202409036

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202409036 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112118187 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/17 美國 63/343,005

(71)申請人：美商 858 療法股份有限公司 (美國) 858 THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：維爾 詹姆士 M VEAL, JAMES M. (US)；史丹佛 傑佛瑞 A STAFFORD, JEFFREY A. (US)；凱拉紐斯基 唐納 S KARANEWSKY, DONALD S. (US)；海拉斯 席亞瑪 HERATH, SHYAMA (US)

(74)代理人：陳長文；呂光

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：0 共 157 頁

(54)名稱

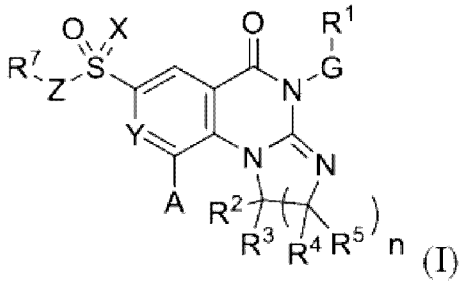
PARG 抑制劑

(57)摘要

本發明提供 PARG 抑制劑，包含該等抑制性化合物之醫藥組合物，及使用 PARG 抑制性化合物治療疾病之方法。

Provided herein are inhibitors of PARG, pharmaceutical compositions comprising the inhibitory compounds, and methods for using the PARG inhibitory compounds for the treatment of disease.

特徵化學式：



(I)

2024090036
2024090036
專利案號：112118187

【發明摘要】

【中文發明名稱】

PARG抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF PARG

【中文】

本發明提供PARG抑制劑，包含該等抑制性化合物之醫藥組合物，及使用PARG抑制性化合物治療疾病之方法。

【英文】

Provided herein are inhibitors of PARG, pharmaceutical compositions comprising the inhibitory compounds, and methods for using the PARG inhibitory compounds for the treatment of disease.

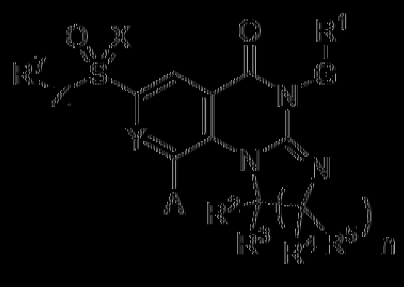
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PARG抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF PARG

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 聚(ADP-核糖)糖基水解酶(PARG)為涉及DNA複製及修復之酶，及PARG耗盡或抑制細胞顯示增加之對DNA損傷劑之敏感性。期望PARG抑制劑作為單藥劑及與治療劑及放射療法組合均具有作為癌症治療之功效。

【發明內容】

【0002】 本文中提供PARG抑制劑，包含該等抑制性化合物之醫藥組合物，及使用該等抑制性化合物治療疾病之方法。

【0003】 一個實施例提供一種化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



(I)

其中

A選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、$-N(R^9)_2$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6烯基、視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_3-C_7碳

環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之(碳環基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；

n為1、2或3；

X為O或NR^6；

Y為N、C-H或C-F；

Z為-N(H)-或-CH(R^8)-；

G為鍵、視情況經取代之伸環烷基或視情況經取代之伸雜環烷基；

R^1選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基烷基及視情況經取代之雜芳烷基；

R^2及R^3獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^4及R^5獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基

烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^4及R^5組合以形成視情況經取代之碳環或雜環，或R^3及R^4組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^6選自氫、OH或視情況經取代之C_1-C_5烷基；

R^7為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之1,1'-雙(環丙)-1-基；

R^8為氫、鹵基或視情況經取代之烷基；且

各R^9獨立地為氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

【0004】 一個實施例提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0005】 一個實施例提供一種治療有需要患者之疾病或病症之方法，其包括向該患者投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供該方法，其中該疾病或病症為癌症。

以引用的方式併入

【0006】 出於本文中所識別之特定目的，本說明書中提及之所有出版物、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0007】 本申請案主張2022年5月17日申請之美國專利申請案第63/343,005號之權益，其全文係以引用的方式併入本文中。

【0008】 如本文中及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另有明確指定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數個提及物。因此，例如，提及「一試劑」包含複數個此等試劑，及提及「該細胞」包含提及

一或多個細胞(或複數個細胞)及熟習此項技術者已知之其等效物，等等。當本文中針對物理性質(諸如分子量)或化學性質(諸如化學式)使用範圍時，意欲包含其中範圍及特定實施例之所有組合及子組合。當提及數字或數值範圍時，術語「約」意指所提及之數字或數值範圍為實驗可變性內(或統計實驗誤差內)之近似值，及因此於一些實例中，數字或數值範圍將在指定數字或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包括(comprising)」(及相關術語，諸如「包括(comprise/comprises)」或「具有」或「包含」)不意欲排除於其他某些實施例中，例如，本文中所述物質、組合物、方法或製程或類似者之任何組成的實施例，「由所述特徵組成」或「基本上由所述特徵組成」。

定義

【0009】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反指定，否則下列術語具有以下指定之含義。

【0010】 「胺基」係指-NH_2基團。

【0011】 「氰基」係指-CN基團。

【0012】 「硝基」係指-NO_2基團。

【0013】 「氧雜」係指-O-基團。

【0014】 「側氧基」係指=O基團。

【0015】 「側硫基」係指=S基團。

【0016】 「亞胺基」係指=N-H基團。

【0017】 「肟基」係指=N-OH基團。

【0018】 「肼基」係指=N-NH_2基團。

【0019】 「烷基」係指僅由碳及氫原子組成，不含有不飽和，具有

1至15個碳原子(例如，C_1-C_{15}烷基)之直鏈或分支鏈烴鏈基團。於某些實施例中，烷基包含1至13個碳原子(例如，C_1-C_{13}烷基)。於某些實施例中，烷基包含1至8個碳原子(例如，C_1-C_8烷基)。於其他實施例中，烷基包含1至5個碳原子(例如，C_1-C_5烷基)。於其他實施例中，烷基包含1至4個碳原子(例如，C_1-C_4烷基)。於其他實施例中，烷基包含1至3個碳原子(例如，C_1-C_3烷基)。於其他實施例中，烷基包含1至2個碳原子(例如，C_1-C_2烷基)。於其他實施例中，烷基包含1個碳原子(例如，C_1烷基)。於其他實施例中，烷基包含5至15個碳原子(例如，C_5-C_{15}烷基)。於其他實施例中，烷基包含5至8個碳原子(例如，C_5-C_8烷基)。於其他實施例中，烷基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5烷基)。於其他實施例中，烷基包含3至5個碳原子(例如，C_3-C_5烷基)。於其他實施例中，該烷基選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有明確指定，否則烷基視情況經下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳

烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。於某些實施例中，視情況經取代之烷基為鹵烷基。於其他實施例中，視情況經取代之烷基為氟烷基。於其他實施例中，視情況經取代之烷基為-CF_3基團。

【0020】「烷氧基」係指式-O-烷基之透過氧原子鍵結之基團，其中烷基為如上定義之烷基鏈。

【0021】「烯基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個碳-碳雙鍵，且具有2至12個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。於某些實施例中，烯基包含2至8個碳原子。於其他實施例中，烯基包含2至4個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙烯基(即，乙烯基)、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則烯基視情況經下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)-N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基

取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0022】「炔基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個碳-碳三鍵，具有2至12個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。於某些實施例中，炔基包含2至8個碳原子。於其他實施例中，炔基包含2至6個碳原子。於其他實施例中，炔基包含2至4個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則炔基視情況經下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲

基取代)。

【0023】「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指僅由碳及氫組成，不含有不飽和，且具有1至12個碳原子之將分子之其餘部分連接至基團的直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及類似者。伸烷基鏈透過單鍵連接至分子之其餘部分及透過單鍵連接至基團。伸烷基鏈至分子之其餘部分及至基團之連接點係透過伸烷基鏈中之一個碳或透過鏈內之任何兩個碳。於某些實施例中，伸烷基包含1至8個碳原子(例如，C_1-C_8伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含1至5個碳原子(例如，C_1-C_5伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含1至4個碳原子(例如，C_1-C_4伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含1至3個碳原子(例如，C_1-C_3伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含1至2個碳原子(例如，C_1-C_2伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含1個碳原子(例如，C_1伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含5至8個碳原子(例如，C_5-C_8伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5伸烷基)。於其他實施例中，伸烷基包含3至5個碳原子(例如，C_3-C_5伸烷基)。除非本說明書中另有明確指定，否則伸烷基鏈視情況經下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三

氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0024】「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指僅由碳及氫組成，含有至少一個碳-碳雙鍵，且具有2至12個碳原子之將分子之其餘部分連接至基團的直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈透過單鍵連接至分子之其餘部分及透過單鍵連接至基團。於某些實施例中，伸烯基包含2至8個碳原子(例如，C_2-C_8伸烯基)。於其他實施例中，伸烯基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5伸烯基)。於其他實施例中，伸烯基包含2至4個碳原子(例如，C_2-C_4伸烯基)。於其他實施例中，伸烯基包含2至3個碳原子(例如，C_2-C_3伸烯基)。於其他實施例中，伸烯基包含2個碳原子(例如，C_2伸烯基)。於其他實施例中，伸烯基包含5至8個碳原子(例如，C_5-C_8伸烯基)。於其他實施例中，伸烯基包含3至5個碳原子(例如，C_3-C_5伸烯基)。除非本說明書中另有明確指定，否則伸烯基鏈視情況經下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)$-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、

甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0025】「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指僅由碳及氫組成，含有至少一個碳-碳三鍵，且具有2至12個碳原子之將分子之其餘部分連接至基團的直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈透過單鍵連接至分子之其餘部分及透過單鍵連接至基團。於某些實施例中，伸炔基包含2至8個碳原子(例如，C_2-C_8伸炔基)。於其他實施例中，伸炔基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5伸炔基)。於其他實施例中，伸炔基包含2至4個碳原子(例如，C_2-C_4伸炔基)。於其他實施例中，伸炔基包含2至3個碳原子(例如，C_2-C_3伸炔基)。於其他實施例中，伸炔基包含2個碳原子(例如，C_2伸炔基)。於其他實施例中，伸炔基包含5至8個碳原子(例如，C_5-C_8伸炔基)。於其他實施例中，伸炔基包含3至5個碳原子(例如，C_3-C_5伸炔基)。除非本說明書中另有明確指定，否則伸炔基鏈視情況經下列取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肼基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)$-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、-$S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、

羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0026】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而衍生自芳族單環或多環烴環體系之基團。該芳族單環或多環烴環體系僅含有氫及5至18個碳原子之碳，其中該環體系中之環中之至少一者為完全不飽和，即，其根據休克爾(Hückel)理論含有環狀離域(4n+2) π-電子體系。衍生芳基之環體系包括(但不限於)諸如苯、茚、二氫茚、茚、四氫萘及萘之基團。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「芳基」或前綴「芳-」(諸如於「芳烷基」中)意欲包含視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之芳基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、

環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指定，否則R^a、R^b或R^c取代基各未經取代。

【0027】「芳烷基」係指式-R^c-芳基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈，例如，亞甲基、伸乙基及類似者。芳烷基之伸烷基鏈部分如上針對伸烷基鏈所述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上針對芳基所述視情況經取代。

【0028】「芳烯基」係指式-R^d-芳基之基團，其中R^d為如上所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分如上針對芳基所述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分如上針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0029】「芳炔基」係指式-R^e-芳基之基團，其中R^e為如上所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分如上針對芳基所述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分如上針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0030】「芳烷氧基」係指式-O-R^c-芳基之透過氧原子鍵結之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈，例如，亞甲基、伸乙基及類似者。芳烷基之伸烷基鏈部分如上針對伸烷基鏈所述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上針對芳基所述視情況經取代。

【0031】「碳環基」係指僅由碳及氫原子組成(其包含稠合或橋接環

體系)之具有3至15個碳原子之穩定非芳族單環或多環烴基團。於某些實施例中，碳環基包含3至10個碳原子。於其他實施例中，碳環基包含5至7個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基係飽和(即，僅含有單個C-C鍵)或不飽和(即，含有一或多個雙鍵或三鍵)。完全飽和碳環基亦稱作「環烷基」。單環環烷基之實例包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱作「環烯基」。單環環烯基之實例包括(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括(例如)金剛烷基、降冰片基(即，雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、萘烷基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及類似者。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「碳環基」意欲包含視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之碳環基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧

基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指定，否則R^a、R^b或R^c取代基各未經取代。

【0032】「碳環基烷基」係指式-R^c-碳環基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。該伸烷基鏈及碳環基如上所定義視情況經取代。

【0033】「碳環基炔基」係指式-R^c-碳環基之基團，其中R^c為如上所定義之伸炔基鏈。該伸炔基鏈及碳環基如上所定義視情況經取代。

【0034】「碳環基烷氧基」係指式-O-R^c-碳環基之透過氧原子鍵結之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。該伸烷基鏈及碳環基如上所定義視情況經取代。

【0035】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0036】「氟烷基」係指如上所定義之烷基，其經一或多個氟基團取代，如上所定義，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似者。於一些實施例中，氟烷基之烷基部分如上針對烷基所定義視情況經取代。

【0037】「雜環基」係指包含2至12個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子之穩定3-至18-員非芳族環基團。除非本說明書中另有明確指定，否則該雜環基為單環、雙環、三環或四環環體系，其視情況包含螺、稠合或橋接環體系。雜環基中之雜原子視情況經氧化。若存在，則一或多個氮原子視情況經季銨化。雜環基係部分或完全飽和。雜環基透過該(等)環中之任何原子連接至分子之其餘部分。此等雜環基基團之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻喃基、十氫異喹啉基、咪唑

啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、硫雜嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。於一些實施例中，該雜環基包括2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「雜環基」意欲包含如上所定義之雜環基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指定，否則R^a、R^b或R^c

取代基各未經取代。

【0038】「*N*-雜環基」或「N-連接之雜環基」係指含有至少一個氮之如上所定義之雜環基且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係透過雜環基中之氮原子。*N*-雜環基如上針對雜環基所述視情況經取代。此等*N*-雜環基基團之實例包括(但不限於) 1-嗎啉基、1-哌啶基、1-哌啡基、1-吡咯啶基、吡唑啶基及咪唑啶基。

【0039】「*C*-雜環基」或「C-連接之雜環基」係指含有至少一個雜原子之如上所定義之雜環基且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係透過雜環基中之碳原子。*C*-雜環基如上針對雜環基所述視情況經取代。此等*C*-雜環基基團之實例包括(但不限於) 2-嗎啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌啡基、2-或3-吡咯啶基及類似者。

【0040】「雜環基烷基」係指式-R^c-雜環基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈如上針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分如上針對雜環基所定義視情況經取代。

【0041】「雜環基烷氧基」係指式-O-R^c-雜環基之透過氧原子鍵結之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈如上針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分如上針對雜環基所定義視情況經取代。

【0042】「雜芳基」係指衍生自3-至18-員芳族環基團之基團，其包含2至17個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文中所用，該雜芳基為單環、雙環、三環或四環環體系，其中該環體系中之環中之至少

一者係完全不飽和，即，其根據休克爾理論含有環狀離域(4n+2) π-電子體系。雜芳基包括稠合或橋接環體系。雜芳基中之該(等)雜原子視情況經氧化。若存在，則一或多個氮原子視情況經季銨化。雜芳基透過該(等)環之任何原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮雜環庚烷基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯酞呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二氧雜環庚烷基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烷基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]噌啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]嗒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嗒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲嗪基、異噁唑基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、喘啶基、1,6-喘啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮雜環庚烷基、噁唑基、氧雜環丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、異喹

啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶基[4,5-c]嗒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基。於一些實施例中，該雜芳基包括5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基及6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基。除非本說明書中另有明確指定，否則術語「雜芳基」意欲包含如上所定義之雜芳基，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、視情況經取代之氟烷基、視情況經取代之鹵烯基、視情況經取代之鹵炔基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基

取代)，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指定，否則R^a、R^b或R^c取代基各未經取代。

【0043】「*N*-雜芳基」係指含有至少一個氮之如上所定義之雜芳基且其中雜芳基至分子之其餘部分之連接點係透過雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基如上針對雜芳基所述視情況經取代。

【0044】「*C*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基且其中雜芳基至分子之其餘部分之連接點係透過雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基如上針對雜芳基所述視情況經取代。

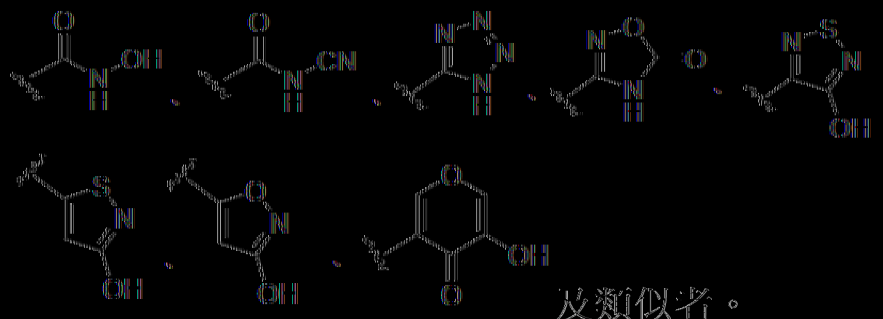
【0045】「雜芳烷基」係指式-R^c-雜芳基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則該雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳烷基之伸烷基鏈如上針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳烷基之雜芳基部分如上針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0046】「雜芳基烷氧基」係指式-O-R^c-雜芳基之透過氧原子鍵結之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則該雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈如上針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分如上針對雜芳基所定義視情況經取代。

【0047】於一些實施例中，本文中所揭示之化合物含有一或多個不對稱中心及因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，其根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-。除非另有指定，否則意欲本文中揭示之化合物之所有立體異構形式由本發明所設想到。當本文中所述化合物含有烯雙鍵時，及除非另有指定，否則意欲本發明包含*E*及Z幾何異構體

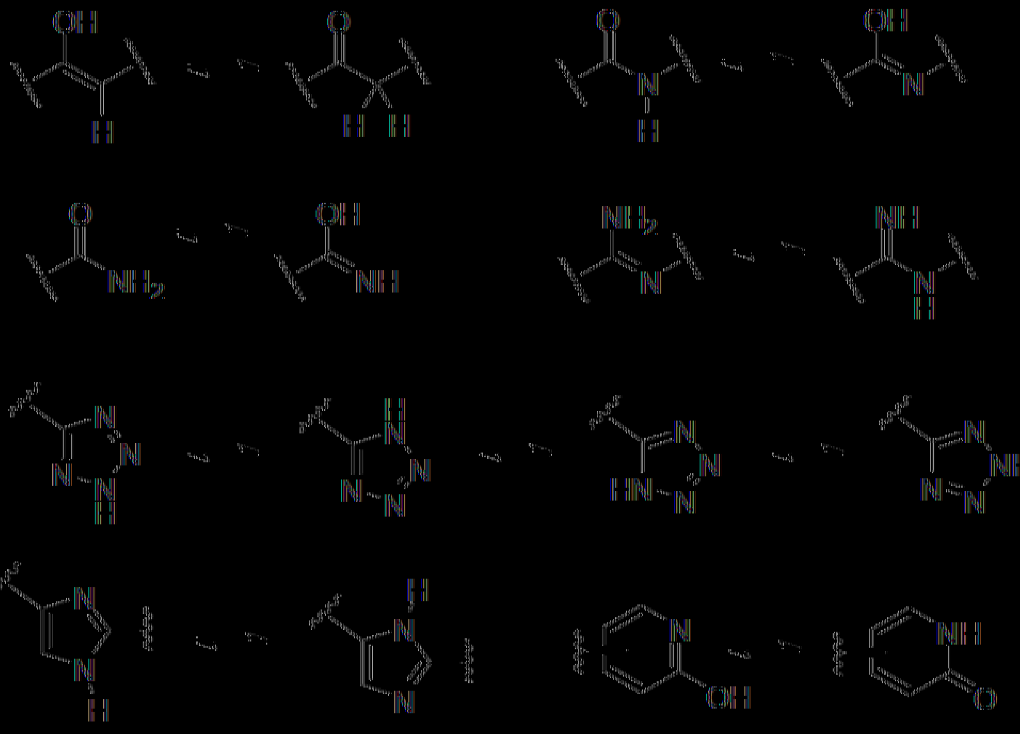
(例如，順式或反式)異構者。同樣，亦意欲包含所有可能異構體，以及其外消旋及視情況純形式，及所有互變異構形式。術語「幾何異構體」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構體(例如，順式或反式)。術語「位置異構體」係指圍繞中心環之結構異構體，諸如圍繞苯環之鄰位-、間位-及對位-異構體。

[0048] 如本文中所用，「羧酸生物電等排體」係指展示與羧酸部分相似物理、生物及/或化學性質之官能基或部分。羧酸生物電等排體之實例包括(但不限於)



及類似者。

[0049] 「互變異構體」係指其中質子自分子之一個原子至相同分子之另一原子之遷移係可能的分子。於某些實施例中，本文中呈現之化合物以互變異構體存在。於互變異構化可能之情況下，互變異構體之化學平衡將存在。互變異構體之精確比率取決於若干因素，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



〔0050〕 於一典型實施例中，本文中所揭示之化合物以不同濃化同位素形式使用，例如，以^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C及/或^{14}C之含量濃化。於一個特定實施例中，化合物於至少一個位置中氘代。此等氘代形式可藉由美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所述之程序製備。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所述，氘代可提高代謝穩定性及或功效，因此增加藥物作用之持續時間。

〔0051〕 除非另有指定，否則本文中所述結構意欲包含僅在存在一或多個同位素濃化原子下不同之化合物。例如，具有本發明結構，除了氫經氘或氚置換，或碳經^{13}C-或^{14}C-濃化碳置換之化合物於本發明之範圍內。

〔0052〕 本發明之化合物視情況在構成此等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。例如，化合物可利用同位素，諸如例如，氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)標記。經^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、

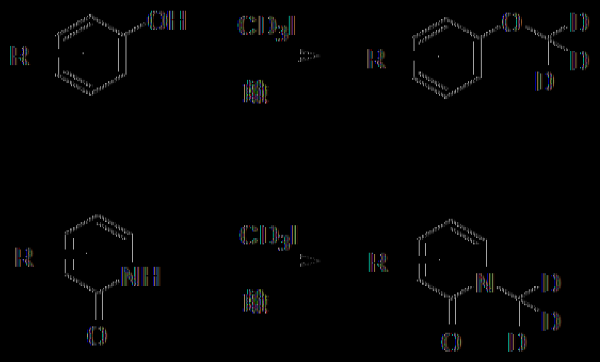
^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I之同位素置換均設想到。於一些實施例中，經^{18}F之同位素置換設想到。本發明化合物之所有同位素變型(無論是否放射性)包含於本發明之範圍內。

【0053】 於某些實施例中，本文中所揭示之化合物具有經^{2}H原子置換之一些或所有^{1}H原子。含氘化合物之合成方法係此項技術中已知及僅經由非限制性實例包括下列合成方法。

【0054】 經氘取代之化合物係使用諸如Dean, Dennis C.編輯.Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] **2000**，第110頁；George W.、Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21；及Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32中所述之各種方法合成。

【0055】 氘代起始物質係易得且經歷本文中所述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及建構組元可購自化學供應商，諸如Aldrich Chemical Co。

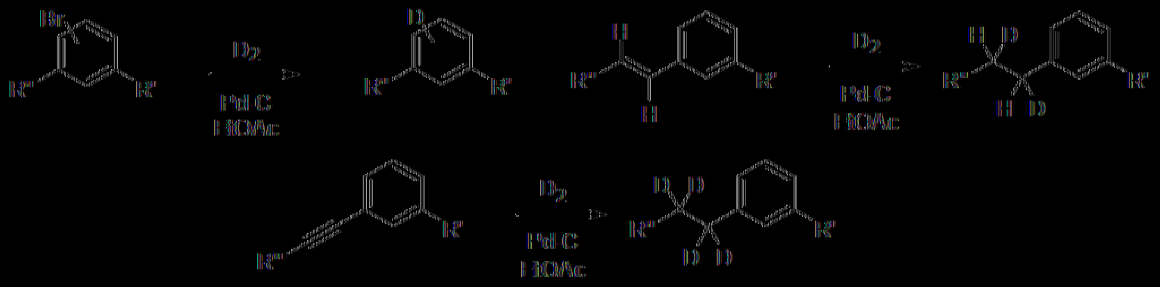
【0056】 適用於親核取代反應之氘轉移試劑(諸如碘甲烷-d_3 (CD_3I))係易得且可採用以在親核取代反應條件下將經氘取代之碳原子轉移至反應受質。僅舉例而言，CD_3I之使用於以下反應圖中說明。



[0057] 採用氘轉移試劑(諸如氘化鋁鋰($LiAlD_4$))以在還原條件下將氘轉移至反應受質。僅舉例而言，$LiAlD_4$之使用於以下反應圖中說明。



[0058] 採用氘氣及鈀觸媒以還原不飽和碳-碳鍵聯及進行芳基碳-鹵素鍵之還原取代，僅舉例而言，如於以下反應圖中說明。



[0059] 於一個實施例中，本文中所揭示之化合物含有一個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有兩個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有三個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有四個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有五個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有六個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物含有超過六個氘原子。於另一實施例中，本文中所揭示之化合物經氘原子完全取代且不含有不可交換H氫原子。於一個實施例中，氘併入之水平藉由合成方法確定，其中氘代合成建構組元係用作起始物質。

【0060】「醫藥上可接受之鹽」包含酸加成鹽及鹼加成鹽二者。本文中所述PARG抑制性化合物中之任一者之醫藥上可接受之鹽意欲包含任何及所有醫藥上適宜鹽形式。較佳地，本文中所述化合物之醫藥上可接受之鹽為醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

【0061】「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及性質，非生物上或原本非所需，及與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、膦酸及類似者)形成之彼等鹽。亦包含與有機酸，諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等形成之鹽及包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似者。示例性鹽因此包括焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。亦考慮為胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見，例如，Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。於一些實施例中，鹼性化合物之酸加成鹽根據熟習技工熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸以得到鹽來製備。

【0062】「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及性質，非生物上或原本非所需之彼等鹽。此等鹽自將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。於一些實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽利用金屬或胺(諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及類似者。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然產生之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、*N*,*N*-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、*N*-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺樹脂及類似者。參見Berge等人，見上。

【0063】「醫藥上接受之溶劑合物」係指為溶劑加成形式之物質之組合物。於一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量量之溶劑，及在利用醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)製備過程期間形成。當溶劑為水時，形成水合物，或當溶劑為醇時，形成醇合物。本文中所述化合物之溶劑合物在本文中所述方法期間方便地製備或形成。本文中提供之化合物以非溶劑化或溶劑化形式存在。

【0064】術語「個體」或「患者」包含哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別之任何成員：人類、非人類靈長類動物(諸如黑猩猩)及其他猿及猴物種；農場動物，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家養動物，諸如兔、犬及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大

鼠、小鼠及豚鼠及類似者。於一個態樣中，該哺乳動物為人類。

【0065】 如本文中所用，「治療(treatment/treating)」或「緩解」或「改善」可互換使用。此等術語係指獲得有益或所需結果(包括但不限於治療性效益及/或預防性效益)之方法。「治療性效益」意指正在治療之潛在病症之根除或改善。同樣，治療性效益利用與潛在病症相關聯之生理學症狀中之一或多者之根除或改善達成使得於患者中觀察到改善，儘管患者仍患有該潛在病症。針對預防性效益，於一些實施例中，向處於發展特定疾病之風險之患者，或報告疾病之生理學症狀中之一或多者但尚未作出此疾病之診斷之患者投與組合物。

聚(ADP-核糖)糖基水解酶

【0066】 DNA單股斷裂(SSB)為細胞中出現之最常見類型之病變且聚(ADP-核糖)糖基水解酶(PARG)與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)一起連同許多其他蛋白質涉及SSB修復及稱作鹼基切除修復之另一修復機理中。PARG以及PARP涉及DNA複製及修復，且PARG耗盡或抑制之細胞顯示增加之對DNA損傷劑之敏感性。PARG可藉由將存在於聚(ADP-核糖)(PAR)中之核糖鍵水解來逆轉PARP酶之作用。PARG為涉及PAR之降解之主要水解酶，具有內糖基水解酶及外糖基水解酶活性，及為負責ADP-核糖部分自改性蛋白快速移除以再循環NAD^+回至細胞系統之水解酶中的一者。

【0067】 PARG抑制可於PARP抑制劑抗性細胞中提供治療優點。此外，已報導PARG之耗盡導致與乳癌細胞中之PARP耗盡之基因表現模式顯著不同的基因表現模式。雖然目前模型顯示，PARG耗盡導致對DNA修復之PARP依賴性效應，但是最近研究已顯示與PARP抑制之機理差異。

與PARP耗盡相反，於PARG之遺傳毒性刺激耗盡後，導致NAD含量下降。此導致肺癌細胞死亡，其可為能量衰竭之結果。

【0068】 PARG以具有駐存於核、粒線體及細胞溶質中之同功異型物之單一基因存在。具有糖基水解酶活性之唯一其他已知蛋白質為位於粒線體中之ARH3。雖然主要已知其於DNA修復中之直接作用，但是PARG影響於剪接、轉錄及表觀遺傳路徑中之PAR信號傳導。PARG可於防止細胞質PAR之累積及亦依賴性細胞死亡(PAR介導之類型之細胞死亡)中起作用。擾動複製中間體之累積可導致某些情況之合成致死性。PARG抑制劑可具有作為單藥劑及與治療劑及放射療法組合作為癌症治療之用途。

【0069】 癌細胞可因利用特異性DNA修復路徑在其他DNA修復機制非功能性時生長旺盛。涉及雙股斷裂修復之蛋白質中攜帶突變之腫瘤通常對SSB修復之PARP抑制劑更敏感。已存在PARG耗盡抑制SSB修復並減少BRCA2缺陷細胞之生存之一些證據。然而，其他腫瘤突變可產生雙股DNA修復機制(所謂之「BRCA-性」)之缺陷，從而使腫瘤細胞對PARG抑制敏感。

【0070】 已於許多鼠科及人類模型系統中研究PARG耗盡。PARG空或耗盡之鼠科細胞顯示增加之對實驗及臨床DNA損傷劑之敏感性。然而，因為PARG中之缺陷不對所有藥劑(例如，吉西他濱(gemcitabine)、喜樹鹼)敏感，此表明對具有DNA損傷修復之某些路徑之PARG功能及化療及放射療法的特異性。於人類中，PARG耗盡使肺、子宮頸及胰癌細胞對γ-照射或實驗DNA損傷劑(例如，過氧化氫、甲磺酸甲酯)敏感。

【0071】 於人類中，PARG基因於單染色體中，在基因座10q11.23-21處，但是可經歷替代剪接，從而導致不同PARG同功異型物，諸如

$PARG_{111}$、$PARG_{102}$、$PARG_{99}$、$PARG_{60}$、$PARG_{55}$。不同PARG同功異型物可位於不同亞細胞位置中。例如，$PARG_{111}$ (其為最大同功異型物)可位於核中及轉位至細胞質。$PARG_{111}$具有四個域，PARG催化域、宏域、內在無序調節區及鉸鏈域。缺少N-端域之一部分的$PARG_{102}$及$PARG_{99}$可位於細胞質中，且具有核周分佈，其轉譯至核。$PARG_{102}$及$PARG_{99}$具有更大程度之全細胞活性。$PARG_{60}$及$PARG_{55}$可位於粒線體中及缺少催化活性。

【0072】 PARG可連同PARP作用於DNA修復。酶之PARP家族具有至少17個成員，其中PARP1-3位於核中及牽涉許多細胞過程。核PARP酶為DNA修復之一部分，以及於轉錄、染色質修飾及細胞死亡路徑中。PARP1-3含有DNA結合域以促進與DNA之相互作用及藉由DNA損傷活化。路徑PARP1-3功能中之一者係透過添加大的轉譯後修飾至其他蛋白質及自身，該PARG可逆轉。藉由抑制PARG，其可改變去PAR化之動力學，這導致蛋白質經不適宜修飾。

