



(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 201623257 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：104114119

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/96 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D491/056(2006.01)

C07D498/06 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/05/09 芬蘭

20140133

(71)申請人：奧利安公司 (芬蘭) ORION CORPORATION (FI)

芬蘭

(72)發明人：普魯西斯 彼得利斯 PRUSIS, PETERIS (LV)；霍格朗德 伊莎 HOGLUND, IISA (FI)；托瑪康佳斯 歐里 TORMAKANGAS, OLLI (FI)；希耶坦寧 阿里 HIETANEN, ARI (FI)；亞維拉 里娜 ARVELA, RIINA (FI)；韋薩萊寧 阿尼娜 VESALAINEN, ANNIINA (FI)；海基寧 泰爾希 HEIKKINEN, TERHI (FI)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 226 頁

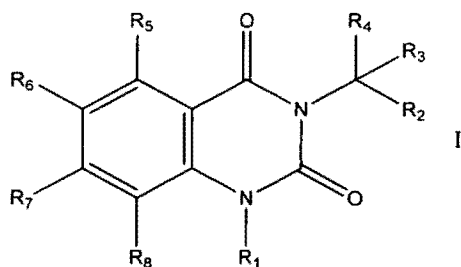
(54)名稱

藥理活性之喹唑啉二酮衍生物

PHARMACOLOGICALLY ACTIVE QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES

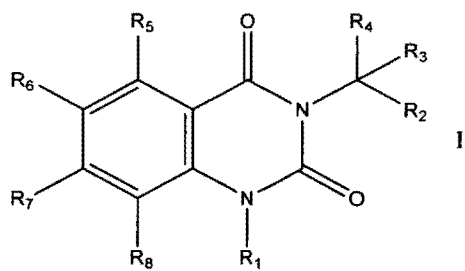
(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物，



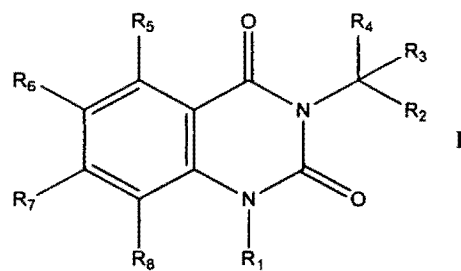
其中 R₁ 至 R₈ 如申請專利範圍所定義；該等式 I 化合物展現正向異位 GABA_B 調節作用且因此適用作 GABA_B 受體之正向異位調節劑。

Compounds of formula I,



wherein R₁₋₈ are as defined in the claims, exhibit a positive allosteric GABA_B modulator effect and are thus useful as positive allosteric modulators of the GABA_B receptor.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104114119

※ 申請日：104.5.4

※IPC 分類：

C07D 239/96 (2006.01)
 C07D 405/04 (2006.01)
 C07D 405/06 (2006.01)
 C07D 405/10 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 491/056 (2006.01)
 C07D 498/06 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/5383 (2006.01)
 A61P 25/14 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

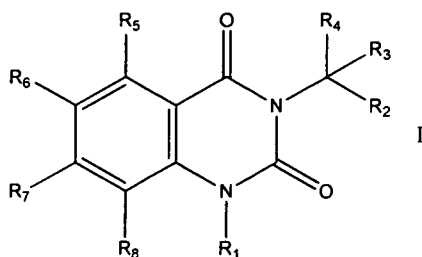
【發明名稱】(中文/英文)

藥理活性之喹啉二酮衍生物

PHARMACOLOGICALLY ACTIVE QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES

【中文】

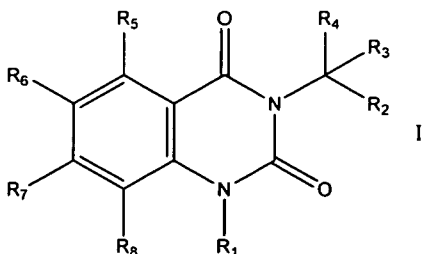
本發明係關於式 I 化合物，



其中 R_1 至 R_8 如申請專利範圍所定義；該等式 I 化合物展現正向異位 $GABA_B$ 調節作用且因此適用作 $GABA_B$ 受體之正向異位調節劑。

【英文】

Compounds of formula I,



wherein R_{1-8} are as defined in the claims, exhibit a positive allosteric $GABA_B$ modulator effect and are thus useful as positive allosteric modulators of the $GABA_B$ receptor.

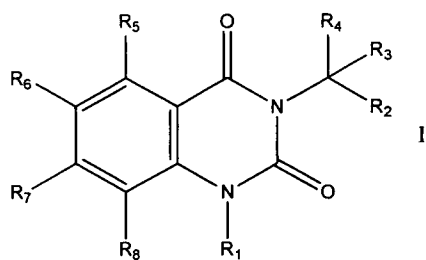
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藥理活性之喹唑啉二酮衍生物

PHARMACOLOGICALLY ACTIVE QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藥理活性之喹唑啉二酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，以及含有其的醫藥組成物，及其用作 γ -胺基丁酸 B 類 (GABA_B) 受體之正向異位調節劑的用途。其可以未經同位素標記之形式或經同位素標記之形式使用。

【先前技術】

【0002】 γ -胺基丁酸 (GABA) 為成年哺乳動物中樞神經系統 (CNS) 中的主要抑制性神經傳遞素，其經由親離子型 GABA_A 及 GABA_C 受體以及親代謝型 GABA_B 受體介導其作用。GABA_B 受體廣泛分佈於 CNS 中以及周邊組織中。受體存在於涉及若干個神經傳遞素系統之精細調節的突觸前末梢與突觸後神經元上。

【0003】 GABA_B 受體屬於類別與親代謝型麩胺酸受體、鈣感應受體、味覺受體及多種孤兒受體相同的 C 類 G 蛋白偶合受體 (GPCRs)。與其他 GPCRs 相反，GABA_B 受體的具體特點為作為包含兩種次單元 GABA_{B1} 及 GABA_{B2} 之必然性雜二聚體的功能。GABA_{B1} 次單元為供正位性配位體結合的位點且 GABA_{B2} 次單元負責受體與細胞內 G 蛋白之信號傳導及偶合。正位性配位體結合至 GABA_{B1} 次單元中的 N 末端維納斯捕蠅器結構域 (Venus flytrap domain) 誘導 GABA_{B2} 次單元發生構形變化及活化以及細胞內信號傳導的進

一步活化。GABA_B 受體經由 $G\alpha_i$ 蛋白偶合可抑制腺苷酸環化酶活性且經由 $G\beta\gamma$ 次單元偶合可調節內向整流鉀通道及電壓敏感性鈣通道之活性。突變研究已顯示，異位性位點不同於 GABA_{B2} 次單元之跨膜域中駐留的正位性位點 (Binet, V.等人, *Journal of Biological Chemistry*, 279 (2004) 29085)。

【0004】 GABA 激導性系統或受 GABA 激導性系統之活性控制之其他神經傳遞素系統的功能障礙已牽涉多種 CNS 病症 (Bowery, N. G.等人, *Pharmacological Reviews*, 54 (2002) 247)。因此，GABA_B 受體活化性化合物 (諸如 GABA_B 受體之正向異位調節劑) 可適用於治療若干疾病，諸如原發性震顫、巴金森式震顫 (Parkinsonian tremor)、左旋多巴誘發性運動障礙 (levodopa-induced dyskinesia)、巴金森式運動症狀 (Parkinsonian motor symptoms)、巴金森式非運動症狀、多發性硬化相關性痙攣、肌肉萎縮性側索硬化相關性痙攣、脊髓損傷相關性痙攣、腦損傷相關性痙攣、肌肉張力不足、慢性疼痛、成癮、焦慮症、癲癇症、自閉症、X 脆折症候群 (fragile X syndrome)、肌肉萎縮性側索硬化、創傷後壓力症、抑鬱症、失眠、發作性睡病、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、癡呆、恰克-馬利-杜斯 1A 神經病變 (Charcot Marie Tooth 1A neuropathy)、膀胱過動症、胃食道回流疾病、發炎性腸病或慢性耳鳴。

【0005】 GABA_B 受體促效劑氯苯胺丁酸 (baclofen) 在臨床上用於治療痙攣性運動障礙及用作肌肉鬆弛劑。該化合物儘管具有作為 GABA_B 促效劑的選擇性及效能，但因針對 CNS 適應症之藥物動力學特徵不良及副作用 (諸如鎮靜及產生耐受性) 而受限制 (Kumar, K.等人, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 110 (2013) 174)。

【0006】 為了避免因促效作用所致的鎮靜，需要 GABA_B 受體之正向異位調節劑具有較低的促效作用。然而，此項技術中已知的若干種 GABA_B 受體正向異位調節劑與促效作用有關。

【0007】 正向異位調節劑為僅在內源性促效劑存在下調節受體的方式更具生理性提供可能性。無促效作用的純正向異位調節劑是藉由增強內源性促效劑之功效及/或效能且在缺乏內源性神經傳遞素的情況下失活來發揮其作用。相較於傳統正位性促效劑，異位性調節作用提供若干優勢，諸如所靶向神經傳遞素系統及相應受體之空間及時間生理性活化，且因此具有更安全的特徵且副作用的可能性更小。異位性作用模式可避免急速減敏及耐受性的產生（De Amici, M.等人 *Medicinal Research Reviews*, 30 (2010) 463；Kenakin, T. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 11 (2008) 337）。

【0008】 具有正向異位性 GABA_B 調節作用的一些化合物在此項技術中已知。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的嘧啶衍生物已揭示於 WO 2005/094828 及 WO 2006/136442 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的咪唑衍生物已揭示於 WO 2006/001750、WO 2007/073298、WO 2007/073299、WO 2007/073300 及 WO 2008/130313 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的喹啉衍生物已揭示於 WO 2006/048146、WO 2006/128802 及 WO 2009/041904 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的噻吩并[2,3-*b*]吡啶衍生物已揭示於 WO 2006/063732 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的苯乙酸衍生物、苯并呋喃-2(3H)-酮衍生物及吲哚啉-2-酮衍生物已揭示於 WO 2007/014843 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的噻唑衍生物及噁唑衍生物已揭示

於 WO 2007/073296 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的吡唑衍生物已揭示於 WO 2007/073297 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的三吡二酮衍生物已揭示於 WO 2008/056257 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的黃嘌呤衍生物已揭示於 WO 2008/130314 中。作為 GABA_B 受體之正向異位調節劑的喋啶二酮衍生物已揭示於 WO 2009/041905 中。

【0009】 關於已知的喹唑啉二酮衍生物，3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 KR 2013074801 中。1-甲基-3-(3-甲基-4-硝基苯甲基)-6-(全氟丙-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 WO 2013/065725 中。1-乙基-3-(4-甲氧基苯乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-乙基-3-(3-甲氧基苯乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及 1-乙基-3-(2-甲氧基苯乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 Guerrero R.,L.等人 *Journal of the Mexican Chemical Society*, 56(2012) 201 中。3-(4-氟苯乙基)-1-甲基-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 WO 2004/112793 中。3-(3-甲氧基苯乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(2-甲氧基苯乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及 3-(4-甲氧基苯乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 Rivero, I. A.等人 *Molecules* 9 (2004) 609 中。3-(4-氯苯乙基)-1-(呋喃-2-基甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及 3-(4-氯苯乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 WO 2004/013068 中。3-(4-氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-氯苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及 3-(3,4-二氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 WO 2004/007469 中。2-(3-(3,4-二

氯苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸及 2-(3-(3,4-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯已揭示於 EP 0218999 A2 中。4-((7-硝基-2,4-二側氧基-1-丙基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈已揭示於 US 6200976 中。1-(2-甲烯丙基)-3-(萘-1-基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮已揭示於 Montginoul, C.等人 *Annales pharmaceutiques françaises*, 46 (1988) 223 中。亦已揭示 1-甲基-3-(4-甲基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(2-(二甲基胺基)乙基)-6,7-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-甲氧基苯甲基)-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(2-(二乙胺基)乙基)-6,7-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(3-(二甲基胺基)丙基)-6,7-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-甲氧基苯甲基)-1-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-1-(2-側氧基-2-苯基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-3-(3-甲基苯乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮及 1-(3-(二甲基胺基)丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。

【發明內容】

【0010】 本發明之一目標為提供 GABA_B 受體之其他正向異位調節劑，其可用於治療其中 GABA_B 受體之正向異位調節劑指定適用的疾病。因此，本發明之一目標為提供用作供治療哺乳動物（諸如人類）之 GABA_B 受體正向異位調節劑的其他化合物。此外，提供含有該等化合物的醫藥組成物。

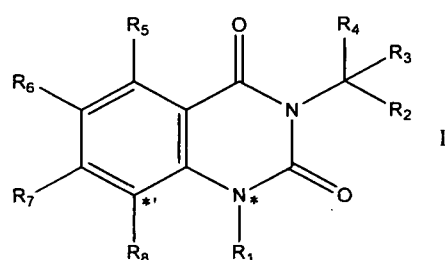
【0011】 本發明所提供之 GABA_B 受體正向異位調節劑具有增強的初始藥理學特性，亦即正向異位性 GABA_B 調節作用。另外，本發明所提供之 GABA_B 受體正向異位調節劑具有降低的促效作用。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0012】 本發明係關於式 I 化合物，



其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、(C₂-C₅)烯基、(C₂-C₅)炔基、(C₄-C₇)環烷基、氧雜環丁-2-基、氧雜環丁-3-基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、芳基(C₂-C₅)烷基、鹵羥基(C₁-C₅)烷基、羥基(C₁-C₉)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、甲硫基(C₁-C₅)烷基、甲基亞磺醯基(C₁-C₃)烷基、甲基磺醯基(C₁-C₅)烷基、胺基(C₁-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基、(二(C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基、雜芳基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₃-C₆)環烷基羰基(C₁-C₅)烷基、芳基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、(N-(C₁-C₃)烷基-N-甲氧基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、雜環基羰基(C₂-C₅)烷基、鹵基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、羥基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、甲氧基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基，或(C₁-C₅)烷基羰基羥基(C₁-C₅)烷基，其中本身或作

為另一基團之一部分的該(C₄-C₇)環烷基、芳基、雜環基或雜芳基不經取代或經 1 個為甲基或經基的取代基取代；

R₂ 為苯基、苯基甲基或 2-苯基乙基，其中本身或作為另一基團之一部分的該苯基經 1、2 或 3 個取代基 R₉取代；

R₃ 為 H、(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基甲基或甲氧基(C₁-C₃)烷基，其中本身或作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或 R₂ 及 R₃ 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R₁₀取代；

R₄ 為 H；

或 R₃ 及 R₄ 與其所連接之碳原子一起形成(C₃-C₆)環烷基，其中該(C₃-C₆)環烷基不經取代；

R₅ 為 H、鹵素或(C₁-C₅)烷氧基；

R₆ 為 H、甲基、鹵素、經基、(C₁-C₃)烷氧基、鹵基(C₁-C₃)烷基、甲氧基(C₁-C₃)烷基或鹵基(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為 H、(C₁-C₃)烷基、(C₄-C₇)環烷基、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、雜環基、硝基、鹵基(C₁-C₃)烷基、甲氧基(C₁-C₃)烷基、鹵基(C₁-C₃)烷氧基或二甲基胺基，其中該(C₄-C₇)環烷基或雜環基不經取代；

或 R₆ 及 R₇ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₈ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基或甲氧基(C₁-C₃)烷氧基；

或 R₁ 與 R₈ 一起形成*-CHR₁₁-C(R₁₂)₂O-*，其中*及*'指示相應的連接點；

R₉ 在每次出現時獨立地為甲基、氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、

苯基甲基、鹵甲基、鹵甲氧基或二甲基胺基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 或 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，或 6 員芳族碳環，其中該雜環或碳環不經取代；

連接至相鄰碳環原子的 R_{10} 及 R_{10} 與其所連接之碳環原子一起形成苯基，其中該苯基不經取代或經 1、2、3 或 4 個取代基取代，該等取代基在每次出現時獨立地為鹵素或甲氧基；

R_{11} 為 H、 (C_1-C_5) 烷基、羧基、羥基 (C_1-C_5) 烷基或 (C_1-C_5) 烷基羰基；

R_{12} 在每次出現時獨立地為 (C_1-C_5) 烷基、羧基、羥基 (C_1-C_5) 烷基或 (C_1-C_5) 烷基羰基；

或其醫藥學上可接受之酯或鹽；

其限制條件為

- a) 當 R_1 為 (C_2-C_5) 烯基時， R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 不同時為 H；
- b) 當 R_1 為(二 (C_1-C_3) 烷基胺基) (C_1-C_5) 烷基時， R_9 不為甲氧基；
- c) 當 R_2 為苯基甲基時， R_9 不為甲氧基；
- d) 該化合物不為 3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-甲基-3-(3-甲基-4-硝基苯甲基)-6-(全氟丙-2-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-甲基-3-(4-甲基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 3-(4-氟苯乙基)-1-甲基-7-硝基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-甲氧基苯甲基)-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-甲氧基苯甲基)-1-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-1-(2-側氧基-2-

苯基乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-3-(3-甲基苯乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯苯乙基)-1-(呋喃-2-基甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯苯乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-氯苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(3,4-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸、2-(3-(3,4-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸乙酯，或4-((7-硝基-2,4-二側氧基-1-丙基-1,2-二氫喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈。

【0013】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_{11} 為 H 或 (C_1-C_5) 烷基。

【0014】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_{11} 為 H。

【0015】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_2 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R_9 取代；
或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代。

【0016】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_2 為苯基，其中該苯基經 1 個取代基 R_9 取代；
或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代。

【0017】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_4 為 H。

【0018】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_9 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、鹵甲基、鹵甲氧基或二甲基胺基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0019】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_9 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、鹵甲基或鹵甲氧基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0020】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_9 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、苯氧基、鹵甲基或鹵甲氧基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0021】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_9 在每次出現時獨立地為鹵素、苯氧基、鹵甲基或鹵甲氧基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0022】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_9 在每次出現時獨立地為鹵素、甲氧基或鹵甲氧基。

【0023】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_9 在每次出現時獨立地為鹵素或鹵甲氧基。

【0024】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_7 為 H、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基或鹵基 (C_1-C_3) 烷基；
或 R_6 及 R_7 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0025】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_7 為鹵素或鹵基 (C_1-C_3) 烷基；
或 R_6 及 R_7 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0026】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_7 為鹵素或鹵基 (C_1-C_3) 烷基。

【0027】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、 (C_2-C_5) 烯基、 (C_2-C_5) 炔基、氧雜環丁-3-基、羧基 (C_2-C_5) 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基、羥基 (C_1-C_9) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_5) 烷基、雜環基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷基羰基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧羰基 (C_2-C_5) 烷基、胺基羰基 (C_2-C_5) 烷基、 $((C_1-C_3)$ 烷基胺基)羰基 (C_2-C_5) 烷基，或(二 (C_1-C_3) 烷基胺基)羰基 (C_2-C_5) 烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2O-^*$ ，其中*及*'指示相應的連接點。

【0028】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為 (C₁-C₅)烷基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，或(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代。

【0029】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為 (C₁-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，或(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基。

【0030】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為(C₁-C₅)烷基、氧雜環丁-3-基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基，或(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

或 R_1 與 R_8 一起形成*-CHR₁₁-C(R₁₂)₂O-*

，其中*及*指示相應的連接點。

【0031】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為 (C₁-C₅)烷基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基，或(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代。

【0032】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為 (C₁-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基或羥基(C₁-C₅)烷基。

【0033】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基；

或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代。

【0034】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基。

【0035】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_6 為 H、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_3) 烷基，或鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基。

【0036】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_6 為 H 或鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基。

【0037】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_6 為 H、鹵素或 (C_1-C_3) 烷氧基。

【0038】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_6 為 H。

【0039】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_5 為 H 或鹵素。

【0040】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_5 為 H。

【0041】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_8 為 H、鹵素或 (C_1-C_3) 烷氧基；

或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2-O-^*$ ，其中 * 及 * 指示相應的連接點。

【0042】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中 R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、 (C_4-C_7) 環烷基、羧基 (C_2-C_5) 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基、芳基 (C_2-C_5) 烷基、羥基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_5) 烷基、甲硫基 (C_1-C_5) 烷

基、甲基亞磺醯基(C₁-C₅)烷基、甲基磺醯基(C₁-C₅)烷基、胺基(C₁-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基、(二(C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基、雜芳基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基、芳基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、(*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、雜環基羰基(C₂-C₅)烷基、鹵基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、羥基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基，或甲氧基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基，其中本身或作為另一基團之一部分的該(C₄-C₇)環烷基、芳基、雜環基或雜芳基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

R₂ 為苯基、苯基甲基或 2-苯基乙基，其中本身或作為另一基團之一部分的該苯基經 1 或 2 個取代基 R₉ 取代；

R₃ 為 H、(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基甲基或甲氧基(C₁-C₃)烷基，其中本身或作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或 R₂ 及 R₃ 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R₁₀ 取代；

R₄ 為 H；

或 R₃ 及 R₄ 與其所連接之碳原子一起形成(C₃-C₆)環烷基，其中該(C₃-C₆)環烷基不經取代；

R₅ 為 H 或甲氧基；

R₆ 為 H、甲基、鹵素、羥基、(C₁-C₃)烷氧基、鹵基(C₁-C₃)烷基、甲氧基(C₁-C₃)烷基或鹵基(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為 H、(C₁-C₃)烷基、(C₄-C₇)環烷基、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、雜環基、

硝基、鹵基(C₁-C₃)烷基、甲氧基(C₁-C₃)烷基、鹵基(C₁-C₃)烷氧基或二甲基胺基，其中該(C₄-C₇)環烷基或雜環基不經取代；

或 R₆ 及 R₇ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

R₉ 在每次出現時獨立地為甲基、氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、苯基甲基、鹵甲基或鹵甲氧基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R₉ 及 R₉ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，或 6 員芳族碳環，其中該雜環或碳環不經取代。

【0043】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、(C₂-C₅)烯基、(C₂-C₅)炔基、氧雜環丁-3-基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₉)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，或(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

R₂ 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R₉ 取代；

R₃ 為 H 或(C₁-C₃)烷基；

或 R₂ 及 R₃ 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R₁₀ 取代；

R₄ 為 H ；

R₅ 為 H、鹵素或(C₁-C₅)烷氧基；

R₆ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、鹵基(C₁-C₃)烷基，或鹵基(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基或鹵基(C₁-C₃)烷基；

或 R₆ 及 R₇ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

或 R₁ 與 R₈ 一起形成*-CHR₁₁-C(R₁₂)₂-O-*'，其中*及*'指示相應的連接點；

R₉ 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、鹵甲基、鹵甲氧基或二甲基胺基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R₉ 及 R₉ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₁₁ 為 H 或(C₁-C₅)烷基。

【0044】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，或(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

R₂ 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R₉ 取代；

R₃ 為 H 或(C₁-C₃)烷基；

或 R₂ 及 R₃ 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R₁₀ 取代；

R₄ 為 H；

R₅ 為 H 或甲氧基；

R₆ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、鹵基(C₁-C₃)烷基，或鹵基(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基或鹵基(C₁-C₃)烷基；

或 R₆ 及 R₇ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

R₉ 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、鹵甲基或鹵甲氧基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R₉ 及 R₉ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0045】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基，或(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基；

R₂ 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R₉ 取代；

R₃ 為 H 或(C₁-C₃)烷基；

或 R₂ 及 R₃ 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R₁₀ 取代；

R₄ 為 H；

R₅ 為 H 或甲氧基；

R₆ 為 H 或鹵基(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為鹵素或鹵基(C₁-C₃)烷基；

或 R₆ 及 R₇ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

R₉ 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、苯氧基、鹵甲基或鹵甲氧基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R₉ 及 R₉ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。

