8$ 烷基（可選地經烷基胺基取代）者。在實施例159的一些態樣中，烷基可為 $C_1$ - $C_8$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、己基（直鏈或支鏈）、庚基（直鏈或支鏈）或辛基（直鏈或支鏈）。

160. 在實施例160中，實施例159之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為甲基或異丙基者。

161. 在實施例161中，實施例159之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為乙基、正丙基、或正丁基者；各自可經烷基胺基取代。

162. 在實施例162中，實施例159或161中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為

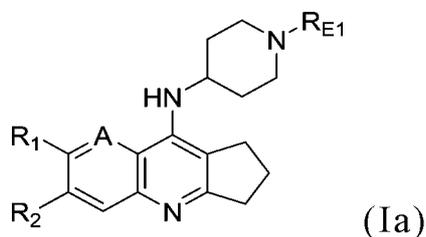
或 者。

163. 在實施例163中，實施例159至162中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{3B}$ 可為氫者。在實施例163的一些態樣中， $R_{3B}$ 可為氫且 $R_{3A}$ 不是氫。

164. 在實施例164中，實施例1至84中任一項之化合物、或其醫藥上可接

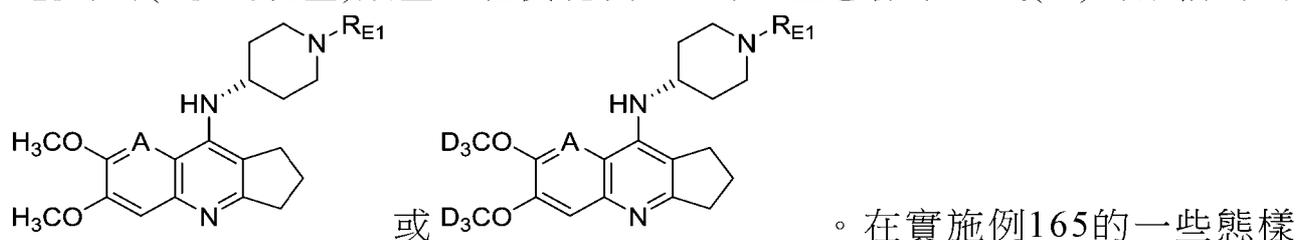
受之鹽是那些其中 $R_{3A}$ 可為氫者。

165. 在實施例165中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ia)者、或其醫藥上可接受之鹽，



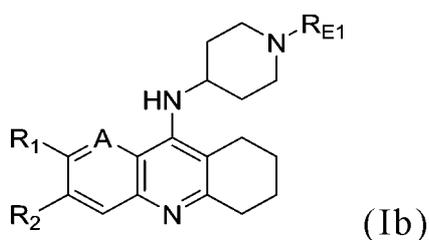
其中：A可為CH或N； $R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且 $R_{E1}$ 可選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為氫。在實施例165的一些態樣中，前述烷基（包括 $R_{E1}$ ）可為未經取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_3$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基及異丙基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例165的一些態樣中，前述烷氧基可為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基或乙氧基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基、羥乙基及2-羥丙基。在實施例165的一些態樣

中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 氟基烷基諸如該些在本文中描述者且包括氟基甲基、氟基乙基及2-氟基丙基。在實施例165的一些態樣中，前述鹵素可為氟基或氯基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_8$ 單環環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例165的一些態樣中，前述烷基磺醯基（包括 $R_{E1}$ ）可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基。(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)磺醯基之實例包括但不限於甲基磺醯基、乙基磺醯基及異丙基磺醯基。在實施例165的一些態樣中，前述芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為 $C_6$ 芳基諸如苯基。在實施例165的一些態樣中，前述雜芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子、二個氮原子、或一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5或6員雜芳基。在實施例165的一些態樣中，前述雜環基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為含有一或多個選自氮、氧及硫的雜原子的4至6員單環雜環基。在實施例165的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)羰基。在實施例165的一些態樣中，式(Ia)的結構可為



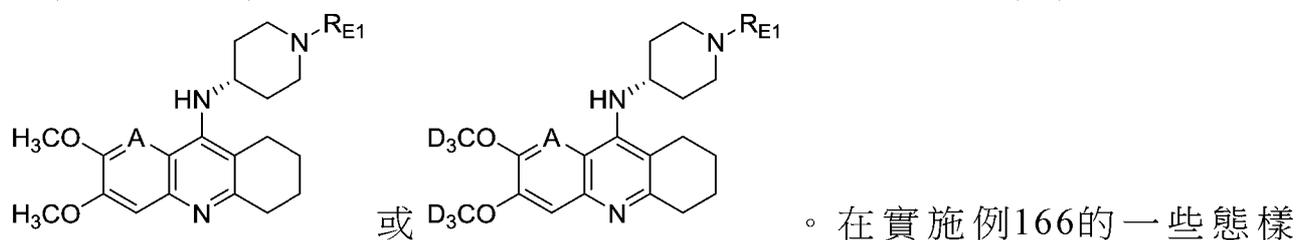
。在實施例165的一些態樣中，A可為CH。在實施例165的其他態樣中，A可為N。

166. 在實施例166中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ib)者、或其醫藥上可接受之鹽，



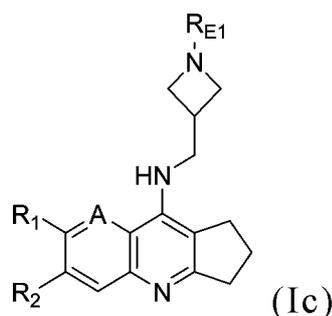
其中：A可為CH或N； $R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且 $R_{E1}$ 可選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為氫。在實施例166的一些態樣中，前述烷基（包括 $R_{E1}$ ）可為未經取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_3$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基及異丙基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例166的一些態樣中，前述烷氧基可為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基及乙氧基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基、羥乙基及2-羥丙基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 氰基烷基諸如該些在本文中描述者且包括氰基甲基、氰基乙基及2-氰基丙基。在實施例166的一些態樣中，前述鹵素可為氟基或氯基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_8$ 單環環烷基諸如環丙基、

環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例166的一些態樣中，前述烷基磺醯基（包括 $R_{E1}$ ）可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基。( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基之實例包括但不限於甲基磺醯基、乙基磺醯基及異丙基磺醯基。在實施例166的一些態樣中，前述芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為 $C_6$ 芳基諸如苯基。在實施例166的一些態樣中，前述雜芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子、二個氮原子、或一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5或6員雜芳基。在實施例166的一些態樣中，前述雜環基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為含有一或多個選自氮、氧及硫的雜原子的4至6員單環雜環基。在實施例166的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)羰基。在實施例166的一些態樣中，式(Ib)的結構可為



中，A可為CH。在實施例166的其他態樣中，A可為N。

167. 在實施例167中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ic)者、或其醫藥上可接受之鹽，

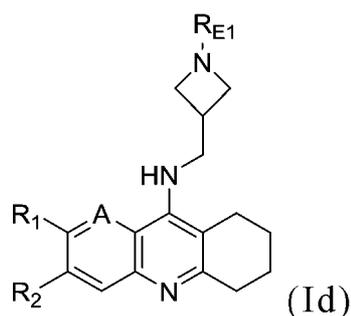


其中：A可為CH或N； $R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且 $R_{E1}$

可選自羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為氫。在實施例167的一些態樣中，前述烷基（包括 $R_{E1}$ ）可為未經取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_3$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基及異丙基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例167的一些態樣中，前述烷氧基可為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基及乙氧基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基、羥乙基及2-羥丙基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 氰基烷基諸如該些在本文中描述者且包括氰基甲基、氰基乙基及2-氰基丙基。在實施例167的一些態樣中，前述鹵素可為氟基或氯基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_8$ 單環環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在實施例167的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例167的一些態樣中，前述烷基磺醯基（包括 $R_{E1}$ ）可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基。 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基之實例包括但不限於甲基磺醯基、乙基磺醯基及異丙基磺醯基。在實施例167的一些態樣中，前述芳基（包括 $R_{E1}$ ）

可為C<sub>6</sub>芳基諸如苯基。在實施例167的一些態樣中，前述雜芳基（包括R<sub>E1</sub>）可為含有一個氮原子、二個氮原子、或一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5或6員雜芳基。在實施例167的一些態樣中，前述雜環基（包括R<sub>E1</sub>）可為含有一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例167的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為含有一或多個選自氮、氧及硫的雜原子的4至6員單環雜環基。在實施例167的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)羰基。在實施例167的一些態樣中，A可為CH。在實施例167的其他態樣中，A可為N。

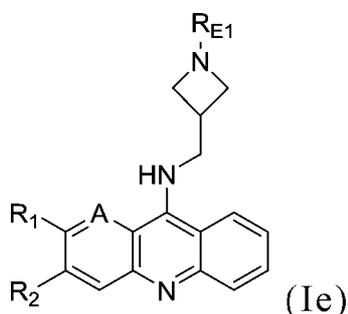
168. 在實施例168中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Id)者、或其醫藥上可接受之鹽，



其中：A可為CH或N；R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係獨立地選自-OCH<sub>3</sub>及-OCD<sub>3</sub>；且R<sub>E1</sub>可選自羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如-(C=O)NH<sub>2</sub>或-(C=O)N(Me)<sub>2</sub>）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>F</sub>取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>G</sub>取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的R<sub>H</sub>取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的R<sub>I</sub>取代）。在實施例168的

一些態樣中， $R_{E1}$ 可為氫。在實施例168的一些態樣中，前述烷基（包括 $R_{E1}$ ）可為未經取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1-C_3$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基及異丙基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $C_1-C_6$ 烷基。在實施例168的一些態樣中，前述烷氧基可為 $C_1-C_6$ 烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基或乙氧基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1-C_3$ 烷氧基取代的 $C_1-C_3$ 烷基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1-C_6$ 羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基、羥乙基及2-羥丙基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1-C_6$ 氰基烷基諸如該些在本文中描述者且包括氰基甲基、氰基乙基及2-氰基丙基。在實施例168的一些態樣中，前述鹵素可為氟基或氯基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3-C_8$ 單環環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3-C_6$ 單環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例168的一些態樣中，前述烷基磺醯基（包括 $R_{E1}$ ）可為( $C_1-C_6$ 烷基)磺醯基。(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)磺醯基之實例包括但不限於甲基磺醯基、乙基磺醯基及異丙基磺醯基。在實施例168的一些態樣中，前述芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為 $C_6$ 芳基諸如苯基。在實施例168的一些態樣中，前述雜芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子、二個氮原子、或一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5或6員雜芳基。在實施例168的一些態樣中，前述雜環基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為含有一或多個選自氮、氧及硫的雜原子的4至6員單環雜環基。在實施例168的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為( $C_1-C_6$ 烷基)羰基。在實施例168的一些態樣中，A可為CH。在實施例168的其他態樣中，A可為N。

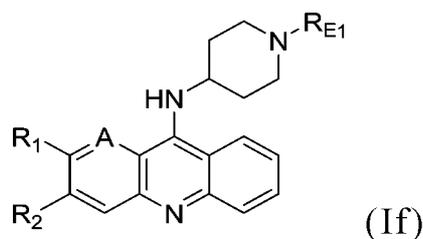
169. 在實施例169中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ie)者、或其醫藥上可接受之鹽，



其中：A可為CH或N；R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係獨立地選自-OCH<sub>3</sub>及-OCD<sub>3</sub>；且R<sub>E1</sub>可選自羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如-(C=O)NH<sub>2</sub>或-(C=O)N(Me)<sub>2</sub>）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>F</sub>取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>G</sub>取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的R<sub>H</sub>取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的R<sub>I</sub>取代）。在實施例169的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為氫。在實施例169的一些態樣中，前述烷基（包括R<sub>E1</sub>）可為未經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在實施例169的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，諸如甲基、乙基、正丙基及異丙基。在實施例169的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在實施例169的一些態樣中，前述烷氧基可為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基及乙氧基。在實施例169的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在實施例169的一些態樣中，R<sub>E1</sub>可為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基、羥乙基及2-羥丙基。在實施例169的一些態樣中，

$R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 氰基烷基諸如該些在本文中描述者且包括氰基甲基、氰基乙基及2-氰基丙基。在實施例169的一些態樣中，前述鹵素可為氟基或氯基。在實施例169的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_8$ 單環環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在實施例169的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例169的一些態樣中，前述烷基磺醯基（包括 $R_{E1}$ ）可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基。( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基之實例包括但不限於甲基磺醯基、乙基磺醯基及異丙基磺醯基。在實施例169的一些態樣中，前述芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為 $C_6$ 芳基諸如苯基。在實施例169的一些態樣中，前述雜芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子、二個氮原子、或一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5或6員雜芳基。在實施例169的一些態樣中，前述雜環基（包括 $R_{E1}$ ）可為含有一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例169的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為含有一或多個選自氮、氧及硫的雜原子的4至6員單環雜環基。在實施例169的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)羰基。在實施例169的一些態樣中，A可為CH。在實施例169的其他態樣中，A可為N。

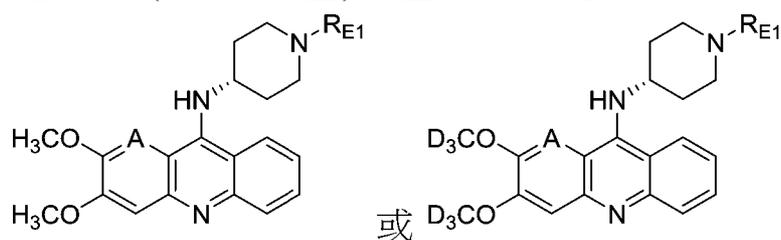
170. 在實施例170中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(If)者、或其醫藥上可接受之鹽，



其中：A可為CH或N； $R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且 $R_{E1}$ 可選自羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基

羰基（例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為氫。在實施例170的一些態樣中，前述烷基（包括 $R_{E1}$ ）可為未經取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_3$ 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基及異丙基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在實施例170的一些態樣中，前述烷氧基可為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基諸如該些在本文中描述者且包括甲氧基及乙氧基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為經 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基諸如該些在本文中描述者且包括羥甲基、羥乙基及2-羥丙基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_1$ - $C_6$ 氰基烷基諸如該些在本文中描述者且包括氰基甲基、氰基乙基或2-氰基丙基。在實施例170的一些態樣中，前述鹵素可為氟基或氯基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_8$ 單環環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為 $C_3$ - $C_6$ 單環環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在實施例170的一些態樣中，前述烷基磺醯基（包括 $R_{E1}$ ）可為( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基。 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基之實例包括但不限於甲基磺醯基、乙基磺醯基及異丙基磺醯基。在實施例170的一些態樣中，前述芳基（包括 $R_{E1}$ ）可為 $C_6$ 芳基諸如苯基。在實施例170的一些態樣中，前述雜芳基

(包括 $R_{E1}$ )可為含有一個氮原子、二個氮原子、或一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5或6員雜芳基。在實施例170的一些態樣中，前述雜環基(包括 $R_{E1}$ )可為含有一個氮原子及一個選自氧及硫的雜原子的5至8員單環雜環基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為含有一或多個選自氮、氧及硫的雜原子的4至6員單環雜環基。在實施例170的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)羰基。在實施例170的一些態樣中，式(If)的結構可為



。在實施例170的一些態樣

中，A可為CH。在實施例170的其他態樣中，A可為N。

171. 在實施例171中，實施例165至170中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{E1}$ 可選自未經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基及經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基者。在實施例171的一些態樣中， $R_{E1}$ 可為甲基、乙基或正丙基。在實施例171的其他態樣中， $R_{E1}$ 可為甲基、乙基或正丙基；其各自經甲氧基或乙氧基取代。

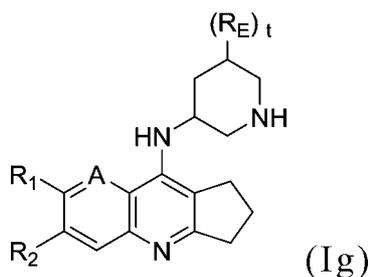
172. 在實施例172中，實施例165至170中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{E1}$ 可選自未經取代的環丙基、未經取代的環丁基、未經取代的環戊基、未經取代的環己基及未經取代的苯基者。

173. 在實施例173中，實施例165至170中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{E1}$ 可選自未經取代的4員雜環基、未經取代的5員雜環基及未經取代的6員雜環基者。

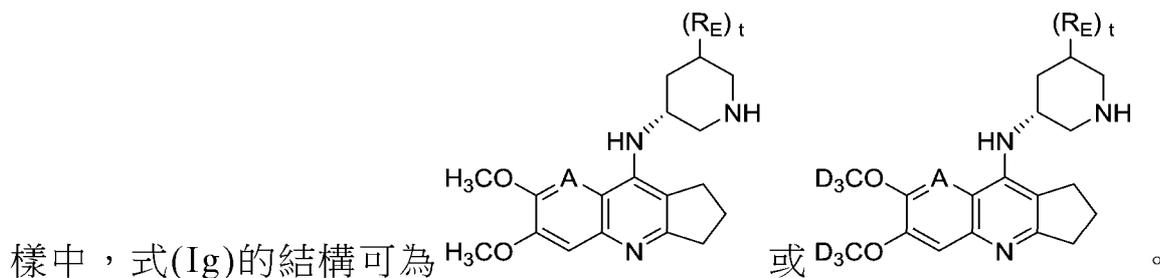
174. 在實施例174中，實施例165至170中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{E1}$ 可選自未經取代的5員雜芳基及未經取代的6員雜芳基者。

175. 在實施例175中，實施例165至170中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些其中 $R_{E1}$ 可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基或苯基者；其各自為未經取代。

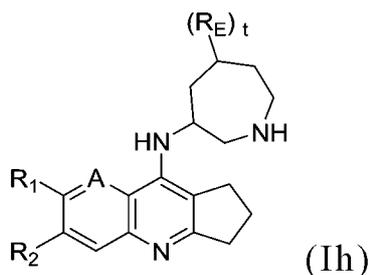
176. 在實施例176中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ig)者、或其醫藥上可接受之鹽，



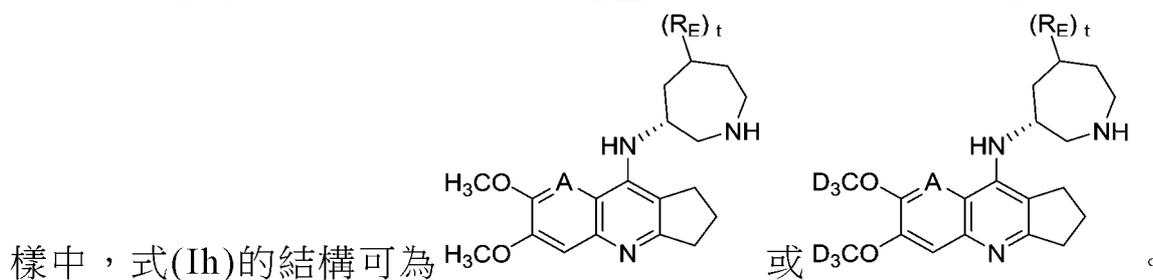
其中A可為CH或N； $R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且各 $R_E$ 可獨立地選自鹵素（諸如氟基或氯基）、烷基（包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基）及烷氧基（包括 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基）；且t可為0、1或2。在實施例176的一些態樣中，A可為CH。在實施例176的其他態樣中，A可為N。在實施例176的一些態樣中，各 $R_E$ 可為鹵素。在實施例176的一些態樣中，各 $R_E$ 可獨立地選自氟基、氯基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基及 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在實施例176的一些態樣中，t可為0。在實施例176的其他態樣中，t可為1。在實施例176的再其他態樣中，t可為2。在實施例176的一些態樣中，當t為2時， $R_E$ 基團可為相同。在實施例176的其他態樣中，當t為2時， $R_E$ 基團可為不同。在實施例176的一些態



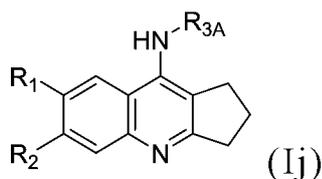
177. 在實施例177中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ih)者、或其醫藥上可接受之鹽，



其中A可為CH或N； $R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且各 $R_E$ 可獨立地選自鹵素（諸如氟基或氯基）、烷基（包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基）及烷氧基（包括 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基）；且t可為0、1或2。在實施例177的一些態樣中，A可為CH。在實施例177的一些態樣中，A可為N。在實施例177的一些態樣中，各 $R_E$ 可為鹵素。在實施例177的一些態樣中，各 $R_E$ 可獨立地選自氟基、氯基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基及 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在實施例177的一些態樣中，t可為0。在實施例177的其他態樣中，t可為1。在實施例177的再其他態樣中，t可為2。在實施例177的一些態樣中，當t為2時， $R_E$ 基團可為相同。在實施例177的其他態樣中，當t為2時， $R_E$ 基團可為不同。在實施例177的一些態



178. 在實施例178中，實施例1的化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些具有結構式(Ij)者、或其醫藥上可接受之鹽，



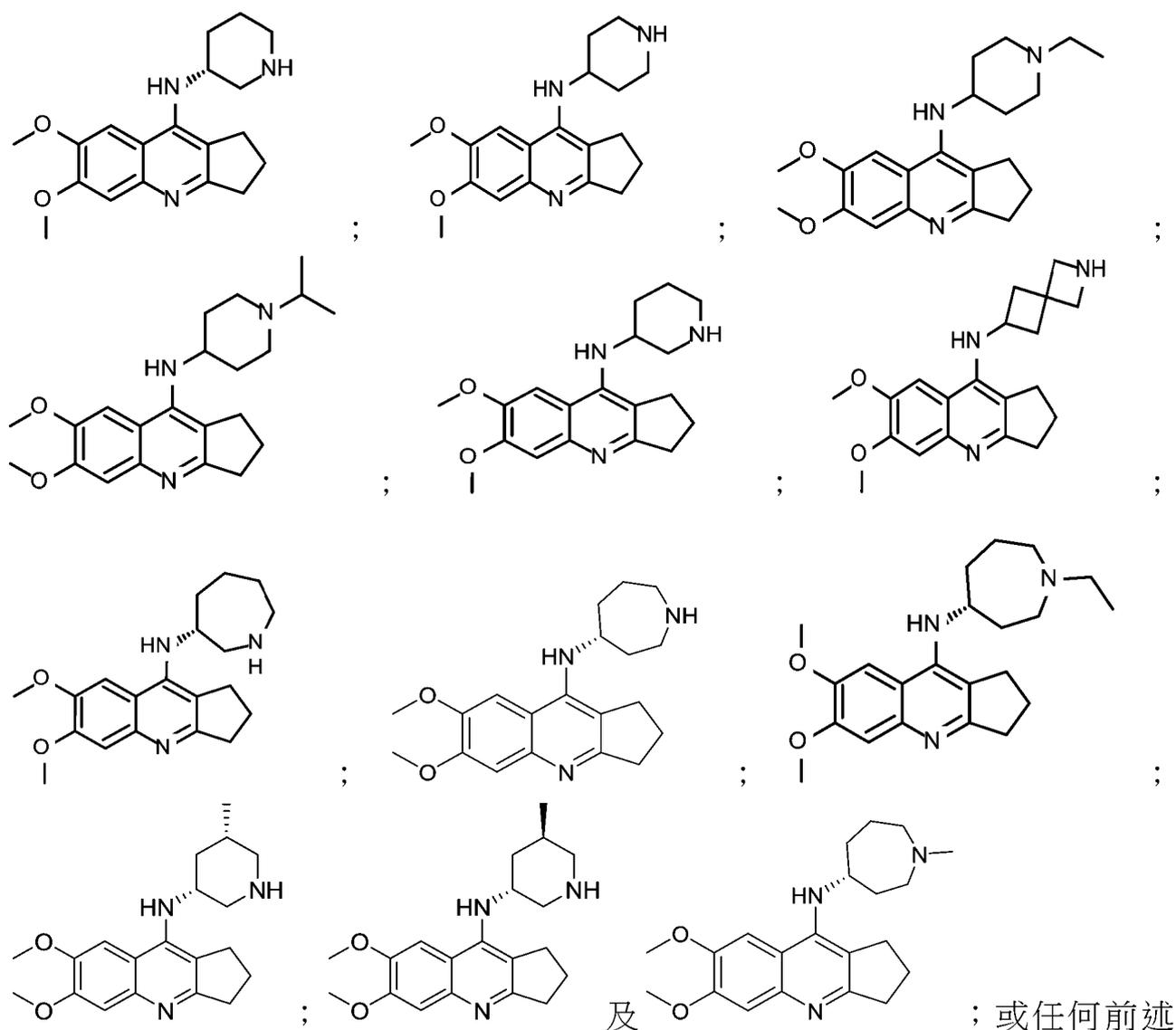
其中 $R_1$ 可為烷氧基（可選地經氘取代）； $R_2$ 可為烷氧基（可選地經氘取

代)；且 $R_{3A}$ 可為可選地經取代的含有1或2個氮的雜環基。在實施例178的一些態樣中， $R_1$ 可為未經取代的烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_1$ 可為未經取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_1$ 可為甲氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_1$ 可為氘化烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_1$ 可為氘化 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_1$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例178的一些態樣中， $R_2$ 可為未經取代的烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_2$ 可為未經取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_2$ 可為甲氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_2$ 可為氘化烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_2$ 可為氘化 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。在實施例178的一些態樣中， $R_2$ 可為 $-OCD_3$ 。在實施例178的一些態樣中， $R_{3A}$ 可為可選地經取代的含有1或2個氮的單環雜環基。在實施例178的一些態樣中， $R_{3A}$ 可為可選地經取代的含有1或2個氮的單環5至7員雜環基。在實施例178的一些態樣中， $R_{3A}$ 可為可選地經取代的含有1個氮的單環5至7員雜環基。在實施例178的一些態樣中， $R_{3A}$ 可選自未經取代的吡咯啉基、未經取代的哌啉基及未經取代的吡環庚烷基。在實施例178的一些態樣中， $R_{3A}$ 可選自經取代的吡咯啉基、經取代的哌啉基及經取代的吡環庚烷基。在實施例178的一些態樣中， $R_{3A}$ 可經一或多個下列獨立地選自 $C_1$ - $C_3$ 烷基（可選地經 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代）、 $C_{3-6}$ 環烷基、4至6員雜環基、苯基、5至6員雜芳基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基及( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基的基團取代。

179. 在實施例179中，實施例1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些表1所列之化合物者。

180. 在實施例180中，實施例1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽是那些表2所列之化合物者。

181. 在實施例181中，實施例1之化合物是那些選自下列的化合物：



者之醫藥上可接受之鹽。

182. 實施例182提供一種醫藥組成物，其包含如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

183. 實施例183提供一種抑制G9a的方法，該方法包含使含有G9a的細胞與治療有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制G9a的活性。

184. 在實施例184中，實施例183之細胞可為癌細胞。

185. 實施例185提供一種改善及/或治療血紅素病的方法，其包含向有此需要之對象投予治療有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其

醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

186. 在實施例186中，實施例185之血紅素病可為鎌狀細胞疾病或 $\beta$ -地中海貧血。

187. 實施例187提供一種改善及/或治療癌症的方法，其包含向有此需要之對象投予治療有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

188. 在實施例188中，實施例187之癌症可選自：結直腸癌；骨肉瘤癌；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；腎上腺皮質癌；卡波西氏肉瘤（軟組織肉瘤）；AIDS相關性淋巴瘤（淋巴瘤）；原發性CNS淋巴瘤；肛門癌；胃腸道類癌腫瘤；星狀細胞瘤；非典型類畸胎/類橫紋肌細胞瘤；皮膚的基底細胞癌；膽管癌；膀胱癌；骨癌（包括Ewing肉瘤及骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤）；腦瘤；乳癌；支氣管腫瘤；Burkitt淋巴瘤；心臟腫瘤；胚胎性腫瘤（腦癌）；生殖細胞腫瘤（腦癌）；原發性CNS淋巴瘤；子宮頸癌；膽管癌；脊索瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性腫瘤；顱咽管瘤（腦癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；乳腺管原位癌(DCIS)；子宮內膜癌（子宮癌）；室管膜瘤（腦癌）；食道癌；嗅神經母細胞瘤；Ewing肉瘤（骨癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；眼癌；眼內黑色素瘤；視網膜胚細胞瘤；輸乳管癌；骨的纖維性組織細胞瘤；膽囊癌；胃部（胃）胃腸道基質瘤(GIST)（軟組織肉瘤）；CNS生殖細胞腫瘤（腦癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；卵巢生殖細胞腫瘤；睪丸癌；妊娠滋養層疾病；髮樣細胞白血病；頭頸癌；肝細胞（肝）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；霍奇金氏淋巴瘤；下咽癌（頭頸癌）；眼內黑色素瘤；胰島細胞腫瘤；胰臟神經內分泌腫瘤；腎（腎細胞）癌；蘭格罕氏組織細

胞增生症；喉頭癌（頭頸癌）；白血病；唇及口腔癌（頭頸癌）；肺癌（非小細胞及小細胞）；淋巴瘤；雄性乳癌；黑色素瘤；Merkel細胞癌（皮膚癌）；間皮瘤；惡性間皮瘤；原發灶不明的轉移性頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；涉及NUT基因的中線道癌；口癌（頭頸癌）；多發性內分泌瘤症候群；多發性骨髓瘤/漿細胞瘤；蕈狀肉芽腫（淋巴瘤）；骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤；鼻腔及副鼻竇癌（頭頸癌）；鼻咽癌（頭頸癌）；鼻咽癌-神經胚細胞瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；口腔癌；唇及口腔癌及口咽癌（頭頸癌）；卵巢癌；胰癌；乳突瘤病；副神經節瘤；副鼻竇及鼻腔癌（頭頸癌）；副甲狀腺癌；陰莖癌；咽癌（頭頸癌）；嗜鉻細胞瘤；腦下垂體腫瘤；胸膜肺母細胞瘤；原發性CNS淋巴瘤；原發性腹膜癌；前列腺癌；直腸癌；橫紋肌肉瘤（軟組織肉瘤）；唾液腺癌（頭頸癌）；唾液腺腫瘤；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；子宮肉瘤；Sézary症候群（淋巴瘤）；小腸癌；鱗狀細胞癌；皮膚癌；轉移性原發灶不明的頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；喉癌（頭頸癌）；鼻咽癌；口咽癌；下咽癌；胸腺瘤及胸腺癌；甲狀腺癌；尿道癌；陰道癌；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；外陰癌；骨髓發育不良症候群(MDS)；及Wilms腫瘤。

189. 在實施例189中，實施例187至188中任一項之癌症可選自：骨髓發育不良症候群(MDS)；急性骨髓性白血病(AML)；卵巢癌；結腸癌；及非小細胞肺癌(NSCLC)。

190. 實施例190提供一種改善及/或治療自體免疫或發炎性疾病的方法，其包含向有此需要之對象投予治療有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

191. 在實施例191中，實施例190之自體免疫或發炎性疾病可選自：關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、重症肌無力、克隆氏病、移植物抗宿

主病、乾癬、肉芽腫性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、膠原性結腸炎、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、表皮下水泡性病變、全身性紅斑性狼瘡、盤狀紅斑性狼瘡、皮膚狼瘡、皮肌炎、多發性肌炎、休格倫氏症候群、原發性膽道性肝硬化、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群及血管炎。

192. 在實施例192中，實施例190至191中任一項之自體免疫或發炎性疾病可選自：克隆氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、原發性膽道性肝硬化及移植物抗宿主病。

193. 實施例193提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製造用於抑制細胞中的G9a活性的藥物的用途。

194. 在實施例194中，實施例193之細胞可為癌細胞。

195. 實施例195提供一種用於抑制細胞中的G9a活性的有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

196. 在實施例196中，實施例195之細胞可為癌細胞。

197. 實施例197提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物在製造用於改善及/或治療血紅素病的藥物的用途。

198. 在實施例198中，實施例197之血紅素病可為鎌狀細胞疾病或 $\beta$ -地中海貧血。

199. 實施例199提供一種用於改善及/或治療血紅素病的有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

200. 在實施例200中，實施例199之血紅素病可為鎌狀細胞疾病或 $\beta$ -地中海貧血。

201. 實施例201提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、

或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物在製造用於改善及/或治療癌症的藥物的用途。

202. 在實施例202中，實施例201之癌症可選自：結直腸癌；骨肉瘤癌；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；腎上腺皮質癌；卡波西氏肉瘤（軟組織肉瘤）；AIDS相關性淋巴瘤（淋巴瘤）；原發性CNS淋巴瘤；肛門癌；胃腸道類癌腫瘤；星狀細胞瘤；非典型類畸胎/類橫紋肌細胞瘤；皮膚的基底細胞癌；膽管癌；膀胱癌；骨癌（包括Ewing肉瘤及骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤）；腦瘤；乳癌；支氣管腫瘤；Burkitt淋巴瘤；心臟腫瘤；胚胎性腫瘤（腦癌）；生殖細胞腫瘤（腦癌）；原發性CNS淋巴瘤；子宮頸癌；膽管癌；脊索瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性腫瘤；顱咽管瘤（腦癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；乳腺管原位癌(DCIS)；子宮內膜癌（子宮癌）；室管膜瘤（腦癌）；食道癌；嗅神經母細胞瘤；Ewing肉瘤（骨癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；眼癌；眼內黑色素瘤；視網膜胚細胞瘤；輸乳管癌；骨的纖維性組織細胞瘤；膽囊癌；胃部（胃）胃腸道基質瘤(GIST)（軟組織肉瘤）；CNS生殖細胞腫瘤（腦癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；卵巢生殖細胞腫瘤；睪丸癌；妊娠滋養層疾病；髮樣細胞白血病；頭頸癌；肝細胞（肝）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；霍奇金氏淋巴瘤；下咽癌（頭頸癌）；眼內黑色素瘤；胰島細胞腫瘤；胰臟神經內分泌腫瘤；腎（腎細胞）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；喉頭癌（頭頸癌）；白血病；唇及口腔癌（頭頸癌）；肺癌（非小細胞及小細胞）；淋巴瘤；雄性乳癌；黑色素瘤；Merkel細胞癌（皮膚癌）；間皮瘤；惡性間皮瘤；原發灶不明的轉移性頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；涉及NUT基因的中線道癌；口癌（頭頸癌）；多發性內分泌瘤症候

群；多發性骨髓瘤/漿細胞瘤；蕈狀肉芽腫（淋巴瘤）；骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤；鼻腔及副鼻竇癌（頭頸癌）；鼻咽癌（頭頸癌）；鼻咽癌-神經胚細胞瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；口腔癌；唇及口腔癌及口咽癌（頭頸癌）；卵巢癌；胰癌；乳突瘤病；副神經節瘤；副鼻竇及鼻腔癌（頭頸癌）；副甲狀腺癌；陰莖癌；咽癌（頭頸癌）；嗜鉻細胞瘤；腦下垂體腫瘤；胸膜肺母細胞瘤；原發性CNS淋巴瘤；原發性腹膜癌；前列腺癌；直腸癌；橫紋肌肉瘤（軟組織肉瘤）；唾液腺癌（頭頸癌）；唾液腺腫瘤；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；子宮肉瘤；Sézary症候群（淋巴瘤）；小腸癌；鱗狀細胞癌；皮膚癌；轉移性原發灶不明的頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；喉癌（頭頸癌）；鼻咽癌；口咽癌；下咽癌；胸腺瘤及胸腺癌；甲狀腺癌；尿道癌；陰道癌；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；外陰癌；骨髓發育不良症候群(MDS)；及Wilms腫瘤。

203. 在實施例203中，實施例201至202中任一項之癌症可選自：骨髓發育不良症候群(MDS)；急性骨髓性白血病(AML)；卵巢癌；結腸癌；及非小細胞肺癌(NSCLC)。

204. 實施例204提供一種用於改善及/或治療癌症的有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

205. 在實施例205中，實施例204之癌症可選自：結直腸癌；骨肉瘤癌；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；腎上腺皮質癌；卡波西氏肉瘤（軟組織肉瘤）；AIDS相關性淋巴瘤（淋巴瘤）；原發性CNS淋巴瘤；肛門癌；胃腸道類癌腫瘤；星狀細胞瘤；非典型類畸胎/類橫紋肌細胞瘤；皮膚的基底細胞癌；膽管癌；膀胱癌；骨癌（包括Ewing肉瘤及骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤）；腦瘤；乳癌；支氣管腫

瘤；Burkitt淋巴瘤；心臟腫瘤；胚胎性腫瘤（腦癌）；生殖細胞腫瘤（腦癌）；原發性CNS淋巴瘤；子宮頸癌；膽管癌；脊索瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性腫瘤；顱咽管瘤（腦癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；乳腺管原位癌(DCIS)；子宮內膜癌（子宮癌）；室管膜瘤（腦癌）；食道癌；嗅神經母細胞瘤；Ewing肉瘤（骨癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；眼癌；眼內黑色素瘤；視網膜胚細胞瘤；輸乳管癌；骨的纖維性組織細胞瘤；膽囊癌；胃部（胃）胃腸道基質瘤(GIST)（軟組織肉瘤）；CNS生殖細胞腫瘤（腦癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；卵巢生殖細胞腫瘤；睪丸癌；妊娠滋養層疾病；髮樣細胞白血病；頭頸癌；肝細胞（肝）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；霍奇金氏淋巴瘤；下咽癌（頭頸癌）；眼內黑色素瘤；胰島細胞腫瘤；胰臟神經內分泌腫瘤；腎（腎細胞）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；喉頭癌（頭頸癌）；白血病；唇及口腔癌（頭頸癌）；肺癌（非小細胞及小細胞）；淋巴瘤；雄性乳癌；黑色素瘤；Merkel細胞癌（皮膚癌）；間皮瘤；惡性間皮瘤；原發灶不明的轉移性頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；涉及NUT基因的中線道癌；口癌（頭頸癌）；多發性內分泌瘤症候群；多發性骨髓瘤/漿細胞瘤；蕈狀肉芽腫（淋巴瘤）；骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤；鼻腔及副鼻竇癌（頭頸癌）；鼻咽癌（頭頸癌）；鼻咽癌-神經胚細胞瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；口腔癌；唇及口腔癌及口咽癌（頭頸癌）；卵巢癌；胰癌；乳突瘤病；副神經節瘤；副鼻竇及鼻腔癌（頭頸癌）；副甲狀腺癌；陰莖癌；咽癌（頭頸癌）；嗜鉻細胞瘤；腦下垂體腫瘤；胸膜肺母細胞瘤；原發性CNS淋巴瘤；原發性腹膜癌；前列腺癌；直腸癌；橫紋肌肉瘤（軟組織肉瘤）；唾液腺癌（頭頸癌）；唾液腺腫瘤；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；子宮肉瘤；Sézary症候群

(淋巴瘤)；小腸癌；鱗狀細胞癌；皮膚癌；轉移性原發灶不明的頸部鱗狀細胞癌(頭頸癌)；皮膚T細胞淋巴瘤；喉癌(頭頸癌)；鼻咽癌；口咽癌；下咽癌；胸腺瘤及胸腺癌；甲狀腺癌；尿道癌；陰道癌；血管腫瘤(軟組織肉瘤)；外陰癌；骨髓發育不良症候群(MDS)；及Wilms腫瘤。

206. 在實施例206中，實施例204至205中任一項之癌症可選自：骨髓發育不良症候群(MDS)；急性骨髓性白血病(AML)；卵巢癌；結腸癌；及非小細胞肺癌(NSCLC)。

207. 實施例207提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物在製造用於改善及/或治療自體免疫或發炎性疾病的藥物的用途。

208. 在實施例208中，實施例207之自體免疫或發炎性疾病可選自：關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、重症肌無力、克隆氏病、移植物抗宿主病、乾癬、肉芽腫性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、膠原性結腸炎、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、表皮下水泡性病變、全身性紅斑性狼瘡、盤狀紅斑性狼瘡、皮膚狼瘡、皮肌炎、多發性肌炎、休格倫氏症候群、原發性膽道性肝硬化、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群及血管炎。

209. 在實施例209中，實施例207至208中任一項之自體免疫或發炎性疾病可選自：克隆氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、原發性膽道性肝硬化及移植物抗宿主病。

210. 實施例210提供一種用於改善及/或治療自體免疫或發炎性疾病的有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

211. 在實施例211中，實施例210之自體免疫或發炎性疾病可選自：關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、重症肌無力、克隆氏病、移植物抗宿

主病、乾癬、肉芽腫性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、膠原性結腸炎、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、表皮下水泡性病變、全身性紅斑性狼瘡、盤狀紅斑性狼瘡、皮膚狼瘡、皮肌炎、多發性肌炎、休格倫氏症候群、原發性膽道性肝硬化、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群及血管炎。

212. 在實施例212中，實施例210至211中任一項之自體免疫或發炎性疾病可選自：克隆氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、原發性膽道性肝硬化及移植物抗宿主病。

213. 實施例213提供一種抑制GLP的活性的方法，該方法包含使含有GLP的細胞與有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制GLP的活性。

214. 實施例214提供一種增加胎兒血紅素(HbF)蛋白水平的方法，該方法包括使表徵為具有 $\beta$ 球蛋白生產受損的細胞與有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而增加胎兒血紅素(HbF)蛋白水平。

215. 實施例215提供一種抑制血紅素S分子的聚合的方法，該方法包含使表徵為具有血紅素S突變的細胞與有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制血紅素S分子的聚合。

216. 實施例216提供一種抑制對象體內G9a活性的方法，該方法包含向患有可由胎兒血紅素治療的疾病之該對象投予有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

217. 實施例217提供一種抑制對象體內GLP活性的方法，該方法包含向患有可由胎兒血紅素治療的疾病之該對象投予有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

218. 實施例218提供一種用於治療疾病的方法，該方法包含向患有可由

胎兒血紅素治療的疾病之對象投予有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

219. 實施例219提供一種用於治療由 $\beta$ 球蛋白生產受損表徵之疾病的方法，該方法包含向患有由 $\beta$ 球蛋白生產受損表徵之該疾病之對象投予有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如實施例182之醫藥組成物。

220. 在實施例220中，實施例219之疾病可為 $\beta$ -地中海貧血。

221. 實施例221提供一種用於治療由聚合的血紅素S分子濃度增加表徵之疾病的方法，該方法包含向患有由聚合的血紅素S分子濃度增加表徵之該疾病之對象投予有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

222. 在實施例222中，實施例221之疾病可為鐮狀細胞疾病。

223. 實施例223提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制含有G9a的細胞中的G9a活性的藥物的用途。

224. 實施例224提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制含有GLP的細胞中的GLP活性的藥物的用途。

225. 實施例225提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於增加表徵為具有 $\beta$ 球蛋白生產受損的細胞中的胎兒血紅素(HbF)蛋白水平的藥物的用途。

226. 實施例226提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制表徵為具有血紅素S突變的細胞中的血紅素S分子的聚合的藥物的用途。

227. 實施例227提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療可由胎兒血紅素治療的疾病的藥物的用途。

228. 實施例228提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療可由胎兒血紅素治療的疾病的藥物的用途。

229. 實施例229提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療由 $\beta$ 球蛋白生產受損表徵之疾病的藥物的用途。

230. 在實施例230中，實施例229之疾病可為 $\beta$ -地中海貧血。

231. 實施例231提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療由聚合的血紅素S分子濃度增加表徵之疾病的藥物的用途。

232. 在實施例232中，實施例231之疾病可為鎌狀細胞疾病。

233. 實施例233提供一種有效量的如實施例1至181中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於改善或治療血紅素病的藥物的用途。

234. 在實施例234中，實施例233之血紅素病可為鎌狀細胞疾病。

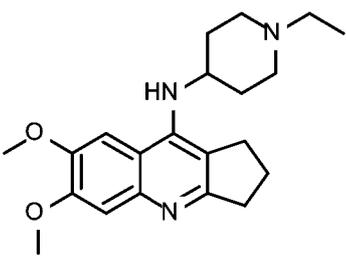
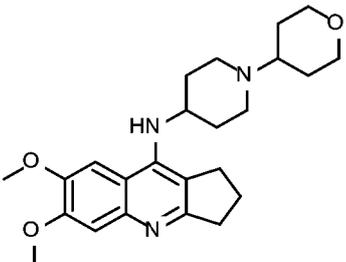
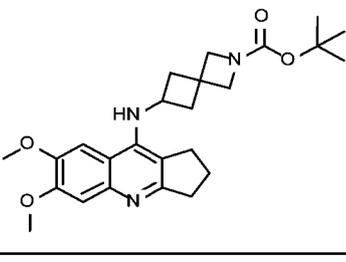
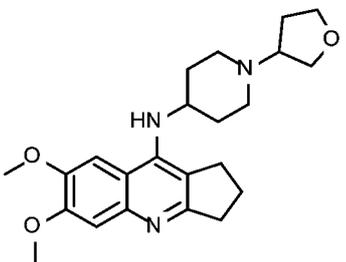
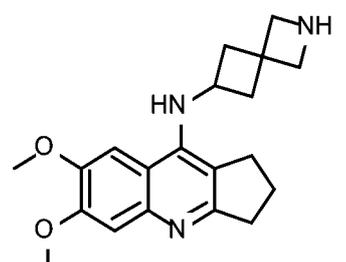
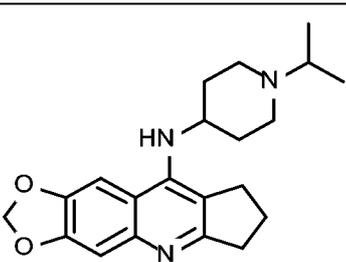
235. 在實施例235中，實施例233之血紅素病可為 $\beta$ -地中海貧血。

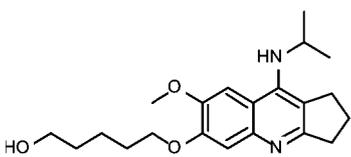
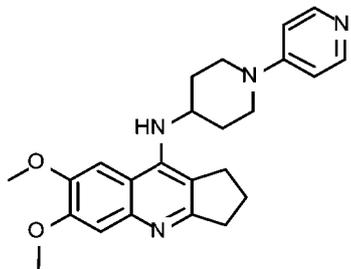
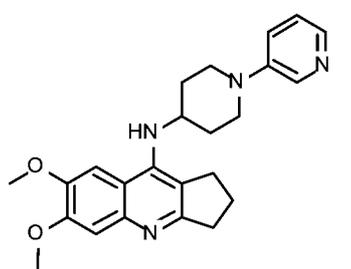
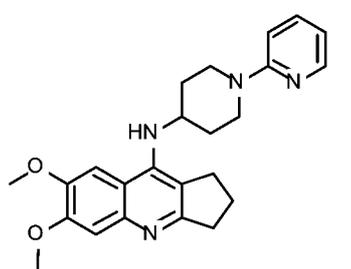
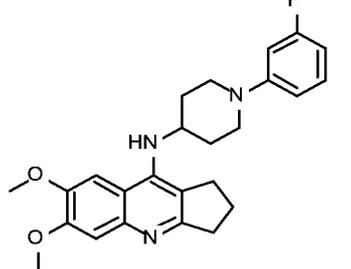
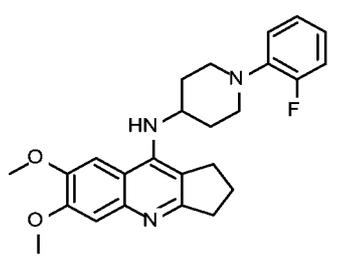
**【0070】** 代表性的式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽在下面的表1及表2中揭示。表1中的化合物與例如甲酸、HCl或三氟乙酸製備為游離鹼或鹽形式。

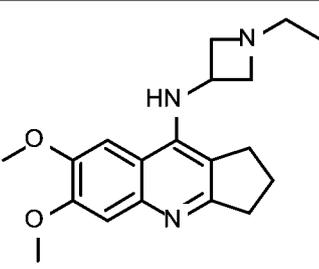
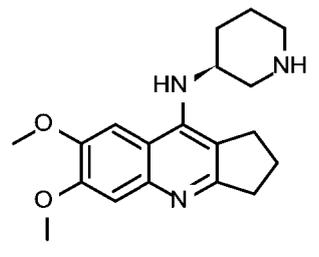
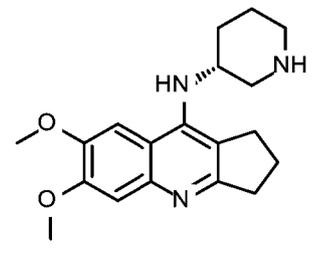
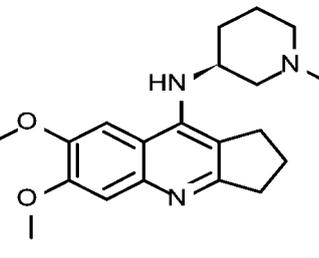
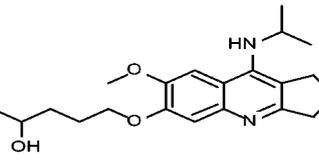
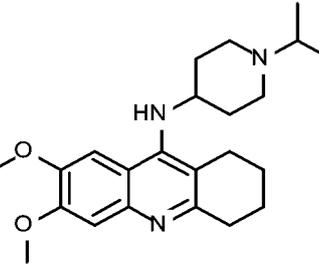
表1

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
1		6,7-二甲氧基-N-(丙烷-2-基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	287
2		7-甲氧基-N-甲基-6-丙氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	287.2
3		7-甲氧基-6-(3-甲氧基丙氧基)-N-甲基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	317.3
4		6-(2-乙氧基乙氧基)-7-甲氧基-N-甲基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	317.2
5		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺	370.4
6		2-[2-({7-甲氧基-9-[(丙烷-2-基)胺基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}氧基)乙氧基]乙-1-醇	361.2
7		N-[(吡啶-3-基)甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	314.2
8		N-[(吡啶-2-基)甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	314.2

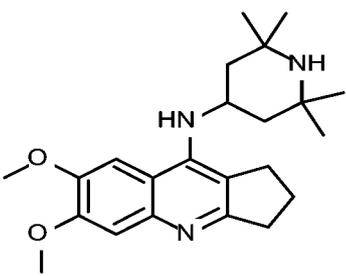
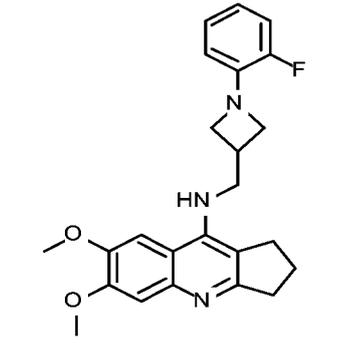
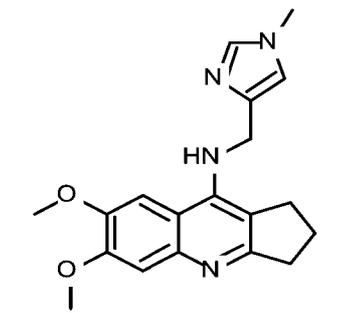
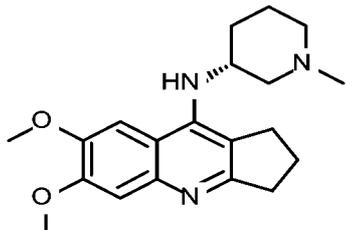
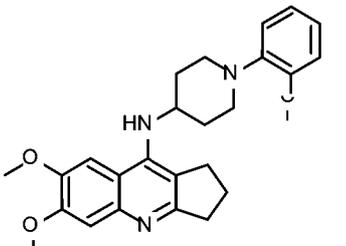
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
9		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺	342.3
10		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺	328.3
11		6,7-二甲氧基-N-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	328.3
12		三級丁基3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡唑-1-羧酸酯	400.5
13		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡唑-3-胺	300.2
14		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-苯基哌啶-4-胺	404.4