PARG酶功能

【0073】 PARG及PARP可一起共同運作以促進下游細胞過程。PARG之外糖基水解酶活性包含結合至PARG鏈內之兩個最遠側ADP-核糖殘基，從而導致游離PAR及單ADP-核糖部分。該單ADP-核糖藉由ADP-核糖焦磷酸水解酶代謝成AMP及核糖5'磷酸。然後將AMP用於細胞信號路徑中，同時可將核糖用於其他生物分子，諸如(但不限於) DNA及RNA中。PARG內糖基水解酶活性可透過高PARP活性發生，其導致游離PAR鏈產生。游離PAR鏈可與細胞凋亡及信號細胞死亡之功能相關。

【0074】 PARG亦作用以維持PAR之穩定含量以保護細胞抵抗依賴

性細胞死亡，其藉由將細胞凋亡誘導因子(AIF)自粒線體釋放至核中來觸發。於核染色質環境中，AIF可導致大規模DNA片段化及染色質凝聚，從而導致細胞凋亡。PARG之耗盡可防止AIF自粒線體釋放，保護免於氧化應力誘導之依賴性細胞死亡。PARG亦可藉由負調節端粒DNA之入口藉由逆轉端粒特異性蛋白質TRF1之ADP-核糖基化於端粒維持中具有有用功能。此導致PARG促進端粒修復及複製之調節。

【0075】 已針對於DNA損傷反應機制中具有缺陷之癌症研究PARP抑制劑，因為PARP酶可滿足DNA修復之許多功能，諸如(但不限於) DNA單股斷裂(Pilger等人，Genes Dev. 2021)。PARP之免疫反應與DNA修復相關，其中DNA病變可活化抗腫瘤免疫。(Pilger等人，Genes Dev. 2021)。研究已顯示，PARP抑制劑可透過DNA損傷及修復機制影響細胞先天性及適應性免疫反應，強調PARP抑制劑牽涉用於DNA損傷反應用於免疫檢查點抑制劑之治療劑用途或用作生物標誌物。

【0076】 PARP酶可催化PAR亞單元至受體蛋白質及自身之加成。已針對癌症療法研究PARP抑制劑，在治療卵巢癌、乳癌及前列腺癌中取得成功。已發現PARP抑制劑治療同源重組DNA修復路徑中之缺陷，尤其針對BRCA1及BRCA2突變腫瘤(Ding等人，Cell Reports 2018；Reisländer等人，Nature Comm. 2019)。BRCA突變細胞然後可依賴於PARP介導之DNA修復及生存，及因此對PARP抑制敏感。

【0077】 PARP抑制劑亦已顯示對具有BRCA突變之受試者之臨床功效。PARP抑制劑可透過干擾素基因刺激劑(STING)依賴性路徑觸發局部及全身抗腫瘤免疫，可涉及先天性免疫反應(Ding等人，Cell Reports 2018；Reisländer等人，Nature Comm. 2019)。研究已發現，STING依賴

性I型干擾素(IFN)信號可介導PARP抑制於BRCA1缺陷腫瘤中之治療性效應。另外，發現PARP抑制劑治療可刺激IFN信號基因於活體外及活體內之上調且可加速BRCA1或BRCA 2缺陷腫瘤中之先天性免疫反應之上調(Reisländer等人，Nature Comm. 2019)。

【0078】 PARP抑制劑展示合成致死性與BRCA功能喪失，其可用於卵巢癌之治療性治療，針對具有生殖系或體細胞BRCA 1及BRCA 2突變之患者之單藥療法治療，或可用作於患有鉑敏感性復發疾病之個體之鉑化療後之維持療法(Ding等人，Cell Reports 2018)。另外研究表明，PD-1阻斷劑之添加可藉由克服PD-L1在腫瘤細胞上之增加之表現(當細胞經單獨PARP抑制劑治療時，該增加之表現發生)來延長PARP抑制劑之活性(Ding等人，Cell Reports 2018)。

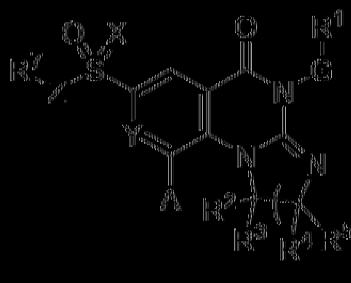
先前技術PARG抑制劑

【0079】 尚未研究PARG抑制劑至PARP抑制劑之程度。已描述PARP抑制劑之臨床抗性及因此存在對發現靶向DNA損傷修復路徑之替代抑制劑之需求。先前所述之PARG抑制劑包括雙環芳基及雜芳基化合物，如WO 2016/092326、WO 2016/097749、WO 2021/055744、WO 2018/237296、WO 2020/023802及WO 2020/205646中所述。仍存在對發現替代PARG抑制劑之需求，該等抑制劑具有對DNA斷裂修復週期之強效獨立功效且亦與PARP抑制劑協同。

PARG抑制性化合物

【0080】 於一個態樣中，本文中提供PARG抑制性化合物。

【0081】 一個實施例提供化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



(I)

其中

A選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、$-N(R^9)_2$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6烯基、視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之(碳環基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；

n為1、2或3；

X為O或NR^6；

Y為N、C-H或C-F；

Z為-N(H)-或-CH(R^8)-；

G為鍵、視情況經取代之伸環烷基或視情況經取代之伸雜環烷基；

R^1選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基烷基及視情況經取代之雜芳烷基；

R^2及R^3獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取

代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^4及R^5獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^4及R^5組合以形成視情況經取代之碳環或雜環，或R^3及R^4組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^6選自氫、OH或視情況經取代之C_1-C_5烷基；

R^7為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之1,1'-雙(環丙)-1-基；

R^8為氫、鹵基或視情況經取代之烷基；且

各R^9獨立地為氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

【0082】 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為氫。

【0083】 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為鹵基、-OH或-CN。

【0084】 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為視情況經取代之C_1-C_6烷氧基或-$N(R^9)_2$。

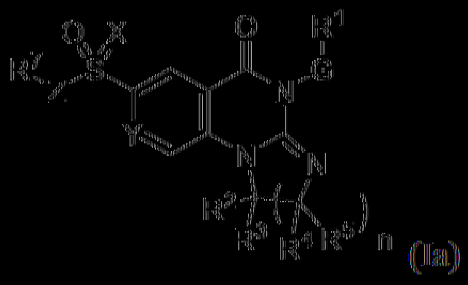
【0085】 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A選自由視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_7碳

環其及視情況經取代之碳環其烷其組成之群。

[0086] 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為視情況經取代之雜環其或視情況經取代之雜環其烷其。

[0087] 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A選自視情況經取代之雜芳其或視情況經取代之芳其。

[0088] 一個實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(Ia)之結構：



(Ia)

其中

n為1、2或3；

X為O或NR^6；

Y為N、C-H或C-F；

Z為-N(H)-或-CH(R^8)-；

G為鍵、視情況經取代之伸環烷其或視情況經取代之伸雜環烷其；

R^1選自由以下組成之群：視情況經取代之烷其、視情況經取代之烯其、視情況經取代之炔其、視情況經取代之環烷其烷其、視情況經取代之芳烷其、視情況經取代之雜環其烷其及視情況經取代之雜芳烷其；

R^2及R^3獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵其、-OH、-CN、視

情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^4及R^5獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^4及R^5組合以形成視情況經取代之碳環或雜環，或R^3及R^4組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^6選自氫、OH或視情況經取代之C_1-C_5烷基；

R^7為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之1,1'-雙(環丙)-1-基；且

R^8為氫、鹵基或視情況經取代之烷基。

【0089】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2或3。

【0090】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為O。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為NR^6。

【0091】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中Y為N。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為C-H。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為C-F。

【0092】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C_1-C_4烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C_1-C_4烷基且經至少一個選自-CN、-OR^8、鹵基、側氧基、-$N(R^8)_2$或-$CON(R^8)_2$之取代基取代；其中各R^8獨立地為氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

【0093】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基，且該雜芳基選自5-或6-員雜芳基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基且該雜芳基選自5-員含氮雜芳基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之5-員含氮雜芳基選自視情況經取代之噻唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之噁二唑、視情況經取代之三唑、視情況經取代之噻二唑或視情況經取代之異噻唑。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之5-員含氮雜芳基為視情況經取代之吡唑。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之5-員含氮雜芳基經至少一個視情況經取代之C_1-C_5烷基取代。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_5烷基為視情況經取代之C_1烷基。

【0094】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基且該伸烷基為視情況經取代之C_1-C_4伸烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_4伸烷基為-CH_2-。

【0095】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之芳烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之芳烷基包括視情況經取代之苯基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之芳烷基包括視情況經取代之C_1-C_4伸烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_4伸烷基為-CH_2-。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該雜芳基為6-員含氮雜芳基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該6-員含氮雜芳基為視情況經取代之吡啶或吡嗪。

【0096】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C_4-C_7環烷基烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之環烷基烷基為視情況經取代之環丙基甲基。

【0097】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜環基烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之雜環基烷基為視情況經取代之氧雜環丁烷基甲基或視情況經取代之吡唑酮基甲基。

【0098】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。

【0099】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。

【0100】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。

【0101】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2不為氫。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之C_1-C_5烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_5烷基為視情況經取代之C_1-C_2烷基。

【0102】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2及R^3均為視情況經取代之C_1-C_5烷基。

【0103】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環。

【0104】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之C_1-C_5炔基。

【0105】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之雜環基。

【0106】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^7為視情況經取代之C_3-C_5環烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之環烷基為：



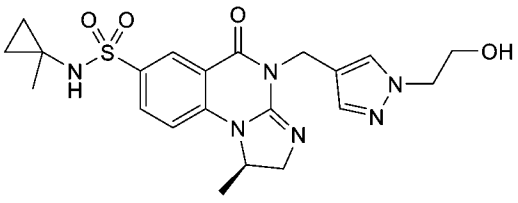
其中R^8選自由氫、-CH_3、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、環丙基、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$及-$C(CH_3)_3$組成之群。

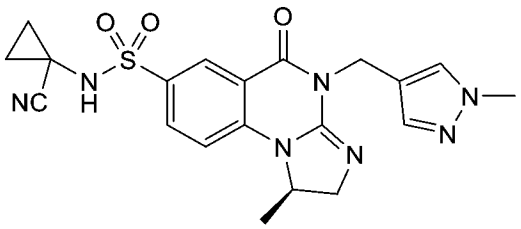
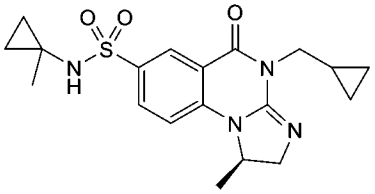
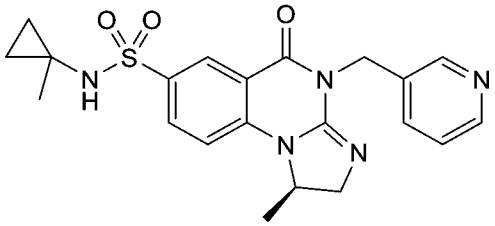
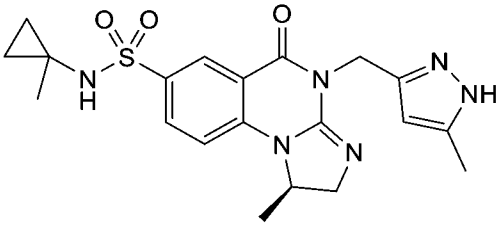
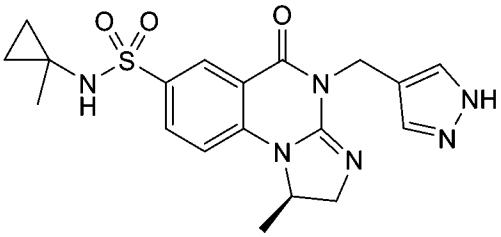
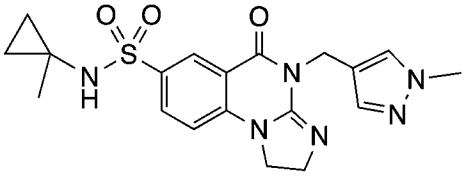
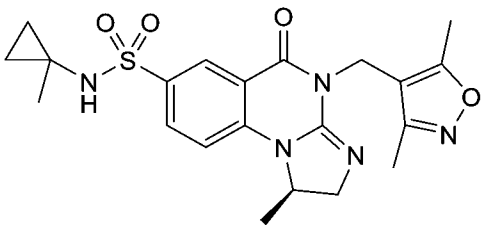
【0107】 另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中G為鍵。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中G為視情況經取代之伸環烷基。另一實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中G為視情況經取代之伸雜環烷基。

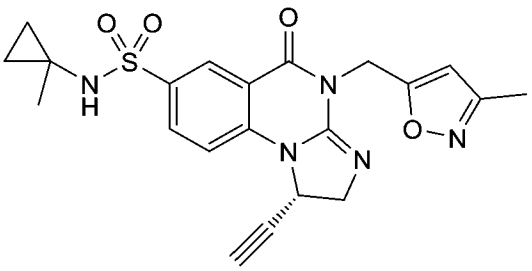
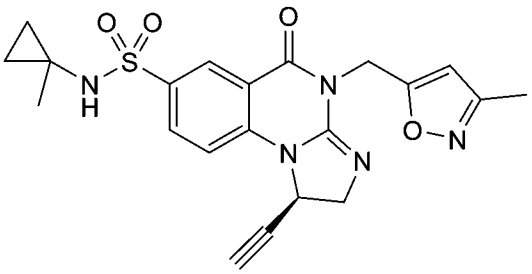
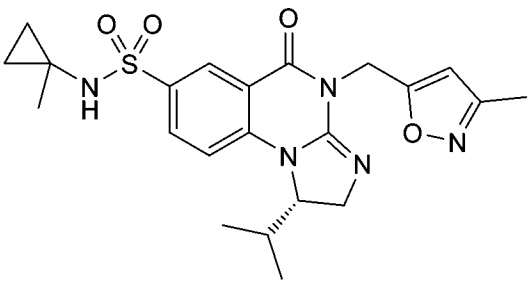
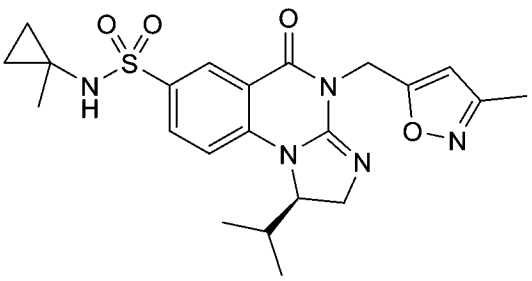
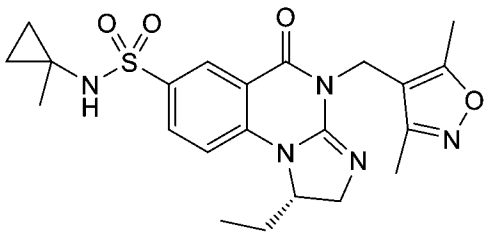
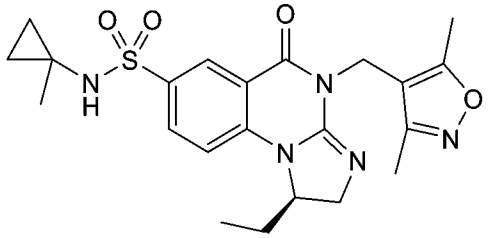
【0108】 另一實施例提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z為-N(H)-。

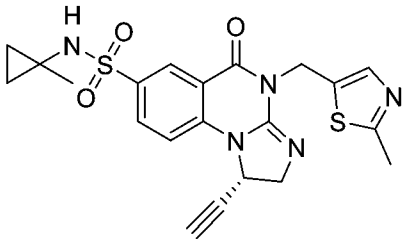
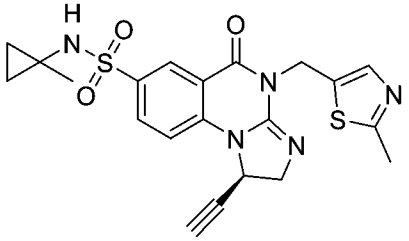
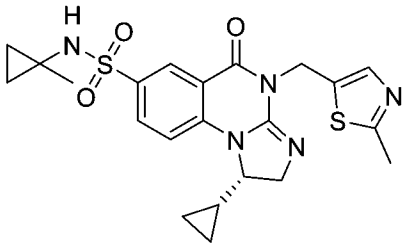
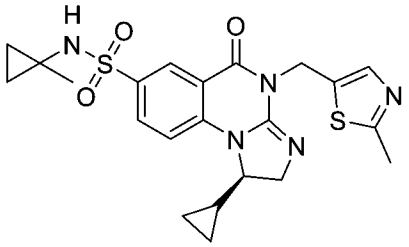
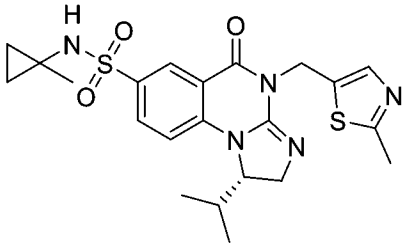
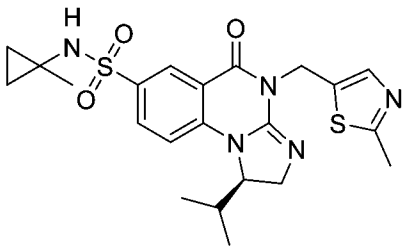
【0109】 一個實施例提供PARG抑制性化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有表1中呈現之結構。

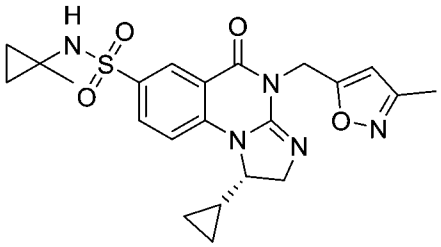
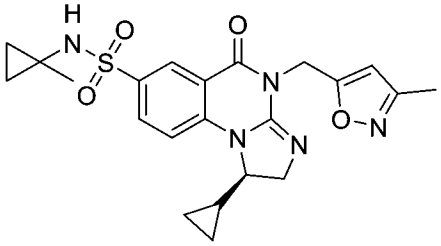
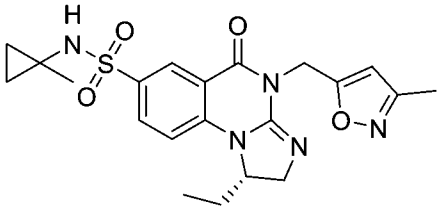
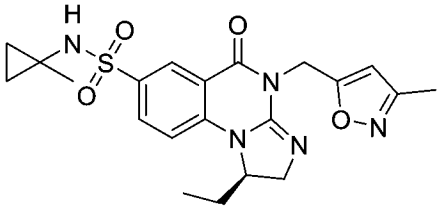
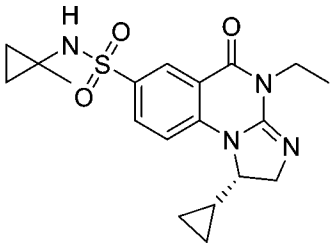
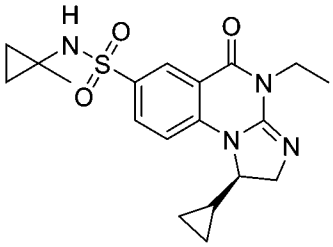
表1

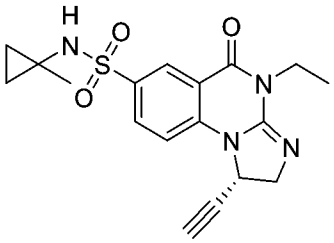
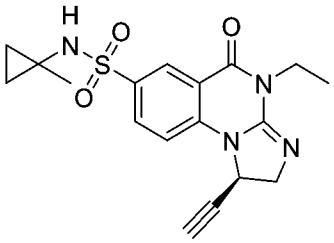
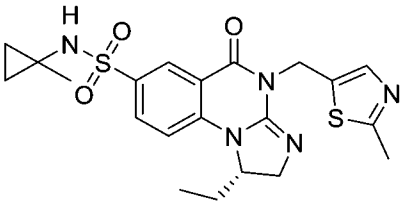
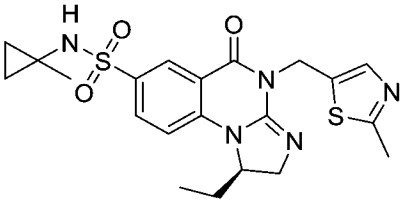
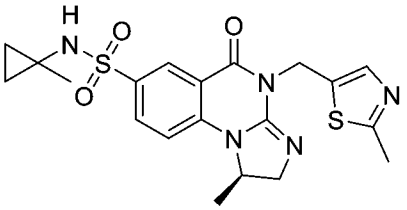
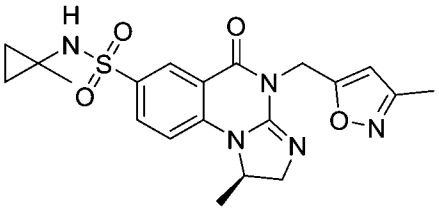
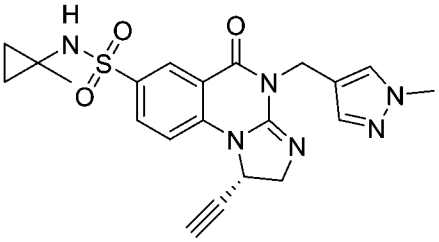
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
1		(R)-4-((1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

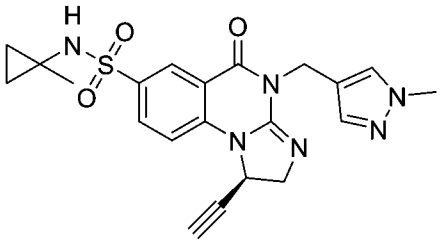
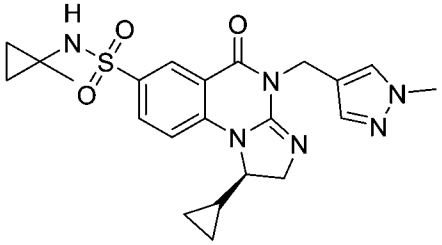
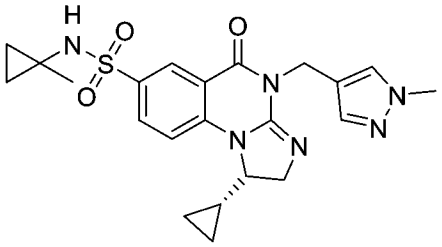
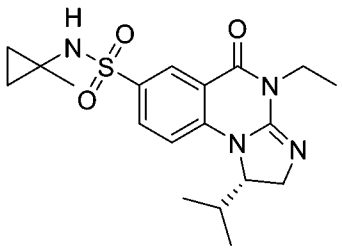
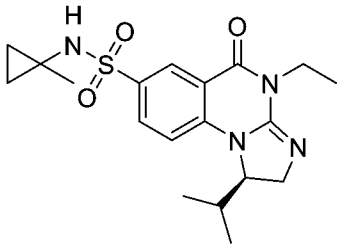
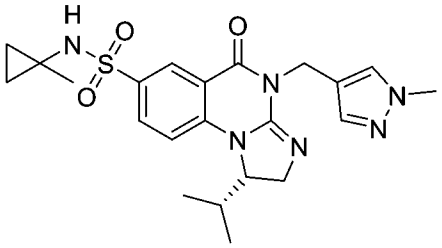
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
2		(R)-N-(1-氰基環丙基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
3		(R)-4-(環丙基甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
4		(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4-(吡啶-3-基甲基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
5		(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
6		(R)-4-((1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
7		4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
8		(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

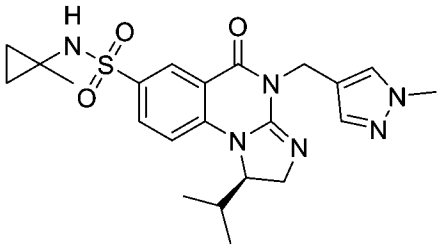
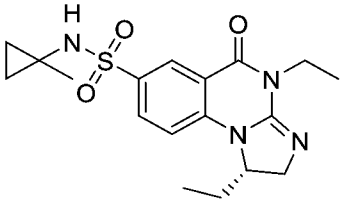
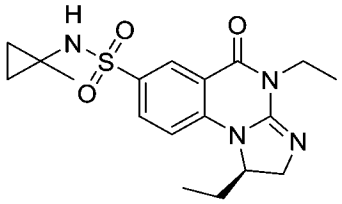
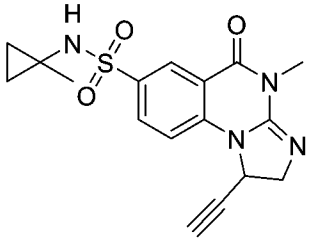
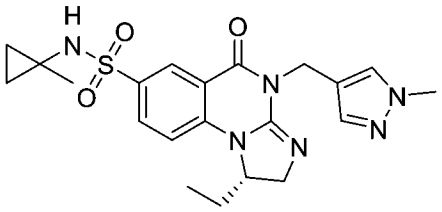
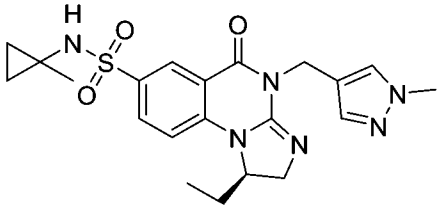
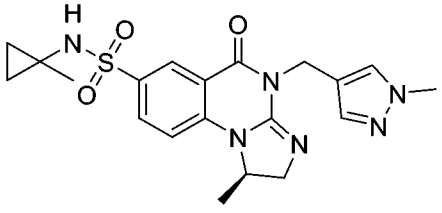
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
9		(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
10		(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
11		(S)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
12		(R)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
13		(S)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
14		(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

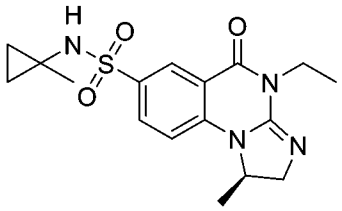
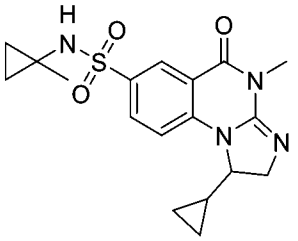
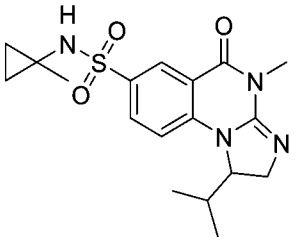
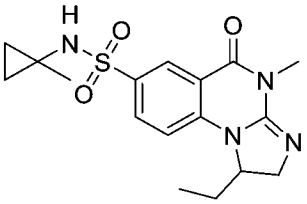
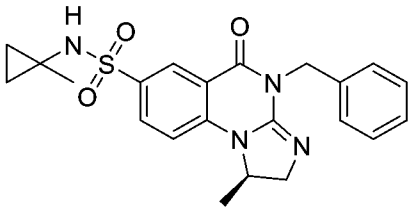
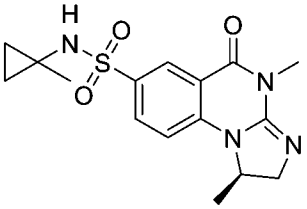
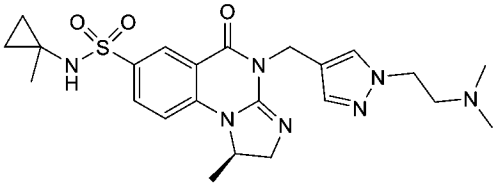
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
15		(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
16		(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
17		(S)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
18		(R)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
19		(S)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
20		(R)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

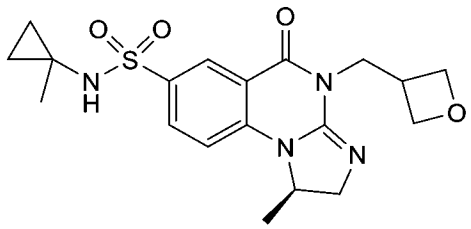
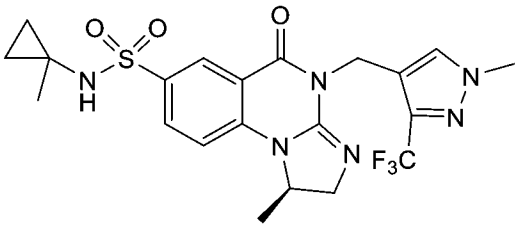
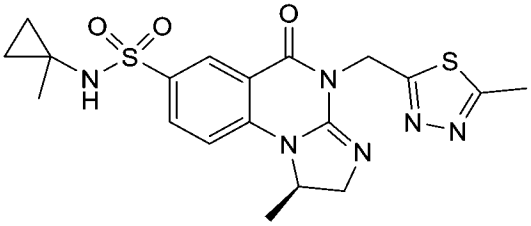
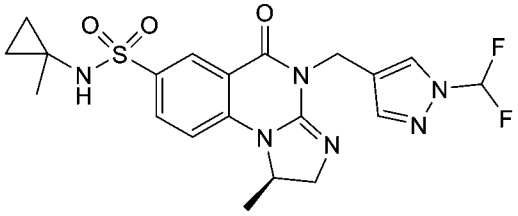
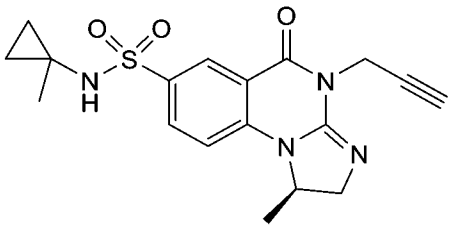
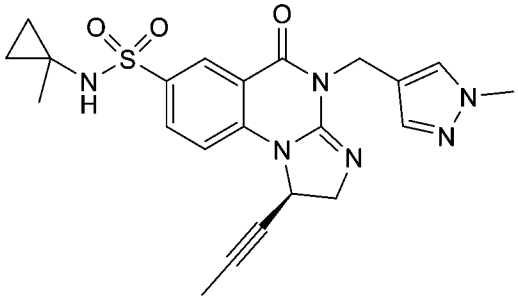
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
21		(S)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
22		(R)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
23		(S)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
24		(R)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
25		(S)-1-環丙基-4-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
26		(R)-1-環丙基-4-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

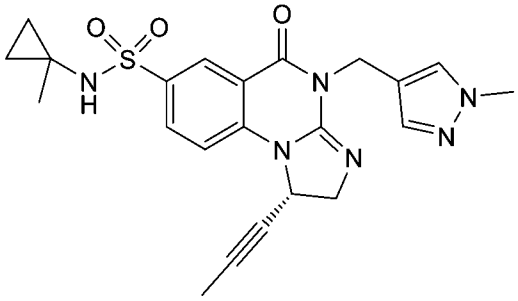
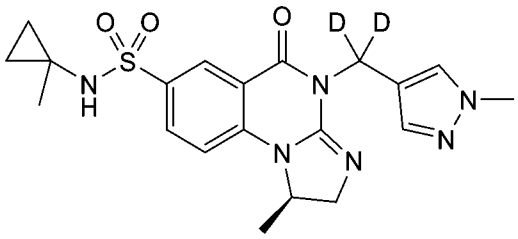
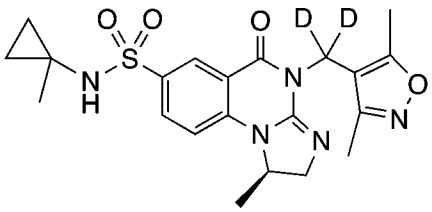
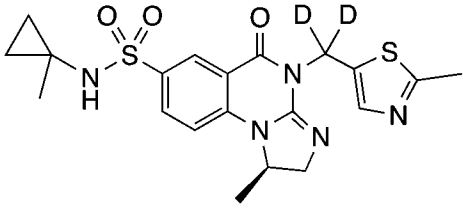
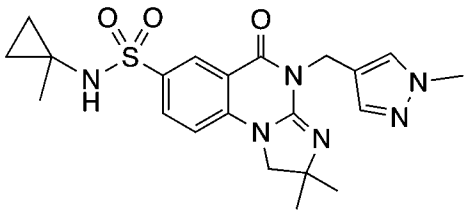
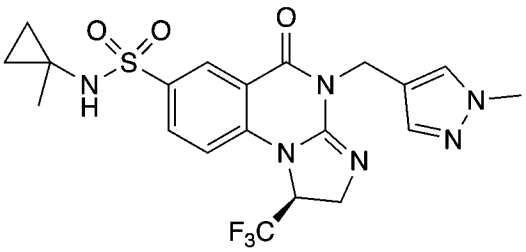
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
27		(S)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
28		(R)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
29		(S)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
30		(R)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
31		(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
32		(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
33		(S)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