【0046】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、氧雜環丁-3-基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、經基(C₁-C₉)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基，或(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或經基的取代基取代；

R₂ 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R₉ 取代；

R₃ 為 H 或(C₁-C₃)烷基；

R₄ 為 H；

R₅ 為 H 或鹵素；

R₆ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為鹵素或鹵基(C₁-C₃)烷基；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2-O-^*$ ，其中 * 及 * 指示相應的連接點；

R_9 在每次出現時獨立地為鹵素、甲氧基或鹵甲氧基；

R_{11} 為 H。

【0047】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、羧基 (C_2-C_5) 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基、羥基 (C_1-C_5) 烷基、雜環基 (C_1-C_5) 烷基，或 (C_1-C_5) 烷基羰基 (C_1-C_5) 烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

R_2 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R_9 取代；

R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基；

R_4 為 H；

R_5 為 H；

R_6 為 H、鹵素或 (C_1-C_3) 烷氧基；

R_7 為鹵素或鹵基 (C_1-C_3) 烷基；

R_8 為 H、鹵素或 (C_1-C_3) 烷氧基；

R_9 在每次出現時獨立地為鹵素、甲氧基或鹵甲氧基。

【0048】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中

R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基，或羥基 (C_1-C_5) 烷基；

R_2 為苯基，其中該苯基經 1 個取代基 R_9 取代；

R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基；

R_4 為 H；

R^5 為 H；

R_6 為 H；

R₇ 為鹵素或鹵基(C₁-C₃)烷基；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

R₉ 在每次出現時獨立地為鹵素或鹵甲氧基。

【0049】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中化合物為 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6-(二氟甲氧基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-羥基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-(4-溴苯甲基)-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-異丙基-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-甲基-3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氯苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1,7-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-5,8-二甲氧基-1-甲基喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-3-(1-(4-氯苯基)
 乙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲
 氧基-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基
 丁基)-7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁-2-基)
 喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-甲氧基乙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-
 基)-丙腈、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-
 溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟
 -1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二
 氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸、3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑
 啉-1(2H)-基)-丙醯胺、3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉
 -1(2H)-基)-N,N-二甲基丙醯胺、2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫
 喹唑啉-1(2H)-基)丙醯胺、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-異丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二
 酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-
 氟-1-甲基-3-(4-硝基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯-3-苯氧基苯甲
 基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)
 乙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟-1-甲
 基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉

-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-
 溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲
 酯、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-新戊基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-
 氯-6-氟-1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-6-氟-3-(4-甲氧
 基苯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(7-氯-6-
 氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯、7-
 氯-6-氟-1-(3-羟基-3-甲基丁-2-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二
 酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-
 氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)-甲基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-
 二酮、3-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二
 酮、3-(4-溴苯甲基)-1-(丁-3-炔-2-基)-7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6,7,8-三氟
 -1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴
 苯甲基)-9,10-二氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二
 酮、10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉
 -5,7(3H,6H)-二酮、(R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-
 二酮、7-氯-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉

-2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉
 -1(2H)-基)-N-甲基丙醯胺、6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)
 苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(3-側氧基丁基)
 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙
 基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯
 甲基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟
 -1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-
 甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6,8-二氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯
 甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吩
 并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(2-羥
 基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基
 -2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-氯苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基
 -2H-[1,4]噻吩并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-
 氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5,7-
 二側氧基-3,5,6,7-四氫-2H-[1,4]噻吩并[2,3,4-ij]喹啉-2-甲酸、6-(4-溴苯甲
 基)-9-氟-10-甲氧基-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吩并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二
 酮、7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基)
 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-乙基-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-
 二酮、5,7-二氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二
 酮、7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羟基丙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮 9-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]
 喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羟基-2-甲基
 丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙
 基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(3-溴-2-(羟基甲基)-2-甲基
 丙基)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯
 基)乙基)-6-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-甲
 基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(氧杂环丁-3-基)喹唑
 啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羟基乙基)喹唑啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、10-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并
 [2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(1-环丙基-1-侧氧基丙
 -2-基)-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羟基-2,3-
 二甲基丁基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-8-氟-1-(2-羟基-2,3-二甲基丁
 基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 7-氯-3-((2,3-二氢苯并呋喃-5-
 基)甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-6-氟-1-(2-
 羟基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯
 基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、10-氯
 -6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二
 酮、6,8-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-
 二酮、7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉

-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、9,10-二氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羟基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、10-氯-2-异丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-10-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、9-氟-10-甲氧基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、(Z)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(丙-1-烯-1-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲

基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯基)-6,7,8-三氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(4-溴苯基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯基)-9-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯基)-9-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基-7-硝基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯基)-1-(2,3-二羥基-2-甲基丁基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、9-氟-6-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮，或 3-(4-溴-2-氟苯基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。

【0050】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中該化合物呈未經同位素標記之形式。

【0051】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中該化合物呈經同位素標記之形式。

【0052】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中該化合物經 ^3H 標記。

【0053】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中該化合物

物經 ^{11}C 標記。

【0054】 在一個具體實例中，本發明係關於式 I 化合物，其中該化合物經 ^{18}F 標記。

【0055】 本文所用之術語具有下文指定之含義。下文含義中所用之術語「至少一種鹵素」係指一種或若干種鹵素，諸如一種鹵素。

【0056】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基」係指具有 1、2、3、4 或 5 個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴基。 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基之代表性實例包括（但不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第三丁基、2-甲基丁基及新戊基。

【0057】 如本文所使用之術語「 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烯基」係指具有 2、3、4 或 5 個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支鏈烴基。 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烯基之代表性實例包括（但不限於）乙烯基及丙-1-烯-1-基。

【0058】 如本文所使用之術語「 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 炔基」係指具有 2、3、4 或 5 個碳原子及至少一個碳-碳參鍵的直鏈或分支鏈烴基。 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 炔基之代表性實例包括（但不限於）乙炔基及丁-3-炔-2-基。

【0059】 如本文所使用之術語「 $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ 環烷基」係指具有 4、5、6 或 7 個碳原子的飽和環烴基。 $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ 環烷基之代表性實例包括（但不限於）環戊基及環己基。

【0060】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烷基」係指具有 2、3、4 或 5 個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴基。 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烷基之代表性實例包括（但不限於）乙基、丙基及新戊基。

【0061】 如本文所使用之本身或作為另一個基團之一部分的術語「羧

基」係指-COOH 基團。

【0062】 如本文所使用之術語「羧基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的羧基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。羧基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-羧基乙基及 1-羧基-2,2-二甲基丙基。

【0063】 如本文所使用之本身或作為另一個基團之一部分的術語「氰基」係指-CN 基團。

【0064】 如本文所使用之術語「氰基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的一個或兩個氰基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個氰基，則兩個氰基均可連接至同一碳原子或氰基可連接至不同碳原子。氰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-氰基乙基及 1-氰基-2,2-二甲基丙基。

【0065】 如本文所用之作為另一基團之一部分的術語「芳基」係指具有 6 個碳原子的芳族單環烴基或具有 10 個碳原子的芳族雙環烴基。芳基之代表性實例包括（但不限於）苯基及萘-1-基。

【0066】 如本文所使用之術語「芳基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的芳基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。芳基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-苯基乙基及 1-苯基丙基。

【0067】 如本文所使用之本身或作為另一個基團之一部分的術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

【0068】 如本文所使用之本身或作為另一個基團之一部分的術語「羥基」係指-OH 基團。

【0069】 如本文所使用之術語「鹵烴基(C₁-C₅)烷基」係指至少一個如

本文所定義之鹵素及一個或兩個如本文所定義之羥基經由如本文所定義之(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。若存在若干個鹵素，則該等鹵素可相同或不同。鹵素及羥基可連接至不同碳原子或若干個鹵素及/或羥基可連接至同一碳原子。鹵羥基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）4-氯-2-羥丁基及3-溴-2-(羥基甲基)-2-甲基丙基。

【0070】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「(C₁-C₉)烷基」係指具有1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子的直鏈或分支鏈飽和羥基。(C₁-C₉)烷基之代表性實例包括（但不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第三丁基、2-甲基丁基、新戊基及2,3-二甲基丁基。

【0071】 如本文所使用之術語「羥基(C₁-C₉)烷基」係指如本文所定義的一個或兩個羥基經由如本文所定義的(C₁-C₉)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個羥基，則兩個羥基均可連接至同一碳原子或羥基可連接至不同碳原子。羥基(C₁-C₉)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-3-甲基丁-2-基、2,3-二羥基-2-甲基丁基及2-羥基-2,3-二甲基丁基。

【0072】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「(C₁-C₃)烷基」係指具有1、2或3個碳原子的飽和羥基。(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）甲基、乙基及異丙基。

【0073】 如本文所使用之本身或作為另一個基團之一部分的術語「(C₁-C₃)烷氧基」係指如本文所定義之(C₁-C₃)烷基經由氧原子附接至母體分子部分上。(C₁-C₃)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基及乙氧基。

【0074】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基」係指一個或兩個如本文所定義的(C₁-C₃)烷氧基經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個(C₁-C₃)烷氧基，則(C₁-C₃)烷氧基可為相同或不同的且(C₁-C₃)烷氧基均可連接至同一碳原子或(C₁-C₃)烷氧基可連接至不同碳原子。(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-甲氧基乙基及 2-甲氧基-2-甲基丙基。

【0075】 如本文所使用之術語「甲硫基(C₁-C₃)烷基」係指一個或兩個-SCH₃基團經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個-SCH₃基團，則-SCH₃基團均可連接至同一碳原子或-SCH₃基團可連接至不同碳原子。甲硫基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-甲基硫乙基及 2-甲基-2-甲基硫丙基。

【0076】 如本文所使用之術語「甲基亞磺醯基(C₁-C₃)烷基」係指-(S=O)-CH₃基團經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。甲基亞磺醯基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-(甲基亞磺醯基)乙基及 2-甲基-2-(甲基亞磺醯基)丙基。

【0077】 如本文所使用之術語「甲基磺醯基(C₁-C₃)烷基」係指-(O=S=O)-CH₃基團經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。甲基磺醯基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-(甲基磺醯基)乙基及 2-甲基-2-(甲基磺醯基)丙基。

【0078】 如本文所使用之術語「胺基(C₁-C₃)烷基」係指-NH₂基團經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。胺基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）胺基甲基及 3-胺基丙基。

【0079】 如本文所使用之作為另一個基團之一部分的術語「(C₁-C₃)烷基胺基」係指如本文所定義之(C₁-C₃)烷基經由-NH-基團附接至母體分子部分。(C₁-C₃)烷基胺基之代表性實例包括(但不限於)甲基胺基及異丙基胺基。

【0080】 如本文所使用之術語「((C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的(C₁-C₃)烷基胺基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。((C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括(但不限於)甲胺基甲基及 3-異丙基胺基丙基。

【0081】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「二(C₁-C₃)烷基胺基」係指兩個如本文所定義的(C₁-C₃)烷基均經由同一氮原子附接至母體分子部分。(C₁-C₃)烷基可為相同或不同的。二(C₁-C₃)烷基胺基之代表性實例包括(但不限於)二甲基胺基及 *N*-甲基-*N*-丙基胺基。

【0082】 如本文所使用之術語「(二(C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的二(C₁-C₃)烷基胺基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。(二(C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括(但不限於)二甲基胺基甲基及 3-(*N*-甲基-*N*-丙基胺基)丙基。

【0083】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「雜環基」係指含有 1 或 2 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4、5、6 或 7 員非芳族單環基團。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氧雜環丁-3-基及哌啶-4-基。

【0084】 如本文所使用之術語「雜環基(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的雜環基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。雜環基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括(但不限於)氧雜環丁-3-基甲基及 1-(哌啶-4-

基)丙基。

【0085】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「雜芳基」係指含有 1 或 2 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之環雜原子的 5 員、6 員或 7 員芳族單環基團，或含有 1 或 2 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之環雜原子的 8 員、9 員或 10 員芳族雙環基團。雜芳基之代表性實例包括（但不限於）噻吩-3-基及喹啉-5-基。

【0086】 如本文所使用之術語「雜芳基(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的雜芳基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。雜芳基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-(噻吩-3-基)乙基及 3-(喹啉-5-基)丙基。

【0087】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「(C₁-C₅)烷基羰基」係指如本文所定義的(C₁-C₅)烷基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。(C₁-C₅)烷基羰基之代表性實例包括（但不限於）乙醯基及特戊醯基。

【0088】 如本文所使用之術語「(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的(C₁-C₅)烷基羰基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）3-側氧基丁基、3-側氧基丁-2-基及 3,3-二甲基-2-側氧基丁基。

【0089】 如本文所使用之本身或作為另一個基團之一部分的術語「(C₃-C₆)環烷基」係指含有 3、4、5 或 6 個碳原子之飽和環烴基。(C₃-C₆)環烷基之代表性實例包括（但不限於）環丙基及環己基。

【0090】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語

「(C₃-C₆)環烷基羰基」係指如本文所定義的(C₃-C₆)環烷基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。(C₃-C₆)環烷基羰基之代表性實例包括（但不限於）環丙基羰基及環己基羰基。

【0091】 如本文所使用之術語「(C₃-C₆)環烷基羰基(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的(C₃-C₆)環烷基羰基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。(C₃-C₆)環烷基羰基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-環丙基-1-側氧基丙-2-基及 4-環己基-4-側氧基丁基。

【0092】 如本文所使用之作為另一個基團之一部分的術語「芳基羰基」係指如本文所定義之芳基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。芳基羰基之代表性實例包括（但不限於）苯甲醯基及 1-萘甲醯基。

【0093】 如本文所使用之術語「芳基羰基(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的芳基羰基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。芳基羰基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-萘-1-基-2-側氧基乙基及 4-側氧基-4-苯基丁基。

【0094】 如本文所使用之作為另一個基團之一部分的術語「(C₁-C₃)烷氧羰基」係指如本文所定義之(C₁-C₃)烷氧基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。(C₁-C₃)烷氧羰基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基羰基及乙氧基羰基。

【0095】 如本文所使用之術語「(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的(C₁-C₃)烷氧羰基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-乙氧基-2-側氧基乙基及 1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基。

【0096】 如本文所使用之術語「胺基羰基(C₂-C₅)烷基」係指-(C=O)-NH₂基團經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。胺基羰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）3-胺基-3-側氧基丙基及 1-胺基-1-側氧基丙-2-基。

【0097】 如本文所使用之作為另一個基團之一部分的術語「((C₁-C₃)烷基胺基)羰基」係指如本文所定義之(C₁-C₃)烷基胺基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。((C₁-C₃)烷基胺基)羰基之代表性實例包括（但不限於）甲基胺基羰基及異丙基胺基羰基。

【0098】 如本文所使用之術語「((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的((C₁-C₃)烷基胺基)羰基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-甲基胺基-1-側氧基丙-2-基及 4-異丙基胺基-4-側氧基丁基。

【0099】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基」係指如本文所定義的二(C₁-C₃)烷基胺基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基之代表性實例包括（但不限於）二甲基胺基羰基及(*N*-甲基-*N*-丙基胺基)羰基。

【0100】 如本文所使用之術語「(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）3-二甲基胺基-3-側氧基丙基及 4-(*N*-甲基-*N*-丙基胺基)-4-側氧基丁基。

【0101】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「*N*-(C₁-C₃)烷

基-*N*-甲氧基胺基」係指如本文所定義的(C₁-C₃)烷基與甲氧基均經由同一氮原子附接至母體分子部分。*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基之代表性實例包括（但不限於）*N*-甲氧基-*N*-甲基胺基及 *N*-異丙基-*N*-甲氧基胺基。

【0102】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「(*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基)羰基」係指如本文所定義的 *N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基)羰基之代表性實例包括（但不限於）*N*-甲氧基-*N*-甲基胺基羰基及 *N*-異丙基-*N*-甲氧基胺基羰基。

【0103】 如本文所使用之術語「(*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的(*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基)羰基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。*N*-(C₁-C₃)烷基-*N*-甲氧基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-(*N*-異丙基-*N*-甲氧基胺基)-2-側氧基乙基及 3-(*N*-甲氧基-*N*-甲基胺基)-3-側氧基丙-2-基。

【0104】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「雜環基羰基」係指如本文所定義的雜環基經由-(C=O)-基團附接至母體分子部分。雜環基羰基之代表性實例包括（但不限於）四氫呋喃-2-基羰基及 *N*-嗎啉基羰基。

【0105】 如本文所使用之術語「雜環基羰基(C₂-C₅)烷基」係指如本文所定義的雜環基羰基經由如本文所定義的(C₂-C₅)烷基附接至母體分子部分。雜環基羰基(C₂-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-*N*-嗎啉基-2-側氧基乙基及 4-側氧基-4-四氫呋喃-2-基丁基。

【0106】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「鹵基

(C₁-C₃)烷氧基」係指至少一個如本文所定義的鹵素經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷氧基附接至母體分子部分。若存在若干個鹵素，則該等鹵素可相同或不同且該等鹵素可連接至不同碳原子或若干個鹵素可連接至同一碳原子。鹵基(C₁-C₃)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）二氟甲氧基及 2,2,2-三氟乙氧基。

【0107】 如本文所使用之術語「鹵基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基」係指一個或兩個如本文所定義的鹵基(C₁-C₃)烷氧基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個鹵基(C₁-C₃)烷氧基，則鹵基(C₁-C₃)烷氧基可為相同或不同的且兩個鹵基(C₁-C₃)烷氧基均可連接至同一碳原子或鹵基(C₁-C₃)烷氧基可連接至不同碳原子。鹵基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）(2,2,2-三氟乙氧基)甲基及 1-(二氟甲氧基)丙-2-基。

【0108】 如本文所使用之作為另一基團之一部分的術語「羥基(C₁-C₃)烷氧基」係指一個或兩個如本文所定義的羥基經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷氧基附接至母體分子部分。若存在兩個羥基，則兩個羥基均可連接至同一碳原子或羥基可連接至不同碳原子。羥基(C₁-C₃)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）羥基甲氧基及 2-羥基乙氧基。

【0109】 如本文所使用之術語「羥基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基」係指一個或兩個如本文所定義的羥基(C₁-C₃)烷氧基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個羥基(C₁-C₃)烷氧基，則羥基(C₁-C₃)烷氧基可為相同或不同的且兩個羥基(C₁-C₃)烷氧基均可連接至同一碳原子或羥基(C₁-C₃)烷氧基可連接至不同碳原子。羥基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）(2-羥基乙氧基)甲基及 1-(羥基甲氧基)丙-2-基。

【0110】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「甲氧基(C₁-C₃)烷氧基」係指一個或兩個甲氧基經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷氧基附接至母體分子部分。若存在兩個甲氧基，則兩個甲氧基均可連接至同一碳原子或甲氧基可連接至不同碳原子。甲氧基(C₁-C₃)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基甲氧基及 2-甲氧基乙氧基。

【0111】 如本文所使用之術語「甲氧基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基」係指一個或兩個如本文所定義的甲氧基(C₁-C₃)烷氧基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個甲氧基(C₁-C₃)烷氧基，則甲氧基(C₁-C₃)烷氧基可為相同或不同的且兩個甲氧基(C₁-C₃)烷氧基均可連接至同一碳原子或甲氧基(C₁-C₃)烷氧基可連接至不同碳原子。甲氧基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-(2-甲氧基乙氧基)乙基及 1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基。

【0112】 如本文所使用之本身或作為另一基團之一部分的術語「羥基(C₁-C₅)烷基」係指一個或兩個如本文所定義的羥基經由如本文所定義的(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個羥基，則兩個羥基均可連接至同一碳原子或羥基可連接至不同碳原子。羥基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、3-羥基-3-甲基丁-2-基及 2,3-二羥基-2-甲基丁基。

【0113】 如本文所使用之術語「(C₁-C₅)烷基羰基羥基(C₁-C₅)烷基」係指如本文所定義的(C₁-C₅)烷基羰基經由如本文所定義的羥基(C₁-C₅)烷基附接至母體分子部分。(C₁-C₅)烷基羰基羥基(C₁-C₅)烷基之代表性實例包括（但不限於）1-羥基-3-側氧基丁-2-基及 2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基。

【0114】 如本文所使用之術語「甲氧基(C₁-C₃)烷基」係指一個或兩個甲氧基經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。若存在兩個甲氧基，則兩個甲氧基均可連接至同一碳原子或甲氧基可連接至不同碳原子。甲氧基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）2-甲氧基乙基及1-甲氧基丙-2-基。

【0115】 如本文所使用之術語「(C₁-C₅)烷氧基」係指如本文所定義的(C₁-C₅)烷基經由氧原子附接至母體分子部分。(C₁-C₅)烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基及戊氧基。

【0116】 如本文所使用之術語「鹵基(C₁-C₃)烷基」係指至少一個如本文所定義的鹵素經由如本文所定義的(C₁-C₃)烷基附接至母體分子部分。若存在若干個鹵素，則該等鹵素可相同或不同且該等鹵素可連接至不同碳原子或若干個鹵素可連接至同一碳原子。鹵基(C₁-C₃)烷基之代表性實例包括（但不限於）三氟甲基及2-氯乙基。

【0117】 如本文所使用之術語「硝基」係指-NO₂基團。

【0118】 如本文所使用之術語「鹵甲基」係指至少一個如本文所定義的鹵素經由甲基附接至母體分子部分。若存在若干個鹵素，則該等鹵素可相同或不同。鹵甲基之代表性實例包括（但不限於）溴甲基及三氟甲基。

【0119】 如本文所使用之術語「鹵甲氧基」係指至少一個如本文所定義的鹵素經由甲氧基附接至母體分子部分。若存在若干個鹵素，則該等鹵素可相同或不同。鹵甲氧基之代表性實例包括（但不限於）二氟甲氧基及三氟甲氧基。

【0120】 醫藥學上可接受之鹽（諸如使用有機酸或無機酸形成的金屬

鹽及酸加成鹽) 在醫藥領域中已熟知。醫藥學上可接受之金屬鹽之代表性實例包括(但不限於) 鋰、鈉、鉀、鈣、鎂、鋁及鋅鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之代表性實例包括(但不限於) 氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽及抗壞血酸鹽。

【0121】 醫藥學上可接受之羧基酯可藉由已知方法、使用醫藥領域中習知的醫藥學上可接受之醇製備。醫藥學上可接受之羧基酯之代表性實例包括(但不限於) 用乙醇及丙-1-醇形成的酯。

【0122】 醫藥學上可接受之羧基酯可藉由已知方法、使用醫藥領域中習知的醫藥學上可接受之羧酸製備。醫藥學上可接受之羧基酯之代表性實例包括(但不限於) 用乙酸及丙酸形成的酯。

【0123】 本發明的範疇內包括化合物的所有可能幾何異構體，例如 Z 及 E 型異構體(順式及反式異構體)。此外，本發明的範疇內包括個別異構體與其任何混合物。

【0124】 本發明的範疇內包括化合物的所有可能互變異構體或其平衡混合物。在互變異構體中，化合物之一個原子中的氫遷移至化合物之另一原子中。互變異構體之代表性實例包括(但不限於) 酮/烯醇及亞硝基/肟。

【0125】 本發明的範疇內包括化合物之所有可能的經同位素標記之形式。

【0126】 式 I 化合物之經同位素標記(放射標記)形式為式 I 化合物，其中一或多個原子經質量數不同於自然界中典型地所發現之質量數的原子置換。可併入式 I 化合物中之同位素之代表性實例包括(但不限於) 氫、碳、