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
15		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺	356.4
16		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(嗎啉-4-基)哌啶-4-胺	412.5
17		三級丁基6-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯	440.2
18		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(氧雜環戊烷-3-基)哌啶-4-胺	398.4
19		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺	340.2
20		N-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]-12,14-二氧雜-2-氮雜四環[7.7.0.0 <sup>3</sup> ,7.0 <sup>11</sup> ,15]十六-1(9),2,7,10,15-戊烯-8-胺	354.3

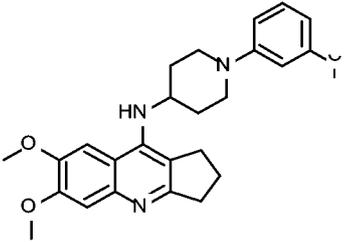
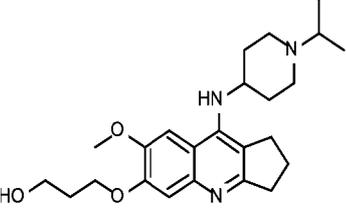
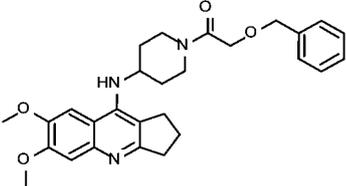
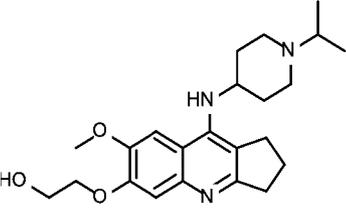
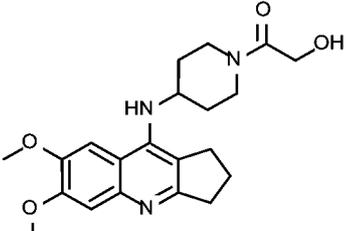
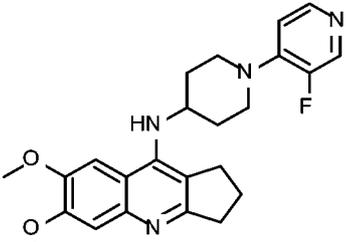
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
21		5-((7-甲氧基-9-(丙烷-2-基)胺基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基)戊-1-醇	359.2
22		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺	405.3
23		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺	405.3
24		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺	405.2
25		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(3-氟苯基)哌啶-4-胺	422.2
26		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-氟苯基)哌啶-4-胺	422.4

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
27		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡咯-3-胺	328.4
28		(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺	328.3
29		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺	328.3
30		(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-3-胺	342.4
31		5-({7-甲氧基-9-[(丙烷-2-基)胺基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}氧基)戊-2-醇	359.2
32		6,7-二甲氧基-N-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺	384.3

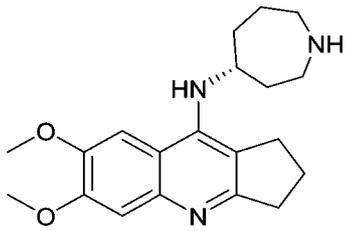
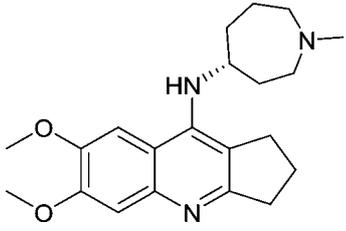
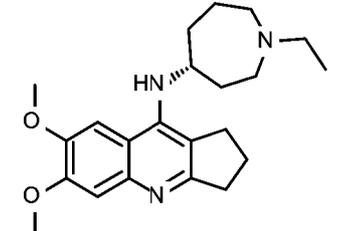
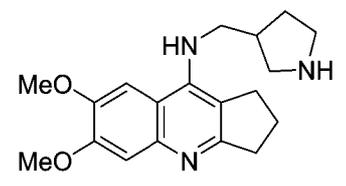
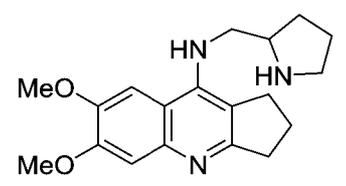
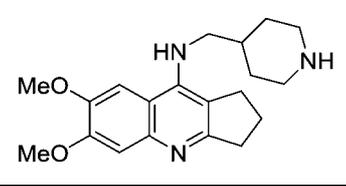
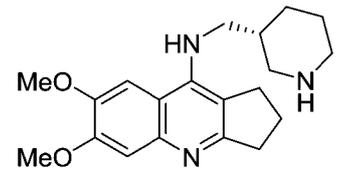
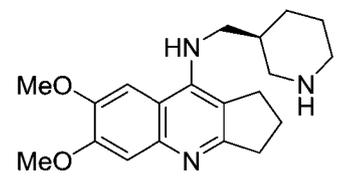
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
33		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺	398.2
34		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺	328.2
35		7-甲氧基-9-{[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]胺基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-醇	356.4
36		N-[6-(二氟甲氧基)-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺	406.3
37		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(4-氟苯基)哌啶-4-胺	422.4
38		N-{[3-(二甲基胺基)環丁基]甲基}-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	356.2

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
39		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺	384.1
40		N-[[1-(2-氟苯基)吡唑-3-基]甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	408.2
41		N-[[1-(2-氟苯基)吡唑-3-基]甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	339.1
42		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-3-胺	342.2
43		1-(2-氯苯基)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺	438.2

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
44		3-氯-2-[4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-基]丙-1-醇	420.3
45		1-苄基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺	418.4
46		2,3-二甲氧基-N-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]吡啶-9-胺	380.2
47		2,3-二甲氧基-N-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]吡啶-9-胺	380.2
48		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-3-胺	342.3
49		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基)哌啶-4-胺	434.3

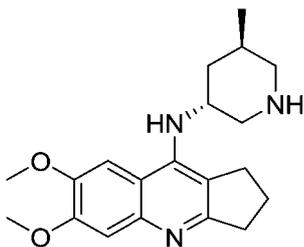
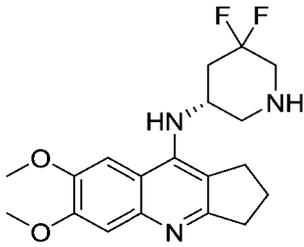
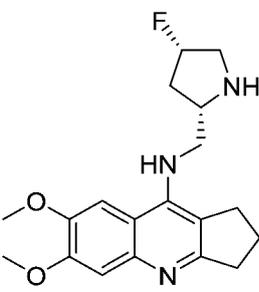
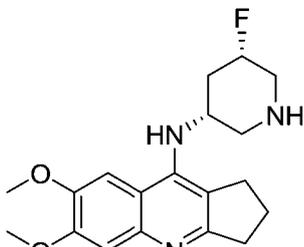
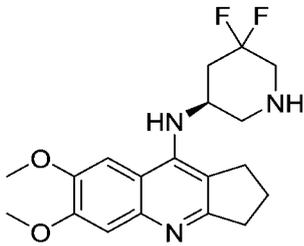
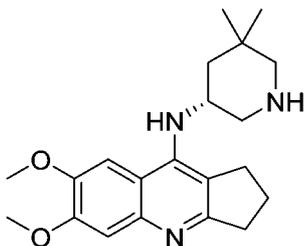
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
50		1-(3-氯苯基)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺	438.2, 440.3
51		3-[(7-甲氧基-9-{[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]胺基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基]丙-1-醇	414.2
52		2-(苄氧基)-1-[4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-基]乙-1-酮	476.9
53		2-[(7-甲氧基-9-{[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]胺基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基]乙-1-醇	400.2
54		1-[4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-基]-2-羥乙-1-酮	386.1
55		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-4-胺	423.2

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
56		1-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(哌啶-4-基)尿素	370.8
57		N-({6-環丙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺	380.2
58		4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-羧醯胺	370.9
59		1-(2,3-二氟苯基)-N-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺	440.3
60		1-環戊基-N-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺	396.2
61		N-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺	386.1

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
62		(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-4-胺	342.2
63		(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡環庚烷-4-胺	356.1
64		(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡環庚烷-4-胺	370.3
65		6,7-二甲氧基-N-[(吡咯啉-3-基)甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	328.1
66		6,7-二甲氧基-N-[(吡咯啉-2-基)甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	328.1
67		6,7-二甲氧基-N-[(哌啶-4-基)甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	342.1
68		6,7-二甲氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]甲基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	342.0
69		6,7-二甲氧基-N-[(3S)-哌啶-3-基]甲基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	342.0

編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
134		N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺	371.2
149		(3R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]哌啶-3-胺	329.2
163		(4R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]吡環庚烷-4-胺	343.2
164		(3R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]-1-甲基哌啶-3-胺	343.2
165		(4R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]-1-甲基吡環庚烷-4-胺	357.2
286		(3R,5S)-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]噁啉-9-基]-5-甲基哌啶-3-胺	342.2
402		(3R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]吡環庚烷-3-胺	343.2

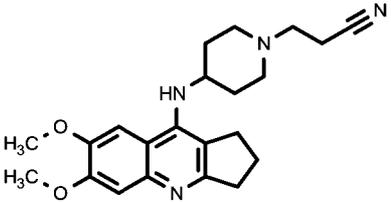
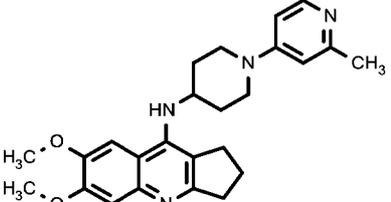
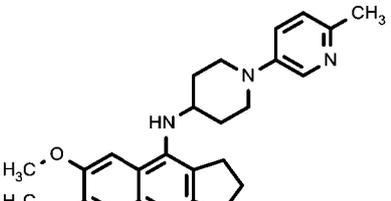
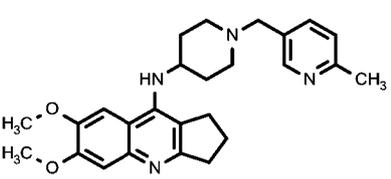
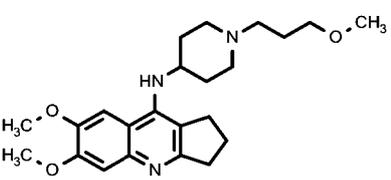
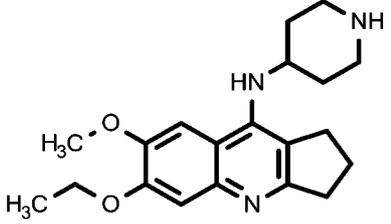
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
403		6,7-二甲氧基-N-{2-[(丙烷-2-基)胺基]乙基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	330.1
404		(3R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基]-1-甲基吡環庚烷-3-胺	357.5
405		(3R)-N-[6,7-二(2H <sub>3</sub> )甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-3-胺	334
406		(3R)-N-[6,7-二(2H <sub>3</sub> )乙氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-3-胺	356.1
407		(3R)-N-{6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺	341.9
408		(3S,5R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺	342.2

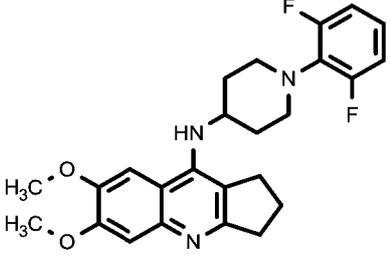
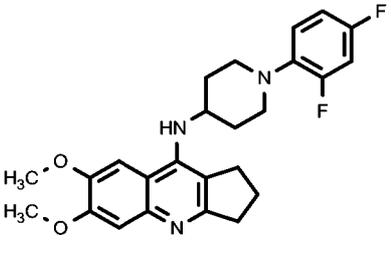
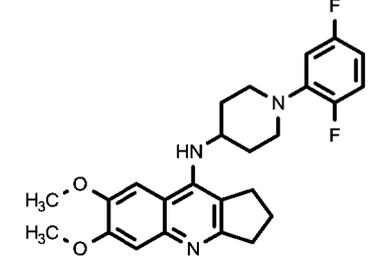
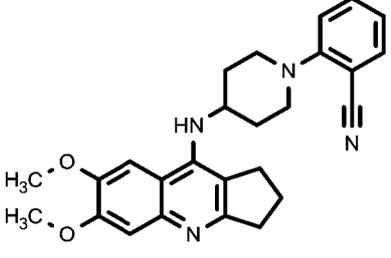
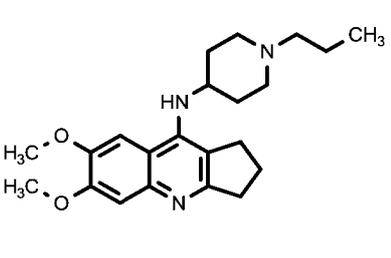
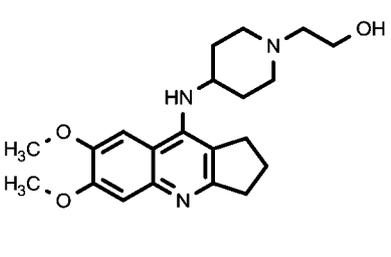
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
409		(3R,5R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺	342.2
410		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二氟哌啶-3-胺	364.2
411		N-[[2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基]甲基}-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺	346.1
412		(3R,5S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-氟哌啶-3-胺	346.1
413		(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二氟哌啶-3-胺	364.1
414		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二甲基哌啶-3-胺	356.2

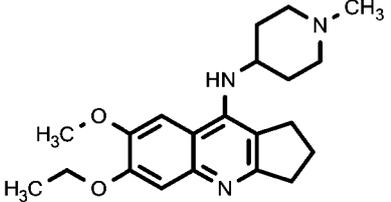
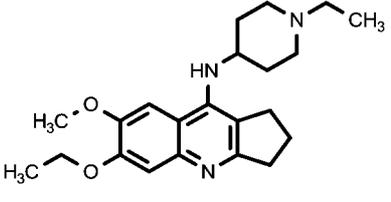
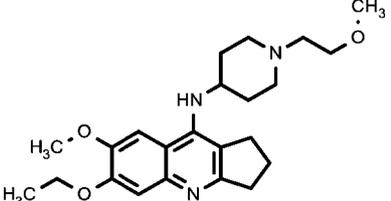
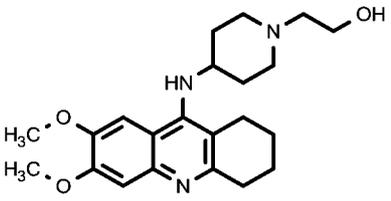
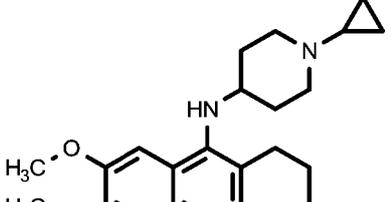
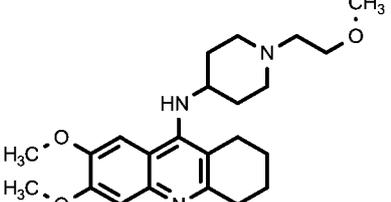
編號	結構	IUPAC名稱	測得之MS
415		(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二甲基哌啶-3-胺	356.3
416		(3R,5R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-氟哌啶-3-胺	346.3

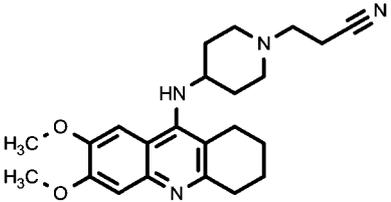
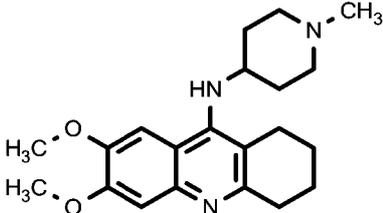
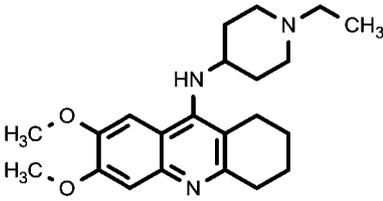
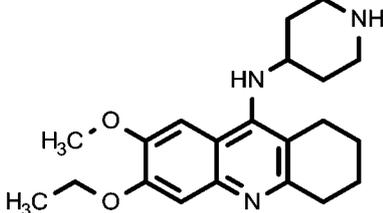
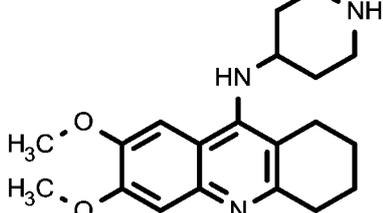
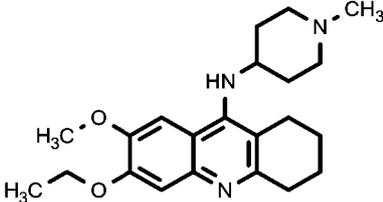
表2

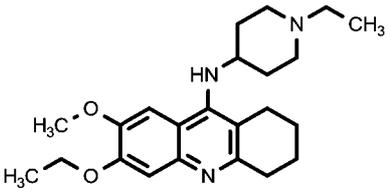
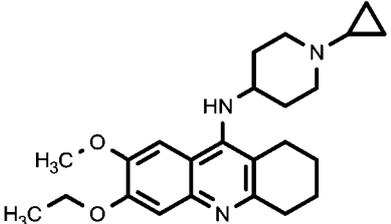
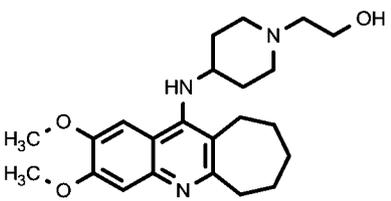
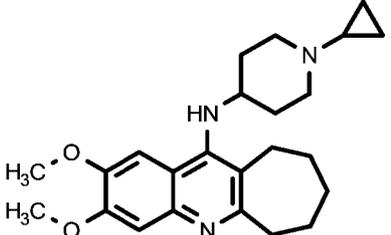
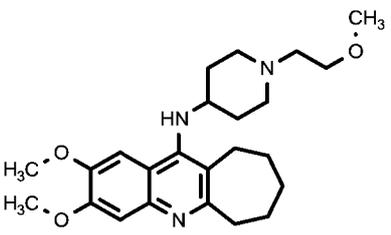
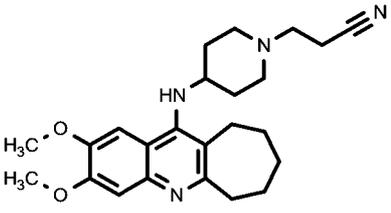
編號	結構	IUPAC名稱
70		1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
71		1-環丁基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
72		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺

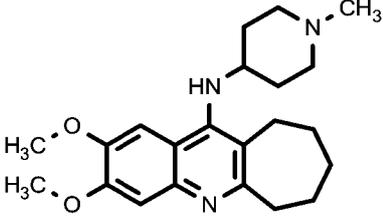
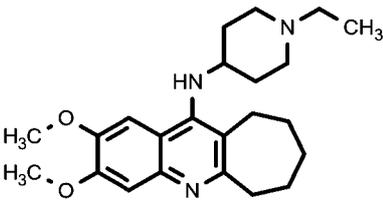
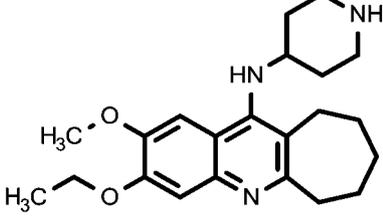
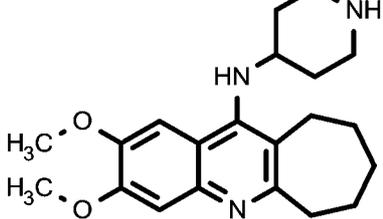
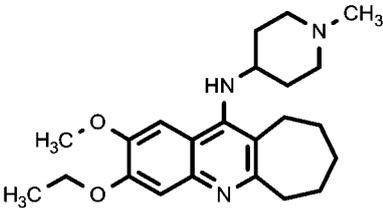
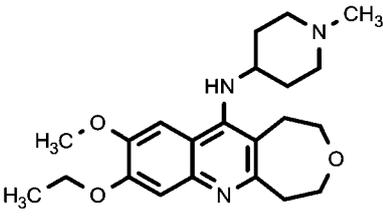
73		3-[4-((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基)哌啶-1-基]丙腈
74		N-((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)哌啶-4-胺
75		N-((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-胺
76		N-((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-胺
77		N-((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-胺
78		N-((6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)哌啶-4-胺

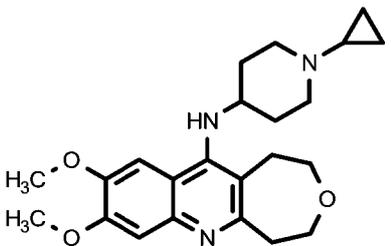
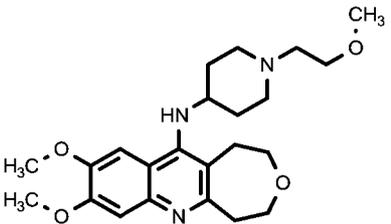
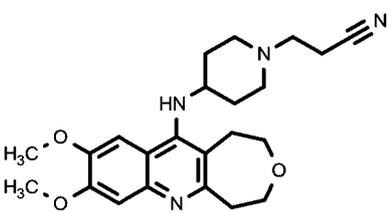
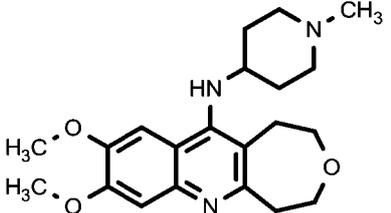
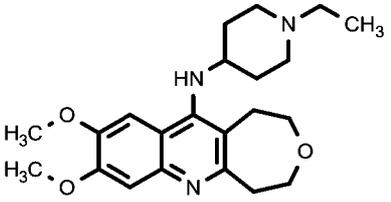
79		1-(2,6-二氟苯基)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-4-胺
80		1-(2,4-二氟苯基)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-4-胺
81		1-(2,5-二氟苯基)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-4-胺
82		2-[4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡啶-1-基]苯甲腈
83		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-丙基吡啶-4-胺
84		2-[4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡啶-1-基]乙-1-醇

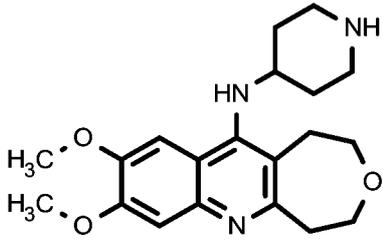
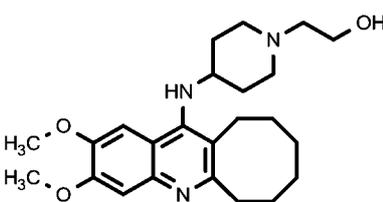
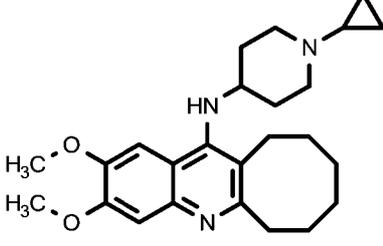
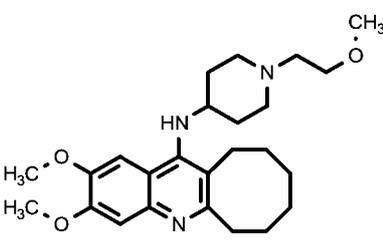
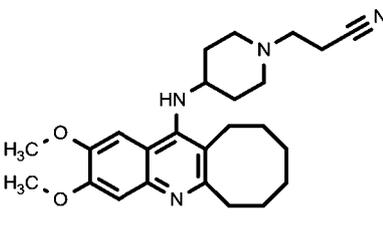
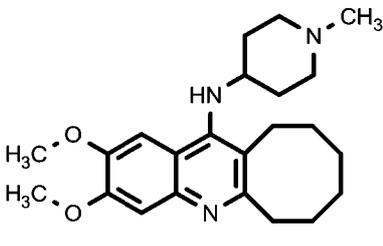
85		N-{6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺
86		N-{6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺
87		N-{6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
88		2-{4-[(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-基)胺基]哌啶-1-基}乙-1-醇
89		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
90		6,7-二甲氧基-N-[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺

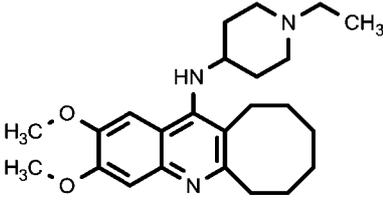
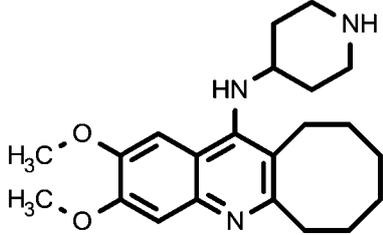
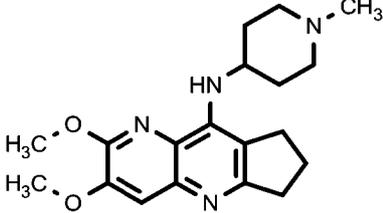
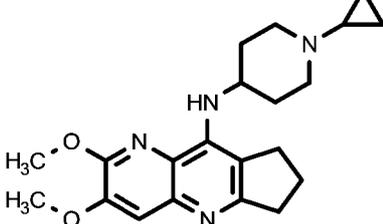
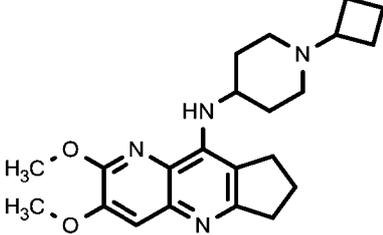
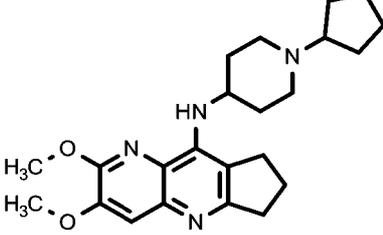
91		3-{4-[6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-基]胺基}哌啶-1-基}丙腈
92		6,7-二甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
93		N-(1-乙基哌啶-4-基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
94		6-乙氧基-7-甲氧基-N-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
95		6,7-二甲氧基-N-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
96		6-乙氧基-7-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺

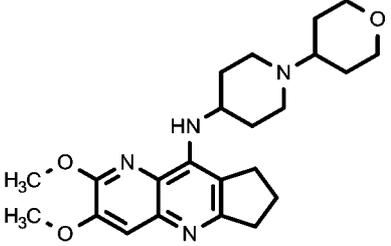
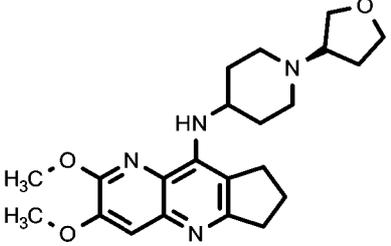
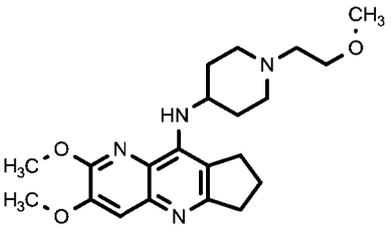
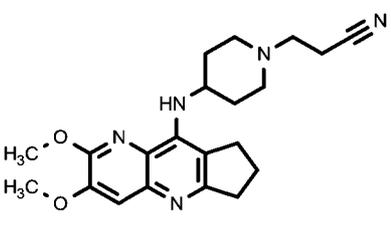
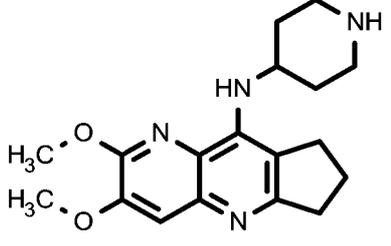
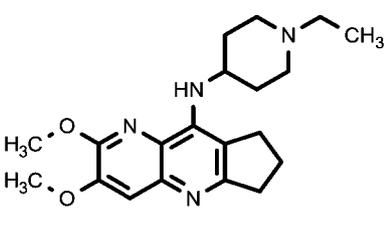
97		6-乙氧基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
98		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-6-乙氧基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
99		2-[4-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}胺基)吡啶-1-基]乙-1-醇
100		1-環丙基-N-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}胺基)吡啶-4-胺
101		N-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-4-胺
102		3-[4-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}胺基)吡啶-1-基]丙腈

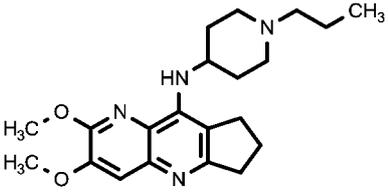
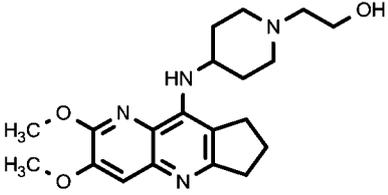
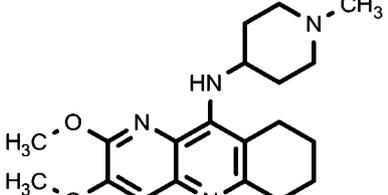
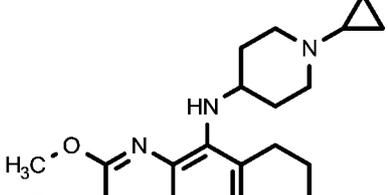
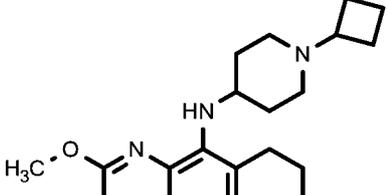
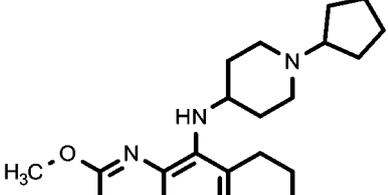
103		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
104		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-乙基哌啶-4-胺
105		N-{3-乙氧基-2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺
106		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺
107		N-{3-乙氧基-2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
108		N-{8-乙氧基-9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺

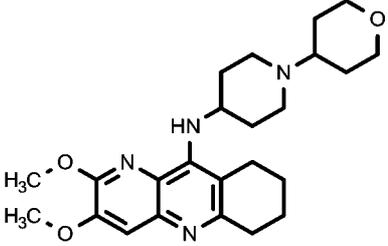
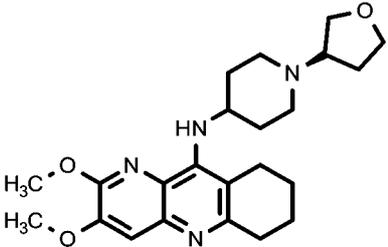
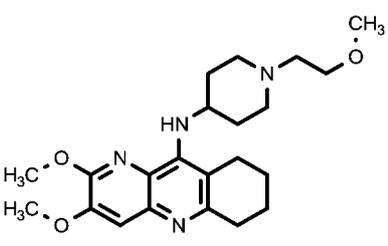
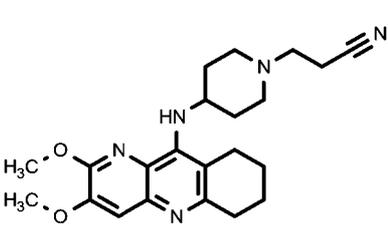
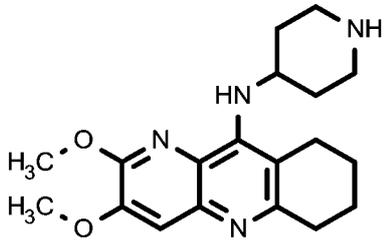
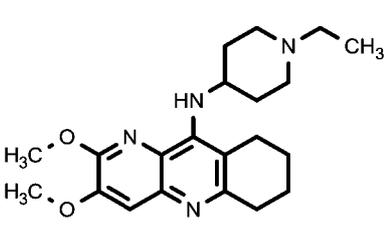
109		2-[4-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇
110		1-環丙基-N-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)胺基)哌啶-4-胺
111		N-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
112		3-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)胺基)哌啶-1-基)丙腈
113		N-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)-1-甲基哌啶-4-胺
114		N-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)-1-乙基哌啶-4-胺

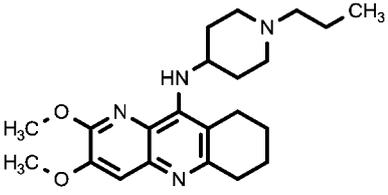
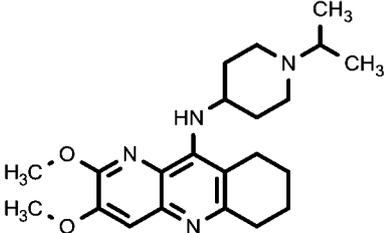
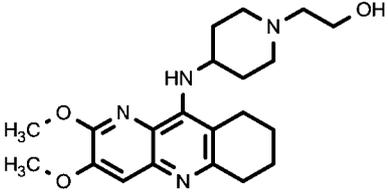
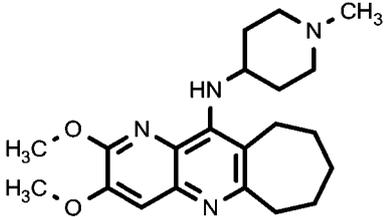
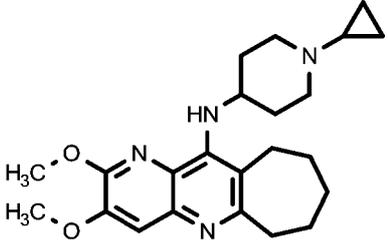
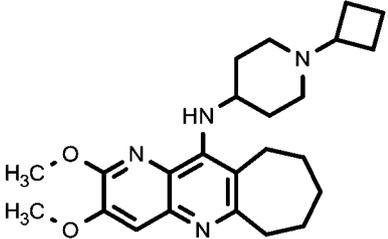
115		N-{8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧呷并[4,5-b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺
116		2-[4-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇
117		1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}哌啶-4-胺
118		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
119		3-[4-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}胺基)哌啶-1-基]丙腈
120		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}-1-甲基哌啶-4-胺

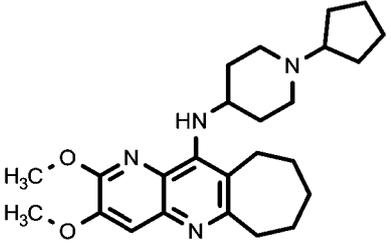
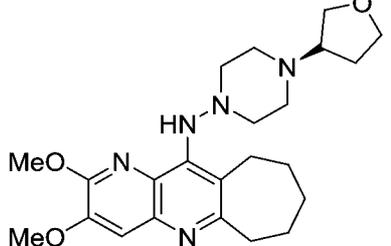
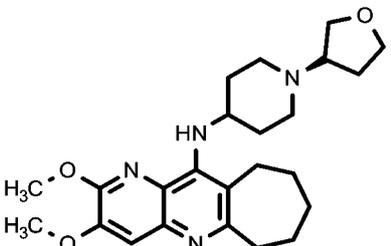
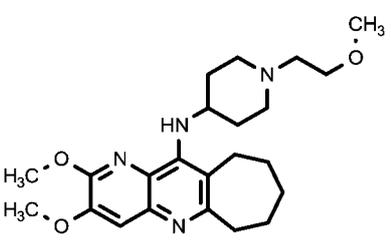
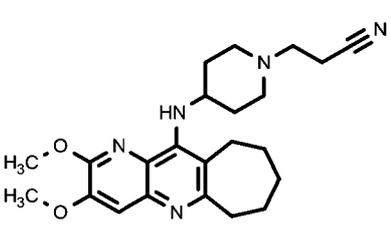
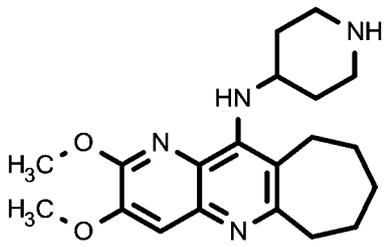
121		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}-1-乙基哌啶-4-胺
122		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b]喹啉-12-基}哌啶-4-胺
123		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺
124		1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基}哌啶-4-胺
125		1-環丁基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基}哌啶-4-胺
126		1-環戊基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基}哌啶-4-胺

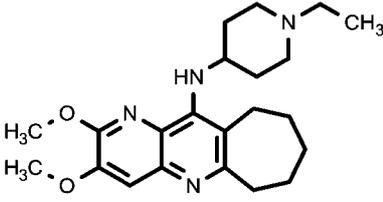
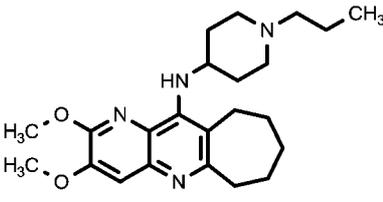
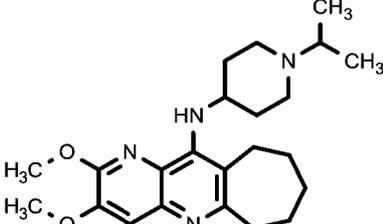
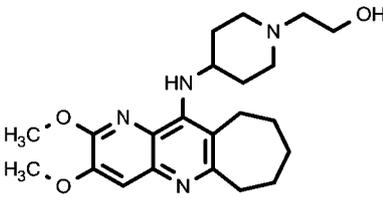
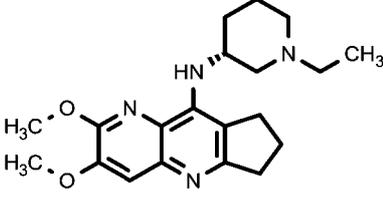
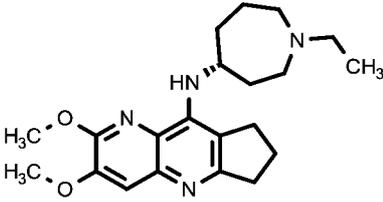
127		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-(哌烷-4-基)哌啶-4-胺
128		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-(氧雜環戊烷-3-基)哌啶-4-胺
129		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
130		3-[4-((2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基)胺基)哌啶-1-基]丙腈
131		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}哌啶-4-胺
132		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺

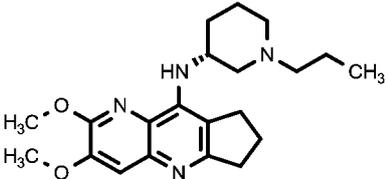
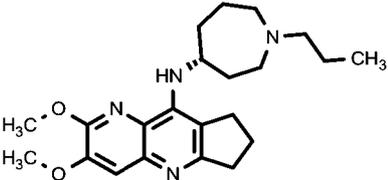
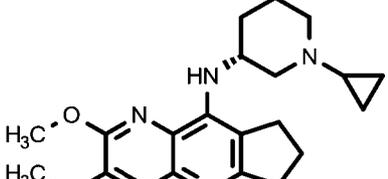
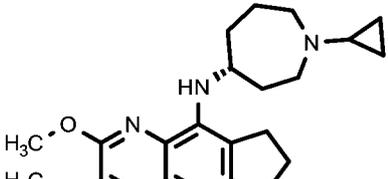
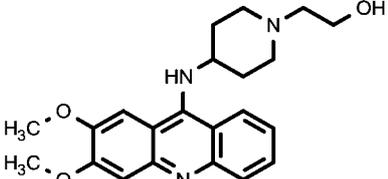
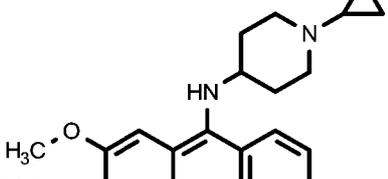
133		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基}-1-丙基哌啶-4-胺
135		2-[4-((2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啶-9-基)胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇
136		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基}-1-甲基哌啶-4-胺
137		1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基}哌啶-4-胺
138		1-環丁基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基}哌啶-4-胺
139		1-環戊基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基}哌啶-4-胺

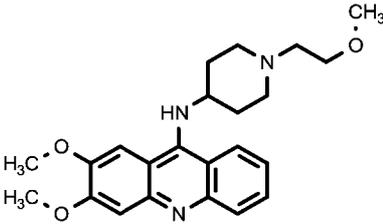
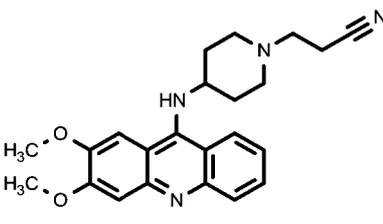
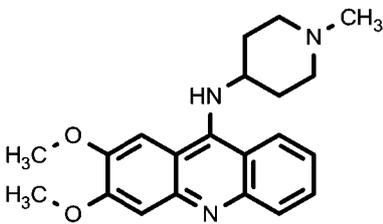
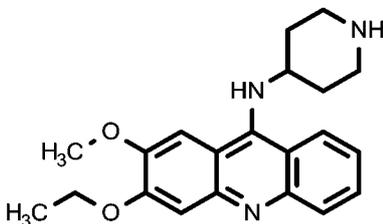
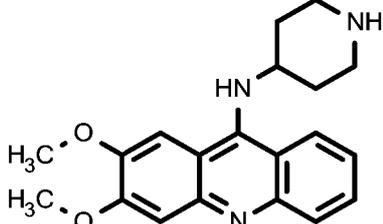
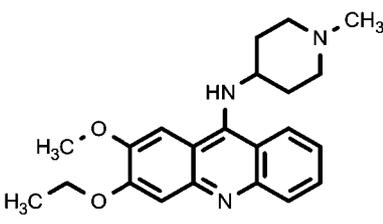
140		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啉-10-基}-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺
141		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啉-10-基}-1-(氧雜環戊烷-3-基)哌啶-4-胺
142		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啉-10-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
143		3-[4-((2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啉-10-基)胺基)哌啶-1-基]丙腈
144		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啉-10-基}哌啶-4-胺
145		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啉-10-基}-1-乙基哌啶-4-胺

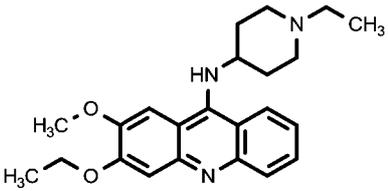
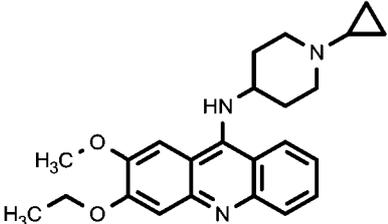
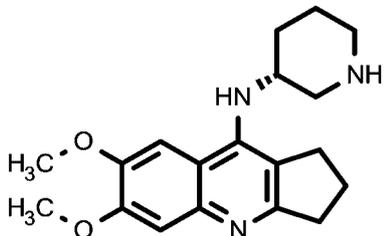
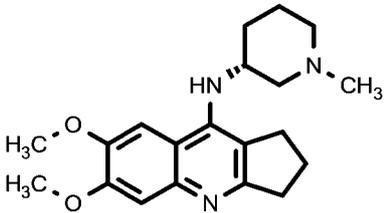
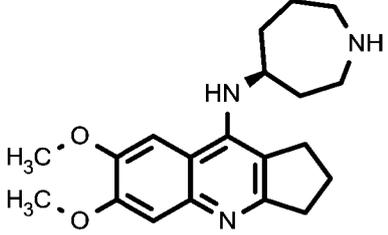
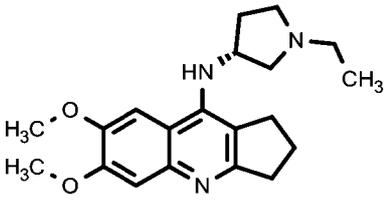
146		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基}-1-丙基哌啶-4-胺
147		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺
148		2-[4-((2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H-環己[b]1,5-噻啶-10-基)胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇
150		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啶-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
151		1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啶-11-基}哌啶-4-胺
152		1-環丁基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啶-11-基}哌啶-4-胺

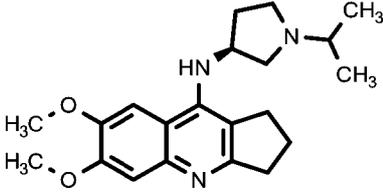
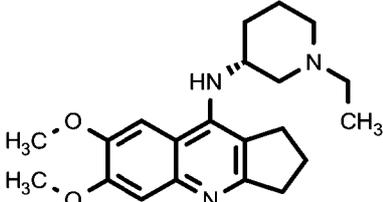
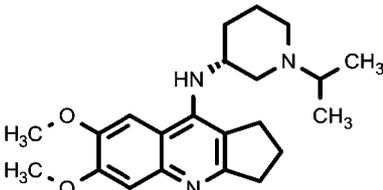
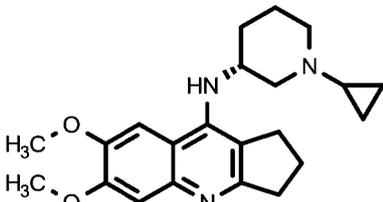
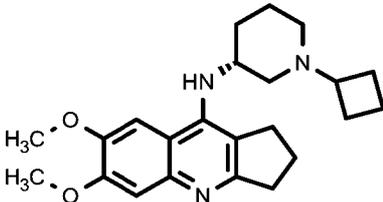
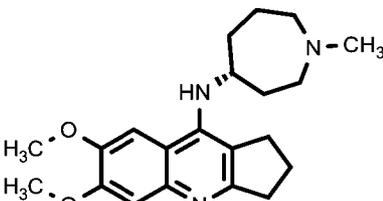
153		1-環戊基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}哌啶-4-胺
154		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}-4-(氧雜環戊烷-3-基)哌啶-1-胺
155		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}-1-(氧雜環戊烷-3-基)哌啶-4-胺
156		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
157		3-[4-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}胺基)哌啶-1-基]丙腈
158		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}哌啶-4-胺

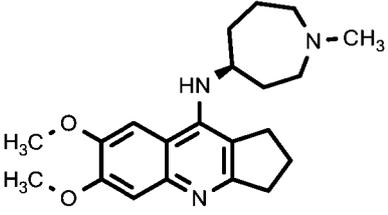
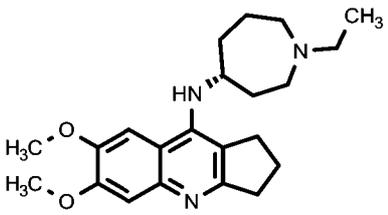
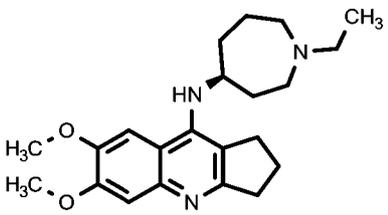
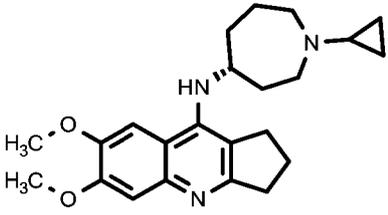
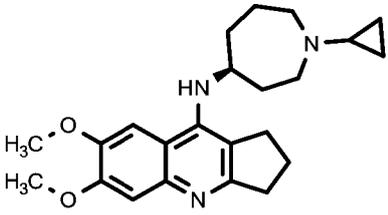
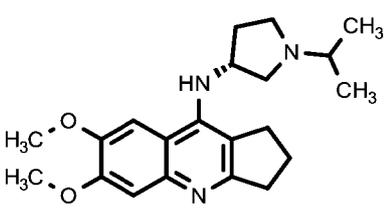
159		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}-1-乙基哌啶-4-胺
160		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}-1-丙基哌啶-4-胺
161		N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺
162		2-[4-((2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]1,5-噻啉-11-基)胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇
166		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-乙基哌啶-3-胺
167		(4R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-乙基吡環庚烷-4-胺

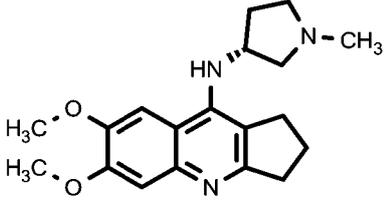
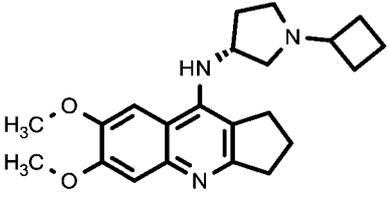
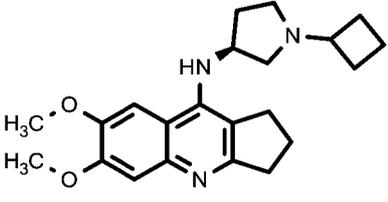
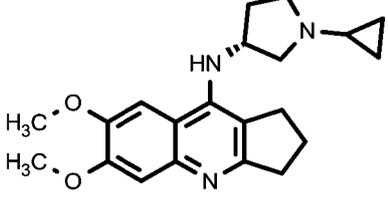
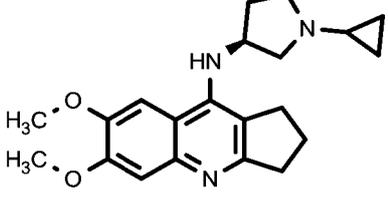
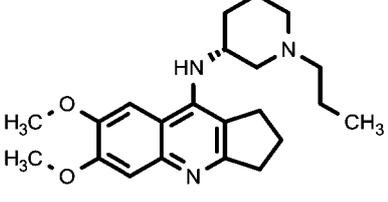
168		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-丙基哌啶-3-胺
169		(4R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}-1-丙基吡環庚烷-4-胺
170		(3R)-1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}哌啶-3-胺
171		(4R)-1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噻啉-9-基}吡環庚烷-4-胺
172		2-{4-[(2,3-二甲氧基吡啶-9-基)胺基]哌啶-1-基}乙-1-醇
173		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-2,3-二甲氧基吡啶-9-胺

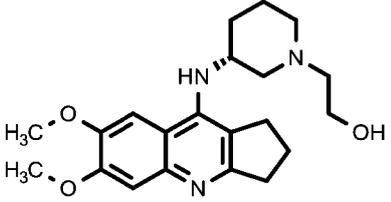
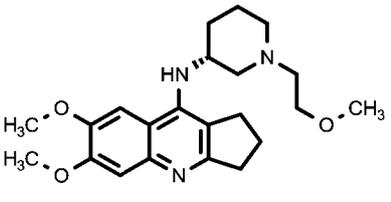
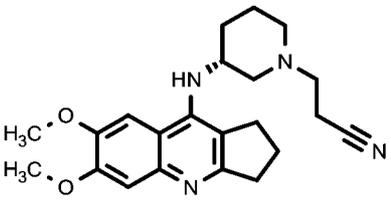
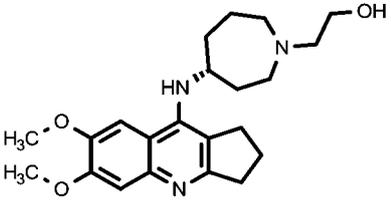
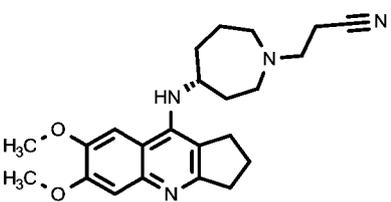
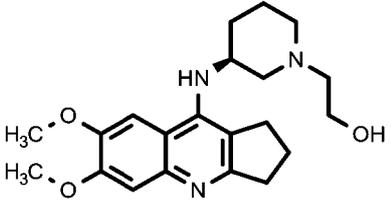
174		2,3-二甲氧基-N-[1-(2-甲氧基乙基)吡啶-4-基]吡啶-9-胺
175		3-{4-[(2,3-二甲氧基吡啶-9-基)胺基]吡啶-1-基}丙腈
176		2,3-二甲氧基-N-(1-甲基吡啶-4-基)吡啶-9-胺
177		3-乙氧基-2-甲氧基-N-(吡啶-4-基)吡啶-9-胺
178		2,3-二甲氧基-N-(吡啶-4-基)吡啶-9-胺
179		3-乙氧基-2-甲氧基-N-(1-甲基吡啶-4-基)吡啶-9-胺