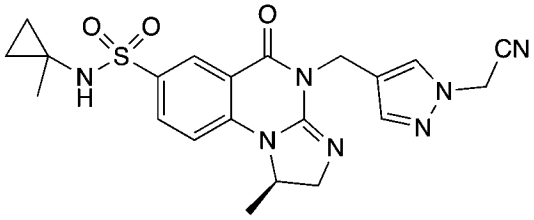
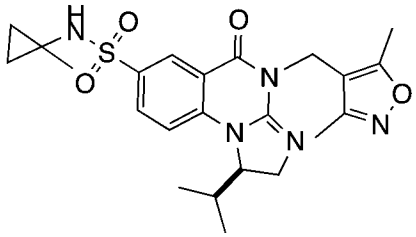
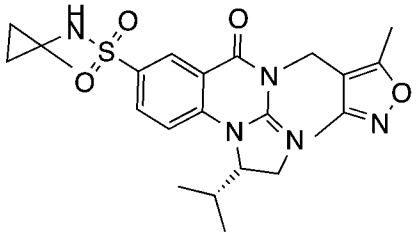
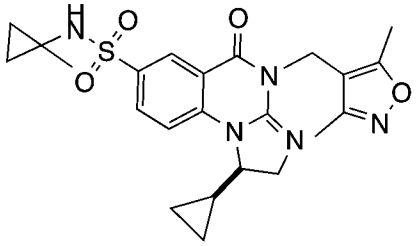
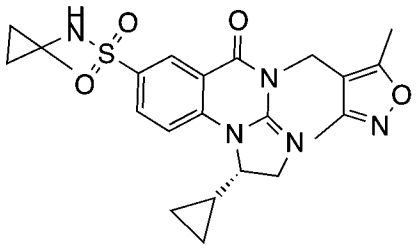
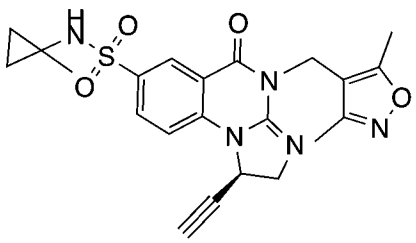
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
34		(R)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
35		(R)-1-環丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
36		(S)-1-環丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
37		(S)-4-乙基-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
38		(R)-4-乙基-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
39		(S)-1-異丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

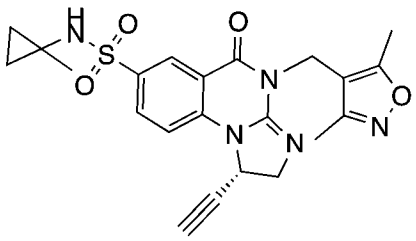
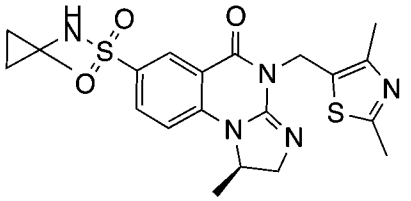
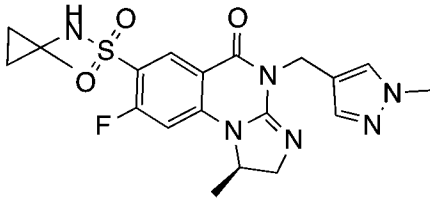
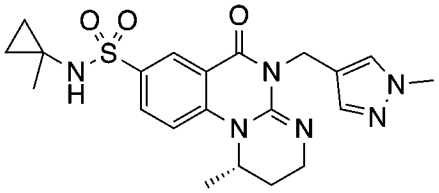
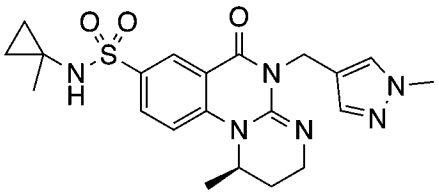
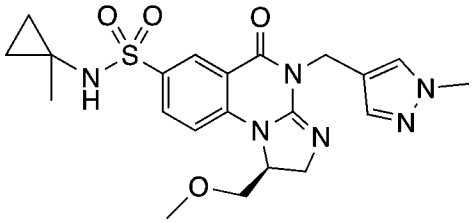
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
40		(R)-1-異丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
41		(S)-1,4-二乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
42		(R)-1,4-二乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
43		1-乙炔基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
44		(S)-1-乙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
45		(R)-1-乙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
46		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

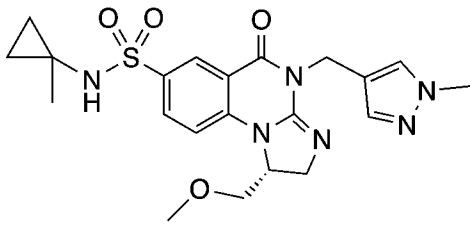
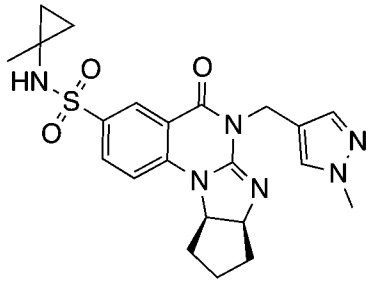
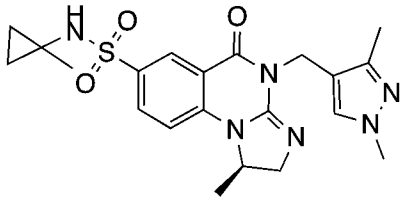
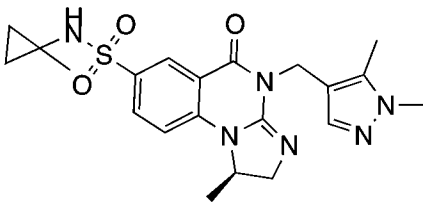
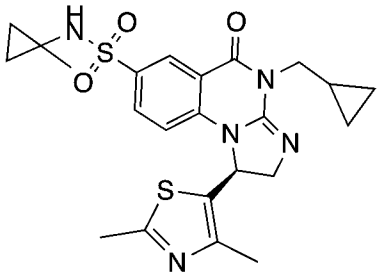
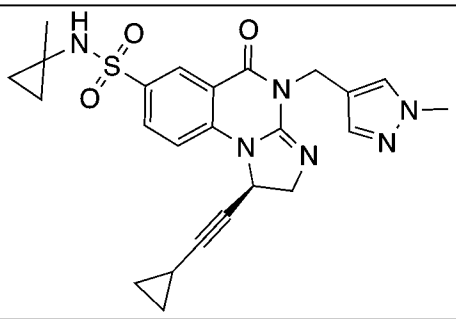
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
47		(R)-4-乙基-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
48		1-環丙基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
49		1-異丙基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
50		1-乙基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
51		(R)-4-苄基-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
52		(R)-1,4-二甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
53		(R)-4-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

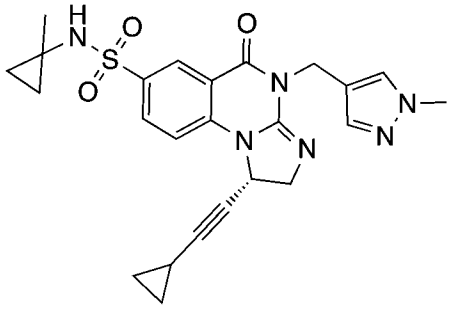
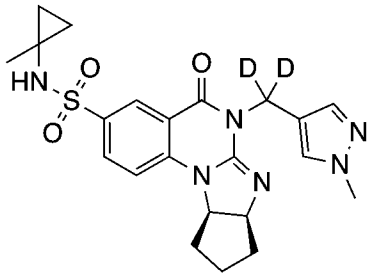
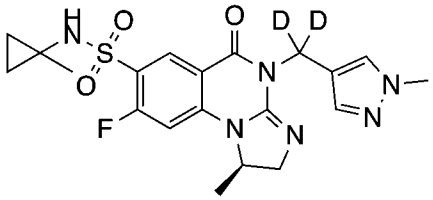
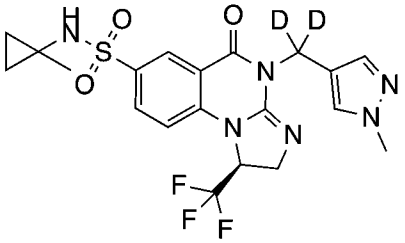
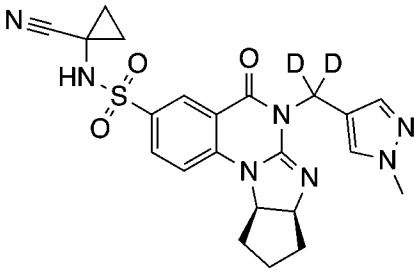
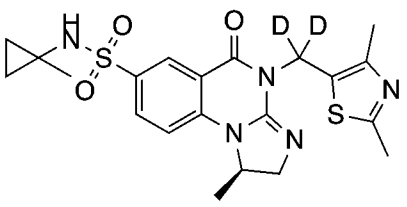
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
54		(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
55		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
56		(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
57		(R)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
58		(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4-(丙-2-炔-1-基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
59		(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

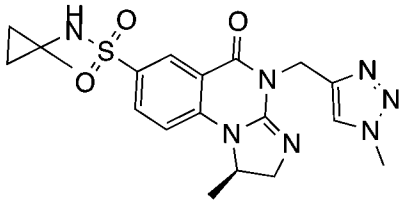
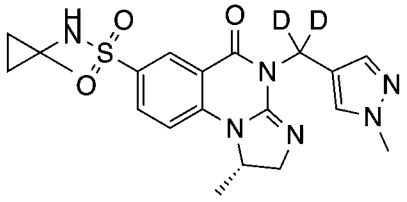
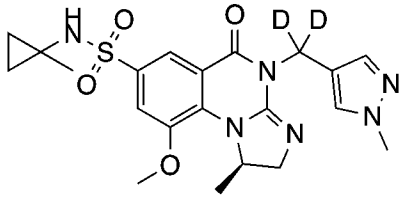
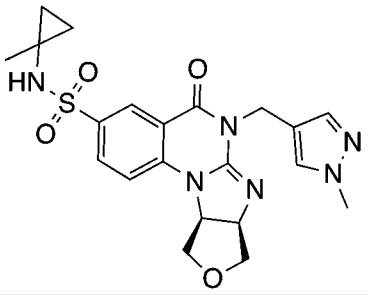
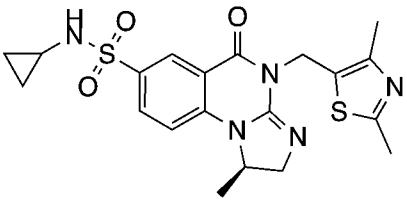
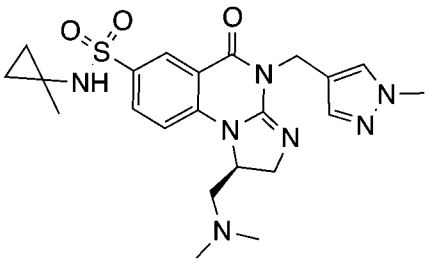
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
60		(S)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
61		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
62		(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基-d2)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
63		(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基-d2)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
64		2,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
65		(S)-1-三氟甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

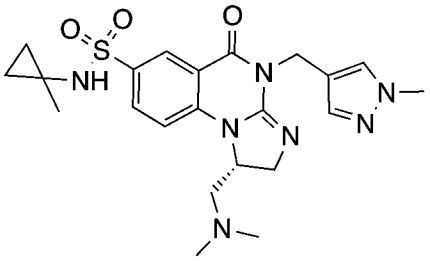
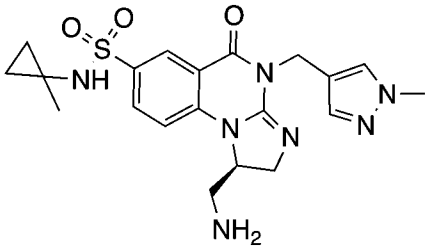
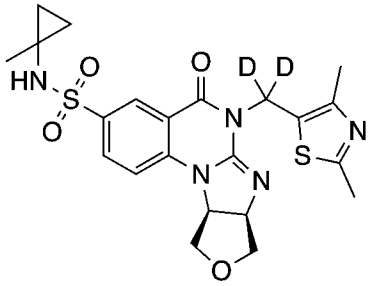
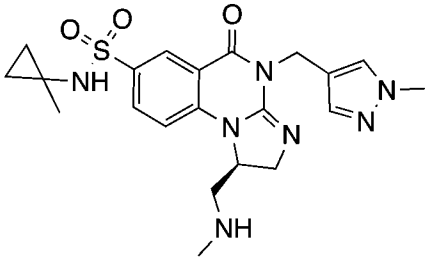
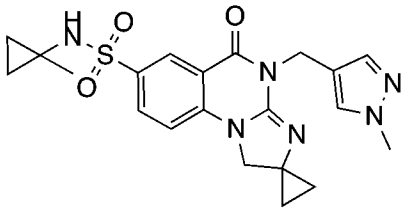
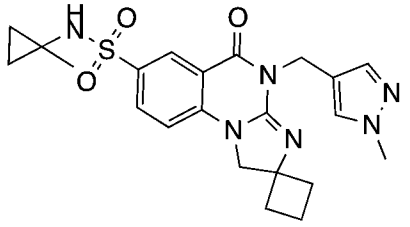
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
66		(R)-1-甲基-4-((1-氰基甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
67		(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
68		(S)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
69		(R)-1-環丙基-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
70		(S)-1-環丙基-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
71		(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

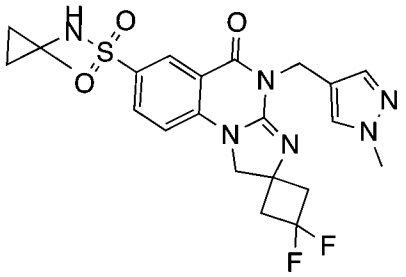
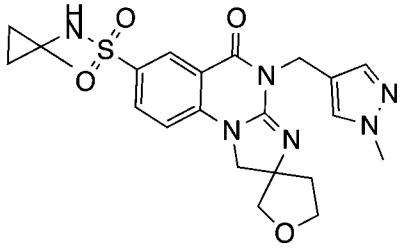
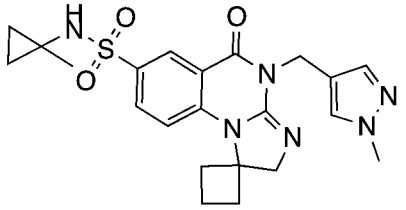
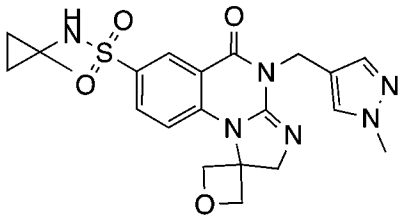
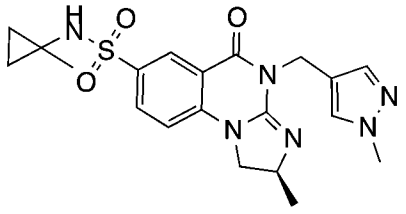
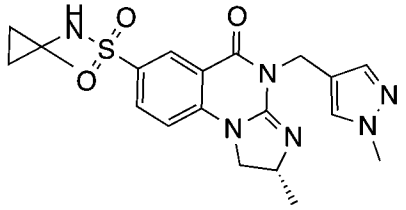
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
72		(S)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
73		(R)-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
74		(R)-8-氟-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
75		(S)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-6-側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺醯胺
76		(R)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-6-側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺醯胺
77		(S)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

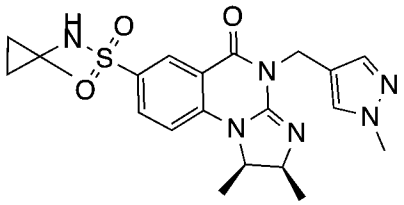
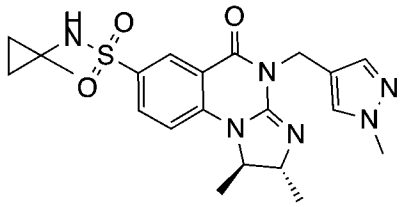
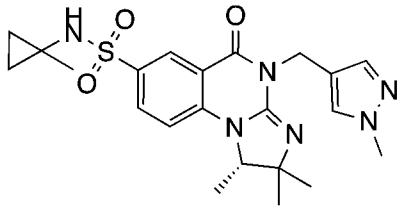
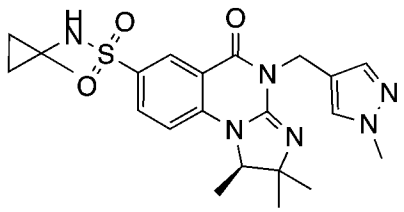
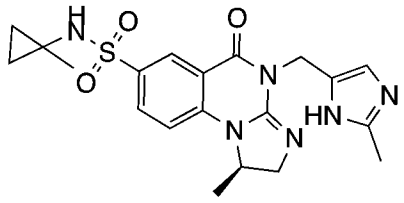
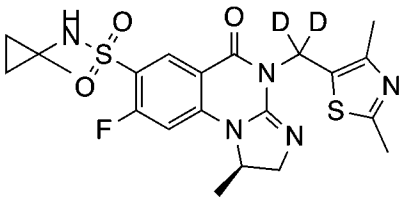
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
78		(R)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
79		(7aS,10aR)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-6,7a,8,9,10,10a-六氫-5H-環戊并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺
80		(R)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
81		(R)-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
82		(S)-4-(環丙基甲基)-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
83		(R)-1-(環丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

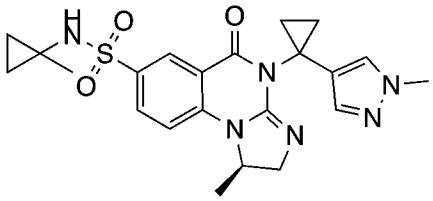
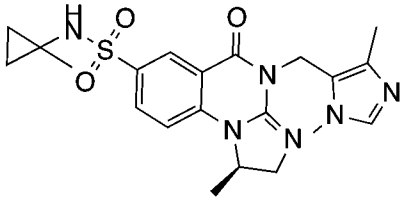
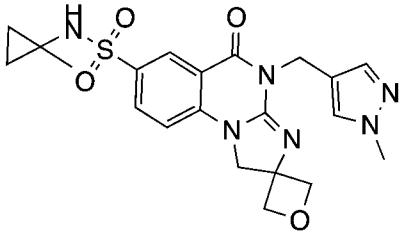
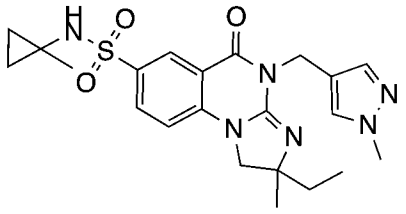
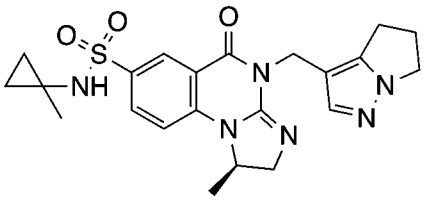
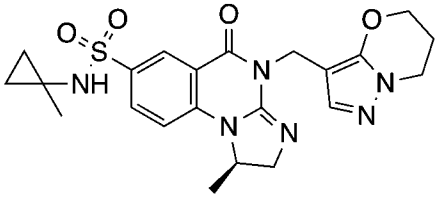
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
84		(S)-1-(環丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
85		(7aS,10aR)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-6,7a,8,9,10,10a-六氫-5H-環戊并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺
86		(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
87		(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
88		(7aS,10aR)-N-(1-氰基環丙基)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-側氧基-6,7a,8,9,10,10a-六氫-5H-環戊并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺
89		(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

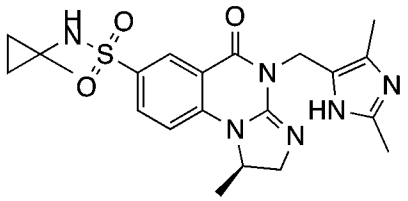
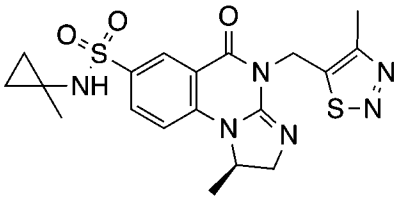
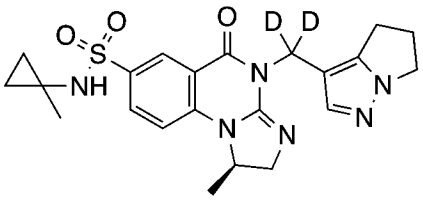
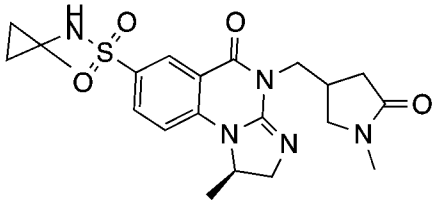
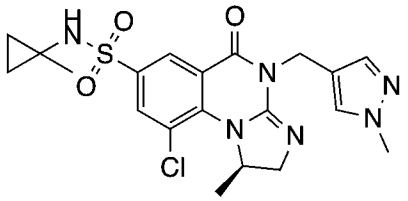
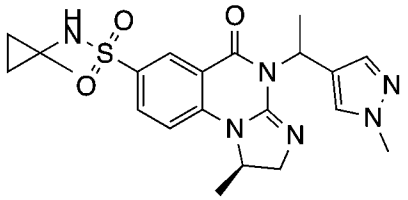
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
90		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
91		(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
92		(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-甲氧基-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
93		(7aR,10aS)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-5,6,7a,8,10,10a-六氫呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺
94		(R)-N-環丙基-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
95		(R)-1-((二甲胺基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

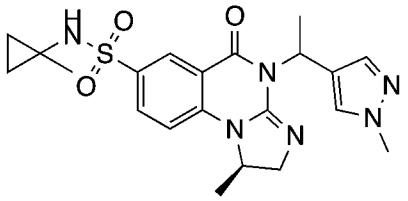
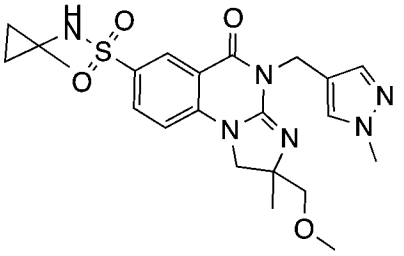
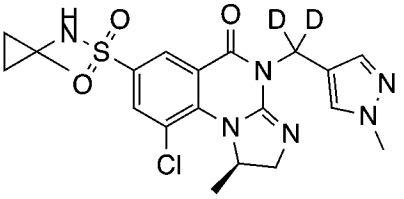
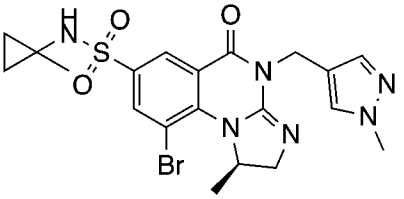
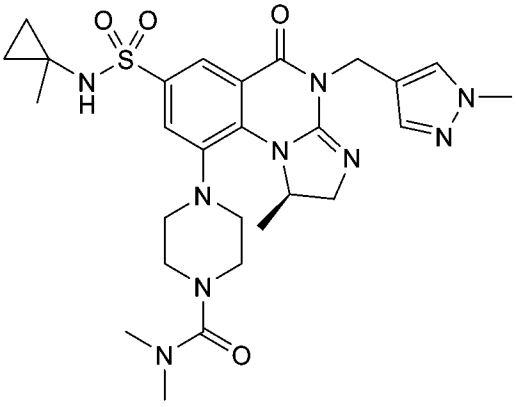
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
96		(S)-1-((二甲胺基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
97		(R)-1-(胺基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
98		(7aR,10aS)-6-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-5,6,7a,8,10,10a-六氫呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺
99		(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-((甲胺基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
100		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺
101		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-1'H-螺[環丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺

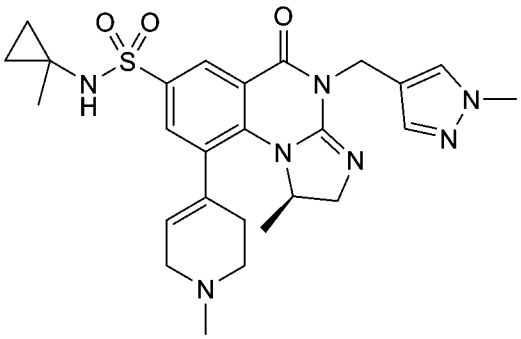
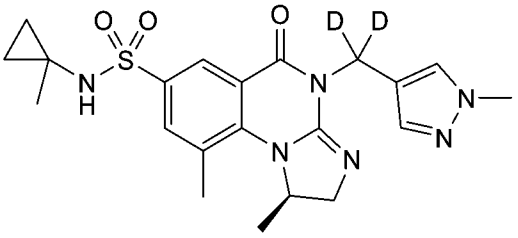
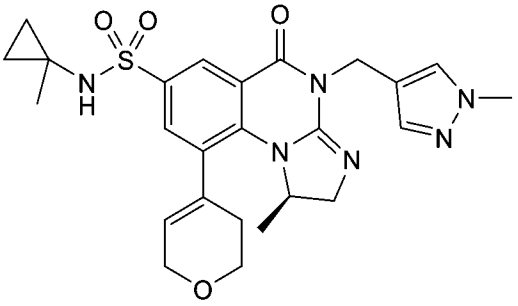
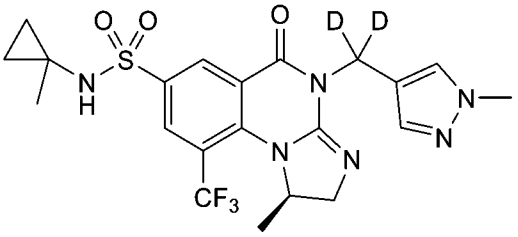
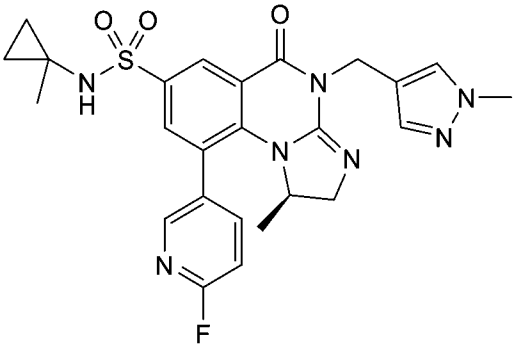
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
102		3,3-二氟-4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-1'H-螺[環丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺
103		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4,4',5,5'-四氫-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺
104		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-2'H-螺[環丁烷-1,1'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺
105		4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-2H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-1,3'-氧雜環丁烷]-7-磺醯胺
106		(S)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
107		(R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

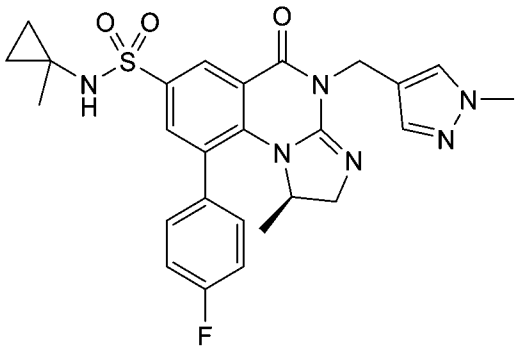
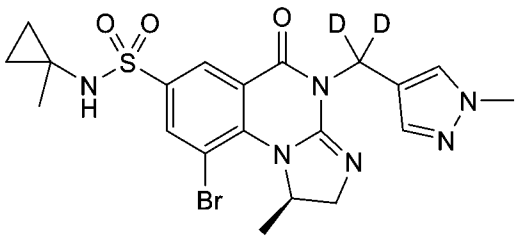
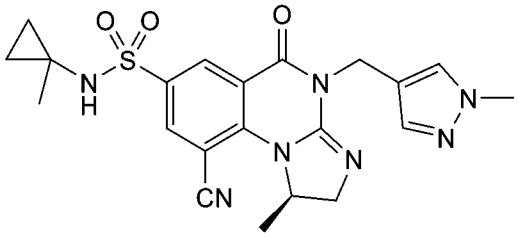
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
108		(1R,2S)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
109		(1R,2R)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
110		(S)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
111		(R)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
112		(R)-1-甲基-4-((2-甲基-1H-咪唑并-5-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
113		(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
114		(R)-1-甲基-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
115		(R)-4-((1,4-二甲基-1H-咪唑并-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
116		4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-2,3'-氧雜環丁烷]-7-磺醯胺
117		2-乙基-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
118		(R)-4-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
119		(R)-4-((6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
120		(R)-4-((2,4-二甲基-1H-咪唑并-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
121		(R)-1-甲基-4-((4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
122		(R)-4-(二氘代(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
123		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺 未指定絕對立體化學(異構體B)
124		(R)-9-氯-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
125		(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺 未指定絕對立體化學(異構體A)

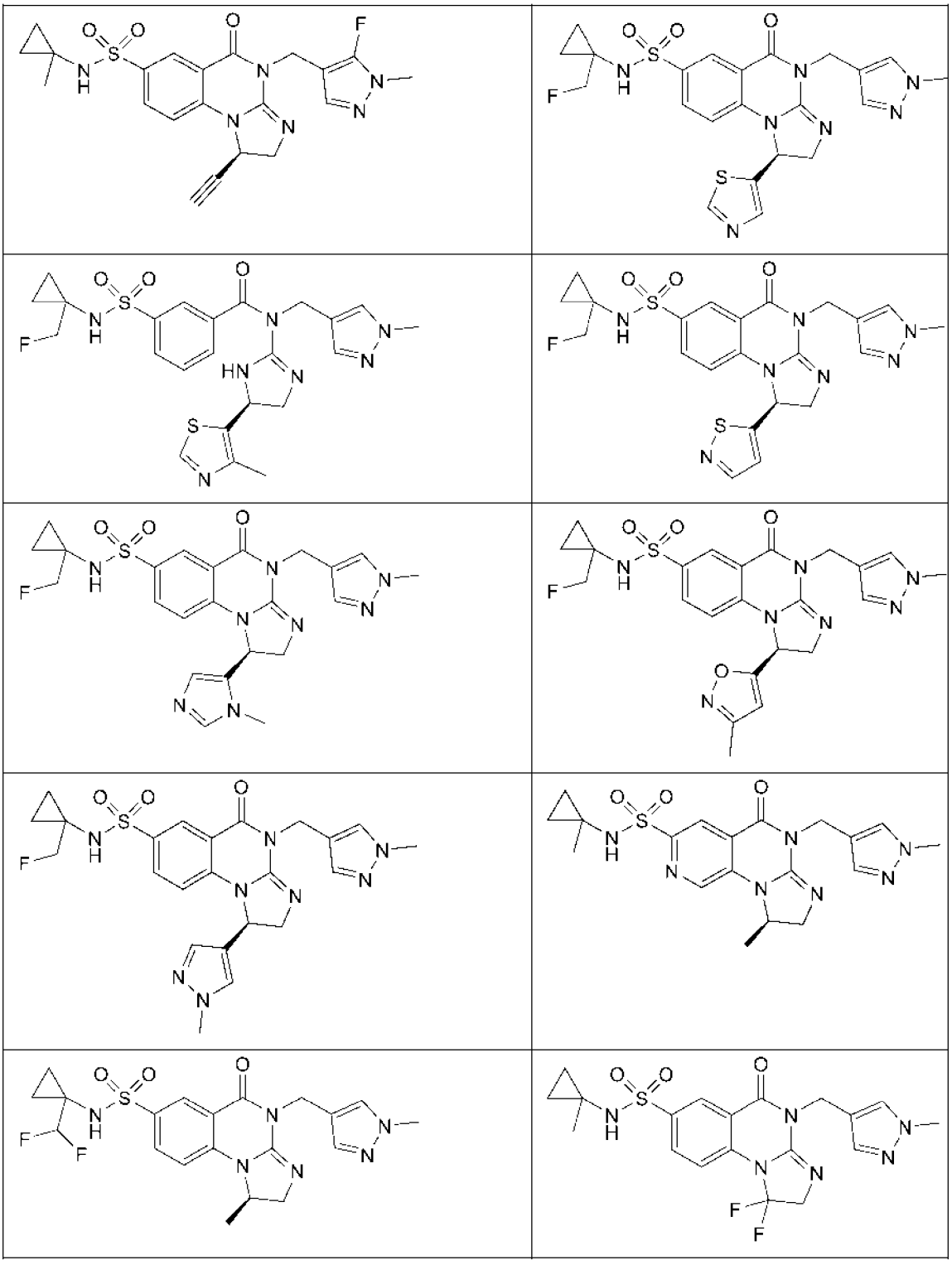
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
126		(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺 未指定絕對立體化學(異構體B)
127		2-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
128		(R)-9-氯-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
129		(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
130		(R)-N,N-二甲基-4-(1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-(N-(1-甲基環丙基)胺磺醯基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-9-基)哌啉-1-甲醯胺