氫、氧、氟、硫、氯及碘之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。

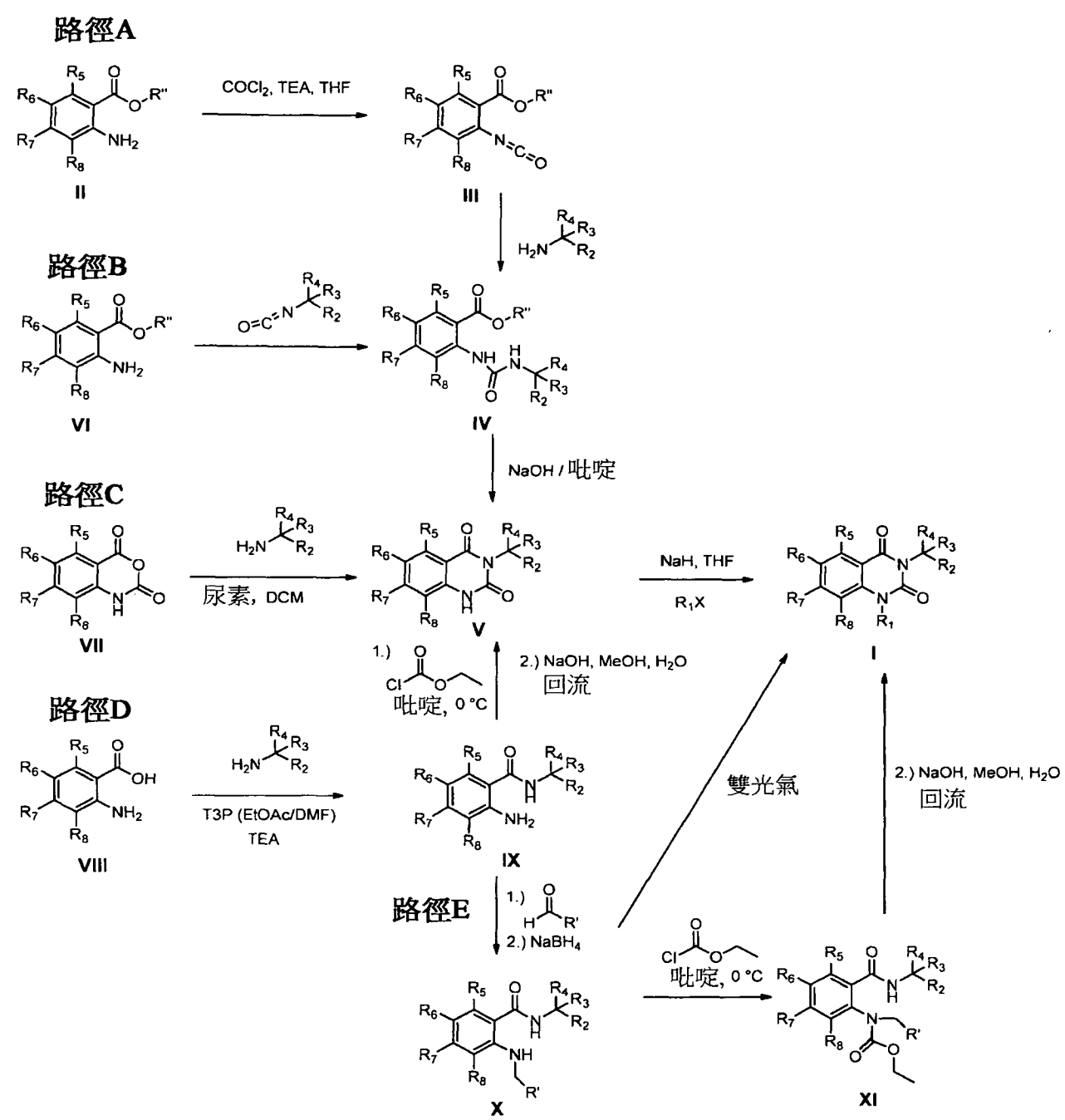
【0127】 併入經同位素標記之化合物中的放射性核種將視該化合物之特定應用而定。舉例而言， ^3H 及 ^{125}I 適用於自動射線攝影術。正電子發射同位素（諸如 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 及 ^{18}F ）適用於正電子發射斷層攝影術（PET）研究。

【0128】 自動射線攝影術可提供關於分子識別的定量資訊，諸如活體外受體結合。式 I 化合物的同位素標記形式可用作 GABA_B 受體自動射線攝影術配位體。

【0129】 PET 可提供關於分子識別的定量資訊，諸如哺乳動物（諸如人類）活體內受體結合。式 I 化合物的同位素標記形式可用作哺乳動物（諸如人類）中的 GABA_B 受體 PET 示蹤劑。

【0130】 可使用適合的起始物質，藉由與文獻中之已知方法類似的多種合成途徑或根據文獻中之已知方法製備式 I 化合物。適用於製備式 I 化合物的一些方法描述如下。

流程 1. 路徑 A 至 E

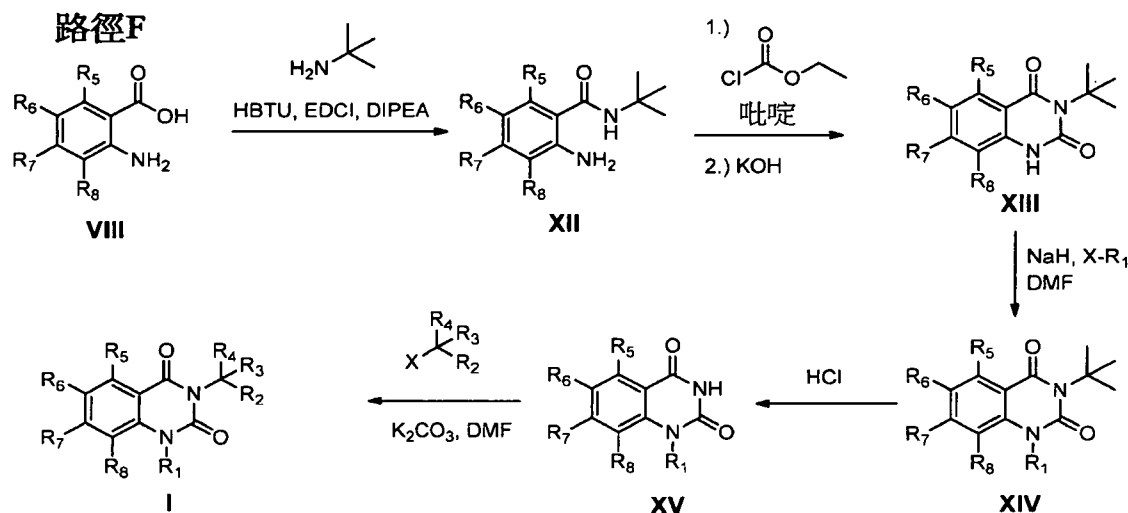


【0131】 在流程 1 中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及 R₈如上文所定義，除了 R₁與 R₈不一起形成-CHR₁₁-C(R₁₂)₂-O-，R'為例如烷基，且 R''為 H 或烷基，諸如乙基。

【0132】 V 發生 N 烷基化而產生 I 是使用適合鹼（諸如 NaH、NaOH、KOH、Cs₂CO₃或 K₂CO₃）進行。烷基化試劑典型地為親電子烷基鹵化物 R₁X，或環氧乙烷。

【0133】 在路徑 D 中，醯胺化可藉由若干方法及偶合試劑進行。適合的偶合試劑為例如 1-丙烷膦酸環酐 (T3P)、1-羥基苯并三唑 (HOBT) 或六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲 (HBTU)。IX 閉環而產生 V 可在一鍋中進行或可分離出中間物胺基甲酸酯。除氯甲酸乙酯之外，亦可使用氯甲酸之其他烷基酯。除 NaOH 之外，閉環反應中亦可使用若干其他無機鹼。亦可使用若干有機鹼。

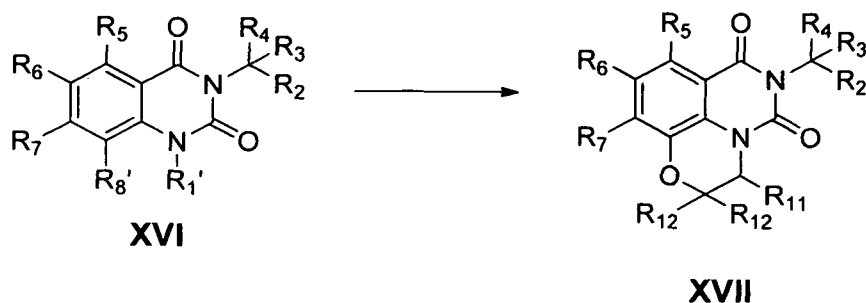
流程 2. 路徑 F



【0134】 在流程 2 中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 如上文所定義，除了 R_1 與 R_8 不一起形成 $-\text{CHR}_{11}-\text{C}(\text{R}_{12})_2-\text{O}-$ 且 X 為適合離去基，例如氯或溴。VIII 發生醯胺化而產生 XII 可藉由若干方法及偶合試劑進行。除氯甲酸乙酯之外，閉環反應中亦可使用氯甲酸之其他烷基酯。

【0135】 其中 R_1 與 R_8 一起形成 $-\text{CHR}_{11}-\text{C}(\text{R}_{12})_2-\text{O}-$ 的式 I 化合物可如流程 3 所繪來製備。

流程 3. 在位置 8 經分子內親核劑取代

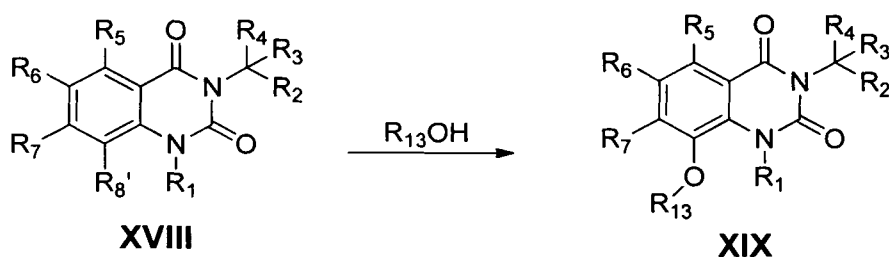


【0136】 在流程 3 中， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 及 R_{12} 如上文所定義， R_1 為具有適合親核性的取代基，諸如醇官能基， R_8 為離去基，諸如氟，且 m 為 2、3 或 4。

【0137】 閉環反應使用適合鹼（諸如 NaOH 或 KOH）進行。

【0138】 其中 R_8 為 (C_1-C_3) 烷氧基或甲氧基 (C_1-C_3) 烷氧基的式 I 化合物亦可如流程 4 中所繪來製備。

流程 4. 在位置 8 經外部親核劑取代



【0139】 在流程 4 中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 如上文所定義， R_8 為離去基，諸如氟，且 R_{13} 為 (C_1-C_3) 烷基或甲氧基 (C_1-C_3) 烷基。

【0140】 XVIII 轉化為 XIX 是使用適合鹼（諸如 NaOH 或 KOH）進行。

【0141】 可使用逐步途徑。舉例而言，取代基插入位置 1 之前，可在位置 8 進行親核取代。

【0142】 反應中用於製備本發明之化合物的任何起始物質或中間物在必要時可以化學領域中熟知的方式加以保護。任何受保護之官能基隨後可以此項技術中已知的方式脫除保護基。

【0143】 上述合成途徑意謂說明式 I 化合物之製備且該製備絕不限於此，亦即亦存在熟習此項技術者之常識內的其他可能合成方法。

【0144】 式 I 化合物可使用結晶、管柱層析、製備型高效液相層析（HPLC）或蒸發加以純化。適合的結晶溶劑為例如乙酸乙酯、乙醚、乙腈、乙醇、甲苯或其混合物。

【0145】 式 I 化合物在必要時可使用此項技術中熟知之方法轉化成其醫藥學上可接受之鹽形式。

【0146】 式 I 化合物的同位素標記形式可藉由類似於上述的程序、使用經同位素標記的試劑而非未經同位素標記的試劑來製備。

【0147】 本發明將藉由以下實施例來更詳細地解釋。實施例僅欲用於說明目的且不限制申請專利範圍中所限定之本發明範疇。

【0148】 縮寫具有下文指定之含義。

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HBTU	六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎗（uronium）
IPA	異丙醇
MeOH	甲醇
rt	室溫
T3P	1-丙烷膦酸環酞
TBAB	溴化四丁鎂
TBAF	氟化四丁鎂
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃

【0149】 NMR 譜多重性具有下文指定的含義。

br d	寬二重峰
br s	寬單峰
d	二重峰
dd	雙二重峰
ddd	雙聯雙二重峰
dq	雙四重峰
m	多重峰
q	四重峰
quint	五重峰
s	單峰
t	三重峰
td	三聯二重峰

實施例 1：3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0150】 在氮氣下，將 2-胺基-4,6-二甲氧基苯甲酸（400 mg；2.0 mmol）、10 ml 無水 THF 及 TEA（2 ml；14.4 mmol）置放於反應瓶中。使用注射器緩慢添加異氰酸 4-溴苯甲酯（0.31 ml；2.2 mmol）且在 80°C 加熱 1 小時以完成中間物脲的形成。將反應混合物蒸發至乾燥。添加 3 ml EtOH 及乙醇鈉溶液（5 ml；13.4 mmol；21 m-%，於 EtOH 中）且使混合物回流 22 小時以完成反應。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，且用 2 M HCl 調節 pH 至約 6。濾出沈澱物，用水洗滌且乾燥，產生 832 mg 粗產物，經由 EtOAc:庚烷（1:1）濕磨來純化，得到 696 mg 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES+APCI, Pos) [M+1]: 391.1; (ES+APCI, Neg) [M-1]: 389.0。

3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0151】 在氮氣下，將氫化鈉（89 mg；2.2 mmol；60%，於油中）置放於反應瓶中，在 0°C 添加 1 ml 無水 THF 及含有 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基

喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (350 mg ; 0.44 mmol ; 50% 純度) 的無水 THF , 且接著添加 1 ml 無水 DMF 。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。逐滴添加碘甲烷 (0.14 ml ; 2.24 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜以完成反應。小心地添加水。混合物用 DCM 萃取 3 次且合併之有機相用相分離器脫水且蒸發至乾燥。使用 MS-Trigger 純化粗產物, 產生 84.6 mg 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H)。

實施例 2 : 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(3,4-二氯苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0152】 將 2-胺基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (1.0 g ; 4.9 mmol) 及 8 ml 乾式吡啶置放於微波反應瓶中且緩慢添加含有異氰酸 3,4-二氯苯甲酯 (1.5 ml ; 9.73 mmol) 之無水吡啶 (2 ml)。反應混合物在 100°C 加熱 3 小時且在 200°C 加熱 15 分鐘。冷卻至室溫之後,添加 HCl 水溶液且過濾所得沈澱物且用水及 DCM 洗滌。粗產物利用正相及逆相管柱層析加以純化, 得到 310 mg 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.07 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 11.83 (br s, 1H)。

3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0153】 將 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

(200 mg ; 0.51 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (9.8 mg ; 0.026 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (3 ml) 及環氧異丁烷 (9.13 ml ; 103 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 60 分鐘。冷卻至室溫後,添加飽和碳酸氫鈉且用 DCM 萃取混合物。合併之有機層用水及鹽水洗滌,經相分離器脫水且蒸發至乾燥。粗產物用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化,得到 192 mg 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.35 (s, 6H), 2.17 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.33-8.37 (m, 1H)。

實施例 3 : 6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

6,7-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0154】 類似於實施例 1 中的 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 6,7-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。將 2-胺基-4,5-二氟苯甲酸 (250 mg ; 1.44 mmol) 及無水吡啶 (2.5 ml) 置放於微波反應瓶中且緩慢添加異氰酸 4-甲氧基苯甲酯 (353 mg ; 2.17 mmol)。在微波反應器中、在 200°C 加熱 30 分鐘之後,添加氫氧化鈉水溶液 (5 N ; 0.43 ml ; 2.17 mmol) 且在 140°C 加熱反應混合物 30 分鐘。添加 HCl 水溶液,產生沈澱物,過濾,用水洗滌且脫水,得到 290 mg 粗 6,7-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES+APCI, Neg) [M-1]: 317.0。

6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0155】 類似於實施例 2 中的 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。將粗 6,7-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (285 mg; 0.448 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (17.2 mg; 0.045 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (1 ml) 及環氧異丁烷 (2.98 ml; 33.6 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 60 分鐘。處理之後，利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 11 mg 6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4-(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.39 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H)。

實施例 4：7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0156】 類似於實施例 1 中的 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸 (250 mg; 1.32 mmol) 及無水吡啶 (2.5 ml) 置放於微波反應瓶中且緩慢添加異氰酸 4-甲氧基苯甲酯 (323 mg; 1.98 mmol)。在微波反應器中、在 200°C 加熱 30 分鐘之後，添加氫氧化鈉水溶液 (5 N; 0.40 ml; 1.98 mmol) 且在 140°C 加熱反應混合物 30 分鐘。添加 HCl 水溶液，產生沈澱物，過濾，用水洗滌且脫水，得到 500 mg 粗 7-氟-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES+APCI, Neg) [M-1]: 333.0。

7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-

二酮

【0157】 類似於實施例 2 中的 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。將粗 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (500 mg ; 0.64 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (24.6 mg ; 0.064 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (3 ml) 及環氧異丁烷 (8.56 ml ; 96 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 60 分鐘。處理之後，用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 及 MS-Trigger 來純化粗產物，得到 124 mg 7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.34 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

實施例 5 :3-(4-溴苯甲基)-6-(二氟甲氧基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0158】 將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-羥基-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.40 mmol) 及氫氧化鉀 (0.44 g ; 7.9 mmol) 置放於反應瓶中，接著冷卻至 -20°C。添加 ACN (3 ml) 及水 (3 ml)，隨後添加二乙基膦酸溴二氟甲酯 (275 mg ; 0.99 mmol)，且將反應瓶升溫至室溫。攪拌隔夜之後，混合物用 EtOAc 稀釋且用水洗滌。水相用 EtOAc 萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 96 mg 3-(4-溴苯甲基)-6-(二氟-甲氧基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.56 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.57 (t,

1H), 7.00 (d, 1H), 7.37-7.46 (m, 4H), 8.10-8.14 (m, 1H)。

實施例 6：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0159】 將 2-胺基-4-氟-5-甲氧基苯甲酸乙酯 (300 mg; 1.4 mmol)、2 ml 無水吡啶及異氰酸 4-溴苯甲酯 (0.22 ml; 1.55 mmol) 裝填於微波管中且在 200°C 加熱 15 分鐘。添加異氰酸 4-溴苯甲酯 (0.06 ml; 0.42 mmol) 且反應混合物在 200°C 加熱兩次，歷時 10 分鐘及 15 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，且用 1 M HCl 調節 pH 至中性。過濾沈澱物且濾液用 EtOAc 萃取 3 次。合併有機相，脫水且蒸發。蒸發殘餘物用 MS-Trigger 純化且用乙醚濕磨，產生 48 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.93 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.33-7.50 (m, 4H) 7.65 (d, 1H), 8.43 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0160】 在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg; 0.26 mmol)、2 ml 無水 DMF 及 K₂CO₃ (72.9 mg; 0.53 mmol) 裝填於反應瓶中。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，添加碘甲烷 (0.033 ml; 0.53 mmol)，且反應混合物在室溫下攪拌三夜。添加 0.1 M 檸檬酸且濾出沈澱物且用水洗滌。粗產物藉由乙醚濕磨及 CombiFlash (逆相二氧化矽) 純化，產生 76 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.54 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.76 (d, 1H)。

實施例 7：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-羥基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0161】 在氮氣下，將實施例 6 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮（40 mg；0.10 mmol）及 1 ml 無水 DCM 裝填於反應瓶中。將混合物冷卻至 0°C，緩慢添加 1 M 三溴化硼於 DCM（0.1 ml；0.10 mmol）中的溶液，且在室溫下攪拌混合物三夜。再次添加 DCM 及 1 M 三溴化硼於 DCM（0.1 ml；0.10 mmol）中的溶液且攪拌混合物兩夜。1 M 三溴化硼於 DCM（0.2 ml；0.20 mmol）中的溶液添加 3 次且添加之間攪拌混合物隔夜。冷卻混合物，添加水及 MeOH，且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。蒸發殘餘物用 CombiFlash（正相二氧化矽）純化，產生 19 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-羥基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.54 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.40-5.43 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.87 (d, 1H)。

實施例 8：7-(4-溴苯甲基)-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮

7-(4-溴苯甲基)-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮

【0162】 在氮氣下，將 6-胺基-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-甲酸（150 mg；0.83 mmol）及 5 ml 無水 THF 裝填於反應瓶中。添加異氰酸 4-溴苯甲酯（0.128 ml；0.91 mmol）及 TEA（0.7 ml；5.0 mmol）且加熱反應混合物至 80 °C 維持 1 小時。冷卻混合物且蒸發溶劑。添加 5 ml EtOH 及 0.9 ml 2 M NaOH 溶液且將反應混合物回流 2 小時。冷卻混合物，添加水，且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。過濾沈澱物且蒸發濾液，產生 217 mg 7-(4-溴苯甲基)-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8-(5H,7H)-二酮。LC-MS (ES+) [M+1]: 375.0。

7-(4-溴苯甲基)-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮

【0163】 在氮氣下，將氫化鈉 (45.8 mg ; 1.15 mmol ; 60%) 及 1 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。添加 7-(4-溴苯甲基)-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮 (215 mg ; 0.573 mmol)，在室溫下攪拌混合物 30 分鐘，且添加碘甲烷 (0.071 ml ; 1.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物三天。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。粗產物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化且用 MeOH 濕磨，產生 19.5 mg 7-(4-溴苯甲基)-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.54 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.57 (s, 1H)。

實施例 9: 3-(4-溴苯甲基)-1-異丙基-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
3-(4-溴苯甲基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0164】 在氮氣下，將 2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲酸 (250 mg ; 1.27 mmol) 及無水 THF 裝填於反應瓶中。添加異氰酸 4-溴苯甲酯 (0.195 ml ; 1.40 mmol) 及 TEA (1.1 ml ; 7.89 mmol) 且反應混合物在 80°C 加熱 1 小時。冷卻混合物且蒸發溶劑。添加 EtOH 及 1.4 ml 2 M NaOH 溶液且將反應混合物回流幾小時。在室溫下攪拌混合物隔夜且次日，使混合物回流若干小時。添加 1.4 ml 2 M NaOH 溶液且使混合物再次回流總計 9 小時。冷卻混合物，添加水，且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。過濾沈澱物，產生 440 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES+) [M+1]: 391.0。

3-(4-溴苯甲基)-1-異丙基-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0165】 在氮氣下，將氫化鈉（20.9 mg；0.52 mmol；60%）及無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。將 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮（120 mg；0.307 mmol）溶解於無水 DMF 中且添加至反應物中。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘且添加 2-碘丙烷（0.031 ml；0.307 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。氫化鈉及 2-碘丙烷添加兩次且反應混合物在室溫下攪拌超過兩夜。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。使用 MS-Trigger 純化粗產物，產生 43 mg 3-(4-溴苯甲基)-1-異丙基-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.61 (d, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.93-5.14 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.78 (s, 1H) 7.33-7.47 (m, 4H), 7.62 (s, 1H)。