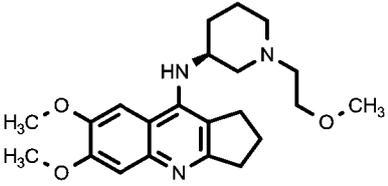
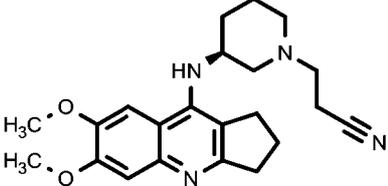
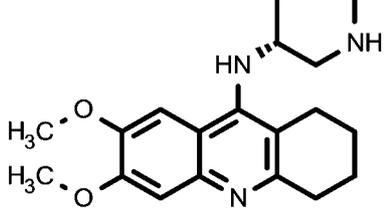
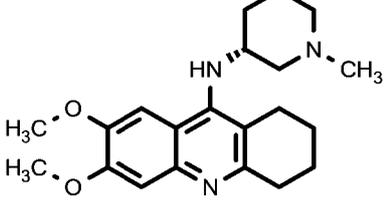
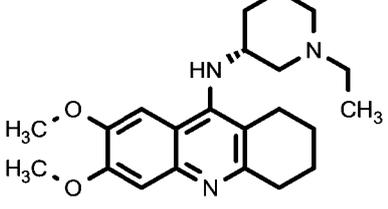
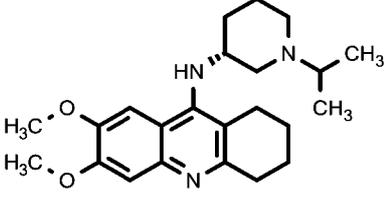
180		3-乙氧基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-2-甲氧基吲啉-9-胺
181		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-乙氧基-2-甲氧基吲啉-9-胺
182		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺
183		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-3-胺
184		(4S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吲環庚烷-4-胺
185		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡咯啉-3-胺

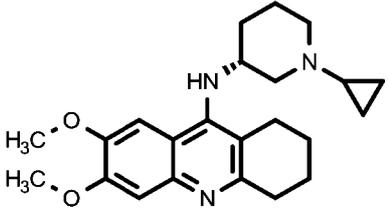
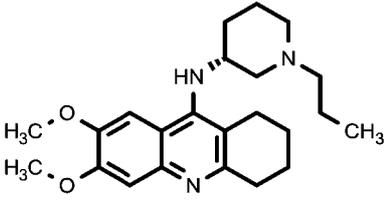
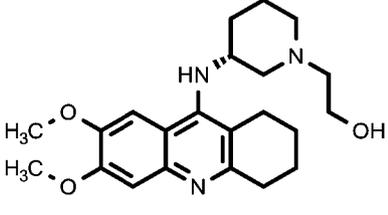
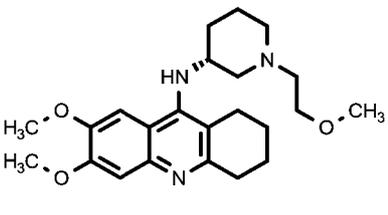
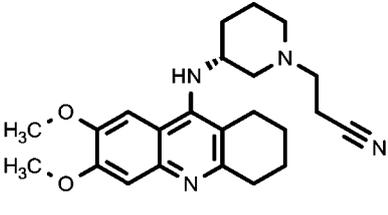
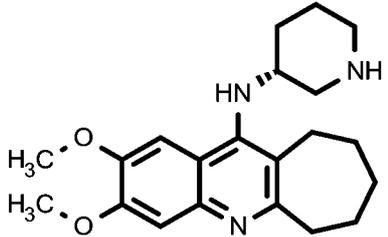
186		(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)吡咯啉-3-胺
187		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-3-胺
188		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-3-胺
189		(3R)-1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺
190		(3R)-1-環丁基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺
191		(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡環庚烷-4-胺

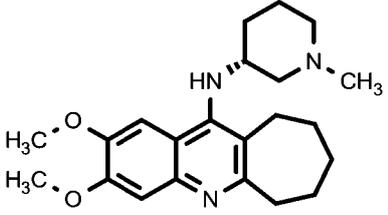
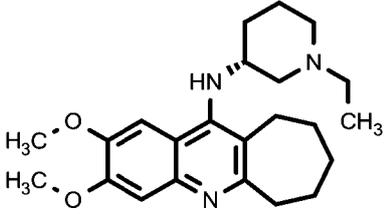
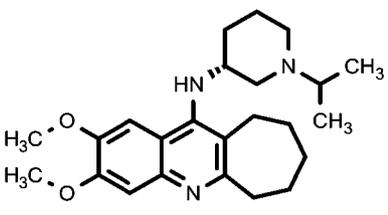
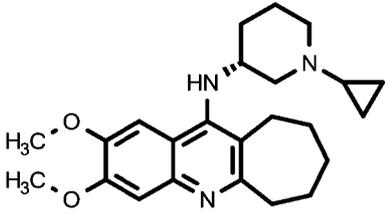
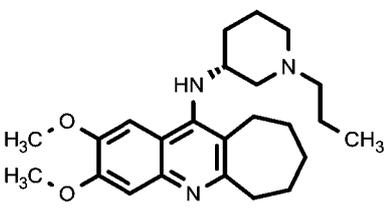
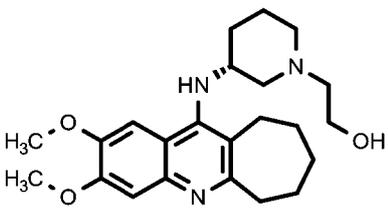
192		(4S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡環庚烷-4-胺
193		(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡環庚烷-4-胺
194		(4S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡環庚烷-4-胺
195		(4R)-1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-4-胺
196		(4S)-1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-4-胺
197		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)吡咯啉-3-胺

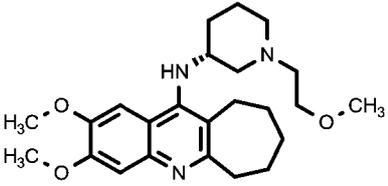
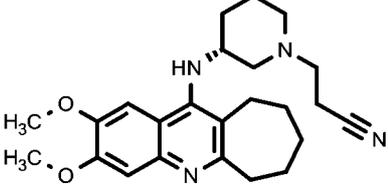
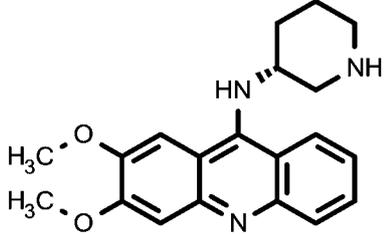
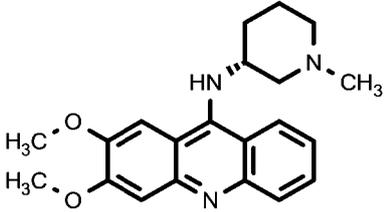
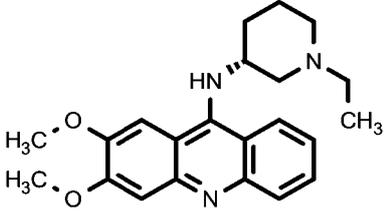
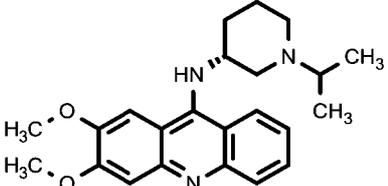
198		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡咯啉-3-胺
199		(3R)-1-環丁基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡咯啉-3-胺
200		(3S)-1-環丁基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡咯啉-3-胺
201		(3R)-1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡咯啉-3-胺
202		(3S)-1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡咯啉-3-胺
203		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-丙基哌啉-3-胺

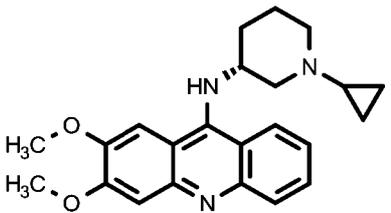
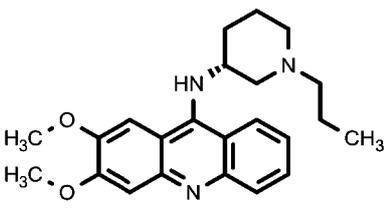
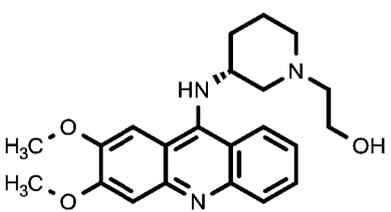
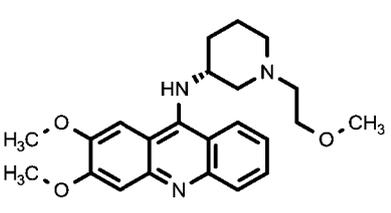
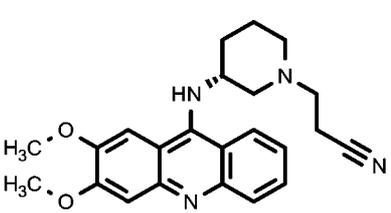
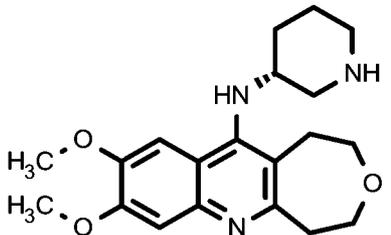
204		2-[(3R)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡啶啉-1-基]乙-1-醇
205		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)吡啶啉-3-胺
206		3-[(3R)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡啶啉-1-基]丙腈
207		2-[(4R)-4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡環庚烷-1-基]乙-1-醇
208		3-[(4R)-4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡環庚烷-1-基]丙腈
209		2-[(3S)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡啶啉-1-基]乙-1-醇

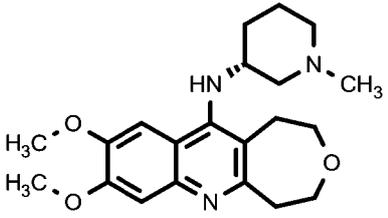
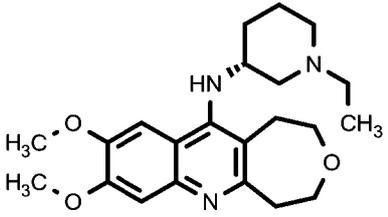
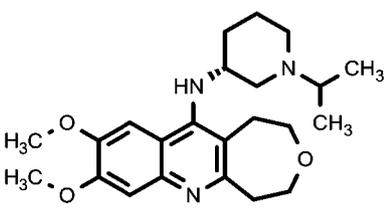
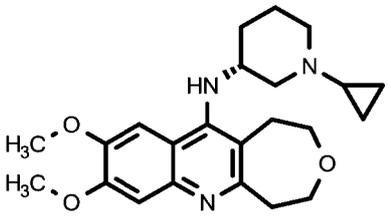
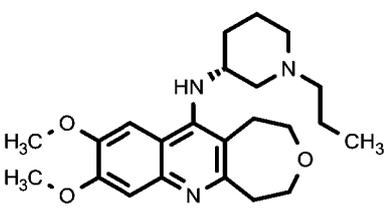
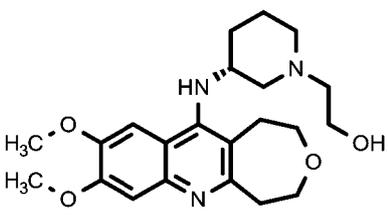
210		(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-胺
211		3-[(3S)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-基]丙腈
212		6,7-二甲氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
213		6,7-二甲氧基-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
214		N-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
215		6,7-二甲氧基-N-[(3R)-1-(丙烷-2-基)哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺

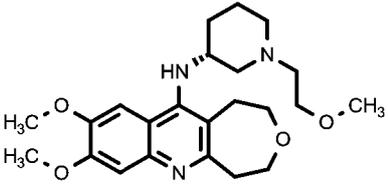
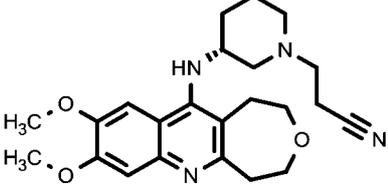
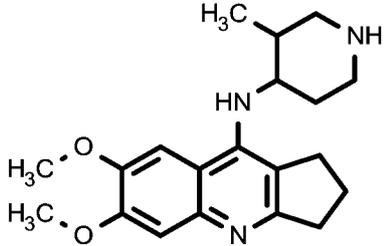
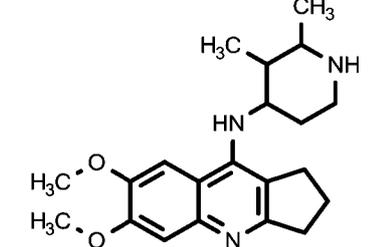
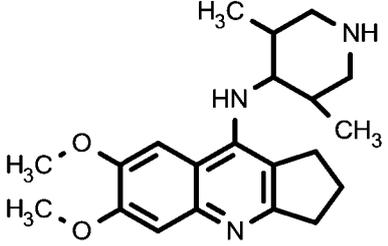
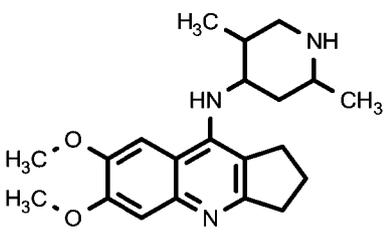
216		N-[(3R)-1-環丙基哌啶-3-基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
217		6,7-二甲氧基-N-[(3R)-1-丙基哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
218		2-[(3R)-3-[(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-基)胺基]哌啶-1-基]乙-1-醇
219		6,7-二甲氧基-N-[(3R)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
220		3-[(3R)-3-[(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-基)胺基]哌啶-1-基]丙腈
221		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]嗹啉-11-基}哌啶-3-胺

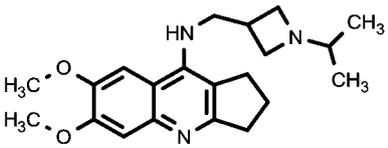
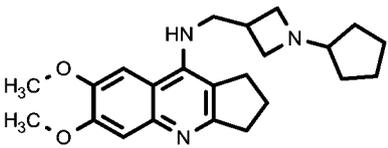
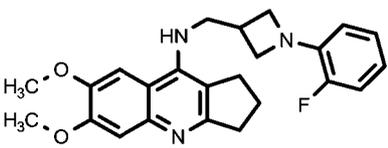
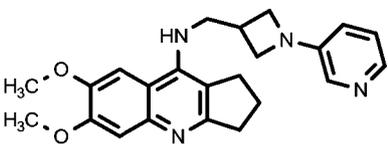
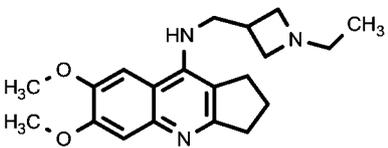
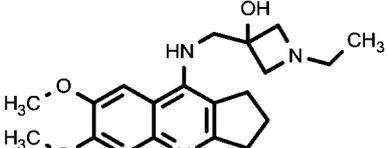
222		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-3-胺
223		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-乙基哌啶-3-胺
224		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-3-胺
225		(3R)-1-環丙基-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}哌啶-3-胺
226		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-丙基哌啶-3-胺
228		2-[(3R)-3-((2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基)胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇

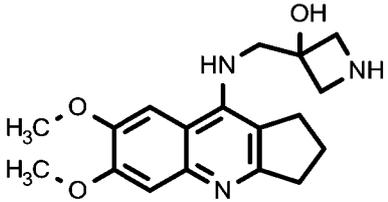
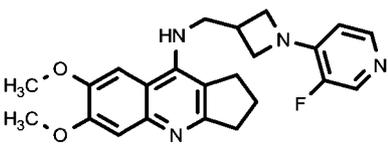
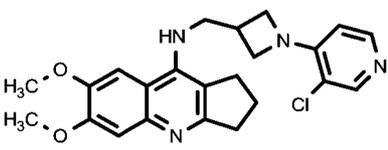
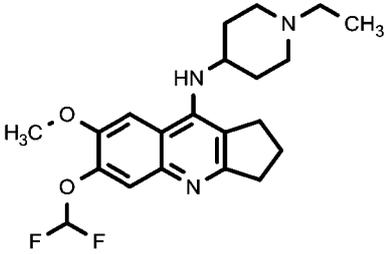
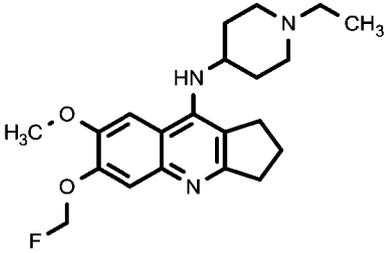
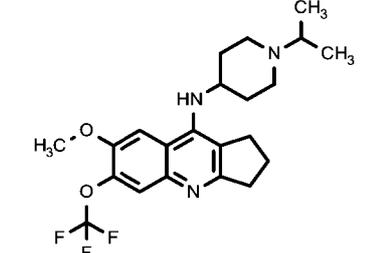
229		(3R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-胺
230		3-[(3R)-3-({2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}胺基)哌啶-1-基]丙腈
231		2,3-二甲氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]吡啶-9-胺
232		2,3-二甲氧基-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]吡啶-9-胺
233		N-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-2,3-二甲氧基吡啶-9-胺
234		2,3-二甲氧基-N-[(3R)-1-(丙烷-2-基)哌啶-3-基]吡啶-9-胺

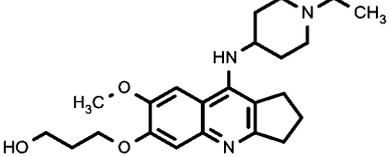
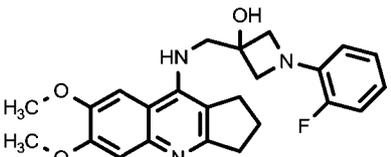
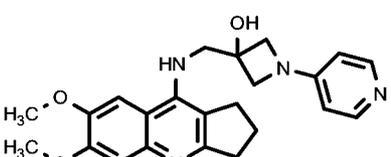
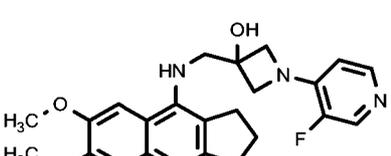
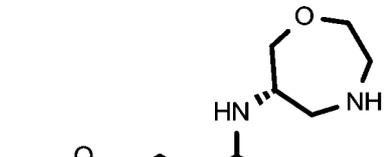
235		N-[(3R)-1-環丙基哌啶-3-基]-2,3-二甲氧基吲啉-9-胺
236		2,3-二甲氧基-N-[(3R)-1-丙基哌啶-3-基]吲啉-9-胺
237		2-[(3R)-3-[(2,3-二甲氧基吲啉-9-基)胺基]哌啶-1-基]乙-1-醇
238		2,3-二甲氧基-N-[(3R)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]吲啉-9-胺
239		3-[(3R)-3-[(2,3-二甲氧基吲啉-9-基)胺基]哌啶-1-基]丙腈
240		(3R)-N-{8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧呷并[4,5-b]喹啉-11-基}哌啶-3-胺

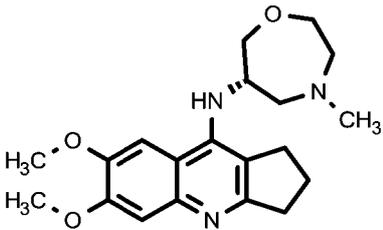
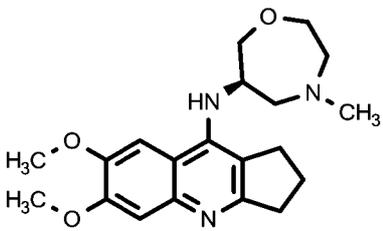
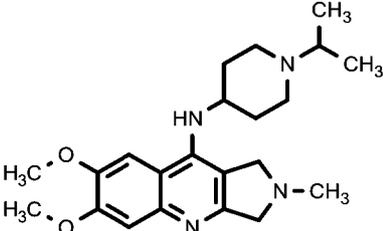
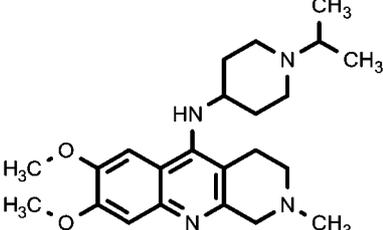
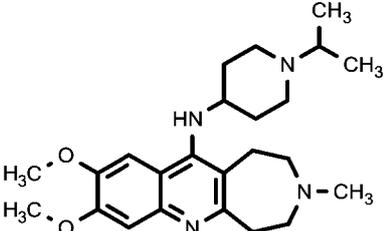
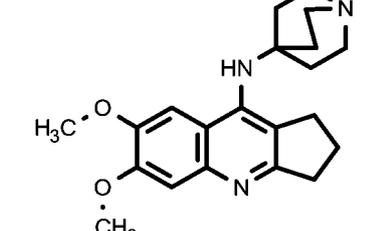
241		(3R)-N-(1-甲基哌啶-3-基)-1-(8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)哌啶-3-胺
242		(3R)-N-(1-乙基哌啶-3-基)-1-(8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)哌啶-3-胺
243		(3R)-N-(1-(丙烷-2-基)哌啶-3-基)-1-(8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)哌啶-3-胺
244		(3R)-1-環丙基-N-(1-(8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)哌啶-3-基)哌啶-3-胺
245		(3R)-N-(1-丙基哌啶-3-基)-1-(8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)哌啶-3-胺
246		2-[(3R)-3-((8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基)胺基)哌啶-1-基]乙-1-醇

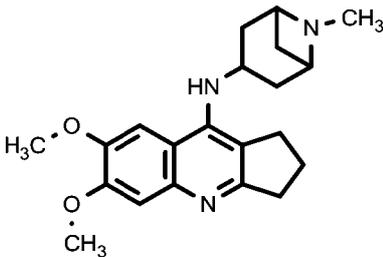
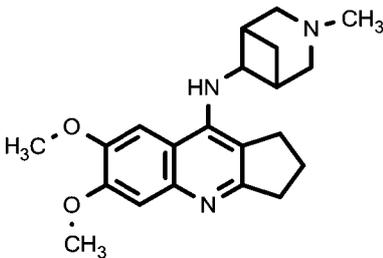
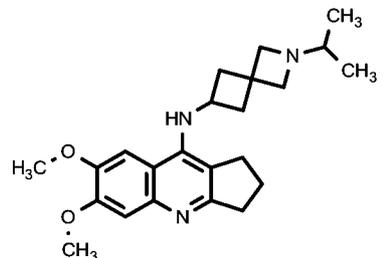
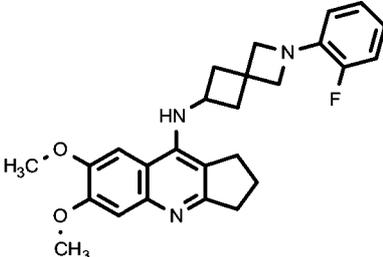
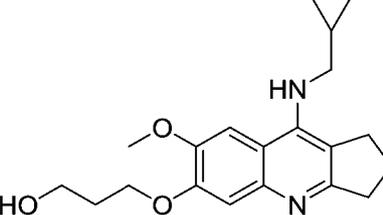
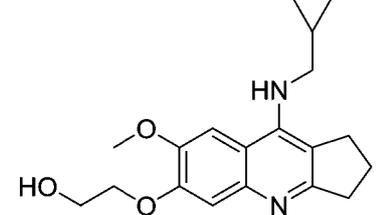
247		(3R)-N-{8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吩并[4,5-b]喹啉-11-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-胺
248		3-[(3R)-3-({8,9-二甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吩并[4,5-b]喹啉-11-基}胺基)哌啶-1-基]丙腈
249		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-3-甲基哌啶-4-胺
250		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-2,3-二甲基哌啶-4-胺
251		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-3,5-二甲基哌啶-4-胺
252		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-2,5-二甲基哌啶-4-胺

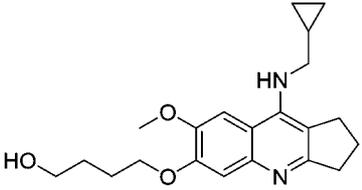
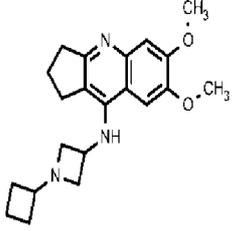
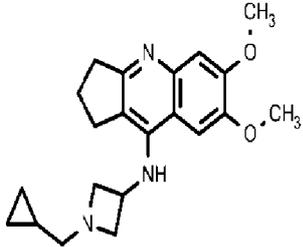
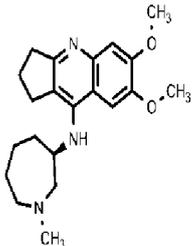
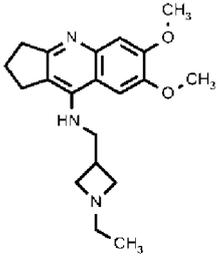
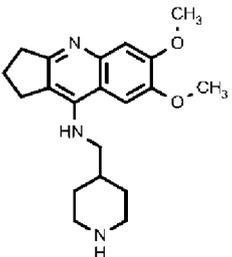
253		6,7-二甲氧基-N-[[1-(丙烷-2-基)吡唑-3-基]甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
254		N-[(1-環戊基吡唑-3-基)甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
255		N-[[1-(2-氟苯基)吡唑-3-基]甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
256		6,7-二甲氧基-N-[[1-(吡啶-3-基)吡唑-3-基]甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
257		N-[(1-乙基吡唑-3-基)甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
258		3-[(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基]甲基]-1-乙基吡唑-3-醇

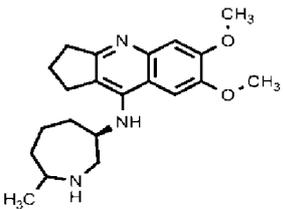
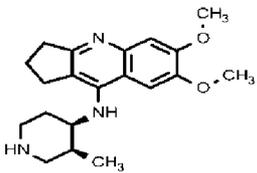
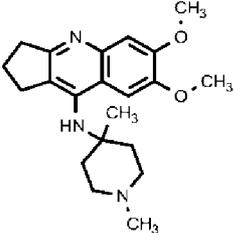
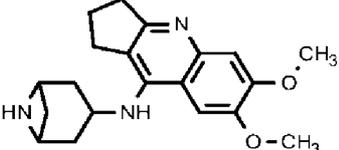
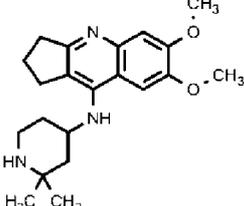
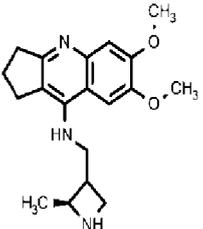
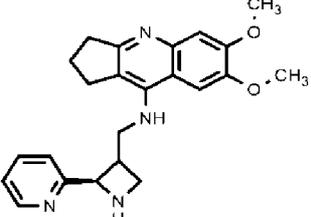
259		3-[(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基]甲基]吡啶-3-醇
260		N-{[1-(3-氟吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基}-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
261		N-{[1-(3-氟吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基}-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
262		N-[6-(二氟甲氧基)-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-乙基哌啶-4-胺
263		1-乙基-N-[6-(氟甲氧基)-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-4-胺
264		N-[7-甲氧基-6-(三氟甲氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺

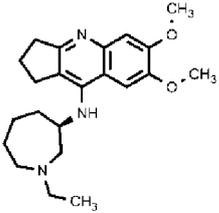
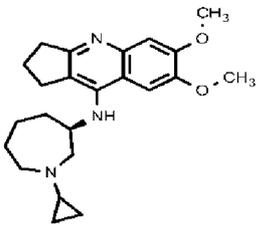
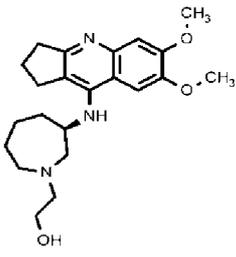
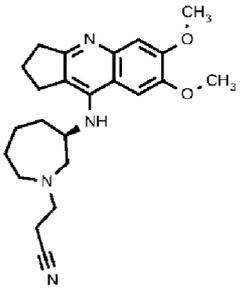
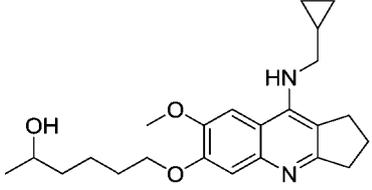
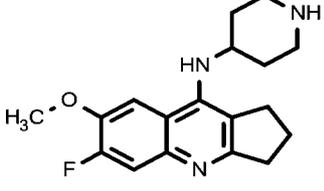
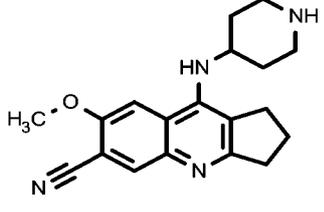
265		<p>3-((9-((1-乙基哌啶-4-基)胺基)-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基)丙-1-醇</p>
266		<p>3-(((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基)甲基)-1-(2-氟苯基)吡啞-3-醇</p>
267		<p>3-(((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基)甲基)-1-(吡啶-4-基)吡啞-3-醇</p>
268		<p>3-(((6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基)甲基)-1-(3-氟吡啶-4-基)吡啞-3-醇</p>
269		<p>(6S)-N-(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1,4-哌吡環庚烷-6-胺</p>
270		<p>(6R)-N-(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1,4-哌吡環庚烷-6-胺</p>

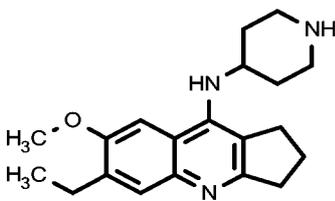
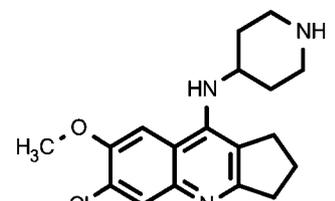
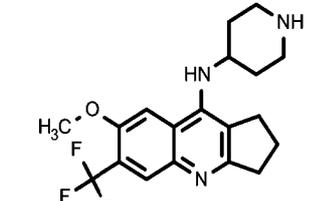
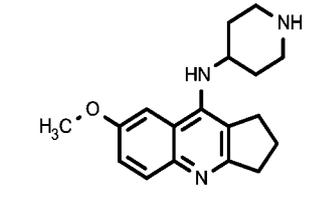
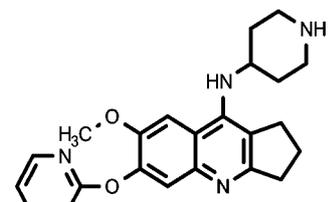
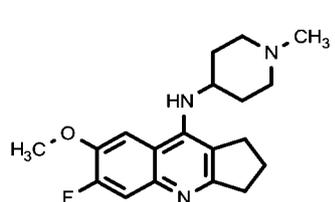
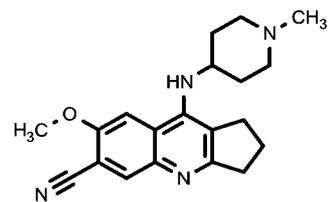
271		(6S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-4-甲基-1,4-噁吡環庚烷-6-胺
272		(6R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-4-甲基-1,4-噁吡環庚烷-6-胺
273		7-甲氧基-N-甲基-9-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-磺醯胺
274		N-{6,7-二甲氧基-2-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,4-b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺
275		N-{7,8-二甲氧基-2-甲基-1H,2H,3H,4H-苯并[b]1,7-噻啶-5-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺
276		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-4-胺

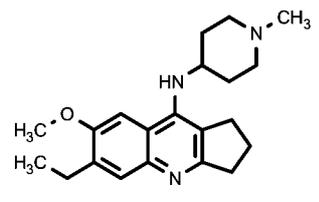
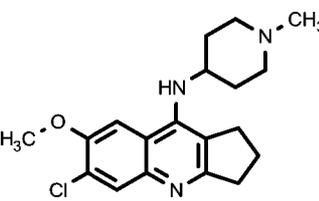
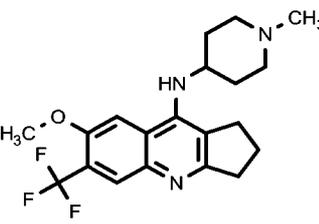
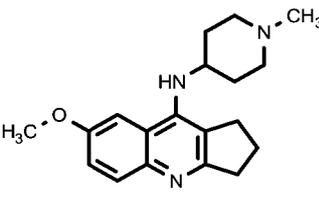
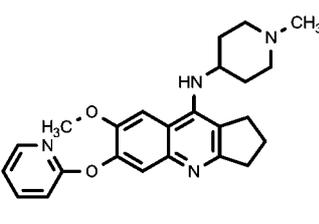
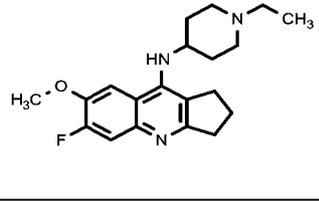
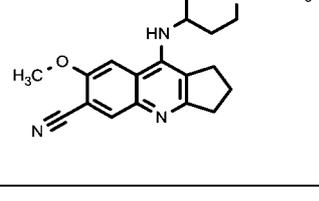
277		N-(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-6-甲基-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-胺
278		N-(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-胺
279		N-(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-2-(丙烷-2-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺
280		N-(6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-2-(2-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺
281		3-((9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基)丙-1-醇
282		2-((9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基)乙-1-醇

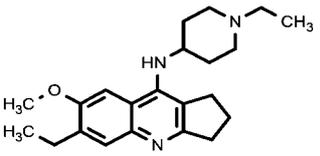
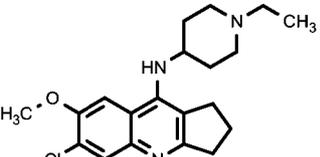
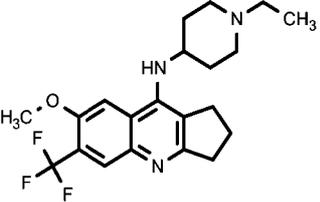
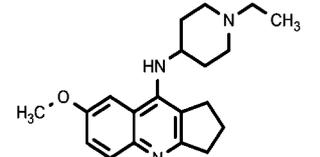
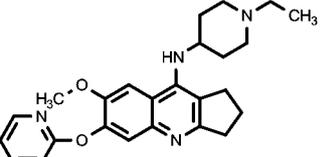
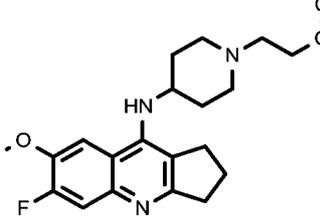
283		<p>4-((9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基)丁-1-醇</p>
284		<p>1-環丁基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-3-胺</p>
285		<p>1-(環丙基甲基)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-3-胺</p>
287		<p>(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡啶庚烷-3-胺</p>
288		<p>N-[(1-乙基吡啶-3-基)甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>
289		<p>6,7-二甲氧基-N-[(哌啶-4-基)甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>

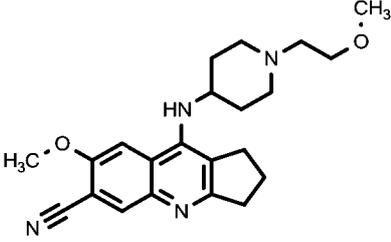
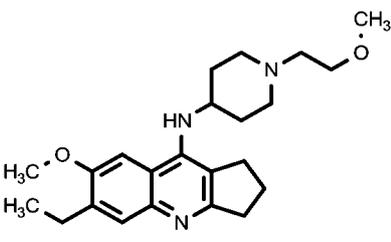
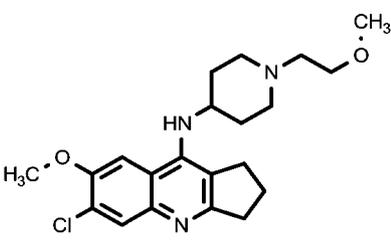
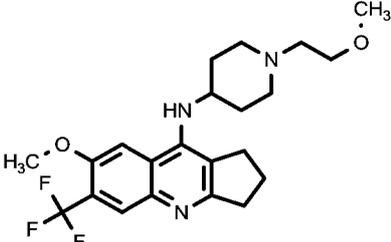
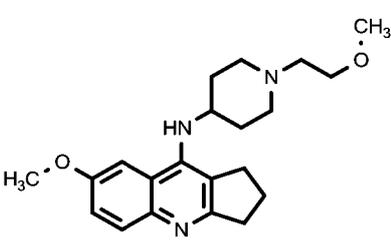
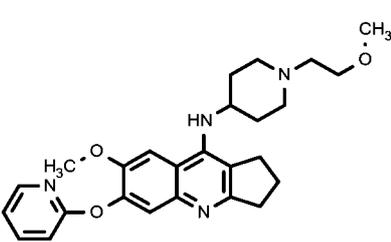
290		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-7-甲基吡環庚烷-3-胺
291		(3S,4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-3-甲基哌啶-4-胺
292		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1,4-二甲基哌啶-4-胺
293		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-胺
294		N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-2,2-二甲基哌啶-4-胺
295		6,7-二甲氧基-N-([(2S)-2-甲基吡唑-3-基]甲基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
296		6,7-二甲氧基-N-([(2R)-2-(吡啶-2-基)吡唑-3-基]甲基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺

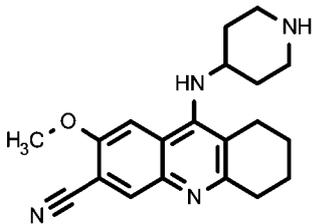
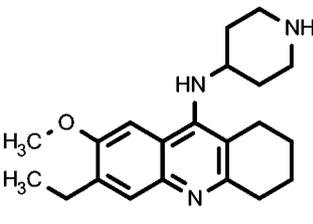
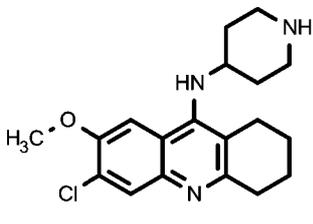
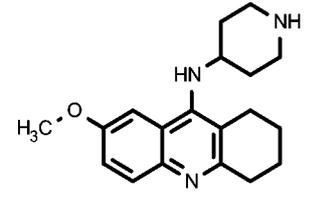
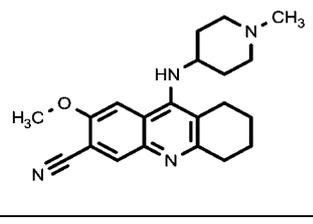
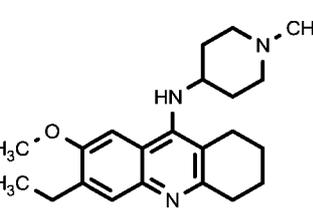
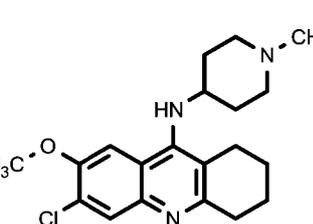
297		(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡環庚烷-3-胺
298		(3R)-1-環丙基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-3-胺
299		2-[(3R)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡環庚烷-1-基]乙-1-醇
300		3-[(3R)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)吡環庚烷-1-基]丙腈
301		6-((9-((環丙基甲基)胺基)-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基)己-2-醇
302		N-{6-氟-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
303		7-甲氧基-9-[(哌啶-4-基)胺基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-甲腈

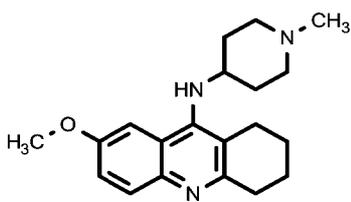
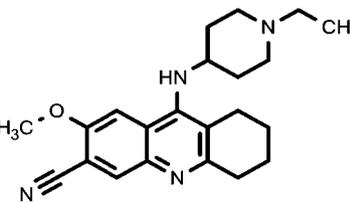
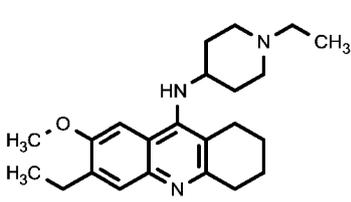
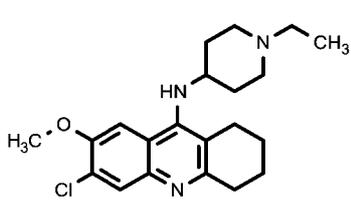
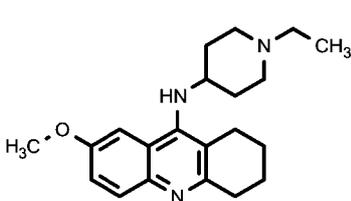
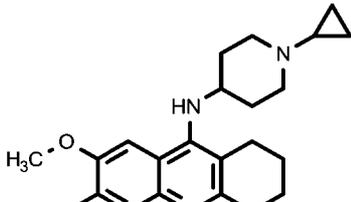
304		N-{6-乙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
305		N-{6-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
306		N-[7-甲氧基-6-(三氟甲基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-4-胺
307		N-{7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
308		N-[7-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-4-胺
309		N-{6-氟-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺
310		7-甲氧基-9-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-甲腈

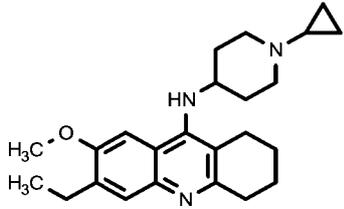
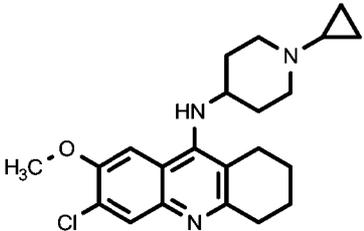
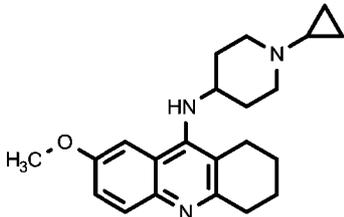
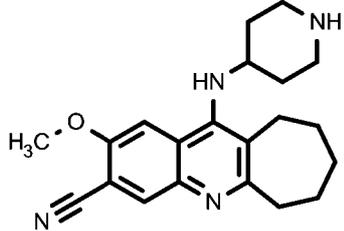
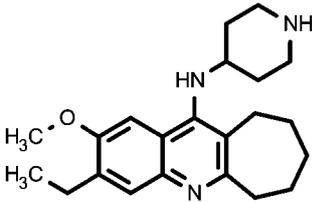
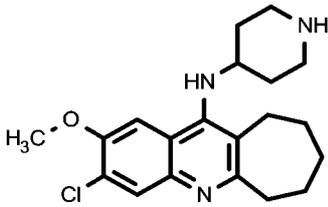
311		N-{6-乙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺
312		N-{6-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺
313		N-[7-甲氧基-6-(三氟甲基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-甲基哌啶-4-胺
314		N-{7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺
315		N-[7-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-甲基哌啶-4-胺
316		1-乙基-N-{6-氟-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
317		9-[(1-乙基哌啶-4-基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-甲腈

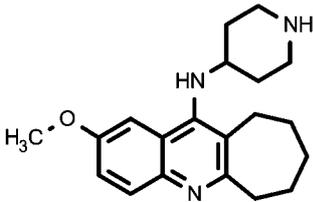
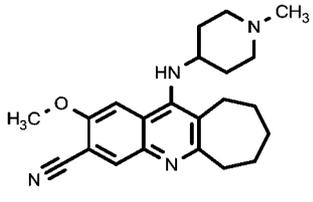
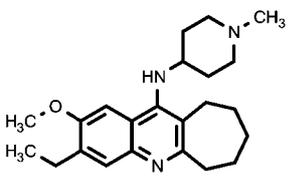
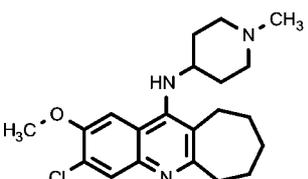
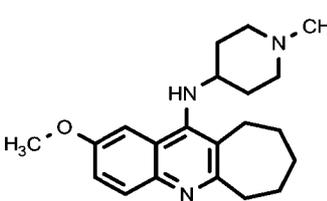
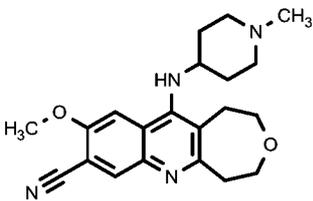
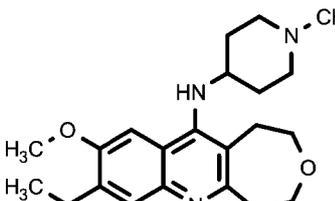
318		1-乙基-N-{6-乙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
319		N-{6-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺
320		1-乙基-N-[7-甲氧基-6-(三氟甲基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-4-胺
321		1-乙基-N-{7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺
322		1-乙基-N-[7-甲氧基-6-(吡啶-2-基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-4-胺
323		N-{6-氟-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺

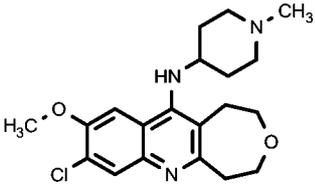
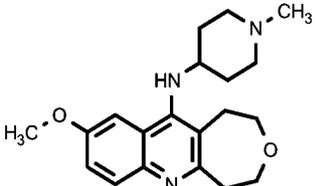
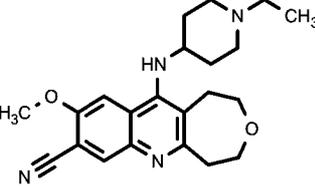
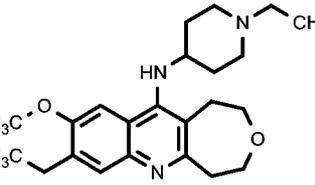
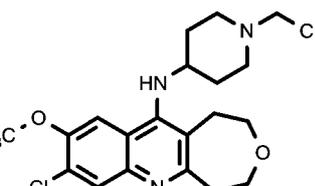
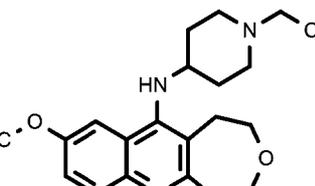
324		7-甲氧基-9-([1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]胺基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-甲腈
325		N-{6-乙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
326		N-{6-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
327		N-[7-甲氧基-6-(三氟甲基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
328		N-{7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺
329		N-[7-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-胺

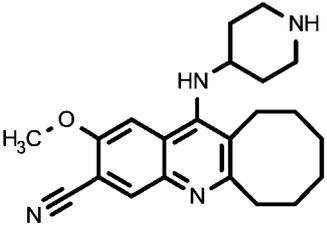
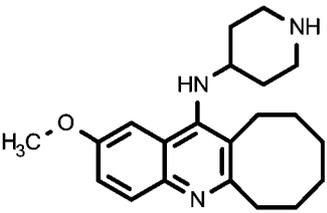
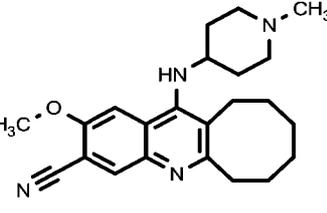
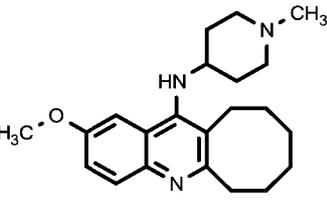
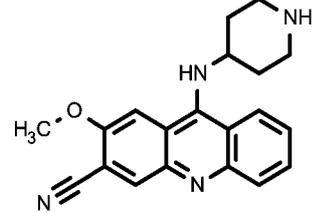
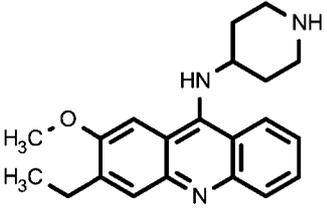
330		2-甲氧基-9-[(哌啶-4-基)胺基]-5,6,7,8-四氢吡啶-3-甲腈
331		6-乙基-7-甲氧基-N-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶-9-胺
332		6-氯-7-甲氧基-N-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶-9-胺
333		7-甲氧基-N-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶-9-胺
334		2-甲氧基-9-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-5,6,7,8-四氢吡啶-3-甲腈
335		6-乙基-7-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶-9-胺
336		6-氯-7-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶-9-胺

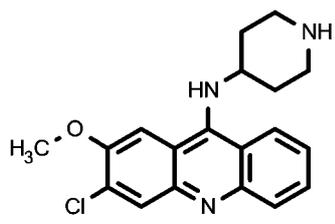
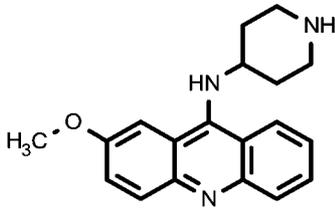
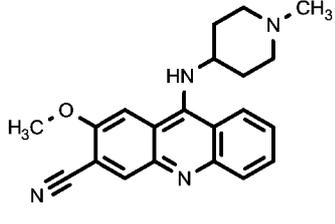
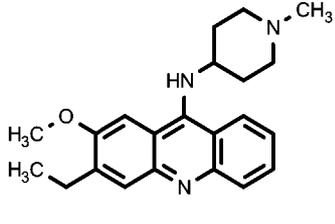
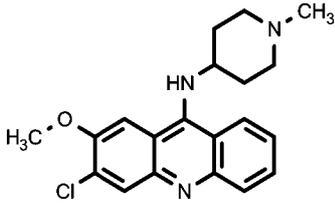
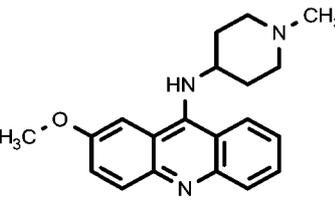
337		7-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
338		9-[(1-乙基哌啶-4-基)胺基]-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲啶-3-甲腈
339		6-乙基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
340		6-氯-N-(1-乙基哌啶-4-基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
341		N-(1-乙基哌啶-4-基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吲啶-9-胺
342		9-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-2-甲氧基-5,6,7,8-四氫吲啶-3-甲腈

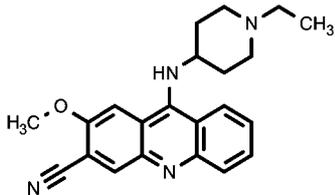
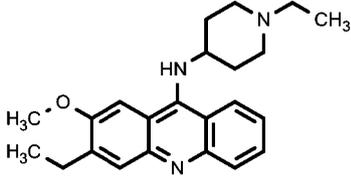
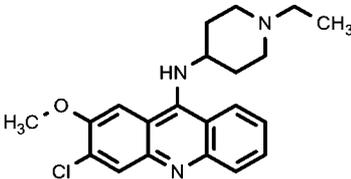
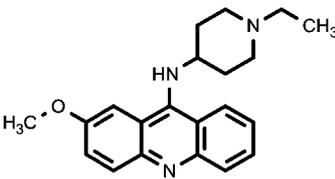
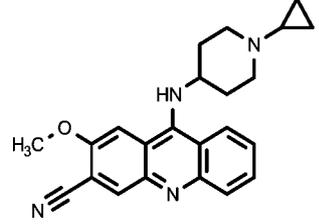
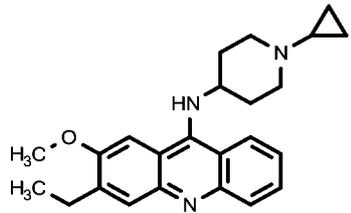
343		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-6-乙基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
344		6-氯-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
345		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺
346		2-甲氧基-11-[(哌啶-4-基)胺基]-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-3-甲腈
347		N-{3-乙基-2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺
348		N-{3-氯-2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺