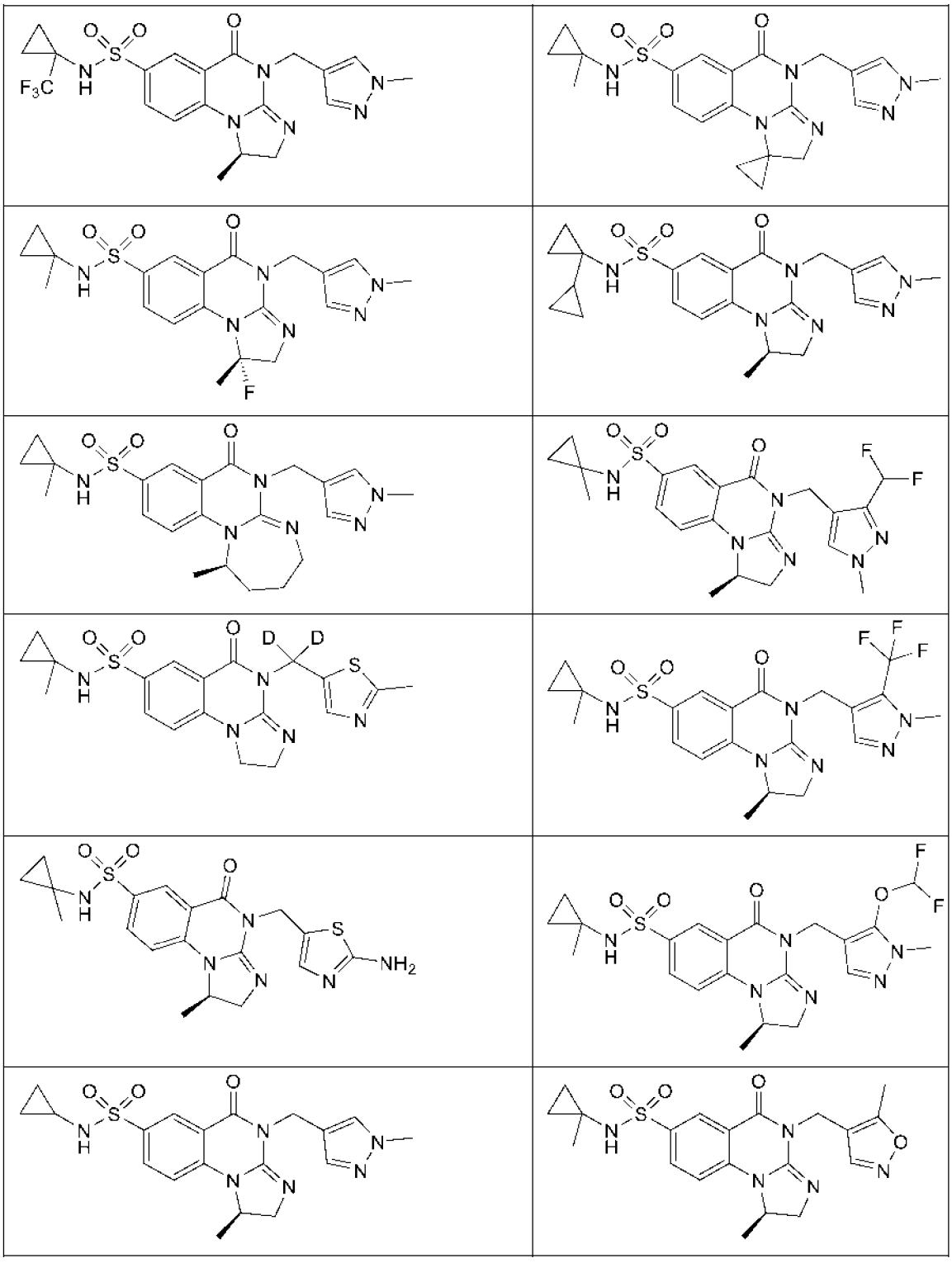
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
131		(R)-1-甲基-9-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
132		(R)-1,9-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
133		(R)-9-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
134		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-9-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
135		(R)-9-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

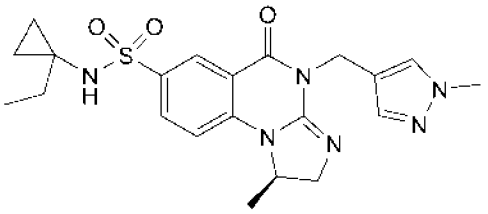
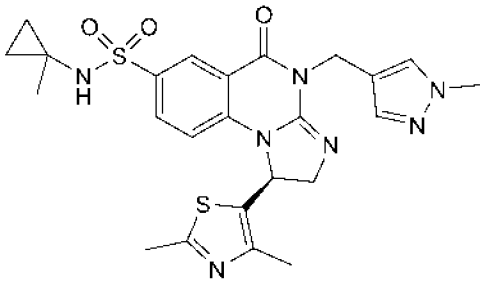
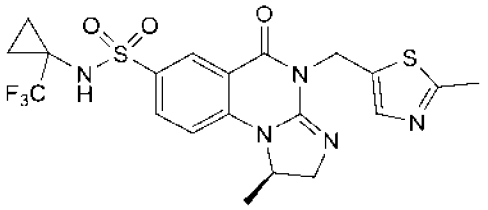
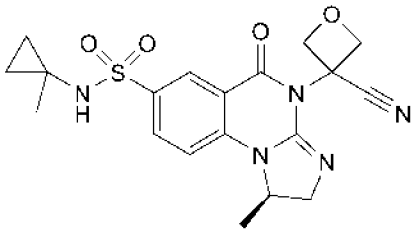
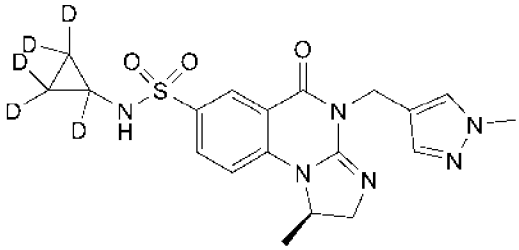
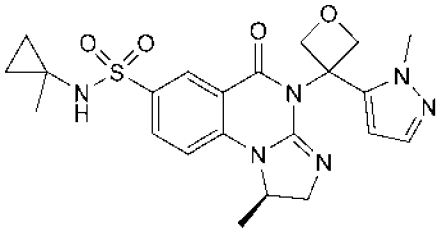
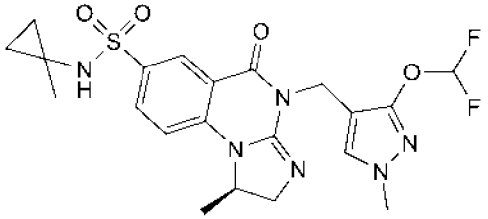
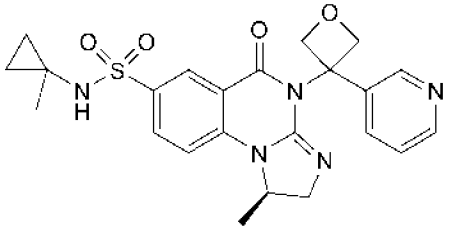
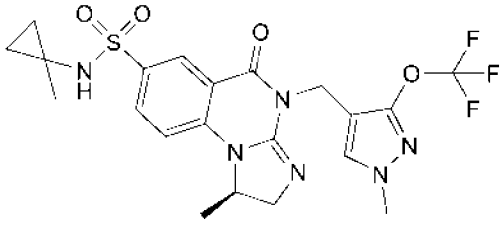
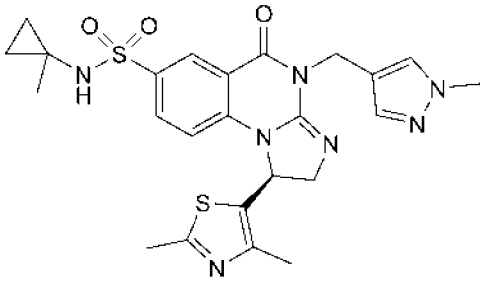
合成化學實例	化合物結構	化合物名稱
136		(R)-9-(4-氟苯基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
137		(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺
138		(R)-9-氰基-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

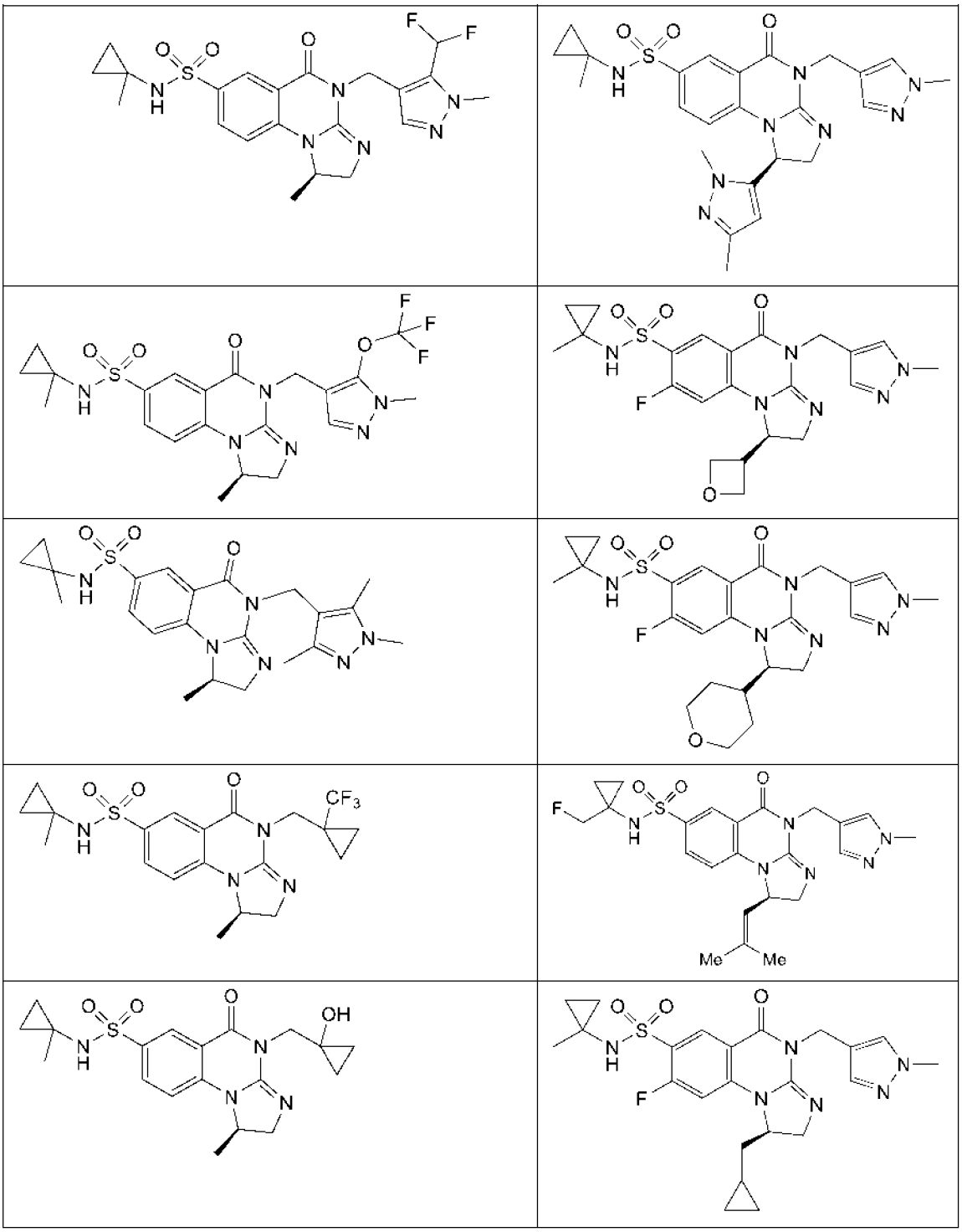
【0110】另一實施例提供PARG抑制性化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有表2A至2I中呈現之結構。

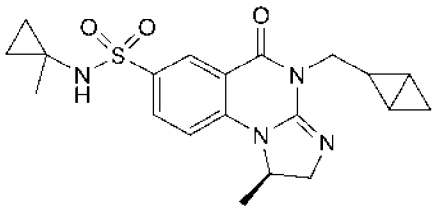
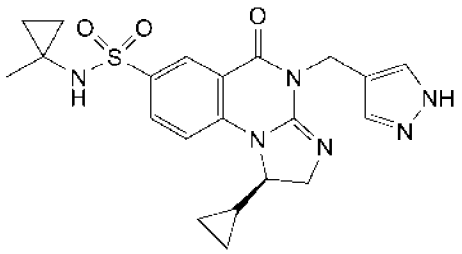
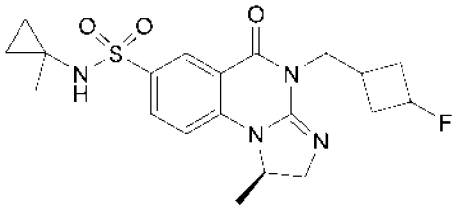
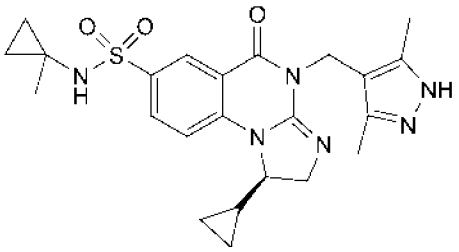
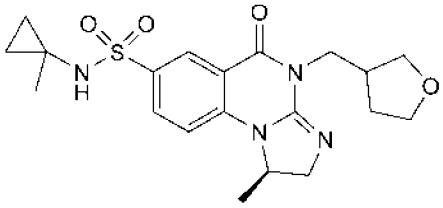
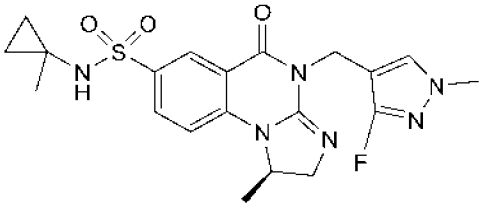
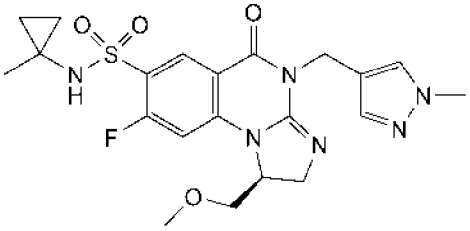
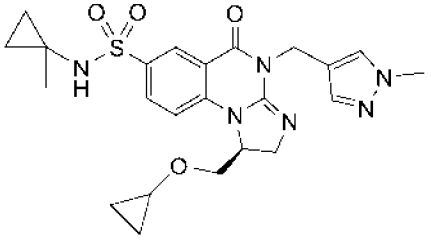
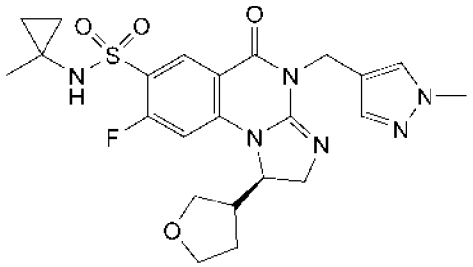
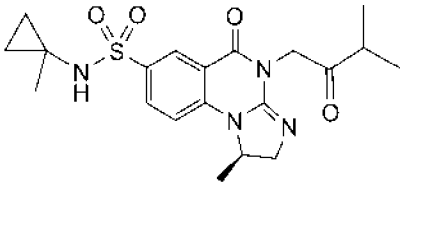
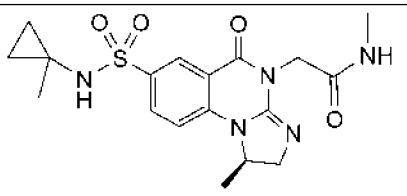
表2A







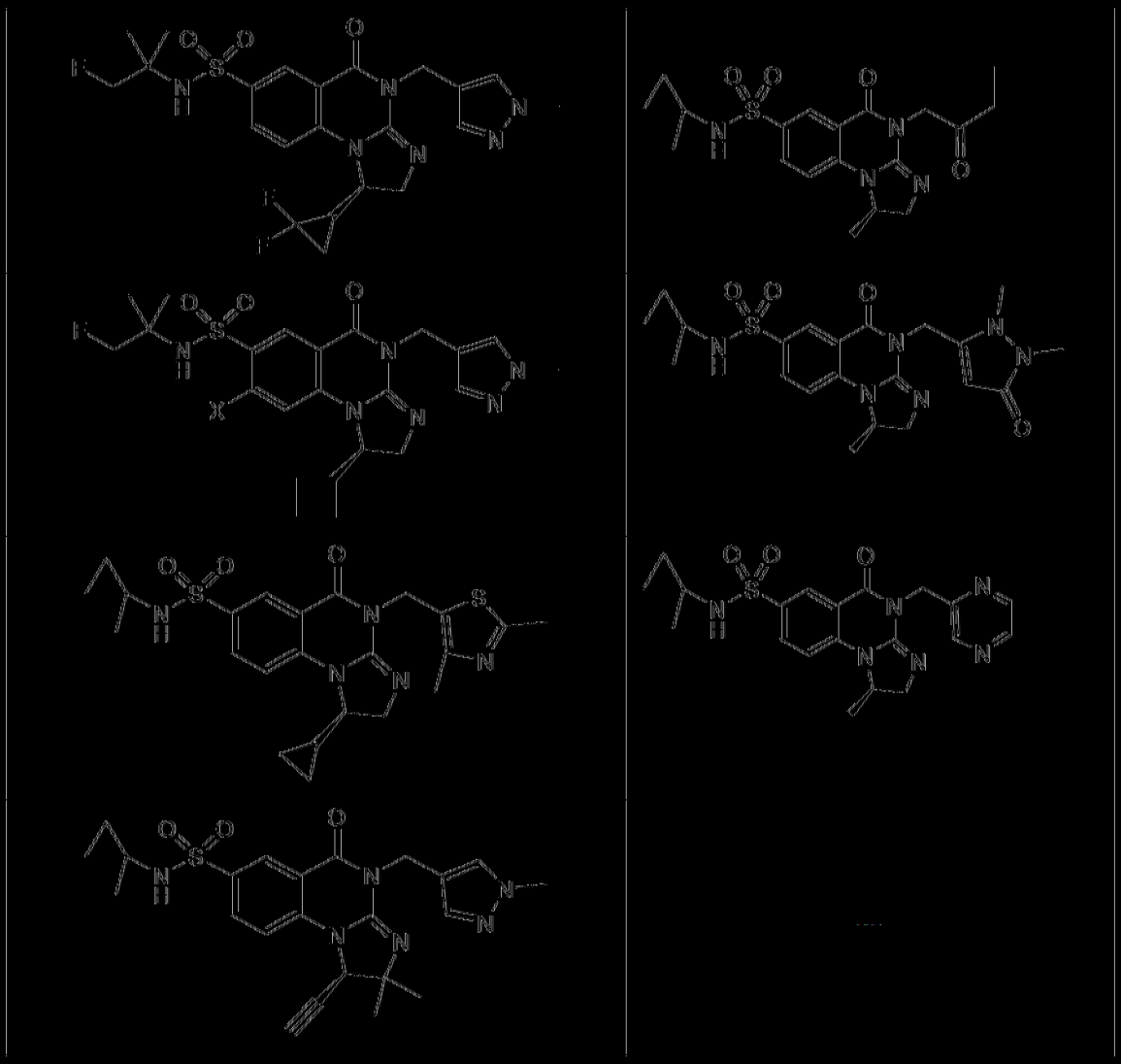
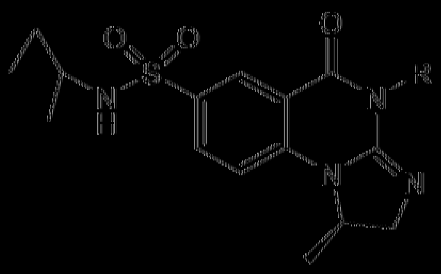
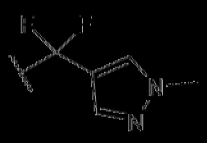
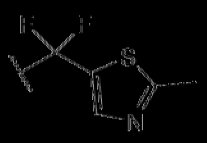
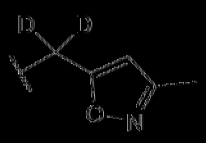
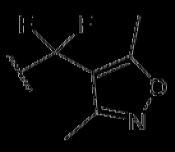


表2B



R			
			

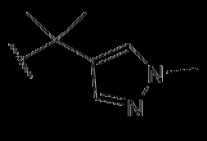
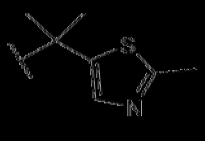
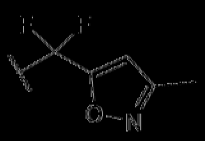
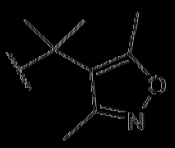
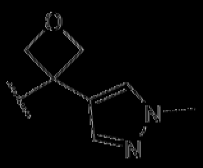
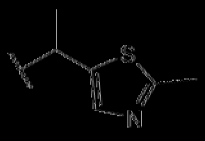
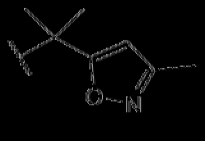
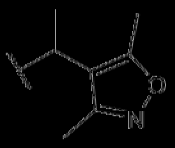
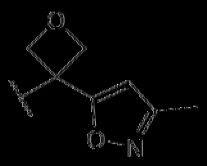
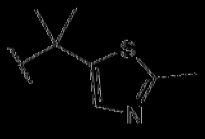
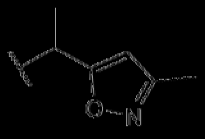
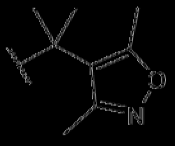
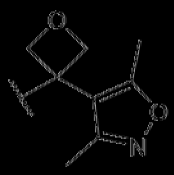
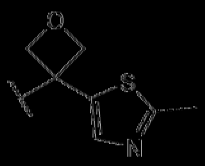
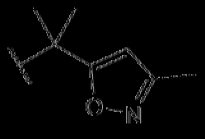
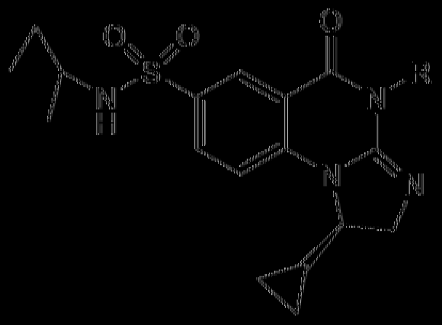
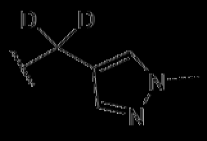
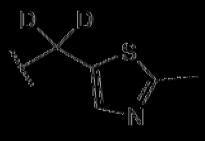
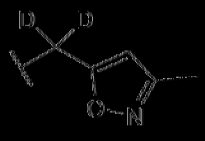
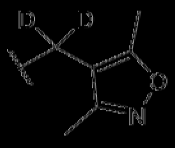
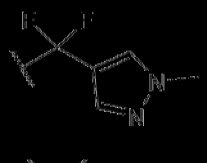
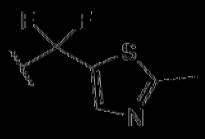
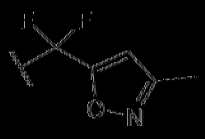
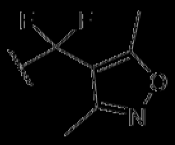
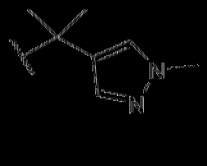
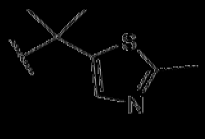
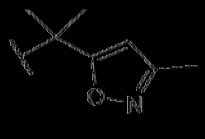
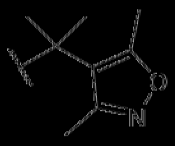
R			
			
			
			
			----

表2C



R			
			
			
			

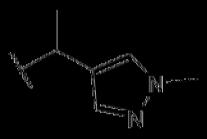
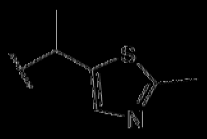
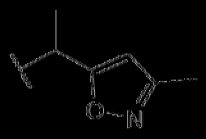
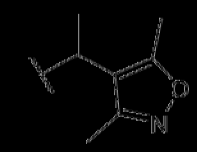
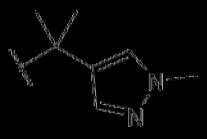
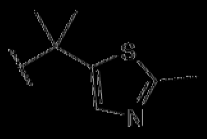
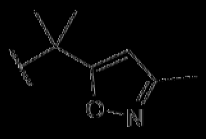
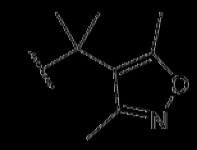
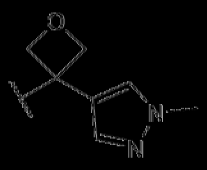
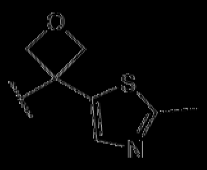
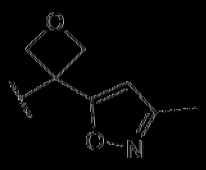
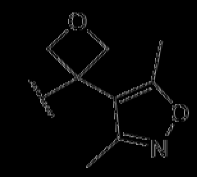
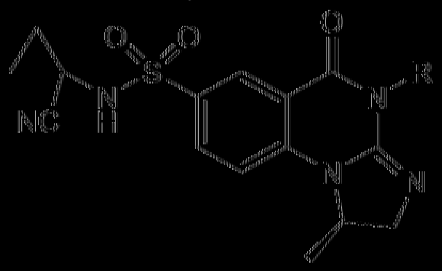
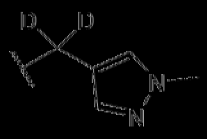
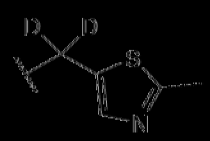
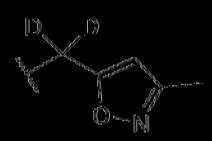
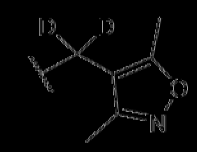
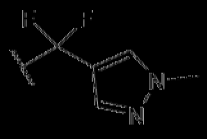
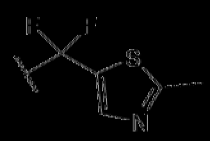
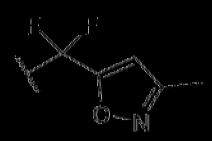
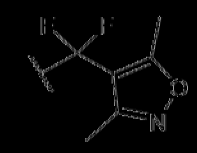
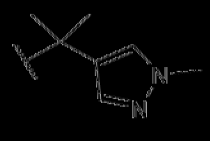
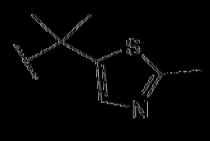
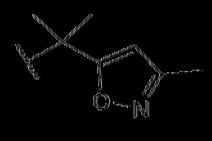
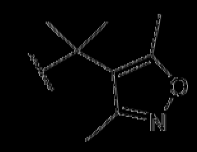
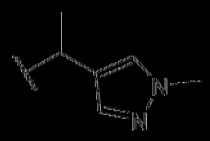
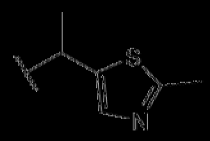
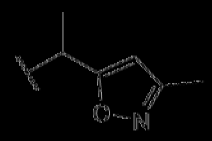
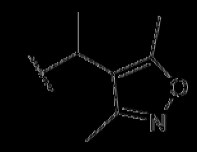
R			
			
			
			

表2D



R			
			
			
			
			

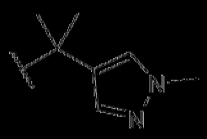
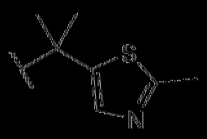
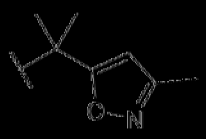
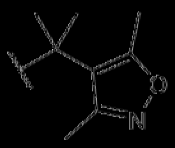
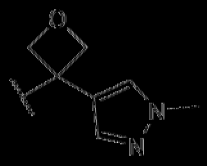
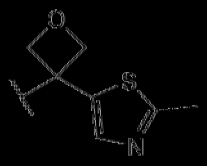
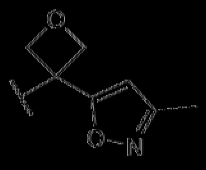
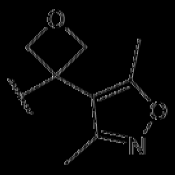
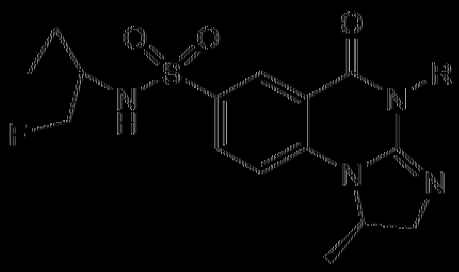
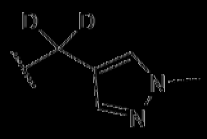
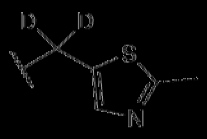
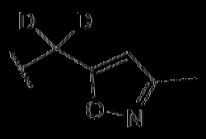
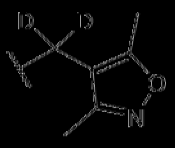
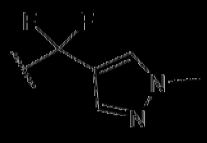
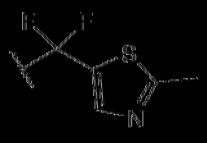
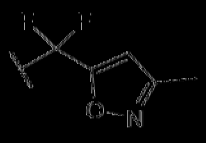
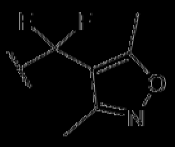
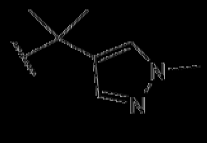
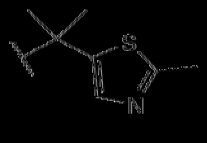
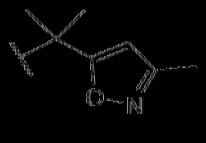
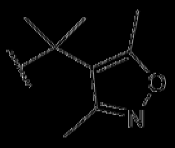
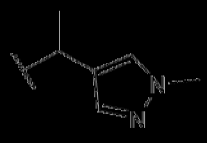
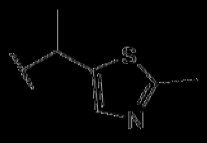
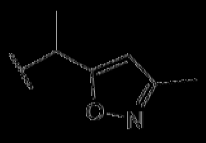
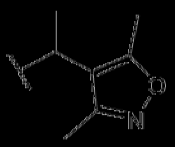
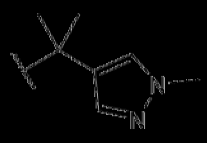
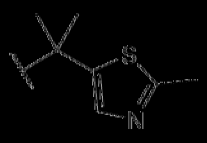
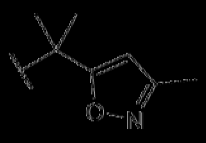
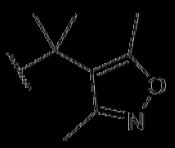
R			
			