實施例 10：3-(4-溴苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0166】 在氮氣下，將實施例 9 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮（120 mg；0.307 mmol）、無水 THF 及 K₂CO₃（50.9 mg；0.37 mmol）裝填於反應瓶中。緩慢添加環氧異丁烷（0.055 ml；0.61 mmol）且使反應混合物回流若干小時且在室溫下攪拌一個週末。蒸發溶劑，將 DMF 添加至蒸發殘餘物中，且將混合物裝填於微波管中。添加 K₂CO₃（50.9 mg）及環氧異丁烷（0.055 ml）且混合物在 200°C 加熱四次歷時 10 分鐘至 15 分鐘。蒸發反應混合物且添加 EtOAc。有機相用 1 M Na₂CO₃ 溶液洗滌一次且用水洗滌兩次。將有機相脫水且蒸發。用 MS-Trigger 純化粗產物，產生 16 mg 3-(4-溴苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二

酮。NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 6H), 2.54 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.33-7.46 (m, 4H), 7.59 (s, 1H)。

實施例 11：3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0167】 在氮氣下，將 4,5-二氟鄰氨基苯甲酸 (300 mg ; 1.73 mmol) 及無水 THF 裝填於反應瓶中。添加異氰酸 4-溴苯甲酯 (0.267 ml ; 1.91 mmol) 及 TEA (1.5 ml ; 10.76 mmol) 且反應混合物在 80°C 加熱 1 小時且在室溫下加熱隔夜。蒸發溶劑。添加 EtOH 及 2 ml 2 M NaOH 溶液且使反應混合物回流 5 小時。冷卻混合物，添加水，且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。過濾沈澱物，產生 648 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 366.9。

3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0168】 在氮氣下，將氫化鈉 (37 mg ; 0.93 mmol ; 60%) 及 1 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。將 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.345 mmol) 溶解於無水 DMF 中且添加至反應物中。混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且添加碘甲烷 (0.058 ml ; 0.926 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌一個週末。添加 MeOH 且蒸發混合物。向蒸發殘餘物中添加水及 DCM 且用 DCM 萃取混合物兩次。合併有機相，脫水且蒸發。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 30 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.50 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 12：1-甲基-3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0169】 在氮氣下，將 2-胺基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (200 mg; 0.975 mmol) 及無水 THF 裝填於反應瓶中。添加溶解於少量 THF 及 TEA (0.9 ml; 6.46 mmol) 中的 1-異氰酸酯基-1,2,3,4-四氫化萘 (0.168 ml; 1.07 mmol) 且反應混合物在 80°C 加熱 1 小時。蒸發溶劑且添加 EtOH 及 1.1 ml 2 M 氫氧化鈉溶液，且使反應混合物回流 1.5 個小時。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且次日回流 5 小時。重複先前程序。添加水且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。過濾沈澱物，產生 227 mg 呈粗混合物形式的中間物。

【0170】 在氮氣下，將氫化鈉 (50.4 mg; 1.26 mmol; 60%) 及無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。添加溶解於無水 DMF 中的中間物 (227 mg)，混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，且添加碘甲烷 (0.0578 ml; 1.26 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。粗產物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化且用 MeOH 濕磨，產生 20 mg 1-甲基-3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.79-1.95 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.41-2.56 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.96-3.11 (m, 1H), 3.60 (br s, 3H), 6.35 (br s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.34 (br s, 1H)。

實施例 13：3-(4-溴苯基)-1-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0171】 在氮氣下，將 2-胺基-5-(三氟甲基)苯甲酸 (200 mg ; 0.975 mmol) 及無水 THF 裝填於反應瓶中。添加溶解於少量 THF 中的異氰酸 4-溴苯甲酯 (0.150 ml ; 1.07 mmol) 及 TEA (0.9 ml ; 6.46 mmol) 至反應物中且反應混合物在 80°C 加熱 2 小時。蒸發溶劑且添加 1.2 ml 2 M 氫氧化鈉溶液。使反應混合物回流 14 小時。冷卻混合物，添加水，且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。用 EtOAc 萃取混合物 3 次。合併有機相，蒸發且在真空烘箱中乾燥，產生 381 mg 3-(4-溴苯甲基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 398.9。

3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0172】 在氮氣下，將氫化鈉 (65 mg ; 1.62 mmol ; 60%) 及 1 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。添加含有 3-(4-溴苯甲基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (380 mg ; 0.952 mmol) 的 2 ml 無水 DMF 且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。添加碘甲烷 (0.101 ml ; 1.62 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 191 mg 3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.56 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H)。

實施例 14 : 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(3,4-二氯苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0173】 在氮氣下，將 2-胺基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (150 mg ; 0.731 mmol) 及 5 ml 無水 THF 裝填於反應瓶中。添加溶解於少量 THF 中的異氰酸 3,4-二氯苯甲酯 (0.118 ml ; 0.80 mmol) 及 TEA (0.7 ml ; 5.02 mmol) 至反應物中且反應混合物在 80°C 加熱 1 小時。蒸發溶劑且添加 EtOH 及 1 ml 2 M 氫氧化鈉溶液。使反應混合物回流 6 小時且在室溫下攪拌隔夜。添加水且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。用 EtOAc 萃取混合物 3 次。合併有機相，脫水且蒸發，產生 308 mg 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 387.0。

3-(3,4-二氯苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0174】 在氮氣下，將氫化鈉 (47 mg ; 1.19 mmol ; 60%) 及 1 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。添加含有 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (308 mg ; 0.79 mmol) 的 2 ml 無水 DMF 且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。添加碘甲烷 (0.074 ml ; 1.19 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH 且蒸發混合物至乾燥。向蒸發殘餘物中添加水及 DCM 且用 DCM 萃取混合物兩次。合併有機相，脫水且蒸發。粗產物藉由 MeOH 濕磨加以純化，產生 127 mg 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.59 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.50-7.69 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.26 (d, 1H)。

實施例 15：3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0175】 在氮氣下，將 2-胺基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (400 mg ; 1.95 mmol) 及 10 ml 無水 THF 裝填於反應瓶中。添加溶解於少量 THF 中的異氰酸 4-溴苯甲酯 (0.300 ml ; 2.15 mmol) 及 TEA (1.7 ml ; 12.2 mmol) 至反應物中且反應混合物在 80°C 加熱 1 小時。蒸發溶劑。添加 EtOH 及 2 ml 2 M 氫氧化鈉溶液且使反應混合物回流 3 小時。添加水且使用 2 M HCl 溶液調節 pH 至中性。用 EtOAc 萃取混合物 3 次。合併有機相，脫水且蒸發，產生 630 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 398.99。

3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0176】 在氮氣下，將氫化鈉 (107 mg ; 2.68 mmol ; 60%) 及無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。添加含有 3-(4-溴苯甲基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (630 mg ; 1.58 mmol) 的 3 ml 無水 DMF 且在室溫下攪拌混合物 1 小時。添加碘甲烷 (0.167 ml ; 2.68 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 390 mg 3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.59 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H)。

實施例 16：7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0177】 將 7-氟-1H-苯并[d][1,3]嘔咁-2,4-二酮 (109 mg ; 0.6 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)甲胺 (127 mg ; 0.7 mmol)、尿素 (54 mg ; 0.9 mmol) 及 0.5 ml DMA 裝填於微波管中且在 250°C 加熱 20 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，添加 5 ml 水，且將所形成的沈澱物過濾且脫水，得到 202 mg 粗產物。LC-MS (ES-) [M-1]: 337.0。

7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0178】 在氮氣下，將氫化鈉 (40.6 mg ; 1.0 mmol ; 60%，於油中) 裝填於反應瓶中，將混合物冷卻至 0°C，且添加 1 ml 無水 DMF。逐滴添加含有 7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (202 mg ; 0.60 mmol) 的 2 ml 無水 DMF 且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。在 0°C 緩慢添加碘甲烷 (0.063 ml ; 1.0 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH (0.5 ml) 且蒸發混合物至乾燥。添加 DCM 及水且萃取各相。有機相另外用水洗滌兩次，經由相分離器過濾來脫水，且蒸發至乾燥。經由 MeOH 濕磨及 MS-Trigger 來純化粗產物，得到 29 mg 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.57 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 7.54-7.64 (m, 4H), 8.25 (ddd, 1H)。

實施例 17 : 7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0179】 類似於實施例 16 中的 7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。將 7-氟-1H-苯并[d][1,3]嘔咁-2,4-二酮 (109 mg ; 0.6 mmol)、3-氟-4-甲氧基苯甲基胺 (112 mg ; 0.72 mmol)、尿素 (54 mg ; 0.9 mmol) 及 0.5 ml DMF

裝填於微波管中且在 250°C 加熱 20 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，添加 5 ml 水，且將所形成的沈澱物過濾且脫水，得到 219 mg 粗產物。LC-MS (ES-) [M-1]: 317.0。

7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0180】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。裝填氫化鈉 (40.8 mg; 1.02 mmol; 60%，於油中) 及 1 ml DMF 且添加含有 7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (191 mg; 0.60 mmol) 的 2 ml 無水 DMF。添加碘甲烷 (0.064 ml; 1.02 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH (0.5 ml)、DCM 及水，水相用 10 ml DCM 洗滌兩次且合併之有機相經相分離器脫水，蒸發至乾燥且用 MeOH 濕磨，得到 134 mg 產物。進行進一步 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，得到 20 mg 7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.56 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.96 (ddd, 1H) 7.23-7.31 (m, 2H), 8.24 (dd, 1H)。

實施例 18：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0181】 類似於實施例 16 中的 7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。使用 7-氯-1H-苯并[d][1,3]嘔咩-2,4-二酮 (0.200 g; 1.01 mmol)、(4-溴苯基)甲胺 (0.153 ml; 1.22 mmol) 及尿素 (91 mg; 1.52 mmol)，獲得 0.370 g 粗產物。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.03 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H),

7.47-7.52 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 11.63 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0182】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.389 g; 1.07 mmol) 作為起始物質來製備 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。粗產物用 MeOH 濕磨，產生 0.305 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.52 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.05 (d, 1H)。

實施例 19：3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0183】 將 7-氟-1H-苯并[d][1,3]嘔啉-2,4-二酮 (0.500 g; 2.76 mmol)、1-(4-溴苯基)乙胺 (0.474 ml; 3.31 mmol)、尿素 (0.249 g; 4.14 mmol) 及 3 ml DMA 裝填於微波管中且在 250°C 加熱 10 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，與水混合，且用 EtOAc 萃取兩次。合併之有機相經 Na₂SO₄ 脫水且蒸發至乾燥。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 389 mg 3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.77 (d, 3H), 6.11 (q, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 10.96 (br s, 1H)。

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0184】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-

二酮 (0.389 g ; 1.07 mmol) 作為起始物質來製備 3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 0.226 g 3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 (d, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.37 (q, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H)。

實施例 20：3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1,7-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-7-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0185】 將 4-甲基靛紅酸酐 (80 mg ; 0.45 mmol)、(4-氯苯基)(苯基)甲胺鹽酸鹽 (138 mg ; 0.54 mmol)、尿素 (40.7 mg ; 0.68 mmol)、TEA (0.076 ml ; 0.54 mmol) 及 0.5 ml DMA 裝填於微波管中且在 250°C 加熱 15 分鐘。微波反應在相同溫度下再次進行相同的時間且接著在 250°C 進行 60 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，與 5 ml 水混合，且用 5 ml EtOAc 萃取兩次。合併之有機相經 Na₂SO₄ 脫水且蒸發至乾燥。粗產物用 CombiFlash (EtOAc:庚烷；正相二氧化矽) 純化，產生 30 mg 3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-7-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 375.03。

3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1,7-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0186】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1,7-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。將 3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-7-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (30 mg ; 0.080 mmol)、氫化鈉 (9.55 mg ; 0.24 mmol ; 60%，於油中) 及碘甲烷 (0.24 ml ; 0.24 mmol ; 1.0 M，於 DMF 中) 溶解於 1 ml DMF 中且在室溫下攪拌隔夜以完成反應。用 0.5 ml MeOH 淬滅反應物且蒸發混合物。添加

水 (5 ml) 且混合物用 5 ml DCM 洗滌 3 次，脫水且蒸發。CombiFlash 純化 (正相二氧化矽)，得到 4 mg 3-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1,7-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.49 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.26-7.41 (m, 9H), 7.50 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H)。

實施例 21：3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0187】 類似於實施例 16 中的 7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 5,8-二甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (0.200 g；0.90 mmol)、(4-溴苯基)甲胺 (0.136 ml；1.08 mmol) 及尿素 (81 mg；1.34 mmol) 來製備 3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。獲得 344 mg 粗產物。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H)。

3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0188】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.200 g；0.51 mmol) 作為起始物質來製備 3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。粗產物用 MeOH 濕磨，產生 126 mg 3-(4-溴苯基)-5,8-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.58 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H)。

實施例 22 3-(3,4-二氯苯基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 3-(3,4-

二氯苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0189】 類似於實施例 16 中的 7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 7-氟-1H-苯并[d][1,3]噻吩-2,4-二酮 (0.109 g ; 0.60 mmol)、(3,4-二氯苯基)甲胺 (0.096 ml ; 0.72 mmol) 及尿素 (54 mg ; 0.90 mmol) 來製備 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。獲得 219 mg 粗產物。LC-MS (ES-) [M-1]: 338.9。

3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0190】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.203 g ; 0.60 mmol) 作為起始物質來製備 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。粗產物用 MeOH 濕磨且用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 88 mg 3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.25 (ddd, 1H)。

實施例 23：7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0191】 類似於實施例 16 中的 7-氟-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 7-氟-1H-苯并[d][1,3]噻吩-2,4-二酮 (0.109 g ; 0.60 mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺 (99 mg ; 0.72 mmol) 及尿素 (54 mg ; 0.90 mmol) 來製備 7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。獲得 172 mg 粗產物。LC-MS (ES-) [M-1]: 299.0。

7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0192】 類似於實施例 16 中的 7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮，使用 7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.172 g ; 0.57 mmol) 作為起始物質來製備 7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。粗產物用 MeOH 濕磨且用 CombiFlash 純化，產生 77 mg 7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H)。

實施例 24：(S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮
(S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0193】 將 4-氟靛紅酸酐 (300 mg ; 1.66 mmol)、2 ml 無水 DMA、(S)-1-(4-氯苯基)乙胺 (0.279 ml ; 1.99 mmol) 及尿素 (149 mg ; 2.49 mmol) 裝填於微波管中且在 250°C 加熱 15 分鐘。向混合物中添加水，且用 DCM 萃取混合物兩次。合併有機相，脫水且蒸發。向蒸發殘餘物中添加 EtOAc 且過濾沈澱物。蒸發濾液，產生 480 mg (S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 316.9。

(S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0194】 在氮氣下，將氫化鈉 (90 mg ; 2.26 mmol ; 60%) 及 1 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。將存於少量 DMF 中的 (S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (480 mg ; 1.51 mmol) 添加至混合物中。反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且添加碘甲烷 (0.141 ml ; 2.26 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取 3 次。合併有機相，

脫水且蒸發。粗產物用 MS-Trigger 濕磨且用 CombiFlash（正相二氧化矽）純化，產生 99 mg (S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.79 (d, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.21 (q, 1H), 7.14 (td, 1H), 7.33-7.39 (m, 5H), 8.08 (dd, 1H)。

實例 25：(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0195】 4,5-二甲氧基靛紅酸酐 (300 mg; 1.34 mmol)、2 ml 無水 DMA、(R)-1-(4-氯苯基)乙胺 (0.266 ml; 1.61 mmol) 及尿素 (121 mg; 2.02 mmol) 裝填於微波管中且在 250°C 加熱 20 分鐘。添加 (R)-1-(4-氯苯基)乙胺 (95 μ l) 及尿素 (40 mg) 且反應混合物再次在 250°C 加熱 20 分鐘。添加水至混合物中且過濾沈澱物且脫水，以產生 179 mg (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 359.0。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0196】 在氮氣下，將氫化鈉 (59.5 mg; 1.49 mmol; 60%) 及 1 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。將存於少量 DMF 中的 (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (179 mg; 0.50 mmol) 添加至反應混合物中且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。添加碘甲烷 (0.093 ml; 1.49 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌三天。添加 MeOH 且蒸發混合物。將水及 DCM 添加至蒸發殘餘物中且混合物用 DCM 萃取兩次。合併有機相，脫水且蒸發。用 MS-Trigger 純化粗產物，產生 27 mg (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz,

d-DMSO): δ 1.90 (d, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.41 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.59 (s, 1H)。

實施例 26：3-(4-溴苯甲基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氟苯甲醯胺

【0197】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氟苯甲酸 (1.0 g ; 7.1 mmol)、5 ml EtOAc 及 TEA (2.7 ml ; 7.7 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加(4-溴苯基)甲胺 (0.90 ml ; 7.1 mmol) 且接著添加 T3P，保持溫度低於 30°C。反應在 5 小時時接近完成，但在室溫下攪拌混合物隔夜。添加 EtOAc (5 ml) 且混合物用 5 ml 水洗滌 3 次。使用幾滴鹽水進行最後分離。合併有機相且蒸發至乾燥，產生 1.68 g 粗物質，在 7.5 ml 甲苯中藉由加熱來結晶，且接著緩慢冷卻至室溫且最後冷卻至 0°C。過濾沈澱物，用 4 ml 冷甲苯洗滌且在真空烘箱中、在 40°C 乾燥，得到 1.226 g 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, 2H), 5.77 (br s, 2H), 6.22 (br s, 1H), 6.30-6.39 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0198】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氟苯甲醯胺 (1.22 g ; 3.8 mmol)、8+2 ml 無水 THF 及 1.2 ml 吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.1 ml ; 11.3 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。在 0°C 緩慢添加 5 M NaOH (3 ml ; 15.1 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 1 小時以完成閉環反應。添加水 (5 ml) 且用濃 HCl 調節 pH 至 2.2。沈澱物在室溫下攪拌隔夜，過濾，用 5 ml 水洗滌兩次，且在真空烘

箱中、在 50°C 乾燥，得到 0.98 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。
自結晶濾液中濾出額外 0.18 g 沈澱物。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.03 (s, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 11.68 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0199】 將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.2 g ; 0.57 mmol) 及 1 ml DMF 置放於氮氣下。添加固體 NaOH (34 mg ; 0.86 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。添加 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮 (0.077 ml ; 0.57 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 3 小時。添加額外 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮 (0.039 ml ; 0.28 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1 小時且接著在 50°C 攪拌 3 小時以完成反應。將反應混合物冷卻至室溫，添加 1.5 ml 水，且攪拌混合物隔夜。濾出沈澱物，用 1 ml 水洗滌兩次，且在真空下、在 50°C 脫水 2 小時，得到 0.217 g 粗產物。產物於 1.9 ml ACN:EtOH (95:5) 中藉由加熱且冷卻至 0°C 來結晶。過濾沈澱物，用少量 ACN 洗滌且在真空下、在 50°C 脫水，產生 0.15 g 3-(4-溴苯甲基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。
¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.24 (s, 9H), 5.08 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H)。

實施例 27：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁-2-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0200】 在氮氣下，將實施例 26 中製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.57 mmol)、6 ml 無水 THF 及 3-氯-2-丁酮 (183 mg ;

1.72 mmol) 裝填於反應瓶中，且添加 TBAF (1 M，於 THF 中；225 mg；0.86 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加額外 1 M TBAF (1 M，於 THF 中；225 mg；0.86 mmol) 且回流加熱混合物。4 小時之後，再次添加 TBAF (1 M 於 THF 中；225 mg；0.86 mmol) 且使混合物回流隔夜。將反應混合物蒸發至乾燥。添加冰冷水、DCM 及 MeOH 至蒸發殘餘物中，分離各層，且將有機相脫水且蒸發。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 47 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁-2-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.62 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 1H), 5.19 (dd, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 4H), 8.29 (dd, 1H)。

實施例 28：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-甲氧基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0201】 在氮氣下，將氫化鈉 (34.3 mg；0.86 mmol；60%) 及 2 ml 無水 DMF 裝填於燒瓶中。將混合物冷卻至 0°C，添加實施例 26 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg；0.286 mmol)，且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。在 0°C 添加 2-氯乙基甲基醚 (0.078 ml；0.86 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。3 小時之後，在 50°C 加熱混合物 4 小時且最後在 100°C 加熱混合物 14 小時。將混合物冷卻至 0°C 且添加水。過濾沈澱物且用水洗滌。粗產物在 EtOH 中結晶，產生 25 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-甲氧基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.33 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.94 (td, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.34-7.49 (m, 4H), 8.22 (dd, 1H)。

實施例 29：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮

【0202】 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 26 中。將 K_2CO_3 (95 mg ; 0.69 mmol)、3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.57 mmol)、1-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷 (0.093 ml ; 0.69 mmol) 及 3 ml 無水 THF 裝填於微波管中且在 125°C 加熱 10 分鐘 (高吸收)。添加 Cs_2CO_3 (280 mg ; 0.86 mmol) 且繼續在 125°C 反應 10 分鐘，且接著在 175°C 反應 10+20+20 分鐘。冷卻混合物，添加水且用 EtOAc 洗滌混合物兩次。合併有機層，脫水且蒸發。粗產物用 CombiFlash (首先為 EtOAc:庚烷；正相二氧化矽，且接著為 DCM:MeOH；正相二氧化矽) 純化，產生 100 mg 不純產物。用 MS-Trigger 純化，得到 58 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.31 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 8.21 (dd, 1H)。

實施例 30：2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-丙腈

【0203】 在氮氣下，將氫化鈉 (68.7 mg ; 1.72 mmol ; 60%) 及 2 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中。在 0°C 添加實施例 26 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.573mmol) 且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加 2-溴丙腈 (0.149 ml ; 1.72 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在 50°C 加熱 2 小時，且接著在 70°C 加熱 2.5 小時。將混合物冷卻至 0°C，添加水及 EtOH，且過濾沈澱物且用水洗滌。粗產物於 EtOH 中結晶且用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 40 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-

氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙腈。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.83 (d, 3H), 5.18 (dd, 2H), 6.33 (q, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 8.31 (dd, 1H)。

實施例 31：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 4-氯丁-2-酮

【0204】 將 4-羥基-2-丁酮 (0.881 g ; 10 mmol)、2 ml DCM 及亞硫酰氯 (1.46 ml ; 20 mmol) 裝填於反應瓶中且在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物且藉由氮氣流脫水，產生 1.06 g 2-氯丁-2-酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.12 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 3.74 (t, 2H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0205】 在氮氣下，將氫化鈉 (68.7 mg ; 1.72 mmol ; 60%，於油中) 且 2 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中且在 0°C 攪拌 30 分鐘。添加實施例 26 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.573 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加 4-氯丁-2-酮 (183 mg ; 1.72 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌三天且接著在 50°C 加熱 4 小時。將混合物冷卻至 0°C 且添加水。過濾沈澱物且用水洗滌。粗產物在 EtOH 中結晶，產生 40 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.13 (s, 3H) 2.80-2.87 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.16 (td, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H)。

實施例 32：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(環氧乙烷-2-基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0206】 將實施例 26 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg ; 0.27 mmol)、 K_2CO_3 (237 mg ; 1.72 mmol)、表溴醇 (235 mg ; 1.72 mmol) 及 4 ml 無水 DMF 裝填於微波管中且在 110°C 加熱 1 小時。將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取 3 次。有機相用鹽水洗滌一次，脫水且蒸發。蒸發殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 57 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(環氧乙烷-2-基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。
 ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.66-2.75 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H) 6.93-7.01 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0207】 在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(環氧乙烷-2-基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (57 mg ; 0.14 mmol) 及 2 ml 無水 THF 裝填於反應瓶中且添加硼氫化鈉 (6.6 mg ; 0.18 mmol) 及 2 ml 無水 IPA。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加額外 $NaBH_4$ (6.5 mg ; 0.18 mmol) 且攪拌混合物 1 小時。添加第三份 $NaBH_4$ (6.5 mg ; 0.18 mmol) 且混合物在 60°C 加熱 1 小時。冷卻反應混合物，緩慢傾入冷水中且用 EtOAc 萃取 3 次。合併有機相，用鹽水洗滌，脫水且蒸發。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 19 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (d, 3H), 2.28 (d, 1H), 3.98-4.17 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.87-7.11 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 4H), 8.22 (dd, 1H)。