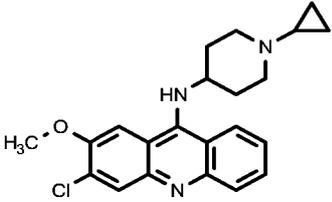
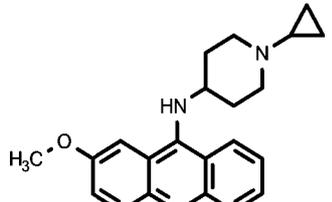
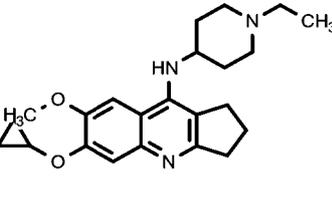
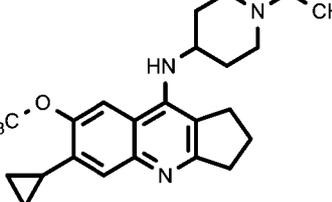
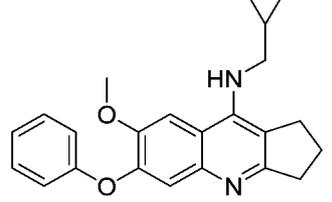
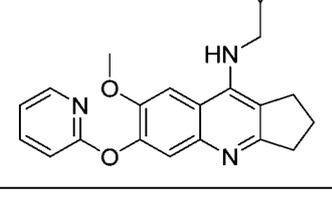
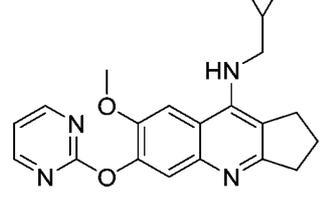
349		N-{2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺
350		2-甲氧基-11-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-3-甲腈
351		N-{3-乙基-2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
352		N-{3-氯-2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
353		N-{2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
354		9-甲氧基-11-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-8-甲腈
355		N-{8-乙基-9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺

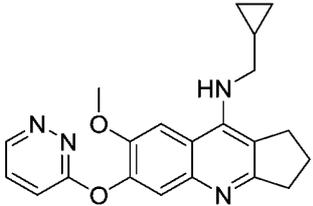
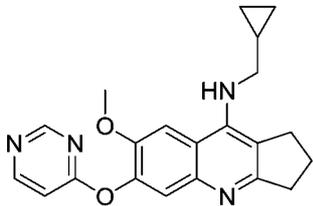
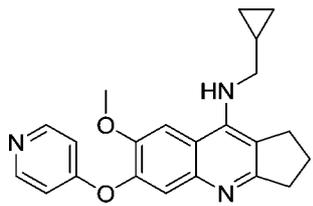
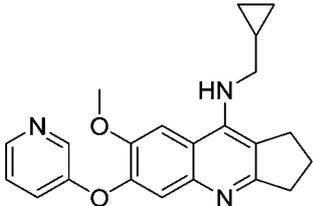
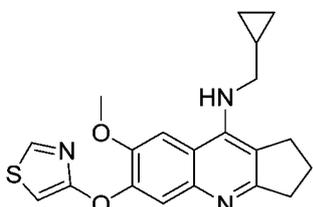
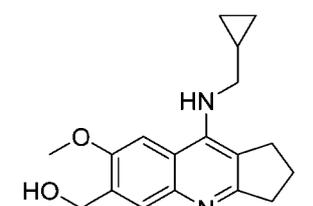
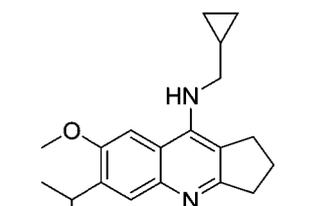
356		N-{8-氯-9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
357		N-{9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}-1-甲基哌啶-4-胺
358		11-[(1-乙基哌啶-4-基)胺基]-9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-8-甲腈
359		1-乙基-N-{8-乙基-9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺
360		N-{8-氯-9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}-1-乙基哌啶-4-胺
361		1-乙基-N-{9-甲氧基-1H,2H,4H,5H-氧吡并[4,5-b]喹啉-11-基}哌啶-4-胺

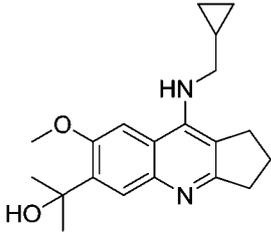
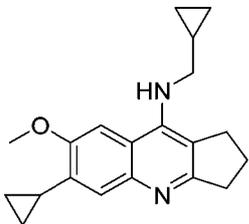
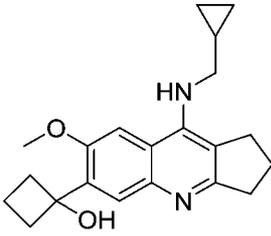
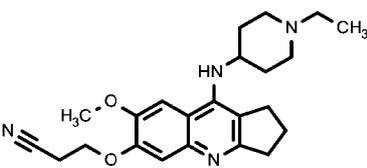
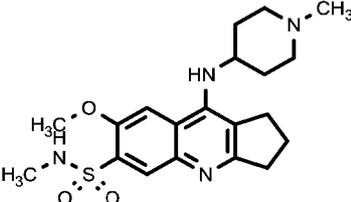
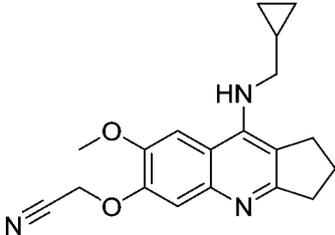
362		<p>2-甲氧基-12-[(哌啶-4-基)胺基]- 6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b] 喹啉-3-甲腈</p>
363		<p>N-{2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛 [b]喹啉-12-基}哌啶-4-胺</p>
364		<p>2-甲氧基-12-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]- 6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛[b] 喹啉-3-甲腈</p>
365		<p>N-{2-甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H,11H-環辛 [b]喹啉-12-基}-1-甲基哌啶-4-胺</p>
366		<p>2-甲氧基-9-[(哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-甲腈</p>
367		<p>3-乙基-2-甲氧基-N-(哌啶-4-基)吡啶-9-胺</p>

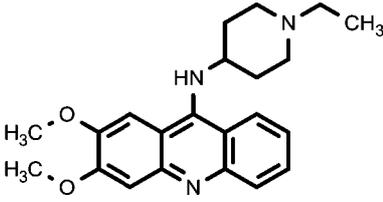
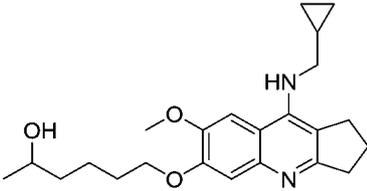
368		3-氯-2-甲氧基-N-(哌啶-4-基)吲啉-9-胺
369		2-甲氧基-N-(哌啶-4-基)吲啉-9-胺
370		2-甲氧基-9-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]吲啉-3-甲腈
371		3-乙基-2-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吲啉-9-胺
372		3-氯-2-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吲啉-9-胺
373		2-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吲啉-9-胺

374		9-[(1-乙基哌啶-4-基)胺基]-2-甲氧基吡啶-3-甲腈
375		3-乙基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-2-甲氧基吡啶-9-胺
376		3-氯-N-(1-乙基哌啶-4-基)-2-甲氧基吡啶-9-胺
377		N-(1-乙基哌啶-4-基)-2-甲氧基吡啶-9-胺
378		9-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-2-甲氧基吡啶-3-甲腈
379		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-3-乙基-2-甲氧基吡啶-9-胺

380		3-氯-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-2-甲氧基吲啉-9-胺
381		N-(1-環丙基哌啶-4-基)-2-甲氧基吲啉-9-胺
382		N-{6-環丙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺
383		N-{6-環丙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺
384		N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-苯氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
385		N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(吡啶-2-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
386		N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(咪啶-2-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺

387		<p>N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(吡啶-3-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>
388		<p>N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(吡啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>
389		<p>N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(吡啶-4-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>
390		<p>N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(吡啶-3-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>
391		<p>N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-6-(1,3-噻唑-4-基氧基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺</p>
392		<p>{9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}甲醇</p>
393		<p>1-{9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}乙-1-醇</p>

394		2-{9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}丙烷-2-醇
395		6-環丙基-N-(環丙基甲基)-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺
396		1-{9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}環丁-1-醇
397		3-({9-[(1-乙基哌啶-4-基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}氧基)丙腈
398		9-((環丙基甲基)胺基)-7-甲氧基-N-甲基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-6-磺醯胺
399		2-({9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}氧基)乙腈

400		N-(1-乙基哌啶-4-基)-2,3-二甲氧基吡啶-9-胺
401		6-((9-[(環丙基甲基)胺基]-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]噁啉-6-基}氧基)己-2-醇

### 一般合成方案

【0071】 本揭露的化合物可藉由下文所示的反應方案中所示的方法製備。

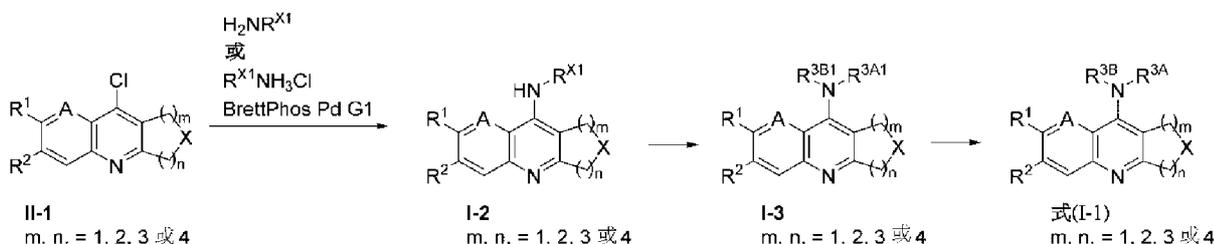
【0072】 製備這些化合物所使用的起始材料及試劑為可購自商業供應商如 Sigma-Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Acros Organics, Oakwood Chemicals, Matrix Chemicals、及 Bachem (Torrance, Calif.)，或可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法依照參考文獻如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)；March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition)及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)所闡述之程序製備。一般方案1至6僅僅是舉例說明可合成本揭露的化合物及其醫藥上可接受之鹽的一些方法，並且可對這些方案進行各種修改，並且所屬技術領域中具有通常知識者閱讀本揭露時可得到啟示。若有需要，(多種)反應的起始材料、中間物、及最終

產物可以使用常規技術（包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析及類似者）進行單離及純化。此類材料可使用常規手段來表徵，包括物理常數及光譜資料。

【0073】除非相反地指明，否則本文所述之反應在大氣壓下、在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 至約 $200^{\circ}\text{C}$ 的溫度範圍內發生，諸如約 $0^{\circ}\text{C}$ 至約 $125^{\circ}\text{C}$ ，並且進一步諸如約室溫（或環境）溫度，例如約 $20^{\circ}\text{C}$ 。本文所顯示及描述的途徑僅為舉例說明，且不旨在也不應被解讀為以無論任何方式限制申請專利範圍的範圍。所屬技術領域中具有通常知識者將可辨識對揭示合成之改良並基於在本文中之揭露來設計替代途徑；所有該等改良及替代途徑係屬申請專利範圍之範圍內。

【0074】本文所述的化合物諸如式(I-1)的化合物及其醫藥上可接受之鹽如本文所定義，並且可如以下方案1中所示及所述製備。

#### 方案1



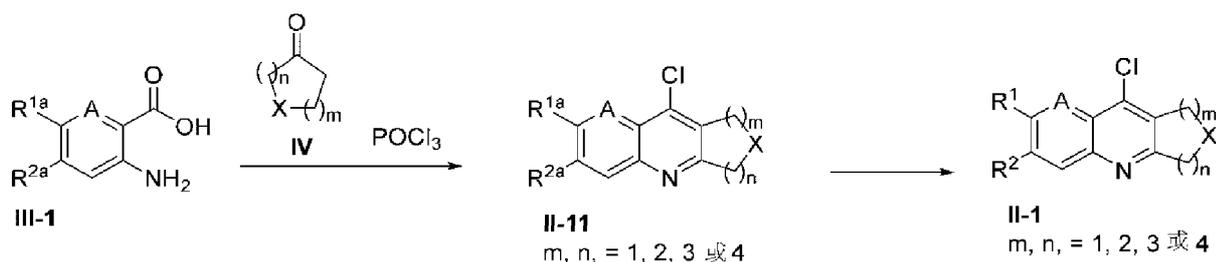
【0075】將式II-1之化合物（其中A可為N或CH；X可為CH<sub>2</sub>或O；且m、n可獨立地為1、2、3或4；R<sup>1</sup>可為氫、鹵素（例如，氟基或氯基）、氰基、烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、或異丙基）、烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基）、氘化烷氧基（例如，-OCD<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、或-OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>）、鹵烷氧基（例如，-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、或-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>）、烷基胺基（例如，-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、或-NHEt）、環烷基（例如，環丙基或環丁基）、芳氧基（例如，苯氧

基)、或雜芳氧基(例如,吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基); $R^2$ 可為氫、鹵素(例如,氟基或氯基)、氰基、烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如,- $OCD_3$ 、- $OCH_2CD_3$ 、或- $OCD_2CD_3$ )、環烷氧基(例如,環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如,- $NHMe$ 、- $NMe_2$ 、或- $NHEt$ )、鹵烷基(例如,- $CHF_2$ 或- $CF_3$ )、或鹵烷氧基(例如,- $OCHF_2$ 或- $OCF_3$ )與適當市售胺 $H_2NR^{X1}$ 或對應HCl鹽在Buchwald偶合條件下使用催化劑諸如BrettPhos Pd G1、甲基三級丁基醚加成物反應,提供式**I-2**之化合物。一些式**I-2**之化合物是式(I-1)之化合物。一些式**I-2**之化合物藉由所屬技術領域中廣知之方法進一步轉換成式**I-3**之化合物,諸如TFA媒介之自 $NR^{X1}$ 內的(多個)氮原子移除Boc基團,或鈀催化的自 $NR^{X1}$ 內的(多個)氮原子氫化開裂苄基。一些式**I-3**之化合物是式(I-1)之化合物。一些式**I-3**之化合物藉由所屬技術領域中廣知之方法轉換成式(I-1)之化合物,諸如以適當醯基氯化物或醯基酐進行N-醯基化隨後進行所屬技術領域中廣知之化學反應、或以適當鹵化物或甲苯磺酸酯進行N-烷化、以適當醛或酮進行還原胺化作用、或以適當芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯進行Buchwald偶合。此轉化可進行一次(即其中 $R^{3B}$ 可為氫)、或二次(即其中 $R^{3B}$ 可為烷基或-(C=O)- $NH_2$ )。醯基氯化物、鹵化物、甲苯磺酸酯、醛、酮、芳基鹵化物或芳基三氟甲磺酸酯可購自商業資源、或可輕易藉由所屬技術領域中廣知的合成方法取得。

**【0076】** 一些式**II-1**之化合物(其中A可為CH;X可為 $CH_2$ 或O;且m、n可獨立地為1、2、3或4; $R^1$ 可為烷氧基(例如,甲氧基)、氘化烷氧基(例如,- $OCD_3$ )、鹵烷氧基(例如,- $OCH_2F$ 、- $OCHF_2$ 、- $OCF_3$ 、或- $OCH_2CF_3$ )、氫、鹵素(例如氟基或氯基)、鹵烷基(例如,- $CHF_2$

或 $-CF_3$ )、烷基胺基(例如,  $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、或 $-NHEt$ )、環烷基(例如, 環丙基或環丁基)、芳氧基(例如, 苯氧基)、或雜芳氧基(例如, 吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基);  $R^2$ 可為氫、鹵素(例如, 氟基或氯基)、氰基、烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如,  $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CD_3$ 、或 $-OCD_2CD_3$ )、環烷氧基(例如, 環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如,  $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、或 $-NHEt$ )、鹵烷基(例如,  $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ )、或鹵烷氧基(例如,  $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、或 $-OCH_2CF_3$ ) )如發明內容中所定義且可如以下方案2中所示及所述製備。

## 方案2

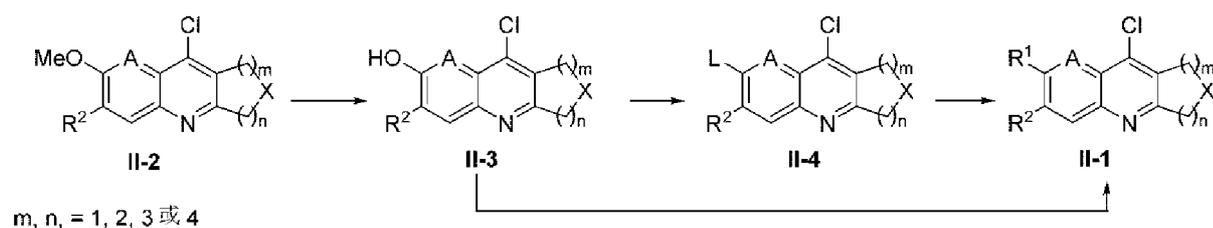


【0077】式III-1之胺基羧酸酯化合物(其中A可為CH;  $R^{1a}$ 可為氫、鹵素(例如, 氟基或氯基)、氰基、烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如,  $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CD_3$ 、或 $-OCD_2CD_3$ )、鹵烷氧基(例如,  $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、或 $-OCH_2CF_3$ )、烷基胺基(例如,  $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、或 $-NHEt$ )、環烷基(例如, 環丙基或環丁基)、芳氧基(例如, 苯氧基)、或雜芳氧基(例如, 吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基);  $R^{2a}$ 可為氫、鹵素(例如, 氟基或氯

基)、氰基、烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如,  $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、或 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ )、環烷氧基(例如,環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如,  $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、或 $-\text{NHEt}_2$ )、鹵烷基(例如,  $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ )、或鹵烷氧基(例如,  $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ )與適當環狀酮**IV**(其中X可為 $\text{CH}_2$ 或O;且m、n可獨立地為1、2、3或4)在 $\text{POCl}_3$ 存在下的反應提供式**II-11**之化合物。一些式**II-11**之化合物是式(I-1)之化合物。一些式**II-11**之化合物藉由所屬技術領域中廣知之方法轉換成式**II-1**之化合物。一些式**III-1**之化合物可自商業途徑獲得。一些式**III-1**之化合物可藉由所屬技術領域中廣知之方法製備。式**IV**之化合物諸如環戊酮、環己酮、及環庚酮可自商業途徑獲得。

**【0078】**一些式**II-1**之化合物(其中A可為CH或N;X可為 $\text{CH}_2$ 或O;m、n可獨立地為1、2、3或4; $\text{R}^1$ 可為烷氧基(例如,甲氧基)、氘化烷氧基(例如,  $-\text{OCD}_3$ )、鹵烷氧基(例如,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、或 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ )、氫、鹵素(例如氟基或氯基)、鹵烷基(例如,  $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ )、烷基胺基(例如,  $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、或 $-\text{NHEt}$ )、環烷基(例如,環丙基或環丁基)、芳氧基(例如,苯氧基)、或雜芳氧基(例如,吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基);且 $\text{R}^2$ 可為氫、鹵素(例如,氟基或氯基)、氰基、烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如,  $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、或 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ )、環烷氧基(例如,環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如,  $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、或 $-\text{NHEt}$ )、鹵烷基(例如,  $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ )、或鹵烷氧基(例如,  $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ ))可如以下方案3中所示及所述製備。

## 方案3

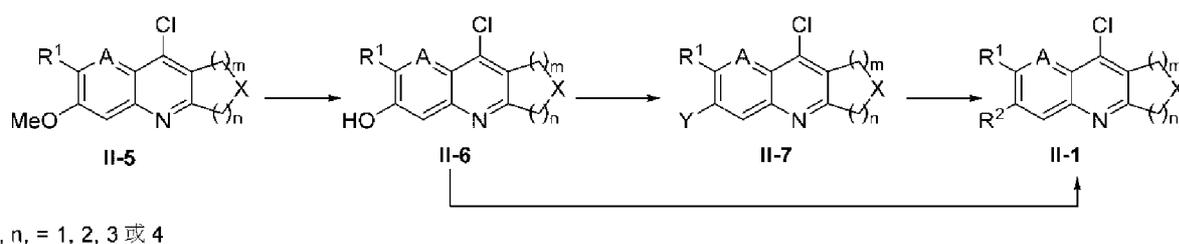


【0079】式II-2之化合物在所屬技術領域中廣知的條件下之去甲基化（諸如II-2與 $\text{AlCl}_3$ 反應）提供式II-3之羥基化合物。式II-3之化合物亦可藉由與適當市售芳基鹵化物或雜芳基鹵化物在所屬技術領域中廣知的條件下反應，轉換成式II-1之化合物（ $\text{R}^1$ =芳氧基（例如，苯氧基）或雜芳氧基（例如，吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基））。式II-3之化合物可藉由與二乙基溴(二氟)甲基-膦酸酯在鹼（例如 $\text{KOH}$ ）存在下反應，轉換成式II-4之化合物（ $\text{L} = \text{OCHF}_2$ ）。式II-3之化合物亦可藉由以適當市售烷基鹵化物進行烷化或以適當市售醇在所屬技術領域中廣知的條件下進行Mitsunobu反應，轉換成式II-4之化合物（ $\text{L} =$ 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基）。式II-3之化合物亦可藉由與 $\text{POCl}_3$ 、或 $\text{POBr}_3$ 反應轉換成式II-4之化合物（ $\text{L} = \text{Cl}$ 或 $\text{Br}$ ），或藉由與 $\text{Tf}_2\text{O}$ 在鹼（例如，三甲胺）存在下反應轉換成式II-4之化合物（ $\text{L} = \text{OTf}$ ）。一些式II-4之化合物是式II-1之化合物。一些式II-4之化合物（例如 $\text{L} = \text{Br}$ 或 $\text{OTf}$ ）可經由所屬技術領域中廣知的化學轉變包括例如金屬催化的氫化作用，或經由以適當市售試劑進行Suzuki、Stille、Nigishi或Buchwald偶合反應，轉換成式II-1之化合物。式II-2之化合物可經由如方案2所示之所屬技術領域中廣知的方法自市售材料製備。

【0080】一些式II-1之化合物（其中A可為 $\text{CH}$ 或 $\text{N}$ ；X可為 $\text{CH}_2$ 或 $\text{O}$ ； $m$ 、 $n$ 可獨立地為1、2、3或4； $\text{R}^1$ 可為氫、氫基、鹵素（例如氟基或

氯基)、烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷基胺基(例如, -NHMe、-NMe<sub>2</sub>、或-NHEt)、環烷基(例如, 環丙基或環丁基)、芳氧基(例如, 苯氧基)、或雜芳氧基(例如, 吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基); 且R<sup>2</sup>可為氫、氯基、烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如, -OCD<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、或-OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>)、環烷氧基(例如, 環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如, -NHMe、-NMe<sub>2</sub>、或-NHEt)、鹵烷基(例如, -CHF<sub>2</sub>或-CF<sub>3</sub>)、或鹵烷氧基(例如, -OCHF<sub>2</sub>或-OCF<sub>3</sub>)可如以下方案4中所示及所述製備。

#### 方案4



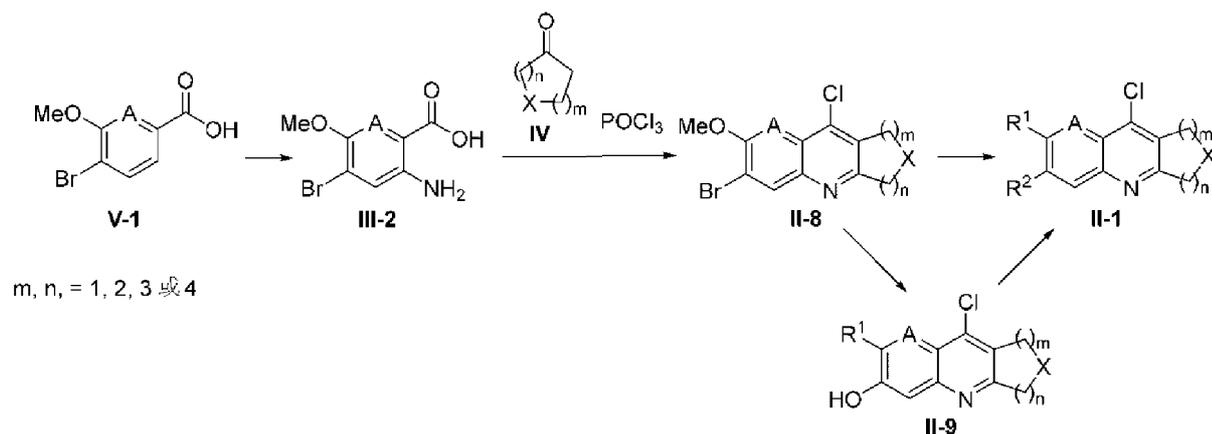
【0081】式II-5之化合物在所屬技術領域中廣知的反應條件下之去甲基化(諸如式II-5之化合物與AlCl<sub>3</sub>反應)提供式II-6之羟基化合物。式II-6之化合物可藉由與適當市售芳基鹵化物或雜芳基鹵化物反應, 轉換成式II-1之化合物(R<sup>2</sup> = 芳氧基(例如, 苯氧基)或雜芳氧基(例如, 吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基))。式II-6之化合物亦可藉由與二乙基溴(二氟)甲基-磷酸酯在鹼(諸如KOH)存在下反應, 轉換成式II-1之化合物(R<sup>2</sup> = OCHF<sub>2</sub>)。式II-6之化合物亦可藉由以適當市售烷基鹵化物進行烷化, 轉換成式II-1之化合物(R<sup>2</sup> = 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)或環烷氧基(例如, 環丙氧基或環丁氧基))。一些式II-6之化合物亦可藉由以適當市售烷基鹵化物進行烷化或

藉由以適當市售醇在所屬技術領域中廣知的條件下進行Mitsunobu反應，轉換成式II-7之化合物（ $R^2$  = 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基）、氘化烷氧基（例如， $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CD_3$ 、或 $-OCD_2CD_3$ ）、或環烷氧基（例如，環丙氧基或環丁氧基））。式II-6之化合物亦可藉由與 $POCl_3$ 、或 $POBr_3$ 反應轉換成式II-7之化合物（ $Y = Cl$ 或 $Br$ ），或藉由與 $Tf_2O$ 在鹼（諸如，三甲胺）存在下反應轉換成式II-7之化合物（ $Y = OTf$ ）。一些式II-7之化合物是式II-1之化合物。一些式II-7之化合物可經由所屬技術領域中廣知的方法包括例如去矽化、烷化、醯基化、及磺醯化，藉由Y基團之適當化學轉變，轉換成式II-1之化合物。一些式II-7之化合物（例如 $Y = Br$ 或 $OTf$ ）可經由所屬技術領域中廣知的方法，例如經由金屬催化的氫化作用、或經由金屬催化的偶合反應諸如以適當市售試劑進行的Suzuki、Stille、Nigishi或Buchwald反應，藉由Y基團之適當化學轉變，轉換成式II-1之化合物。式II-5之化合物可經由如方案2所示之廣知的方法自市售材料製備。

【0082】一些式II-1之化合物（其中A可為N；X可為 $CH_2$ 或O；m、n可獨立地為1、2、3或4； $R^1$ 可為氫、氘基、鹵素（例如氟基或氯基）、烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、或異丙基）、烷基胺基（例如， $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、或 $-NHEt$ ）、環烷基（例如，環丙基或環丁基）、芳氧基（例如，苯氧基）、雜芳氧基（例如，吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基）、鹵烷氧基（例如， $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ ）、烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基）、或氘化烷氧基（例如， $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CD_3$ 、或 $-OCD_2CD_3$ ）；且 $R^2$ 可為氫、氘基、鹵素（例如氟基或氯基）、烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、或異丙基）、烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基）、環烷氧基（例如，

環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如, -NHMe、-NMe<sub>2</sub>、或-NHEt)、鹵烷氧基(例如, -OCHF<sub>2</sub>或-OCF<sub>3</sub>)、鹵烷氧基(例如, -OCHF<sub>2</sub>或-OCF<sub>3</sub>)可如以下方案5中所示及所述製備。

### 方案5

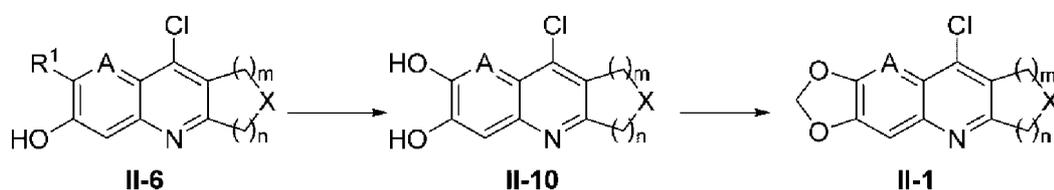


**【0083】** 對式**V-1**之化合物進行硝化隨後藉由所屬技術領域中廣知之方法對所得產物進行還原, 包括用SnCl<sub>2</sub>處理、或用鐵在NH<sub>4</sub>Cl存在下處理, 提供式**III-2**之胺基-羧酸酯化合物。式**III-2**在與適當式**IV**之環狀酮化合物在POCl<sub>3</sub>存在下反應後, 轉換成式**II-8**之化合物。一些式**II-8**之化合物是式**II-1**之化合物。一些式**II-8**之化合物與4,4,5,5-四甲基-2-(丙烷-2-基氧基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷在<sup>n</sup>BuLi存在下反應, 隨後所得產物與過氧化氫反應, 提供式**II-9**之化合物, 其經過所屬技術領域中廣知的化學轉變後(包括例如O-烷化、或以適當試劑進行Mitsunobu反應), 導致式**II-1**之化合物(R<sup>1</sup> = MeO; R<sup>2</sup> = 烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)。一些式**II-8**之化合物亦可經由所屬技術領域中廣知之金屬催化偶合反應(包括例如Suzuki、Stille、Nigishi及Buchwald反應)轉換成式**II-1**之化合物。

**【0084】** 一些式**II-1**之化合物(其中A可為CH; X可為CH<sub>2</sub>或O;

m、n可獨立地為1、2、3或4；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成-OCH<sub>2</sub>O-鍵聯）可如以下方案6中所示及所述製備。

### 方案6

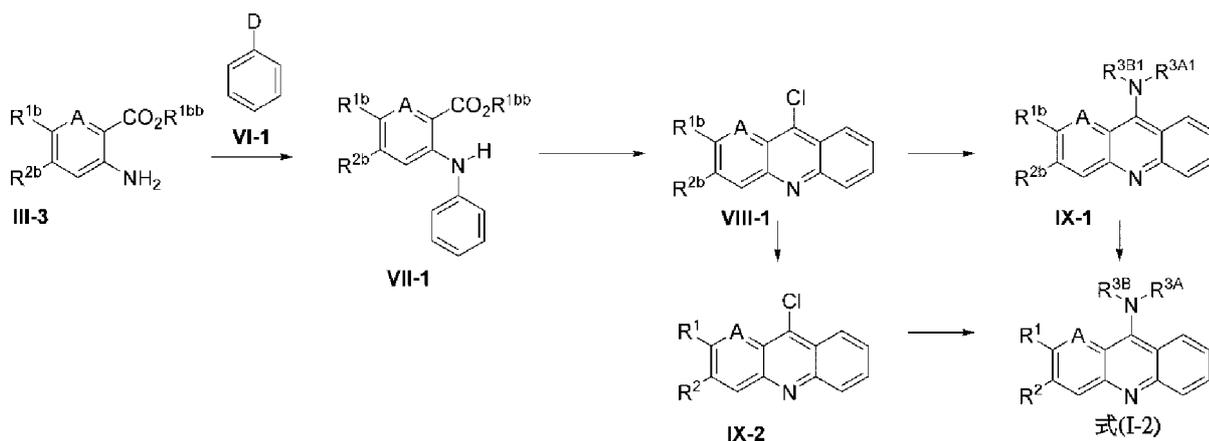


m, n, = 1, 2, 3 或 4

【0085】式II-6之化合物（R<sup>1</sup> = OMe）以BBr<sub>3</sub>進行去甲基化，提供式II-10之二-羥基化合物，其經二溴乙烷在CsF存在下處理後，導致式II-1之化合物（A可為CH；X可為CH<sub>2</sub>或O；m、n可為1、2、3或4；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成-OCH<sub>2</sub>O-鍵聯）。

【0086】本文所述的化合物諸如式(I-2)的化合物及其醫藥上可接受之鹽如本文所定義，並且可如以下方案7中所示及所述製備。

### 方案7



【0087】式III-3之化合物（其中A可為N或CH；R<sup>1bb</sup>可為H、烷基例如，甲基、乙基；R<sup>1b</sup>可為氫、鹵素（例如，氟基或氯基）、氰基、烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、或異丙基）、烷氧基（例如，甲氧基、乙

氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、氘化烷氧基(例如,  $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、或 $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ )、烷基胺基(例如,  $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、或 $-\text{NHEt}$ )、環烷基(例如, 環丙基或環丁基)、芳氧基(例如, 苯氧基)、或雜芳氧基(例如, 吡啶氧基、嘧啶氧基、噻唑氧基、或吡咯氧基);  $\text{R}^{2b}$ 可為氫、鹵素(例如, 氟基或氯基)、氰基、烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、或異丙基)、烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、或異丙氧基)、環烷氧基(例如, 環丙氧基或環丁氧基)、烷基胺基(例如,  $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、或 $-\text{NHEt}$ )、鹵烷基(例如,  $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ )、或鹵烷氧基(例如,  $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ )與適當之式**VI-1**之芳基或雜芳基鹵化物(例如, 苯基或萘基鹵化物、或5至10員含氮雜芳基鹵化物)化合物( $\text{D} = \text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 或 $\text{I}$ )、或式**VI-1**之芳基或雜芳基三氟甲烷磺酸酯(例如, 苯基或萘基三氟甲磺酸酯、或5至10員含氮雜芳基三氟甲磺酸酯)化合物( $\text{D} = \text{OTf}$ )、在適當條件(例如, **Buchwald**偶合條件使用催化劑諸如**BrettPhos Pd G1**、甲基三級丁基醚加成物)下反應, 提供式**VII-1**之化合物。一些式**VII-1**之化合物( $\text{R}^{1bb} = \text{H}$ )藉由所屬技術領域中廣知之方法(諸如與 $\text{POCl}_3$ 反應)進一步轉換成式**VIII-1**之化合物。一些式**VII-1**之化合物(例如,  $\text{R}^{1bb}$  =如本文中描述之 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基, 諸如甲基或乙基)經由皂化隨後用 $\text{POCl}_3$ 處理, 進一步轉換成式**VIII-1**之化合物。一些式**VIII-1**之化合物可進一步與適當市售胺 $\text{HNR}^{3B1}\text{R}^{3A1}$ 、或對應 $\text{HCl}$ 鹽在**Buchwald**偶合條件下使用催化劑諸如**BrettPhos Pd G1**、甲基三級丁基醚加成物反應, 以提供式**IX-1**之化合物。一些**IX-1**之化合物是式**I-2**之化合物。一些式**IX-1**之化合物經由在所屬技術領域中廣知的條件下對(多個) $\text{R}^{1b}$ 、及/或 $\text{R}^{2b}$ 、及/或 $\text{R}^{3B1}$ 、及/或 $\text{R}^{3A1}$ 基團進行適當化學修飾, 轉換成式**(I-2)**之化合物。一些式**VIII-1**之化合物亦可在所屬技術領域中廣知之適當

條件下轉換成式**IX-2**之化合物。式**IX-2**之化合物可藉由與適當市售胺  $\text{HNR}^{3\text{B}1}\text{R}^{3\text{A}1}$ 、或對應  $\text{HCl}$  鹽在所屬技術領域中廣知的條件（例如 **Buchwald** 偶合條件）下使用催化劑諸如 **BrettPhos Pd G1**、甲基三級丁基醚加成物反應，可選地隨後在所屬技術領域中廣知的條件下進行  $\text{R}^{3\text{B}1}$  及或  $\text{R}^{3\text{A}1}$  基團的進一步化學轉變，進一步轉換成式**(I-2)**之化合物。一些式**III-3**之化合物，例如2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸可自商業途徑獲得。一些式**III-3**之化合物可輕易地自市售材料（例如，甲基3,4-二甲氧基苯甲酸酯、乙基3,4-二甲氧基苯甲酸酯）經由所屬技術領域中廣知的條件取得。

## 測試

**【0088】** 本揭露之化合物的**G9a**抑制活性可使用以下生物實例**1**中所述的體外測定測試。

## 投予及醫藥組成物

**【0089】** 一般來說，本揭露之化合物將以治療有效量、藉由用於類似應用的藥劑的任何接受的投予模式進行投予。本揭露之化合物的治療有效量的範圍可以是每天從約0.01至約500 mg/kg對象體重，其可以按單一或多個劑量來投予。合適的劑量水平可以是每天從約0.1至約250 mg/kg或每天約0.5至約100 mg/kg。合適的劑量水平可以是每天約0.01至約250 mg/kg、每天約0.05至約100 mg/kg、或每天約0.1至約50 mg/kg。在此範圍內，劑量可以是每天約0.05至約0.5、約0.5至約5或約5至約50 mg/kg。對於口服投予，組成物可以按含有約1.0至約1000毫克活性成分、特別是約1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、或1000毫克活性成分的錠劑形式提供。本揭露之化合物（即活性成分）的實際量，將取決於多種因素，例如待治療的疾病的嚴重性、對象的年齡及相對健康狀況、所利用的化合物的效力、

投予的途徑及形式、及其他因素。

**【0090】** 一般來說，本揭露之化合物將作為醫藥組成物藉由以下路徑中的任一者來投予：口服、全身（例如經皮、鼻內或藉由栓劑）、或腸胃外（例如肌肉內、靜脈內或皮下）投予。較佳的投予方式是使用便利的日劑量方案口服，該方案可以根據病情程度來調整。組成物可採取錠劑、丸劑、膠囊、半固體、粉末、持續釋放配方、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠、或任何其他適當組成物的形式。

**【0091】** 配方的選擇取決於多種因素例如藥物投予模式（例如對於口服投予，較佳的配方為錠劑、丸劑、或膠囊形式，包括腸溶包衣的或延遲釋放的錠劑、丸劑、或膠囊）以及藥物物質的生體可用率。近來，已經特別針對顯示不良生體可用率的藥物開發醫藥配方，基本原則為增加面積（即降低粒度）可增加生體可用率。例如，美國專利第4,107,288號描述具有粒子大小範圍從10到1,000 nm的醫藥配方，其中活性材料係由大分子的交聯基質支撐。美國專利第5,145,684號描述醫藥配方的生產，其中藥物物質在表面改性劑存在下被粉碎成奈米粒子（平均粒度為400 nm），然後分散在液體介質中以給出展現明顯高生體可用率的醫藥配方。

**【0092】** 組成物一般來說包含本揭露之化合物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑的組合。可接受的賦形劑為無毒的、有助投予，並且不會不利地影響本揭露之化合物的治療益處。此類賦形劑可以是任何固體、液體、半固體，或在氣溶膠組成物的情況下係所屬技術領域中具有通常知識者通常可用的氣體賦形劑。

**【0093】** 固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸

鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、乾燥脫脂牛奶及類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各種油，包括該些石油、動物、植物或合成來源者，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳的液體載體特別是用於注射用溶液者包括水、鹽水、右旋糖水溶液及乙二醇。

**【0094】** 壓縮氣體可用於將本揭露之化合物分散為氣溶膠形式。適用於此目的的惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。

**【0095】** 其他合適的醫藥賦形劑及彼等之配方係描述於Remington's Pharmaceutical Sciences，由 E. W. Martin 編輯 (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000)。

**【0096】** 配方中的化合物的水平可以在所屬技術領域中具有通常知識者採用的全範圍內改變。一般而言，配方將基於總配方含有按重量百分比(wt. %)計的從約0.01至99.99 wt. %的本揭露之化合物，餘量為一或多種合適的醫藥賦形劑。例如，化合物以約1至80 wt. %的水平存在。

**【0097】** 在治療本揭露之化合物或其他藥物可具有效用的疾病或病況中，本揭露之化合物可與一或多種其他藥物組合使用。這樣的（多種）其他藥物可藉由其通常使用的途徑及量與本揭露之化合物同時或順序投予。當本揭露之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，含有此類其他藥物及本揭露之化合物的單位劑型醫藥組成物係較佳的。然而，組合療法還可以包括其中本揭露之化合物及一或多種其他藥物按照不同的重疊時間表來投予的療法。還考慮了當與一或多種其他活性成分組合使用時，本揭露之化合物及其他活性成分可以按比單獨使用各者時更低的劑量來使用。

**【0098】** 因此，本揭露的醫藥組成物還包括該些除了本揭露之化合物以外含有一或多種其他藥物者。

**【0099】** 上述組合不僅包括本揭露之化合物與一種其他藥物的組

合，還包括本揭露之化合物與二或更多種其他活性藥物的組合。同樣地，本揭露之化合物可與其他用於預防、治療、控制、改善、或減少本揭露之化合物有用的疾病或病況的風險的藥物組合使用。這樣的其他藥物可藉由其通常使用的途徑及量與本揭露之化合物同時或順序投予。當本揭露之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用除了本揭露之化合物以外含有此類其他藥物的醫藥組成物。因此，本揭露的醫藥組成物還包括該些除了本揭露之化合物以外還含有一或多種其他活性成分者。本揭露之化合物與第二活性成分的重量比可以變化，並且將取決於每種成分的有效劑量。通常，將使用各者的有效劑量。

**【0100】** 當有需要的對象患有或處於患有癌症風險時，可以對該對象用本揭露之化合物與一或多種其他抗癌劑及/或抗癌療法的任何組合來治療。在一些實施例中，抗癌療法可為手術及/或輻射療法。在一些實施例中，一或多種抗癌劑為促細胞凋亡劑。抗癌劑的實例包括但不限於下列任一者：棉酚、根納三思(genasense)、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、所有的反式視黃酸(ATRA)、苔蘚蟲素、腫瘤壞死因子相關的細胞凋亡誘導配體(TRAIL)、5-氮雜-2'-去氧胞苷、所有的反式視黃酸、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、伊馬替尼(imatinib) (Gleevec™)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412、或PD184352、Taxol™ (又名「太平洋紫杉醇(paclitaxel)」，係熟知的抗癌藥，其藉由增強並穩定化微管形成來作用) 以及太平洋紫杉醇的類似物(Taxol™)如多西他賽(docetaxel) (Taxotere™)。具有基本紫杉烷骨架作為共同結構特徵的化合

物也顯示出因穩定的微管而具有阻礙G2-M期細胞的能力，並且可與本文描述的化合物組合用於治療癌症。

**【0101】** 用於與本揭露之化合物組合使用的抗癌劑的進一步實例包括致裂物質活化蛋白質激酶傳訊的抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)、或LY294002；Syk抑制劑；抗體（例如美羅華(rituxan)）；MET抑制劑，例如佛裡替尼(foretinib)、卡博替尼(carbozantinib)、或克唑替尼(crizotinib)；VEGFR抑制劑，例如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格非尼(regorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)、凡德他尼(vandetanib)、卡博替尼(carbozantinib)、或阿西替尼(axitinib)；EGFR抑制劑，例如阿法替尼(afatinib)、布立尼布(brivanib)、carbozantinib、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)、或拉帕替尼(lapatinib)；PI3K抑制劑，例如XL147、XL765、BKM120（布帕昔布(buparlisib)）、GDC-0941、BYL719、IPI145、BAY80-6946、BEX235（達托里斯(dactolisib)）、CAL101（依德里斯(idelalisib)）、GSK2636771、或TG100-115；MTOR抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)（西羅莫司(sirolimus)）、西羅莫司脂化物(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、或GDC0349；MEK抑制劑，例如AZD6244、曲美替尼(trametinib)、PD184352、皮馬替尼(pimasertinib)、GDC-0973、或AZD8330；以及蛋白酶體抑制劑，例如卡非佐米(carfilzomib)、MLN9708、德蘭佐米(delanzomib)、或硼替佐米(bortezomib)。

**【0102】** 其他可以與本揭露之化合物組合使用的抗癌劑包括阿黴素

(adriamycin)；放線菌素D (dactinomycin)；博來黴素(bleomycin)；長春鹼 (vinblastine)；順鉑 (cisplatin)；阿西維辛 (acicivcin)；阿柔比星 (acliarubicin)；阿考達唑鹽酸鹽 (acodazole hydrochloride)；阿克羅寧 (acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺 (altretamine)；安波黴素 (ambomycin)；阿美蔥醌乙酸酯 (ametantrone acetate)；胺魯米特 (aminoglutethimide)；安吡啶 (amsacrine)；阿那曲唑 (anastrozole)；安麩黴素 (anthramycin)；天冬醯胺酶 (asparaginase)；曲林菌素 (asperlin)；阿紮胞苷 (azacitidine)；阿紮替派 (azetepa)；阿佐黴素 (azotomycin)；巴馬司他 (batimastat)；苯佐替派 (benzodepa)；比卡魯胺 (bicalutamide)；比生群鹽酸鹽 (bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德 (bisnafide dimesylate)；比折來新 (bizelesin)；博來黴素硫酸鹽 (bleomycin sulfate)；布喹那鈉 (brequinar sodium)；溴匹立明 (bropirimine)；白消安 (busulfan)；放線菌素C (cactinomycin)；卡普翠酮 (calusterone)；卡醋胺 (caracemide)；卡貝替姆 (carbetimer)；卡鉑 (carboplatin)；卡莫司汀 (carmustine)；卡柔比星鹽酸鹽 (carubicin hydrochloride)；卡折來新 (carzelesin)；西地芬戈 (cedefingol)；苯丁酸氮芥 (chlorambucil)；西羅黴素 (cirolemycin)；克拉屈濱 (cladribine)；甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate)；環磷醯胺 (cyclophosphamide)；阿糖胞苷 (cytarabine)；達卡巴嗪 (dacarbazine)；道諾黴素鹽酸鹽 (daunorubicin hydrochloride)；地西他濱 (decitabine)；右奧馬鉑 (dexormaplatin)；地紮胍寧 (dezaguanine)；地紮胍寧甲磺酸酯 (dezaguanine mesylate)；地吡醌 (diaziquone)；多柔比星 (doxorubicin)；多柔比星鹽酸鹽 (doxorubicin hydrochloride)；屈洛昔芬 (droloxifene)；梓樣酸屈洛昔芬梓 (droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)；達佐黴素

(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；表柔比星鹽酸鹽(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸伊索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；氯苯乙嘧胺(etoprine)；法屈唑鹽酸鹽(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；氟達拉濱磷酸鹽(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flourouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；吉西他濱鹽酸鹽(gemcitabine hydrochloride)；羥基脲；伊達比星鹽酸鹽(idarubicin hydrochloride)；依弗醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；介白素II（包括重組介白素II、或Ril2）、干擾素 $\alpha$ -2a；干擾素 $\alpha$ -2b；干擾素 $\alpha$ -n1；干擾素 $\alpha$ -n3；干擾素 $\beta$ -1a；干擾素 $\gamma$ -1 b；異丙鉑(iproplatin)；伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride)；蘭瑞肽乙酸酯(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；亮丙瑞林乙酸酯(leuprolide acetate)；利阿唑鹽酸鹽(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；洛索蔥醌鹽酸鹽(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美坦辛(maytansine)；甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽(mechlorethamine hydrochloride)；甲地孕酮乙酸酯(megestrol acetate)；美侖孕酮乙酸酯(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巯嘌呤(mercaptopurine)；甲胺蝶呤(methotrexate)；甲胺蝶呤鈉；氯苯胺啉

(metoprine)；美妥替呱(meturedepa)；米丁度胺(mitindomide)；米托剋星(mitocarcin)；絲裂紅素(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；米托蒽醌鹽酸鹽(mitoxantrone hydrochloride)；麥考酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；吡羅蒽醌鹽酸鹽(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；丙卡巴肼鹽酸鹽(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋林(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogetimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；太利蘇黴素(talisomycin)；替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；罽內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；塞替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；枸橼酸托瑞米芬(toremifene citrate)；曲托龍乙酸酯(trestolone acetate)；磷酸曲西立

濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；長春鹼硫酸鹽(vinblastine sulfate)；長春新鹼硫酸鹽(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；長春地辛硫酸鹽(vindesine sulfate)；長春匹定硫酸鹽(vinepidine sulfate)；長春甘酯硫酸鹽(vinglycinate sulfate)；長春羅新硫酸鹽(vinleurosine sulfate)；長春瑞濱酒石酸鹽(vinorelbine tartrate)；長春羅定硫酸鹽(vinrosidine sulfate)；長春利定硫酸鹽(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；及佐柔比星鹽酸鹽(zorubicin hydrochloride)。

【0103】其他可與本揭露之化合物組合使用的抗癌劑包括1,25二羥基維生素D3的20-epi-類似物；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基夫文(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺(altretamine)；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多克斯(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶(amsacrine)；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安雷利克斯(antarelix)；抗背部形態發生蛋白-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；前列腺癌抗雄激素；抗雌激素；抗腫瘤物質(antineoplaston)；反義寡核苷酸；阿非迪黴素甘胺酸(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；類嘌呤酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；阿蘇拉尼(asulacrine)；阿他美

坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；海洋環肽1 (axinastatin 1)；海洋環肽2 (axinastatin 2)；海洋環肽3 (axinastatin 3)；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫毒素(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；巴卡丁(baccatin) III 衍生物；巴拉醇(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯並二氫卟吩(benzochlorins)；苯甲醯星狀孢菌素(benzoylstauroporine)； $\beta$ 內醯胺衍生物； $\beta$ -阿勒欣(beta-alethine)；亞阿克拉黴素B (betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；Bfgf抑制劑；比卡魯胺(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；雙吡丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；比斯他西A (bistratene A)；比折來新(bizelesin)；布瑞福特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布度鈦(budotitane)；丁胱亞磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；卡弗他丁C (calphostin C)；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘病毒IL-2 (canarypox IL-2)；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生的抑制劑；卡折來新(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；天蠶素B (cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；氯喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱(cladribine)；氯米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；柯林斯黴菌素A (collismycin A)；柯林斯黴菌素B；康普瑞汀A4 (combretastatin A4)；考布他汀類似物(combretastatin analogue)；科納基尼(conagenin)；克拉貝司丁816 (crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；念珠藻環肽8 (cryptophycin 8)；念珠藻環肽A衍生物；庫拉素A (curacin A)；環戊蔥醌；環普拉坦(cycloplatam)；撥霄素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽

(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；磷酸己烷雌酚(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素 B(dehydrodidemnin B)；德舍瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌(diaziquone)；膜海鞘素 B(didemnin B)；地多克斯(didox)；二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞嘧啶核苷；9-多喜黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多西他賽；二十二烷醇；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；多卡米星SA(duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟烏胺酸(eflomithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星(epirubicin)；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀(estramustine)類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺(fmasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；16 $\alpha$ -氟-5-雄甾烯-17-酮(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟多若辛(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；釷德克薩卞啉(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱(gemcitabine)；麩胱甘肽抑制劑；海普沙凡(hepsulfam)；海瑞古林(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金

絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊屈孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吡啶酮(imidazoacridones)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑；干擾素激動劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘阿黴素(iododoxorubicin)；4-番薯酮醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯噁唑(isobengazole)；異高軟海綿素 B(isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；加斯諾利(jasplakinolide)；卡哈立得 F(kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷納黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；來普他汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白血球 $\alpha$ 干擾素；亮丙瑞林(leuprolide)+ 雌激素 + 黃體酮(progesterone)；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；線性聚胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；利索裏胺7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鑷德克薩卟啉(lutetium texaphyrin)；利索茶鹼(lysofylline)；溶菌肽；美坦辛(maitansine)；曼諾他丁 A(mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；乳腺絲胺酸蛋白酶抑制劑(maspin)；基質裂解蛋白(matrilysin)抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；美巴龍(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替

福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；米托胍脲(mitoguanazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；刺尾魚毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-皂草素(saporin)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；人類絨膜促性腺激素單株抗體；單磷醯基脂質A+己烯雌酚；莫哌達醇(mopidamol)；多藥耐藥基因抑制劑；基於多發性腫瘤抑制因子1之療法；芥子抗癌劑；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；美拉普龍(myriaporone)；N-乙醯基地那林(N-acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；那瑞替普(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+潘他唑新(pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萘二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯米特(nilutamide)；尼賽黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；尼圖侖(nitrullyn)；O6-苄基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克西農(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊(ondansetron)；奧拉辛(oracin)；口服細胞因子誘導物；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；奧沙黴素(oxaunomycin)；帕洛胺(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；副球菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)；木聚硫鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀(pentostatin)；噴曲唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇醇(perillyl alcohol)；苯連

氮黴素 (phenazinomycin) ; 乙酸苯酯 ; 磷酸酶抑制劑 ; 必醫你舒 (picibanil) ; 鹽酸匹魯卡品 (pilocarpine hydrochloride) ; 吡柔比星 (pirarubicin) ; 吡曲克辛 (piritrexim) ; 胎盤素A (placetin A) ; 胎盤素B (placetin B) ; 胞漿素原活化劑抑制劑 ; 鉑錯合物 ; 鉑化合物 ; 鉑-三胺錯合物 ; 卟吩姆鈉 (porfimer sodium) ; 波弗黴素 (porfiromycin) ; 潑尼松 (prednisone) ; 丙基雙吡啶酮 ; 前列腺素J2 ; 蛋白酶體抑制劑 ; 基於蛋白質A之免疫調節劑 ; 微藻蛋白質激酶C抑制劑 (protein kinase C inhibitors, microalgal) ; 蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑 ; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑 ; 紅紫素 (purpurin) ; 吡唑啉吡啶 (pyrazoloacridine) ; 吡哆醛化血紅素聚氧化乙烯接合物 ; raf 拮抗劑 ; 雷替曲塞 (raltitrexed) ; 雷莫司瓊 (ramosetron) ; ras法尼基蛋白質轉移酶抑制劑 ; ras抑制劑 ; ras-GAP抑制劑 ; 去甲基化瑞替普汀 (retelliptine demethylated) ; 銻Re 186依替膦酸鹽 (rhenium Re 186 etidronate) ; 根瘤菌素 (rhizoxin) ; 核糖酶 ; R<sub>11</sub>維甲醯胺 (retinamide) ; 羅穀亞胺 (rogletimide) ; 羅希吐鹼 (rohitukine) ; 羅莫肽 (romurtide) ; 羅喹美克 (roquinimex) ; 魯比津酮B1 (rubiginone B1) ; 如波西 (ruboxyl) ; 沙芬戈 (safingol) ; 聖特平 (saintopin) ; SarCNU ; 肌肉葉綠醇A (sarcophytol A) ; 沙格司亭 (sargramostim) ; Sdi 1模擬物 ; 司莫司汀 (semustine) ; 衰老源抑制劑1 (senescence derived inhibitor 1) ; 正義寡核苷酸 ; 信號轉導抑制劑 ; 信號轉導調節劑 ; 單鏈抗原結合蛋白 ; 西佐喃 (sizofuran) ; 索布佐生 (sobuzoxane) ; 硼卡鈉 (sodium borocaptate) ; 苯基乙酸鈉 ; 索啞醇 (solverol) ; 體介素結合蛋白 ; 索納明 (sonermin) ; 膦門冬酸 (sparfosic acid) ; 穗黴素D (spicamycin D) ; 螺莫司汀 (spiromustine) ; 脾臟五肽 (splenopentin) ; 海綿抑制素1 (spongistatin 1) ; 角鯊胺 (squalamine) ; 幹細胞抑制劑 ; 幹細胞分裂抑制劑 ; 斯替匹醯胺

(stipiamide)；基質溶素(stromelysin)抑制劑；蘇非諾辛(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑；磺酸化偏端黴素(suradista)；舒拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成糖胺聚多糖；他莫司汀(tallimustine)；泰莫西芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；碲雜吡喃鎗(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊昔(teniposide)；四氯癸烷氧化物(tetrachlorodecaoxide)；四唑胺(tetrazomine)；厚果糖松草鹼(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南(thymotrinan)；甲狀腺刺激激素；乙基錫初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明(tirapazamine)；二氯化二茂鈦(titanocene bichloride)；托普升替(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑(tryphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；尿殖竇衍生之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；瓦立奧林B (variolin B)；紅血球基因療法載體系統；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維丁(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞賓(vinorelbine)；維克薩汀(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氯唑(vorozole)；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞苳維C(zilasorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

**【0104】** 可與本揭露之化合物組合使用的又其他抗癌劑包括烷化

劑、抗代謝劑、天然產物、或激素，例如氮芥（例如甲氯乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)等）、烷基磺酸鹽（例如白消安等）、亞硝基脲（例如卡莫司汀、魯莫司汀(lomusitne)等）、或三氮烯（氮烯咪胺等）。抗代謝劑的實例包括但不限於葉酸類似物（例如甲胺喋呤）、嘧啶類似物（例如阿糖胞苷等）、或嘌呤類似物（例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁等）。

**【0105】** 可與本揭露之化合物組合使用的天然產物的實例包括但不限於長春花生物鹼（例如長春新鹼等）、表鬼白毒素(epipodophyllotoxin)（例如依託泊苷等）、抗生素（例如道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星、博來黴素等）、酶（例如L-天冬醯胺酶等）、或生物反應調節劑（例如干擾素 $\alpha$ 等）。

**【0106】** 可與本揭露之化合物組合使用的烷化劑實例包括但不限於氮芥（例如甲氯乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等）、乙烯亞胺及甲基蜜胺（例如六甲基蜜胺、噻替派等）、烷基磺酸鹽（例如白消安等）、亞硝基脲（例如卡莫司汀、魯莫司汀、司莫司汀、鏈脲菌素等）、或三氮烯（氮烯咪胺等）。抗代謝劑的實例包括但不限於葉酸類似物（例如甲胺喋呤等）、嘧啶類似物（例如氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷等）、或嘌呤類似物（例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁等）。

**【0107】** 可與本揭露之化合物組合使用的激素及拮抗劑的實例包括但不限於腎上腺皮質類固醇（例如潑尼松等）、黃體激素(progestins)（例如己酸羥孕酮、甲地孕酮乙酸酯及乙酸甲羥孕酮等）、雌激素（例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)及乙炔雌二醇等）、抗雌激素（例如泰莫西芬等）、雄性激素（例如睪固酮丙酸酯、氟甲睪酮等）、抗雄性激素（例如氟他胺等）及促性腺素釋放激素類似物（例如亮丙瑞林等）。可用於本

文描述的方法及組成物中以用於治療或預防癌症的其他藥劑包括鉑配位錯合物（例如順鉑、卡鉑等）、蔥二酮（例如米托蔥醌等）、經取代的脲（例如羥基脲等）、甲基胍衍生物（例如甲基苄胍等）及腎上腺皮質抑制劑（例如米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide)等）。

**【0108】** 作用為藉由因穩定的微管而阻礙G2-M期細胞並且可與不可逆Btk抑制劑化合物組合使用的抗癌劑實例包括但不限於以下市售藥物和開發中的藥物：厄布洛唑(Erbulazole)（還稱為R-55104）、尾海兔素(Dolastatin) 10（還稱為DLS-10及NSC-376128）、微管抑素羥乙基磺酸鹽(Mivobulin isethionate)（還稱為CI-980）、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯(Discodermolide)（還稱為NVP-XX-A-296）、ABT-751（Abbott，還稱為E-7010）、阿托海汀(Altorhyrtin)（例如阿托海汀A及阿托海汀C）、海綿抑素(Spongistatin)（例如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8、及海綿抑素9）、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride)（還稱為LU-103793及NSC-D-669356）、埃博黴素(Epothilone)（例如埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C（還稱為去氧埃博黴素A或dEpoA））、埃博黴素D（還稱作KOS-862、dEpoB、及去氧埃博黴素B）、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B（還稱為BMS-310705）、21-羥基埃博黴素D（還稱為去氧埃博黴素F及dEpoF）、26-氟埃博黴素、奧瑞斯他汀(Auristatin) PE（還稱為NSC-654663）、索利多丁(Soblidotin)（還稱為TZZ-1027）、LS-4559-P（Pharmacia，還稱為LS-4577）、LS-4578（Pharmacia，還稱為LS-477-P）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、長春新鹼硫酸鹽、DZ-3358

(Daiichi) 、 FR-182877 ( Fujisawa , 還稱為 WS-9885B ) 、 GS-164 (Takeda) 、 GS-198 (Takeda) 、 KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences) 、 BSF-223651 ( BASF , 還稱為 ILX-651 和 LU-223651 ) 、 SAH-49960 (Lilly/Novartis) 、 SDZ-268970 (Lilly/Novartis) 、 AM-97 (Armad/Kyowa Hakko) 、 AM-132 (Armad) 、 AM-138 (Armad/Kyowa Hakko) 、 IDN-5005 (Indena) 、 念珠藻素(Cryptophycin) 52 ( 還稱為LY-355703 ) 、 AC-7739 ( Ajinomoto , 還稱為 AVE-8063A 及 CS-39.HCl ) 、 AC-7700 ( Ajinomoto , 還稱為 AVE-8062 、 AVE-8062A 、 CS-39-L-Ser.HCl 、 及 RPR-258062A ) 、 維替利胺(Vitilevuamide) 、 解微管素 A (Tubulysin A) 、 迦納單索(Canadensol) 、 矢車菊黃素(Centaureidin) ( 還稱為 NSC-106969 ) 、 T-138067 ( Tularik , 還稱為 T-67 、 TL-138067 及 TI-138067 ) 、 COBRA-1 ( Parker Hughes Institute , 還稱為 DDE-261 和 WHI-261 ) 、 H10 (Kansas State University) 、 H16 (Kansas State University) 、 萬可啉 A1 (Oncocidin A1) ( 還稱為 BTO-956 和 DIME ) 、 DDE-313 (Parker Hughes Institute) 、 福佳立德 B (Fijianolide B) 、 勞馬立德 (Laulimalide) 、 SPA-2 (Parker Hughes Institute) 、 SPA-1 ( Parker Hughes Institute , 還稱為 SPIKET-P ) 、 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine , 還稱為 MF-569) 、 納可辛 (Narcosine) ( 還稱為 NSC-5366 ) 、 那可汀(Nascapine) 、 D-24851 (Asta Medica) 、 A-105972 (Abbott) 、 哈密特林(Hemiasterlin) 、 3-BAABU ( Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine , 還稱為 MF-191 ) 、 TMPN (Arizona State University) 、 氧化二乙醯丙酮合鈮(Vanadocene acetylacetonate) 、 T-138026 (Tularik) 、 孟沙醇(Monsatrol) 、 依那辛 (Inanocine) ( 還稱為 NSC-698666 ) 、 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai

School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik, 還稱為T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素類(Eleutherobins) (諸如去甲基艾榴素 (Desmethyleleutherobin)、脫乙醯艾榴素 (Desaetyeleutherobin)、異艾榴素 A (Isoeleutherobin A)、及 Z-艾榴素)、卡利貝昔(Caribaeoside)、卡利貝林(Caribaeolin)、大田軟海綿素B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、達佐醯胺A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、箭根薯酮內酯A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、戴佐斯他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯他汀((-)-Phenylahistin) (還稱為NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 還稱為D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (還稱為SPA-110, 三氟乙酸鹽)(Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞伐斯他汀磷酸鈉 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及SSR-250411 (Sanofi)。

## 實例

**【0109】** 給出了式(I)之化合物(實例)及中間物(參考)的下列製備, 以使所屬技術領域中具有通常知識者能夠更清楚地理解及實施本揭露。彼等不應被視為限制本揭露的範圍, 而僅僅是作為其舉例說明及代表。

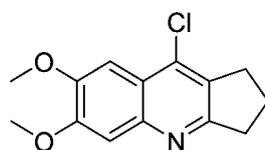
**【0110】** 為合成所述實例而製備的常見中間物列於下表A:

表A

中間物編號	結構	中間物編號	結構
1		1-b	
2		6	
3		7	
4		8	
5		9	
1-a			

## 參考1

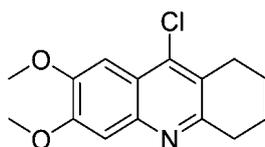
9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉酮 (中間物1)



【0111】 在3-L 4頸圓底燒瓶中，放入2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸(80 g, 405.70 mmol, 1 eq)、POCl<sub>3</sub> (2.5 L)及環戊酮(37.8 g, 449.38 mmol, 1.10 eq)。將溶液在110°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物後，將剩餘殘餘物用冰/水(1.0 L)處理、用1 N NaOH (aq)鹼化至pH=7至8且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇(MeOH) (V/V=10/1, 5 × 1.0 L)混合溶液萃取。將有機層在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用乙酸乙酯(EtOAc)/石油醚(1:1)純化以提供標題化合物為白色固體(25.7 g, 24%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 264.0。

### 參考2

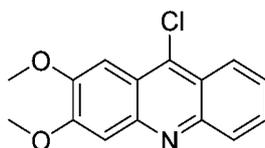
9-氯-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫吡啶 (中間物2)



【0112】 依照類似於中間物1 (參考1) 所述的合成方法自2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸及環己酮製備標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 278.1。

### 參考3

9-氯-2,3-二甲氧基吡啶 (中間物3)



### 步驟1

【0113】 向甲基4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酸酯(10.0 g, 41.46 mmol, 1 eq)在MeOH (200 mL)中的溶液添加10% Pd/C (50%水潤濕, 2.0 g)。

將混合物除氣並用氫氣吹掃三次。將混合物在H<sub>2</sub>氣氛下在室溫(rt)下攪拌16 h。將固體通過矽藻土墊濾出。將濾液在減壓下濃縮以提供甲基2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸酯為黃色固體(7.6 g, 87%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 212.2。

#### 步驟2

【0114】 在500-mL圓底燒瓶中，放入甲基2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸酯(7.5 g, 35.51 mmol, 1 eq)、碘苯(8.7 g, 42.65 mmol, 1.20 eq)、1,4-二噁烷(150 mL)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.2 g, 71.20 mmol, 2 eq)、XantPhos (2.1 g, 3.63 mmol, 0.10 eq)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.8 g, 1.97 mmol, 0.05 eq)。將混合物在100°C下在N<sub>2</sub>下攪拌16 h。將混合物過濾並將濾餅用EtOAc (2 x 100 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用EtOAc/己烷石油醚(1:2)純化以提供甲基4,5-二甲氧基-2-(苯基胺基)苯甲酸酯為淺黃色固體(4.55 g, 45%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 288.1。

#### 步驟3

【0115】 在100-mL圓底燒瓶中，放入甲基4,5-二甲氧基-2-(苯基胺基)苯甲酸酯(4.5 g, 15.66 mmol, 1 eq)、MeOH (40 mL)、水(10 mL) NaOH (1.3 g, 31.32 mmol, 2 eq)。將溶液在80°C下攪拌4 h。將溶液在減壓下濃縮。向殘餘物添加水(20 mL)並用HCl (1 mol/L)酸化 (pH約4)。將混合物用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌、在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並在減壓下濃縮以提供4,5-二甲氧基-2-(苯基胺基)苯甲酸為淺黃色固體(3.58 g, 84%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 274.2。

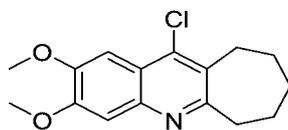
#### 步驟4

【0116】 在100-mL圓底燒瓶中，放入4,5-二甲氧基-2-(苯基胺基)苯甲酸(2.0 g, 7.32 mmol, 1 eq)及POCl<sub>3</sub> (40 mL)的溶液。將溶液在110°C下

攪拌16 h。將混合物在減壓下濃縮並添加冰水(50 mL)、用10% NaHCO<sub>3</sub> (aq)鹼化至pH 7至8且用EtOAc (200 mL)萃取。將有機層在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並在減壓下濃縮，且殘餘物藉由急速層析法在矽膠上用EtOAc/己烷(1:1)作為洗提液純化以提供標題化合物為淺黃色固體(1.54 g, 77%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 274.1。

#### 參考4

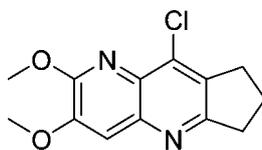
11-氯-2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉酮 (中間物4)



【0117】依照類似於中間物1 (參考1) 所述的合成方法自2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸及環庚酮製備標題化合物，不同的是最終粗產物藉由急速層析法在矽膠上用EtOAc/己烷(1:1)作為洗提液純化以提供標題化合物為黃色固體1.7 g (21%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 292.0。

#### 參考5

9-氯-2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啶 (中間物5)



#### 步驟1

【0118】向在冰浴中的5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸(500 mg, 2.15 mmol, 1 eq)在硫酸(10 mL)中的溶液逐滴添加HNO<sub>3</sub> (5 mL)。將溶液在60 °C下攪拌16 h。在冷卻至rt後，將溶液倒入冰/水(20 mL)中。固體藉由過濾收集以提供3-胺基-5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸為淺黃色固體(260 mg,

44%)。LCMS (ES) [M-1]<sup>-</sup> m/z 275.0。

#### 步驟2

**【0119】** 向含5-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-羧酸(2.6 g, 9.39 mmol, 1 eq)的EtOH (25 mL)及水(25 mL)添加NH<sub>4</sub>Cl (1.49 g, 28.17 mmol, 3 eq)及Fe (粉塵) (2.63 g, 46.95 mmol, 5 eq)。將混合物在70°C下攪拌3 h。將混合物用2.0 N NaOH (aq)鹼化至pH約10。過濾沉澱物。將濾餅用MeOH/H<sub>2</sub>O (V/V=1/1, 2 × 50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於DMF (20 mL)中、過濾並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 20-45 μM, 120 g, Tianjin Bonna- Agela Technologies; 含0% MeCN的水至含5% MeCN的水梯度洗提7 min期間, 100% MeCN至100% MeCN梯度洗提4 min期間, 其中兩種溶劑均含有0.05% FA), 提供3-胺基-5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸為淺黃色固體(1.0 g, 43%)。LCMS (ES) [M-1]<sup>-</sup> m/z 245.0。

#### 步驟3

**【0120】** 向3-胺基-5-溴-6-甲氧基吡啶-2-羧酸(1.0 g, 4.05 mmol, 1 eq)在POCl<sub>3</sub> (30 mL)中的溶液添加環戊酮(680 mg, 8.10 mmol, 2 eq)。將溶液在90°C下攪拌16 h。將混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (25 mL)並將混合物緩慢逐滴添加至冰/水(100 mL)中。接著將混合物用2.0 N NaOH (aq.)鹼化至pH = 10並用EtOAc萃取三次。將合併的有機層在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用EtOAc/己烷(1/2)作為洗提液純化以提供3-溴-9-氯-2-甲氧基-6H, 7H, 8H-環戊[b] 1, 5-噁啶為淺黃色固體(700 mg, 55%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 315.1。

#### 步驟4

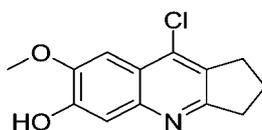
【0121】向3-溴-9-氯-2-甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-啞啉(700 mg, 2.23 mmol, 1 eq)及4,4,5,5-四甲基-2-(丙烷-2-基氧基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.24 g, 6.69 mmol, 3 eq)在無水THF (15 mL)中的溶液在-78°C下在N<sub>2</sub>氣氛下逐滴添加<sup>n</sup>BuLi (2.7 mL, 2.5 M在己烷中, 6.69 mmol, 3 eq)。將溶液在-78°C下攪拌1 h, 然後用H<sub>2</sub>O (2 mL)再用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% aq., 2 mL)淬熄。將混合物在rt下攪拌額外1 h。向溶液添加飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(30 mL)並將混合物在rt下攪拌30 min。將粗混合物用EtOAc (5 × 50 mL)萃取。將有機層合併、在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用EtOAc/己烷(2/1)作為洗提液純化以提供9-氯-2-甲氧基-6H, 7H, 8H-環戊[b] 1, 5-啞啉-3-醇為淺黃色固體(301 mg, 54%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 251.2。

#### 步驟5

【0122】向9-氯-2-甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-啞啉-3-醇(301 mg, 3.99 mmol, 1.2 eq)在MeCN (10 mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (490 mg, 3.02 mmol, 3 eq)及MeI (256 mg, 1.8 mmol, 1.50 eq)。將混合物在rt下攪拌1 h。將混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用EtOAc/己烷(2:1)作為洗提液純化以提供204 mg (65%)的標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 265.0。

#### 參考6

#### 9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]啞啉-6-醇 (中間物1-b)



#### 步驟1

**【0123】** 在2-L 4頸圓底燒瓶中放入9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉酮（**中間物1**）(31.6 g, 0.12 mol, 1 eq)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 L)隨後放入AlCl<sub>3</sub> (47.88 g, 0.36 mol 3 eq)。將溶液在40°C下攪拌16 h。以相同規模重複該反應4個批次。將反應混合物合併、用冰/水(2.0 L)處理並用NaOH水溶液(1.0 N)鹼化至pH 7至8。將混合物合併且直接用於下一步驟而無需純化。

### 步驟2

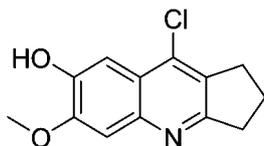
**【0124】** 向上述混合物添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 L)、Boc<sub>2</sub>O (314 g, 1.44 mol, 3 eq)及4-二甲基氨基吡啶(6.1 g, 0.05 mol, 0.10 eq)。將混合物在rt下攪拌16 h。將有機層分離。將水層用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (V/V=10/1, 3.0 L)混合溶液反萃取三次。將所有有機層合併並在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥。在減壓下移除有機溶劑後，殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用EtOAc/己烷(5:1至1:1)作為洗提液純化以提供三級丁基9-氯-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-6-基碳酸酯為白色固體(48 g, 20%)，LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 350.1；及三級丁基9-氯-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-7-基碳酸酯為白色固體(50 g, 21%)，LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 350.1。

### 步驟3

**【0125】** 在三級丁基9-氯-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-6-基碳酸酯(48.0 g, 0.14 mol, 1 eq)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL)中的rt溶液中，逐滴添加飽和的HCl在1,4-二噁烷(175 mL)中的溶液。將溶液在rt下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物後，將殘餘物用EtOAc (2 × 200 mL)研磨以提供標題化合物為淺棕色固體(25.26 g, 74%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 250.0。

## 參考7

### 9-氯-6-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-7-醇（**中間物1-a**）

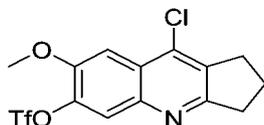


【0126】向三級丁基9-氯-6-甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-7-基碳酸酯（參考6，步驟2）(1.2 g, 3.43 mmol, 1 eq)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)中的溶液逐滴添加飽和的HCl在1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液飽和HCl（氣體）。將溶液在rt下攪拌16 h。在減壓下移除有機揮發物後，將剩餘殘餘物用EtOAc (2 x 10 mL)研磨以提供標題化合物為灰白色固體(769.1 mg, 90%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 250.0。

### 參考8

9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基三氟甲烷磺酸酯

（中間物6）

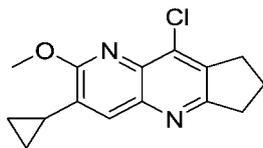


【0127】向含9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-醇（中間物1-b，參考6）(450 mg; 1.80 mmol; 1 eq.)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL)及Et<sub>3</sub>N (3 mL)在冰浴中在N<sub>2</sub>氣氛下逐滴添加三氟甲磺醯基三氟甲烷磺酸酯(762.71 mg; 2.70 mmol; 1.50 eq.)。使混合物在冰浴中升溫至rt並在rt下攪拌6 hr。將混合物在減壓下濃縮且剩餘殘餘物藉由急速層析法在矽膠管柱上用0至5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>作為洗提液純化以提供標題化合物為灰白色固體(350 mg, 51%)，LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 382.1。

### 參考9

9-氯-3-環丙基-2-甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-吡啶

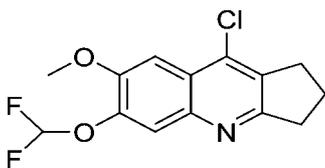
## (中間物7)



【0128】將9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基三氟甲烷磺酸酯(中間物6) (50 mg; 0.13 mmol; 1 eq.)、環丙基硼酸(13.50 mg; 0.16 mmol; 1.20 eq.)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.70 mg; 0.01 mmol; 0.10 eq.)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54.22 mg; 0.39 mmol; 3 eq.)在甲苯(1.5 mL)及水(0.2 mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹掃2 min。將反應容器密封並將混合物在80°C下攪拌90 min。將混合物冷卻至rt、用水稀釋並用EtOAc萃取三次。將合併的有機層在減壓下濃縮。剩餘殘餘物藉由急速層析法在矽膠管柱上用0至100% EtOAc/己烷作為洗提液純化以提供標題化合物為白色固體(22 mg, 62%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 274.0。

## 參考10

9-氯-6-(二氟甲氧基)-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉酮(中間物8)

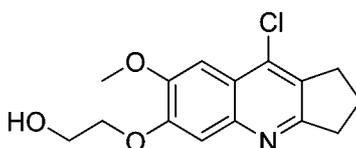


【0129】在冰浴中的9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-醇(中間物1-b) (491 mg; 1.97 mmol; 1 eq.)及KOH (3309.81 mg; 58.99 mmol; 30 eq.)於MeCN (2 mL)及水(2 mL)中，添加二乙基溴(二氟)甲基膦酸酯(2\*100.2 mg; 7.87 mmol; 4 eq.)。在5 min後，將混合物移出冰浴並在rt下攪拌60 min，接著後續在50°C下攪拌60 min。將混合物冷卻至rt、用水稀釋並用EtOAc萃取三次。將有機層合併。在減壓下移除有機揮發物

後，剩餘殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用0至50% EtOAc/己烷純化以提供標題化合物為灰白色固體(385 mg, 65%)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 300.1。

### 參考11

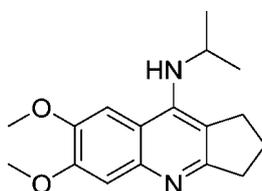
2-({9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}氧基)乙-1-醇  
(中間物9)



**【0130】** 向注入9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-醇 (中間物1-b) (315 mg; 1.26 mmol; 1 eq.)在甲苯(1.0 mL)中的溶液的小瓶添加(三丁基亞磷基(tributylphosphoranylidene))乙腈(761.20 mg; 3.15 mmol; 2.50 eq.)在甲苯(0.4 mL)中的溶液。將混合物在130°C下攪拌15 min，同時使用N<sub>2</sub>吹除大部分溶劑。向殘餘物添加含乙烷-1,2-二醇(1 174.53 mg; 18.92 mmol; 15 eq.)的甲苯(0.8 mL)。將混合物在130°C下攪拌30 min，同時使用N<sub>2</sub>吹除大部分溶劑。將小瓶冷卻至rt且殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用0至100% EtOAc/己烷作為洗提液純化以提供2-({9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基}氧基)乙-1-醇(354 mg, 96%)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z m/z 294.2。

### 實例1

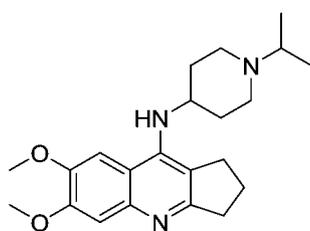
6,7-二甲氧基-N-(丙烷-2-基)-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺甲酸酯



【0131】向中間物1 (200 mg, 0.76 mmol, 1 eq)、甲苯(5 mL)、丙烷-2-胺(448 mg, 7.60 mmol, 10 eq)、t-BuONa (146 mg, 1.52 mmol, 2 eq) 添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4', 6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos Pd G1、甲基三級丁基醚加成物) (34 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq)。將混合物用N<sub>2</sub>吹掃5 min，且在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌2 h、冷卻至rt並在減壓下濃縮。將殘餘物溶於DMF (5 mL)中並將溶液過濾並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 μM SunFire管柱, 19 × 150 mm, Waters; 含21% MeCN的水至含36% MeCN的水梯度洗提6 min期間, 其中兩種溶劑均含有0.1% FA), 提供標題化合物為白色固體(71.8 mg, 28%)。LCMS (ES) [M-FA+1]<sup>+</sup> m/z 287.2。

## 實例2

N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺; 雙(甲酸)

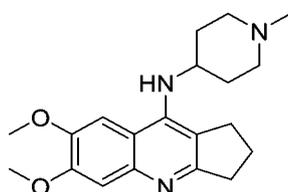


【0132】將在20 mL微波反應小瓶中的中間物1 (200 mg, 0.75 mmol) 在1,4-二噁烷(6 ml)中的混合物用Ar氣體吹掃5 min。向混合物添加1-異丙基哌啶-4-胺(130 mg, 1.15 mmol)、氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4', 6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos Pd G1、甲基三級丁基醚加成物, 60 mg) 隨後添加<sup>t</sup>BuONa (293 mg, 3.03 mmol)。將反應小瓶密封並在115°C下的微波反應器反應45 min。將混合

物冷卻至rt、用水處理並用10%MeOH/CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>萃取三次。將合併的有機層在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物再溶於DMSO中、過濾並在逆相製備型HPLC上進行純化（Prep-C18，5 μM SunFire管柱，19 × 150 mm，Waters；含5% MeCN的水至含25% MeCN的水梯度洗提6 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% FA），提供標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES) [M-2FA+1]<sup>+</sup> m/z 370.4。

### 實例3

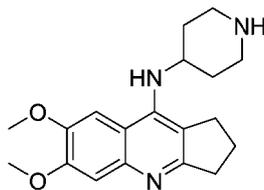
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-4-胺·2HCl



【0133】將在10 mL微波反應小瓶中的中間物1 (80 mg, 0.3 mmol)在1,4-二噁烷(2 ml)中的混合物用Ar氣體吹掃5 min。向混合物添加1-甲基-4-哌啶(52 mg, 0.46 mmol)、氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4', 6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos Pd G1、甲基三級丁基醚加成物，24 mg)隨後添加<sup>t</sup>BuONa (117 mg, 1.21 mmol)。將反應小瓶密封並在115°C下的微波反應器反應45 min。將混合物冷卻至rt、用水及乙腈稀釋並通過小矽藻土墊過濾。將溶液在逆相製備型HPLC上進行純化（Waters XSelect CSH C18管柱，含10% MeCN的水至含40% MeCN的水梯度洗提13 min，其中兩種溶劑均含有0.1% HCl），提供標題化合物為灰白色固體(95 mg, 75%)。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 342.4。

### 實例4

N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺；雙(甲酸)



### 步驟1

【0134】 將在微波反應小瓶中的**中間物1** (320 mg, 1.2 mmol)在1,4-二噁烷(6 ml)中的混合物用Ar氣體吹掃5 min。向混合物添加三級丁基4-胺基哌啶-1-羧酸酯(320 mg, 1.6 mmol)、氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4', 6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos Pd G1、甲基三級丁基醚加成物, 96 mg) 隨後添加<sup>t</sup>BuONa (468 mg, 4.85 mmol)。將反應小瓶密封並在115°C下的微波反應器反應45 min。將混合物冷卻至rt、用水稀釋並用10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取三次。將有機層合併。在減壓下移除有機溶劑後, 殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用0至10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>作為洗提液純化以提供三級丁基4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-羧酸酯為白色固體(390 mg, 77%)。

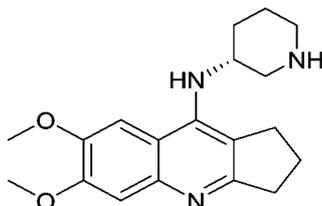
### 步驟2

【0135】 向呈白色固體之三級丁基4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-羧酸酯(190 mg, 0.44 mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中的rt溶液添加三氟乙酸(TFA, 2 mL)。將混合物在45°C下攪拌30 min。在減壓下移除有機揮發物後, 將剩餘殘餘物再溶解於DMF中並在逆相製備型HPLC上進行純化 (Prep-C18, 5 μM XBridge管柱, 19 × 150 mm, Waters; 含11 MeCN的水至含39% MeCN的水梯度洗提6 min期間, 其中

兩種溶劑均含有0.1% FA )，提供標題化合物為灰白色固體(120.8, 75%)。LCMS (ES) [M-2FA+1]<sup>+</sup> m/z 328.2。

### 實例5

(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺·2HCl



#### 步驟1

**【0136】** 向中間物1 (300 mg; 1.14 mmol; 1 eq.)在1,4-二噁烷(4 mL)中的rt溶液添加三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯(341.75 mg; 1.71 mmol; 1.50 eq.)及氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos Pd G1、甲基三級丁基醚加成物, 45.44 mg) 隨後添加<sup>t</sup>BuONa (218.65 mg; 2.28 mmol; 2 eq.)。將混合物用N<sub>2</sub>吹掃5 min並在125°C下攪拌25 min。將混合物冷卻至rt、用MeCN稀釋並將不溶的組分濾出。將濾液在減壓下濃縮且剩餘殘餘物藉由製備型HPLC進行純化 (Waters XSelect CSH C18管柱, 含5% MeCN的水至含95% MeCN的水梯度洗提13 min期間, 其中兩種溶劑均含有0.1% HCl), 給出三級丁基(R)-3-((6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基)哌啶-1-羧酸酯呈HCl鹽形式為灰白色固體。

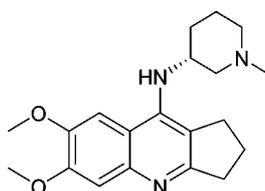
#### 步驟2

**【0137】** 向上述三級丁基(R)-3-((6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-9-基)胺基)哌啶-1-羧酸酯HCl鹽在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中的溶液添加TFA (2 mL)。將混合物在rt下攪拌1 h。將混合物在減壓下濃縮且剩餘殘餘物藉

由製備型HPLC進行純化（Waters XSelect CSH C18管柱，含5% MeCN的水至含40% MeCN的水梯度洗提13 min期間），其中兩種溶劑均含有0.1% HCl），給出標題化合物為白色固體。(344 mg, 75%)。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 328.3。

### 實例6

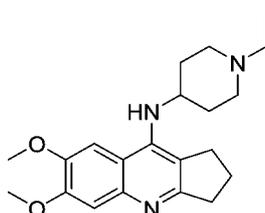
(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基哌啶-3-胺·2HCl



【0138】將(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺·2HCl（實例5）(0.20 g; 0.61 mmol; 1 eq.)及甲醛(0.18 mL; 2.44 mmol; 4 eq.)在MeOH (2 mL)中的rt溶液在rt下攪拌10 min，隨後氰基硼氫化鈉(0.12 g; 1.83 mmol; 3 eq.)。將混合物在rt下攪拌15 h，之後將粗溶液在減壓下濃縮。剩餘殘餘物用水及MeCN稀釋並進行製備型HPLC純化（Waters XSelect CSH C18管柱，含5% MeCN的水至含95% MeCN的水梯度洗提13 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% HCl），給出標題化合物為白色固體(93 mg, 45%)。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 342.2。

### 實例7

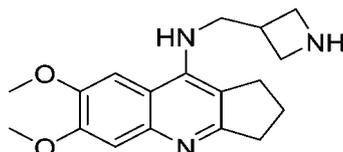
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基哌啶-4-胺·2HCl



【0139】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-乙基-4-哌啶代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 356.3。

### 實例8

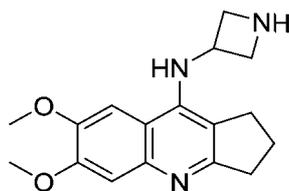
N-[(吡啶-3-基)甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺·2HCl



【0140】 依照類似於**實例5**所述的2-步驟合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基3-(胺甲基)吡啶-1-羧酸酯代替三級丁基3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 314.2。

### 實例9

N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-3-胺·2HCl

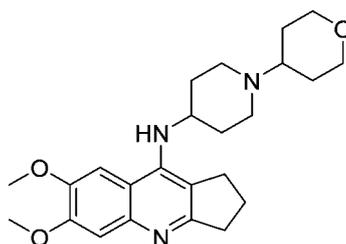


【0141】 依照類似於**實例5**所述的2-步驟合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基3-胺基-1-吡啶羧酸酯代替三級丁基3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 300.4。

### 實例10

N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(嗎啶-4-基)哌啶-4-胺·

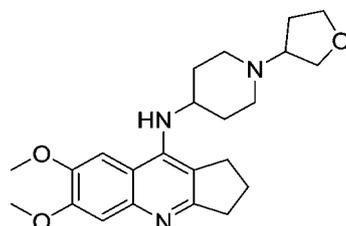
2HCl



【0142】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-四氫-2H-哌喃-4-基-4-哌啶胺·2HCl代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 412.5。

### 實例11

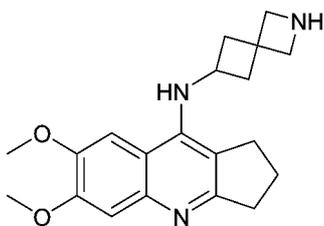
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(氧雜環戊烷-3-基)哌啶-4-胺·2HCl



【0143】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-胺代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 398.4。

### 實例12

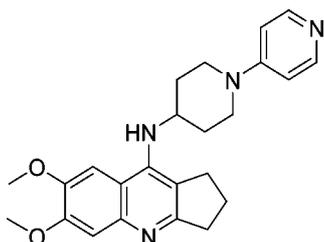
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-胺·2HCl



【0144】 依照類似於**實例5**所述的2步驟合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基6-胺基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯代替三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為無色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 340.2。

### 實例13

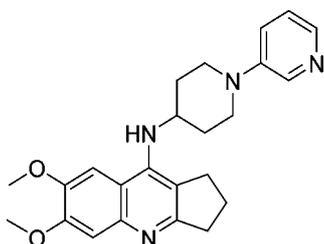
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺·2HCl



【0145】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-(4-吡啶基)-4-哌啶胺·2HCl代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 405.3。

### 實例14

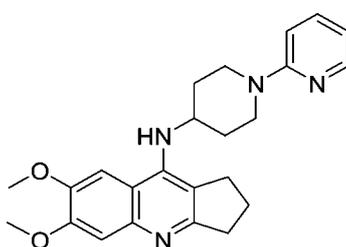
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺·2HCl



【0146】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 405.2。

### 實例15

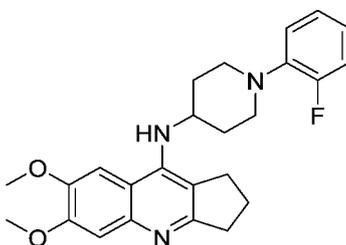
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺·2HCl



【0147】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-(2-吡啶基)-4-哌啶基胺代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 405.2。

### 實例16

N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(2-氟苯基)哌啶-4-胺鹽酸鹽

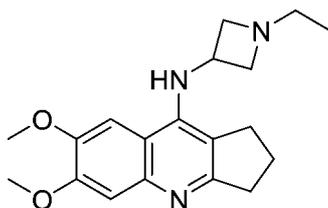


【0148】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-(2-氟苯基)哌啶-4-胺代替1-甲基-4-哌啶。將最終粗產物藉由逆相製備型HPLC純化（Phenomenex Luna C18管柱，含10%

MeCN的水至含40% MeCN的水梯度洗提13 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% HCl)，給出標題化合物為白黃色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 422.3。

### 實例17

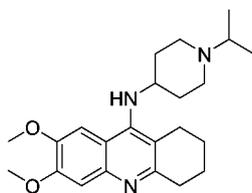
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-乙基吡啶-3-胺·2HCl



【0149】向在環境溫度下的含N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡啶-3-胺(HCl)<sub>2</sub> (實例9；40 mg；0.13 mmol；1 eq.)及Hunig's鹼(0.23 mL；1.34 mmol；10 eq.)的N,N-二甲基甲醯胺(1.34 mL)逐滴添加碘乙烷(0.01 mL；0.13 mmol；1 eq.)。將混合物在環境溫度下攪拌整夜(17 h)接著用1:1 PhMe/EtOAc稀釋、用鹽水洗滌、在MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物溶於1.0 N HCl (1.5 mL)中並藉由逆相製備型HPLC進行純化 (Waters XSelect CSH C18管柱，含0% MeCN的水至含70% MeCN的水梯度洗提13 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% HCl)，提供標題產物為無色粉末(4.6 mg；11%)。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 328.4。

### 實例18

6,7-二甲氧基-N-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]-1,2,3,4-四氫吡啶-9-胺；雙(甲酸)

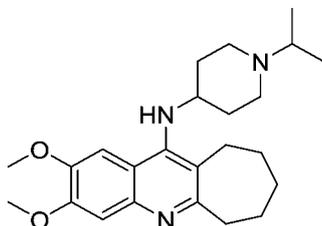


【0150】 依照類似於**實例2**所述的合成方法自**中間物2**及1-異丙基哌啶-4-胺製備標題化合物。將粗最終化合物藉由逆相製備型HPLC純化（Prep-C18，5  $\mu$ M SunFire管柱，19  $\times$  150 mm，Waters；含2% MeCN的水至含11% MeCN的水梯度洗提6 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% FA），提供標題化合物為白色固體(71.8 mg, 21%)。LCMS (ES) [M-2FA+1]<sup>+</sup> m/z 384.3。

### 實例19

N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H,9H,10H-環庚[b]喹啉-11-基}-1-(丙烷-2-基)

哌啶-4-胺；雙(甲酸)

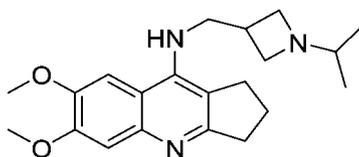


【0151】 在40-mL小瓶中放入**中間物4** (300 mg, 1.03 mmol, 1 eq)、1,4-二噁烷(20 mL)、1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺(438.8 mg, 3.09 mmol, 3 eq)、<sup>t</sup>BuONa (296.6 mg, 3.09 mmol, 3 eq)及第3代BrettPhos前催化劑(45 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq)。將混合物用N<sub>2</sub>吹掃5 min，接著在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌2 h。將混合物過濾並進行逆相製備型HPLC（Prep-C18，5  $\mu$ M XBridge管柱，19  $\times$  150 mm，Waters；含2% MeCN的水至含17% MeCN的水梯度洗提6 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% FA），提供標題化合物為灰白色固體(216.4 mg, 47%)。LCMS (ES) [M-2FA+1]<sup>+</sup> m/z

398.2。

**實例20**

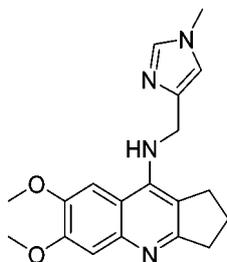
6,7-二甲氧基-N-{{1-(丙烷-2-基)吡啶-3-基}甲基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺·2HCl



**【0152】** 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用(1-異丙基吡啶-3-基)甲胺代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 356.2。

**實例21**

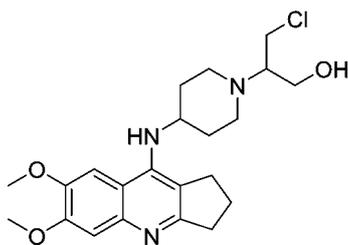
6,7-二甲氧基-N-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺·2HCl



**【0153】** 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-(4-吡啶基)-4-哌啶胺·2HCl代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 339.1。

**實例22**

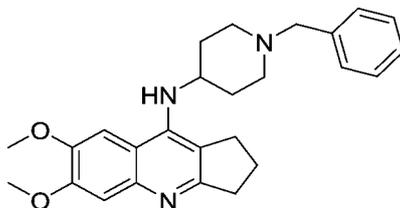
3-氯-2-[4-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-基]丙-1-醇·2HCl



【0154】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備**標題**化合物，不同的是使用1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-胺草酸鹽代替1-甲基-4-哌啶。獲得**標題**化合物為褐色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 420.3。

### 實例23

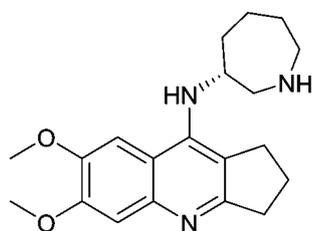
1-苄基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺·2HCl



【0155】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備**標題**化合物，不同的是使用1-苄基-4-哌啶胺代替1-甲基-4-哌啶。獲得**標題**化合物為灰白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 418.4。

### 實例24

(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-3-胺·2HCl

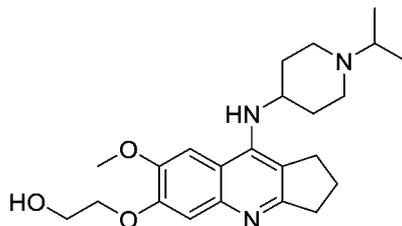


【0156】 依照類似於**實例5**所述的2步驟合成方法自**中間物1**製備**標題**化合物，不同的是使用三級丁基(R)-3-胺基吡環庚烷-1-羧酸酯代替三級丁

基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 342.1。

### 實例25

2-[(7-甲氧基-9-{{1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基}胺基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6-基)氧基]乙-1-醇·2HCl



#### 步驟1

【0157】向中間物9 (354 mg; 1.21 mmol; 1 eq)及二異丙基乙基胺 (1.0 mL)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL)及DMF (1.5 mL)中的溶液在N<sub>2</sub>氣氛下在冰浴中添加三級丁基(氯)二甲基矽烷(272.46 mg; 1.81 mmol; 1.50 eq.)。使混合物在冰浴中升溫至rt並在rt下攪拌1.5 h。將混合物在減壓下濃縮並將剩餘殘餘物溶解於EtOAc中、用水及鹽水洗滌。在減壓下移除有機揮發物後，殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用0至30% EtOAc/己烷作為洗提液純化以提供6-{2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙氧基}-9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉為白色固體(360 mg, 73%)，LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 408.8。

#### 步驟2

【0158】將在10 mL微波反應小瓶中的6-{2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙氧基}-9-氯-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(90 mg, 0.22 mmol)在1,4-二噁烷(2 ml)中的混合物用Ar氣體吹掃5 min。向混合物添加1-甲基-4-哌啶(52 mg, 0.46 mmol)、氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺乙基)苯基]鈀(II) (BrettPhos Pd G1、甲基

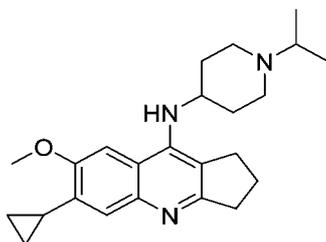
三級丁基醚加成物，18 mg；0.023 mol；0.10 eq) 隨後添加<sup>t</sup>BuONa (99 mg, 0.88 mmol, 4.0 eq)。將反應小瓶密封並在120°C下的微波反應器反應30 min。將混合物冷卻至rt、用水稀釋並用EtOAc萃取三次。在減壓下移除有機溶劑後，殘餘物藉由層析法在矽膠管柱上用0至100% EtOAc/己烷作為洗提液純化以提供N-(6-{2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺為白色固體(75 mg, 66%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 513.8。

### 步驟3

**【0159】** 向N-(6-{2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基)-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺(75 mg, 0.15 mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)中的溶液添加氟化四丁銨(1.5 mL, 1.0 N在THF中)及水(0.4 mL)。將混合物在50°C下攪拌25 min。在減壓下移除有機溶劑，剩餘混合物用水處理並用25% <sup>i</sup>PrOH/氯仿萃取三次。在減壓下移除有機揮發物後，將殘餘物再溶解於DMSO中、過濾並在逆相製備型HPLC上進行純化(Waters XSelect CSH C18管柱，含0% MeCN的水至含20% MeCN的水梯度洗提20 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% HCl)，提供標題化合物為灰白色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 400.2。

### 實例26

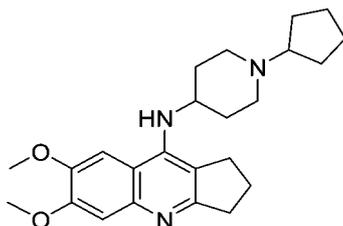
N-{6-環丙基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺·2HCl



【0160】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物7**製備標題化合物，不同的是使用1-異丙基哌啶-4-胺代替1-甲基-4-哌啶。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 380.2。

### 實例27

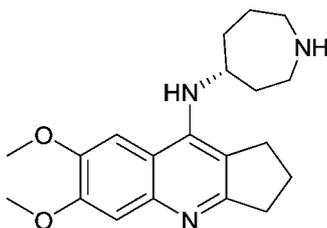
1-環戊基-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-4-胺·2HCl



【0161】 依照類似於**實例3**所述的合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用1-環戊基-4-哌啶基胺代替1-甲基-4-哌啶且使用N-甲基-2-吡咯啶酮作為溶劑。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 396.2。

### 實例28

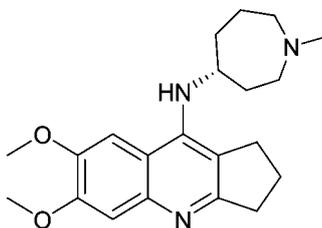
(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-4-胺·2HCl



【0162】 依照類似於**實例5**所述的2步驟合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基(R)-4-胺基吡環庚烷-1-羧酸酯代替三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 342.2。

### 實例29

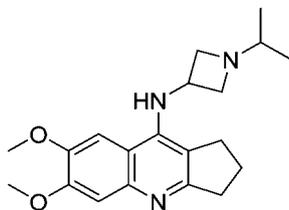
(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡環庚烷-4-胺·2HCl



【0163】 依照類似於**實例6**所述的合成方法自(4R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-4-胺·2HCl (**實例28**) 製備標題化合物。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 356.1。

### 實例30

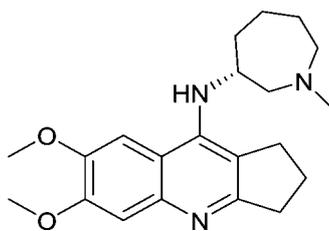
N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-(丙烷-2-基)吡唑-3-胺·2HCl



【0164】 依照類似於**實例6**所述的合成方法自N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡唑-3-胺·2HCl (**實例9**) (50 mg; 0.17 mmol; 1 eq.)製備標題化合物，不同的是使用丙烷-2-酮代替甲醛。獲得標題化合物為無色粉末。LCMS (ES)  $[M-2HCl+1]^+$  m/z 342.4。

### 實例31

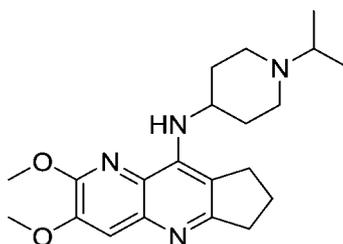
(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-1-甲基吡環庚烷-3-胺·2HCl



【0165】 依照類似於**實例6**所述的合成方法自(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}吡環庚烷-3-胺·2HCl (**實例24**) 製備標題化合物。獲得標題化合物為白色固體。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 356.3。

### 實例32

N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啶-9-基]-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺 (雙甲酸鹽)