			

表2-E



R			
			
			
			
			
			

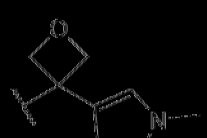
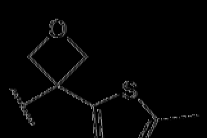
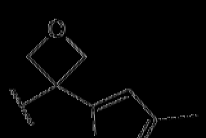
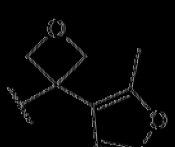
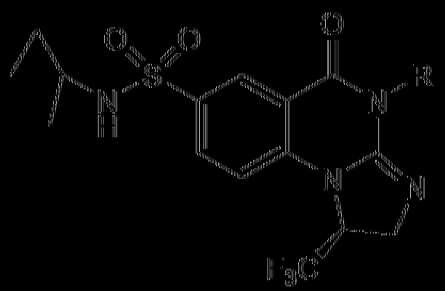
R			
			

表2F



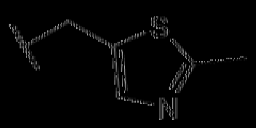
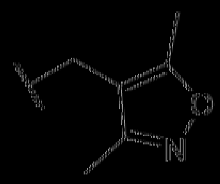
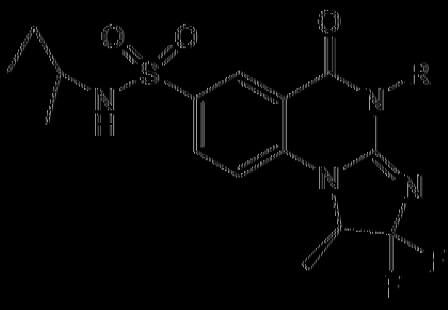
R		
		

表2G



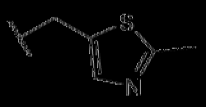
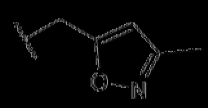
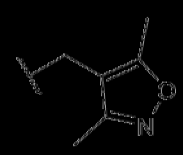
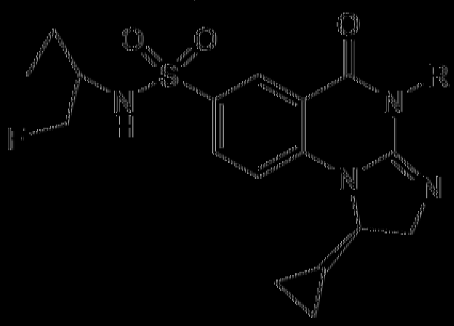
R			
			

表2H



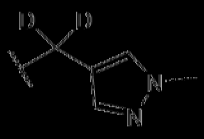
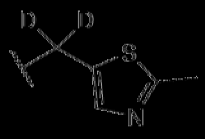
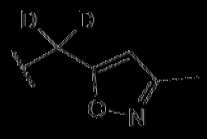
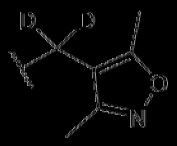
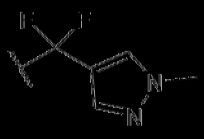
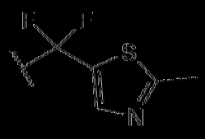
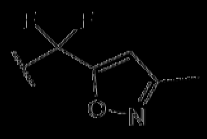
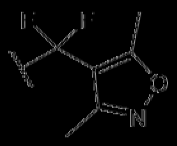
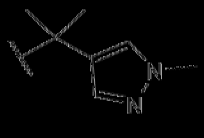
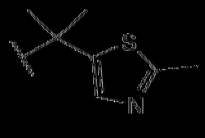
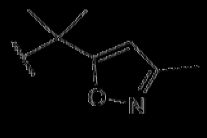
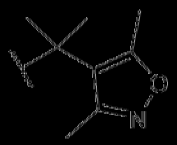
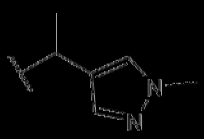
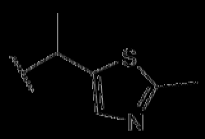
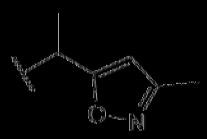
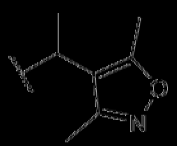
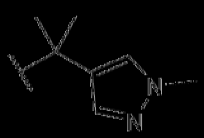
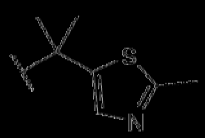
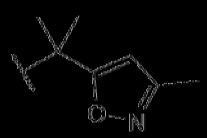
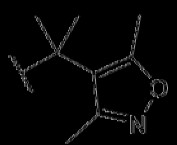
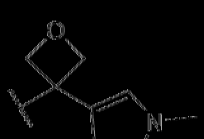
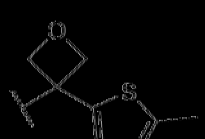
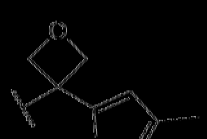
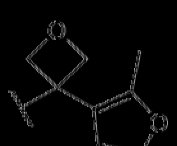
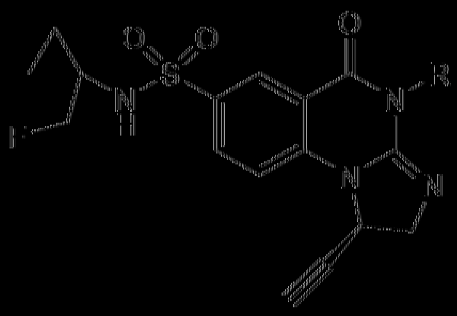
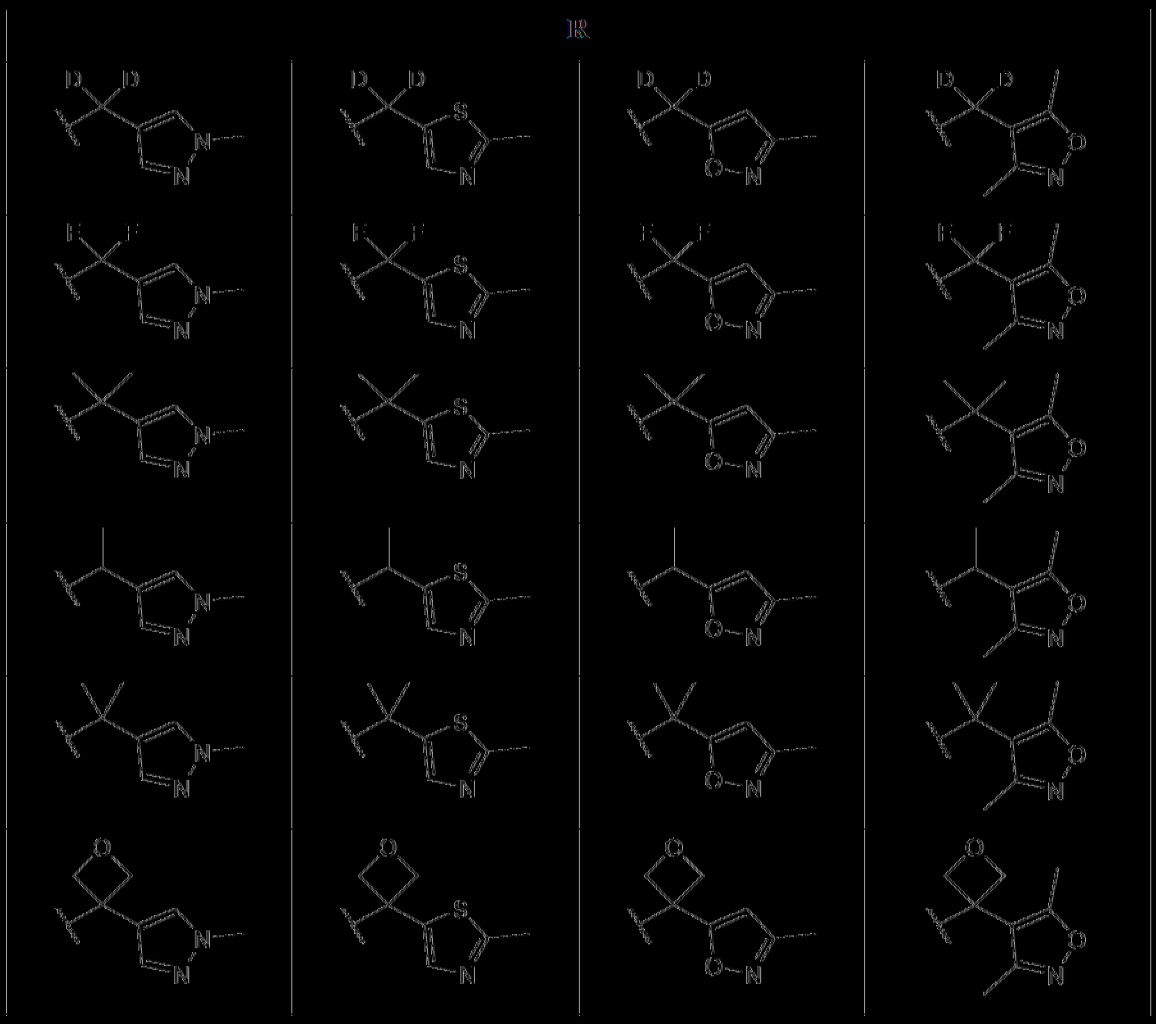
R			
			
			
			
			
			
			

表21





製備化合物

[0111] 用於本文中所述合成化學反應中之化合物係根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以市售化學品及/或化學文獻中所述之化合物開始製備。「市售化學品」係獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific

(Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)及Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

【0112】詳述可用於製備本文中所述化合物之反應物之合成或提供描述製法之文章之參考的適宜參考書籍及論文包括(例如)「Synthetic Organic Chemistry」，John Wiley & Sons, Inc., New York；S. R. Sandler等人，「Organic Functional Group Preparations」，第2版，Academic Press, New York, 1983；H. O. House，「Modern Synthetic Reactions」，第2版，W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist，「Heterocyclic Chemistry」，第2版，John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March，「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」，第4版，Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述可用於製備本文中所述化合物之反應物之合成或提供描述製法之文章之參考的另外適宜參考書籍及論文包括(例如) Fuhrhop, J.及Penzlin G.「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」，第二次修訂及擴增版本(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5；Hoffman, R.V.「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5；Larock,

R. C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4；March, J.「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2；Otera, J. (編輯)「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1；Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9；Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0；Stowell, J.C.，「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2；「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X，於8卷中；「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons，於超過55卷中；及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons，於73卷中。

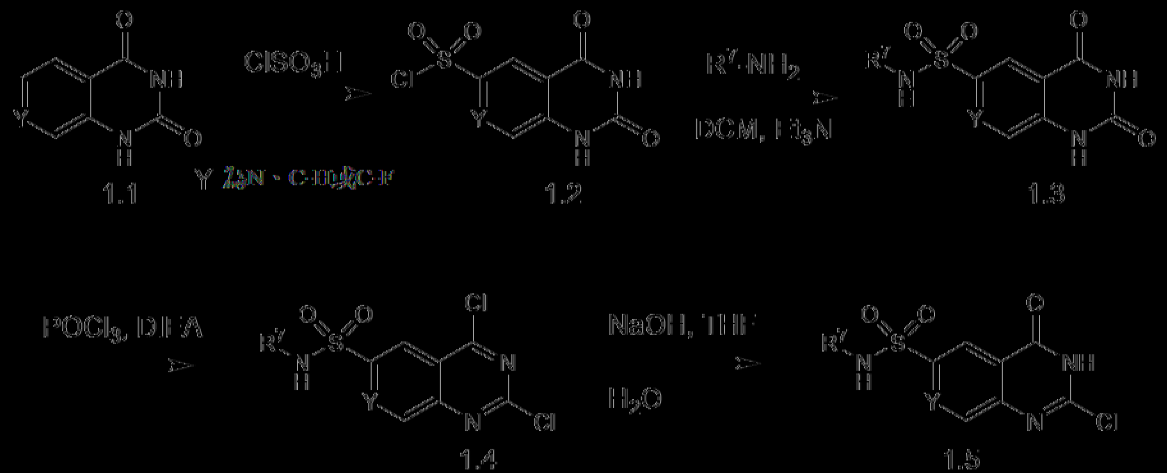
【0113】特定及類似反應物視情況透過藉由美國化學會化學文摘服務(Chemical Abstract Service of the American Chemical Society)製備之已知化學品之指數識別，該等指數於大多數公共及大學圖書館以及透過線上資料庫(關於更多細節聯繫美國化學會，Washington, D.C.)可得。目錄中已知但是非市售之化學品視情況藉由定製化學品合成屋製備，其中許多標準化學品供應屋(例如，以上所列彼等)提供定製合成服務。可用於製備及選擇本文中所述化合物之醫藥鹽之參考文獻為P. H. Stahl及C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」，Verlag Helvetica

Chimica Acta, Zurich, 2002。

一般合成反應圖

[0114] 本文中所揭示之PARG抑制性化合物可藉由各種合成途徑，包括(但不限於)以下於反應圖I或II中所述之途徑製備。

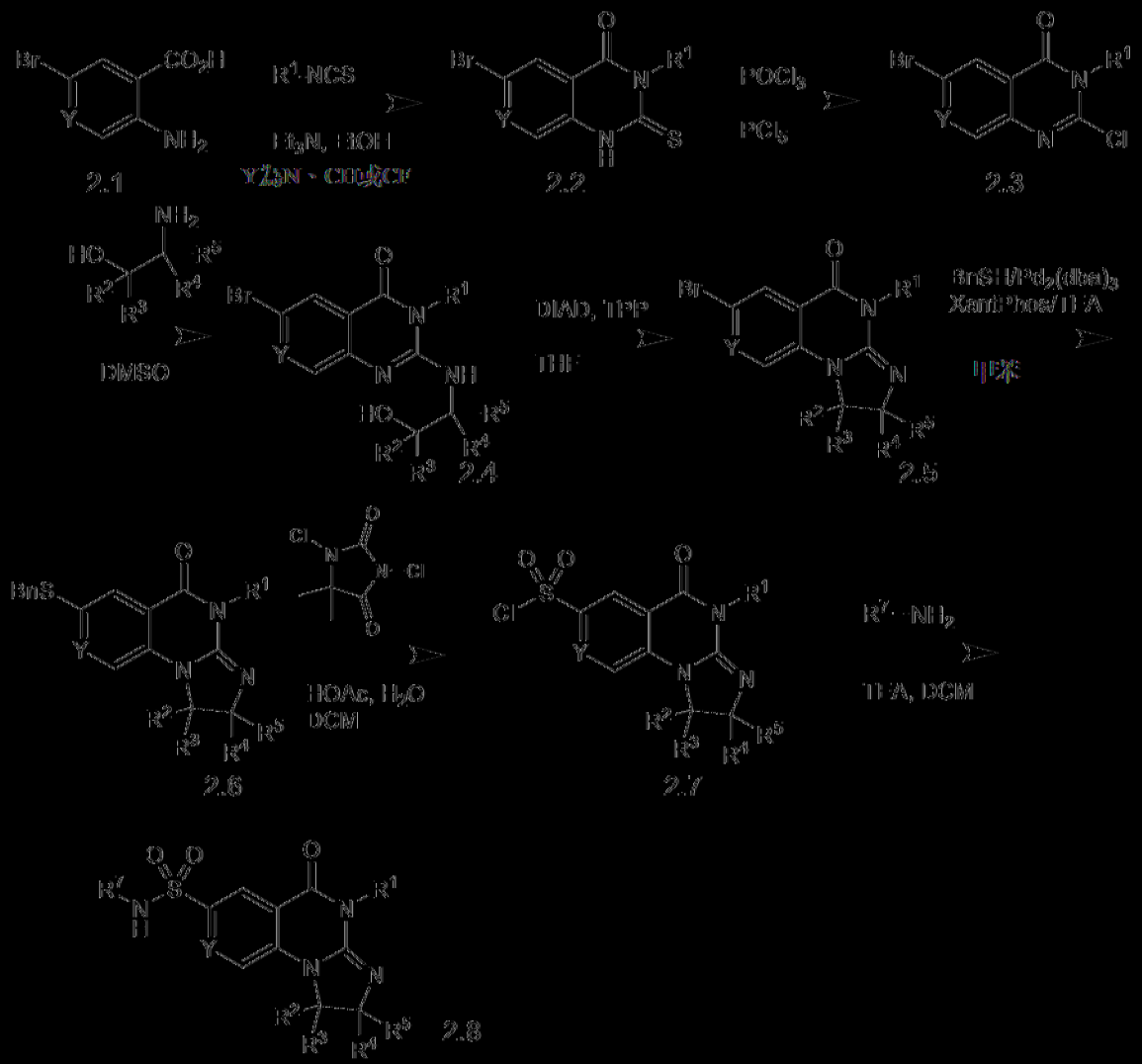
反應圖I



[0115] 2,4-喹唑啉二酮衍生物1.1與氯磺酸之反應得到氯磺醯基衍生物1.2。化合物1.2與經取代之胺之反應得到磺醯胺1.3。化合物1.3之氯化得到二氯喹唑啉衍生物1.4，其在利用水性鹼處理後經歷4-位置處之選擇性水解。2-氯喹唑啉酮1.5藉由在鹼性條件下利用適宜親電試劑處理在醯胺氮上取代，得到化合物1.6。5-員咪唑環之環化以氫基團藉由與適宜

胺基醇反應之取代開始，得到2-胺基嗒唑啉酮衍生物1.7。咪唑環閉合以獲得目標化合物1.8係在光延(Mitsunobu)條件(例如，DEAD、PPh_3)下或或者藉由使醇活化為適宜離去基團，諸如轉化成甲磺酸酯或利用$SOCl_2$氯化，接著用鹼處理以實現閉環來實現。熟習此項技術者應知曉，1,2-胺基醇之使用將得到5-員咪唑化合物1.8，然而1,3-胺基醇之使用將得到類似6-員化合物。同樣，1,4-胺基醇之使用將得到類似7-員化合物。於目標化合物之單一立體異構體係所需之事件中，可採用對掌性拆析法與超臨界流體拆析法。或者，可視情況採用非外消旋對掌性起始物質，諸如胺基醇。

反應圖II



[0116] 鄰胺苯甲酸衍生物2.1可與具硫氰酸烷酯縮合，得到2-側硫

基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮衍生物**2.2**。氯化得到化合物**2.3**，其經歷經胺基醇置換，得到喹唑啉酮衍生物**2.4**。咪唑環閉合以獲得化合物**2.5**係在光延條件(例如，DIAD、PPh_3)下或或者藉由使醇活化為適宜離去基團，藉由諸如轉化成甲磺醯氯($MeSO_2Cl$)之試劑或亞硫醯氯($SOCl_2$)實現，接著用鹼處理以實現閉環來實現。熟習此項技術者應知曉，1,2-胺基醇之使用將得到5-員咪唑化合物**2.5**，然而1,3-胺基醇之使用將得到類似6-員化合物。同樣，1,4-胺基醇之使用將得到類似7-員化合物。咪唑化合物**2.5**之鈀催化之硫醇化得到硫化物**2.6**，其經歷氧化氯化，得到磺醯氯**2.7**。磺醯氯與適宜胺之反應得到目標化合物**2.8**。

【0117】 熟習有機合成技術者應知曉，反應圖I或II之變型可因基團R^1至R^5及R^7中之取代基之性質所迫。此等修改可包括(例如)使用保護基以改變取代基之反應性，或改變反應時間及溫度。此外，可進行式**1.8**或**2.8**化合物之另外修改以到達所需PARG抑制性化合物。於目標化合物之單一立體異構體係所需之事件中，可採用對掌性層析法與超臨界流體層析法。或者，可視情況採用非外消旋對掌性起始物質，諸如胺基醇。

【0118】 使用適宜起始物質，本文中藉由式(I)或(Ia)或表1或表2A至2I中所述之PARG抑制性化合物可使用以上反應圖I或II中所述之方法合成。

醫藥組合物

【0119】 於某些實施例中，本文中所述之PARG抑制性化合物呈純化學品投與。於其他實施例中，本文中所述之PARG抑制性化合物與基於所選投與途徑及如(例如) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro，第21版，Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所

述之標準醫藥實務選擇之醫藥上適宜或可接受載劑(本文中亦稱作醫藥上適宜(或可接受)賦形劑、生理上適宜(或可接受)賦形劑、或生理上適宜(或可接受)載劑)組合。

【0120】 本文中提供醫藥組合物，其包含至少一種如本文中所述之PARG抑制性化合物，或其立體異構體、醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，連同一或多種醫藥上可接受之載劑。若該載劑與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(即，個體或患者)無害，則該(等)載劑(或賦形劑)係可接受或適宜。

【0121】 一個實施例提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之賦形劑及式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0122】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，其包括將式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥上可接受之載劑混合。

【0123】 於某些實施例中，如由式(I)或(Ia)所述之PARG抑制性化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物係實質上純，因為其含有小於約5%，或小於約2%，或小於約1%，或小於約0.5%，或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如例如於合成方法之步驟中之一或多者中產生之未反應的中間體或合成副產物。

【0124】 一個實施例提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之賦形劑及表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0125】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，其包括將表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥上可接受之載劑混合。

【0126】 於某些實施例中，如由表1或表2A至2I所述之PARG抑制性化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物係實質上純，因為其含有小於約5%，或小於約2%，或小於約1%，或小於約0.5%，或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如例如於合成方法之步驟中之一或多者中產生之未反應的中間體或合成副產物。

【0127】 適宜口服劑型包括(例如)錠劑、丸劑、藥囊或硬或軟明膠膠囊，容易溶解於消化道中之甲基纖維素或另一適宜材料。於一些實施例中，使用適宜無毒固體載劑，其包括(例如)醫藥等級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及類似者。(參見，例如，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro，第21版，Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)))。

【0128】 於一些實施例中，如由式(I)或(Ia)或表1或表2A至2I所述之PARG抑制性化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物經調配用於藉由注射投與。於一些實例中，該注射調配物為水性調配物。於一些實例中，該注射調配物為非水性調配物。於一些實例中，該注射調配物為油基調配物(諸如芝麻油)或類似者。

【0129】 包含至少一種如本文中所述之PARG抑制性化合物之組合物之劑量取決於個體或患者(例如，人類)之病狀不同。於一些實施例中，此等因素包括一般健康狀態、年齡及其他因素。

【0130】 醫藥組合物以適於待治療(或預防)之疾病之方式投與。適宜劑量及投與之適宜持續時間及頻率將藉由此等因素，如患者之病狀、患者之疾病之類型及嚴重度、活性成分之特定形式及投與方法確定。一般而言，適宜劑量及治療方案提供足以提供治療及/或預防效益(例如，臨床結

果改善，諸如更頻繁完全或部分緩解，或更長無疾病生存期及/或總生存期，或症狀嚴重度減輕)之量之該(等)組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗測定最佳劑量。最佳劑量取決於患者之身體質量、體重或血液容積。

【0131】 口服劑量通常範圍自約1.0 mg至約1000 mg，每天1至4次或更多次。

治療方法

【0132】 一個實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物體之方法中。

【0133】 一個實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0134】 一個實施例提供醫藥組合物，其包含式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑，其用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0135】 一個實施例提供式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物於製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥劑中的用途。

【0136】 於一些實施例中，提供一種治療有需要患者之癌症之方法，其包括向該患者投與式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。於一些實施例中，提供一種治療有需要患者之癌症之方法，其包括向該患者投與包含式(I)或(Ia)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0137】 一個實施例提供表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物體之方法中。

【0138】 一個實施例提供表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0139】 一個實施例提供醫藥組合物，其包含表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑，其用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【0140】 一個實施例提供表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物於製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥劑中的用途。

【0141】 於一些實施例中，提供一種治療有需要患者之癌症之方法，其包括向該患者投與表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。於一些實施例中，提供一種治療有需要患者之癌症之方法，其包括向該患者投與包含表1或表2A至2I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0142】 本文中提供方法，其中該醫藥組合物係經口投與。本文中提供方法，其中該醫藥組合物藉由注射投與。

【0143】 一個實施例提供一種抑制PARG酶之方法，其包括使該PARG酶與式(I)或(Ia)或表1或表2A至2I之化合物接觸。另一實施例提供抑制PARG酶之方法，其中使該PARG酶於活體內環境中接觸。另一實施例提供抑制PARG酶之方法，其中使該PARG酶於活體外環境中接觸。

【0144】 其他實施例及用途將根據本發明揭示內容對熟習此項技術者顯然。下列實例僅作為各種實施例之說明提供且不應解釋為以任何方式限制本發明。

實例

I.化學合成

【0145】 於一些實施例中，本文中所揭示之PARG抑制性化合物係根據下列實例合成。如下及遍及本發明之描述所用，除非另有指定，否則下列縮略語應理解為具有下列含義：

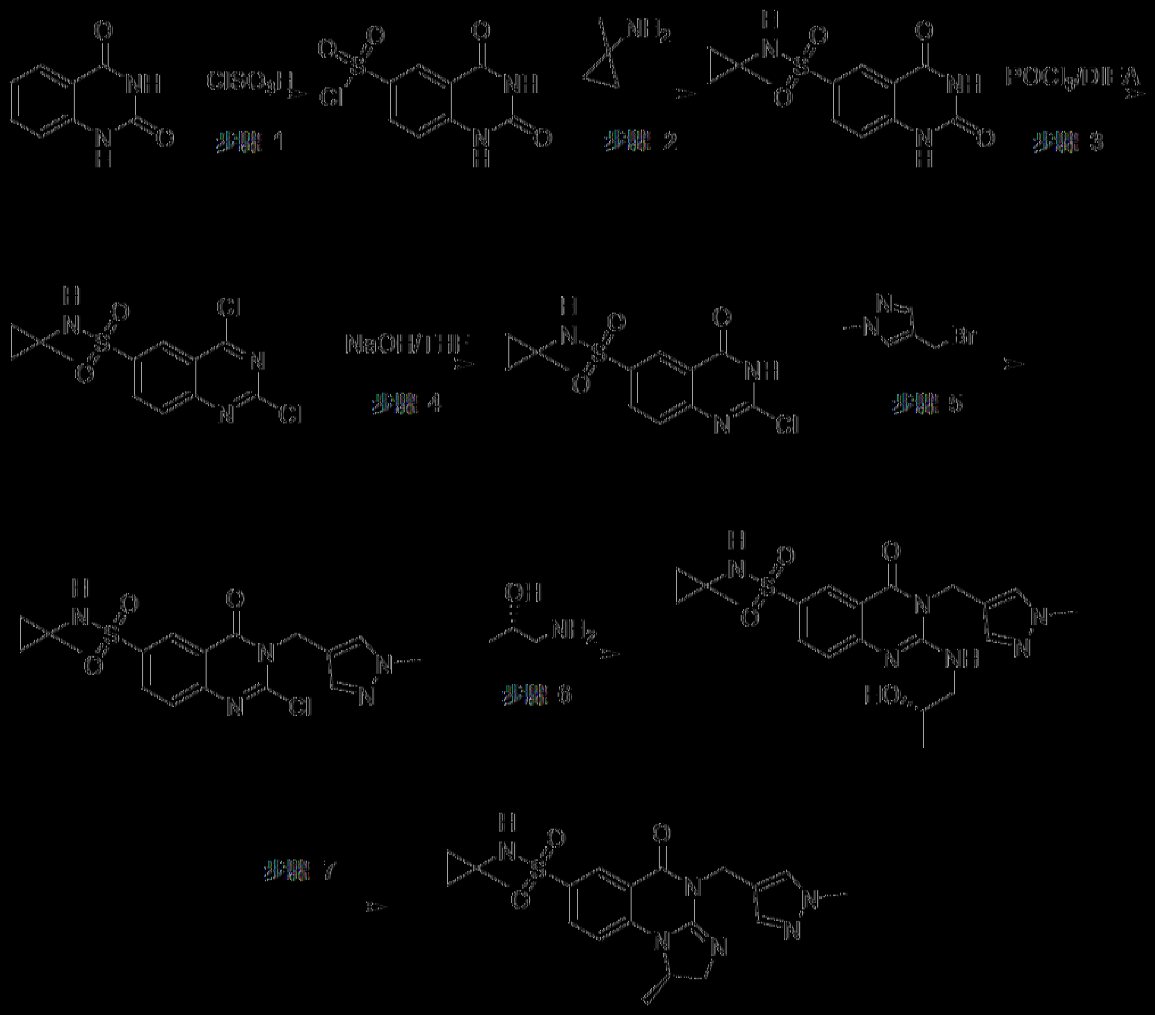
ACN	乙腈
℃	攝氏度
δ_H	自四甲基矽烷低場之化學位移，單位百萬分率
DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EA	乙酸乙酯
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	電噴霧電離
Et	乙基
g	克
h	小時
HPLC	高效液相層析法
Hz	赫茲
J	耦合常數(於NMR光譜法中)
LCMS	液相層析法質譜法
μ	微
m	多重(光譜)；米；毫

M	莫耳的
M^+	母體分子離子
Me	甲基
MsCl	甲磺醯氯
MHz	兆赫茲
min	分鐘
mol	莫耳；分子(如單位mol wt)
mL	毫升
MS	質譜法
nm	奈米
NMR	核磁共振
pH	氫之電勢；水性溶液之酸性或鹼性之量度
PE	石油醚
RT	室溫
s	單重(光譜)
t	三重(光譜)
SFC	超臨界流體層析法
T	溫度
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TPP	三苯基膦

代表性合成途徑1

實例46：(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙

其)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶咪啉-7-磺醯胺



步驟1

[0146] 將含於氯磺酸(50 mL)中之1,3-二氫吡唑啉-2,4-二酮(15.0 g，92.5 mmol)之溶液在60℃下攪拌4小時。允許將混合物冷卻至室溫及然後倒入水/冰中。藉由過濾收集沉澱之固體及用水(2 x 100 mL)洗滌。將所得固體在真空下乾燥，得到呈白色固體之2,4-二側氧基-1,3-二氫吡唑啉-6-磺醯氯(16.0 g，66%)。LCMS (ESI) m/z: 259 (M-H)。

步驟2

[0147] 在室溫下，向含於DCM (100 mL)中之1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(7.92 g，73.6 mmol)之溶液中添加TEA (37.2 g，368 mmol)，接著分部分添加2,4-二側氧基-1,3-二氫吡唑啉-6-磺醯氯(16.0 g，61.3

mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物過濾。藉由過濾收集沉澱之固體及用水(3 x 50 mL)洗滌。將所得固體在真空下乾燥，得到呈淺黃色固體之N-(1-甲基環丙基)-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(17.5 g，82%)。LCMS (ESI) m/z: 294 (M-H)。

步驟3

【0148】 在0℃下，向含於$POCl_3$ (50.0 mL)中之N-(1-甲基環丙基)-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(17 g，57.5 mmol)之經攪拌混合物中逐滴添加DIEA (18.6 g，1434 mmol)。將所得混合物在105℃下攪拌6小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將反應在0℃下用冷水(200 mL)稀釋。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液(3 x 200 mL)洗滌及經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE / EtOAc (1:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈淺黃色固體之2,4-二氯-N-(1-甲基環丙基)喹唑啉-6-磺醯胺(8.00 g，42%)。LCMS (ESI) m/z: 332 $[M+H]^+$。

步驟4

【0149】 向含於THF (60 mL)及水(60 mL)中之2,4-二氯-N-(1-甲基環丙基)喹唑啉-6-磺醯胺(8 g，24.0 mmol)之溶液中添加NaOH (4.58 g，114 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1小時。將混合物用HCl (aq)酸化至pH 3。藉由過濾收集沉澱之固體及用水(3 x 50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體之2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3H-喹唑啉-6-磺醯胺(6.5 g，86%)。LCMS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$。