實施例 33：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0208】 類似於實施例 26 中的 3-(4-溴苯甲基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮。在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.2 g ; 0.57 mmol) 及 1 ml DMF 置放於反應瓶中。添加固體 NaOH (34 mg ; 0.86 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。緩慢添加碘甲烷 (0.053 ml ; 0.86 mmol) 且反應在室溫下、在 1 小時內完成。添加水 (1.5 ml) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。濾出沈澱物，用 1 ml 水洗滌兩次，且在真空下、在 50°C 脫水，獲得 0.19 g 粗產物。產物自 1 ml ACN:EtOH (95:5) 中結晶，在室溫下攪拌隔夜且接著在 0°C 攪拌 30 分鐘，且過濾。沈澱物在真空下、在 50°C 脫水，產生 0.164 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.50 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H)。

實施例 34：3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸

3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯

【0209】 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 26 中。將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.50 g ; 1.43 mmol)、K₂CO₃ (594 mg ; 4.30 mmol)、4 ml 無水 DMF 及 3-溴丙酸乙酯 (0.55 ml ; 4.30 mmol) 置放於微波反應瓶中且在 100°C 加熱 2 小時 (高吸收)。再次添加 K₂CO₃ (198 mg ; 1.43 mmol) 及 3-溴丙酸乙酯 (0.18 ml ; 1.43 mmol) 且混合物在 100°C 加熱 2 小時。再一次添加 K₂CO₃ (198 mg ; 1.43 mmol) 及 3-溴丙酸乙酯 (0.18 ml ; 1.43 mmol) 且混合物在 100°C 加熱 4 小時。添加 50 ml 水，得到沈澱物 (513 mg)。CombiFlash (正相二氧化矽) 純化且對產物溶離份進行 ACN 濕磨，得到 390 mg 3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-

二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.33-4.39 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 4H), 8.22-8.28 (m, 1H)。

3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸

【0210】 將 3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯 (109 mg; 0.24 mmol)、THF (1 ml)、MeOH (1 ml) 及 1 M LiOH (1 ml; 1 mmol) 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物用水及鹽水稀釋且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。用 EtOAc 洗滌混合物 3 次。合併有機相，脫水且蒸發至乾燥，得到 105 mg 3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.78-2.85 (m, 2H), 4.33-4.42 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 4H), 8.26 (dd, 1H)。

實施例 35：3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-丙醯胺

【0211】 3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸之製備描述於實施例 34 中。將 3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸 (100 mg; 0.24 mmol)、3 ml 無水氯仿及亞硫醯氯 (50 μ l; 0.685 mmol) 裝填於反應瓶中且回流 1 小時。蒸發反應混合物且形成醯基氯化物中間物。將蒸發殘餘物溶解於 1 ml 氯仿中。使用冰浴冷卻混合物且添加 1 ml 氫氧化銨溶液。混合物在室溫下攪拌 7 天，隨後添加水。用 DCM 萃取反應混合物 3 次。合併有機相，用飽和 NaHCO₃ 洗滌，脫水且蒸發。用 MS-Trigger 純化粗產物，產生 6 mg 3-(3-(4-溴苯基)-7-氟-2,4-

二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*-MeOD/CDCl₃): δ 2.59-2.67 (m, 2H), 4.32-4.40 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 8.24 (dd, 1H)。

實施例 36：3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N,N-二甲基丙醯胺

【0212】 3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸之製備描述於實施例 34 中。在氮氣下，在反應瓶中，將 3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸 (55 mg; 0.131 mmol) 溶解於 1 ml DCM 中。緩慢添加 TEA (0.055 ml; 0.39 mmol)、二甲胺 (0.1 ml; 0.2 mmol; 2 M, 於 THF 中) 及 T3P (0.074 ml; 0.20 mmol; 50%, 於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌 3 次且經相分離器脫水。將有機層蒸發至乾燥 (60 mg)。進行 MS-Trigger 純化，得到 32 mg 產物，進一步用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，得到 18 mg 3-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N,N-二甲基丙醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.69-2.76 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.96 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 8.24 (dd, 1H)。

實施例 37：2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙醯胺

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯

【0213】 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 26 中。將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (1.0 g; 2.86

mmol)、 K_2CO_3 (792 mg; 5.73 mmol)、10 ml THF、TBAB (0.15 g; 0.47 mmol) 及 2-溴丙酸甲酯 (0.64 ml; 5.73 mmol) 置放於微波反應瓶中且在 120°C 加熱 10 分鐘 (高吸收)。添加水及 EtOAc。分離各相且用 EtOAc 洗滌水相兩次。合併有機相，脫水且蒸發至乾燥。進行 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，得到 923 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.62 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.27 (dd, 2H), 5.51 (q, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 8.15-8.22 (m, 1H)。

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸

【0214】 將 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯 (300 mg; 0.69 mmol)、THF (2 ml)、LiOH (33 mg; 1.38 mmol) 及水 (1.5 ml) 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌隔夜。添加水及鹽水，用 1 M HCl 調節 pH 至酸性，且混合物用 EtOAc 洗滌 3 次。合併有機相，脫水且蒸發至乾燥，得到 263 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.72 (d, 3H), 5.17 (dd, 2H), 5.28 (br s, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.33-7.44 (m, 4H), 8.27 (dd, 1H)。

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙醯胺

【0215】 將 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸 (130 mg; 0.31 mmol)、氯仿 (3 ml) 及亞硫醯氯 (0.051 ml; 0.69 mmol) 裝填於反應瓶中且回流 1.5 小時。將反應混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 2 ml 氯仿中，逐滴添加氨水 (2 ml; 1.0 mmol; 0.5 M，於二噁山中)，且混合物在室溫下攪拌一個週末。添加水 (20 ml) 及 DCM (20 ml)。

有機相用 1 M NaHCO₃ 洗滌，脫水且蒸發至乾燥。進行 CombiFlash（正相二氧化矽）純化，得到 13.5 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.67 (d, 3H), 5.19 (q, 2H), 5.68 (br s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 4H), 8.24-8.29 (m, 1H)。

實施例 38：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-異丙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0216】 將實施例 26 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.57 mmol)、2 ml 無水 THF、TBAB (50 mg ; 0.155 mmol)、K₂CO₃ (237 mg ; 1.72 mmol) 及 2-碘丙烷 (0.172 ml ; 1.72 mmol) 裝填於微波管中且在 150°C 加熱 15 分鐘。添加水且過濾沈澱物。粗產物用 CombiFlash（正相二氧化矽且接著用逆相二氧化矽）純化兩次且接著用 MS-Trigger 純化，產生 44 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-異丙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.59 (d, 6H), 4.97 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.32-7.48 (m, 4H), 8.25 (dd, 1H)。

實施例 39：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0217】 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 26 中。將 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (500 mg ; 1.43 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (54.8 mg ; 0.14 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (4 ml) 及環氧異丁烷 (6.36 ml ; 71.6 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 60 分鐘。冷卻至室溫後，添加飽和 NaHCO₃ 且用 DCM 萃取混合物兩次。合併之有機層用水洗滌兩次且用鹽水洗滌一次，經

相分離器脫水且蒸發至乾燥。粗產物用管柱層析 (EtOAc:庚烷; 正相二氧化矽) 加以純化。蒸發溶離份且首先用 MeOH 濕磨且接著用乙醚濕磨。將合併之沈澱物與首先濕磨的濾液合併, 蒸發且於 MeOH/庚烷 (5 ml:10 ml) 中結晶, 得到 474 mg 產物。產物再一次用管柱層析 (CombiFlash, 逆相二氧化矽) 純化且產物在蒸發中沈澱, 過濾且脫水, 得到 371 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基) 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.51 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.96 (ddd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.34-7.46 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H)。

**實施例 40：7-氟-1-甲基-3-(4-硝基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
2-胺基-N-(第三丁基)-4-氟苯甲醯胺**

【0218】 類似於實施例 26 中的 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 2-胺基-N-(第三丁基)-4-氟苯甲醯胺。在氮氣下, 將 2-胺基-4-氟苯甲酸 (2.0 g; 12.9 mmol)、20 ml DCM、TEA (5.4 ml; 38.7 mmol) 及第三丁胺 (1.49 ml; 14.2 mmol) 置放於反應瓶中。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 T3P (9.12 ml; 15.5 mmol, 50% 溶液)。反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘且在室溫下攪拌隔夜。添加水及 DCM 且水相用水洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。將有機相脫水且蒸發至乾燥, 得到 1.33 g 粗 2-胺基-N-(第三丁基)-4-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.35 (s, 9H), 3.1-4.1 (br s, 2H), 6.22-6.29 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.49 (br s, 1H)。

3-(第三丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0219】 在氮氣下, 將粗 2-胺基-N-(第三丁基)-4-氟苯甲醯胺 (1.23 g; 5.85 mmol) 及 12 ml 吡啶置放於反應瓶中。將反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴

添加氯甲酸乙酯 (1.68 ml; 17.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜以完成胺基甲酸酯形成。添加 EtOAc 及 1 M HCl, 分離各層且用 EtOAc 萃取水相。合併之有機層用 1 M HCl、水及鹽水洗滌, 經相分離器脫水且蒸發至乾燥。向殘餘物中添加 EtOH (20 ml) 及 KOH (1.83 g; 32.6 mmol) 且使混合物回流約 24 小時。將混合物冷卻至 0°C 且緩慢添加 1 M HCl (40 ml)。將所得沈澱物過濾, 用水洗滌且在真空烘箱中、在 40°C 乾燥, 得到 0.47 g 粗 3-(第三丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.66 (s, 9H), 6.81 (dd, 1H), 6.97 (ddd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 11.14 (s, 1H)。

3-(第三丁基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0220】 在氮氣下, 將 3-(第三丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (460 mg; 1.95 mmol)、氫化鈉 (165 mg, 3.89 mmol, 60%, 於油中) 及 DMF (6 ml) 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。小心地添加碘甲烷 (0.97 ml; 15.6 mmol) 且攪拌反應混合物 3 小時, 隨後添加 MeOH。濃縮混合物且用 EtOAc 稀釋殘餘物。混合物用 1 M HCl、水及鹽水洗滌, 經相分離器脫水且蒸發至乾燥, 得到 506 mg 粗 3-(第三丁基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.65 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 7.06 (ddd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H)。

7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0221】 3-(第三丁基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.50 g; 2.0 mmol) 於 EtOH (15 ml) 及濃 HCl (1.97 ml; 24 mmol) 中在回流下攪拌約 36 小時。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物用 EtOAc 稀釋, 用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌, 經相分離器脫水且蒸發至乾燥。粗產物用

MS-Trigger 純化，得到 94 mg 7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.54 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 6.9d (ddd, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.22 (dd, 1H)。

7-氟-1-甲基-3-(4-硝基苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0222】 在氮氣下，將 7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (20 mg ; 0.10 mmol)、K₂CO₃ (29 mg ; 0.21 mmol) 及 DMF (2 ml) 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加溶解於 0.5 ml DMF 中的 4-硝基苯基溴化物 (24.5 mg ; 0.11 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加水且將所得沈澱物過濾，用水洗滌且在真空烘箱中、在 40°C 乾燥，得到 20 mg 7-氟-1-甲基-3-(4-硝基苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.58 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 2H), 8.26 (dd, 1H)。

實施例 41：3-(4-氯-3-苯氧基苯基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-氯-3-苯氧基苯基)-4-氟苯甲醯胺

【0223】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氟苯甲酸 (92 mg ; 0.59 mmol)、5 ml DCM 及 TEA (0.25 ml ; 1.77 mmol) 置放於反應瓶中。添加(4-氯-3-苯氧基苯基)甲胺 (0.90 ml ; 7.1 mmol)，將溶液冷卻至 0°C，且緩慢添加 T3P (0.42 ml ; 0.71 mmol ; 50%，於 DMF 中)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加 DCM。混合物用水洗滌兩次，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.49 (d, 2H), 5.71 (br s, 2H), 6.22-6.29 (m, 1H), 6.28-6.39 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 3H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.30-7.37

(m, 2H), 7.43 (d, 1H)。

(2-((4-氯-3-苯氧基苯甲基)胺甲醯基)-5-氟苯基)胺基甲酸乙酯

【0224】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-4-氟苯甲醯胺 (219 mg ; 0.59 mmol) 溶解於無水吡啶 (5 ml) 中且冷卻至 0°C。緩慢添加 氯甲酸乙酯 (0.17 ml ; 1.77 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。小心地添加 EtOAc(10 mL)及 1 M HCl(10 mL)，分離各相，且水相用 EtOAc 洗滌兩次。合併有機層，用 1 M HCl 洗滌兩次且用水洗滌兩次，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。將產物溶解於 EtOAc 中且蒸發以便移除吡啶殘餘物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.51 (d, 2H), 6.52-6.59 (m, 1H), 6.66 (ddd, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 10.62 (br s, 1H)。

3-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0225】 裝填(2-((4-氯-3-苯氧基苯甲基)胺甲醯基)-5-氟苯基)胺基甲酸乙酯 (205 mg ; 0.46 mmol)、10 ml EtOH 及 0.46 ml 2 M NaOH 且回流 2 小時。添加水且反應混合物在室溫下用 HCl 中和。過濾沈澱物且在真空下、在 40°C 脫水隔夜。產物用 EtOH 濕磨，過濾且脫水，得到 161 mg 3-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.01 (s, 2H), 6.88-6.95 (m, 3H), 7.02-7.18 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.65 (br s, 1H)。

3-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0226】 將 3-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.13 mmol)、K₂CO₃ (26.1 mg, 0.19 mmol)、環氧異丁烷 (0.022 ml ; 0.25 mmol) 及 1 ml DMF 置放於微波反應瓶中且在 130°C 加熱 1 小時且接著在 140°C 加熱 1 小時。添加環氧異丁烷 (0.05 ml ; 0.50 mmol) 且混合物在 140°C 加熱 2 小時。將反應混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用 1 M NaHCO₃ 洗滌且用水洗滌兩次。合併有機相，脫水且蒸發。粗產物首先用 CombiFlash (EtOAc:庚烷，正相二氧化矽) 純化且接著藉由 LC-MS Trigger 純化，產生 5.6 mg 3-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.30 (s, 6H), 2.39 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.96 (ddd, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H)。

**實施例 42: (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氟苯甲醯胺**

【0227】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氟苯甲酸 (4.98 g ; 32.1 mmol)、30 ml DCM、TEA (13.4 ml ; 96.0 mmol) 及 (R)-1-(4-氯苯基)乙胺 (4.50 ml ; 32.1 mmol) 置放於反應瓶中。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 T3P (22.7 ml ; 38.6 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜。添加 70 ml EtOAc 且用 100 ml 水洗滌兩次。有機相經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且蒸發至乾燥。將粗產物溶解於甲苯及一些 EtOAc 中且蒸發至乾燥。蒸發殘餘物在真空下、在 50°C 脫水，得到 7.92 g (R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.56 (d, 3H), 5.16-5.26 (m, 1H), 5.72 (br s, 2H), 6.09 (d, 1H) 6.30-6.37 (m, 2H), 7.27-7.35

(m, 5H), 7.45-7.50 (m, 2H)。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0228】 在氮氣下，將(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氟苯甲醯胺 (7.9 g ; 27.0 mmol) 及 35 ml 無水吡啶置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。小心地添加氯甲酸乙酯 (7.7 ml ; 81.0 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH (68 ml ; 135 mmol)。混合物在 50°C 加熱 2 小時且接著加熱至 75°C，冷卻至室溫且攪拌一個週末。蒸發反應混合物至乾燥，添加 150 ml DCM 且用 2 M HCl 調節 pH 至 4。有機相用 50 ml 水洗滌兩次，脫水且蒸發至乾燥，得到 8.57 g (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.79 (d, 3H), 6.14 (q, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H), 11.48 (br s, 1H)。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0229】 類似於實施例 26 中的 3-(4-溴苯基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。在氮氣下，將(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (8.5 g ; 26.7 mmol)、50 ml DMF 及 NaOH (1.6 g ; 40 mmol) 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌 15 分鐘。緩慢添加碘甲烷 (2.49 ml ; 40 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 2.5 小時。添加水 (1.5 ml) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 50 ml 水及 150 ml EtOAc，分離各相且有機相用 150 ml 水洗滌五次。有機相經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且蒸發至乾燥，產生 8.08 g (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.79 (d, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.21 (q, 1H), 7.14 (td, 1H),

7.33-7.39 (m, 5H), 8.08 (dd, 1H)。

**實施例 43：3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)環丙基)-4-氟苯甲醯胺**

【0230】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氟苯甲酸 (0.4 g ; 2.58 mmol)、8 ml DCM、TEA (1.08 ml ; 7.74 mmol) 及 1-(4-氯苯基)環丙胺 (0.43 mg ; 2.58 mmol) 置放於反應瓶中。在 0°C 緩慢添加 T3P (1.82 ml ; 3.09 mmol ; 50%，於 DMF 中)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，在 50°C 攪拌 3 小時且在室溫下攪拌一個週末。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，得到 706 mg 2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)環丙基)-4-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.20-1.30 (m, 4H), 6.26-6.36 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.73 (br s, 2H) 7.16-7.24 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H)。

(2-((1-(4-氯苯基)環丙基)胺甲醯基)-5-氟苯基)胺基甲酸乙酯

【0231】 將 2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)環丙基)-4-氟苯甲醯胺 (0.932 g ; 3.06 mmol) 溶解於 5 ml 無水吡啶中且在 0°C 緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.57 ml ; 6.00 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 10 ml EtOAc 且用 10 ml 1 M HCl 調節 pH 至酸性。分離各層且水相用 EtOAc 洗滌兩次。合併有機相，用 1 M HCl 洗滌兩次且用水洗滌兩次，脫水且蒸發至乾燥，得到 692 mg (2-((1-(4-氯苯基)環丙基)胺甲醯基)-5-氟苯基)胺基甲酸乙酯。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.22 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 4H), 4.12 (q, 2H), 6.98 (ddd, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.22 (s, 1H)。

3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0232】 將(2-((1-(4-氯苯基)環丙基)胺甲醯基)-5-氟苯基)胺基甲酸乙酯 (0.692 g ; 1.84 mmol)、7 ml EtOH 及 2 M NaOH (1.84 ml ; 3.67 mmol) 置放於反應瓶中且回流 1 小時。添加水 (7 ml) 且用 2 M HCl 中和混合物。水相用 EtOAc 萃取 3 次，脫水且蒸發至乾燥，得到 545 mg 3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.37-1.57 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 11.51 (br s, 1H)。

3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0233】 將 3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (75 mg ; 0.23 mmol)、K₂CO₃ (64 mg ; 0.45 mmol) 及無水 DMF (2 ml) 置放於反應瓶中且攪拌 15 分鐘。添加碘甲烷 (0.028 ml ; 0.45 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 0.1 M 檸檬酸 (2.5 ml) 以中和反應混合物。添加 EtOAc (10 ml)，混合物用 10 ml 水洗滌兩次，且將有機相脫水且蒸發。CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，得到 85 mg 3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.38-1.46 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 3.47 (s, 3H) 7.10-7.18 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H) 7.27-7.32 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H)。

實施例 44 : 3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-4-氟苯甲醯胺

【0234】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氟苯甲酸 (250 mg ; 1.61 mmol)、3 ml DCM、TEA (0.67 ml ; 4.83 mmol) 及 1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙-1-胺 (354 mg ;

1.77 mmol) 裝填於反應瓶中。將反應混合物冷卻至 0°C 且緩慢添加 T3P。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用 DCM 稀釋且用水洗滌四次。將有機相脫水且蒸發，產生 438 mg 2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-4-氟苯甲醯胺。LC-MS (ES+) [M+1]: 337.1。

2-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基胺甲醯基)-5-氟苯基胺基甲酸乙酯

【0235】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-4-氟苯甲醯胺 (438 mg; 1.30 mmol) 及 5 ml 吡啶裝填於反應瓶中。將反應混合物冷卻至 0°C，緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.373 ml; 3.90 mmol)，且混合物在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物中添加 DCM 及 1 M HCl 溶液，分離各相，且水相用 DCM 萃取兩次。合併有機相且用 1 M HCl 洗滌兩次且用水洗滌兩次。將有機相脫水且蒸發，產生 371 mg 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基胺甲醯基)-5-氟苯基胺基甲酸乙酯。LC-MS (ES+) [M+1]: 409.2。

3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0236】 將 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基胺甲醯基)-5-氟苯基胺基甲酸乙酯 (370 mg; 0.905 mmol)、1 ml EtOH 及 0.9 ml 2 M NaOH 溶液裝填於反應瓶中且回流 2 小時。添加 0.1 ml 2 M NaOH 溶液且使混合物回流 1 小時且在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物中添加水且用 1 M HCl 調節 pH 至中性。過濾沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 262 mg 3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES-) [M-1]: 361.1。

3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0237】 在氮氣下，將 3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg; 0.276 mmol)、K₂CO₃ (78 mg; 0.55 mmol) 及 1 ml

DMF 裝填於反應瓶中。在室溫下攪拌反應混合物 15 分鐘，添加碘甲烷(0.034 ml ; 0.55 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 1.5 小時。添加 0.1 M 檸檬酸且混合物用 DCM 萃取 3 次。合併有機相，脫水且蒸發。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化粗產物，產生 56 mg 3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.54-2.65 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.50 (s, 3H), 6.33-6.45 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 8.16-8.27 (m, 1H)。

實施例 45：3-(4-溴苯基)-7-氯-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯基)-4-氯苯甲醯胺

【0238】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (1.0 g ; 5.8 mmol)、20 ml EtOAc、TEA (2.4 ml ; 17.5 mmol) 及(4-溴苯基)甲胺 (0.81 ml ; 6.4 mmol) 置放於反應瓶中。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 T3P (4.2 ml ; 7.0 mmol)。反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘且在室溫下攪拌隔夜。添加水及 DCM 且水相用水洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，得到 2.10 g 粗 2-胺基-N-(4-溴苯基)-4-氯苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, 2H), 5.69 (br s, 2H), 6.26 (br s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.67-6.70 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H)。

3-(4-溴苯基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0239】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯基)-4-氯苯甲醯胺 (2 g ; 5.9 mmol) 及吡啶裝載至反應瓶中且冷卻至 0°C。小心地添加氯甲酸乙酯 (1.7 ml ; 17.7 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH (11.8

ml ; 23.6 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 2 小時以完成閉環反應。蒸發反應混合物至乾燥，添加約 25 ml DCM，且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。過濾沈澱物，用水洗滌且脫水，得到 1.11 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.03 (s, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 11.65 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0240】 在氮氣下，將氫化鈉 (81 mg ; 2.02 mmol ; 60%，於油中) 裝填於無水反應瓶中且冷卻至 0°C。添加 1 ml DMF。逐滴添加含有 3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (370 mg ; 1.01 mmol) 的 3 ml DMF/THF 且混合物在室溫下攪拌 1 小時。在 0°C 逐滴添加碘甲烷 (0.13 ml ; 2.02 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。小心地添加 2 ml MeOH 且蒸發反應混合物至乾燥。添加 DCM 及水且水相用 10 ml DCM 洗滌 3 次。合併有機層，經相分離器脫水且蒸發至乾燥，得到 390 mg 粗產物。殘餘物藉由於 MeOH 中濕磨而純化，過濾且脫水，得到 309 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.51 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.05 (d, 1H)。