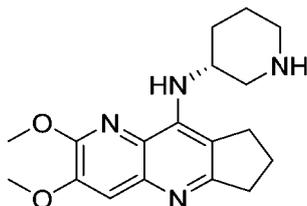


【0166】 在40-mL小瓶中，放入**中間物5** (150 mg, 0.57 mmol, 1 eq.)、二噁烷(10 mL)、1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺(243 mg, 1.71 mmol, 3 eq.)、t-BuONa (164 mg, 1.71 mmol, 3 eq.)及第3代BrettPhos前催化劑(27 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq.)。將混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌2 h，並且在真空下濃縮。將殘餘物用DMF (5 mL)稀釋、過濾並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 μM Xbridge管柱, 19 × 150 mm, Waters; 含2% MeCN的水至含20% MeCN的水梯度洗提6 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% FA)，提供標題化合物為白色固體(82.9 mg, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.53 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (br, 1H), 4.63-4.43 (m,

1H), 4.15 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.60-3.32 (m, 3H), 3.19-3.08 (m, 6H), 2.27-2.03 (m, 6H), 1.32 (d, J=7.2 Hz, 6H) 。 LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 371.2 。

### 實例33

(3R)-N-[2, 3-二甲氧基-6H, 7H, 8H環戊[b]1,5噁啉-9-基]哌啶-3-胺·HCl



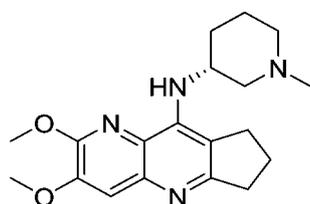
【0167】在40-mL小瓶中，放入中間物5 (120 mg, 0.45 mmol, 1 eq.)、二噁烷(10 mL)、三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯(270 mg, 1.35 mmol, 3 eq.)、第3代BrettPhos前催化劑(18 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.)及t-BuONa (130 mg, 1.35 mmol, 3 eq.)的混合物。將混合物在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌2 h，接著在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱用二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)/MeOH (10/1)洗提純化，提供(7R)-1-三級丁基-7-([2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基]胺基)-1<sup>^</sup>[3],3-噁唑坎-2-酮為灰白色固體(132 mg, 68%)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 429.2 。

【0168】向三級丁基(R)-3-((2,3-二甲氧基-7,8-二氫-6H-環戊[b][1,5]噁啉-9-基)胺基)哌啶-1-羧酸酯(132 mg, 0.31 mmol, 1 eq.)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中的溶液添加HCl/二噁烷 (0.4 mL, 4M在二噁烷中, 1.55 mmol, 5 eq.)。將溶液在rt下攪拌2 h。將混合物在真空下濃縮、用DMF (5 mL)稀釋、過濾並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 μM Xbridge管柱, 19 × 150 mm, Waters; 含2% MeCN的水至含12% MeCN的水梯度洗提6 min期間, 其中兩種溶劑均含有0.1% FA)。向洗提液添加1 M HCl (aq., 10

mL)並將溶液冷凍乾燥以提供標題化合物為棕色固體(81.1 mg, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.62 (br, 1H), 9.50 (br, 2H), 7.57 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.48-3.14 (m, 8H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 3H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 329.2。

### 實例34

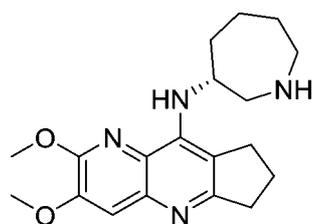
(3R)-N-[2, 3-二甲氧基-6H, 7H, 8H-環戊[b] 1, 5-噁啶-9-基]-1-甲基哌啶-3-胺·HCl



【0169】依照類似於**實例32**所述的合成方法自**中間物5**製備標題化合物，不同的是使用(3R)-1-甲基哌啶-3-胺代替1-(丙烷-2-基)哌啶-4-胺。獲得標題化合物為冷凍乾燥灰白色固體(44.2 mg, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.57 (br, 1H), 11.30 (br, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.33-3.12 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.06-1.80 (m, 3H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 343.2。

### 實例35

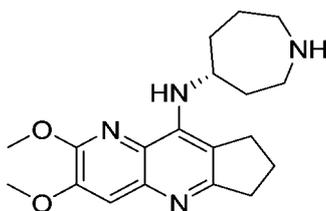
(3R)-N-[2, 3-二甲氧基-6H, 7H, 8H-環戊[b] 1, 5-噁啶-9-基]吡環庚烷-3-胺·HCl



【0170】 依照類似於**實例33**所述的合成方法自**中間物5**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基(3R)-3-胺基吡環庚烷-1-羧酸酯代替三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為冷凍乾燥淺棕色固體(42.8 mg, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7.38 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 1H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 343.2。

### 實例36

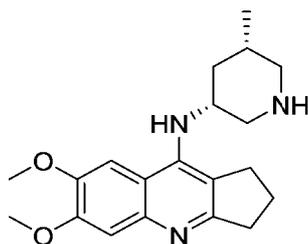
(4R)-N-[2, 3-二甲氧基-6H, 7H, 8H-環戊[b] 1, 5-噁啶-9-基]吡環庚烷-4-胺·HCl



【0171】 依照類似於**實例33**所述的合成方法自**中間物5**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基(4R)-4-胺基吡環庚烷-1-羧酸酯代替三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯。獲得標題化合物為冷凍乾燥淺黃色固體(36 mg, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.36 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.39-1.95 (m, 8H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 343.2。

### 實例37

(3R,5S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺



**【0172】** 將三級丁基N-[(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基]胺甲酸酯(0.14 g; 0.64 mmol; 1 eq.) (Synthonix)溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (無水, 2 ml) 中。添加三乙胺(0.11 mL; 0.77 mmol; 1.20 eq.)並將反應在冰浴中冷卻。接著逐滴添加溶解於0.5 ml的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的氯甲酸苄酯(0.10 mL; 0.74 mmol; 1.15 eq.)。在1.3 h後, 用1 M HCl溶液(2 ml)淬熄反應並分配到CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) 及水(10 ml)中。將相分離並用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml)再次萃取水相。將合併的有機物在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、蒸發並藉由矽膠層析法純化(0至40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) , 給出苄基(3R,5S)-3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-5-甲基哌啶-1-羧酸酯的膜(0.114 g, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 -7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.45 -3.98 (m, 4H), 3.61 -3.41 (m, 1H), 2.39 -2.16 (m, 2H), 1.76 -1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 MS (ES): (M+Na)<sup>+</sup> = 371.3 。

**【0173】** 將苄基(3R,5S)-3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-5-甲基哌啶-1-羧酸酯(114 mg; 0.33 mmol; 1 eq.)溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (無水, 3 ml) 中。將溶液在冰浴中冷卻並添加三氟乙酸(1.10 mL; 0.30 mol/L; 0.33 mmol; 1.01 eq.)。將反應在25 ° C下攪拌2 h, 接著蒸發。殘餘物用甲苯(20 ml)懸浮並再次蒸發成殘餘物, 其以原樣用於下一步驟。

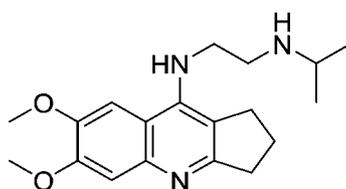
**【0174】** 將苄基(3R,5S)-3-胺基-5-甲基哌啶-1-羧酸酯; 三氟乙酸(118.7 mg; 0.33 mmol; 1.20 eq.)及9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]

喹啉(72 mg; 0.27 mmol; 1 eq.)懸浮於1,4-二噁烷(無水, 3 ml)中。用Ar吹掃混合物。添加BrettPhos Pd G1 (21.8 mg; 0.03 mmol; 0.10 eq.) (Aldrich)及NaO<sup>t</sup>Bu (157.4 mg; 1.64 mmol; 6 eq.)，將反應容器密封並在微波反應器中在110°C下加熱50 m。在冷卻後，將混合物通過矽藻土過濾，接著用EtOAc及5至10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>沖洗。將濾液蒸發並藉由矽膠層析法純化(0至10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，給出苄基(3R,5S)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)-5-甲基哌啶-1-羧酸酯(經Cbz保護的產物76 mg, 58%)。MS (ES): (M+H)<sup>+</sup> = 476.4。

**【0175】** 將苄基(3R,5S)-3-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)-5-甲基哌啶-1-羧酸酯(76 mg; 0.16 mmol; 1 eq.)溶解於溫熱乙醇(無水, 4 ml)中。接著添加含10%碳載鈀(Aldrich, 濕式, 約90 mg)的乙醇(約1 ml)並將反應容器注入H<sub>2</sub>填充氣球。在3 h後，用氮氣吹掃混合物、通過矽藻土過濾並用MeOH沖洗。在蒸發後，將粗殘餘物與自先前步驟收集的去保護產物合併，並藉由逆相層析法純化(Waters XSelect CSH C18管柱, 0.1% HCl水溶液/乙腈梯度)。冷凍乾燥給出白色固體的(3R,5S)-N-({6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺)·2HCl (66 mg, 64%, 二步驟)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.36 (s, 1H), 9.82 -9.32 (m, 2H), 8.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.05 -3.85 (m, 6H), 3.31 -3.03 (m, 8H), 2.43 -2.29 (m, 1H), 2.18 -2.03 (m, 3H), 1.81 -1.62 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。MS (ES): (M+H)<sup>+</sup> = 342.2。

### 實例38

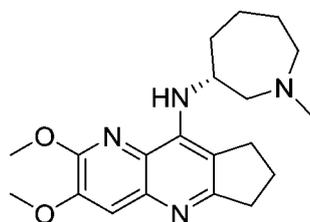
6,7-二甲氧基-N-({2-[(丙烷-2-基)胺基]乙基}-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺



【0176】依照類似於**實例5**所述的2-步驟合成方法自**中間物1**製備標題化合物，不同的是使用三級丁基N-(2-胺乙基)-N-(丙烷-2-基)胺甲酸酯代替三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯。LCMS (ES)  $[M+H]^+$   $m/z$  330.1。 $^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.01 (d,  $J = 19.8$  Hz, 6H), 3.46 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.40 (dt,  $J = 11.1, 7.0$  Hz, 4H), 3.16 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.36 -2.24 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H)。

### 實例39

(3R)-N-[2, 3-二甲氧基-6H, 7H, 8H-環戊[b]1, 5-噁啶-9-基]-1-甲基吡環庚烷-3-胺·HCl

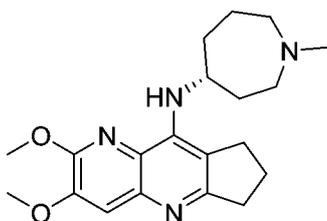


【0177】在8-mL小瓶中，放入(3R)-N-[2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啶-9-基]吡環庚烷-3-胺氯化氫(80 mg, 0.23 mmol, 1 eq.)、MeOH (5 mL)、 $CH_2O$  (aq.) (1 mL)、TEA (70 mg, 0.69 mmol, 3 eq.)及 $NaBH(OAc)_3$  (244 mg, 1.15 mmol, 5 eq.)的溶液。將溶液在rt下攪拌16 h並在真空下濃縮。將殘餘物用MeOH (5 mL)稀釋、過濾並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5  $\mu$ M Xbridge管柱, 19  $\times$  150 mm, Waters; 含2% MeCN的水至含18% MeCN的水梯度洗提6 min期間，其中兩種溶劑均含

有0.1% FA)。將洗提液在真空下濃縮且添加H<sub>2</sub>O (10 mL)及1 M HCl (aq. 1 mL)。將溶液冷凍乾燥以提供標題化合物為深綠色固體(15.5 mg, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.40 (s, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.89-3.68 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 3H), 2.47-2.30 (m, 4H), 2.25-1.70 (m, 4H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 357.5。

#### 實例40

(4R)-N-{2,3-二甲氧基-6H,7H,8H-環戊[b]1,5-噁啉-9-基}-1-甲基吡環庚烷-4-胺·HCl

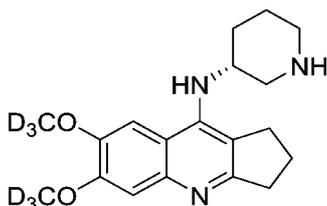


【0178】在40-mL小瓶中，放入含(R)-N-(吡環庚烷-4-基)-2,3-二甲氧基-7,8-二氫-6H-環戊[b][1,5]噁啉-9-胺·HCl (100 mg, 0.26 mmol, 1 eq.)的MeOH (10 mL)、及TEA (78.8 mg, 0.78 mmol, 3 eq.)的混合物，將混合物在rt下攪拌15分鐘，後續添加HCHO (30%水溶液, 3 mL)及NaBH(OAc)<sub>3</sub> (276 mg, 1.3 mmol, 5 eq.)。將混合物在50°C下攪拌16 h，接著在真空下濃縮。將殘餘物用DMF (5 mL)稀釋、過濾並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 μM Xbridge管柱, 19 × 150 mm, Waters; 含4% MeCN的水至含20% MeCN的水梯度洗提6 min期間，其中兩種溶劑均含有0.1% TFA)。將洗提液在真空下濃縮，且添加H<sub>2</sub>O (10 mL)及1M HCl (aq., 1 mL)。將溶液冷凍乾燥以提供標題化合物為淺黃色固體(54 mg, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 4.19 (d, J = 2.8 Hz,

3H), 4.06 (s, 3H), 3.67-3.55 (m, 3H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.32-3.12 (m, 3H), 2.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.51-2.27 (m, 5H), 2.19-1.94 (m, 3H)。  
LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 357.2。

### 實例41

(3R)-N-[6,7-二(2H<sub>3</sub>)甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-3-胺



【0179】向在0°C下的中間物1 (650 mg; 2.46 mmol; 1 eq.)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL)中的溶液添加BBr<sub>3</sub> (6.16 mL; 1 mol/L; 6.16 mmol; 2.50 eq.)。將溶液升溫至rt、濃縮，且用水及飽和NaHCO<sub>3</sub>隨後用4N NaOH稀釋。用EtOAc萃取水層、用濃HCl酸化至pH=5、並過濾以給出9-氯-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6,7-二醇為黃色固體(299 mg, 52%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 235.4, 237.6。

【0180】向9-氯-4-(氯氫(chlorohydrogenio))-1H,2H,3H-4,4-環戊[b]喹啉-6,7-二醇(600e mg; 2.20 mmol; 1 eq.)及氟化銫(2 002.14 mg; 13.18 mmol; 6 eq.)在DMF (18 mL)中的懸浮液添加碘(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲烷(0.55 mL; 8.79 mmol; 4 eq.)。在rt下4 h後，將混合物在55°C下加熱2 h，並冷卻至rt。添加水及EtOAc，將溶液過濾，並將有機層分離，用EtOAc萃取水層並將有機層合併、乾燥並濃縮以給出9-氯-6,7-雙(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(160 mg, 27%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 269.4, 271.8。

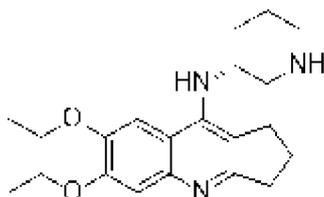
【0181】向9-氯-6,7-雙(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(160 mg; 0.59 mmol; 1 eq.)在二噁烷(5 mL)中的溶液添加三級丁基(3R)-3-胺基哌啶

-1-羧酸酯(178.19 mg; 0.89 mmol; 1.50 eq.)，隨後添加BrettPhos G1前催化劑(47.38 mg; 0.06 mmol; 0.10 eq.)及NaOtBu (171.01 mg; 1.78 mmol; 3 eq.)。將混合物用N<sub>2</sub>除氣5 min、密封且在100°C下加熱1 h。將混合物冷卻並用水及EtOAc稀釋，將有機層分離並濃縮以給出三級丁基(3R)-3-{[6,7-雙(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]胺基}哌啶-1-羧酸酯，其無需純化即供使用(250 mg, 97%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 433.8。

**【0182】** 向三級丁基(3R)-3-{[6,7-雙(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]胺基}哌啶-1-羧酸酯(250 mg; 0.58 mmol; 1 eq.)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中的溶液添加TFA (2 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌1 hr並濃縮以移除TFA，將殘餘物用AcCN/1N HCl稀釋並進行逆相製備型HPLC (Waters XSelect CSH C18管柱，0.1% HCl水溶液/乙腈梯度)，提供標題化合物為灰白色固體。(165 mg, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.33 (s, 2H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.60 -4.53 (m, 1H), 3.40 -3.29 (m, 1H), 3.27 -3.05 (m, 5H), 2.74 (s, 1H), 2.14 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.97 -1.84 (m, 2H), 1.79 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 334.02。

### 實例42

(3R)-N-[6,7-二(2H<sub>3</sub>)乙氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]哌啶-3-胺



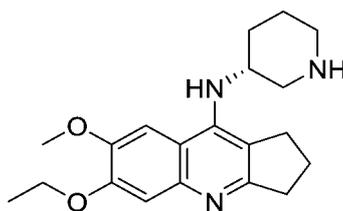
**【0183】** 向9-氯-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-6,7-二醇(125 mg; 0.53 mmol; 1 eq.)在DMF (2 mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (365.98 mg; 2.65 mmol;

5 eq.)及碘乙烷(0.17 mL; 2.12 mmol; 4 eq.)。將混合物在rt下攪拌2 h，並在55°C下加熱55 h，將深色溶液用水稀釋並用EtOAc萃取，將有機層濃縮並進行管柱純化(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 100:0至50:50)以給出9-氯-6,7-二乙氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(25 mg, 16%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 291.5, 293.8。

**【0184】** 向9-氯-6,7-二乙氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(25 mg; 0.09 mmol; 1 eq.)及三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯(25.74 mg; 0.13 mmol; 1.50 eq.)在二噁烷(1.5 mL)中的溶液添加Brettphos前催化劑(6.84 mg; 0.01 mmol; 0.10 eq.)及NaOtBu (24.70 mg; 0.26 mmol; 3 eq.)。將混合物在100°C下加熱1 h、冷卻並用水及EtOAc稀釋，將有機層分離並用額外EtOAc萃取水層。將有機層合併、用鹽水洗滌、乾燥並濃縮以給出三級丁基(3R)-3-{{6,7-二(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)乙氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基}哌啶-1-羧酸酯為粗產物，將其用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)及TFA (1.5 mL)稀釋、攪拌1.5 h、濃縮、並藉由製備型HPLC純化以給出標題化合物(11 mg, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.63 -4.54 (m, 1H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.41 -3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.21 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.10 (dt, J = 19.5, 7.7 Hz, 3H), 2.72 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.13 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 -1.76 (m, 4H), 1.38 (dt, J = 12.8, 6.9 Hz, 6H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 356.1。

### 實例43

(3R)-N-{{6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基}哌啶-3-胺



**【0185】** 將中間物**1-b** (500 mg; 2 mmol; 1 eq.)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中。添加碘乙烷(0.32 mL; 4 mmol; 2 eq.)及碳酸鉀(829.02 mg; 6.01 mmol; 3 eq.)並將反應在100°C下攪拌。在3 h後，將混合物分配到EtOAc及水中。將相分離，用EtOAc萃取水相，接著用水及NaCl (aq.)洗滌合併的有機相。在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥及蒸發後，殘餘物藉由矽膠層析法純化(0至50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，給出灰白色固體的9-氯-6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(0.38 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.38 -7.33 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.15(dt, J = 18.4, 7.6 Hz, 4H), 2.22 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 277.5。

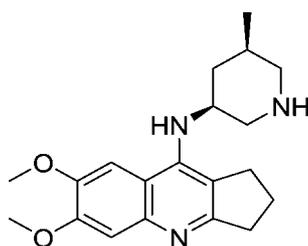
**【0186】** 將9-氯-6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(0.38 g; 1.37 mmol; 1 eq.)部分溶解於1,4-二噁烷(9 ml)中並用氬氣吹掃混合物。添加三級丁基(3R)-3-胺基哌啶-1-羧酸酯(0.33 g; 1.64 mmol; 1.20 eq.)、BrettPhos Pd G1 (32.79 mg; 0.04 mmol; 0.03 eq.)，接著添加NaOtBu (0.53 g; 5.47 mmol; 4 eq.)。將反應在110°C下的熱塊攪拌。在2 h後，將反應冷卻並通過矽藻土過濾、用溫熱EtOAc沖洗。將濾液蒸發並藉由矽膠層析法純化(0至10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，給出玻璃狀殘餘物的三級丁基(3R)-3-({6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-羧酸酯(0.6 g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.32 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.91 -3.75 (m, 2H), 3.56 -3.49 (m, 1H), 3.37 -3.29 (m, 1H), 3.27 -3.20 (m, 1H), 3.14 -2.99 (m,

4H), 2.16 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.02 -1.95 (m, 1H), 1.53 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 1.43 (d,  $J = 20.8$  Hz, 9H)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  442.0。

**【0187】** 將三級丁基(3R)-3-({6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}胺基)哌啶-1-羧酸酯(0.60 g; 1.36 mmol; 1 eq.)溶解於 $CH_2Cl_2$  (6 ml)中。緩慢添加三氟乙酸(3.40 mL; 0.40 mol/L; 1.36 mmol; 1 eq.)。在2 h後，將反應溶液蒸發至乾。將其重懸於甲苯(20 ml)中並再次蒸發至乾。殘餘物藉由逆相層析法純化 (Waters XSelect CSH C18管柱，0.1% HCl水溶液/乙腈梯度)，給出白色固體的(3R)-N-{6-乙氧基-7-甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}哌啶-3-胺·2HCl (0.56 g, 62%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.30 -3.03 (m, 7H), 2.76 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.09 -1.76 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  341.9。

#### 實例44

(3S,5R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺



**【0188】** 在 $N_2$ 下吹掃並維持的40-mL小瓶中，放入(順)-三級丁基-3-胺基-5-甲基哌啶-1-羧酸酯(1 g, 4.67 mmol, 1 eq.)、二噁烷(20 mL)、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(1.2 g, 4.67 mmol, 1 eq.)、t-BuONa (1.3 g, 14 mmol, 3.0 eq.)及第3代BrettPhos前催化劑(211.5 mg, 0.23 mmol, 0.05 eq.)的混合物。將溶液在 $90^\circ C$ 下攪拌2 hr。將混合物合併

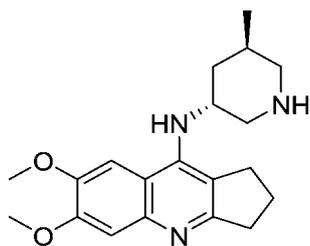
且在真空下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc洗提純化，提供(±)-三級丁基(3S,5R)-3-([6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]胺基)-5-甲基哌啶-1-羧酸酯為黃色油狀物(1.2 g, 58%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 442.3。

**【0189】** 在50-mL圓底燒瓶中，放入(±)-三級丁基(3S,5R)-3-([6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]胺基)-5-甲基哌啶-1-羧酸酯(1.2 g, 2.72 mmol, 1 eq.)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)、4 M HCl/二噁烷(10.2 mL, 40.8 mmol, 15 eq.)的混合物。將溶液在rt下攪拌5 h。濾出固體，以提供N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺的外消旋混合物為白色固體 780 mg (75.95%)。LCMS (ES) [M-2HCl+1]<sup>+</sup> m/z 342.2。

**【0190】** 混合物藉由Pre-Chair-HPLC分離，使用下列條件：管柱，CHIRALCEL OD-3，4.6\*50 mm，3.0 μm；動相，A：正己烷(0.2%MIPA)；B：EtOH/MeOH=1/1；檢測器，190 nm至500 nm以提供273.8 mg (49.29%)的(3R, 5S)-N-[6, 7-二甲氧基-1H, 2H, 3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-甲基哌啶-3-胺為灰白色固體及279.2 mg (36%)的(3S,5R)-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-甲基哌啶-3-胺為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.0-9.50 (br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (br, 1H), 4.29-4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 1H), 0.89 (m, 3H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 342.2。

#### 實例45

(3R,5R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-甲基哌啶-3-胺



【0191】 在250-mL圓底燒瓶中，放入1,5-二甲基(2R)-2-胺基戊烷二酸酯(9.8 g, 55.94 mmol, 1 eq.)在MeOH (100 mL)中的溶液、TEA (17.0 g, 167.82 mmol, 3 eq.)、Boc<sub>2</sub>O (14.7 g, 67.13 mmol, 1.2 eq.)。將溶液在rt下攪拌16 hr。將混合物濃縮、用200 mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋、並用鹽水洗滌。將混合物在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並施加至使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (30:1)的矽膠管柱上以提供1,5-二甲基(2R)-2-[[三級丁氧基)羰基]胺基]戊烷二酸酯10 g (64.9%)為無色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 276.1。

【0192】 在500-mL 3頸圓底燒瓶中，放入1,5-二甲基(2R)-2-[[三級丁氧基)羰基]胺基]戊烷二酸酯(10 g, 36.32 mmol, 1 eq.)在THF (100 mL)中的溶液。隨後在-78°C下邊攪拌邊逐滴加入LiHMDS (36.3 mL, 72.6 mmol, 2 eq.)。將溶液在-78°C下攪拌0.5 hr。向此添加MeI (7.7 g, 54.49 mmol, 1.5 eq.)。將溶液在-78°C下攪拌2 hr。接著用100 mL的NH<sub>4</sub>Cl淬熄反應。用EtOAc萃取溶液並將有機層合併且在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並施加至使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1)的矽膠管柱上以提供1,5-二甲基(2R)-2-[[三級丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基戊烷二酸酯6.7 g (63.75%)為白色固體。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 290.2。

【0193】 在100-mL圓底燒瓶中，放入1,5-二甲基(2R)-2-[[三級丁氧基)羰基]胺基]-4-甲基戊烷二酸酯(3 g, 10.37 mmol, 1 eq.)在EtOH (15 mL)中的溶液、CaCl<sub>2</sub> (4.6 g, 41.48 mmol, 4 eq.)在H<sub>2</sub>O (15 mL)中的溶液。隨後在0°C下加入NaBH<sub>4</sub> (3.1 g, 82.95 mmol, 8 eq.)。將溶液在rt下攪

拌16 hr。接著用50 mL的10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  淬熄反應。用EtOAc萃取溶液並將有機層合併。將混合物用鹽水洗滌。將混合物在無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥並濃縮以提供粗製三級丁基N-[(2R)-1,5-二羥基-4-甲基戊-2-基]胺甲酸酯2.1 g (86.81%) 為不經進一步純化的無色油狀物。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 234.2。

【0194】 在100-mL 3頸圓底燒瓶中，放入三級丁基N-[(2R)-1,5-二羥基-4-甲基戊-2-基]胺甲酸酯(2.1 g, 9 mmol, 1 eq.)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)中的溶液、TEA (3.6 g, 36 mmol, 4 eq.)。隨後在 $0^\circ\text{C}$ 下邊攪拌邊逐滴加入MsCl (3.1 g, 27 mmol, 3 eq.)。將溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌1 hr。用30 mL的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀釋溶液。將混合物用鹽水洗滌。將混合物在無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥並濃縮以提供粗製N-[(2R)-1,5-雙(甲磺醯基氧基)-4-甲基戊-2-基]胺甲酸酯2.9 g (82.7%)為無色油狀物。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 390.1。

【0195】 在100-mL圓底燒瓶中，放入三級丁基N-[(2R)-1,5-雙(甲磺醯基氧基)-4-甲基戊-2-基]胺甲酸酯(2.9 g, 7.46 mmol, 1 eq.)、1-苄基甲胺(30 mL)。將溶液在 $70^\circ\text{C}$ 下攪拌16 hr。將溶液冷卻至rt並用100 mL EA稀釋。將混合物用 $2 \times 100$  ml的1N NaOH及 $2 \times 100$  mL的鹽水洗滌。將混合物在無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥，並施加至使用EtOAc/石油醚(1:50)的矽膠管柱上以提供三級丁基N-[(3R,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-基]胺甲酸酯1.4 g (61.7%)為無色油狀物。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 305.2。

【0196】 在100-mL圓底燒瓶中，放入三級丁基N-[(3R,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-基]胺甲酸酯(1.4 g, 4.60 mmol, 1 eq.)在二噁烷(10 mL)中的溶液、含HCl的1,4-二噁烷(10 mL, 4mol/L)。將溶液在rt下攪拌1 hr。用20 mL的 $\text{H}_2\text{O}$ 稀釋溶液。將溶液的pH值用 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10%)調整至7至8。將混合物濃縮並施加至使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH (4:1)的矽膠管柱上以提供

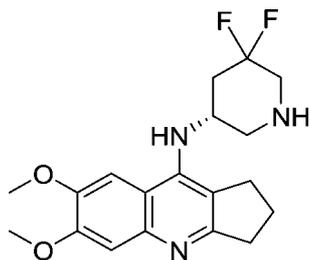
(3R,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-胺540 mg (57.5%)為無色油狀物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 205.2。

【0197】在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的100-mL圓底燒瓶中，放入(3R,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-胺(464.8 mg, 2.28 mmol, 1.2 eq.)在二噁烷(5 mL)中的溶液、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(500 mg, 1.90 mmol, 1 eq.)、t-BuONa (728.8 mg, 7.58 mmol, 4 eq.)、BrettPhos Pd G3 (85.9 mg, 0.09 mmol, 0.05 eq.)。將溶液在90°C下在N<sub>2</sub>氣氛下攪拌4 h。將混合物過濾、濃縮、並施加至使用EtOAc的矽膠管柱上以提供(3R,5R)-1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-甲基哌啶-3-胺400 mg (48.9%)為淺黃色固體。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 432.3。

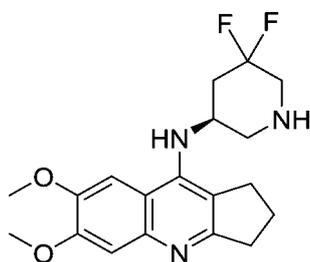
【0198】在50-mL壓力槽反應器中，放入(3R,5R)-1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-甲基哌啶-3-胺(400 mg, 0.93 mmol, 1 eq.)在MeOH (10 mL)中的溶液、10% Pd/C (40 mg, 10% w/w)、HCl (67.6 mg, 1.85 mmol, 2 eq.)。將溶液在rt下在H<sub>2</sub>氣氛(20 atm)下攪拌16 hr。將溶液過濾並用10 mL的H<sub>2</sub>O稀釋。將溶液的pH值用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%)調整至7至8。粗製產物藉由急速製備型HPLC純化，使用下列條件(IntelFlash-1)：管柱，矽膠；動相，H<sub>2</sub>O:MeCN=10:1增加至H<sub>2</sub>O:MeCN=1:1歷時10 min；檢測器，UV以提供標題化合物產物78 mg (24.6%)為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.84 -5.64 (m, 1H), 3.86 (d, J = 7.1 Hz, 7H), 3.03 -2.93 (m, 2H), 2.90 -2.71 (m, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 2.02 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.39 -1.19 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 342.2。

#### 實例46及實例47

(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二氟哌啶-3-胺



(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二氟哌啶-3-胺



【0199】 在50-mL圓底燒瓶中，放入三級丁基N-(5,5-二氟哌啶-3-基)胺甲酸酯(1.2 g, 5.08 mmol, 1 eq.)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)、苯甲醛(646.8 mg, 6.09 mmol, 1.20 eq.)、AcOH (2 mL)及NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.2 g, 10.16 mmol, 2 eq.)。將溶液在rt下攪拌16 h。將混合物濃縮並藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc/石油醚(1/10)洗提純化以提供標題化合物為黃色油狀物(965 mg, 58%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 327.3。

【0200】 在25-mL圓底燒瓶中，放入三級丁基N-(1-苄基-5,5-二氟哌啶-3-基)胺甲酸酯(965 mg, 2.96 mmol, 1 eq.)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)及4M HCl/二噁烷(3.7 mL, 14.8 mmol, 5 eq.)的混合物。將溶液在rt下攪拌6 h。將混合物濃縮並添加水(5.0 ml)、用2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (pH 7至8) 鹼化。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc/石油醚(1/1)洗提純化以提供標題化合物為黃色油狀物(654 mg, 97.7%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 227.3。

【0201】在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的40-mL小瓶中，放入1-苄基-5,5-二氟哌啶-3-胺(653.8 mg, 2.89 mmol, 2 eq.)、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(381 mg, 1.44 mmol, 1 eq.)、二噁烷(20 mL)、t-BuONa(416.5 mg, 4.33 mmol, 3.0 eq.)及第3代BrettPhos前催化劑(65.5 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.)的混合物。將溶液在90°C下攪拌2 h。將殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上用EtOAc洗提純化，提供標題化合物為黃色固體(507 mg 77%)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 454.1。

【0202】在50-mL密封管中，放入1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5,5-二氟哌啶-3-胺(507 mg, 1.12 mmol, 1 eq.)、MeOH (10 mL)、10% Pd/C (50 mg, 0.42 eq.)、HCl (122.3 mg, 3.35 mmol, 3 eq.)的混合物。將混合物除氣並用H<sub>2</sub>吹掃數次，然後在rt下在H<sub>2</sub>下攪拌8 h。濾出固體。將混合物濃縮以提供標題化合物為灰白色固體350 mg (78.30%)。LCMS (ES) [M-HCl+1]<sup>+</sup> m/z 364.4。

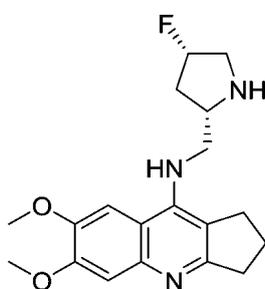
【0203】混合物藉由Pre-Chair-HPLC分離，使用下列條件：管柱，CHIRALCEL OD-3，4.6\*50 mm，3.0 μm；動相，A：正己烷(0.2% MIPA)；B：EtOH；檢測器，190 nm至500 nm以提供56.3 mg (14.28%)的(3R)-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5,5-二氟哌啶-3-胺為白色固體及23.62 mg (6.7%)的(3S)-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5,5-二氟哌啶-3-胺

(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二氟哌啶-3-胺：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.18 (br, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.03-6.00 (br, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.14-2.96 (m, 4H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1), 2.12-2.09 (m, 3H)。

LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  364.2。

(3S)-N- $\{6,7$ -二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二氟哌啶-3-胺： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.25-8.20 (br, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.93-5.87 (br, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.18-2.96 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 3H)。  
LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  364.2。

### 實例48



N- $\{[(2S,4S)$ -4-氟吡咯啶-2-基]甲基}-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺

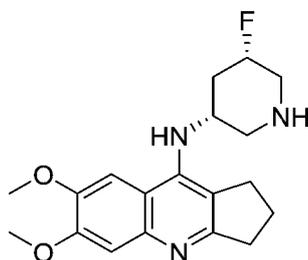
**【0204】** 在 $\text{N}_2$ 下吹掃並維持的40-mL小瓶中，放入1- $[(2S,4S)$ -1-苄基-4-氟吡咯啶-2-基]甲胺(200 mg, 0.48 mmol, 0.5 eq., 50%w/w)、二噁烷(5.0 mL)、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(278.6 mg, 1.06 mmol, 1.1 eq.)、t-BuONa (276.8 mg, 2.88 mmol, 3 eq.)及第3代BrettPhos前催化劑(43.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)的混合物。將溶液在90 $^\circ\text{C}$ 下在油浴中攪拌2小時。反應同步進行2個批次(200 mg  $\times$  2, 總共400 mg)。將混合物濃縮並藉由急速管柱用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH (10/1)洗提純化以提供342 mg (82%)的N- $[(2S,4S)$ -1-苄基-4-氟吡咯啶-2-基]甲基}-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺為黃色固體。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$

436.3。

【0205】在30-mL壓力槽反應器中，放入N-[[[(2S,4S)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-基]甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺(300 mg, 0.69 mmol, 1 eq.)、MeOH (4.0 mL)、Pd/C (60 mg, 10%w/w)、濃HCl (0.20 mL)的混合物。將溶液在rt下在H<sub>2</sub>下攪拌24小時。將混合物過濾、濃縮、並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, SunFire管柱, 19×150 mm, Waters; 含11% MeCN的水至含21% MeCN的水梯度洗提5 min期間, 其中水相含有0.05% TFA), 提供187.8 mg (48%)的N-[[[(2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基]甲基]-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-胺(TFA)<sub>2</sub>為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 14.20 (br, 1H), 10.15 (br, 1H), 9.75 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.48 (d, J=52.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J=2.7 Hz, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.52-3.20 (m, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 3H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 346.1。

### 實例49

(3R,5S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5-氟哌啶-3-胺



【0206】在500-mL圓底燒瓶中，放入乙基(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯鹽酸鹽(10.0 g, 51.11 mmol, 1 eq.)、BnBr (9.6 g, 0.06 mmol, 1.1 eq.)、DIEA (16.5 g, 0.13 mmol, 2.5 eq.)及甲苯(150 mL)的混合物。將溶

液在110°C下在油浴中攪拌6小時。接著用200 mL的飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬熄反應、用EtOAc萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌、在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並濃縮以提供14.3 g的乙基(2S,4R)-1-苄基-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯為粗製棕色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 250.2。

**【0207】** 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的500-mL 3頸圓底燒瓶中，放入乙基(2S,4R)-1-苄基-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯(13.0 g, 52.14 mmol, 1 eq.)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL)中的溶液。隨後在-78°C下邊攪拌邊逐滴加入DAST (21.0 g, 130 mmol, 2.5 eq.)。將溶液在rt下攪拌16小時。接著用200 mL的飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液淬熄反應、用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，將合併的有機層在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並藉由急速管柱用EtOAc/石油醚(1/4)洗提純化，提供7.45 g (57%)的乙基(2S,4S)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-羧酸酯為黃色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 252.2。

**【0208】** 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的500-mL 3頸圓底燒瓶中，放入乙基(2S,4S)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-羧酸酯(7.45 g, 29.65 mmol, 1 eq.)在THF (200 mL)中的溶液，在0°C下逐滴添加DIBAL-H (90 mL, 89.1 mmol, 3.0 eq., 1M在己烷中)。將溶液在0°C下在水/冰浴中攪拌45分鐘。用150 mL飽和酒石酸鉀鈉水溶液淬熄反應並在rt下攪拌1小時。用EtOAc萃取混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌、在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並藉由急速管柱用EtOAc/石油醚(1/2)洗提純化以提供4.70 g (76%)的[(2S,4S)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-基]為淺黃色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 210.2。

**【0209】** 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的250-mL 3頸圓底燒瓶中，放入[(2S,4S)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-基]甲醇(2 g, 9.56 mmol, 1 eq.)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL)中的溶液，在-78°C下添加Bu<sub>4</sub>NN<sub>3</sub> (2.98 g, 10.48 mmol, 1.10

eq.)及XtalFluor-E (2.40 g, 10.48 mmol, 1.10 eq.)至該溶液。將溶液在-78 °C下在液態氮浴中攪拌4小時。接著用100 mL的3.75M NaOH水溶液在-78 °C下淬熄反應。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取溶液，將合併的有機層在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並藉由急速管柱用EtOAc/石油醚(1/4)洗提純化，提供(3R,5S)-3-疊氮基-1-苄基-5-氟哌啶及(2S,4S)-2-(疊氮甲基)-1-苄基-4-氟吡咯啶的1.21 g粗混合物為黃色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 235.2。

**【0210】** 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的40-mL小瓶中，放入(3R,5S)-3-疊氮基-1-苄基-5-氟哌啶(0.50 g, 2.13 mmol, 0.5 eq.)及(2S,4S)-2-(疊氮甲基)-1-苄基-4-氟吡咯啶(0.50 g, 2.13 mmol, 0.5 eq.)於THF (20 mL)中的混合物，添加PPh<sub>3</sub> (1.7 g, 0.01 mmol, 1.5 eq.)及H<sub>2</sub>O (0.538 g, 29.86 mmol, 7.0 eq.)至該混合物。將溶液在80°C下在油浴中攪拌4小時。將混合物濃縮並藉由急速管柱用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (10/1)洗提純化以提供(3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺及1-[(2S,4S)-1-苄基-4-氟吡咯啶-2-基]甲胺呈淺黃色油狀物之582 mg (66%)混合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 209.2。

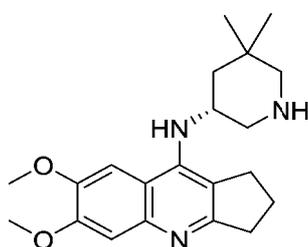
**【0211】** 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的40-mL小瓶中，放入(3R,5S)-1-苄基-5-氟吡咯啶-3-胺(200 mg, 0.48 mmol, 0.5 eq., 50% w/w)、二噁烷(5.0 mL)、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(278.6 mg, 1.06 mmol, 1.1 eq.)、t-BuONa (276.8 mg, 2.88 mmol, 3.0 eq.)及第3代BrettPhos前催化劑(43.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)的混合物。將溶液在90°C下在油浴中攪拌2小時。反應同步進行2個批次(200 mg x 2, 總共400 mg)。將混合物濃縮並藉由急速管柱用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (10/1)洗提純化以提供258 mg (62%)的(3R,5S)-1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-氟哌啶-3-胺為黃色固體。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 436.3。

**【0212】** 在30-mL壓力槽反應器中，放入(3R,5S)-1-苄基-N-[6,7-二

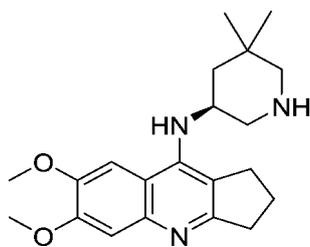
甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-氟哌啶-3-胺(200 mg, 0.46 mmol, 1 eq.)、MeOH (4.0 mL)、Pd/C (50 mg, 10% w/w)及濃HCl (0.2 mL, 0.01 mmol, 0.01 eq.)的混合物。將溶液在rt下在H<sub>2</sub>氣氛下攪拌48小時。將混合物通過矽藻土墊過濾，將濾餅用MeOH (2 x 10 mL)洗滌。將濾液濃縮並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, SunFire管柱, 19x150 mm, Waters; 含2% MeCN的水至含18% MeCN的水梯度洗提7 min期間, 其中水相含有0.05% TFA), 提供89.9 mg (34%)的(3R,5S)-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-氟哌啶-3-胺(TFA)<sub>2</sub>為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 14.16 (br, 1H), 9.57 (br, 2H), 7.75 (d, d, J=9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.14-4.96 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.30-3.03 (m, 6H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 3H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 346.1。

### 實例50及實例51

(3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二甲基哌啶-3-胺



(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二甲基哌啶-3-胺



【0213】 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的500-mL 3頸圓底燒瓶中，放入2-甲基丙腈(10 g, 144.70 mmol, 1 eq.)在THF (300 mL)中的溶液。隨後在-78°C下邊攪拌邊逐滴加入LDA (79.6 mL, 159.20 mmol, 1.1 eq.)。將溶液攪拌30 min。在-78°C下向此添加3-溴丙-1-烯(21.0 g, 173.64 mmol, 1.2 eq.)。將溶液在rt下攪拌16 hr，接著用200 mL的NH<sub>4</sub>Cl淬熄。用Et<sub>2</sub>O萃取溶液並將有機層合併。將混合物用x200 mL的鹽水洗滌。將混合物在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並濃縮以提供標題化合物5.1 g (32.3%)為淺黃色油狀物。

【0214】 在250-mL 3頸圓底燒瓶中，放入2,2-二甲基戊-4-烯腈(5.1 g, 46.72 mmol, 1 eq.)在Et<sub>2</sub>O (100 mL)中的溶液。隨後在0°C下分數批加入LiAlH<sub>4</sub> (4.4 g, 116.79 mmol, 2.5 eq.)。將溶液在rt下攪拌4 hr，用4.4 mL H<sub>2</sub>O、13.2 mL 10% NaOH、及接著4.4 mL H<sub>2</sub>O淬熄。濾出固體。用Et<sub>2</sub>O萃取溶液並將有機層合併且在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥並濃縮以提供標題化合物2.6 g (49.2%)為黃色油狀物。

【0215】 在100-mL圓底燒瓶中，放入2,2-二甲基戊-4-烯-1-胺(2.5 g, 22.08 mmol, 1 eq.)在MeOH (30 mL)中的溶液、苯甲醛(2.6 g, 24.29 mmol, 1.1 eq.)、NaBH<sub>4</sub> (1.3 g, 33.13 mmol, 1.5 eq.)。將溶液在rt下攪拌16 hr。接著用20 mL的10% NaOH淬熄反應。用100 mL的H<sub>2</sub>O稀釋溶液。用EtOAc萃取溶液並將有機層合併且在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並施加至使用EtOAc/石油醚(1:4)的矽膠管柱上以提供標題化合物2.6 g (57.9%)為無色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 204.2。

【0216】 在100-mL圓底燒瓶中，放入苄基(2,2-二甲基戊-4-烯-1-基)胺(2.3 g, 11.31 mmol, 1 eq.)在MeCN (30 mL)中的溶液、NCS (1.5 g, 11.31 mmol, 1 eq.)。將溶液在rt下攪拌2 hr。向此添加NaN<sub>3</sub> (0.9 g, 13.57 mmol, 1.2 eq.)、NaI (1.8 g, 11.88 mmol, 1.05 eq.)。將溶液在60°C下攪拌16 hr。接著用100 mL的10% NaOH淬熄反應。用Et<sub>2</sub>O萃取溶液並將有機層合併。將混合物用鹽水洗滌。將固體在減壓下的烤箱中乾燥以提供粗製標題化合物2.8 g為無色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 245.2。

【0217】 在100-mL圓底燒瓶中，放入5-疊氮基-1-苄基-3,3-二甲基哌啶(2.8 g, 11.46 mmol, 1 eq.)在THF (30 mL)中的溶液、PPh<sub>3</sub> (4.5 g, 17.19 mmol, 1.5 eq.)、H<sub>2</sub>O (1.4 g, 80.22 mmol, 7 eq.)。將溶液在80°C下攪拌3 hr。將混合物濃縮並施加至使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1)的矽膠管柱上以提供標題化合物2.1 g (83.9%)為淺黃色油狀物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 219.2。

【0218】 在N<sub>2</sub>下吹掃並維持的100-mL圓底燒瓶中，放入1-苄基-5,5-二甲基哌啶-3-胺(1.7 g, 7.96 mmol, 1.50 eq.)在二噁烷(15 mL)中的溶液、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉(1.4 g, 5.31 mmol, 1 eq.)、t-BuONa (2.0 g, 21.23 mmol, 4 eq.)、BrettPhos Pd G3 (0.2 g, 0.27 mmol, 0.05 eq.)。將溶液在90°C下在N<sub>2</sub>氣氛下攪拌3 hr。將混合物冷卻至rt並過濾。將混合物濃縮並施加至使用EtOAc/石油醚(9:1)的矽膠管柱上以提供標題化合物2.1 g (88.77%)為淺黃色固體。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 446.3。

【0219】 在50-mL密封管中，放入1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5,5-二甲基哌啶-3-胺(1 g, 2.24 mmol, 1 eq.)在MeOH (20 mL)中的溶液、Pd/C (100 mg, 10% w/w)、HCl (163.6

mg, 4.49 mmol, 2 eq.)。將溶液在rt下在H<sub>2</sub>氣氛(20 atm)下攪拌16 min。濾出固體。用10 mL的H<sub>2</sub>O稀釋溶液。採用NaOH (10%)將pH調整至7至8。粗製產物藉由急速製備型HPLC純化，使用下列條件(IntelFlash-1)：管柱，C18矽膠；動相，H<sub>2</sub>O: MeCN=10:1增加至H<sub>2</sub>O: MeCN=2:1歷時10 min；檢測器，UV，提供標題化合物的混合物400 mg (50.1%)為白色固體。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 356.2。

**【0220】** 混合物藉由Pre-Chair-HPLC分離，使用下列條件：管柱，CHIRALCEL OD-3，4.6\*50 mm，3.0 um；動相，A：正己烷(0.2%MIPA)；B：EtOH/MeOH=1/1；檢測器，190 nm至500 nm以提供91.6 mg (22.9%)的(R)-N-(5,5-二甲基哌啶-3-基)-6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-9-胺(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>為灰白色固體及86.6 mg (21.6%)的(S)-N-(5,5-二甲基哌啶-3-基)-6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-環戊[b]喹啉-9-胺為灰白色固體。

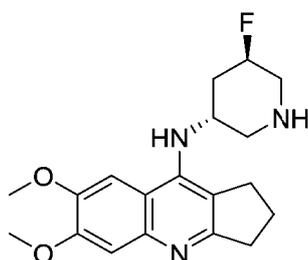
**【0221】** (3R)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二甲基哌啶-3-胺：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.26 -7.08 (m, 1H), 5.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 21.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 -3.10 (m, 2H), 3.02 (dt, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 2.96 -2.82 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.05 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.49 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。LCMS (ES) [M-2HCOOH+1]<sup>+</sup> m/z 356.2

(3S)-N-{6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基}-5,5-二甲基哌啶-3-胺：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.43 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.21 -

2.92 (m, 3H), 2.84 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.38 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.27 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.03 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.71 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.40 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。  
LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  356.3。

### 實例52

(3R,5R)-N- $\{6,7$ -二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基 $\}$ -5-氟哌啶-3-胺



**【0222】** 在250-mL圓底燒瓶中，放入甲基(2S,4S)-4-羥基吡咯啶-2-羧酸酯鹽酸鹽(10.9 g, 60.0 mmol, 1 eq.)、甲苯(60 mL)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(15.5 g, 120 mmol, 2 eq.)、(溴甲基)苯(11.3 g, 66.1 mmol, 1.10 eq.)的混合物。將溶液在110°C下攪拌6小時、濃縮、並施加至使用EtOAc/石油醚(1:3)的矽膠管柱上以提供11.0 g (78%)的甲基(2S,4S)-1-苄基-4-羥基吡咯啶-2-羧酸酯為淺黃色油狀物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  236.1。

**【0223】** 在250-mL 3頸圓底燒瓶中，放入甲基(2S,4S)-1-苄基-4-羥基吡咯啶-2-羧酸酯(10.0 g, 42.5 mmol, 1 eq.)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mL)、N,N-二乙基-1,1,1-三氟-硫胺(sulfanamine) (17.1 g, 106 mmol, 2.50 eq.)的混合物。將溶液在-78°C下攪拌hr。接著用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液淬熄反應。將溶液的pH值用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液調整至9。將混合物用鹽水洗滌，將有機層在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾、濃縮、並施加至使用EtOAc/石油醚(1:5)的矽膠管柱上以提供5.50 g (55%)的甲基(2S,4R)-1-苄基-4-氟吡咯啶-2-羧酸酯

為淺黃色油狀物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  238.1。

【0224】在250-mL圓底燒瓶中，放入甲基(2S,4R)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-羧酸酯(5.50 g, 23.2 mmol, 1 eq.)、四氫呋喃(47 mL)、鋁氫化鋰(1.30 g, 34.8 mmol, 1.50 eq.)的混合物。將溶液在0°C下攪拌2 hr。接著用水(1.25 mL)及3.75 M NaOH水溶液(1.25 mL)淬熄反應。將混合物在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾、並濃縮以提供3.89 g (80%)的[(2S,4R)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-基]MeOH為無色油狀物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  210.2。

【0225】在1000-mL 3頸圓底燒瓶中，放入[(2S,4R)-1-苄基-4-氟吡咯啉-2-基]MeOH (3.90 g, 18.6 mmol, 1 eq.)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (373 mL)、四丁銨疊氮化物(5.80 g, 20.4 mmol, 1.10 eq.)、XtalFluor-E (4.70 g, 20.4 mmol, 1.10 eq.)的混合物。將溶液在-78°C下攪拌30分鐘，接著使溫度升溫至rt。用20 mL的3.75 M NaOH稀釋溶液。將混合物用5 x40 ml的鹽水洗滌。將混合物在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾、並濃縮以提供2.20 g (50%)的(3R,5R)-3-疊氮基-1-苄基-5-氟哌啶為淺黃色油狀物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  235.1。