步驟5

【0150】 將含於DMF (10 mL)及DME (10 mL)中之2-氯-N-(1-甲基

環丙基)-4-側氧基-3H-喹唑啉-6-磺醯胺(1.00 g，2.81)之溶液用K_2CO_3 (0.78 g，5.62 mmol)處理，接著添加LiBr (0.49 g，5.62 mmol)及4-(溴甲基)-1-甲基吡唑氫溴酸鹽(0.72 g，2.81 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌5小時。將反應在室溫下用水(50 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌及經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用DCM/MeOH (9:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈白色固體之2-氯-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(430 mg，37%)。LCMS (ESI) m/z: 408 $[M+H]^+$。

步驟6

【0151】 在室溫下，向含於DMSO (4 mL)中之2-氯-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(400 mg，0.98 mmol)之溶液中添加(S)-1-胺基丙-2-醇(105 mg，1.40 mmol)及Et_3N (298 mg，2.94 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌2小時。將反應在室溫下藉由水(20 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌及經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用DCM/MeOH (9:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈灰白色固體之(S)-2-((2-羥丙基)胺基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(300 mg，66%)。LCMS (ESI) m/z: 447 $[M+H]^+$。

步驟7

【0152】 向含於DCM (5 mL)中之(S)-2-((2-羥丙基)胺基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-磺

醯胺(100 mg，0.22 mmol)之溶液中添加Et_3N (67.7 mg，0.67 mmol)，接著添加CH_3SO_2Cl (51.9 mg，0.45 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。將反應在室溫下用水(10 mL)中止。將所得混合物用DCM (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由製備型HPLC [管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：25 mL/min；梯度：18% B至45% B於7分鐘內，45% B；波長：220 nm]純化，得到(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(35 mg，36%)。LCMS (ESI) m/z: 429.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.42 (s, 1H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (s ,1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 2H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.72 - 0.69 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H)。

【0153】 下表3中之化合物係使用類似於代表性合成途徑1中針對實例46所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表3

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
3	(R)-4-(環丙基甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	389.05
4	(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4-(吡啶-3-基甲基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	426.00
5	(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	429.05

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
6	(R)-4-((1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	415.05
7	4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	415.05
8	(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	444.05
9	(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	440.00
10	(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	439.95
11	(S)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	458.05
12	(R)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	458.05
13	(S)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	458.05
14	(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	458.00
15	(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	455.95
16	(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	456.00
17	(S)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	472.00
18	(R)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	472.00
19	(S)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	474.05
20	(R)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	474.00
21	(S)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	456.05
22	(R)-1-環丙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	456.05

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
23	(S)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	444.00
24	(R)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	444.05
25	(S)-1-環丙基-4-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	389.00
26	(R)-1-環丙基-4-乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	389.05
27	(S)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	373.05
28	(R)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	373.05
29	(S)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	460.05
30	(R)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	460.05
31	(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	446.00
32	(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	430.10
33	(S)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	439.05
34	(R)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	439.05
35	(R)-1-環丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	455.10
36	(S)-1-環丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	455.10
37	(S)-4-乙基-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	391.05
38	(R)-4-乙基-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	391.10
39	(S)-1-異丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	457.15

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
40	(R)-1-異丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	457.10
41	(S)-1,4-二乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	377.10
42	(R)-1,4-二乙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	377.10
43	1-乙炔基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	359.00
47	(R)-4-乙基-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	363.10
48	1-環丙基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	375.10
54	(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	405.05
55	(R)-1-甲基-4-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	497.00
56	(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	447.05
58	(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4-(丙-2-炔-1-基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	373.05
59	(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	453.00
60	(S)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	453.05
64	2,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.05
65	(S)-1-三氟甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	482.95
66	(R)-1-甲基-4-((1-氰基甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	454.05
67	(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	472.00

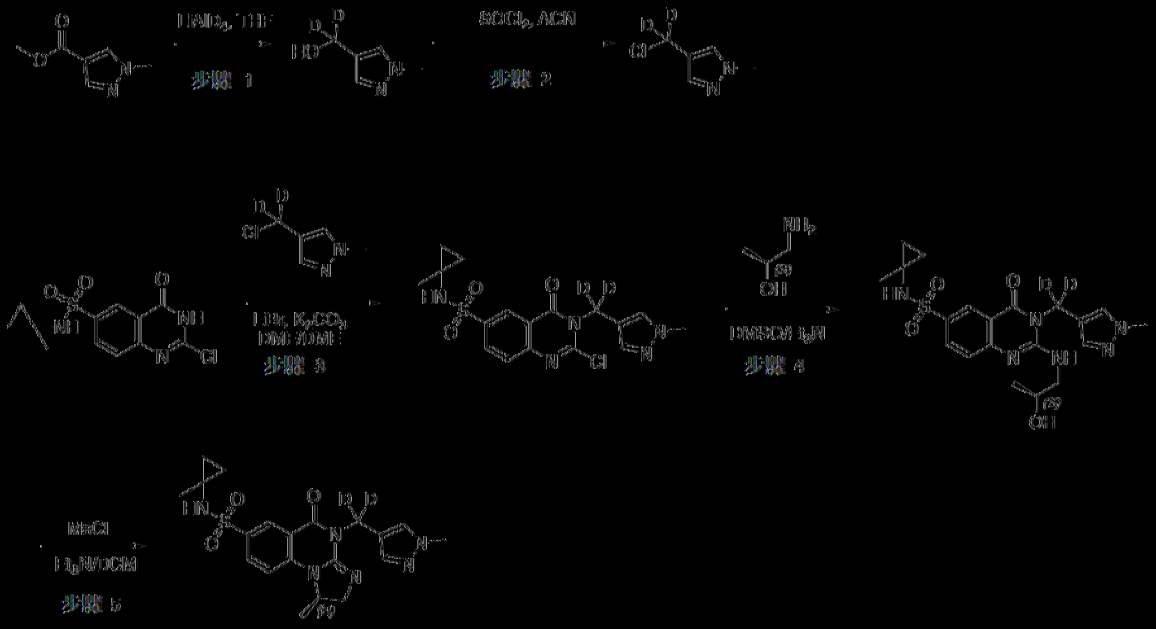
實例編號	名稱	$[M+H]^+$
68	(S)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-異丙基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	472.05
69	(R)-1-環丙基-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	470.00
70	(S)-1-環丙基-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	469.95
71	(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	454.00
72	(S)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	454.00
73	(R)-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	460.05
74	(R)-8-氟-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	447.00
75	(S)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-6-側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺醯胺	443.00
76	(R)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-6-側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺醯胺	443.00
77	(S)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	459.05
78	(R)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	459.00
79	(7aS,10aR)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-6,7a,8,9,10,10a-六氫-5H-環戊并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺	455.10
80	(R)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.20
81	(R)-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.05
82	(S)-4-(環丙基甲基)-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	486.05

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
83	(R)-1-(環丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	479.25
84	(S)-1-(環丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	479.25
90	(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	430.30
93	(7aR,10aS)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-5,6,7a,8,10,10a-六氫呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺	456.95
94	(R)-N-環丙基-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	446.05
95	(R)-1-((二甲胺基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	472.10
96	(S)-1-((二甲胺基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	472.05
97	(R)-1-(胺基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	444.00
99	(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-((甲胺基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	458.15
100	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺	441.25
101	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-1'H-螺[環丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺	455.15
102	3,3-二氟-4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-1'H-螺[環丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺	491.30
103	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4,4',5,5'-四氫-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺	471.25
104	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5'-側氧基-4',5'-二氫-2'H-螺[環丁烷-1,1'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺醯胺	455.25
105	4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-2H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-1,3'-氧雜環丁烷]-7-磺醯胺	457.10

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
106	(S)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	429.25
107	(R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	429.30
108	(1R,2S)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.30
109	(1R,2R)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.30
110	(S)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	457.30
111	(R)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	457.20
112	(R)-1-甲基-4-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	429.20
115	(R)-4-((1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.15
116	4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-2,3'-氧雜環丁烷]-7-磺醯胺	457.15
117	2-乙基-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	457.05
118	(R)-4-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	455.20
119	(R)-4-((6,7-二氫-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	471.15
120	(R)-4-((2,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	443.20
121	(R)-1-甲基-4-((4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	447.10
124	(R)-9-氯-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	463.05

實例編號	名稱	[M+H]+
127	2-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	473.15
129	(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	507.05, 509.05

實例61：(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



步驟1

[0154] 在0℃下，在氮氣氛圍下，向含於THF (20 mL)中之1-甲基吡唑-4-甲酸甲酯(1.0 g，7.1 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加$LiAlD_4$ (0.6 g，14.3 mmol)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌1小時。將反應在室溫下用$Na_2SO_4·10D_2O$ (1 g)中止。將所得混合物過濾，將濾餅用MeCN (3 x 10 mL)洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮，得到(1-甲基吡唑-4-基)-(2,2-D_2)甲醇(757 mg，93%)。LCMS (ESI) m/z: 115.0 $[M+H]^+$。

步驟2

[0155] 在室溫下，向含於MeCN (10 mL)中之(1-甲基吡唑-4-基)

($2H_2$)甲醇(600 mg，5.3 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加亞硫醯氯(2501.3 mg，21 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌20小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到4-[氯($2H_2$)甲基]-3,5-二甲基-1,2-噁唑(360 mg，52%)。LCMS (ESI) m/z: 133.0 $[M+H]^+$。

步驟3

【0156】在室溫下，向含於DME (4 mL)及DMF (1 mL)中之2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3H-喹唑啉-6-磺醯胺(150 mg，0.48 mmol)及4-[氯($2H_2$)甲基]-1-甲基吡唑(126.8 mg，0.96 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加K_2CO_3 (132 mg，0.96 mmol)及LiBr (83 mg，0.96 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。將反應在室溫下用水(40 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用EA/PE (50%至70%)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到2-氯-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基) ($2H_2$)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(138 mg，70%)。LCMS (ESI) m/z: 410.0 $[M+H]^+$。

步驟4

【0157】在室溫下，向含於DMSO (6 mL)中之2-氯-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基) ($2H_2$)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(138 mg，0.34 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加(S)-1-胺基-2-丙醇(30.3 mg，0.41 mmol)及TEA (102.2 mg，1 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。將反應在室溫下用水(40 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用MeOH/ CH_2Cl_2

(10%至20%)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基) ($2H_2$)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(122 mg，81%)。LCMS (ESI) m/z: 449.0 $[M+H]^+$。

步驟5

【0158】 在室溫下，向含於DCM (5 mL)中之2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(120 mg，0.27 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加MsCl (92 mg，0.81 mmol)及TEA (81.2 mg，0.81 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌2小時。將反應在室溫下用水(20 mL)中止。將所得混合物用CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：30% B至55% B於8分鐘內，55% B；波長：220 nm)純化，得到(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(30 mg，26%)。LCMS (ESI) m/z: 431.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H)。

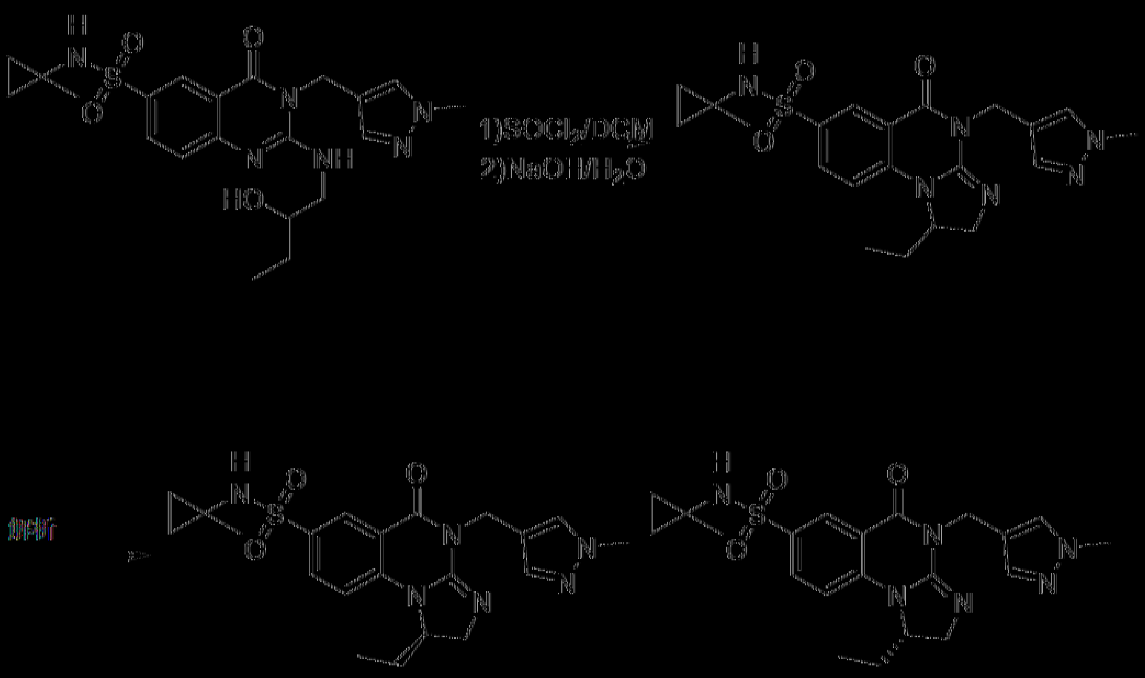
【0159】 下表4中之化合物使用類似於針對實例61所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表4

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
62	(R)-4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基-d2)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	446.00
63	(R)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基-d2)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	448.05
85	(7aS,10aR)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-6,7a,8,9,10,10a-六氫-5H-環戊并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺	457.00
86	(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	449.00
87	(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	484.95
89	(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	462.00
91	(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	431.00
98	(7aR,10aS)-6-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-5,6,7a,8,10,10a-六氫呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺醯胺	490.05
113	(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	480.20
122	(R)-4-(二氘代(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	457.30
128	(R)-9-氯-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	465.20

代表性合成途徑2

實例45：(R)-1-乙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



[0160] 向含於DCM (2 mL)中之2-{[2-羥乙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(130 mg，0.28 mmol)之混合物中添加$SOCl_2$ (167 mg，1.40 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。在0℃下，歷時10分鐘向以上混合物中逐滴添加含NaOH (226 mg，5.63 mmol)之水(1 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。將水層用DCM (3 x 15 mL)萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；流動相A：水(0.1% FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：7% B至21% B於11分鐘內，21% B；波長：254/220 nm)純化，得到22 mg外消旋(1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺。

[0161] 將外消旋體藉由對掌性HPLC [管柱：Lux 5 μm纖維素-4，2.12*25 cm，5 μm；流動相A：Hex (10 mM NH_3-MeOH)，流動相B：EtOH: ACN=5: 1；流率：20 mL/min；梯度：30% B於28分鐘內；波長：220/286 nm；RT1(min): 18.325；RT2 (min): 23.1]分離，得到(1R)-

1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(6.2 mg，32%)及(1S)-1-乙基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(10.7 mg，56%)。LCMS (ESI) m/z: 443.25 $[M+H]^+$。

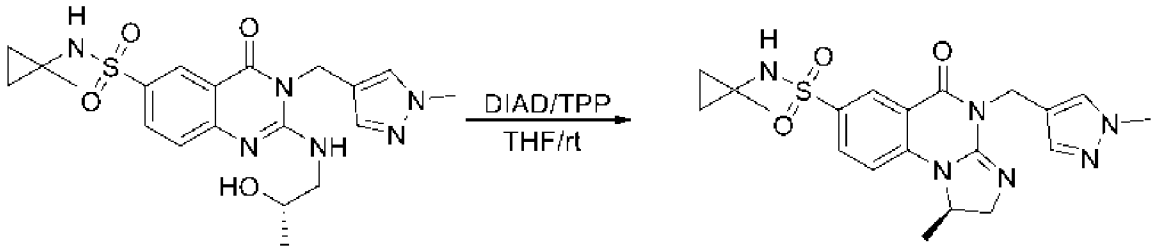
【0162】 下表5中之化合物使用類似於代表性合成途徑2中針對實例45所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表5

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
49	1-異丙基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	377.10
50	1-乙基-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	363.05

代表性合成途徑3

實例46：(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



【0163】 本文中亦提供例示替代閉環方法之實例46之替代途徑。向含於THF (2 mL)中之(S)-2-((2-羥丙基)胺基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(85 mg，0.19 mmol)之溶液中添加三苯基膦(96 mg，0.36 mmol)。將溶液冷卻至0℃及逐滴添加DIAD (73 mg，0.36 mmol)。將反應在室溫下攪拌16小時。將混合物在真空下濃縮。將殘留物藉由利用MeOH/DCM (0至15%)溶離的矽膠

管柱純化，得到粗產物，將其藉由HPLC進一步純化。

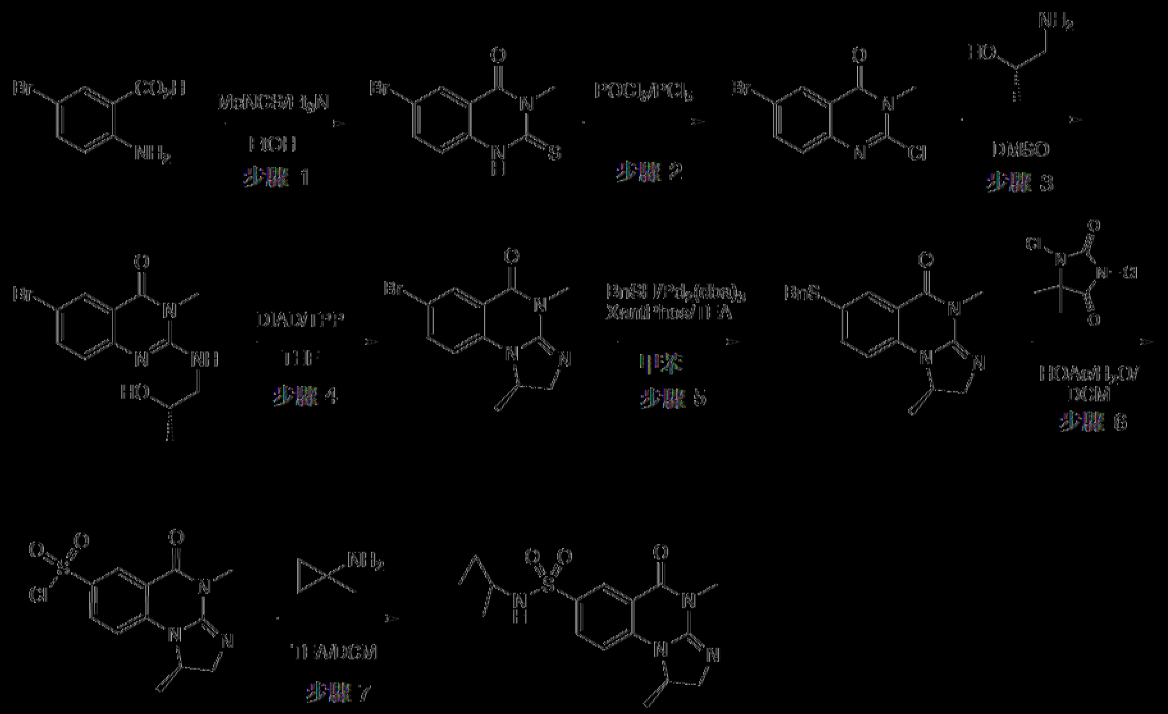
[0164] 下表6中之化合物使用類似於代表性合成途徑3中針對實例46所述彼等之程序使用適當起始物質製備。

表6

實例編號	名稱	[M+H]+
134	(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-9-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	499.05

代表性合成途徑4

實例52：(R)-1,4-二甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



步驟1

[0165] 向含於乙醇(200 mL)中之5-溴鄰胺苯甲酸(10 g，46.3 mmol)及異硫氰酸甲酯(4.1 g，55.5 mmol)之經攪拌溶液中添加Et_3N (4.7 g，46.3 mmol)。將反應在80℃下攪拌2小時。將反應倒入水(500 mL)中。將水層用EtOAc (2 x 200 mL)萃取，及將合併之有機層在減壓下濃

縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / MeOH (6:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈白色固體之6-溴-3-甲基-2-伸硫基-1H-喹唑啉-4-酮(5.6 g，45%)。

步驟2：

【0166】 在室溫下，向含於$POCl_3$ (50 mL)中之6-溴-3-甲基-2-伸硫基-1H-喹唑啉-4-酮(5.6 g，20.7 mmol)之混合物中添加PCl_5 (6.4 g，31.1 mmol)。將反應加熱至回流並攪拌2小時。將反應在減壓下濃縮。將固體用己烷(50 mL)沖洗及在真空下乾燥，得到呈棕色固體之6-溴-2-氯-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.6 g，46%)。

步驟3：

【0167】 向含於DMSO (50 mL)中之6-溴-2-氯-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.6 g，9.36 mmol)及(2S)-1-胺基丙-2-醇(0.84 g，11.2 mmol)之經攪拌溶液中添加Et_3N (2.8 g，28.1 mmol)。將溶液在100℃下攪拌2小時。將反應藉由水(100 mL)中止。將水層用EtOAc (2 x 100 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌及在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈棕色固體之6-溴-2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.2 g，74%)。

步驟4

【0168】 在0℃下，向含於THF (50 mL)中之6-溴-2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.2 g，7.07 mmol)及PPh_3 (2.8 g，10.6 mmol)之經攪拌溶液中逐滴添加DIAD (2.1 g，10.6 mmol)。將溶液在0℃下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE/EA (1:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈黃色固體之(1R)-7-溴-1,4-二甲

基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(1.0 g，48%)。

步驟5

【0169】向含於甲苯(20 mL)中之(1R)-7-溴-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(1 g，3.4 mmol)及苄硫醇(0.51 g，4.08 mmol)之經攪拌之混合物中添加TEA (1 g，10.2 mmol)、XantPhos (0.39 g，0.68 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.31 g，0.34 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。將反應在室溫下用水(120 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 120 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用DCM/EA (3:2)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈黃色固體之(1R)-7-(苄基硫基)-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(700 mg, 61%)。LCMS (ESI) m/z: 338.0 $[M+H]^+$。

步驟6

【0170】向含於DCM (10 mL)中之(1R)-7-(苄基硫基)-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(700 mg，2.07 mmol)之混合物中添加1,3-二氯-5,5-二甲基-2-亞甲基咪唑啶-4-酮(809 mg，4.15 mmol)、乙酸(0.15 mL)及H_2O (0.1 mL)。將混合物在室溫下攪拌3小時。將反應在室溫下用水(30 mL)中止。將所得混合物用CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE/EA (1:2)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈棕色固體之(1R)-1,4-二甲基-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯氯(210 mg，32%)。LCMS (ESI) m/z: 314.0 $[M+H]^+$。

步驟7

【0171】 在室溫下，向含於DCM (10 mL)中之1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(86.4 mg，0.80 mmol)之溶液中添加TEA (203 mg，2.0 mmol)。將混合物攪拌15分鐘及然後添加(1R)-1,4-二甲基-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯氯(210 mg，0.67 mmol)。將溶液在室溫下攪拌3小時。將反應在室溫下用水(30 mL)中止。將所得混合物用CH_2Cl_2 (3 x 40 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥及在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19*150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：25 mL/min；梯度：25% B至60% B於10分鐘內；波長：220 nm)純化，得到(1R)-1,4-二甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(26.0 mg，11%)。LCMS (ESI) m/z: 349.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.73 - 0.67 (m, 2H), 0.44 - 0.38 (m, 2H)。

【0172】 下表7中之化合物使用類似於代表性合成途徑4中針對實例52所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表7

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
51	(R)-4-苄基-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	425.15

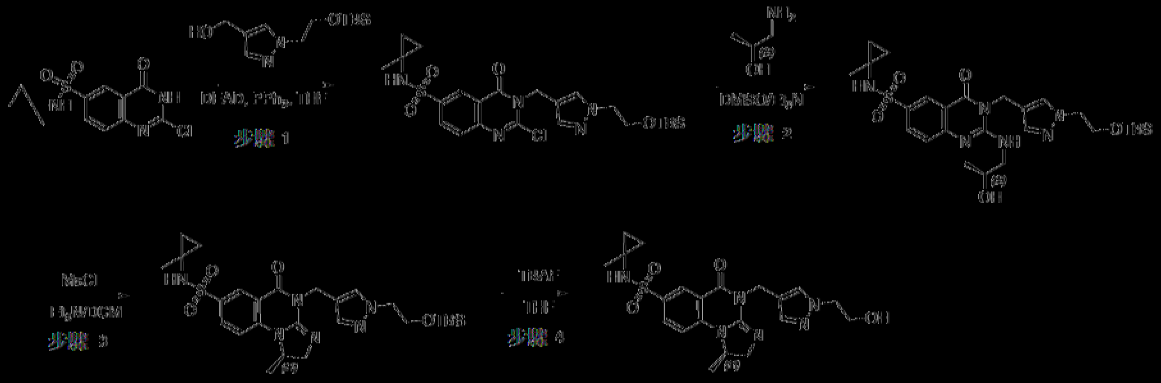
【0173】 下表8中之化合物使用類似於代表性合成途徑4中針對實例52 (步驟5至7)所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表8

實例編號	名稱	[M+H]+
92	(R) 4 (二氘代(1 甲基 1H 吡唑 4 基)甲基) 9 甲氧基 1 甲基 N (1 甲基環丙基) 5 側氧基 1,2,4,5 四氫咪唑并[1,2 a]喹唑啉 7 磺醯胺	461.30

代表性合成途徑5

實例1：(R) 4 ((1 (2 氘乙基) 1H 吡唑 4 基)甲基) 1 甲基 N (1 甲基環丙基) 5 側氧基 1,2,4,5 四氫咪唑并[1,2 a]喹唑啉 7 磺醯胺



步驟1

[0174] 在室溫下，向含於THF (10 mL)中之2 氯 N (1 甲基環丙基) 4 側氧基 3H 喹唑啉 6 磺醯胺(170 mg，0.54 mmol)及(1 {2 [(第三丁氧基羰基)氧基]乙基}吡唑 4 基)甲醇(166 mg，0.65 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加PPh_3 (213 mg，0.81 mmol)及DEAD (164 mg，0.81 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相急驟層析法利用下列條件純化：管柱，C18矽膠；流動相，含MeCN之水(0.1% FA)，60%至80%梯度於10分鐘內；檢測器，UV 254 nm，得到3 [(1 {2 [(第三丁氧基羰基)氧基]乙基}吡唑 4 基)甲基] 2 氯 N (1 甲基環丙基) 4 側氧基喹唑啉 6 磺醯胺(100 mg，33%)。LCMS (ESI) m/z: 552 $[M+H]^+$。

步驟2

【0175】 在室溫下，向含於DMSO (10 mL)中之3-[(1-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(100 mg，0.18 mmol)及(2S)-1-胺基丙-2-醇(16.3 mg，0.22 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加TEA (54.9 mg，0.54 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌2小時。將混合物藉由逆相急驟層析法利用下列條件純化：管柱，C18矽膠；流動相，含MeCN之水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，50%至70%梯度於10分鐘內；檢測器，UV 254 nm，得到3-[(1-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(50 mg，47%)。LCMS (ESI) m/z: 591 $[M+H]^+$。

步驟3

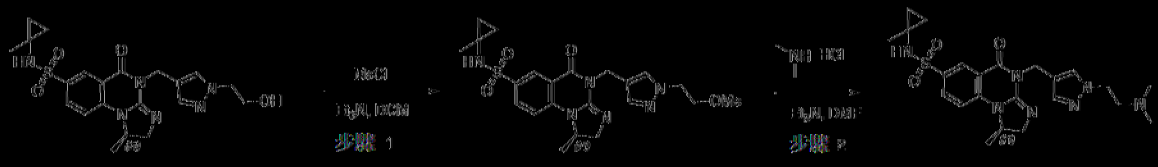
【0176】 在室溫下，向含於DCM (5 mL)中之3-[(1-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(50 mg，0.08 mmol)及MsCl (24 mg，0.21 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加TEA (21.4 mg，0.21 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相急驟層析法利用下列條件純化：管柱，C18矽膠；流動相，含MeCN之水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，40%至60%梯度於10分鐘內；檢測器，UV 254 nm，得到(1R)-4-[(1-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(30 mg，65%)。LCMS (ESI) m/z: 573 $[M+H]^+$。

步驟4

[0177] 在室溫下，向含於THF (5 mL)中之(1R)-4-[(1-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(30 mg，0.05 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加TBAF (13.7 mg，0.05 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：20% B至35% B於7分鐘內，35% B；波長：220 nm；RT1(min): 6.45)純化，得到(1R)-4-{[1-(2-羥乙基)吡唑-4-基]甲基}-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(12.3 mg，54%)。LCMS (ESI) m/z: 459.10 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd, J_1 = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.68 - 3.67 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.61 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.34 (m, 2H)。

代表性合成途徑6

實例53：(R)-4-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



步驟1

[0178] 在室溫下，向含於DCM (5 mL)中之(1R)-4-{[1-(2-羥乙基)

吡唑-4-基]甲基}-N-異丙基-1-甲基-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(40 mg，0.09 mmol)及MsCl (25.7 mg，0.22 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加TEA (27.2 mg，0.27 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌16小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用含MeOH之CH_2Cl_2 (10%至15%)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到甲磺酸2-(4-{[(1R)-1-甲基-7-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-4-基]甲基}吡唑-1-基)乙酯(10 mg，21%)。LCMS (ESI) m/z: 537 $[M+H]^+$。

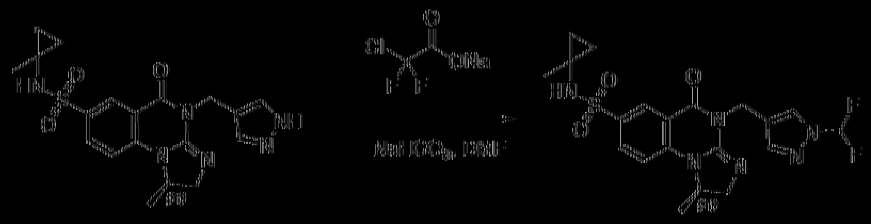
步驟2

【0179】 在室溫下，向含於DMF (2 mL)中之甲磺酸2-(4-{[(1R)-1-甲基-7-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-4-基]甲基}吡唑-1-基)乙酯(10 mg，0.02 mmol)及二甲胺鹽酸鹽(1.8 mg，0.023 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加K_2CO_3 (7.7 mg，0.057 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於7分鐘內，55% B；波長：220 nm；RT1(min): 6.23)純化，得到(1R)-4-({1-[2-(二甲胺基)乙基]吡唑-4-基}甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(3.9 mg，40%)。LCMS (ESI) m/z: 486.30 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.14 -

4.01 (m, 3H), 3.51 (dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.62 – 0.57 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H)。