實施例 46：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0241】 將實施例 45 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (400 mg ; 1.09 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (42 mg ; 0.11 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (1 ml) 及環氧異丁烷 (2.91 ml ; 32.8 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 200°C 加熱 60 分鐘。冷卻至室溫後，添

加飽和 NaHCO_3 且用 DCM 萃取混合物。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 310 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.32 (s, 6H), 2.51 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)。

實施例 47：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0242】 在氮氣下，將實施例 45 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.55 mmol)、氫化鈉 (44 mg ; 1.09 mmol, 60%，於油中) 及 DMF (1 ml) 置放於微波反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加含有 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.24 ml ; 2.19 mmol) 的 0.5 ml DMF 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 3 小時。冷卻至室溫後，添加 MeOH 且濃縮混合物。用 DCM 稀釋殘餘物且混合物用 NaHCO_3 、水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析純化粗產物，得到 100 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.32 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.54 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.07 (d, 1H)。

**實施例 48：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氯-5-氟苯甲醯胺**

【0243】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸 (2.5 g ; 13.2 mmol)、20 ml DCM、TEA (5.5 ml ; 39.6 mmol) 且(4-溴苯基)甲胺 (1.83 ml ; 14.5 mmol)

置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (9.4 ml; 15.8 mmol)。30 分鐘之後，使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。添加水 (15 ml) 且過濾所形成的沈澱物，用 10 ml 水洗滌 3 次且在真空下、在 50°C 脫水，得到 3.01 g 產物。自濾液中沈澱額外產物，過濾，洗滌且脫水，得到 0.44 g 產物。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.37 (d, 2H), 6.54 (br s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.92 (t, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0244】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氯-5-氟苯甲醯胺 (3.5 g; 9.8 mmol) 及 15 ml 吡啶裝填於反應瓶中且冷卻至 0°C。小心地添加氯甲酸乙酯 (2.8 ml; 29.4 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH (19.6 ml; 40.0 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 2 小時以完成閉環反應。蒸發反應混合物至乾燥，添加約 25 ml DCM，且用 1 M HCl 調節 pH 至 <4。過濾沈澱物，用水洗滌且脫水。粗產物於庚烷中濕磨，過濾且脫水，得到 3.30 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.03 (s, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 11.68 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0245】 在氮氣下，將氫化鈉 (60 mg; 1.5 mmol; 60%，於油中)、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (564 mg; 0.75 mmol; 51% 純度) 及 4 ml 無水 DMF 裝填於反應瓶中，冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。在 0°C 逐滴添加碘甲烷 (0.093 ml; 1.5 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。小心地添加 1 ml MeOH。攪拌混合物 30 分鐘且蒸發至乾燥。添加水且用 DCM

萃取混合物 3 次。合併之有機相用鹽水洗滌，脫水且蒸發至乾燥，得到 334 mg 粗產物。添加 DCM 及水且水相用 10 ml DCM 洗滌 3 次。合併有機層，經相分離器脫水且蒸發至乾燥，得到 390 mg 粗產物。CombiFlash/MS-Trigger 純化，得到 48 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.57 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.97 (d, 1H)。

實施例 49：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0246】 類似於實施例 2 中的 3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。將實施例 48 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (194 mg ; 0.51 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (9.7 mg ; 0.025 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (3 ml) 及環氧異丁烷 (8.98 ml ; 101 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 160 °C 加熱 60 分鐘。處理之後，利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 178 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.24 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

實施例 50：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0247】 在氮氣下，將實施例 48 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.52 mmol)、氫化鈉 (31 mg ; 0.78 mmol)，

60%，於油中）及 DMF（2 ml）置放於微波反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加含有 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷（0.11 ml；1.04 mmol）的 0.5 ml DMF 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，添加 MeOH 且濃縮混合物。用 DCM 稀釋殘餘物且混合物用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析（EtOAc:庚烷）純化粗產物，得到 112 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.66 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 8.00 (d, 1H)。

實施例 51：2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯

【0248】 在氮氣下，將實施例 48 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮（1.50 g；3.9 mmol）、K₂CO₃（1.62 g；11.7 mmol）及 DMF（10 ml）置放於微波反應瓶中且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 2-溴丙酸甲酯（2.61 g；15.6 mmol）且反應混合物在微波反應器中、在 80-120 °C 加熱 75 分鐘。冷卻反應混合物至室溫且添加水。用 DCM 萃取之後，合併之有機層用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。粗產物用管柱層析（EtOAc:庚烷）純化，得到 1.22 g 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.70 (d, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.17 (dd, 2H), 5.19-5.31 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 8.00 (d, 1H)。

實施例 52：3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-新戊基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

N-(4-溴苯甲基)-4-氟-2-(新戊基胺基)苯甲醯胺

【0249】 將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氟苯甲醯胺 (2.5 g ; 7.7 mmol)、20 ml DCE、三甲基乙醛 (0.84 ml ; 7.7 mmol) 及冰 AcOH (1.1 ml ; 19.3 mmol) 置放於反應瓶中。將混合物冷卻至 0°C 且小心地添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (3.28 g ; 15.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 3 小時。在 0°C 小心地添加水 (10 ml) 且分離各層。有機相用 1 M Na₂CO₃ 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且蒸發至乾燥，得到 2.84 g 粗產物。CombiFlash 純化 (正相二氧化矽)，得到 1.87 g N-(4-溴苯甲基)-4-氟-2-(新戊基胺基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H), 2.89 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 6.15-6.24 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 8.11 (br s, 1H)。

(2-((4-溴苯甲基) 胺甲醯基)-5-氟苯基)(新戊基)胺基甲酸乙酯

【0250】 在氮氣下，將 N-(4-溴苯甲基)-4-氟-2-(新戊基胺基)苯甲醯胺 (800 mg ; 2.03 mmol) 及 9 ml 無水吡啶置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.97 ml ; 10.2 mmol) 且使反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 小時，接著在 130°C 攪拌 2 小時且在室溫下另外攪拌 2 小時。反應不完全，但添加 10 ml EtOAc 及 10 ml 1 M HCl 且分離各相。水層用 EtOAc 洗滌兩次。合併有機相，用 1 M HCl 洗滌兩次且用水洗滌兩次，脫水且蒸發至乾燥。CombiFlash 純化 (正相二氧化矽)，得到 293 mg (2-((4-溴苯甲基) 胺甲醯基)-5-氟苯基)(新戊基)胺基甲酸乙酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.81 (s, 9H), 1.10-1.21 (m, 3H), 3.30-3.60 (m, 2H), 3.85-4.08 (m, 2H), 4.34-4.64 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.05 (ddd, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-新戊基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0251】 將(2-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-5-氟苯基)(新戊基)胺基甲酸乙酯 (290 mg ; 0.62 mmol) 及 6 ml EtOH 置放於反應瓶中。添加 2 M NaOH (0.62 ml ; 1.25 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌 1 小時以完成反應。添加水 (10 ml) 且反應混合物用 HCl 中和，得到沈澱物，過濾。用 EtOAc 萃取濾液兩次。將有機相與沈澱物合併且蒸發至乾燥。CombiFlash 純化 (正相二氧化矽)，得到 136 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-新戊基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.99 (s, 9H), 3.99 (br s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.93 (ddd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H)。

實施例 53：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0252】 在氮氣下，將實施例 49 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg ; 0.22 mmol)、氫化鈉 (18 mg ; 0.44 mmol, 60%，於油中) 及 DMF (2 ml) 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加含有碘甲烷 (0.055 ml ; 0.88 mmol) 的 0.5 ml DMF 且反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 MeOH 且濃縮混合物。用 DCM 稀釋殘餘物且混合物用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 13 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 3.6-4.9 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H)。

實施例 54：7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-5-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0253】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸（1.5 g；7.91 mmol）、DCM（25 ml）、TEA（3.3 ml；24 mmol）及(4-甲氧基苯基)甲胺（1.19 g；8.70 mmol）置放於反應瓶中。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 T3P（5.65 ml；9.50 mmol，50%溶液）。反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘且在室溫下攪拌 3 小時。混合物用 DCM 稀釋，添加水且將所得沈澱物過濾，用水洗滌且在真空烘箱中、在 40°C 乾燥。分離濾液之各相且有機相用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。合併蒸發殘餘物及沈澱物，得到 1.94 之 2-胺基-4-氯-5-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.73 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 6.54 (br s, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.83 (t, 1H)。

7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0254】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺（0.97 g；3.15 mmol）及 5 ml 吡啶置放於反應瓶中。將反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加氯甲酸乙酯（0.90 ml；9.44 mmol）。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著冷卻至 0°C。小心地添加 5 M NaOH（7.86 ml；15.7 mmol）且混合物在 50°C 加熱 3 小時。濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加 1 M HCl，得到沈澱物，過濾，用水洗滌且在真空烘箱中、在 40°C 乾燥，得到 1.07 g 粗 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.81 (d, 1H)。

7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮

【0255】 在氮氣下，將 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.49 mmol)、氫化鈉 (36 mg ; 0.90 mmol, 60%, 於油中) 及 2 ml DMF 置放於微波反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加含有 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.15 ml ; 1.34 mmol) 的 0.5 ml DMF 且反應混合物在微波反應器中、在 120°C 加熱 3 小時。冷卻至室溫後，添加 MeOH 且濃縮混合物。用 DCM 稀釋殘餘物且混合物用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 及 MS-Trigger 來純化粗產物，得到 8 mg 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 8.00 (d, 1H)。

實施例 55：2-(7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯

【0256】 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 4 及實施例 54 中。在氮氣下，將 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (2.00 g ; 5.97 mmol)、K₂CO₃ (2.48 g ; 17.9 mmol) 及 ACN (15 ml) 置放於微波反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加 2-溴丙酸甲酯 (2.67 ml ; 23.9 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 120 °C 加熱 1 小時。冷卻反應混合物至室溫且添加水。用 DCM 萃取之後，合併之有機層用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。粗產物用管柱層析 (ACN:水) 純化，得到 1.69 g 2-(7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側

氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.70 (d, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.16 (d, 2H), 5.20-5.33 (br s, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.99 (d, 1H)。

實施例 56：7-氯-6-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁-2-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0257】 2-(7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯之製備描述於實施例 55 中。在氮氣下，將 2-(7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯 (175 mg ; 0.42 mmol) 及 THF (3 ml) 置放於反應瓶中且將混合物冷卻至 0°C。逐滴添加溴化甲基鎂 (0.416 ml ; 1.25 mmol ; 3 M，於 THF 中) 且混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘且接著在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻至 0°C 且小心地添加飽和 NH₄Cl，同時將混合物升溫至室溫。添加 EtOAc 且混合物用水及鹽水洗滌。有機相經相分離器脫水，蒸發至乾燥且用 MS-Trigger 純化，得到 0.4 mg 7-氯-6-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁-2-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.10 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.23 (q, 1H), 5.18 (dd, 2H), 5.30 (br s, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 8.00 (d, 1H)。

實施例 57：(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-5-氟苯甲醯胺

【0258】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸 (1.0 g ; 5.28 mmol)、DCM (10 ml) 及 TEA (2.21 ml ; 15.83 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 (R)-1-(4-

氯苯基)乙胺 (0.74 ml ; 5.28 mmol) 且接著緩慢添加 T3P (3.73 ml ; 6.33 mmol ; 50% 溶液)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加 DCM (30 ml) 且反應混合物用 50 ml 水洗滌四次。將有機相脫水，蒸發至乾燥且在 40°C、在真空下脫水，得到 1.63 g (R)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-5-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.59 (d, 3H), 5.24 (quint, 1H), 5.80 (br s, 2H), 6.23 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H)。

(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0259】 在氮氣下，將(R)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-5-氟苯甲醯胺 (1.63 g ; 4.98 mmol) 及 7.5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.43 ml ; 14.95 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH (12 ml)，得到沈澱物。反應混合物在 50°C 攪拌 2 小時，以完成閉環反應。蒸發反應混合物至乾燥，添加 25 ml DCM 且用 2 M HCl 調節 pH 至約 5。有機相用 15 ml 水洗滌兩次。在兩次分離期間添加 15 ml DCM 以溶解所形成的沈澱物。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，得到 1.75 g 粗產物。將蒸發殘餘物溶解於 20 ml DCM 中且用 10 ml 1 M HCl 洗滌且接著用 10 ml 水洗滌兩次。經由相分離器、藉由過濾來使有機相脫水且蒸發至乾燥，得到 1.56 g (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.79 (d, 3H), 6.13 (q, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.81 (d, 1H), 11.55 (br s, 1H)。

(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0260】 在氮氣下，將(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.57 mmol)、K₂CO₃ (157 mg ; 1.13 mmol) 及 3 ml

DMF 置放於反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加碘甲烷(0.14 ml; 2.27 mmol) 且混合物在室溫下攪拌兩天。添加水且用 DCM 萃取混合物。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 145 mg (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.89 (d, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.94 (d, 1H)。

實施例 58: (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)-甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0261】 在氮氣下，將實施例 57 中所製備的(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg; 0.57 mmol)、氫化鈉 (45 mg; 1.13 mmol, 60%, 於油中) 及 3 ml DMF 置放於微波反應瓶中且混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。添加溶解於 0.5 ml DMF 中的 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.25 ml; 2.27 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 160°C 加熱 3 小時。冷卻至室溫後，添加 MeOH 且濃縮混合物。用 DCM 稀釋殘餘物且混合物用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 純化粗產物，得到 205 mg (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.89 (d, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.35 (q, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.97 (d, 1H)。

實施例 59: 3-(4-溴苯基)-7,8-二氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺

【0262】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4-二氟苯甲酸 (500 mg ; 2.89 mmol) 、 15 ml DCM、TEA (1.21 ml ; 8.66 mmol) 及(4-溴苯基)甲胺 (0.40 ml ; 3.18 mmol) 裝填於反應瓶中且緩慢添加 T3P (2.04 ml ; 3.47 mmol ; 50% , 於 DMF 中) 。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用 DCM 稀釋且用水洗滌四次。將有機相脫水且蒸發，產生 940 mg 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, 2H), 5.84 (br s, 2H), 6.24 (br s, 1H), 6.42 (ddd, 1H), 7.06 (ddd, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H) 。

(6-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-2,3-二氟苯基)胺基甲酸乙酯

【0263】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺 (940 mg ; 2.76 mmol) 及 10 ml 吡啶裝填於反應瓶中。將反應混合物冷卻至 0°C，緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.790 ml ; 8.27 mmol)，且混合物在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物中添加 EtOAc 及 1 M HCl 溶液。分離各相且水相用 EtOAc 萃取兩次。合併有機相且用 1 M HCl 洗滌兩次且用水洗滌兩次。將有機相脫水且蒸發，產生 1.18 g (6-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-2,3-二氟-苯基)胺基甲酸乙酯。LC-MS (ES+) [M+1]: 415.1 。

3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0264】 將(6-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-2,3-二氟苯基)胺基甲酸乙酯 (1.18 g ; 2.86 mmol) 、 25 ml EtOH 及 2.86 ml 2 M NaOH 裝填於反應瓶中，回流 1.5 小時且冷卻至室溫。添加水且調節 pH 至中性。過濾沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 632 mg 3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.17 (s, 2H), 7.04 (ddd, 1H),

7.38-7.46 (m, 4H), 7.92 (ddd, 1H), 8.93 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0265】 在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg ; 0.27 mmol)、K₂CO₃ (75 mg ; 0.55 mmol) 及 3 ml DMF 裝填於反應瓶中。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加碘甲烷 (0.034 ml ; 0.55 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加 0.1 M 檸檬酸。過濾沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 80 mg 3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.80 (d, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.06 (ddd, 1H), 7.36-7.46 (m, 4H), 8.04 (ddd, 1H)。

實施例 60：3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4,5-三氟苯甲醯胺

【0266】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4,5-三氟苯甲酸 (0.50 g ; 2.62 mmol)、DCM (10 ml)、TEA (1.09 ml ; 7.85 mmol) 及 (4-溴苯基)甲胺 (0.54 g ; 2.88 mmol) 置放於反應瓶中。將混合物冷卻至 0°C 且緩慢添加 T3P (1.87 ml ; 3.14 mmol, 50% 溶液)。反應混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘且在室溫下攪拌隔夜。混合物用 DCM 稀釋，用水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥，得到 0.80 g 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4,5-三氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.39 (d, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.98 (t, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0267】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4,5-三氟苯甲醯胺

(0.80 g ; 2.23 mmol) 及吡啶 (5 ml) 置放於反應瓶中。將反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.64 ml ; 6.68 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 2 小時且接著冷卻至 0°C。小心地添加 2 M NaOH (4.46 ml ; 8.91 mmol) 且在室溫下繼續攪拌隔夜。濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加 1 M HCl，得到沈澱物，過濾，用水洗滌且在真空烘箱中、在 40°C 乾燥，得到 0.41 g 粗 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.04 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 1H), 12.07 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0268】 將 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.41 g ; 1.07 mmol) 及六水合硝酸釷(III) (41 mg ; 0.11 mmol) 置放於微波反應瓶中。添加 DMF (1 ml) 及環氧異丁烷 (2.84 ml ; 31.9 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 120°C 加熱 60 分鐘。處理之後，粗產物用 MS-Trigger 純化，得到 145 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6H), 2.43 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.91 (ddd, 1H)。

實施例 61：3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺

【0269】 在氮氣下，將 2-胺基-4,5-二氟苯甲酸 (5.0 g ; 28.9 mmol)、50 ml DCM、TEA (12.1 ml ; 87 mmol) 及(4-溴苯基)甲胺 (4.0 ml ; 31.8 mmol) 置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (34 ml ; 57.8 mmol ; 50%，於

EtOAc 中)。反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次，經相分離器脫水且蒸發至乾燥，得到 12.48 g 粗 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺。產物不經純化即用於下一步驟中。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.37 (d, 2H), 3.87 (br s, 2H), 6.66 (dd, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.85 (t, 1H)。

(2-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯

【0270】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺 (9.85 g ; 28.9 mmol) 溶解於 75 ml 吡啶中。在 0°C 緩慢添加氯甲酸乙酯 (8.28 ml ; 87 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 EtOAc (75 ml) 及 1 M HCl (75 ml) 且水相用 EtOAc 洗滌兩次。合併有機相，用 1 M HCl 洗滌 3 次且用水洗滌 3 次，且經相分離器漏斗脫水。將有機相蒸發至乾燥，於 DCM 中濕磨，過濾且脫水，得到 8.898 g (2-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.23 (t, 3H), 4.14 (q, 2H), 4.43 (d, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.38 (t, 1H), 11.09 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0271】 將(2-((4-溴苯甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯 (8.989 g ; 21.5 mmol)、EtOH (100 ml) 及 2 M NaOH (21.5 ml ; 43.1 mmol) 置放於反應瓶中且回流 2 小時。添加水 (10 ml) 且用 6 M HCl 調節 pH 至 5.5。過濾沈澱物，用水洗滌兩次且脫水，得到 7.73 g 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.03 (s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 11.71 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0272】 將 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.41 mmol)、1 ml DMF、環氧異丁烷 (0.073 ml ; 0.82 mmol) 及 K_2CO_3 (85 mg ; 0.61 mmol) 裝填於微波反應瓶中且在 120°C 加熱 1 小時 (高吸收)。在反應未完成的情況下，將反應混合物在 130°C 再加熱 1 小時。添加環氧異丁烷 (0.07 ml ; 0.81 mmol) 且反應混合物在 140°C 再加熱 1 小時。蒸發反應混合物。添加 EtOAc 且混合物用 1 M Na_2CO_3 洗滌且接著用水洗滌兩次。有機相經相分離器漏斗脫水，蒸發至乾燥且用 CombiFlash (正相二氧化矽 ; EtOAc: 庚烷) 純化，得到 96 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.34-7.47 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H)。

實施例 62: 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺

【0273】 在氮氣下，將 2-胺基-4,5-二氟苯甲酸 (0.85 g ; 4.91 mmol)、10 ml DCM、TEA (2.05 ml ; 14.7 mmol) 及 (4-(二氟甲氧基)苯基)甲胺 (0.85 g ; 4.91 mmol) 置放於反應瓶中，且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (3.74 ml ; 5.89 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著在 40°C 攪拌 4 小時，且在反應未完成的情況下，最後藉由微波在 100°C 加熱 5 分鐘。反應混合物藉由 EtOAc 稀釋，用水洗滌兩次，脫水且蒸發至乾燥。添加甲苯且再次蒸發混合物。殘餘物用 CombiFlash 純化兩次 (首先用逆相二氧化矽且接著用正相二氧化矽)。產物仍為不純的且不經進一步純化即用於下一步驟中。

3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0274】 2-胺基-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺 (354 mg; 1.08 mmol)、3 ml 無水吡啶及氯甲酸乙酯 (0.31 ml; 3.24 mmol) 在室溫下攪拌隔夜。添加 2 M NaOH (2.5 ml; 5 mmol) 且混合物在 50°C 攪拌 3 小時。如同實施例 43 中的(2-((1-(4-氯苯基)環丙基)胺甲醯基)-5-氟苯基)胺基甲酸乙酯進行處理，但過濾出相分離器中所沈澱的 46 mg 產物。將沈澱物脫水，得到 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.05 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 11.69 (br s, 1H)。

3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0275】 將 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (64 mg; 0.18 mmol)、K₂CO₃ (37 mg; 0.27 mmol)、六水合硝酸釷(III) (6.9 mg; 0.018 mmol)、環氧異丁烷 (0.16 ml; 1.81 mmol) 及 1 ml 無水 DMF 置放於微波反應瓶中且在 150°C 加熱 15 分鐘 (高吸收)。添加環氧異丁烷 (1.6 ml; 18.1 mmol) 且重複相同的微波程式。將反應混合物冷卻至室溫且用 1 M HCl 中和。添加 10 ml 水，混合物用 10 ml DCM 萃取兩次且合併之有機相蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於 DCM 中，用水洗滌四次以移除 DMF 且蒸發至乾燥。CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，得到 45.7 mg 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.46 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H)。

實施例 63：3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉
-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺

【0276】 在氮氣下，將 2-胺基-4,5-二氟苯甲酸 (0.52 g ; 3.02 mmol)、5 ml DCM、TEA (1.26 ml ; 9.05 mmol) 及(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺 (0.45 g ; 3.02 mmol) 置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (2.13 ml ; 3.62 mmol)。在反應未完成的情況下，反應混合物在室溫下攪拌 3 天且接著回流 3 小時。反應混合物用 EtOAc 稀釋，用水洗滌兩次，脫水且蒸發至乾燥。添加甲苯且再次蒸發混合物，得到 608 mg 2-胺基-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (t, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.58 (t, 2H), 5.56 (br s, 2H), 6.08 (br s, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H)。

(2-(((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯

【0277】 將 2-胺基-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺 (0.608 g ; 2.00 mmol) 溶解於 3 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.57 ml ; 6.00 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，添加 10 ml EtOAc 且用 10 ml 1 M HCl 調節 pH 至酸性。分離各層且水相用 EtOAc 洗滌兩次。合併有機相，用 1 M HCl 洗滌 3 次且用水洗滌 3 次，且經相分離器脫水。蒸發至乾燥，得到 657 mg (2-(((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (t, 3H), 3.15 (t, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H),

7.18-7.22 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.27 (t, 1H), 11.19 (br s, 1H)。