【0226】在50-mL圓底燒瓶中，放入(3R,5R)-3-疊氮基-1-苄基-5-氟哌啶(2 g, 8.54 mmol, 1 eq.)、四氫呋喃(17 mL)、三苯基磷烷(3.40 g, 13.0 mmol, 1.50 eq.)、水(1.10 g, 59.9 mmol, 7 eq.)的混合物。將溶液在70°C下攪拌5 hr。將混合物在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、濃縮、並施加至使用EtOAc/石油醚(1:1)的矽膠管柱上以提供1.30 g (73%)的(3R,5R)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺為灰色固體。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  209.1。

【0227】在50-mL圓底燒瓶中，放入(3R,5R)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺(200 mg, 0.96 mmol, 1 eq.)、二噁烷(10 mL)、9-氯-6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]噻啉(279 mg, 1.06 mmol, 1.10 eq.)、2-甲基丙-2-醇鈉

(185 mg, 1.92 mmol, 2 eq.)、3G Brettphos前催化劑(44 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.)的混合物。將溶液在90°C下攪拌2 hr、過濾、濃縮、並施加至使用EtOAc/石油醚(1:1)的矽膠管柱上以提供235 mg (56%)的(5R)-1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-氟哌啶-3-胺為白色固體。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 436.3。

**【0228】** 在50-mL小瓶中，放入(3R,5R)-1-苄基-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-氟哌啶-3-胺(200 mg, 0.46 mmol, 1 eq.)、MeOH (10 mL)、2M氯化氫水溶液(1.15 mL, 4.60 mmol, 5 eq.)、Pd/C (20 mg)的混合物。將溶液在rt下攪拌6 hr、過濾、濃縮、再次過濾、並進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 μM XBridge管柱, 19 × 150 mm, Waters; 含2% MeCN的水至含18% MeCN的水梯度洗提6 min期間, 其中水相含有0.1% FA), 提供119.7 mg (60%)的(3R,5R)-N-[6,7-二甲氧基-1H,2H,3H-環戊[b]喹啉-9-基]-5-氟哌啶-3-胺雙(甲酸)為淺綠色固體。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.27 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 6H), 3.19-2.99 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 3H), 1.25-1.20 (m, 1H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 346.3。

## 生物實例

### 實例1

#### G9a酶活性測定的判定

**【0229】** 使用G9a AlphaLISA測定偵測化合物對生物素化組蛋白H3肽的甲基修飾。這些修飾是藉由G9a酶的組蛋白甲基轉移酶活性完成。該測定由在615 nm處讀取化學發光信號組成；該信號藉由在680 nm下的雷

射激發產生，該雷射激發在供體珠與受體珠之間轉移反應性單態氧。供體珠接合鏈黴抗生物素蛋白且結合至肽上的生物素。受體珠接合辨識肽上特异性G9a甲基標記的抗體。如果肽上有甲基標記，受體珠將結合至該肽。在結合時，受體珠將處於供體珠的近鄰(<200 nm)且當供體珠被激發時，氧的轉移可發生且將產生強信號。如果沒有甲基標記，則珠之間的交互作用將不會發生，且信號將維持背景水平。

**【0230】** 對於該測定，使用以下緩衝劑來設置反應：50 mM Tris-HCl pH9、50 mM NaCl、0.01% Tween-20及1 mM DTT（開始反應之前新鮮加入）。藉由添加最終濃度0.15nM G9a、15uM S-腺苷-甲硫胺酸及100nM生物素化組蛋白3肽來設置該測定(1-21)。將反應在rt下孵養1小時，且後續用最終濃度20ug/mL的受體珠（抗H3k9me2 AlphaLISA受體珠，PerkinElmer #AL117）淬熄。將受體珠孵養1小時。在1小時後，加入最終濃度20ug/mL的供體珠（ $\alpha$ 鏈黴抗生物素蛋白供體珠，PerkinElmer #6760002）。將供體珠孵養0.5小時。在加入到反應中之前，供體珠及受體珠兩者皆重懸於AlphaLISA 5X Epigenetics Buffer 1 Kit (PerkinElmer #AL008)中。對供體珠及受體珠的所有操作及孵養都是在黯淡的光照下完成。信號在 $\alpha$ 模式下的EnVision板讀取儀中偵測。見ACS Med. Chem. Lett. 2014; 5(2):205-9。

**【0231】** 計算每種化合物稀釋的抑制百分比，並計算產生50%抑制的濃度。該值呈現為pIC<sub>50</sub>，其為以莫耳計之IC<sub>50</sub>值的負對數。代表性數量的本揭露之化合物的pIC<sub>50</sub>值係提供於下表B。

表B

編號	pIC <sub>50</sub>	4	5.57	8	7.27
1	5.97	5	7.44	9	7.31
2	5	6	5	10	7.66
3	5.53	7	7.52	11	7.49

12	5.5
13	7.22
14	5.55
15	7.67
16	7.27
17	5.5
18	6.21
19	5
20	7.53
21	5.3
22	6.21
23	7.05
24	6.11
25	5.87
26	7.53
27	8.08
28	6.66
29	6.81
30	7.83
31	6.23
32	5
33	5.78
34	5.7
35	7.94
36	5.42
37	6.85
38	5.24

39	7.27
40	5.76
41	5.32
42	5.48
43	6.72
44	5.49
45	7.07
46	6.75
47	7.1
48	7.58
49	5.63
50	5.53
51	6.45
52	6.39
53	6.54
54	6.24
55	6.05
56	6.45
57	6.72
58	6.12
59	5.3
60	7.4
61	6.7
62	7.5
63	7.5
64	7.6
65	7.4

66	7.3
67	7
68	6.9
69	7.1
134	6.8
149	7.2
163	6.8
164	6.2
402	7.1
286	8
403	7.5
404	6.6
165	7
405	7.9
406	<5
407	7
408	6.9
409	7.9
410	<5
411	6.3
412	6.5
413	<5
414	7.2
415	<5
416	6.9

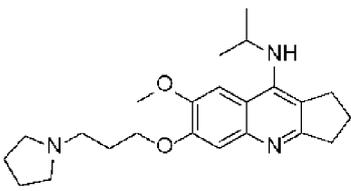
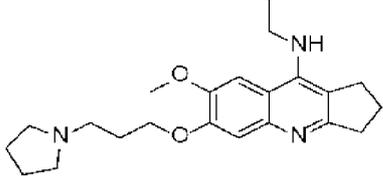
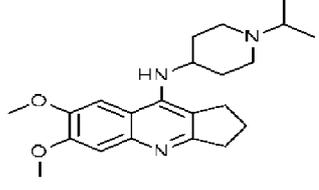
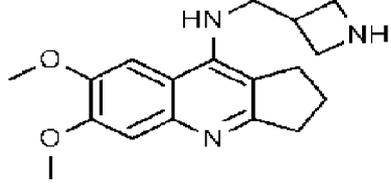
## 實例2

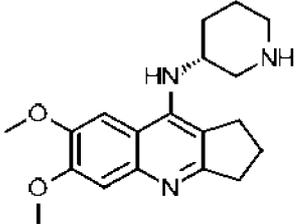
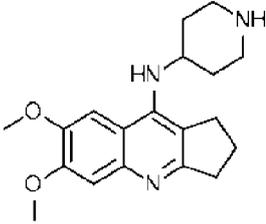
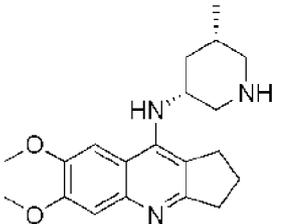
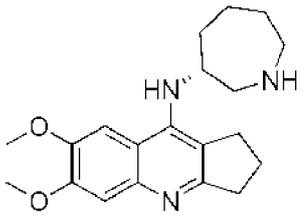
### 安全性藥理分析

【0232】在安全性藥理分析中以一組受體、酶及轉運蛋白篩選某些化合物。各化合物皆以10  $\mu$ M（雙份）評估與表現不同G蛋白質偶合受體（GPCR）（諸如腎上腺素 $\alpha$ 1A、毒蕈鹼M2、mu ( $\mu$ )鴉片(OP3)及血清素5HT2A受體)的細胞膜之配體結合。見例如Michel等人，Br. J. Pharmacol. 1998, 98(3):883；Buckley等人，Mol. Pharmacol. 1989, 35(4):469；Wang等人，FEBS Lett. 1994, 338:217；及Saucier等人，J. Neurochem. 1997, 68:1998。乙醯膽鹼酯酶的抑制係在表現人類重組乙醯膽鹼酯酶的細胞中以分光光度判定。見Nadarajah, J. Anal. Toxicol. 1992,

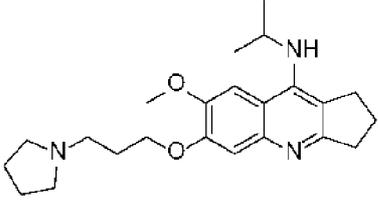
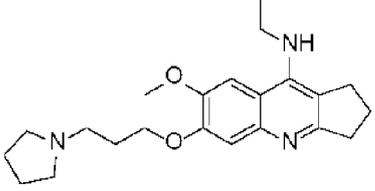
16:192。正腎上腺素轉運蛋白抑制係在表現正腎上腺素轉運蛋白的細胞之膜中判定。見Galli等人，J. Exp. Biol. 1995, 198(Pt 10):2197。在所有測定中使用參考化合物作為陽性對照。具體而言，分別在腎上腺素 $\alpha$ 1A、毒蕈鹼M2、 $\mu$ 鴉片及5HT<sub>2A</sub>受體結合測定中使用使用哌拉唑辛、4-DAMP（(1,1-二甲基-4-二苯基乙醯氧基哌啶鎊碘化物）、DAMGO（Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-醇）及酮色林(ketanserin)。在乙醯膽鹼酯酶測定中使用毒扁豆鹼，並在正腎上腺素轉運蛋白測定中使用地昔帕明(desipramine)。某些化合物的抑制百分比提供於下表C及D中。

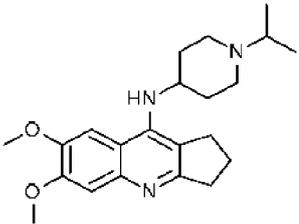
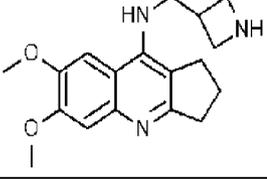
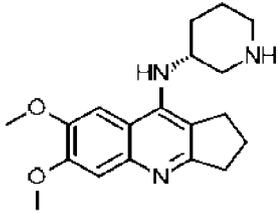
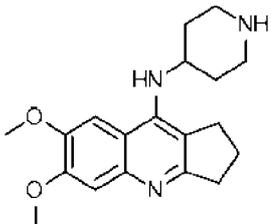
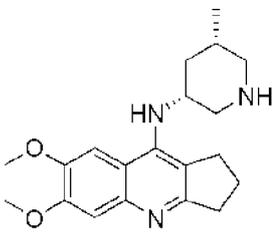
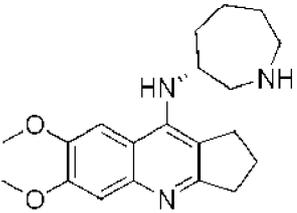
表C

化合物	乙醯膽鹼酯酶	腎上腺素 $\alpha$ 1A	毒蕈鹼M2
	--	104	51
	86	97	62
	31	86	78
	19	88	65

	23	76	76
	32	87	62
	23	72	75
	13	83	80

表D

化合物	Mu鴉片	血清素5HT2A	正腎上腺素轉運蛋白(NET)
	92	98	84
	92	101	84

化合物	Mu鴉片	血清素5HT2A	正腎上腺素轉運蛋白(NET)
	26	21	38
	12	54	57
	44	40	72
	48	38	57
	23	27	33
	73	30	65

## 實例2

### 胎兒血紅素誘導測定

**【0233】** 將獲自健康成人人類供體的冷凍保存骨髓CD34<sup>+</sup>造血細胞用於所有研究。利用由兩期組成的21天離體無血清培養系統。在培養期I

(培養日1至7)中，將CD34<sup>+</sup>細胞置於含有StemPro-34完全介質(1-麩醯胺酸、pen-strep及StemPro-34營養補充劑)(Invitrogen, Carlsbad, CA)的介質中，其補充有50 ng/mL SCF (HumanZyme, Chicago, IL)、50 ng/mL FLT3-配體(HumanZyme)及10 ng/mL IL-3 (HumanZyme)。在培養的第一期(第0至7天)期間，CD34<sup>+</sup>細胞分化成包括紅血球母細胞的祖細胞族群。在7天後，將細胞轉移至紅血球生成素(EPO; Stemcell)補充介質(第2期；培養7至21天)中，其包含下列：StemPro-34完全介質、4 U/mL EPO、3 μM米非司酮(mifepristone) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、10 μg/mL 胰島素(Sigma Aldrich)、3 U/mL 肝素(Sigma Aldrich)及0.8 mg/mL全轉鐵蛋白(Sigma Aldrich)。在第2期加入化合物；第7至21天測試胎兒血紅素生產(見Blood. 2015 Jul 30;126(5):665-72)。

【0234】α、β及γ球蛋白基因的表現水平藉由定量PCR分析進行評估。HbF蛋白質水平藉由人類血紅素F連結酶免疫吸收測定(ELISA)定量套組(Bethyl Laboratory, Montgomery, TX, USA)進行評估。通過流動式細胞測量術分析評估表現HbF的細胞百分比。簡而言之，根據製造商說明書(Qiagen, Germany)製備RNA樣本並合成互補DNA。使用TaqMan Gene Expression Master執行人類球蛋白基因的qRT-PCR分析。某些化合物的HbF誘導值提供於下表E中。

表E

化合物編號	化合物濃度(nM)	誘導倍數
215	250	2.1
217	250	1.0
240	250	4.1
245	250	1.1
258	250	3.0
286	330	3.3

## 配方實例

【0235】 以下是含有本揭露的化合物的代表性醫藥配方。

### 錠劑配方

【0236】 將下列成分密切混合，並壓製成有單一刻痕的錠劑。

成分	每錠之量(mg)
本揭露的化合物、或其醫藥上可接受之鹽	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

### 膠囊配方

【0237】 將下列成分密切混合，並裝入硬殼明膠膠囊中。

成分	每錠之量(mg)
本揭露的化合物、或其醫藥上可接受之鹽	200
噴霧乾燥乳糖	148
硬脂酸鎂	2

### 注射用配方

【0238】 含本揭露之化合物（例如化合物1）的2% HPMC、含1% Tween 80的DI水，用MSA使pH為2.2，加足量至至少20 mg/mL。

### 吸入組成物

【0239】 為了製備用於吸入遞送的醫藥組成物，將20 mg的本文所揭示的化合物與50 mg的無水檸檬酸及100 mL的0.9% NaCl (aq)混合。將混合物併入適於吸入投予的吸入遞送單位中，例如噴霧器。

### 局部凝膠組成物

【0240】 為了製備醫藥局部凝膠組成物，將100 mg本文所揭示的化

合物與1.75 g 羥丙基纖維素、10 mL 丙二醇、10 mL 肉豆蔻酸異丙酯及100 mL 純化的醇USP混合。然後將凝膠混合物併入適於局部投予的容器中，例如軟管。

#### 眼用溶液組成物

**【0241】** 為了製備醫藥眼用溶液組成物，將100 mg 本文所揭示的化合物與0.9 g NaCl在100 mL 純化水中混合，並使用0.2微米過濾器過濾。然後將等張溶液併入適於眼用投予的眼用遞送單位中，諸如點眼劑容器。

#### 鼻噴霧溶液

**【0242】** 為了製備醫藥鼻噴霧溶液，將10 g 本文所揭示的化合物與30 mL的0.05M磷酸鹽緩衝液(pH 4.4)混合。將溶液放入鼻腔給藥器中，該給藥器是設計為每次施用遞送100  $\mu$ L的噴霧。

**【0243】** 此外，雖然前述已藉由說明和示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行各式各樣的改良而不背離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅為示範，且並非意圖限制本揭露之範圍，而是亦涵蓋伴隨本發明之真實範圍及精神而來的所有改良及替代方案。



201920136

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

作為組蛋白甲基轉移酶抑制劑的三環化合物

### 【英文發明名稱】

TRICYCLIC COMPOUNDS AS HISTONE METHYLTRANSFERASE  
INHIBITORS

### 【中文】

本揭露提供某些三環化合物，其為組蛋白甲基轉移酶G9a及/或GLP的抑制劑，且因此可用於治療可藉由抑制G9a及/或GLP而治療的疾病，如癌症及血紅素病（例如， $\beta$ -地中海貧血及鐮狀細胞疾病）。亦提供了含有此類化合物的醫藥組成物以及用於製備此類化合物的過程。

### 【英文】

The present disclosure provides certain tricyclic compounds that are histone methyltransferases G9a and/or GLP inhibitors and are therefore useful for the treatment of diseases treatable by inhibition of G9a and/or GLP such as cancers and hemoglobinopathies (e.g., beta-thalassemia and sickle cell disease). Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

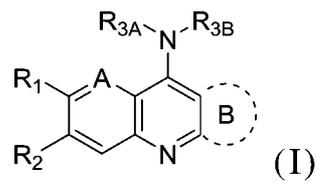
### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

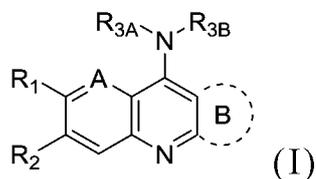
## 【特徵化學式】



## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$R_1$ 及 $R_2$ 獨立地選自氫、鹵素、氰基、烷基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳氧基、雜芳氧基、環烷基（可選地經一或多個羥基取代）、環烷氧基、氰基烷氧基、烷氧基（可選地經一或多個獨立地選自氫、羥基、烷氧基及(羥基)烷氧基的 $R_A$ 取代）、鹵烷氧基及胺基磺醯基（可選地經一或多個烷基取代），前提條件是 $R_1$ 及 $R_2$ 非各為氫；或

$R_1$ 及 $R_2$ 與彼等所附接的原子一起形成單環雜環基；

A為CH或N；

$R_{3A}$ 是

(a) 雜環基；

(b) 雜環烷基；

(c) 螺雜環胺基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）及烷氧羰基的 $R_B$ 取代）；

(d) 環烷基烷基（可選地經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的 $R_C$ 取代）；

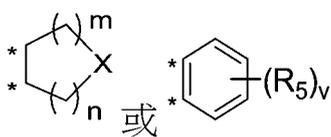
(e) 雜芳烷基（可選地經烷基取代）；

(f) 烷基（可選地經烷基胺基取代）；或

(g) 氫；

其中(a)及(b)的該等雜環基環獨立地可選地經一或多個 $R_E$ 取代，該 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）；

$R_{3B}$ 是氫、烷基或 $-(C=O)NH_2$ ；

環B是 ，其中該等星號指示附接至式(I)的該

吡啶環的點；

$m$ 及 $n$ 獨立地為1、2、3或4，其中 $m + n$ 的和為2、3、4或5；

$X$ 為 $CR_{4A}R_{4B}$ 、 $NR_{4C}$ 或 $O$ ；

$R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 及 $R_{4C}$ 獨立地為氫或烷基；

各 $R_5$ 獨立地為烷基；且

$v$ 為0、1、2、3或4。

### 【第2項】

如請求項1之化合物，其中A為CH。

### 【第3項】

如請求項1之化合物，其中A為N。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 $R_{3B}$ 為氫。

【第5項】

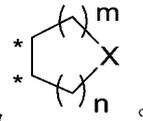
如請求項1至3中任一項之化合物，其中 $R_{3B}$ 為烷基。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 $R_{3B}$ 為 $-(C=O)NH_2$ 。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中環B為



【第8項】

如請求項7之化合物，其中X為 $CR_{4A}R_{4B}$ 。

【第9項】

如請求項8之化合物，其中 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 各自為氫。

【第10項】

如請求項8之化合物，其中 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 各自為烷基。

【第11項】

如請求項8之化合物，其中 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 中的一者為氫；且 $R_{4A}$ 及 $R_{4B}$ 中的另一者為烷基。

【第12項】

如請求項10或11之化合物，其中該烷基為甲基。

【第13項】

如請求項7之化合物，其中X為O。

【第14項】

如請求項7之化合物，其中X為NR<sub>4C</sub>。

【第15項】

如請求項14之化合物，其中R<sub>4C</sub>為氫。

【第16項】

如請求項14之化合物，其中R<sub>4C</sub>為烷基。

【第17項】

如請求項16之化合物，其中R<sub>4C</sub>為甲基。

【第18項】

如請求項7至17中任一項之化合物，其中m為1；且n為1。

【第19項】

如請求項7至17中任一項之化合物，其中m為2；且n為1。

【第20項】

如請求項7至17中任一項之化合物，其中m為1；且n為2。

【第21項】

如請求項7至17中任一項之化合物，其中m為2；且n為2。

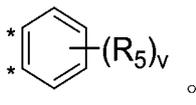
【第22項】

如請求項7至17中任一項之化合物，其中m為3；且n為2。

【第23項】

如請求項7至17中任一項之化合物，其中m為2；且n為3。

【第24項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中環B為 。

【第25項】

如請求項1至24中任一項之化合物，其中R<sub>1</sub>為烷氧基（可選地經一或

多個為氬的 $R_A$ 取代)；且 $R_2$ 選自氫、鹵素、氰基、烷基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳氧基、雜芳氧基、環烷基(可選地經一或多個羥基取代)、環烷氧基、氰基烷氧基、烷氧基(可選地經一或多個獨立地選自氬、羥基、烷氧基及(羥基)烷氧基的 $R_A$ 取代)、鹵烷氧基及胺基磺醯基(可選地經一或多個烷基取代)。

**【第26項】**

如請求項1至25中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為可選地經一或多個氬取代的甲氧基。

**【第27項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基。

**【第28項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ 。

**【第29項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為甲氧基。

**【第30項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCD_3$ 。

**【第31項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為鹵烷氧基。

**【第32項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為鹵烷氧基。

**【第33項】**

如請求項31或32之化合物，其中 $R_2$ 為 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ 。

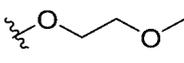
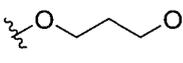
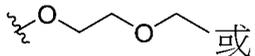
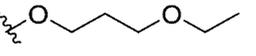
**【第34項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 係經一或多個為烷氧基之 $R_A$ 取代的烷氧基。

**【第35項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 係經一或多個為烷氧基之 $R_A$ 取代的烷氧基。

**【第36項】**

如請求項34或35之化合物，其中 $R_2$ 為 、、或。

**【第37項】**

如請求項34或35之化合物，其中 $R_2$ 為經一個 $R_A$ 取代的烷氧基。

**【第38項】**

如請求項34或35之化合物，其中 $R_2$ 為經兩個 $R_A$ 取代的烷氧基。

**【第39項】**

如請求項34或35之化合物，其中 $R_2$ 為經三個 $R_A$ 取代的烷氧基。

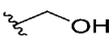
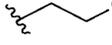
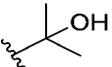
**【第40項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為羧烷基。

**【第41項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為羧烷基。

**【第42項】**

如請求項40或41之化合物，其中 $R_2$ 為 、、 或 。

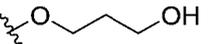
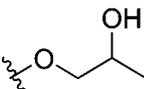
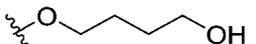
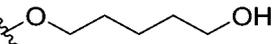
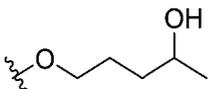
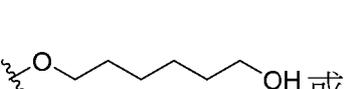
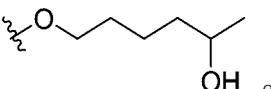
**【第43項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 係經為羥基之 $R_A$ 單取代的烷氧基。

**【第44項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 係經為羥基之 $R_A$ 單取代的烷氧基。

**【第45項】**

如請求項43或44之化合物，其中 $R_2$ 為 、、、、、、 或 。

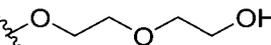
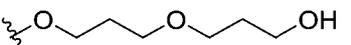
**【第46項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 係經為(羥基)烷氧基之 $R_A$ 單取代的烷氧基。

**【第47項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 係經為(羥基)烷氧基之 $R_A$ 單取代的烷氧基。

**【第48項】**

如請求項46或47之化合物，其中 $R_2$ 為  或 。

**【第49項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為鹵素。

【第50項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為鹵素。

【第51項】

如請求項49或50之化合物，其中 $R_2$ 為氟基。

【第52項】

如請求項49或50之化合物，其中 $R_2$ 為氯基。

【第53項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為氰基。

【第54項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為氰基。

【第55項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為烷基。

【第56項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為烷基。

【第57項】

如請求項55或56之化合物，其中 $R_2$ 為乙基。

【第58項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為氫。

【第59項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為氫。

【第60項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為鹵烷

基。

**【第61項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為鹵烷基。

**【第62項】**

如請求項60或61之化合物，其中 $R_2$ 為 $-CF_3$ 。

**【第63項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為芳氧基。

**【第64項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為芳氧基。

**【第65項】**

如請求項62或63之化合物，其中 $R_2$ 為苯氧基。

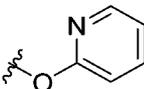
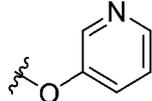
**【第66項】**

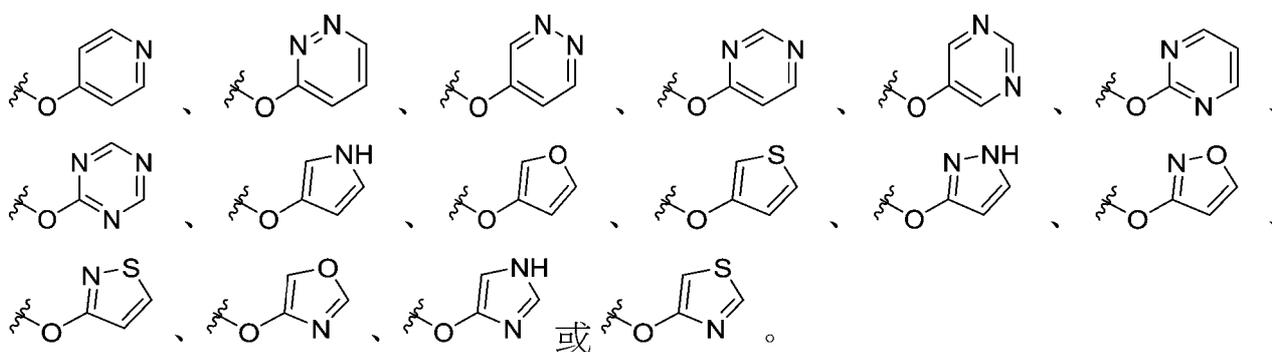
如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為雜芳氧基。

**【第67項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為雜芳氧基。

**【第68項】**

如請求項66或67之化合物，其中 $R_2$ 為 、、



## 【第69項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為氰基烷氧基。

## 【第70項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為氰基烷氧基。

## 【第71項】

如請求項69或70之化合物，其中 $R_2$ 為 、或 。

## 【第72項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為環烷氧基。

## 【第73項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為環烷氧基。

## 【第74項】

如請求項72或73之化合物，其中 $R_2$ 為環丙氧基、環丁氧基或環戊氧基。

## 【第75項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為環烷基。

**【第76項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為環烷基。

**【第77項】**

如請求項75或76之化合物，其中 $R_2$ 為環丙基、環丁基或環戊基。

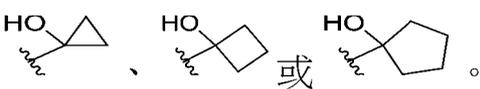
**【第78項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為經經基單取代的環烷基。

**【第79項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為經經基單取代的環烷基。

**【第80項】**

如請求項78或79之化合物，其中 $R_2$ 為 。

**【第81項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為胺基磺醯基。

**【第82項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為胺基磺醯基。

**【第83項】**

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為經烷基

單取代的胺基磺醯基。

【第84項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為經烷基單取代的胺基磺醯基。

【第85項】

如請求項83或84之化合物，其中 $R_2$ 為經甲基單取代的胺基磺醯基。

【第86項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基；且 $R_2$ 為羥基。

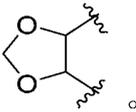
【第87項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ ；且 $R_2$ 為羥基。

【第88項】

如請求項1至24中任一項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 與彼等所附接的原子一起形成單環雜環基。

【第89項】

如請求項88之化合物，其中該雜環基為 。

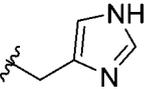
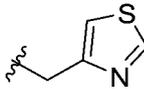
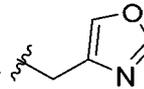
【第90項】

如請求項1至89中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為雜芳烷基（可選地經烷基取代）。

【第91項】

如請求項90之化合物，其中 $R_{3A}$ 為未經取代的雜芳烷基。

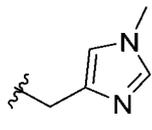
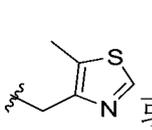
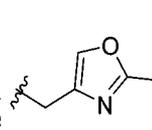
【第92項】

如請求項91之化合物，其中 $R_{3A}$ 為 、 或 。

## 【第93項】

如請求項90之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經烷基取代的雜芳烷基。

## 【第94項】

如請求項93之化合物，其中 $R_{3A}$ 為 、 或 。

## 【第95項】

如請求項1至90中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為環烷基烷基（可選地經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的 $R_C$ 取代）。

## 【第96項】

如請求項95之化合物，其中 $R_{3A}$ 為未經取代的環烷基烷基。

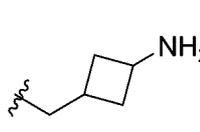
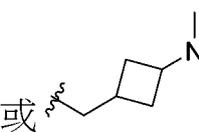
## 【第97項】

如請求項96之化合物，其中 $R_{3A}$ 為  或 。

## 【第98項】

如請求項95之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個獨立地選自胺基及烷基胺基的 $R_C$ 取代的環烷基烷基。

## 【第99項】

如請求項98之化合物，其中 $R_{3A}$ 為  或 。

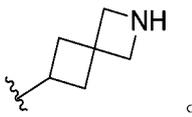
## 【第100項】

如請求項1至89中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為螺雜環胺基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）及烷氧羰基的 $R_B$ 取代）。

## 【第101項】

如請求項100之化合物，其中 $R_{3A}$ 為未經取代的螺雜環胺基。

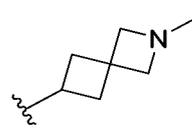
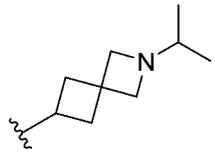
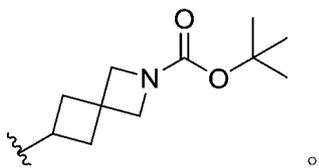
## 【第102項】

如請求項101之化合物，其中 $R_{3A}$ 為  。

## 【第103項】

如請求項100之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個獨立地選自烷基及烷氧羰基的 $R_B$ 取代的螺雜環胺基。

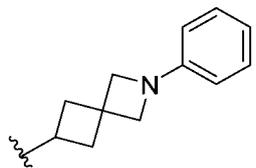
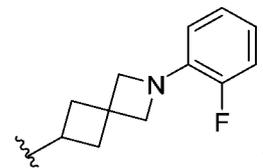
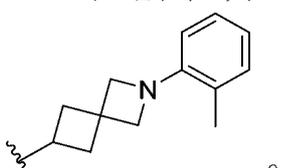
## 【第104項】

如請求項103之化合物，其中 $R_{3A}$ 為  、  或  。

## 【第105項】

如請求項101之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個 $R_B$ 取代的螺雜環胺基，該 $R_B$ 為芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_D$ 取代）。

## 【第106項】

如請求項105之化合物，其中 $R_{3A}$ 為  、  或  。

## 【第107項】

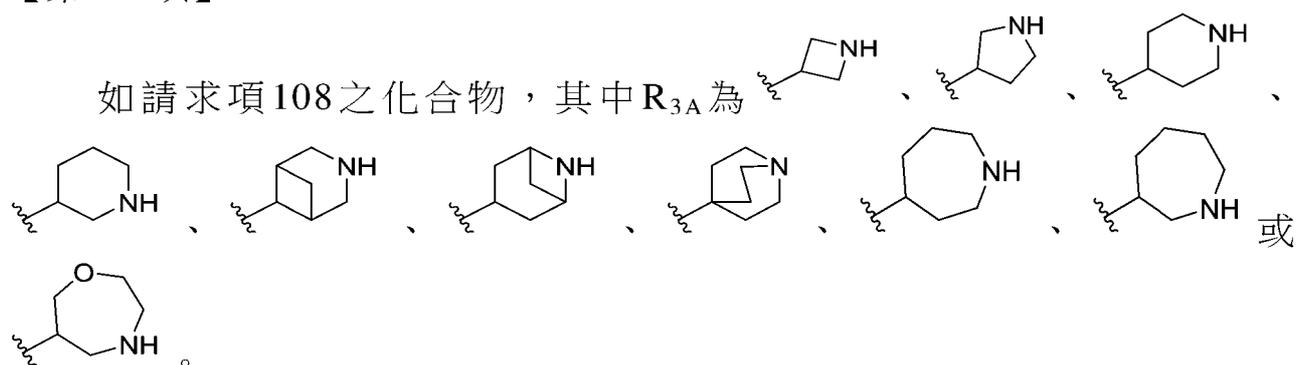
如請求項1至89中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為可選地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、

氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

**【第108項】**

如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為未經取代的雜環基。

**【第109項】**



**【第110項】**

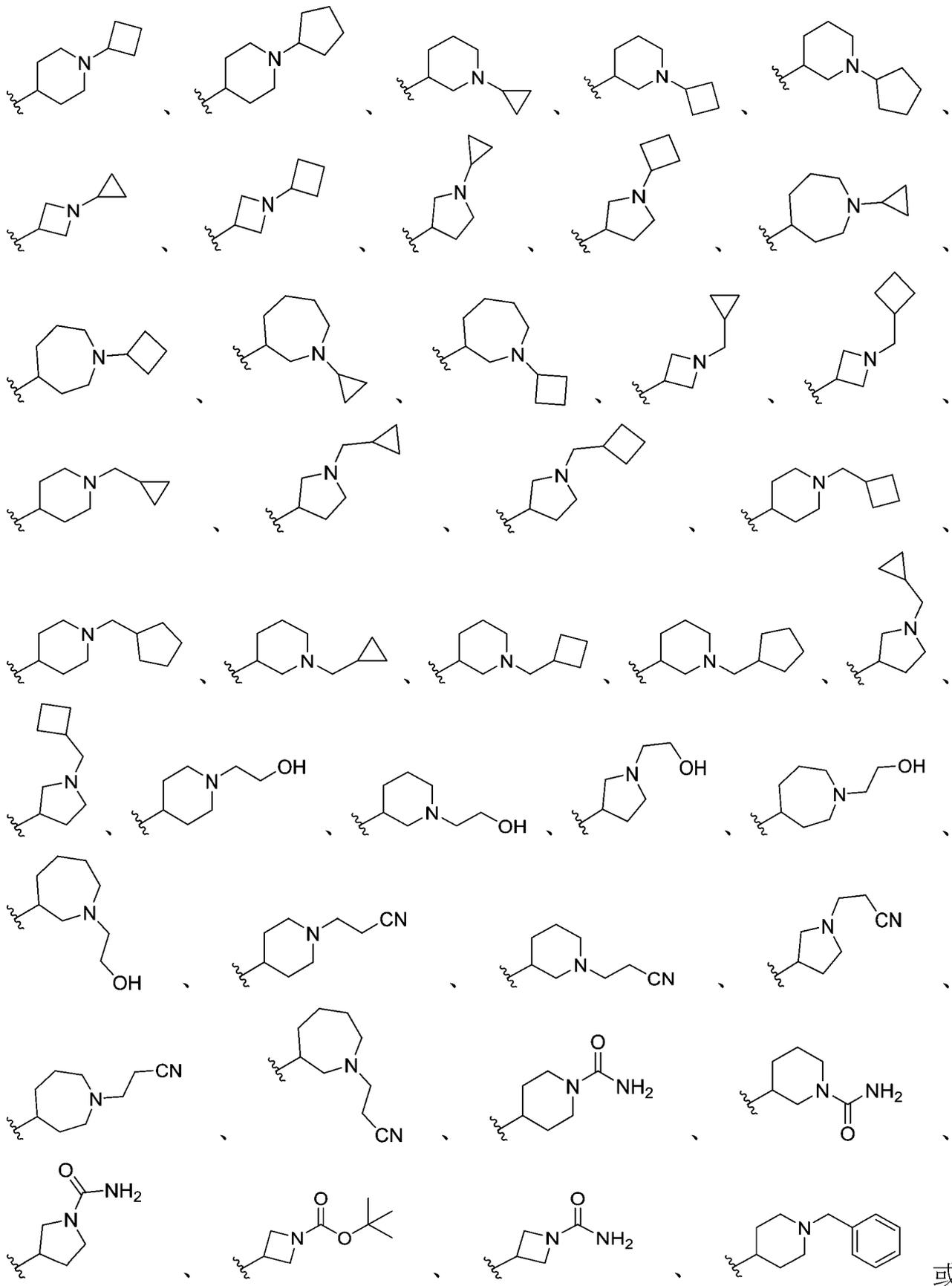
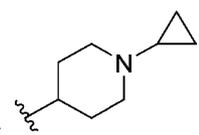
如請求項108之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個獨立地選自羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基及環烷基烷基的 $R_E$ 取代的雜環基。

**【第111項】**

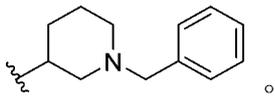
如請求項110之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或二個獨立地選自羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基及環烷基烷基的 $R_E$ 取代的雜環基。

**【第112項】**

如請求項110至111中任一項之化合物，其中R<sub>3A</sub>為



或



## 【第113項】

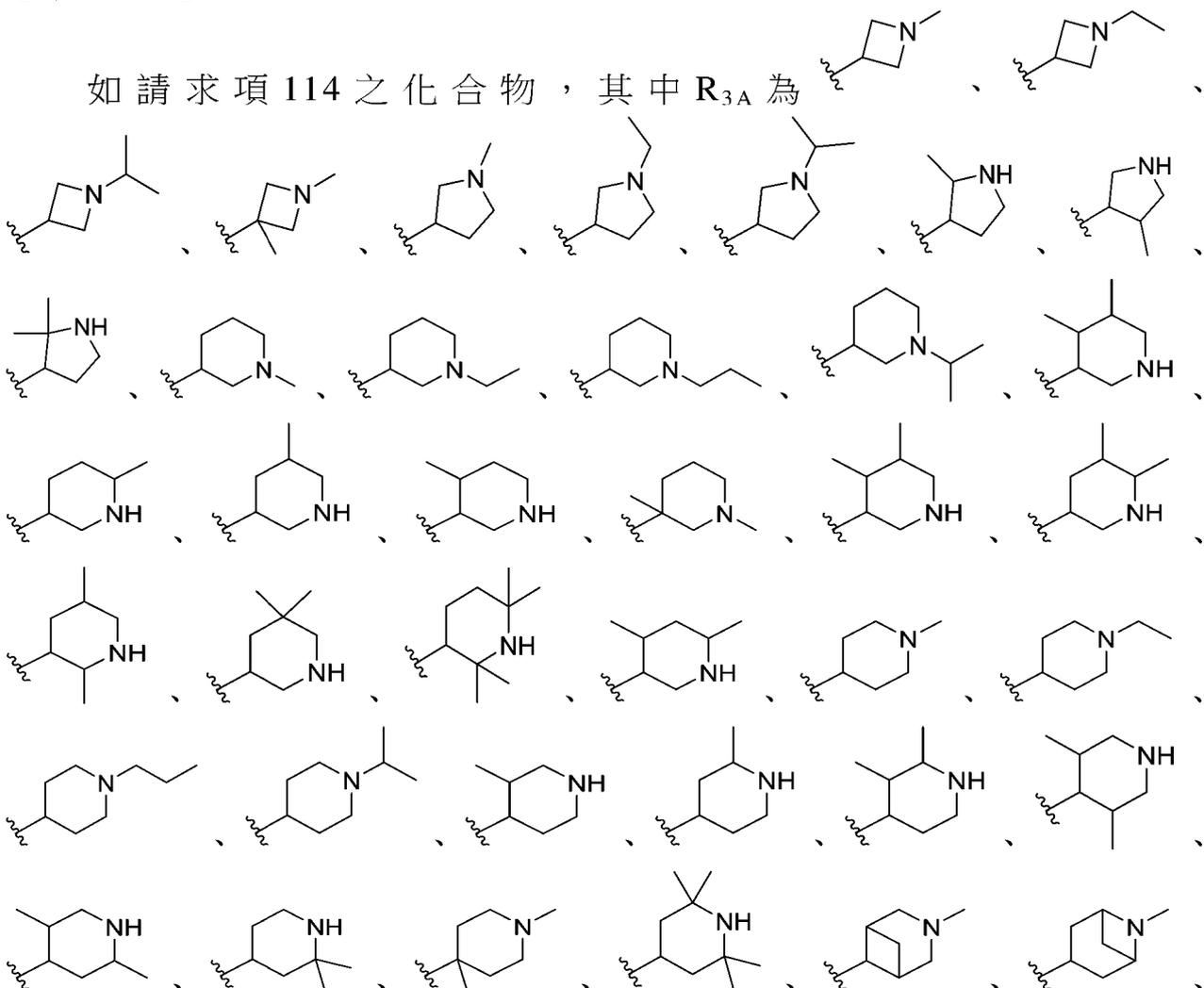
如請求項108之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 獨立地為烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）。

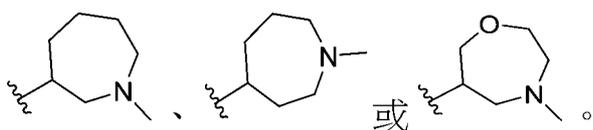
## 【第114項】

如請求項113之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一、二、三或四個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 獨立地為未經取代的烷基。

## 【第115項】

如請求項114之化合物，其中 $R_{3A}$ 為

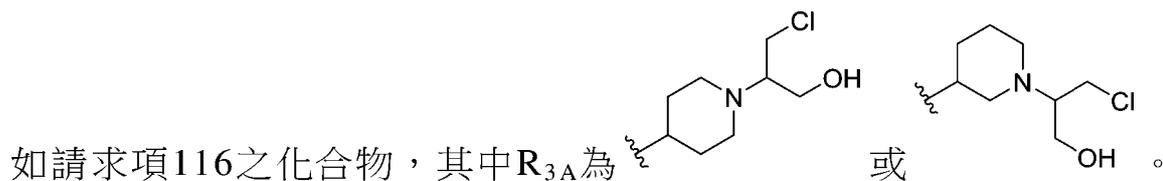




## 【第116項】

如請求項113之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或二個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經至少一個鹵素及至少一個羥基取代的烷基。

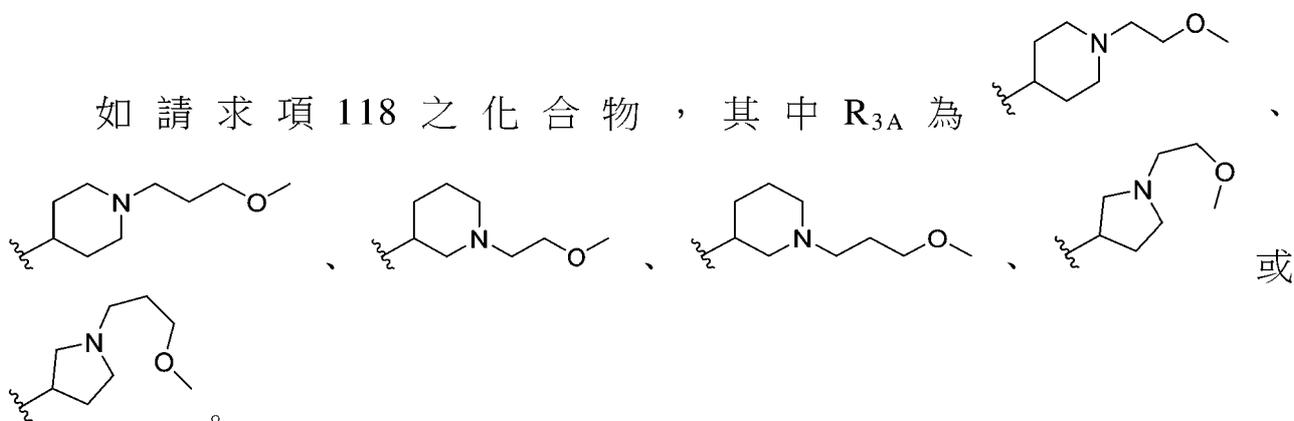
## 【第117項】



## 【第118項】

如請求項113之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或二個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 獨立地為經烷氧基取代的烷基。

## 【第119項】

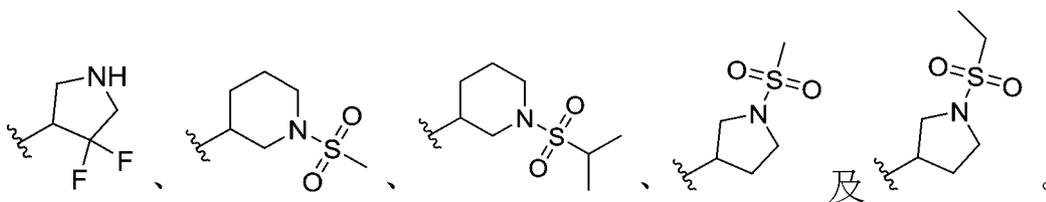


## 【第120項】

如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或二個獨立地選自鹵素及烷基磺醯基的 $R_E$ 取代的雜環基。

## 【第121項】





## 【第122項】

如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為烷基羰基（可選地經經基或苄氧基取代）。

## 【第123項】

如請求項122之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為未經取代的烷基羰基。

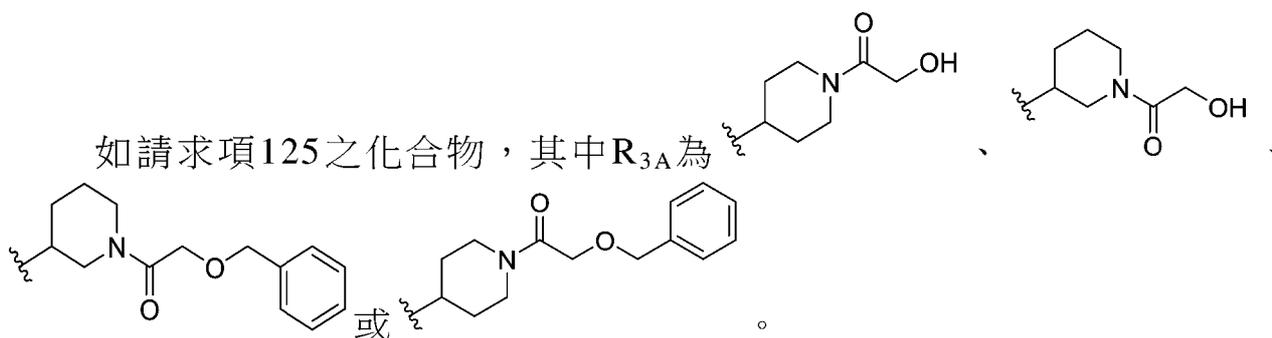
## 【第124項】



## 【第125項】

如請求項122之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經經基或苄氧基取代的烷基羰基。

## 【第126項】



## 【第127項】

如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、氰基及烷基的

$R_F$ 取代)。

【第128項】

如請求項127之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為未經取代的雜芳基。

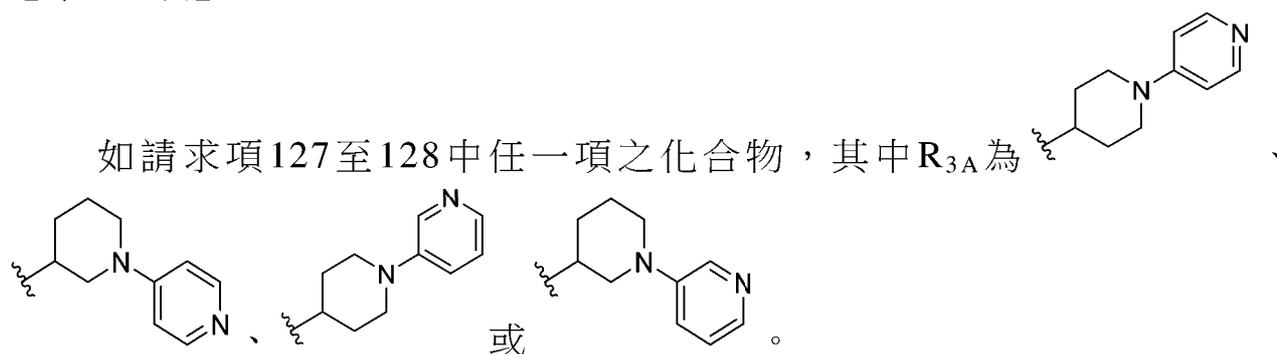
【第129項】

如請求項128之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為未經取代的雜芳基。

【第130項】

如請求項128至129中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、吡啶基、吡環庚烷基或1,4-吡啶環庚烷基，且 $R_E$ 為吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、吡唑基、異吡唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三唑基或四唑基。

【第131項】



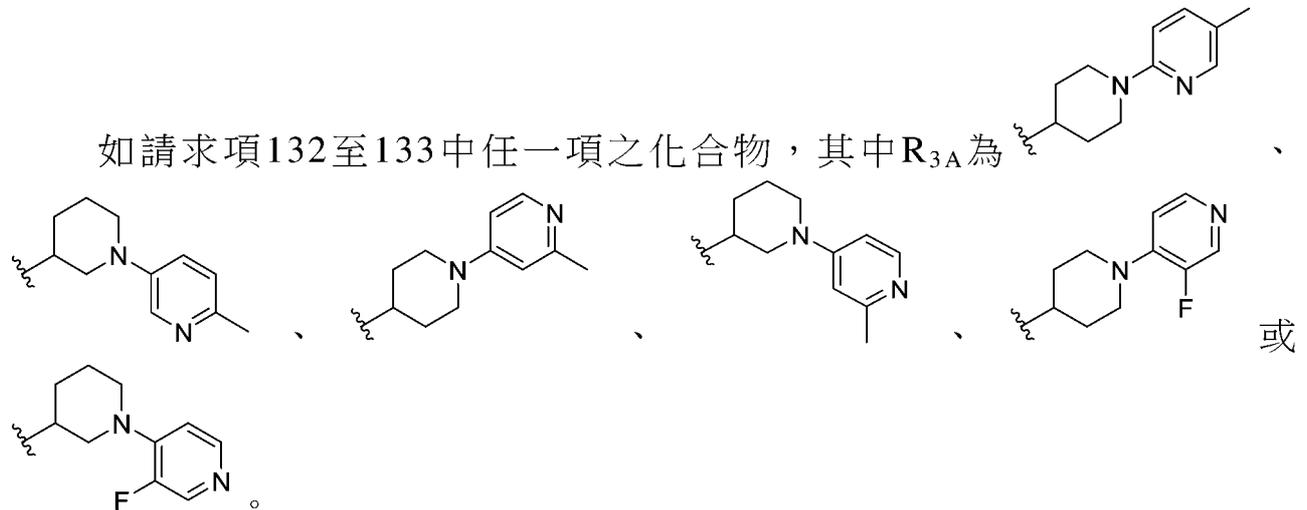
【第132項】

如請求項127之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經一或多個獨立地選自鹵素、烷基及氰基的 $R_F$ 取代的雜芳基。