代表性合成途徑7

實例57：(R)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



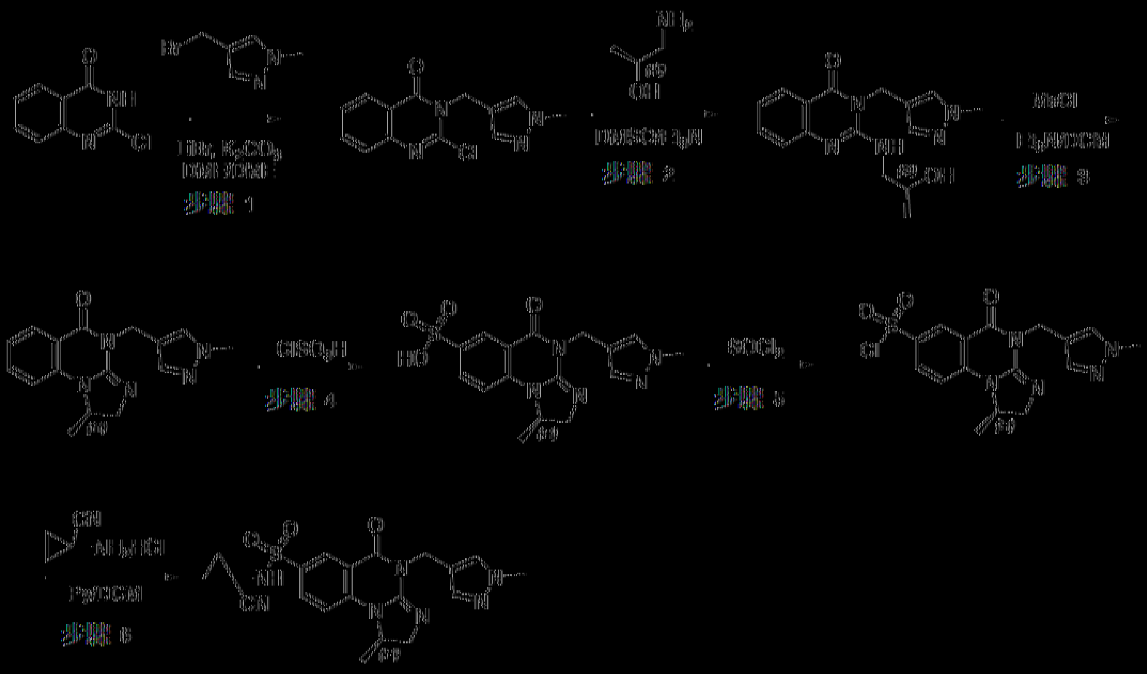
實例5

[0180] 在室溫下，在氮氣氛圍下，將合於DMF (5 mL)中之實例6 (20 mg，0.05 mmol)之溶液用$NaHCO_3$ (8 mg，0.1 mmol)處理5分鐘，接著在室溫下逐滴添加二氟甲基氯甲酸鈉(8 mg，0.05 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌16小時。將反應在室溫下藉由添加水(5 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由逆相急驟法利用下列條件(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*150 mm，5 μm；流動相A：水(0.1% FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：25% B至45% B於7分鐘內，45% B；波長：254/220 nm；RT1(min): 5.92)純化，得到(1R)-4-{[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]甲基}-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(2.3 mg，10%)。LCMS (ESI) m/z: 465.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 – 8.19 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 21.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (q,

J = 14.5 Hz, 2H), 4.73 (ddp, *J* = 8.9, 6.1, 3.1, 2.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.7, 9.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.61 (q, *J* = 4.0 Hz, 2H), 0.39 (dd, *J* = 5.0, 2.2 Hz, 2H)。

代表性合成途徑8

實例2：(R)-N-(1-氟基環丙基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



步驟1

[0181] 在室溫下，向含於DMF (1 mL)及DME (4 mL)中之2-氯-3H-喹唑啉-4-酮(1 g，5.53 mmol)及4-(溴甲基)-1-甲基吡唑(0.97 g，5.54 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加K_2CO_3 (1.53 g，11.1 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。將所得混合物用水(100 mL)稀釋。將水層用EtOAc (2 x 200 mL)萃取，將合併之有機相在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 275 [M+H]+。

步驟2

【0182】在室溫下，向含於DMSO中之2-氯-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-酮(1 g，3.64 mmol)及(2S)-1-胺基丙-2-醇(0.27 g，3.64 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加Et_3N (1.1 g, 10.9 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌1小時。將所得混合物用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$。

步驟3

【0183】在室溫下，向含於DCM中之2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-酮(500 mg，1.59 mmol)及MsCl (457 mg，3.99 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加TEA (484 mg，4.78 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌5小時。將所得混合物用水(20 mL)稀釋，在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(200 mg，42%)。LCMS (ESI) m/z: 296 $[M+H]^+$。

步驟4

【0184】將(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(200 mg，0.67 mmol)及氯磺酸(2 mL)之混合物在60℃下攪拌1小時。將反應在室溫下用水/冰中止。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟5

【0185】 將含於$SOCl_2$ (3 mL)中之(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酸(100 mg，0.26 mmol)及DMF (0.1 mL)之溶液在60℃下攪拌1小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 394 $[M+H]^+$。

步驟6

【0186】 在室溫下，向含於DCM (2 mL)中之(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯氯(50 mg，0.13 mmol)及1-胺基環丙烷-1-甲腈(12.5 mg，0.15 mmol)之經攪拌溶液中分部分添加吡啶(30 mg，0.38 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將所得混合物用水(10 mL)稀釋，及用DCM (2 x 10 mL)萃取。將合併之有機層用乙酸(2 x 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物(10 mg)藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：11% B至19% B於7分鐘內，19% B；波長：254/220 nm；RT1(min): 4.82)純化，得到(1R)-N-(1-氰基環丙基)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(1.7 mg，3%)。LCMS (ESI) m/z: 440.05 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 13.3, 9.4 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 5H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

【0187】 下表9中之化合物使用類似於代表性合成途徑8中針對實例

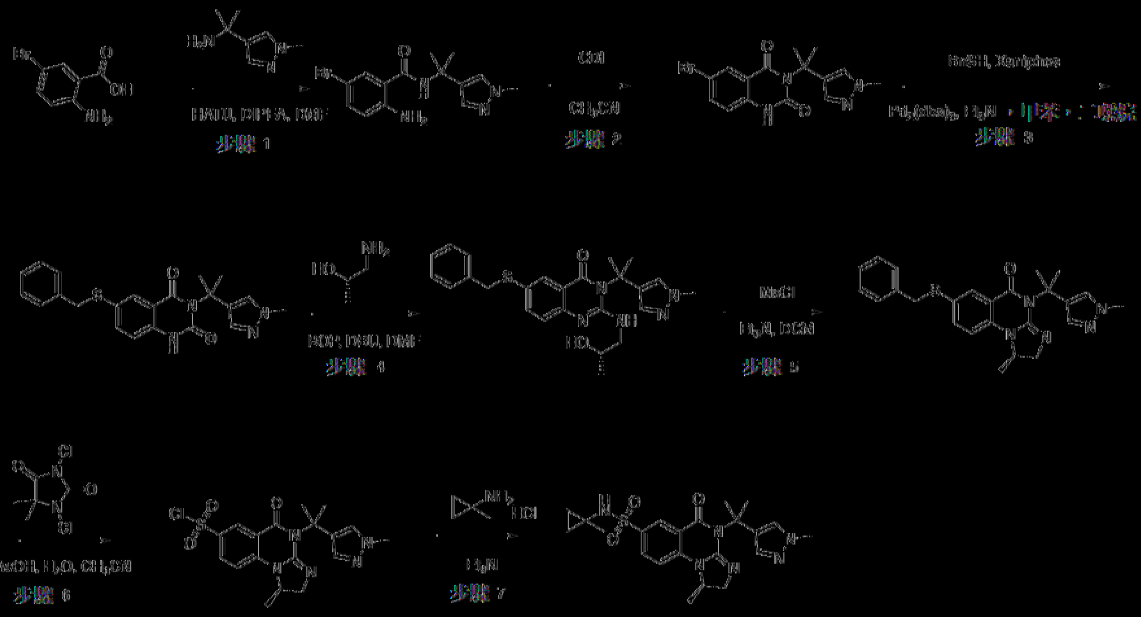
2所述後等之程序使用適宜起始物質製備。

表9

實例編號	名稱	[M+H]+
88	(7aS,10aR) N (1 氘代環丙基) 6 (二氘代(1 甲基 1H 吡唑 4 基)甲基) 5 側氧基 6,7a,8,9,10,10a 六氫 5H 環戊并[4,5]咪唑并[1,2 a]喹唑啉 3 磺醯胺	468.10

代表性合成途徑9

實例114：(R) 1 甲基 4 (1 (1 甲基 1H 吡唑 4 基)環丙基) N (1 甲基環丙基) 5 側氧基 1,2,4,5 四氫咪唑并[1,2 a]喹唑啉 7 磺醯胺



步驟1

[0188] 向含於DMF (40 mL)中之2 胺基 5 溴苯甲酸(1.5 g，7.17 mmol)之溶液中添加HATU (3 g，7.89 mmol)、DIPEA (1.7 mL，10 mmol)及1 (1 甲基 1H 吡唑 4 基)環丙 1 胺(984 mg，7.17 mmol)及在室溫下反應1.10小時。添加水及過濾形成之沉澱。將濾液用EtOAc萃取。將有機相濃縮及藉由矽膠相析法(0至18% MeOH/DCM)純化，獲得產物(2.3 g，96%)。

步驟2

【0189】 向含於CH_3CN (13.6 mL)中之2-胺基-5-溴-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基]苯甲醯胺(1 g，2.98 mmol)之混合物中添加CDI (869 mg，5.36 mmol)及DMAP (36.4 mg，0.3 mmol)。將反應在室溫下攪拌20分鐘及然後在55℃下攪拌5.45小時。於真空中蒸發溶劑，添加水及過濾形成之白色沉澱。將沉澱用1M HCl洗滌及然後用水洗滌，乾燥，獲得產物(681.2 mg，63%)。

步驟3

【0190】 向含於甲苯(9.6 mL)中之6-溴-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基]-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2,4-二酮(601 mg，1.66 mmol)之溶液中添加Et_3N (0.7 mL，5 mmol)、BnSH (0.2 mL，2 mmol)、二噁烷(0.4 mL)及將反應脫氣及用N_2回填。接下來添加Xantphos (193 mg，0.33 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (152 mg，0.16 mmol)，脫氣及用N_2回填，及在90℃下加熱1.45小時。將粗製反應混合物藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc/hex及然後100% MeOH/DCM)純化，獲得產物(599 mg，89%)。LCMS (ESI) m/z: 405 $[M+H]^+$。

步驟4

【0191】 向微波小瓶中添加6-(苄基硫基)-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基]-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2,4-二酮(300 mg，0.74 mmol)、DMF (0.3 mL)、BOP (590 mg，1.34 mmol)、DBU (0.2 mL，1.48 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加另外BOP (165 mg)、DBU (65 μl)及在室溫下反應1小時。另外添加BOP (211.4 mg)、DBU (0.1 mL)及將反應再攪拌1.20小時。向此反應混合物中添加(2S)-1-胺基丙-2-醇(0.5 mL，

6.5 mmol)及在室溫下反應10分鐘及然後於微波中在80℃下加熱1小時。向反應混合物中添加水及用EtOAc萃取。將粗製物藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc/hex然後0至100% MeOH/DCM)純化，獲得產物(239.1 mg，70%)。LCMS (ESI) m/z: 462 $[M+H]^+$。

步驟5

【0192】向含於DCM (10.7 mL)中之2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(239 mg，0.52 mmol)之混合物中添加Et_3N (0.2 mL，1.5 mmol)及MsCl (0.1 mL，1.29 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.10小時及然後在35℃下加熱2.20小時。添加水及用DCM及EtOAc萃取。將粗製物藉由矽膠層析法(0至37% MeOH/DCM)純化，獲得產物(95.1 mg，41 %)。LCMS (ESI) m/z: 444 $[M+H]^+$。

步驟6

【0193】向在0℃下之含於CH_3CN (0.4 mL)中之(1R)-7-(苄基硫基)-1-甲基-4-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)環丙基]-1H,2H,4H,5H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(45 mg，0.1 mmol)之溶液中添加1滴H_2O、1滴AcOH、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(22 mg，0.1 mmol)及在0℃下反應2.30小時。將反應混合物直接用於下個步驟。LCMS (ESI) m/z: 420 $[M+H]^+$。

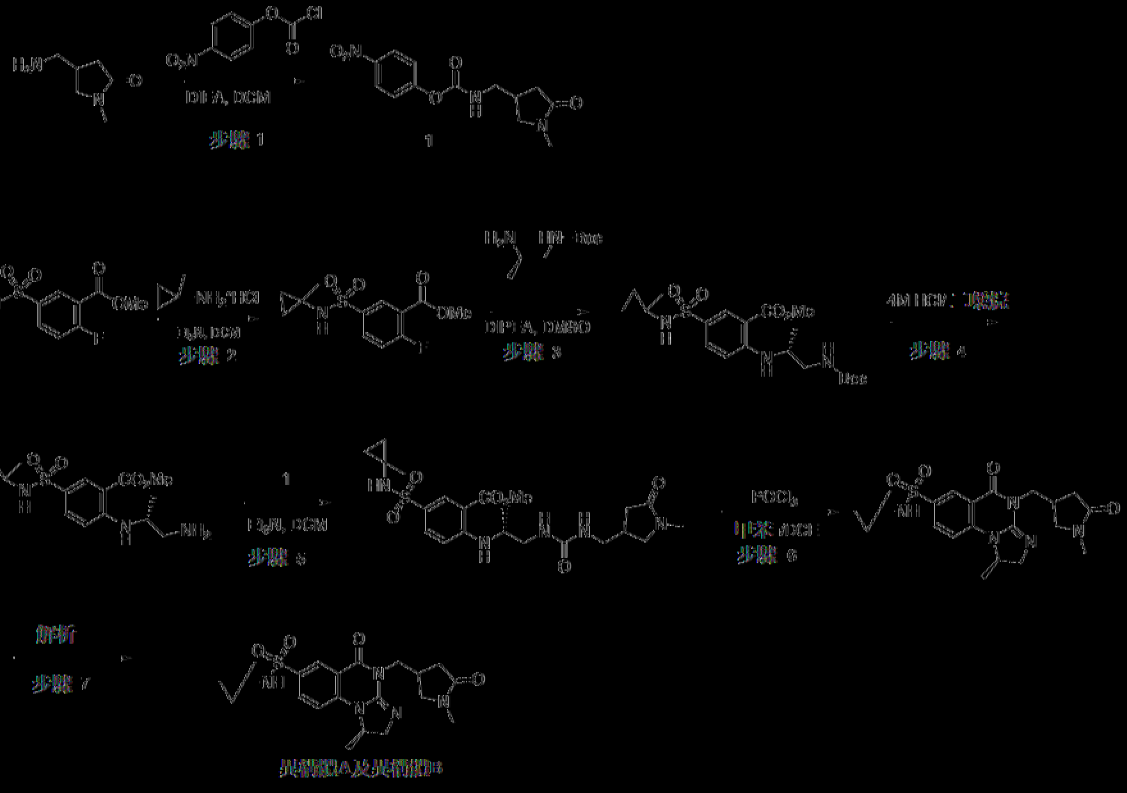
步驟7

【0194】將來自先前步驟之粗製反應混合物冷卻至0℃，添加1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(30 mg，0.28 mmol)及Et_3N (0.2 mL，1.43 mmol)。將反應在0℃下攪拌1小時。於真空中蒸發溶劑及將粗製反應混合物藉由製

備製HPLC純化，獲得產物(5.1 mg，13%)。LCMS (ESI) m/z: 455.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 4.76 – 4.74 (m, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.69-3.63 (m, 1H), 1.51 – 1.45 (m, 5H), 1.41 – 1.38 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.71 – 0.69 (m, 2H), 0.45 – 0.42 (m, 2H)。

代表性合成途徑10

實例123：(R)-1-甲基-4-((1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-羧醯胺



步驟1

[0195] 將含於DCM (10 mL)中之4-(胺基甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(100 mg，0.78 mmol)之溶液用氫甲酸4-硝基苯酯(173 mg，0.86 mmol)處理2分鐘，接著在60℃下分部分添加DIEA (111 mg，0.86

mmol)。將所得混合物在-20℃下攪拌30分鐘。將反應在室溫下藉由添加水(30 mL)中止。將所得混合物用CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得N-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]胺基甲酸4-硝基苯酯(212 mg，93%)。LCMS (ESI) m/z: 294.0 $[M+H]^+$。

步驟2

【0196】 在室溫下，向含於DCM (50 mL)中之5-(氯磺醯基)-2-氟苯甲酸甲酯(2.5 g，9.90 mmol)及1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(1.17 g，10.9 mmol)之經攪拌之混合物中逐滴添加Et_3N (3.00 g，29.7 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE / EA (5:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到2-氟-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(2.6 g，92%)。LCMS (ESI) m/z: 288.0 $[M+H]^+$。

步驟3

【0197】 在室溫下，向含於DMSO (50 mL)中之2-氟-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(2.63 g，9.14 mmol)及N-[(2R)-2-胺基丙基]胺基甲酸第三丁酯(1.75 g，10 mmol)之經攪拌之混合物中逐滴添加DIEA (3.54 g，27.4 mmol)。將所得混合物在60℃下攪拌過夜。將反應在室溫下藉由添加水(200 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 x 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得2-{[(2R)-1-[(第三丁氧羰基)胺基]丙-2-基]胺基}-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(3.5 g，87%)。LCMS (ESI) m/z: 442.0 $[M+H]^+$。

步驟4

【0198】 將含於THF (10 mL)中之2-{[(2R)-1-[(第三丁氧羰基)胺基]丙-2-基]胺基}-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(500 mg，1.13 mmol)及含HCl之1,4-二噁烷(1032 mg，11.32 mmol)之混合物在室溫下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2/MeOH (4:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到2-{[(2R)-1-胺基丙-2-基]胺基}-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(322 mg，83%)。LCMS (ESI) m/z: 342.0 $[M+H]^+$。

步驟5

【0199】 在室溫下，向含於DCM (10 mL)中之2-{[(2R)-1-胺基丙-2-基]胺基}-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(212 mg，0.62 mmol)及N-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]胺基甲酸4-硝基苯酯(218.5 mg，0.74 mmol)之經攪拌之混合物中逐滴添加Et_3N (138.2 mg，1.37 mmol)。將所得混合物在40℃下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / MeOH (12:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到2-{[(2R)-1-({[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]胺甲醯基}胺基)丙-2-基]胺基}-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(275 mg，89%)。LCMS (ESI) m/z: 496.0 $[M+H]^+$。

步驟6

【0200】 將含於甲苯(8 mL)及DCE (2 mL)中之2-{[(2R)-1-({[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]胺甲醯基}胺基)丙-2-基]胺基}-5-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯甲酸甲酯(200 mg，0.40 mmol)及$POCl_3$ (309.4 mg，2.02 mmol)之混合物在60℃下攪拌過夜。將反應混合物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱30*150 mm，5 μm；

流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：9% B至27% B於10分鐘內；波長：254 nm/220 nm；RT1(min): 12.4)純化，得到(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(60 mg，33%)。LCMS (ESI) m/z: 446.0 $[M+H]^+$。

步驟7

【0201】 將外消旋體(60 mg)藉由製備型CHIRAL-HPLC利用下列條件(管柱：CHIRALPAK IA，2*25 cm，5 μm；流動相A：MtBE(10 mM NH_3-MeOH)，流動相B：MeOH--HPLC；流率：20 mL/min；梯度：等度30；波長：220/286 nm；RT1(min): 6；RT2(min): 10；樣品溶劑：MeOH--HPLC；注射體積：0.5 mL)純化，得到異構體A (7.6 mg，13%)及異構體B (15.5 mg，26%)。LCMS (ESI) m/z: 446.25 $[M+H]^+$。

【0202】 異構體A：^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.33 (d, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.94 - 3.04 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.52 (dd, J = 16.9, 8.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 17.0, 6.4 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 3H), 0.68 - 0.74 (m, 2H), 0.41 - 0.46 (m, 2H)。

【0203】 異構體B：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 3H), 3.47 (dd, J = 13.7, 3.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 16.7, 8.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m,

1H), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 0.44 - 0.35 (m, 2H)。

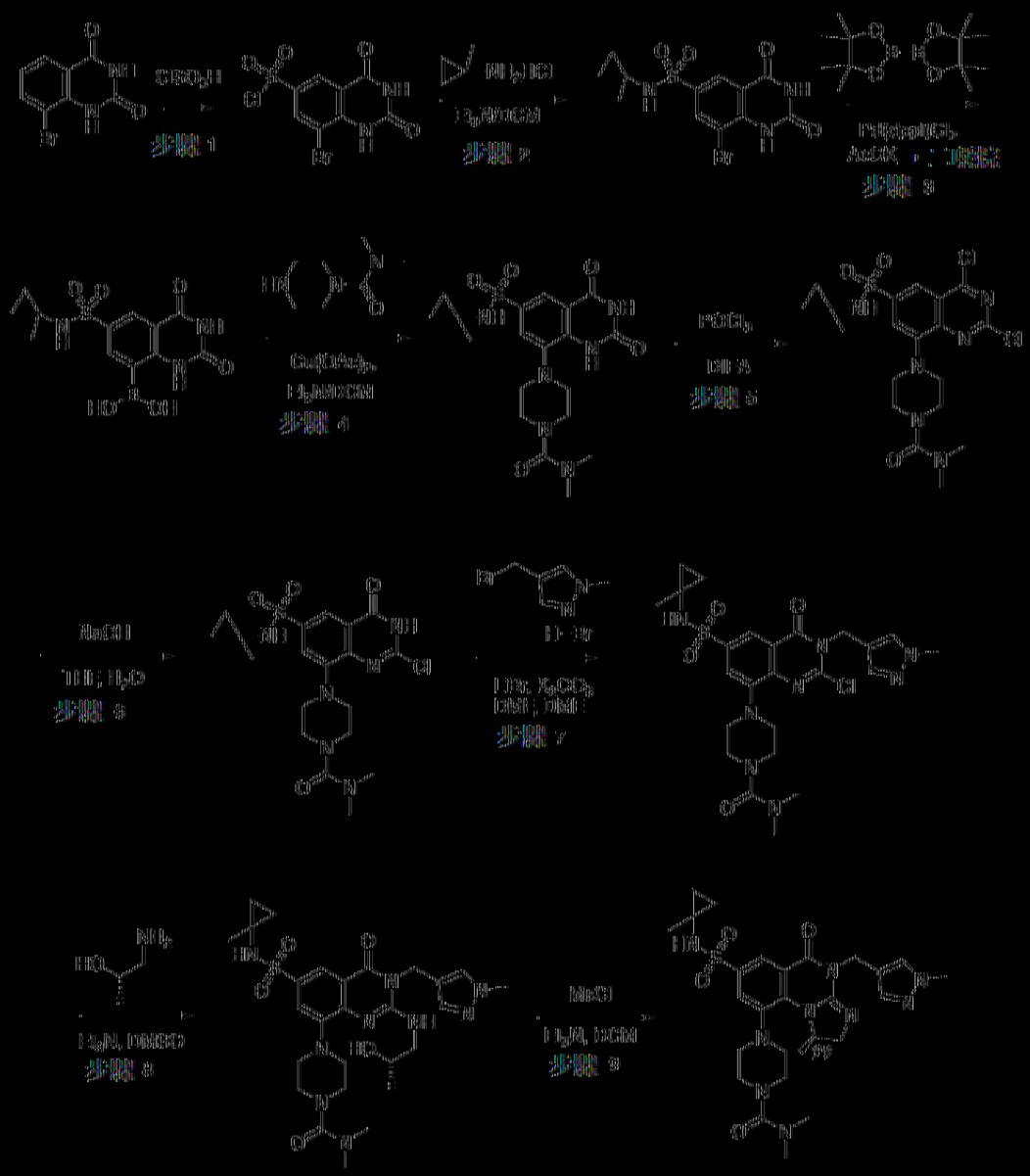
【0204】下表10中之化合物使用類似於代表性合成途徑10中針對實例123所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表10

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
125	(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺 (異構體A)	443.25
126	(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺 (異構體B)	443.25

代表性合成途徑11

實例130：(R)-N,N-二甲基-4-(1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-(N-(1-甲基環丙基)胺磺醯基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-9-基)哌啶-1-甲醯胺



步驟1

[0205] 將含於氯磺酸(200 mL)中之8-溴-1,3-二氫喹唑啉-2,4-二酮(20 g，82.9 mmol)之溶液在80℃下攪拌過夜。將反應在0℃下藉由添加冰(1000 g)中止。藉由過濾收集沉澱之固體及用水(3 x100 mL)洗滌。將所得固體在真空下乾燥，獲得呈白色固體之8-溴-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯氯(30 g)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 339, 341 $[M+H]^+$。

步驟2

【0206】 將含於DCM (500 mL)中之8-溴-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯氯(30 g，88.3 mmol)、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(11.4 g，106 mmol)及TEA (26.8 g，265 mmol)之溶液在室溫下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / EA (1:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到8-溴-N-(1-甲基環丙基)-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(25 g，76%)。LCMS (ESI) m/z: 374, 376 $[M+H]^+$。

步驟3

【0207】 將含於1,4-二噁烷(300 mL)中之8-溴-N-(1-甲基環丙基)-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(25 g，66.8 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(33.9 g，133.6 mmol)、AcOK (19.7 g，200.4 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (4.89 g，6.68 mmol)之溶液在90℃下在氮氣氛圍下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / PE (1:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-8-基硼酸(17 g，75%)。LCMS (ESI) m/z: 340 $[M+H]^+$。

步驟4

【0208】 將含於DCM (200 mL)中之6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-8-基硼酸(8 g，23.6 mmol)、N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(3.71 g，23.6 mmol)、乙酸銅(II) (4.28 g，23.6 mmol)及DIEA (9.15 g, 70.8 mmol)之溶液在室溫下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / MeOH (9:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈白色固體之N,N-二甲基-4-{6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-8-基}哌啉-1-甲醯胺，將其進一步藉由製備

型HPLC利用下列條件(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱30*150 mm，5 μm；流動相A：水(0.1% FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：26% B至40% B於10分鐘內；波長：254 nm/220 nm；RT1(min): 12.97)純化，得到N,N-二甲基-4-{6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-8-基}哌啡-1-甲醯胺(300 mg，3%)。LCMS (ESI) m/z: 451[M+H]$^+$。

步驟5

【0209】將含於$POCl_3$ (20 mL)中之N,N-二甲基-4-{6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-8-基}哌啡-1-甲醯胺(300 mg，0.67 mmol) and DIEA (172.1 mg，1.33 mmol)之混合物在105℃下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將反應在0℃下藉由添加水/冰(150 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。此得到4-{2,4-二氯-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌啡-1-甲醯胺(260 mg)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟6

【0210】將含於THF (10 mL)及H_2O (10 mL)中之4-{2,4-二氯-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌啡-1-甲醯胺(260 mg，0.53 mmol)及NaOH (42.7 mg，1.1 mmol)之混合物在0℃下攪拌30分鐘。將混合物用濃HCl酸化至pH 2。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得4-{2-氯-6-[(1-甲基環丙基)胺

磺醯基]-4-側氧基-3H-喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(110 mg，44%)。

步驟7

【0211】將含於DME (10 mL)及DMF (2.5 mL)中之4-{2-氯-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-4-側氧基-3H-喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(110 mg，0.23 mmol)、4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑氫溴酸鹽(60 mg，0.23 mmol)、K_2CO_3 (64.8 mg，0.47 mmol)及LiBr (40.7 mg，0.47 mmol)之混合物在室溫下攪拌過夜。將反應在室溫下藉由添加水(100 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 150 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(4 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得4-{2-氯-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(80 mg，61%)。LCMS (ESI) m/z: 564 $[M+H]^+$。

步驟8

【0212】將含於DMSO (5 mL)中之4-{2-氯-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(80 mg，0.14 mmol)、(2S)-1-胺基丙-2-醇(12.8 mg，0.17 mmol)及TEA (43.1 mg，0.43 mmol)之混合物在50℃下攪拌30分鐘。將反應在室溫下藉由添加水(100 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(5 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得4-(2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(50 mg，59%)。LCMS (ESI) m/z: 602

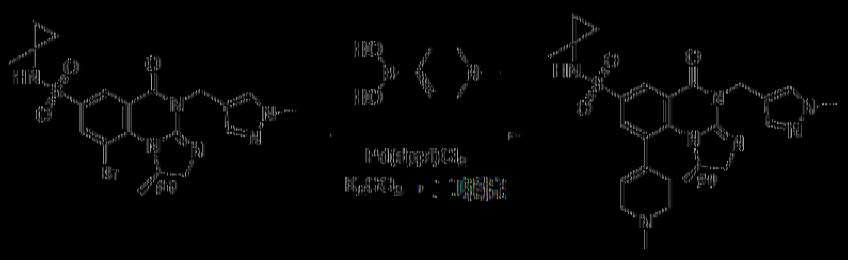
$[M+H]^+$。

步驟9

【0213】將含於DCM (5 mL)中之4-(2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-6-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-側氧基喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基哌啉-1-甲醯胺(50 mg，0.08 mmol)、MsCl (28.5 mg，0.25 mmol)及TEA (42 mg，0.41 mmol)之溶液在室溫下攪拌過夜。將反應在室溫下藉由添加水(5 mL)中止。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：Xselect CSH F-苯基OBD管柱30*250 mm，5 μm；流動相A：水(0.1% FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：2% B至19% B於10分鐘內；波長：254 nm/220 nm；RT1(min): 12.57)純化，得到N,N-二甲基-4-[(1R)-1-甲基-7-[(1-甲基環丙基)胺磺醯基]-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-9-基]哌啉-1-甲醯胺(10.1 mg，21%)。LCMS (ESI) m/z: 584.30 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 17.1, 12.9 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 6H), 0.61 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 0.38 (s, 2H)。

代表性合成途徑12

實例131：(R)-1-甲基-9-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



[0214] 在室溫下，向含於1,4-二噁烷(4 mL)及H_2O (0.4 mL)中之(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基環內基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-甲醯胺(50 mg，0.099 mmol)及1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基硼酸(20.8 mg，0.15 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加K_2CO_3 (40.9 mg，0.3 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (7.21 mg，0.010 mmol)。將所得混合物在80°C下在氮氣氛圍下攪拌2小時。將殘留物藉由製備型TLC (10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化及進一步藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱30*150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：15% B至35% B於10分鐘內；波長：254 nm/200 nm；RT1(min): 10.78)純化，得到(1R)-1-甲基-9-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-N-(1-甲基環內基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-甲醯胺(2 mg，4%)。LCMS (ESI) m/z: 524.35 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.95 (q, J = 14.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.07 – 0.96 (m, 6H), 0.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.38 (d, J = 2.1 Hz,

2H)。

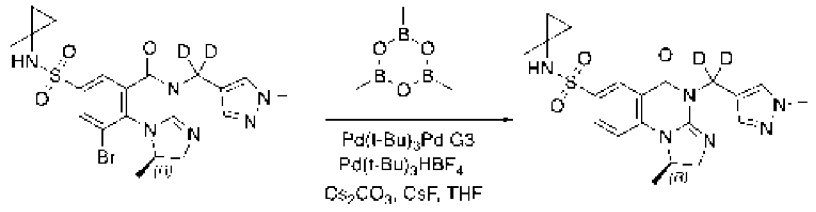
【0215】 下表11中之化合物使用類似於代表性合成途徑12中針對實例131所述彼等之程序使用適宜起始物質製備。

表11

實例編號	名稱	$[M+H]^+$
133	(R)-9-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	511.05
135	(R)-9-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	524.15
136	(R)-9-(4-氟苯基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺	523.05

代表性合成途徑13

實例132：(R)-1,9-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

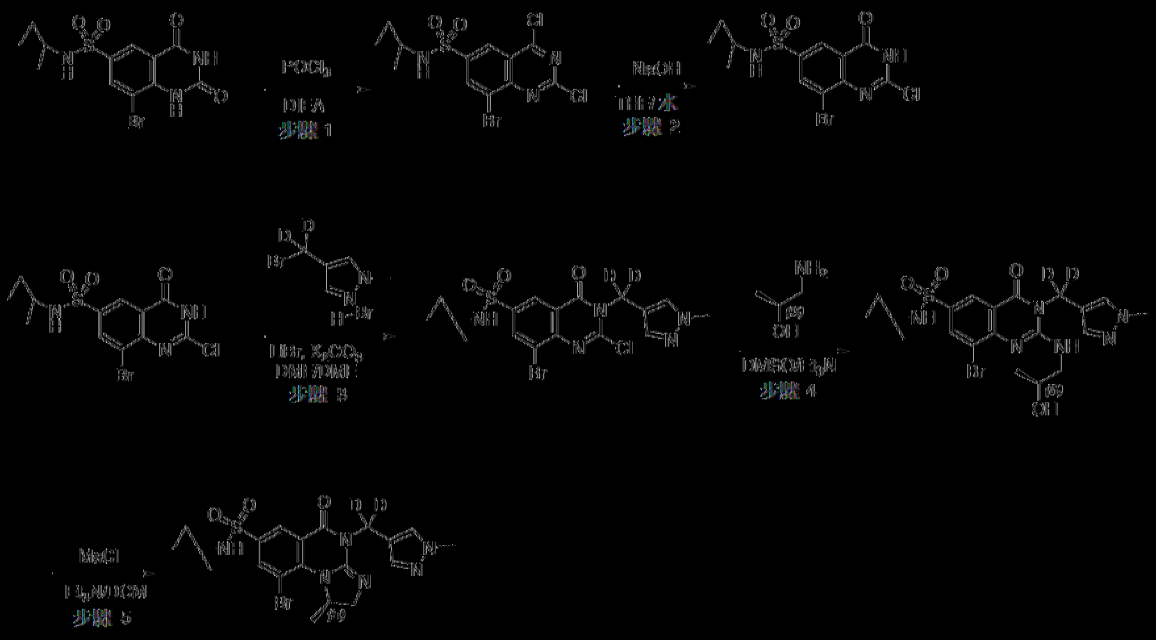


【0216】 將含於THF (2 mL)中之(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(50 mg，0.098 mmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己