3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0278】 將(2-(((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯 (657 mg ; 1.75 mmol)、5 ml THF 及 2 M NaOH (1.75 ml ; 3.49 mmol) 置放於反應瓶中且在 50°C 攪拌 90 分鐘以完成反應。添加 5 ml 水且用 1 M HCl 調節 pH 至中性，得到沈澱物。用 DCM 濕磨，過濾且乾燥，得到 266 mg 3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.12 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 11.63 (br s, 1H)。

3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0279】 將 3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (75 mg ; 0.23 mmol)、K₂CO₃ (47 mg ; 0.34 mmol) 及 2 ml 無水 DMF 置放於反應瓶中。添加碘甲烷 (0.021 ml ; 0.34 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 2 以完成反應。反應混合物用 1 M HCl 及 20 ml 水中和且添加 EtOAc。有機相用 5 ml 水洗滌四次，經相分離器脫水且蒸發至乾燥，得到 74 mg 3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.17 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.53 (t, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H)。

實施例 64：3-(4-溴苯基)-1-(丁-3-炔-2-基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0280】 將實施例 26 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(100 mg; 0.29 mmol)、1 ml THF、TBAB(30 mg; 0.093 mmol)、 K_2CO_3 (119 mg; 0.86 mmol)及3-溴丁-1-炔(0.08 ml; 0.86 mmol)裝填於微波反應瓶中且在150°C加熱90分鐘。再次添加TBAB(30 mg; 0.093 mmol)、 K_2CO_3 (119 mg; 0.86 mmol)及3-溴丁-1-炔(0.08 ml; 0.86 mmol)且在150°C繼續微波反應60分鐘。再一次添加 K_2CO_3 (119 mg; 0.86 mmol)及3-溴丁-1-炔(0.08 ml; 0.86 mmol)且在150°C繼續微波反應2小時。添加水及EtOAc且水相用EtOAc洗滌兩次。合併有機相，脫水且蒸發。粗產物藉由CombiFlash(首先用EtOAc:庚烷梯度；正相二氧化矽，且接著用ACN:水梯度；逆相二氧化矽)純化，得到34 mg 3-(4-溴苯甲基)-1-(丁-3-炔-2-基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.71 (d, 3H), 2.54 (d, 1H), 5.18 (dd, 2H), 6.36 (dq, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.61 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H)。

實施例 65：6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-3,4,5-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0281】 在氮氣下，將2-胺基-3,4,5-三氟苯甲酸(0.5 g; 2.6 mmol)、7 ml 無水DCM及TEA(1.1 ml; 7.9 mmol)置放於反應瓶中。緩慢添加4-甲氧基苯甲基胺(0.38 ml; 2.9 mmol)且接著添加T3P(1.9 ml; 3.1 mmol; 50%，於EtOAc中)，保持溫度低於30°C。混合物在室溫下攪拌3小時。添加DCM且混合物用水洗滌兩次且用飽和NaCl水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生0.79 g 2-胺基-3,4,5-三氟-N-(4-甲氧基苯

甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.73 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 6.55-6.65 (br s, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H), 8.89 (t, 1H)。

6,7,8-三氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0282】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4,5-三氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺 (0.79 g ; 2.5 mmol) 及 5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加 氯甲酸乙酯 (0.73 ml ; 7.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (5.1 ml ; 10.2 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 40°C 脫水，產生 0.33 g 6,7,8-三氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.80 (ddd, 1H), 11.98-12.06 (br s, 1H)。

6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0283】 將 6,7,8-三氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (330 mg ; 0.98 mmol)、六水合硝酸釷(III) (37 mg ; 0.10 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.3 ml ; 15 mmol) 裝填於微波管中且在 120°C 加熱 1 小時且在 160°C 加熱 0.5 小時。添加另一批環氧異丁烷 (0.87 ml ; 9.8 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 0.5 小時。冷卻至室溫後，混合物用 DCM 稀釋且用 NaHCO₃ 飽和水溶液、水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 140 mg 6,7,8-三氟-1-(2-

羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6H), 2.40-3.00 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.87-7.95 (m, 1H)。

實施例 66：6-(4-溴苯甲基)-9,10-二氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0284】 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 60 中。3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (230 mg; 0.49 mmol)、氫化鈉 (39 mg; 0.98 mmol; 60%，於油中) 及 8 ml 無水 THF 在氮氣下、在室溫下攪拌 1 小時，隨後經由逐滴添加 MeOH 來淬滅反應。混合物用水稀釋且用 DCM 萃取兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 130 mg 6-(4-溴苯甲基)-9,10-二氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 4H), 7.55 (dd, 1H)。

實施例 67：10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-氯苯甲基)-3-氟苯甲醯胺

【0285】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟苯甲酸 (0.50 g; 2.6 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (1.5 ml; 11 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-氯苯甲胺 (0.39 ml; 3.2 mmol) 且接著添加 T3P (3.1 ml; 5.3 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 0.79

g 2-胺基-4-氯-N-(4-氯苯甲基)-3-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO):
 δ 4.41 (d, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H), 7.45 (dd, 1H),
 9.02 (t, 1H)。

7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0286】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-氯苯甲基)-3-氟苯甲醯胺(0.79 g ; 2.5 mmol) 及 4 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.72 ml ; 7.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。將混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加 2 M NaOH (3.8 ml ; 7.6 mmol)。混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.43 g 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.06 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 5H), 7.77 (dd, 1H), 11.94 (s, 1H)。

7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0287】 將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.59 mmol)、六水合硝酸釷(III) (23 mg ; 0.059 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.57 ml ; 17.7 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 130 mg 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6H), 2.70 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H)。

10-氯-6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘮井并[2,3,4-ij]喹啉
-5,7(3H,6H)-二酮

【0288】 在氮氣下，在室溫下，將 7-氯-3-(4-氯苯基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120 mg; 0.29 mmol)、氫化鈉 (23 mg; 0.58 mmol; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 攪拌 2 小時，隨後經由逐滴添加水來淬滅反應。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 85 mg 10-氯-6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘮井并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.67 (d, 1H)。

實施例 68：(R)-3-(4-溴苯基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0289】 3-(4-溴苯基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 18 中。將 3-(4-溴苯基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg; 0.74 mmol)、六水合硝酸釷(III) (28 mg; 0.072 mmol)、3 ml 無水 DMF 及(R)-2-甲基環氧乙烷 (0.52 ml; 7.4 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，混合物用 DCM 稀釋且用飽和 NaHCO₃、水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 220 mg (R)-3-(4-溴苯基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (d, 3H), 2.15-2.45 (br s, 1H), 4.02-4.02 (dd, 1H), 4.10-4.18 (dd, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H), 8.13 (d, 1H)。

實施例 69：7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲

基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺

【0290】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (0.50 g ; 2.9 mmol)、15 ml 無水 DCM 及 TEA (1.6 ml ; 12 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-(三氟甲氧基)苯甲胺 (0.67 ml ; 4.4 mmol) 且接著添加 T3P (3.4 ml ; 5.8 mmol ; 50% , 於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 1.2 g 粗產物。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.44 (d, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.60-6.90 (br s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.91 (t, 1H)。

7-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0291】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺 (1.0 g ; 2.9 mmol) 及 5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.83 ml ; 8.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (4.4 ml ; 8.8 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加另一批 2 M NaOH (1.4 ml ; 2.8 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 1 小時。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.78 g 7-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.09 (s, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 11.50-11.80 (br s, 1H)。

7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉

-2,4(1H,3H)-二酮

【0292】 將 7-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.41 mmol)、氫化鈉 (32 mg ; 0.81 mmol ; 60% , 於油中) 及 2 ml 無水 ACN 裝填於微波管中且在氮氣下、在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.18 ml ; 1.6 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 1 小時。添加另一批 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.09 ml ; 0.8 mmol) 且混合物在 160°C 再次加熱 1 小時以完成反應。經由添加 MeOH 來淬滅反應。減壓濃縮混合物。殘餘物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次且接著用 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水, 在減壓下濃縮且用 MS-Trigger 純化, 產生 52 mg 7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.26 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 8.20 (d, 1H)。

實施例 70 : 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)-N-甲基丙醯胺

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯

【0293】 將實施例 48 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (1.5 g ; 3.9 mmol)、K₂CO₃ (1.6 g ; 12 mmol) 及 10 ml 無水 DMF 裝填於微波管中且在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 2-溴丙酸甲酯 (2.6 g ; 16 mmol) 且混合物在 120°C 加熱 30 分鐘。在減壓下濃縮混合物且用水稀釋殘餘物。混合物用 DCM 萃取兩次且合併之有機相用水及 NaCl 飽和水溶液

洗滌。有機相經相分離器脫水，在減壓下濃縮且用 CombiFlash（正相二氧化矽）純化，產生 1.2 g 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (d, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.17 (d, 2H), 5.19-5.32 (br s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 8.00 (d, 2H)。

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸

【0294】 將 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸甲酯（250 mg；0.53 mmol）、1.5 ml ACN、0.5 ml MeOH 及 2 M NaOH（0.53 ml；1.06 mmol）置放於反應瓶中且在室溫下攪拌 1 小時。在減壓下部分濃縮混合物，形成沈澱物。過濾混合物且沈澱物用水、正庚烷及乙醚洗滌。沈澱物用 CombiFlash（逆相二氧化矽）純化，產生 70 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸。LC-MS (ES) [M-H]: 452.9。

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲基丙醯胺

【0295】 在氮氣下，將 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸（65 mg；0.14 mmol）、3 ml 無水 DCM 及 TEA（0.060 ml；0.43 mmol）置放於反應瓶中。緩慢添加甲胺（0.078 ml；0.16 mmol，2 M 於 THF 中之溶液）且接著添加 T3P（0.10 ml；0.17 mmol；50%，於 EtOAc 中），保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次且用飽和 NaCl 水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水，在減壓下濃縮且用 MS-Trigger 純化，產生 4 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-

二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲基丙醯胺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (d, 3H), 2.83 (d, 3H), 5.18 (m, 2H), 5.57-5.74 (br s, 1H), 5.83-5.87 (br s, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.97 (d, 1H)。

實施例 71：6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-3,5-二氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺

【0296】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氟苯甲酸 (500 mg ; 2.89 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (1.61 ml ; 11.55 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-(三氟甲氧基)苯甲胺 (0.529 ml ; 3.47 mmol) 且接著添加 T3P (3.4 ml ; 5.78 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 1.09 g 2-胺基-3,5-二氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.33 (s, 6H), 4.45 (d, 2H), 6.24 (s, 2H), 7.22-7.40 (m, 4H), 7.41-7.51 (m, 2H), 9.02 (t, 1H)。

6,8-二氟-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0297】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺 (1.0 g ; 2.89 mmol)、15 ml 無水 THF 及 5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.825 ml ; 8.66 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (4.33 ml ; 8.66 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物蒸發至幾乎乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 0.6 g 6,8-二氟-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.11 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.73-7.83 (m, 1H), 11.80 (br s, 1H)。

6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0298】 將 6,8-二氟-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.537 mmol)、六水合硝酸鉕(III) (20.58 mg ; 0.054 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.431 ml ; 16.12 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌四次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 64 mg 6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 6H), 2.72 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H)。

實施例 72: 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(3-側氧基丁基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸乙酯

【0299】 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 11 及實施例 61 中。將 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (2.0 g ; 5.45 mmol)、K₂CO₃ (2.26 g ; 16.34 mmol) 及 25 ml 無水 DMF 裝填於微波反應容器中且添加 3-溴丙酸乙酯 (1.40 ml ; 10.89 mmol)。在 150 °C，在 15 分鐘內，微波反應 (高吸收) 未完成。添加 3-溴丙酸乙酯 (0.70 ml ; 5.44 mmol) 及 TBAB (0.35 g ; 1.09 mmol) 且在 150 °C 繼續微波反應 30 分鐘。

添加 EtOAc (100 ml) 且混合物用 150 ml 水洗滌四次。有機相經由相分離器漏斗、藉由過濾來脫水且蒸發至乾燥。添加 DCM，濾出沈澱物，且母液用管柱層析（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度）純化，產生 0.66 mg 3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.13 (t, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H)。

3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸

【0300】 將 3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯 (0.66 g; 1.41 mmol) 溶解於 20 ml THF 中，添加 1 M LiOH (2.82 ml; 2.82 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 1 小時。反應混合物用 1 M HCl 中和且蒸發至乾燥。添加 15 ml EtOAc 且混合物用 5 ml 水洗滌兩次。有機相經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水，獲得 548 mg 3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.57-2.64 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 12.43 (br s, 1H)。

3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺

【0301】 在氮氣下，將 3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸 (0.49 g; 1.12 mmol) 溶解於 5 ml 無水 DCM 中。DIPEA (0.58 ml; 3.35 mmol)、EDCI (0.32 g; 1.91 mmol)、HBTU (0.64 g; 1.67 mmol) 及 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (0.11 g; 1.12 mmol) 以此順序添加且

在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用 10 ml 1 M NaHCO₃ 及 10 ml 水洗滌。有機相經由相分離漏斗、藉由過濾來脫水且蒸發至乾燥。管柱層析（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度）純化，得到 367 mg 3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.71-2.81 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.25-4.34 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 8.19 (dd, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0302】 在氮氣下，將 3-(3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺 (100 mg; 0.207 mmol) 及 5 ml 無水 THF 裝填於反應瓶中且冷卻至 -78°C。添加溴化環丙基鎂 (0.5 M; 0.85 ml; 0.425 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加溴化甲基鎂 (3 M; 0.14 ml; 0.415 mmol) 且混合物在 0°C 攪拌 2 小時。逐滴添加 1 ml 水及 1 ml 1 M HCl 且蒸發混合物至乾燥。添加 EtOAc 且混合物用水洗滌，經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥。添加 DCM，濾除沈澱物，且母液用管柱層析（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度）純化。最後藉由自 EtOAc 中結晶來純化，得到 44 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.13 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 73: 7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-(二甲基胺基)苯甲基)苯甲醯胺

【0303】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (1.0 g ; 5.83 mmol)、15 ml 無水 DCM 及 TEA (4.87 ml ; 35.0 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-(二甲基胺基)苯甲胺二鹽酸鹽 (1.561 g ; 6.99 mmol) 且接著添加 T3P (6.87 ml ; 11.66 mmol ; 50% , 於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。在室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 1.49 g 2-胺基-4-氯-N-(4-(二甲基胺基)苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.85 (s, 6H), 4.28 (d, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.62-6.70 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.70 (t, 1H)。

7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0304】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-(二甲基胺基)苯甲基)苯甲醯胺 (1.49 g ; 4.90 mmol) 及 4 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加 氯甲酸乙酯 (1.401 ml ; 14.71 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (7.36 ml ; 14.71 mmol) 且加熱混合物且在 50°C 攪拌 2.5 小時。冷卻後，將混合物蒸發至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 1.339 g 7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.85 (s, 6H), 4.95 (s, 2H), 6.68 (br d, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 11.60 (s, 1H)。

7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0305】 將 7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

(150 mg ; 0.455 mmol)、六水合硝酸釷(III) (17.42 mg ; 0.045 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.212 ml ; 13.65 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法及 MS-Trigger 純化，產生 115 mg 7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.90 (s, 6H), 4.17 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.59-6.69 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.39-7.47 (m, 3H), 8.15 (d, 1H)。

實施例 74：6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酸

【0306】 將 2-胺基-3-氟苯甲酸 (5.0 g, 32.2 mmol) 及 25 ml 無水 DMF 置放於反應瓶中。添加 N-氯丁二醯亞胺 (5.60 g, 41.9 mmol) 且反應混合物在氮氣下、在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM (30 ml) 且混合物用 50 ml 水洗滌兩次。在第二次洗滌期間，形成沈澱物。過濾沈澱物，用 20 ml 水洗滌兩次且脫水，得到 2.64 g 2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酸。在母液中形成第二次沈澱物。添加 50 ml DCM 至母液中以溶解沈澱物且分離各相。有機相用 50 ml 水洗滌，經由相分離漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥，另外得到 3.78 g 2-胺基-5-氯-3-氟-苯甲酸。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.31 (br s, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H)。

2-胺基-5-氯-3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0307】 在氮氣下，將 2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酸 (1.0 g ; 5.28 mmol)、

10 ml DCM、TEA (2.94 ml; 21.10 mmol) 及 4-甲氧基苯甲基胺 (0.83 ml; 6.33 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 T3P (6.22 ml; 10.55 mmol; 50%, 於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌 3 天。添加 15 ml DCM 且混合物用 20 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥, 獲得 1.45 g 2-胺基-5-氯-3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.73 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 6.50 (br s, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.96 (t, 1H)。

6-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0308】 在氮氣下, 將 2-胺基-5-氯-3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺 (1.45 g; 4.70 mmol) 及 7 ml 無水吡啶置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (1.34 ml, 14.09 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 2 小時。將混合物冷卻至 0°C, 小心地添加 2 M NaOH (7.04 ml; 14.09 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發反應混合物接近乾燥, 添加 15 ml DCM 及 20 ml 水, 且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。過濾所形成的沈澱物, 用水洗滌且脫水, 獲得 1.32 g 6-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.2-7.75 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 11.83 (s, 1H)。

6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0309】 將 6-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg, 0.597 mmol)、六水合硝酸釷(III) (22.88 mg, 0.060 mmol) 及 2 ml 無水 DMF 置放於微波反應瓶中。添加環氧異丁烷 (1.59 ml, 17.92 mmol) 且混合

物在 160°C 攪拌（高吸收）30 分鐘。添加 15 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥。粗物質藉由管柱層析（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度）純化，獲得 78 mg 6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 6H), 2.82 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.06 (dd, 1H)。

實施例 75：3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0310】 3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 63 中。將 3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg; 0.30 mmol)、六水合硝酸釷(III) (12 mg; 0.03 mmol)、3 ml 無水 DMF、K₂CO₃ (63 mg; 0.45 mmol) 及環氧異丁烷 (0.27 ml; 3.03 mmol) 置放於微波反應瓶中且混合物在 125°C 加熱（高吸收）15 分鐘。再添加環氧異丁烷且在 150°C 繼續反應 40 分鐘。反應混合物用 1 M HCl 中和。添加 20 ml 水且混合物用 20 ml EtOAc 洗滌兩次。合併有機相，用水洗滌四次，經由相分離器漏斗、藉由過濾來脫水且蒸發至乾燥。粗產物自甲苯中結晶，獲得 111 mg 3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (s, 6H), 3.11 (t, 2H), 4.10 (br s, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.68 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H)。

實施例 76：(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)苯甲醯胺

【0311】 在氮氣下，將鄰氨基苯甲酸（2.5 g；18.23 mmol）、DCM（15 ml）及 TEA（10.16 ml；72.9 mmol）置放於反應容器中。(R)-1-(4-氯苯基)乙胺（3.07 ml；21.88 mmol）及 T3P（21.48 ml；36.5 mmol；50%，於 EtOAc 中）以此順序緩慢添加，用冰浴保持溫度穩定。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加 DCM 且混合物用 40 ml 水洗滌 3 次。將有機層脫水且蒸發至乾燥，獲得 2.739 g (R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.56 (d, 3H), 5.23 (quint, 1H), 5.51 (br s, 2H), 6.21 (br d, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H)。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0312】 在氮氣下，將(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)苯甲醯胺（2.7 g；9.83 mmol）溶解於 15 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯（2.81 ml；29.50 mmol）且在室溫下攪拌混合物隔夜。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 2 M NaOH（14.7 ml；29.50 mmol）。在 50°C 攪拌溶液 3 小時且接著在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶液接近乾燥。添加 35 ml DCM 且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。分離各相。有機相用水洗滌兩次且經由相分離漏斗、藉由過濾加以脫水。所蒸發的粗產物利用管柱層析（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度）純化，獲得 239 mg (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.47 (d, 3H), 5.08-5.18 (m, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.70 (br s, 1H)。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0313】 在氮氣下，將(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二

酮 (239 mg ; 0.80 mmol)、 K_2CO_3 (220 mg ; 1.59 mmol) 及 5.5 ml 無水 ACN 混合且在室溫下攪拌 30 分鐘。緩慢添加碘甲烷 (0.20 ml ; 3.18 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 25 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，獲得 246 mg 粗產物。產物用管柱層析 (正相 ; EtOAc:庚烷梯度) 加以純化，得到 210 mg (R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.90 (d, 3H), 3.54 (s, 3H), 6.42 (q, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.67 (ddd, 1H), 8.21 (dd, 1H)。

實施例 77 : 6,8-二氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-3,5-二氯-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0314】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氯苯甲酸 (1.0 g ; 4.85 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (2.03 ml ; 14.56 mmol) 置放於反應瓶中。將反應混合物冷卻。緩慢添加 4-甲氧基苯甲基胺 (0.634 ml ; 4.85 mmol) 且接著添加 T3P (3.46 ml ; 5.82 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌三夜。添加水且過濾沈澱物且在真空烘箱中乾燥，產生 0.86 g 2-胺基-3,5-二氯-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。 ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.73 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 6.67 (br s, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 9.03 (t, 1H)。

6,8-二氯-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0315】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氯-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺 (1.2 g ; 3.71 mmol)、7 ml 無水 THF 及 2 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0

°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.06 ml; 11.13 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時，添加氯甲酸乙酯 (0.35 ml; 3.71 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。次日，反應混合物在 50°C 攪拌 3 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (9.27 ml; 18.54 mmol) 且在室溫下攪拌混合物三夜。再次逐滴添加 2 M NaOH (9.27 ml; 18.54 mmol) 且在 50°C 攪拌混合物 1 小時。次日，將混合物蒸發至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 0.376 g 6,8-二氯-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.25 (br s, 1H)。

6,8-二氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0316】 將 6,8-二氯-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (367 mg; 1.045 mmol)、六水合硝酸釷(III) (40.0 mg; 0.105 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.392 ml; 15.68 mmol) 裝填於微波管中且在 120°C 加熱 1 小時且在 160°C 加熱 30 分鐘。添加環氧異丁烷 (0.464 ml; 5.23 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，混合物用 DCM 稀釋且用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 16 mg 6,8-二氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.79-6.86 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.17 (d, 1H)。

實施例 78: 6-(4-溴苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔啉并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺

【0317】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4-二氟苯甲酸 (1.0 g ; 5.8 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (3.2 ml ; 23 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-溴苯甲胺 (0.88 ml ; 6.9 mmol) 且接著添加 T3P (6.8 ml ; 12 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 1.8 g 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.39 (d, 2H), 6.58 (ddd, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.47 (ddd, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.96 (t, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0318】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺 (1.8 g ; 5.2 mmol) 及 8 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.5 ml ; 16 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (7.8 ml ; 16 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 1.1 g 3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.05 (s, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H), 11.85-12.15 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0319】 將 3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.55 mmol)、六水合硝酸釷(III) (21 mg ; 0.054 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.45 ml ; 16.3 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 140 mg 3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基) 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 8.07 (ddd, 1H)。

6-(4-溴苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0320】 在氮氣下，在室溫下，將 3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120 mg ; 0.27 mmol)、氫化鈉 (22 mg ; 0.54 mmol ; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 攪拌 2 小時，隨後經由逐滴添加水來淬滅反應。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 61 mg 6-(4-溴苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.73 (dd, 1H)。

實施例 79：7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)苯甲醯胺

【0321】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (300 mg ; 1.75 mmol)、5 ml

DCM、TEA (0.73 ml ; 5.25 mmol) 及 5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-胺 (0.322 g ; 1.92 mmol) 裝填於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (1.25 ml ; 2.10 mmol ; 50%, 於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加水且過濾所形成的沈澱物, 用水洗滌且在真空下脫水, 產生 398 mg 2-胺基-4-氯-N-(5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基) 苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.00 (ddd, 1H), 2.37-2.55 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1 H), 5.46 (q, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.70 (br s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)。