## 【第133項】

如請求項132之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經一或二個獨立地選自鹵素及烷基的 $R_F$ 取代的雜芳基。

## 【第134項】



## 【第135項】

如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）。

## 【第136項】

如請求項135之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為未經取代的雜芳烷基。

## 【第137項】

如請求項135之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經一或二個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代的雜芳烷基。

## 【第138項】

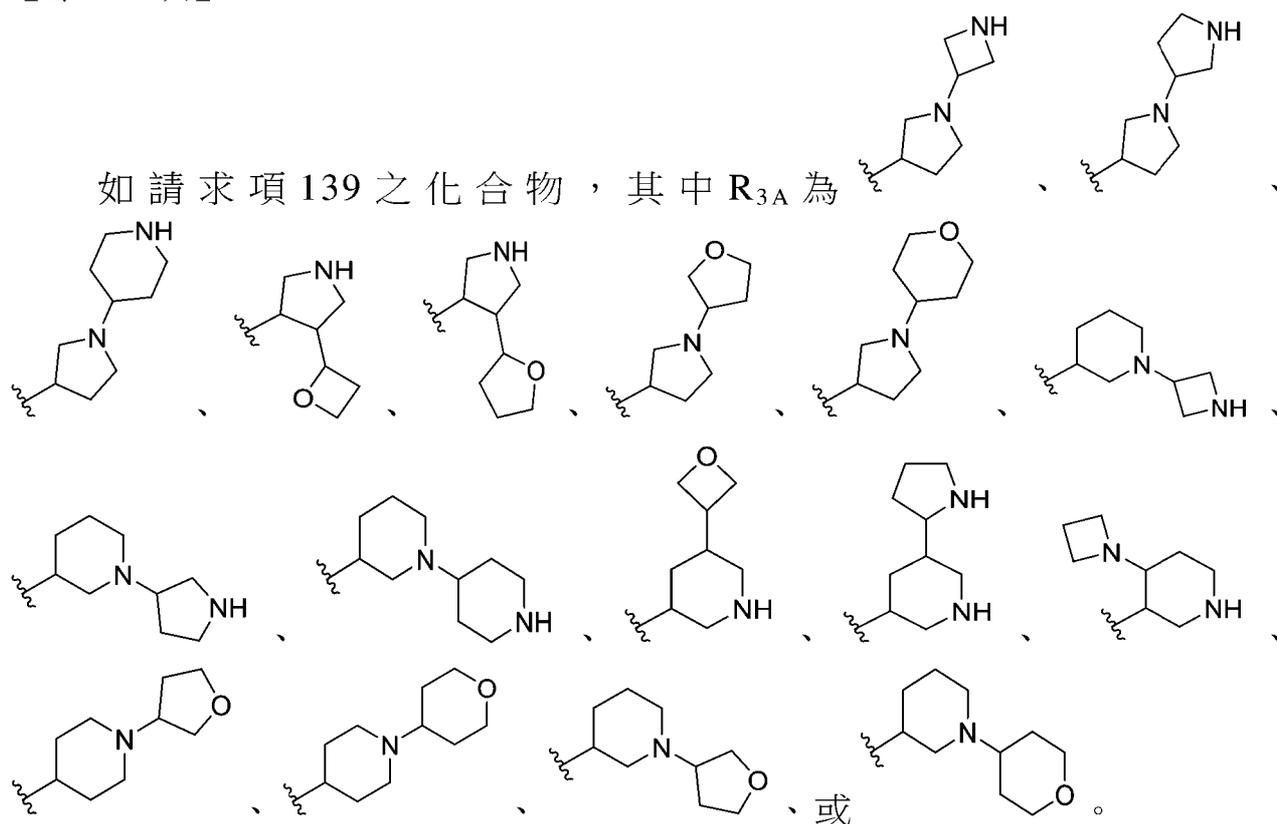
如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的

$R_H$ 取代)。

【第139項】

如請求項138之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為未經取代的雜環基。

【第140項】



【第141項】

如請求項139之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代的雜環基。

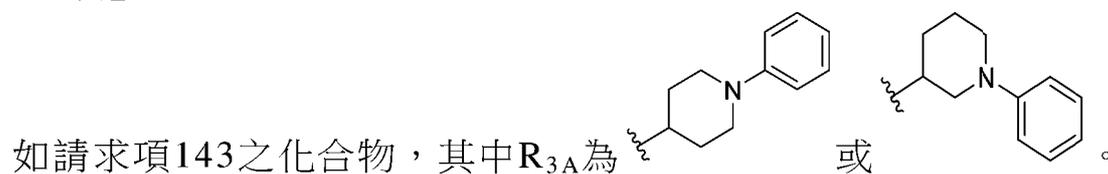
【第142項】

如請求項107之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

【第143項】

如請求項142之化合物，其中 $R_{3A}$ 為獨立地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為未經取代的芳基。

【第144項】



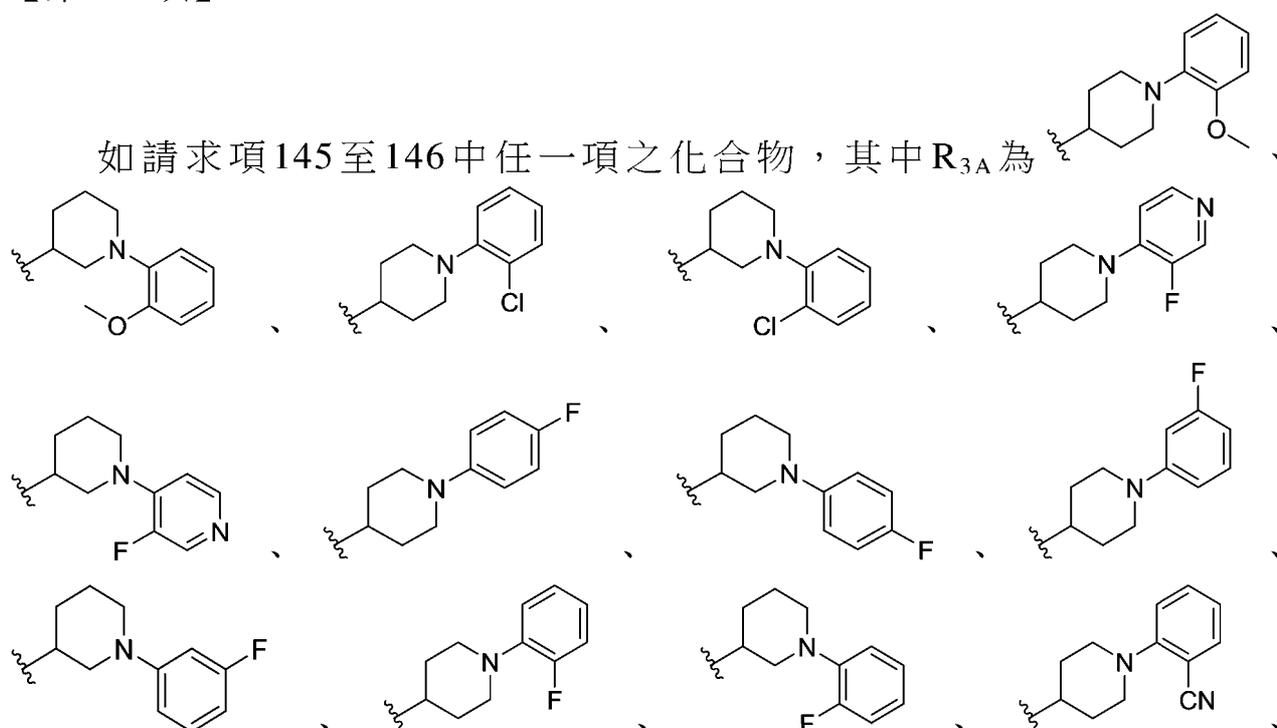
【第145項】

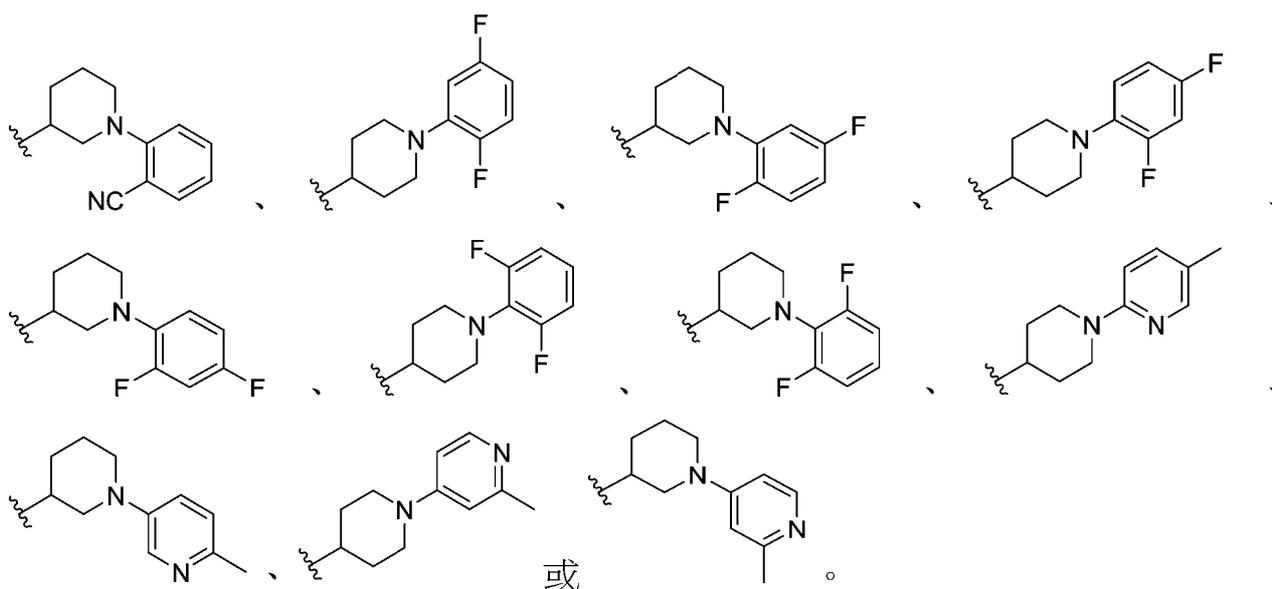
如請求項142之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代的芳基。

【第146項】

如請求項145之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環基，該 $R_E$ 為經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基及氰基的 $R_I$ 取代的芳基。

【第147項】





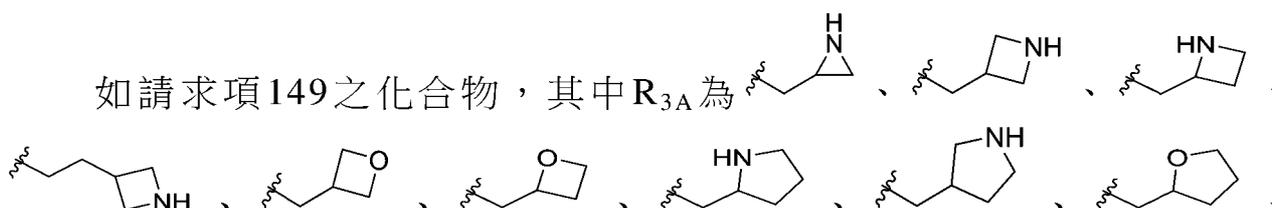
## 【第148項】

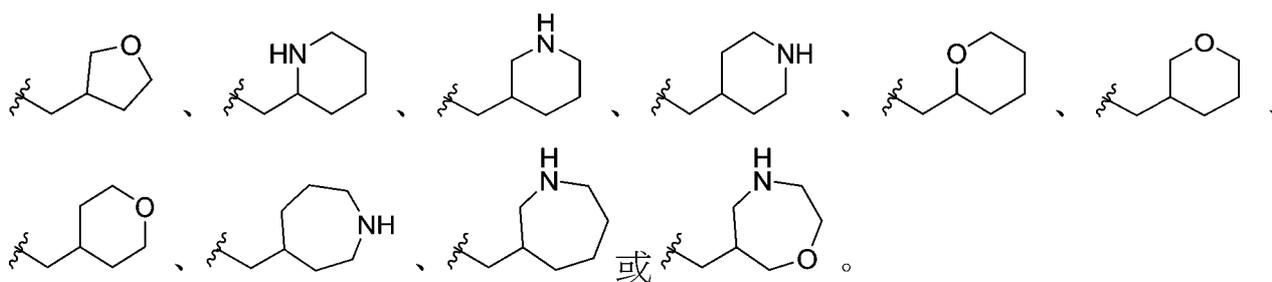
如請求項1至89中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為可選地經一或多個 $R_E$ 取代的雜環烷基，該 $R_E$ 獨立地選自鹵素、羥基、烷氧基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、烷基磺醯基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

## 【第149項】

如請求項148之化合物，其中 $R_{3A}$ 為未經取代的雜環烷基。

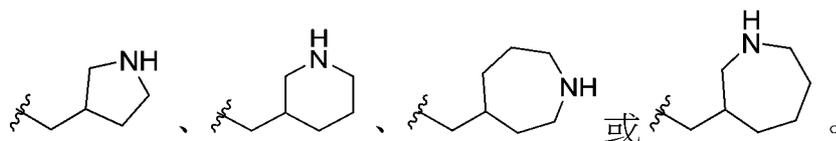
## 【第150項】





## 【第151項】

如請求項149至150中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為 、



## 【第152項】

如請求項149至150中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為吡啶基甲基、吡咯啶基甲基、哌啶基甲基、吡環庚烷基甲基或1,4-吡啶環庚烷基甲基。

## 【第153項】

如請求項148之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個 $R_E$ 取代的雜環烷基，該 $R_E$ 獨立地選自羧烷基、烷氧基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基羰基（可選地經羧基或苄氧基取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羧基的 $R_G$ 取代）及雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羧基的 $R_H$ 取代）。

## 【第154項】

如請求項153之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一個 $R_E$ 取代的雜環烷基，該 $R_E$ 選自羧烷基、烷氧基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基、環烷基烷基、烷基羰基（可選地經羧基或苄氧基取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羧基的 $R_G$ 取代）及雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羧基的 $R_H$ 取代）。

## 【第155項】

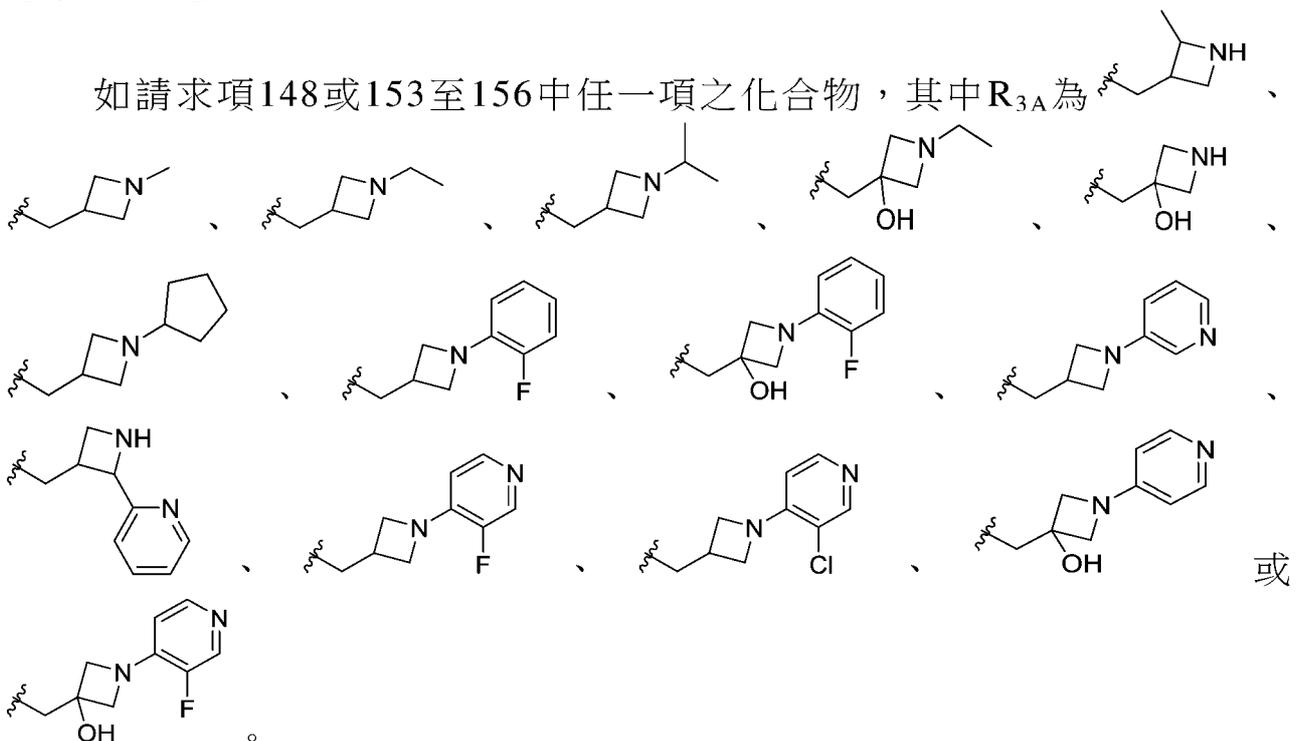
如請求項148之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個 $R_E$ 取代的雜環烷基，該 $R_E$ 獨立地選自羥基、烷氧基、烷基、環烷基、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

**【第156項】**

如請求項148或155中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或二個 $R_E$ 取代的雜環烷基，該 $R_E$ 獨立地選自羥基、烷氧基、烷基、環烷基、雜芳基（可選地經一或二個獨立地選自鹵素的 $R_F$ 取代）及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素的 $R_I$ 取代）。

**【第157項】**

如請求項148或153至156中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為

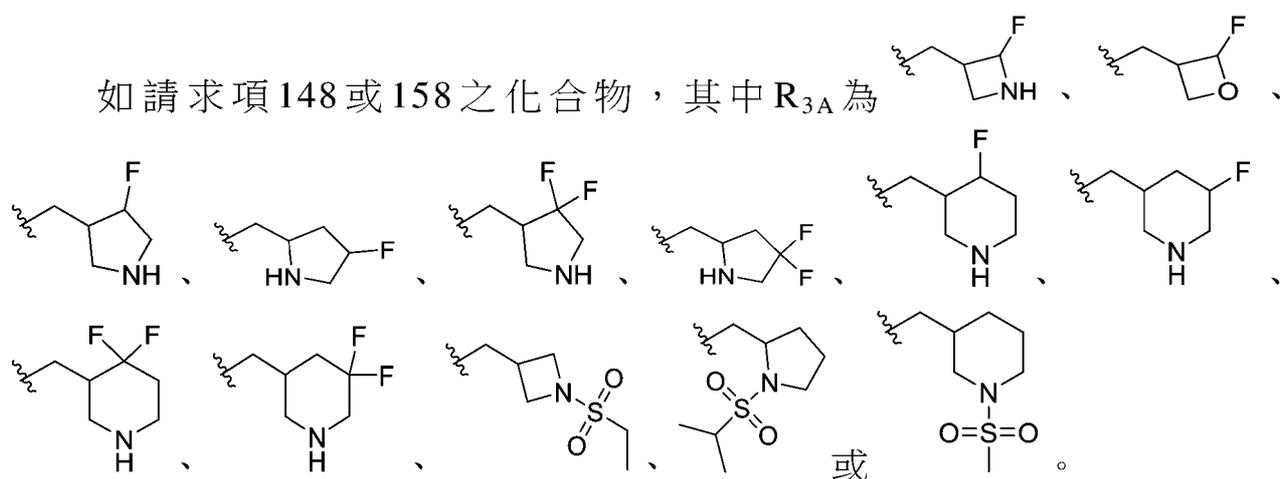


**【第158項】**

如請求項148之化合物，其中 $R_{3A}$ 為經一或多個獨立地選自鹵素及烷基磺醯基的 $R_E$ 取代的雜環烷基。

**【第159項】**

如請求項 148 或 158 之化合物，其中  $R_{3A}$  為



**【第 160 項】**

如請求項 1 至 89 中任一項之化合物，其中  $R_{3A}$  為可選地經烷基胺基取代的烷基。

**【第 161 項】**

如請求項 160 之化合物，其中  $R_{3A}$  為甲基或異丙基。

**【第 162 項】**

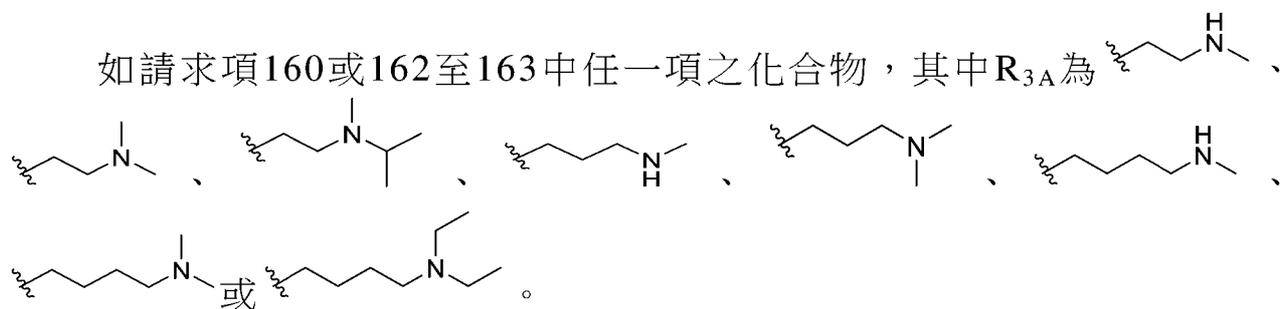
如請求項 160 之化合物，其中  $R_{3A}$  為經烷基胺基取代的烷基。

**【第 163 項】**

如請求項 160 或 162 之化合物，其中  $R_{3A}$  為經烷基胺基取代的乙基、正丙基或正丁基。

**【第 164 項】**

如請求項 160 或 162 至 163 中任一項之化合物，其中  $R_{3A}$  為



**【第 165 項】**

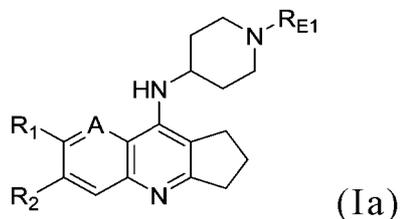
如請求項 161 至 164 中任一項之化合物，其中  $R_{3B}$  為氫。

## 【第166項】

如請求項1至89中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為氫。

## 【第167項】

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ia)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

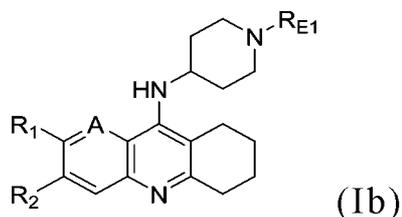
A為CH或N；

$R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且

$R_{E1}$ 係選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

## 【第168項】

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ib)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

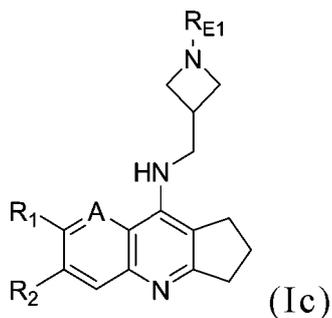
A為CH或N；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係獨立地選自-OCH<sub>3</sub>及-OCD<sub>3</sub>；且

R<sub>E1</sub>係選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如-(C=O)NH<sub>2</sub>或-(C=O)N(Me)<sub>2</sub>）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>F</sub>取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>G</sub>取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的R<sub>H</sub>取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的R<sub>I</sub>取代）。

### 【第169項】

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ic)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A為CH或N；

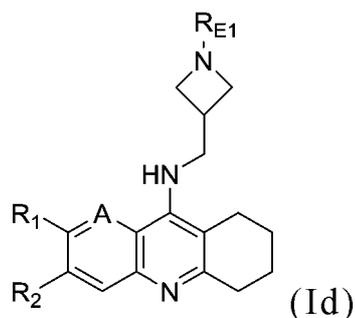
R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係獨立地選自-OCH<sub>3</sub>及-OCD<sub>3</sub>；且

R<sub>E1</sub>係選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如-(C=O)NH<sub>2</sub>或-(C=O)N(Me)<sub>2</sub>）、環烷基

烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代）。

**【第170項】**

如請求項1之化合物，其具有結構式(Id)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A為CH或N；

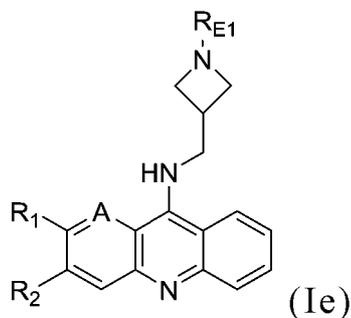
$R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且

$R_{E1}$ 係選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ ）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、

氰基及羥基的 $R_H$ 取代)、烷基磺醯基及芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代)。

**【第171項】**

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ie)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

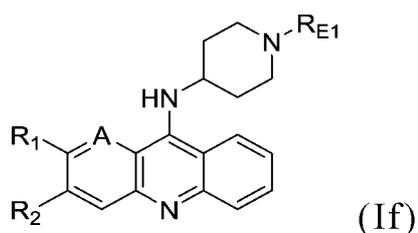
A為CH或N；

$R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；且

$R_{E1}$ 係選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基(例如 $-(C=O)NH_2$ 或 $-(C=O)N(Me)_2$ )、環烷基烷基、烷基(可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代)、烷基羰基(可選地經羥基或苄氧基取代)、雜芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_F$ 取代)、雜芳烷基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的 $R_G$ 取代)、雜環基(可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代)、烷基磺醯基及芳基(可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代)。

**【第172項】**

如請求項1之化合物，其具有結構式(If)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A為CH或N；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係獨立地選自-OCH<sub>3</sub>及-OCD<sub>3</sub>；且

R<sub>E1</sub>係選自氫、羥基、羥烷基、環烷基、氰基烷基、芳烷基、烷氧羰基、胺基羰基（例如-(C=O)NH<sub>2</sub>或-(C=O)N(Me)<sub>2</sub>）、環烷基烷基、烷基（可選地經(i)至少一個鹵素及至少一個羥基或經(ii)烷氧基取代）、烷基羰基（可選地經羥基或苄氧基取代）、雜芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>F</sub>取代）、雜芳烷基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>G</sub>取代）、雜環基（可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的R<sub>H</sub>取代）、烷基磺醯基及芳基（可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的R<sub>I</sub>取代）。

**【第173項】**

如請求項167至172中任一項之化合物，其中R<sub>1</sub>為-OCH<sub>3</sub>。

**【第174項】**

如請求項167至172中任一項之化合物，其中R<sub>1</sub>為-OCD<sub>3</sub>。

**【第175項】**

如請求項167至174中任一項之化合物，其中R<sub>2</sub>為-OCH<sub>3</sub>。

**【第176項】**

如請求項167至174中任一項之化合物，其中R<sub>2</sub>為-OCD<sub>3</sub>。

## 【第177項】

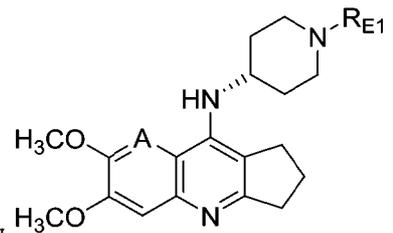
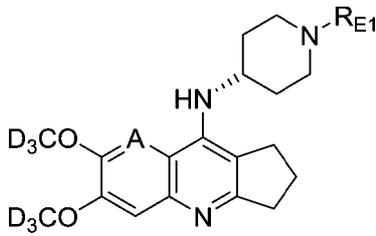
如請求項167至173中任一項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCH_3$ 。

## 【第178項】

如請求項167至172或176中任一項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCD_3$ 。

## 【第179項】

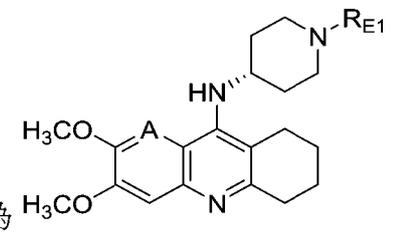
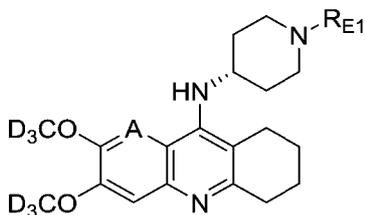
如請求項167之化合物，其中式(Ia)之結構為



或

## 【第180項】

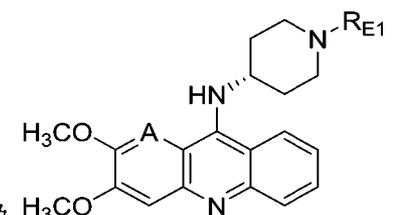
如請求項168之化合物，其中式(Ib)之結構為



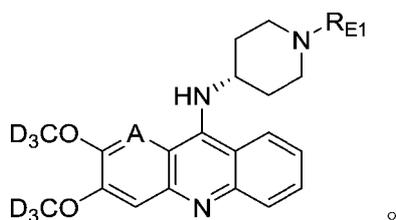
或

## 【第181項】

如請求項172之化合物，其中式(Ic)之結構為



或



**【第182項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為氫。

**【第183項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為羥烷基或氰基烷基。

**【第184項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為烷基磺醯基。

**【第185項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為烷氧羰基或胺基羰基。

**【第186項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為環烷基。

**【第187項】**

如請求項186之化合物，其中 $R_{E1}$ 為環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

**【第188項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為環烷基烷基或芳烷基。

**【第189項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為烷基（可選地經

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代)。

**【第190項】**

如請求項167至181或189中任一項之化合物，其中R<sub>E1</sub>為未經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

**【第191項】**

如請求項167至181或189中任一項之化合物，其中R<sub>E1</sub>為經甲氧基或乙氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

**【第192項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中R<sub>E1</sub>為可選地經羥基或苄氧基取代的烷基羰基。

**【第193項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中R<sub>E1</sub>為可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>F</sub>取代的雜芳基。

**【第194項】**

如請求項193之化合物，其中R<sub>E1</sub>為可選地經一或二個獨立地選自鹵素、烷基、氰基及羥基的R<sub>F</sub>取代的5至6員雜芳基。

**【第195項】**

如請求項193或194之化合物，其中R<sub>E1</sub>為未經取代的5至6員雜芳基。

**【第196項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中R<sub>E1</sub>為可選地經一或多個獨立地選自烷基、氰基及羥基的R<sub>H</sub>取代的雜環基。

**【第197項】**

如請求項196之化合物，其中R<sub>E1</sub>為可選地經一或二個獨立地選自烷

基、氰基及羥基的 $R_H$ 取代的4至6員雜環基。

**【第198項】**

如請求項196或197之化合物，其中 $R_{E1}$ 為未經取代的4至6員雜環基。

**【第199項】**

如請求項167至181中任一項之化合物，其中 $R_{E1}$ 為可選地經一或多個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代的芳基。

**【第200項】**

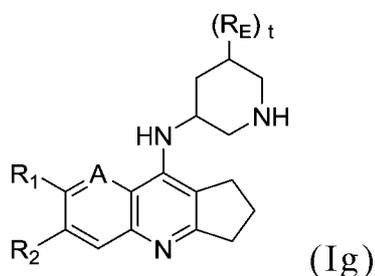
如請求項199之化合物，其中 $R_{E1}$ 為可選地經一或二個獨立地選自鹵素、烷基、烷氧基、氰基及羥基的 $R_I$ 取代的苯基。

**【第201項】**

如請求項199或200之化合物，其中 $R_{E1}$ 為未經取代的苯基。

**【第202項】**

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ig)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A為CH或N；

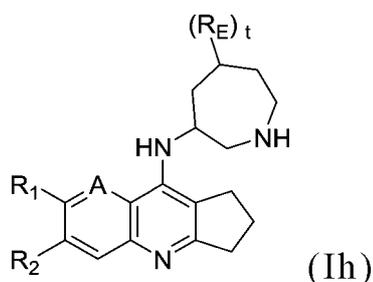
$R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；

各 $R_E$ 係獨立地選自鹵素、烷基及烷氧基；且

t為0、1或2。

**【第203項】**

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ih)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A為CH或N；

$R_1$ 及 $R_2$ 係獨立地選自 $-OCH_3$ 及 $-OCD_3$ ；

各 $R_E$ 係獨立地選自鹵素、烷基及烷氧基；且

t為0、1或2。

**【第204項】**

如請求項202或203之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCH_3$ 。

**【第205項】**

如請求項202或203之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ 。

**【第206項】**

如請求項202至205中任一項之化合物，其中 $R_2$ 為 $-OCH_3$ 。

**【第207項】**

如請求項202至205中任一項之化合物，其中 $R_2$ 為 $-OCD_3$ 。

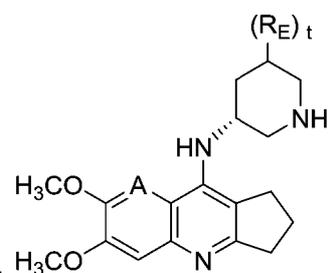
**【第208項】**

如請求項202至204中任一項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCH_3$ 。

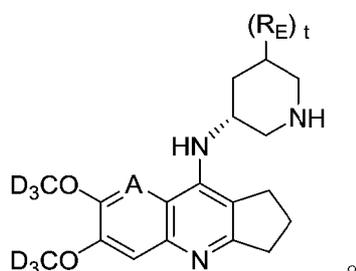
**【第209項】**

如請求項202、203或207之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCD_3$ 。

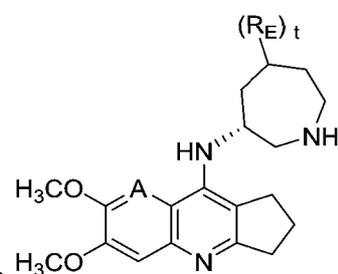
**【第210項】**



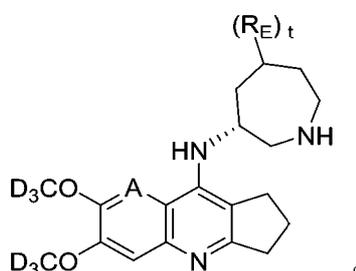
如請求項202之化合物，其中式(Ig)之結構為



【第211項】



如請求項203之化合物，其中式(Ih)之結構為



【第212項】

如請求項202至211中任一項之化合物，其中t為1。

【第213項】

如請求項202至211中任一項之化合物，其中t為2。

【第214項】

如請求項202至213中任一項之化合物，其中各 $R_E$ 獨立地為鹵素。

【第215項】

如請求項202至214中任一項之化合物，其中各 $R_E$ 為氟基。

## 【第216項】

如請求項202至213中任一項之化合物，其中各 $R_E$ 獨立地為 $C_1-C_3$ 烷基。

## 【第217項】

如請求項202至213或216中任一項之化合物，其中各 $R_E$ 為甲基或各 $R_E$ 為乙基。

## 【第218項】

如請求項202至213中任一項之化合物，其中各 $R_E$ 獨立地為 $C_1-C_3$ 烷氧基。

## 【第219項】

如請求項202至213或218中任一項之化合物，其中各 $R_E$ 為甲氧基或各 $R_E$ 為乙氧基。

## 【第220項】

如請求項202至211中任一項之化合物，其中 $t$ 為0。

## 【第221項】

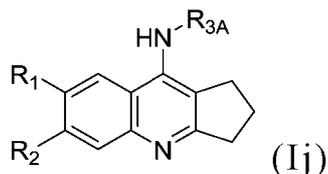
如請求項167至220中任一項之化合物，其中 $A$ 為 $CH$ 。

## 【第222項】

如請求項167至220中任一項之化合物，其中 $A$ 為 $N$ 。

## 【第223項】

如請求項1之化合物，其具有結構式(Ij)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A為CH或N；

$R_1$ 及 $R_2$ 獨立地為烷氧基（可選地經氬取代）；且

$R_{3A}$ 為可選地經取代的含有1或2個氮的雜環基。

**【第224項】**

如請求項223之化合物，其中 $R_1$ 為 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基（可選地經氬取代）。

**【第225項】**

如請求項223或224之化合物，其中 $R_1$ 為未經取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。

**【第226項】**

如請求項223至225中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCH_3$ 。

**【第227項】**

如請求項223至224中任一項之化合物，其中 $R_1$ 為 $-OCD_3$ 。

**【第228項】**

如請求項223至227中任一項之化合物，其中 $R_2$ 為 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基（可選地經氬取代）。

**【第229項】**

如請求項223至228中任一項之化合物，其中 $R_2$ 為未經取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。

**【第230項】**

如請求項223至229中任一項之化合物，其中 $R_2$ 為 $-OCH_3$ 。

**【第231項】**

如請求項223至228中任一項之化合物，其中 $R_2$ 為 $-OCD_3$ 。

**【第232項】**

如請求項223之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCH_3$ 。

**【第233項】**

如請求項223之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 各自為 $-OCD_3$ 。

**【第234項】**

如請求項223至233中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為可選地經取代的含有1或2個氮的單環雜環基。

**【第235項】**

如請求項223至234中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為可選地經取代的含有1個氮的單環5至7員雜環基。

**【第236項】**

如請求項223至234中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 為可選地經取代的含有2個氮的單環5至7員雜環基。

**【第237項】**

如請求項223至236中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 經一或多個下列獨立地選自 $C_1$ - $C_3$ 烷基（可選地經 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基取代）、 $C_{3-6}$ 環烷基、4至6員雜環基、苯基、5至6員雜芳基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基及( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基的基團取代。

**【第238項】**

如請求項223至237中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 經一個選自 $C_{3-6}$ 環烷基、4至6員雜環基、苯基、5至6員雜芳基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基及( $C_1$ - $C_6$ 烷基)磺醯基的取代基取代。

**【第239項】**

如請求項223至237中任一項之化合物，其中 $R_{3A}$ 經一或二個獨立地選

自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基（可選地經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代）的取代基取代。

**【第240項】**

如請求項239之化合物，其中R<sub>3A</sub>經一或二個獨立地選自甲基、乙基、正丙基及異丙基的取代基取代。

**【第241項】**

如請求項239之化合物，其中R<sub>3A</sub>經一或二個獨立地選自經甲氧基或乙氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基的取代基取代。

**【第242項】**

如請求項223至241中任一項之化合物，其中R<sub>3A</sub>選自經取代的吡咯啶基、經取代的哌啶基及經取代的吡環庚烷基。

**【第243項】**

如請求項223至236中任一項之化合物，其中R<sub>3A</sub>為未經取代。

**【第244項】**

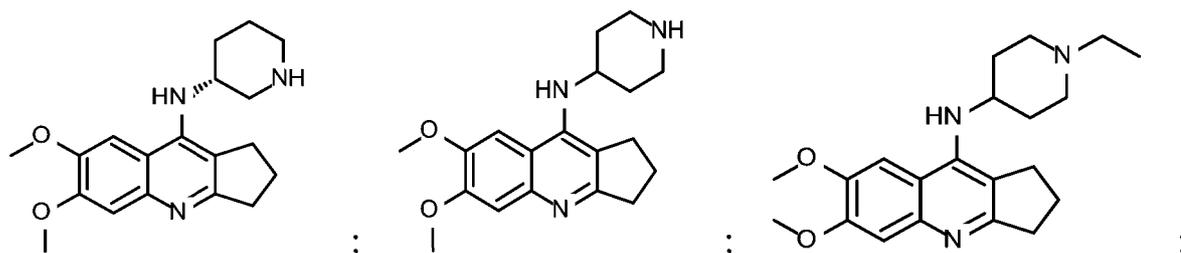
如請求項223至236或243中任一項之化合物，其中R<sub>3A</sub>選自未經取代的吡咯啶基、未經取代的哌啶基及未經取代的吡環庚烷基。

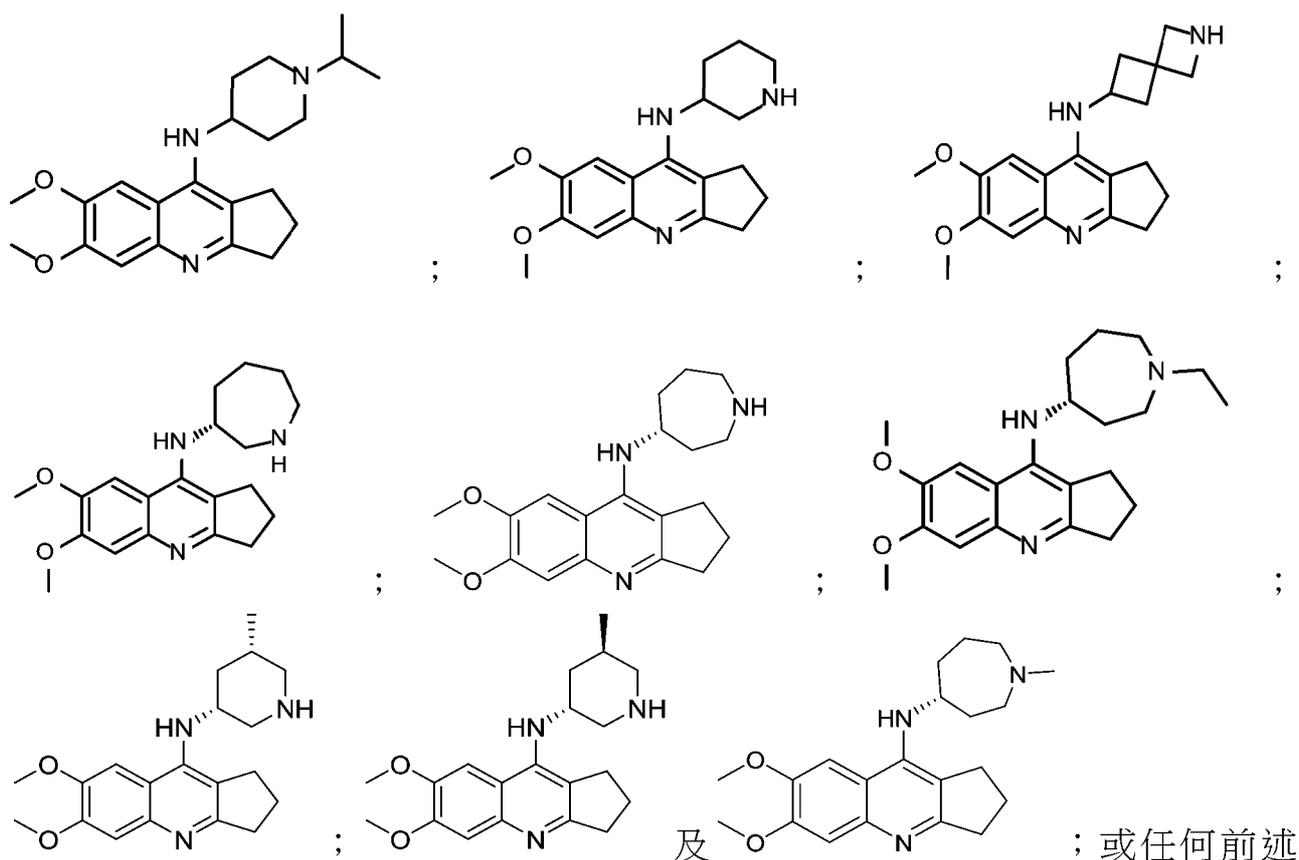
**【第245項】**

如請求項1之化合物，其中該化合物選自表1及表2中所示的化合物、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【第246項】**

如請求項1之化合物，其中該化合物選自：





**【第247項】**

一種醫藥組成物，其包含如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之賦形劑。

**【第248項】**

一種抑制G9a的方法，該方法包含使含有G9a的細胞與治療有效量的如請求項1至246中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制G9a的活性。

**【第249項】**

如請求項248之方法，其中該細胞為癌細胞。

**【第250項】**

一種改善及/或治療血紅素病的方法，其包含向有此需要之對象投予治療有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之

鹽、或如請求項247之醫藥組成物。

【第251項】

如請求項250之方法，其中該血紅素病為鎌狀細胞疾病。

【第252項】

如請求項250之方法，其中該血紅素病為 $\beta$ -地中海貧血。

【第253項】

一種改善及/或治療癌症的方法，其包含向有此需要之對象投予治療有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項247之醫藥組成物，其中該癌症係選自：結直腸癌；骨肉瘤癌；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；腎上腺皮質癌；卡波西氏肉瘤（軟組織肉瘤）；AIDS相關性淋巴瘤（淋巴瘤）；原發性CNS淋巴瘤；肛門癌；胃腸道類癌腫瘤；星狀細胞瘤；非典型類畸胎/類橫紋肌細胞瘤；皮膚的基底細胞癌；膽管癌(Bile Duct Cancer)；膀胱癌；骨癌（包括Ewing肉瘤及骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤）；腦瘤；乳癌；支氣管腫瘤；Burkitt淋巴瘤；心臟腫瘤；胚胎性腫瘤（腦癌）；生殖細胞腫瘤（腦癌）；原發性CNS淋巴瘤；子宮頸癌；膽管癌(Cholangiocarcinoma)；脊索瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性腫瘤；顱咽管瘤（腦癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；乳腺管原位癌(DCIS)；子宮內膜癌（子宮癌）；室管膜瘤（腦癌）；食道癌；嗅神經母細胞瘤；Ewing肉瘤（骨癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；眼癌；眼內黑色素瘤；視網膜胚細胞瘤；輸尿管癌；骨的纖維性組織細胞瘤；膽囊癌；胃部（胃）胃腸道基質瘤(GIST)（軟組織肉瘤）；CNS生殖細胞腫瘤（腦癌）；顱外生殖細胞腫瘤；性腺

外生殖細胞腫瘤；卵巢生殖細胞腫瘤；睪丸癌；妊娠滋養層疾病；髮樣細胞白血病；頭頸癌；肝細胞（肝）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；霍奇金氏淋巴瘤；下咽癌（頭頸癌）；眼內黑色素瘤；胰島細胞腫瘤；胰臟神經內分泌腫瘤；腎（腎細胞）癌；蘭格罕氏組織細胞增生症；喉頭癌（頭頸癌）；白血病；唇及口腔癌（頭頸癌）；肺癌（非小細胞及小細胞）；淋巴瘤；雄性乳癌；黑色素瘤；Merkel細胞癌（皮膚癌）；間皮瘤；惡性間皮瘤；原發灶不明的轉移性頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；涉及NUT基因的中線道癌；口癌（頭頸癌）；多發性內分泌瘤症候群；多發性骨髓瘤/漿細胞瘤；蕈狀肉芽腫（淋巴瘤）；骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤；鼻腔及副鼻竇癌（頭頸癌）；鼻咽癌（頭頸癌）；鼻咽癌-神經胚細胞瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；口腔癌；唇及口腔癌及口咽癌（頭頸癌）；卵巢癌；胰癌；乳突瘤病；副神經節瘤；副鼻竇及鼻腔癌（頭頸癌）；副甲狀腺癌；陰莖癌；咽癌（頭頸癌）；嗜鉻細胞瘤；腦下垂體腫瘤；胸膜肺母細胞瘤；原發性CNS淋巴瘤；原發性腹膜癌；前列腺癌；直腸癌；橫紋肌肉瘤（軟組織肉瘤）；唾液腺癌（頭頸癌）；唾液腺腫瘤；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；子宮肉瘤；Sézary症候群（淋巴瘤）；小腸癌；鱗狀細胞癌；皮膚癌；轉移性原發灶不明的頸部鱗狀細胞癌（頭頸癌）；皮膚T細胞淋巴瘤；喉癌（頭頸癌）；鼻咽癌；口咽癌；下咽癌；胸腺瘤及胸腺癌；甲狀腺癌；尿道癌；陰道癌；血管腫瘤（軟組織肉瘤）；外陰癌；骨髓發育不良症候群(MDS)；及Wilms腫瘤。

#### 【第254項】

如請求項253之方法，其中該癌症係選自：骨髓發育不良症候群(MDS)；急性骨髓性白血病(AML)；卵巢癌；結腸癌；及非小細胞肺癌

(NSCLC)。

**【第255項】**

一種改善及/或治療自體免疫或發炎性疾病的方法，其包含向有此需要之對象投予治療有效量之如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項247之醫藥組成物，其中該自體免疫或發炎性疾病係選自：關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、重症肌無力、克隆氏病、移植物抗宿主病、乾癬、肉芽腫性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、膠原性結腸炎、潰瘍性結腸炎、乳糜瀉、表皮下水泡性病變、全身性紅斑性狼瘡、盤狀紅斑性狼瘡、皮膚狼瘡、皮肌炎、多發性肌炎、休格倫氏症候群、原發性膽道性肝硬化、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群及血管炎。

**【第256項】**

如請求項255之方法，其中該自體免疫或發炎性疾病係選自：克隆氏病、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、原發性膽道性肝硬化及移植物抗宿主病。

**【第257項】**

一種抑制GLP的活性的方法，該方法包含使含有GLP的細胞與有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制GLP的活性。

**【第258項】**

一種增加胎兒血紅素(HbF)蛋白水平的方法，該方法包括使表徵為具有 $\beta$ 球蛋白生產受損的細胞與有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而增加胎兒血紅素(HbF)蛋白水平。

**【第259項】**

一種抑制血紅素S分子的聚合的方法，該方法包含使表徵為具有血紅素S突變的細胞與有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸，從而抑制血紅素S分子的聚合。

**【第260項】**

一種抑制對象體內G9a活性的方法，該方法包含向患有可由胎兒血紅素治療的疾病之該對象投予有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

**【第261項】**

一種抑制對象體內GLP活性的方法，該方法包含向患有可由胎兒血紅素治療的疾病之該對象投予有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

**【第262項】**

一種用於治療疾病的方法，該方法包含向患有可由胎兒血紅素治療的疾病之對象投予有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項247之醫藥組成物。

**【第263項】**

一種用於治療由 $\beta$ 球蛋白生產受損表徵之疾病的方法，該方法包含向患有由 $\beta$ 球蛋白生產受損表徵之該疾病之對象投予有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項247之醫藥組成物。

**【第264項】**

如請求項263之方法，其中該疾病為 $\beta$ -地中海貧血。

**【第265項】**

一種用於治療由聚合的血紅素S分子濃度增加表徵之疾病的方法，該方法包含向患有由聚合的血紅素S分子濃度增加表徵之該疾病之對象投予有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

**【第266項】**

如請求項265之方法，其中該疾病為鎌狀細胞疾病。

**【第267項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制含有G9a的細胞中的G9a活性的藥物的用途。

**【第268項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制含有GLP的細胞中的GLP活性的藥物的用途。

**【第269項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於增加表徵為具有 $\beta$ 球蛋白生產受損的細胞中的胎兒血紅素(HbF)蛋白水平的藥物的用途。

**【第270項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制表徵為具有血紅素S突變的細胞中的血紅素S分子的聚合的藥物的用途。

**【第271項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療可由胎兒血紅素治療的疾病的藥物的用途。

**【第272項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療可由胎兒血紅素治療的疾病的藥物的用途。

**【第273項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療由 $\beta$ 球蛋白生產受損表徵之疾病的藥物的用途。

**【第274項】**

如請求項273之用途，其中該疾病為 $\beta$ -地中海貧血。

**【第275項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於治療由聚合的血紅素S分子濃度增加表徵之疾病的藥物的用途。

**【第276項】**

如請求項275之用途，其中該疾病為鐮狀細胞疾病。

**【第277項】**

一種有效量的如請求項1至246中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽在製備用於改善或治療血紅素病的藥物的用途。

**【第278項】**

如請求項277之用途，其中該血紅素病為鐮狀細胞疾病。

**【第279項】**

如請求項277之用途，其中該血紅素病為 $\beta$ -地中海貧血。