烷(14.8 mg，0.12 mmol)、P(t-Bu)$_3$ Pd G 3 (5.61 mg，0.01 mmol)、P(t-Bu)$_3$.HBF$_4$ (3.1 mg，0.010 mmol)、Cs_2CO_3 (64 mg，0.2 mmol)及CsF (29.8 mg, 0.2 mmol)之溶液在80℃下攪拌過夜。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，然後用EtOAc (200 mL)萃取。將合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150 mm，5 μm；流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：等度11% B至31% B於10分鐘內；波長：254 nm/220 nm；RT1(min): 12.48)純化，得到(1R)-1,9-二甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(1.4 mg，3%)。LCMS (ESI) m/z: 445.05 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H)。

代表性合成途徑14

實例137：(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺



步驟1

[0217] 將含於$POCl_3$ (100 mL)中之8-溴-N-(1-甲基環內基)-2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(5 g，13.4 mmol)及DIEA (3.45 g，26.7 mmol)之混合物在105°C下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將反應在室溫下藉由添加水/冰(150 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。此得到8-溴-2,4-二氯-N-(1-甲基環內基)喹唑啉-6-磺醯胺(5 g)，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。

步驟2

[0218] 在0°C下，向含於THF (20 mL)及H_2O (20 mL)中之8-溴-2,4-二氯-N-(1-甲基環內基)喹唑啉-6-磺醯胺(2 g，4.86 mmol)之經攪拌之混合物中逐滴添加NaOH (0.39 g，9.7 mmol)。將所得混合物在0°C下攪拌30分鐘。將混合物用濃HCl酸化至pH 6。將反應在0°C下藉由添加水(200 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 250 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減

壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE / EA (45%至55%)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到8-溴-2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3H-喹唑啉-6-磺醯胺(500 mg)。LCMS (ESI) m/z: 392, 394 $[M+H]^+$。

步驟3

【0219】將含於DME (10 mL)及DMF (2.5 mL)中之8-溴-2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3H-喹唑啉-6-磺醯胺(300 mg，0.76 mmol)、4-[溴(2H2)甲基]-1-甲基吡唑(270.5 mg，1.53 mmol)、LiBr (132.7 mg，1.53 mmol)及K_2CO_3 (316.8 mg，2.29 mmol)之溶液在室溫下攪拌過夜。將所得混合物用水(100 mL)稀釋，然後用EtOAc (300 mL)萃取。將合併之有機層用水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得8-溴-2-氯-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(300 mg)。LCMS (ESI) m/z: 488, 490 $[M+H]^+$。

步驟4

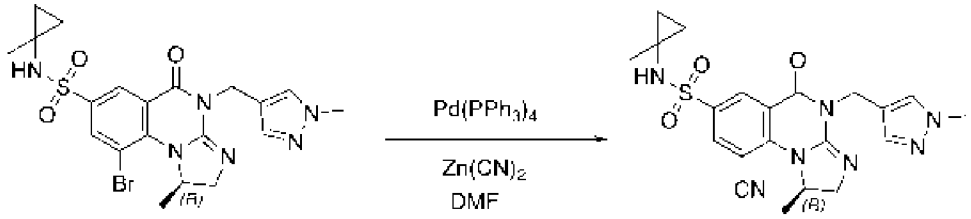
【0220】將含於DMSO (20 mL)中之8-溴-2-氯-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(300 mg，0.61 mmol)、(2S)-1-胺基丙-2-醇(55.3 mg，0.74 mmol)及Et_3N (186.3 mg，1.84 mmol)之溶液在50℃下攪拌30分鐘。將所得混合物用水(100 mL)稀釋，然後用EtOAc (300 mL)萃取。將合併之有機層用水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到8-溴-2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(250 mg)。LCMS (ESI) m/z: 527, 529 $[M+H]^+$。

步驟5

【0221】 將含於DCM (20 mL)中之8-溴-2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}-N-(1-甲基環丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-側氧基喹唑啉-6-磺醯胺(300 mg，0.57 mmol)、MsCl (130.3 mg，1.14 mmol)及Et_3N (172.7 mg，1.71 mmol)之溶液在室溫下攪拌過夜。將所得混合物用水(100 mL)稀釋，然後用EtOAc (300 mL)萃取。將合併之有機層用水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(150 mg，52%)。LCMS (ESI) m/z: 509.05, 511.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.64 - 0.59 (m, 2H), 0.44 - 0.39 (m, 2H)。

代表性合成途徑15

實例138：(R)-9-氰基-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基環丙基)-5-側氧基-1,2,4,5-四氫咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺

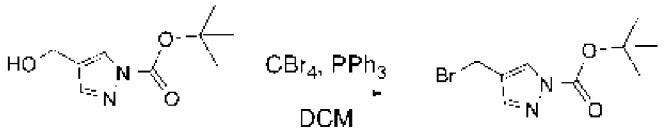


【0222】 在室溫下，向含於DMF (2 mL)中之(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(50 mg，0.1 mmol)及$Zn(CN)_2$ (13.9 mg。0.12 mmol)

之經攪拌之混合物中分部分添加$Pd(PPh_3)_4$ (11.4 mg，0.01 mmol)。將所得混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌12小時。將反應在室溫下用水中止。將所得混合物用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC利用下列條件(管柱：XBridge Prep苯基OBD管柱19*250 mm，5 μm；流動相A：水(0.1% FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：23% B至40 % B於10分鐘內；波長：254 nm/220 nm；RT1(min): 10.54)純化，得到(1R)-9-氰基-1-甲基-N-(1-甲基環丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-側氧基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺醯胺(0.7 mg，1.5%)。LCMS (ESI) m/z: 454.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 2.4 Hz 1H), 8.22 (s, J = 2.4 Hz 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.66 - 0.57 (m, 2H), 0.47-0.38 (m, 2H)。

合成中間體

中間體1——4-(溴甲基)吡唑-1-甲酸第三丁酯

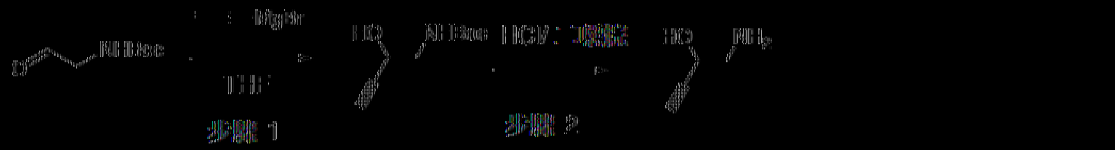


【0223】 在室溫下，向含於DCM (100 mL)中之4-(羥甲基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(2.00 g，10.1 mmol)及CBr_4 (6.7 g，20.2 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加PPh_3 (5.3 g，20.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用含EtOAc之PE (40%至45%)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈淺黃色液體之4-(溴

甲基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(0.80 g)。

[0224] 中間體1係用於合成實例6。

中間體2 – 1-胺基-3-炔-2-醇鹽酸鹽



步驟1

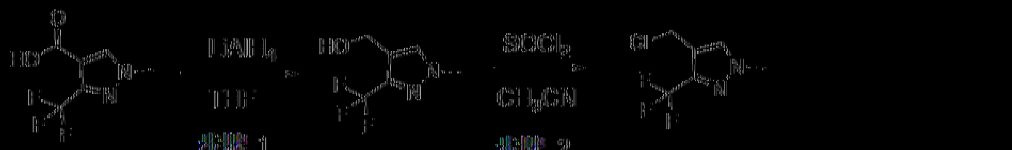
[0225] 在-78℃下，在N_2氛圍下，向含於THF (50 mL)中之(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(5 g，31.4 mmol)之溶液中逐滴添加溴(乙炔基)鎂(0.5M含於THF中，157 mL，78.5 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌20分鐘。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。將反應用飽和NH4Cl水溶液(20 mL)中止，及然後將混合物用EtOAc (500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮，獲得呈淺黃色油之N-(2-羥基-3-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯(4.5 g，77%)。LCMS (ESI) m/z: 186 $[M+H]^+$。

步驟2

[0226] 將N-(2-羥基-3-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯(4.5 g，24.3 mmol)、含HCl之1,4-二噁烷(40 ml)之混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮，獲得呈淺黃色固體之1-胺基-3-炔-2-醇鹽酸鹽(3 g)。LCMS (ESI) m/z: 86 $[M+H]^+$。

[0227] 中間體2係用於合成實例9、10、15、16、27、28、33、34、43、71、72。實例59、60使用類似於中間體2之適宜起始物質合成。

中間體3 – 4-(氯甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑



步驟1

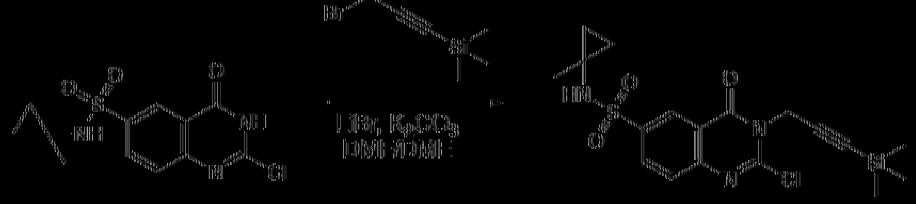
[0228] 在室溫下，向含於THF (20 mL)中之1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸(2 g，10.3 mmol)之溶液中分部分添加$LiAlH_4$ (0.78 g，20.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將反應在室溫下用$Na_2SO_4·10H_2O$中止。將所得混合物過濾，將濾餅用THF (3 x 10 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用含MeOH之CH_2Cl_2 (0%至10%)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈黃色液體之[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲醇(300 mg)。LCMS (ESI) m/z: 181 $[M+H]^+$。

步驟2

[0229] 在室溫下，向含於乙腈(10 mL)中之[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲醇(300 mg，1.67 mmol)之溶液中分部分添加亞硫醯氯(396 mg，3.33 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。將所得混合物在減壓下濃縮，得到4-(氯甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(200 mg)，將其直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 199 $[M+H]^+$。

[0230] 中間體3係用於合成實例55。

中間體4 — 2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3-(3-(三甲基矽基)丙-2-炔-1-基)-3,4-二氫吡啶-6-磺醯胺

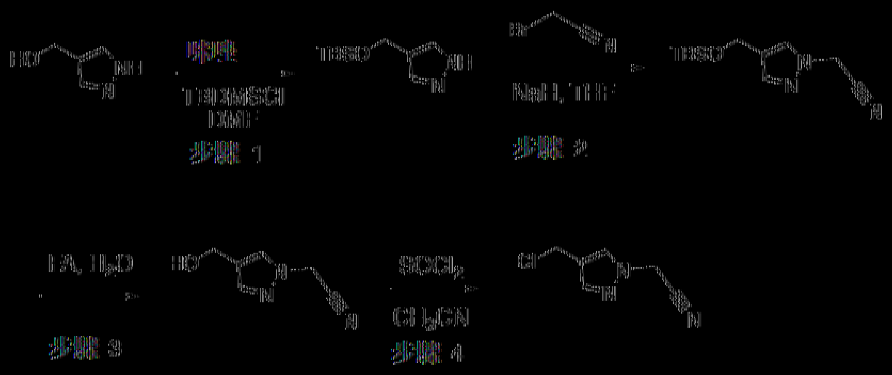


[0231] 在室溫下，向含於DMF (8 mL)中之2-氯-N-(1-甲基環丙

基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(0.3 g，0.96 mmol)及K_2CO_3 (264 mg，1.91 mmol)之經攪拌之混合物中逐滴添加LiBr (166 mg，1.91 mmol)及(3-溴丙-1-炔-1-基)-三甲基矽烷(219 mg，1.15 mmol)。將混合物在50℃下攪拌2小時。將所得混合物用PE (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE / EA (5:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，得到呈白色固體之2-氯-N-(1-甲基環丙基)-4-側氧基-3-(3-(三甲基矽基)丙-2-炔-1-基)-3,4-二氫喹唑啉-6-磺醯胺(0.12 g，29%)。LCMS (ESI) m/z: 424 [M+H]+。

[0232] 實例58使用中間體4及針對實例46之代表性合成途徑1，步驟6至7合成。

中間體5 — 2-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈



步驟1

[0233] 在0℃下，在氮氣氛圍下，向含於DMF (20 mL)中之1H-吡唑-4-基甲醇(1.2 g，12.2 mmol)及TBDMSCl (2.8 g，18.3 mmol)之經攪拌之混合物中分部分添加咪唑(1.7 g，24.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應在室溫下藉由添加水(50 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 10 mL)洗滌，經無

水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE/EA (5:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，在減壓下濃縮，得到呈無色油之4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑(1.2 g，46%)。

步驟2

【0234】 在0℃下，在氮氣氛圍下，將含於THF (10 mL)中之4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑(1.2 g，5.6 mmol)之溶液用NaH (0.16 g, 6.8 mmol)處理30分鐘，接著在室溫下逐滴添加2-溴乙腈(1 g，8.5 mmol)。將混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌過夜。將所得混合物用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 x 5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由利用PE/EA (5:1)溶離的矽膠管柱層析法純化，在減壓下濃縮，得到呈無色油之2-(4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(850 mg，60%)。

步驟3

【0235】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於水(10 mL)中之2-(4-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(310 mg，1.23 mmol)及甲酸(1.5 mL)之混合物攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘留物溶解於EtOAc (5 mL)中。將所得混合物在減壓下濃縮，獲得呈白色固體之2-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(210 mg，17%)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

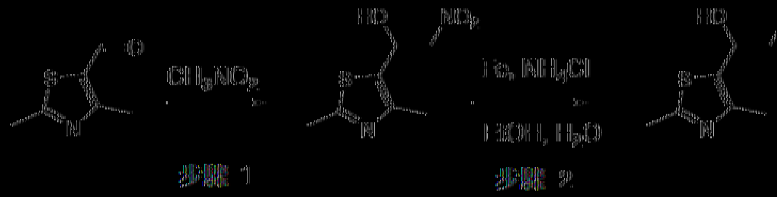
步驟4

【0236】 在室溫下，在氮氣氛圍下，將含於MeCN (2 mL)中之2-(4-(羥甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(90 mg，0.66 mmol)及亞硫醯氯(156 mg，

1.31 mmol)之混合物攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮，獲得呈白色固體之2-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(40 mg，39%)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

[0237] 中間體5係用於合成實例66。

中間體6：2-胺基-1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙醇



步驟1

[0238] 在室溫下，將含於硝基甲烷(20 mL)中之2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醛(1 g，7.1 mmol)之混合物攪拌12小時。將反應在室溫下藉由添加水/冰(50 mL)中止。將所得混合物用EtOAc (3 x 80 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 x 80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。於過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相急驟層析法利用下列條件純化：管柱，C18矽膠；流動相，含MeCN之水(0.1% FA)，10%至50%梯度於10分鐘內；檢測器，UV 254 nm。獲得呈橙色固體之1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-硝基乙醇(1.0 g，70%)。LCMS (ESI) m/z: 203.0 $[M+H]^+$。

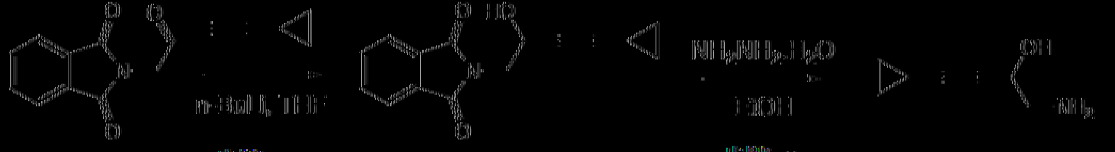
步驟2

[0239] 將含於CH_3CH_2OH (5.0 mL)、H_2O (0.5 mL)中之1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-硝基乙醇(250 mg，1.2 mmol)、NH_4Cl (331 mg，6.2 mmol)及Fe (69 mg，1.2 mmol)之混合物在80℃下攪拌2小時。將反應在室溫下藉由添加水/冰(20 mL)中止。將所得混合物過濾，將濾餅用MeCN (3 x 50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由逆相急驟層析法利用下列條件純化：管柱，C18矽膠；流動相，含MeCN之水

(0.1% FA)，10%至50%梯度於10分鐘內；檢測器，UV 254 nm，獲得呈白色固體之2-胺基-1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙醇(150 mg，70%)。LCMS (ESI) m/z: 173.0 [M+H]+。

[0240] 中間體6係用於合成實例82。

中間體7：1-胺基-4-環丙基丁-3-炔-2-醇



步驟1

[0241] 在-78℃下，向含於無水THF (20 mL)中之乙炔基環丙烷(1 g，15 mmol)之經攪拌溶液中添加n-BuLi (1.1 g，16.6 mmol)持續30分鐘。在-78℃下，歷時15分鐘向以上混合物中逐滴添加苯二甲醯亞胺基乙醛(3.15 g，16.6 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。於反應完成後，將反應混合物藉由添加飽和NH4Cl溶液(20 mL)中止。將水層用乙酸乙酯(300 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮，得到粗產物，將其進一步藉由矽膠管柱層析法使用含10至30%乙酸乙酯之PE梯度純化，得到所需化合物2-(4-環丙基-2-羥基丁-3-炔-1-基)異吲哚-1,3-二酮(0.8 g)。LCMS (ESI) m/z: 256 [M+H]+。

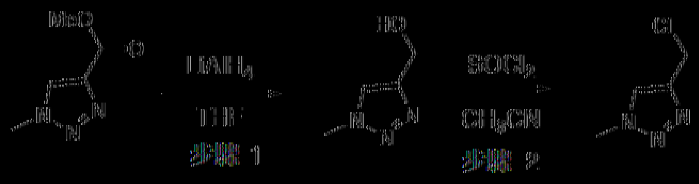
步驟2

[0242] 在室溫下，向含於無水EtOH (25 mL)中之2-(4-環丙基-2-羥基丁-3-炔-1-基)異吲哚-1,3-二酮(800 mg，3.1 mmol)之經攪拌溶液中添加肼水合物(307 mg，6.3 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌2小時。於反應完成後，將反應混合物藉由添加水(10 mL)中止。將水層用乙酸乙

酯(200 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮，得到粗產物，將其進一步藉由管柱層析法使用含10至30% MeOH之DCM梯度純化，得到所需化合物1-胺基-4-環丙基丁-3-炔-2-醇(200 mg)。LCMS (ESI) m/z: 126 [M+H]+。

[0243] 中間體7係用於合成實例83及84。

中間體8 — 4-(氯甲基)-1-甲基-1,2,3-三唑



步驟1

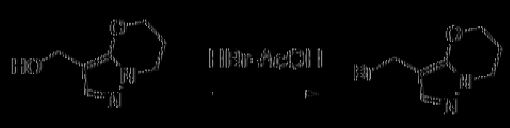
[0244] 將含於THF (4 mL)中之1-甲基-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(400 mg，2.8 mmol)及$LiAlH_4$ (215 mg，5.7 mmol)之溶液在室溫下攪拌1小時。將反應在室溫下用飽和硫酸鈉中止。將所得混合物過濾，將濾餅用THF (2 x 20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 114 [M+H]+。

步驟2

[0245] 將含於$SOCl_2$ (2 mL)中之(1-甲基-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(30 mg，0.26 mmol)之溶液在70℃下攪拌1小時。將所得混合物在減壓下濃縮及直接用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 132 [M+H]+。

[0246] 中間體8係用於合成實例90。

中間體9 — 3-(溴甲基)-5H,6H,7H-吡喃并[3,2-b][1,3]噻嗪



【0247】 將含於含HBr之AcOH (10 mL)中之5H,6H,7H-吡唑并[3,2-b][1,3]噁嗪-3-基甲醇(800 mg，5.2 mmol)之溶液在90℃下在氮氣氛圍下攪拌過夜。添加Et_2O形成沉澱，將其乾燥，獲得呈棕色固體之所需產物(700 mg)。將粗產物直接用於下個步驟無需進一步純化。

【0248】 中間體9係用於合成實例119。以相似方式使用適宜起始物質合成實例118、120、121及122。

II.生物學評價

【0249】 實例1：核PAR累積分析

【0250】 使用針對核PAR累積之免疫螢光高含量造影分析測定抑制細胞PARG之化合物IC_{50}值。將HeLa細胞在化合物處理前一日於96孔板中以15,000個細胞/孔平板接種及然後用變化濃度之測試化合物處理及在37℃ + 5% CO_2下培育1小時。於測試化合物處理後，添加甲磺酸甲酯(MMS)至50 μg/mL之最終濃度及將細胞再培育1小時。於處理後，將細胞用冰冷95%甲醇固定及將板密封並放在-20℃下15分鐘。然後將細胞用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌一次及在室溫下用0.1% Triton-X 100滲透20分鐘。將細胞再次用PBS洗滌一次及在4℃下用於5%胎牛血清+ 0.1%吐溫-20 + PBS中1:1,000稀釋之抗聚-ADP核糖(PAR)單株抗體(Millipore Part #AM80純系10H)培育過夜。然後將細胞用PBS洗滌三次，之後在室溫下用於5% FBS + 0.1%吐溫-20 + PBS中1:500稀釋之螢光結合之山羊抗小鼠抗體(Invitrogen A32723)培育1小時。將細胞再次用PBS洗滌三次及將核藉由用1 μg/mL DAPI (4′,6-二脒基-2-苯基吲哚)培育來標記。使用高含量螢光顯微鏡來評價核PAR累積。在20x放大率下獲得各孔之四個區域，其導致每孔至少1,000個分析之細胞。使用高含量軟體

(CellReporterXpress)，使用DAPI通道檢測及分割核及於核區域中定量PAR-Alexa 488通道之螢光強度。平均強度/核及PAR陽性細胞%二者均經定量。PAR陽性細胞%藉由具有在利用經媒劑DMSO處理之對照細胞設置之臨限值以上的更大抗PAR標籤識別。PARG藉由測試化合物之抑制%藉由將數據標準化至各自代表酶活性之0%及100%抑制之0.1% DMSO及參考化合物對照值來計算。使用四參數邏輯曲線擬合軟體生成濃度-反應曲線及IC_{50}值。

【0251】 表12中呈現示例性化合物之代表性數據。

表12

實例	PAR累積 IC_{50} (μM)	實例	PAR累積 IC_{50} (μM)	實例	PAR累積 IC_{50} (μM)
1	B	21	B	41	D
2	B	22	A	42	B
3	B	23	C	43	B
4	B	24	A	44	B
5	B	25	D	45	A
6	B	26	B	46	A
7	A	27	C	47	B
8	A	28	B	48	B
9	B	29	C	49	C
10	A	30	A	50	B
11	D	31	A	51	C
12	B	32	A	52	B
13	C	33	B	53	B
14	A	34	A	54	D
15	B	35	A	55	A
16	A	36	B	56	A
17	B	37	D	57	A
18	A	38	B	58	A
19	D	39	C	59	A
20	A	40	A	60	B

實例	PAR累積 IC_{50} (μM)	實例	PAR累積 IC_{50} (μM)	實例	PAR累積 IC_{50} (μM)
61	A	87	A	113	A
62	A	88	A	114	C
63	A	89	A	115	B
64	A	90	B	116	B
65	A	91	B	117	A
66	A	92	B	118	A
67	A	93	A	119	A
68	C	94	A	120	C
69	A	95	A	121	A
70	B	96	C	122	A
71	A	97	B	123	C
72	A	98	A	124	A
73	A	99	B	125	C
74	A	100	A	126	C
75	A	101	A	127	B
76	A	102	A	128	A
77	A	103	A	129	A
78	B	104	A	130	A
79	A	105	B	131	A
80	A	106	A	132	A
81	A	107	B	133	A
82	B	108	A	134	A
83	A	109	A	135	A
84	C	110	B	136	A
85	A	111	A	137	A
86	A	112	C	138	B

註釋：於下列範圍內指定PAR累積分析IC_{50}數據：

A：≤ 0.1 μM

B：> 0.1 μM至≤ 1.0 μM

C：> 1.0 μM至≤ 10 μM

D：>10 μM

III.醫藥劑型之製備

【0252】 實例1：口服膠囊

【0253】 活性成分為表1化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。用於口服投與之膠囊藉由將1至1000 mg活性成分與澱粉或其他適宜粉末摻合物混合來製備。將混合物併入適用於口服投與之口服劑量單位(諸如硬明膠膠囊)中。

【0254】 實例2：注射用溶液

【0255】 活性成分為表1化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，及呈含於芝麻油中之溶液以50 mg-eq/mL之濃度調配。

【0256】 本文中所述之實例及實施例僅出於說明目的及對熟習此項技術者建議之各種修改或變化待包含於本申請案之精神及權限及隨附申請專利範圍之範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



(I)

其中

A選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、$-N(R^9)_2$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_6烯基、視情況經取代之C_2-C_6炔基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之(碳環基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；

n為1、2或3；

X為O或NR^6；

Y為N、C-H或C-F；

Z為-N(H)-或-CH(R^8)-；

G為鍵、視情況經取代之伸環烷基或視情況經取代之伸雜環烷基；

R^1選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基烷基及視情況經取代之雜

芳烷基；

R^2及R^3獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^4及R^5獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^4及R^5組合以形成視情況經取代之碳環或雜環，或R^3及R^4組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^6選自氫、OH或視情況經取代之C_1-C_5烷基；

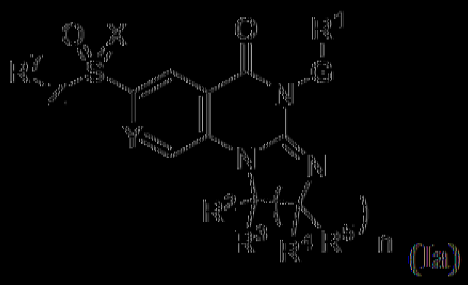
R^7為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之1,1'-雙(環丙)-1-基；

R^8為氫、鹵基或視情況經取代之烷基；且

各R^9獨立地為氫或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項2】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(Ia)之結構：



(Ia)

其中

n為1、2或3；

X為O或NR^6；

Y為N、C-H或C-F；

Z為-N(H)-或-CH(R^8)-；

G為鍵、視情況經取代之伸環烷基或視情況經取代之伸雜環烷基；

R^1選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基烷基及視情況經取代之雜芳烷基；

R^2及R^3獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^4及R^5獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、-OH、-CN、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取

代之(環烷基)炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基；視情況，R^4及R^5組合以形成視情況經取代之碳環或雜環，或R^3及R^4組合以形成視情況經取代之碳環或雜環；

R^6選自氫、OH或視情況經取代之C_1-C_5烷基；

R^7為視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之1,1'-雙(環丙)-1-基；且

R^8為氫、鹵基或視情況經取代之烷基。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為1。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n為2或3。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為O。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為NR^6。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為N。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為C-H。

【請求項9】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y為C-F。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之烷基。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C_1-C_4烷基。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C_1-C_4烷基且經至少一個選自-CN、-OR^8、鹵基、側氧基、-$N(R^8)_2$或-$CON(R^8)_2$之取代基取代；其中各R^8獨立地為氫或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

【請求項13】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基。

【請求項14】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基，且該雜芳基選自5-或6-員雜芳

基。

【請求項15】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基且該雜芳基選自5-員含氮雜芳基。

【請求項16】

如請求項15之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之5-員含氮雜芳基選自視情況經取代之噻唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之噁二唑、視情況經取代之三唑、視情況經取代之噻二唑或視情況經取代之異噻唑。

【請求項17】

如請求項14至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜芳烷基且該伸烷基為視情況經取代之C_1-C_4伸烷基。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_4伸烷基為-CH_2-。

【請求項19】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之芳烷基。

【請求項20】

如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之芳烷基包括視情況經取代之苯基。

【請求項21】

如請求項19或20之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之芳烷基包括視情況經取代之C_1-C_4伸烷基。

【請求項22】

如請求項21之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_4伸烷基為-CH_2-。

【請求項23】

如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該雜芳基為6-員含氮雜芳基。

【請求項24】

如請求項23之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該6-員含氮雜芳基為視情況經取代之吡啶或吡嗪。

【請求項25】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之C_4-C_7環烷基烷基。

【請求項26】

如請求項25之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之環烷基烷基為視情況經取代之環丙基甲基。

【請求項27】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經取代之雜環基烷基。

【請求項28】

如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視

情況經取代之雜環基烷基為視情況經取代之氧雜環丁烷基甲基或視情況經取代之吡唑酮基甲基。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。

【請求項32】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2不為氫。

【請求項33】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之C_1-C_5烷基。

【請求項34】

如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_5烷基為視情況經取代之C_1-C_2烷基。

【請求項35】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2及R^3均為視情況經取代之C_1-C_5烷基。

【請求項36】

如請求項35之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2及R^3組合以形成視情況經取代之碳環或雜環。

【請求項37】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之C_1-C_5炔基。

【請求項38】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為視情況經取代之雜環基。

【請求項39】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。

【請求項40】

如請求項1至28或39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4不為氫。

【請求項41】

如請求項1至28或39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為視情況經取代之C_1-C_5烷基。

【請求項42】

如請求項1至28或39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4及R^5均為視情況經取代之C_1-C_5烷基。

【請求項43】

如請求項1至28或39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

合物，其中R^4及R^5組合以形成視情況經取代之碳環或雜環。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^7為視情況經取代之C_3-C_5環烷基。

【請求項45】

如請求項44之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之環烷基為：



其中R^8選自由氫、-CH_3、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、環丙基、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$及-$C(CH_3)_3$組成之群。

【請求項46】

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之5-員含氮雜芳基為視情況經取代之吡唑。

【請求項47】

如請求項16或46之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之5-員含氮雜芳基經至少一個視情況經取代之C_1-C_5烷基取代。

【請求項48】

如請求項47之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_5烷基為視情況經取代之C_1烷基。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中G為鍵。

【請求項50】

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中G為視情況經取代之伸環烷基。

【請求項51】

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中G為視情況經取代之伸雜環烷基。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z為-N(H)-。

【請求項53】

如請求項1、3至52中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為氫。

【請求項54】

如請求項1、3至52中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為鹵基或-CN。

【請求項55】

如請求項1、3至52中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為視情況經取代之C_1-C_6烷氧基或-$N(R^9)_2$。

【請求項56】

如請求項1、3至52中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A選自由視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基及視情況經取代之碳環基烷基組成之群。

【請求項57】

如請求項1、3至52中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜環基烷基。

【請求項58】

如請求項1、3至52中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中A選自視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基。

【請求項59】

如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該視情況經取代之C_1-C_4伸烷基為-CD_2-。

【請求項60】

一種如表1中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項61】

一種如表2A至2I中任一項中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項62】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至61中任一項中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項63】

一種製備醫藥組合物之方法，其包括將如請求項1至61中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之載劑混合。

【請求項64】

如請求項1至61中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物體之方法中。

【請求項65】

如請求項1至61中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或贅生性疾病之方法中。

【請求項66】

一種如請求項1至61中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物於製造用於治療癌症或贅生性疾病之藥劑中的用途。

【請求項67】

一種治療有需要患者之癌症之方法，其包括向該患者投與如請求項1至61中任一項中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項68】

一種治療有需要患者之癌症之方法，其包括向該患者投與包含如請求項1至61中任一項中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【請求項69】

一種抑制PARG酶之方法，其包括使該酶與如請求項1至61中任一項之化合物接觸，其中該PARG酶於活體外環境中接觸。

【請求項70】

一種抑制PARG酶之方法，其包括使該酶與如請求項1至61中任一項之化合物接觸，其中該PARG酶於活體內環境中接觸。