7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基) 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0322】 在氮氣下, 將 2-胺基-4-氯-N-(5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基) 苯甲醯胺 (0.398 g ; 1.24 mmol) 溶解於 2 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 氯甲酸乙酯 (0.36 ml, 3.72 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH (4.20 ml ; 8.40 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜且接著在 50°C 攪拌 3 小時以完成閉環反應。蒸發反應混合物至乾燥, 添加約 20 ml DCM, 且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。添加 EtOH 及水。有機相用水及鹽水洗滌, 經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥, 獲得 293 mg 7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基) 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 2.34-2.49 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 6.34-6.48 (m, 1H), 7.74-7.15 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 8.88 (br s, 1H), 11.50 (br s, 1H)。

7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0323】 將 7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (290 mg; 0.84 mmol)、3 ml 無水 DMF、六水合硝酸鉍(III)(32 mg; 0.084 mmol) 及環氧異丁烷 (0.74 ml; 8.35 mmol) 置放於微波反應瓶中且混合物在 160 °C 加熱 (高吸收) 1 小時。再添加環氧異丁烷 (0.37 ml; 4.18 mmol) 且重複相同的微波程式。仍需要環氧異丁烷 (0.37 mmol; 4.18 mmol) 且亦在 160 °C 進行第三次微波加熱 1 小時。添加飽和 NaHCO₃ 且混合物用 12 ml DCM 洗滌兩次。合併有機相，用 30 ml 水洗滌兩次且用 25 ml 鹽水洗滌一次，脫水且蒸發至乾燥。管柱層析純化 (正相二氧化矽; EtOAc:庚烷梯度)，得到 284 mg 7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (s, 6H), 2.33 (br s, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 1H), 4.04-4.22 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)。

實施例 80：3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-5-氯-3-氟苯甲醯胺

【0324】 在氮氣下，將 2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酸 (1.0 g; 5.28 mmol)、DCM (10 ml) 及 TEA (2.94 ml; 21.10 mmol) 置放於反應瓶中。添加 4-溴苯甲胺 (0.80 ml; 6.33 mmol)。添加 T3P (6.22 ml; 10.55 mmol; 50%，於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌 3 天。添加 15 ml DCM 且混合物用 20 ml 水洗滌 3 次。將混合物脫水且蒸發，得到 2.23 g 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-5-氯-3-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.38 (d, 2H), 6.51 (br s, 2H),

7.25-7.30 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 9.03 (t, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0325】 在氮氣下，在反應瓶中，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-5-氯-3-氟苯甲醯胺（1.8 g，5.03 mmol）溶解於 7 ml 無水吡啶中。在 0°C 緩慢添加氯甲酸乙酯（1.44 ml；15.10 mmol）且反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在 0°C 小心地添加 2 M NaOH（7.55 ml；15.10 mmol）且在室溫下繼續攪拌隔夜以完成閉環反應。蒸發混合物接近乾燥。將殘餘物溶解於 15 ml DCM 中且添加 20 ml 水。添加 1 M HCl 以將調節 pH 至 <4。過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且脫水，獲得 1.698 g 3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.05 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 11.83 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0326】 將 3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮（400 mg；1.043 mmol）、六水合硝酸釷(III)（39.9 mg；0.104 mmol）及 2 ml 無水 DMF 置放於微波反應瓶中。添加環氧異丁烷（2.78 ml；31.3 mmol）且混合物在 160°C 攪拌（高吸收）30 分鐘。添加 15 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥。用管柱層析（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度）進行純化，產生 200 mg 產物。產物經由於 DCM 中濕磨來進一步純化，獲得 15 mg 產物。蒸發母液至乾燥且於乙醚中使用超音波處理進一步濕磨。合併經過濾的沈澱物且脫水，獲得 115 mg 3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 6H), 2.62 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.20, (s, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H), 8.06

(dd, 1H)。

實施例 81: 6-(4-氯苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-i]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

2-胺基-N-(4-氯苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺

【0327】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4-二氟苯甲酸（1.0 g；5.8 mmol）、10 ml 無水 DCM 及 TEA（3.2 ml；23 mmol）置放於反應瓶中。緩慢添加 4-氯苯甲胺（0.84 ml；6.9 mmol）且接著添加 T3P（6.8 ml；12 mmol；50%，於 EtOAc 中），保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 1.5 g 2-胺基-N-(4-氯苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.41 (d, 2H), 6.58 (ddd, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.47 (ddd, 1H), 8.96 (t, 1H)。

3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0328】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-氯苯甲基)-3,4-二氟苯甲醯胺（1.5 g；4.9 mmol）及 7 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯（1.4 ml；15 mmol）。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH（7.3 ml；15 mmol）且混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.93 g 3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.06 (s, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.82 (ddd, 1H), 11.90-12.10 (br s, 1H)。

3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0329】 將 3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.62 mmol)、六水合硝酸釔(III) (24 mg ; 0.062 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.65 ml ; 18.6 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 140 mg 3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 6H), 2.69 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.08 (td, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 8.07 (ddd, 1H)。

6-(4-氯苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0330】 在氮氣下，在室溫下，將 3-(4-氯苯甲基)-7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120 mg ; 0.30 mmol)、氫化鈉 (24 mg ; 0.60 mmol ; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 攪拌 2 小時，隨後經由逐滴添加水來淬滅反應。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 79 mg 6-(4-氯苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H)。

實施例 82 : (R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0331】 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 67 中。將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.59 mmol)、六水合硝酸釷(III) (23 mg ; 0.059 mmol)、1.5 ml 無水 DMF 及(R)-2-甲基環氧乙烷 (0.41 ml ; 5.9 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 75 mg (R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (d, 3H), 2.37 (d, 1H), 4.11-4.23 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 83：10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5,7-二側氧基-3,5,6,7-四氫-2H-[1,4]嘔吡并[2,3,4-ij]喹啉-2-甲酸

3-(7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯

【0332】 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 67 中。將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (250 mg ; 0.737 mmol)、六水合硝酸釷(III) (28.2 mg ; 0.074 mmol)、1 ml 無水 DMF 及 2-甲基縮水甘油酸甲酯 (0.078 ml ; 0.737 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。添加 2-甲基縮水甘油酸甲酯 (0.390 ml ; 3.69 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 1 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌四次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用急驟層析法純化殘餘物，產生 120 mg 3-(7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-

基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯。LC-MS (ES) [M+1]: 456.8。

10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5,7-二側氧基-3,5,6,7-四氫-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-2-甲酸

【0333】 在氮氣下，將 3-(7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-羥基-2-甲基丙酸甲酯 (120 mg; 0.264 mmol)、氫化鈉 (21.08 mg; 0.527 mmol; 60%，於油中) 及 5 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加 DCM 且混合物用水萃取 3 次。水相用 1 M HCl 酸化且用 DCM 萃取兩次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥。用層析純化殘餘物，產生 12 mg 10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5,7-二側氧基-3,5,6,7-四氫-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-2-甲酸。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.07-5.26 (q, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.71 (d, 1H)。

實施例 84：6-(4-溴苯甲基)-9-氟-10-甲氧基-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0334】 將實施例 60 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg; 0.11 mmol)、氫化鈉 (9 mg; 0.22 mmol; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 DMF 在氮氣下、在室溫下攪拌 1 小時。添加 MeOH (2 ml) 且在減壓下濃縮混合物。殘餘物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水，在減壓下濃縮且用 CombiFlash(正相二氧化矽)純化，產生 17 mg 6-(4-溴苯甲基)-9-氟-10-甲氧基-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 6H), 3.87 (s, 2H), 4.04 (d, 3H), 5.18 (s, 2H),

7.36-7.46 (m, 4H), 7.49 (d, 1H)。

實施例 85：7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-5-氟苯甲醯胺

【0335】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸 (500 mg; 2.64 mmol)、15 ml DCM、TEA (1.47 ml; 10.55 mmol) 及 (2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺 (0.51 mg; 3.96 mmol) 裝填於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (3.11 ml; 5.28 mmol; 50%，於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM。有機相用水洗滌 3 次，經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水，且蒸發，獲得 788 mg 2-胺基-4-氯-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-5-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.09-3.13 (m, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.55 (br s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.80 (t, 1H)。

7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0336】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-5-氟苯甲醯胺 (0.788 g; 2.46 mmol) 溶解於 5 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.70 ml; 7.37 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH (3.69 ml; 7.37 mmol) 且混合物在 50°C 攪拌 90 分鐘以完成閉環反應。將反應混合物蒸發至乾燥。添加 20 ml DCM 及 20 ml 水且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且脫水，獲得 539 mg 7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.11 (t, 2H), 4.47 (t, 2H),

4.97 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 11.63 (br s, 1H)。

7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0337】 在氮氣下，將 7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.43 mmol)、1 ml 無水 DMF、六水合硝酸鉍(III) (16.6 mg ; 0.043 mmol) 及環氧異丁烷 (1.15 ml ; 12.98 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。添加 15 ml DCM。混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，獲得 220 mg 粗產物。管柱層析純化 (正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度)，得到 110 mg 7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 6H), 2.33 (s, 1H), 3.16 (t, 2H), 4.16 (br s, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

實施例 86：7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0338】 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 67 中。將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.15 mmol)、六水合硝酸鉍(III) (6 mg ; 0.015 mmol)、1 ml 無水 DMF 及 1-(2-甲基環氧乙烷-2-基)乙酮 (0.14 ml ; 1.5 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1.5 小時。冷卻到室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 2 mg 7-

氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H)。

實施例 87：3-(4-溴苯甲基)-1-乙基-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0339】 3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 26 中。3-(4-溴苯甲基)-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.2 g; 0.57 mmol)、溴乙烷 (0.107 ml; 1.43 mmol) 及 1 ml ACN 在微波下、在 75°C 加熱 20 分鐘。再添加溴乙烷 (0.1 ml; 1.43 mmol) 且重複相同的微波程式。向反應混合物中添加水且沈澱物用水洗滌且在 50°C、在真空下脫水。將產物混合物 (175 mg) 藉由加熱至回流而溶解於 1 ml ACN/EtOH (0.95 ml : 0.05 ml) 中。讓溶液冷卻至室溫且接著冷卻至 0°C。過濾沈澱物且在 50°C、在真空下脫水，得到 84 mg 3-(4-溴苯甲基)-1-乙基-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 1.20 (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.16 (td, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 8.13 (dd, 1H)。

實施例 88：7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-氯-3-氟苯甲基)苯甲醯胺

【0340】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (0.50 g; 2.9 mmol)、15 ml 無水 DCM 及 TEA (1.63 ml; 11.6 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-氯-3-氟苯甲基胺 (0.55 ml; 4.4 mmol) 且接著添加 T3P (3.4 ml; 5.8 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM

且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 1.0 g 粗產物。LC-MS (ES) $[M+H]^+$: 313.0。

7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0341】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-氯-3-氟苯甲基)苯甲醯胺(0.91 g ; 2.9 mmol) 及 5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.83 ml ; 8.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (4.4 ml ; 8.7 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 2 小時。再添加 2 M NaOH (1.5 ml ; 3.0 mmol) 且混合物在 50°C 攪拌 1 小時。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.47 g 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.06 (s, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 11.66 (br s, 1H)。

7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0342】 將 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.44 mmol)、氫化鈉 (35 mg ; 0.88 mmol ; 60%，於油中)、2 ml 無水 ACN 及 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (210 mg ; 1.8 mmol) 裝填於微波管中。混合物用氮氣沖洗且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，添加另一批 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (110 mg ; 0.89 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 1 小時。讓混合物冷卻至室溫且添加 MeOH (2 ml)。在減壓下濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。溶液用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機

相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 13 mg 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 8.19 (d, 1H)。

實施例 89：5,7-二氯-3-(4-氯苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4,6-二氯-N-(4-氯苯基)苯甲醯胺

【0343】 在氮氣下，將 2-胺基-4,6-二氯苯甲酸 (0.5 g; 2.427 mmol)、5 ml 無水 DCM 及 TEA (1.353 ml; 9.71 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-氯苯甲胺 (0.384 ml; 3.15 mmol) 且接著添加 T3P (2.86 ml; 4.85 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。在室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 0.814 g 2-胺基-4,6-二氯-N-(4-氯苯基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.42 (d, 2H), 5.56 (br s, 2H), 6.69 (dd, 2H), 7.31-7.45 (m, 4H), 8.99 (t, 1H)。

5,7-二氯-3-(4-氯苯基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0344】 在氮氣下，將 2-胺基-4,6-二氯-N-(4-氯苯基)苯甲醯胺 (0.8 g; 2.427 mmol)、5 ml 無水 THF 及 2 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.693 ml; 7.28 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (3.64 ml; 7.28 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 2 M NaOH (3.64 ml; 7.28 mmol) 且混合物在 50

℃攪拌 3 小時以完成反應。蒸發混合物至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 0.489 g 5,7-二氯-3-(4-氯苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.01 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 11.77 (br s, 1H)。

5,7-二氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0345】 將 5,7-二氯-3-(4-氯苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.422 mmol)、六水合硝酸釷(III) (16.16 mg ; 0.042 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.124 ml ; 12.65 mmol) 裝填於微波管中且在 160℃加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 115 mg 5,7-二氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.54 (d, 1H)。

實施例 90：7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-3-氟苯甲醯胺

【0346】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟苯甲酸 (0.75 g ; 4.0 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (2.2 ml ; 16 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-(二氟甲氧基)苯甲胺 (0.63 ml ; 4.4 mmol) 且接著添加 T3P (4.7 ml ; 7.9 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30℃。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產

生 1.6 g 粗產物。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.42 (d, 2H), 6.64-6.74 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 9.02 (t, 1H)。

7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0347】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-3-氟苯甲醯胺 (1.4 g ; 4.0 mmol) 及 7 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.1 ml ; 12 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。混合物用 5 ml DCM 稀釋。逐滴添加 2 M NaOH (5.9 ml ; 12 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.93 g 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.07 (s, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H), 11.8-12.1 (br s, 1H)。

7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0348】 將 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (250 mg ; 0.67 mmol)、六水合硝酸釷(III) (26 mg ; 0.067 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.2 ml ; 14 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌四次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 130 mg 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6H), 2.72 (s, 1H),

4.50 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.46 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 91：(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氯-3-氟苯甲醯胺

【0349】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟苯甲酸 (0.75 g；4.0 mmol)、20 ml 無水 DCM 及 TEA (2.2 ml；16 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-溴苯甲胺 (0.65 ml；5.1 mmol) 且接著添加 T3P (4.7 ml；7.9 mmol；50%，於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次且用飽和 NaCl 水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 1.4 g 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氯-3-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.39 (d, 2H), 6.65-6.74 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 9.02 (t, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0350】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-4-氯-3-氟苯甲醯胺 (1.4 g；4.0 mmol) 及 7 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.13 ml；12 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (7.9 ml；16 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 40°C 脫水，產生 0.86 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.05 (s, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H),

7.77 (dd, 1H), 11.85-12.05 (br s, 1H)。

(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0351】 將 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.39 mmol)、六水合硝酸釷(III) (15 mg; 0.039 mmol)、1.5 ml 無水 DMF 及(S)-2-甲基環氧乙烷 (0.27 ml; 3.9 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，混合物用 DCM 稀釋且用飽和 NaHCO₃、水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 100 mg (S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (d, 3H), 2.36 (d, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.47 (ddd, 1H), 5.13-5.24 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H)。

實施例 92：3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴-2-氟苯甲基)-4-氯苯甲醯胺

【0352】 將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (2.5 g; 14.57 mmol)、DCM (25 ml)、TEA (8.12 ml; 58.3 mmol) 及 4-溴-2-氟苯甲基胺鹽酸鹽 (4.21 g; 17.48 mmol) 裝填於反應容器中。緩慢添加 T3P (17.17 ml; 29.1 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，利用冰浴保持溫度在室溫下。反應在 2 小時內完成，但在室溫下攪拌混合物隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌 3 次。有機層經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥，獲得 6.61 g 粗 2-胺基-N-(4-溴-2-氟苯甲基)-4-氯苯甲醯胺，不進行進一步純化。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.40 (d, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H),

7.58 (d, 1H), 8.87 (t, 1H)。

3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0353】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴-2-氟苯甲基)-4-氯苯甲醯胺(5.21 g；14.57 mmol) 及 30 ml 吡啶冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯(4.16 ml；43.7 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 90 分鐘以完成胺基甲酸酯形成。冷卻反應物至 0°C 且緩慢添加 2 M NaOH (21.85 ml；43.7 mmol)。反應混合物在 50°C 加熱 150 分鐘，冷卻且在室溫下攪拌一個週末。再次添加 2 M NaOH(21.84 ml；43.7 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 4 小時以完成閉環反應。濃縮反應混合物。添加 50 ml DCM 且用 1 M HCl 調節 pH 至強酸性。過濾沈澱物，用水洗滌且在真空下、在 50°C 脫水隔夜，獲得 4.03 g 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.07 (s, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 11.72 (br s, 1H)。

3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0354】 將 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120 mg；0.31 mmol)、六水合硝酸釔(III) (12 mg；0.03 mmol)、1 ml DCM 及環氧異丁烷 (0.83 ml；9.38 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱(高吸收) 1 小時。向經冷卻之混合物中添加 DCM (15 ml) 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，獲得 125 mg 粗物質，利用製備性 LC-MS 純化，獲得 41 mg 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.35 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)。

實施例 93：3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉
-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(2,4-二氯苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺

【0355】 將 2-胺基-4,5-二氟苯甲酸 (2.0 g; 11.55 mmol)、DCM (15 ml)、TEA (4.83 ml; 34.7 mmol) 及 2,4-二氯苯甲胺 (2.034 g; 11.55 mmol) 裝填於反應容器中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P (8.17 ml; 13.86 mmol; 50%, 於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。將有機層脫水且蒸發至乾燥。添加甲苯且再次蒸發混合物，獲得 3.31 g 粗 2-胺基-N-(2,4-二氯苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃+*d*-MeOH): δ 4.59 (d, 2H), 6.49 (dd, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)。

(2-((2,4-二氯苯甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯

【0356】 將 2-胺基-N-(2,4-二氯苯甲基)-4,5-二氟苯甲醯胺 (2.0 g; 6.04 mmol) 溶解於 10 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (1.73 ml, 18.12 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 25 ml EtOAc 且接著緩慢添加 25 ml 1 M HCl。分離水相且用 25 ml EtOAc 洗滌兩次。合併有機相且用 1 M HCl 洗滌兩次且用水洗滌兩次。將有機相脫水，蒸發至乾燥且在真空下、在 50°C 脫水，獲得 2.13 g (2-((2,4-二氯苯甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯。¹H-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 1.23 (t, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.36 (t, 1H), 10.98 (br s, 1H)。

3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0357】 將(2-((2,4-二氯苯甲基)胺甲醯基)-4,5-二氟苯基)胺基甲酸乙酯 (2.13 g ; 5.28 mmol) 溶解於 20 ml 無水 THF 中。添加 2 M NaOH (5.28 ml ; 10.57 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 2 小時。添加 20 ml 水且用 HCl 中和反應混合物。過濾沈澱物，用水洗滌且在真空下、在 50°C 脫水，獲得 1.7 g 3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.08 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 11.78 (br s, 1H)。

3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0358】 將 3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.56 mmol)、2 ml 無水 DMF、K₂CO₃ (116 mg ; 0.84 mmol) 及環氧異丁烷 (0.50 ml ; 5.60 mmol) 置放於微波瓶中且混合物首先在 125°C 加熱 (高吸收) 15 分鐘且接著在 150°C 加熱 1 小時。反應混合物用 1 M HCl 中和。添加 20 ml 水且混合物用 25 ml EtOAc 洗滌兩次。有機相經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且蒸發至乾燥。使粗產物自 ACN:水中結晶且經過濾的產物在真空下、在 50°C 脫水，獲得 33 mg 3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.16 (s, 6H), 4.11 (br s, 2H), 4.70 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H)。

實施例 94：9-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-*ij*]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0359】 6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 74 中。在氮氣下，將 6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.123 mmol)、氫化鈉 (9.83 mg ; 0.246 mmol ; 60% , 於油中) 及 3 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。在室溫下攪拌反應混合物 1.5 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥。用層析純化殘餘物，產生 42 mg 9-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.71 (d, 1H)。

實施例 95：3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-3,5-二氟苯甲醯胺

【0360】 將 2-胺基-3,5-二氟苯甲酸 (500 mg ; 2.89 mmol)、10 ml DCM、TEA (1.61 ml ; 11.55 mmol) 及 4-(二氟甲氧基)苯甲胺 (0.50 ml ; 3.47 mmol) 裝填於反應瓶中。緩慢添加 T3P (3.40 ml ; 5.78 mmol ; 50% , 於 EtOAc 中) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機層經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥，獲得 919 mg 2-胺基-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-3,5-二氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*-DMSO): δ 4.42 (d, 2H), 6.23 (br s, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 8.99 (t, 1H)。

3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0361】 將 2-胺基-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-3,5-二氟苯甲醯胺

(0.919 g ; 2.80 mmol) 溶解於 5 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (0.80 ml, 8.40 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。添加 2 M NaOH (4.20 ml ; 8.40 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發反應混合物接近乾燥。添加 15 ml DCM 及 20 ml 水且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。過濾沈澱物，用水洗滌且在真空下、在 50°C 脫水，獲得 0.44 g 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.07 (s, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.55 (ddd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 11.78 (br s, 1H)。

3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0362】 將 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.57 mmol)、1 ml 無水 DMF、六水合硝酸釷(III) (21.6 mg ; 0.056 mmol) 及環氧異丁烷 (1.50 ml ; 16.94 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 150 °C 加熱 (高吸收) 1 小時。添加 15 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。添加鹽水至第一次洗液中。將粗產物脫水且蒸發至乾燥。管柱層析純化 (正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度)，得到 87 mg 3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 6H), 2.75 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.46 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.80 (ddd, 1H)。

實施例 96：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0363】 將實施例 91 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹啉啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.25 g ; 0.65 mmol)、氫化鈉 (130 mg ; 3.3 mmol, 60%, 於油中) 及 2.5 ml 無水 THF 裝填於微波管中。添加 2-甲氧基乙醇 (0.51 ml ; 6.5 mmol) 且在 120°C 加熱混合物 1 小時。冷卻至室溫後, 經由逐滴添加 MeOH 來淬滅反應。混合物用水稀釋且用 DCM 萃取兩次。合併之有機相用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水, 在減壓下濃縮且用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化, 產生 0.23 g 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.81 (dd, 1H), 10.16 (s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0364】 將 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120 mg ; 0.28 mmol)、六水合硝酸釷(III) (11 mg ; 0.03 mmol)、0.5 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (0.25 ml ; 2.8 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後, 混合物用 DCM 稀釋且用飽和 NaHCO₃、水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化, 產生 6 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.98 (d, 1H)。

實施例 97：1-(3-溴-2-(羥基甲基)-2-甲基丙基)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0365】 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 50 中。將 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg; 0.11 mmol) 及 1 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。在 0°C 添加濃氫溴酸 (0.025 ml, 0.21 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用飽和 NaHCO₃ 稀釋，用 DCM 萃取兩次且用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 37 mg 1-(3-溴-2-(羥基甲基)-2-甲基丙基)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.00-4.20 (br s, 1H), 4.25-4.50 (br s, 1H), 5.19 (q, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H)。

實施例 98：(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

(S)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-5-氟苯甲醯胺

【0366】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸 (2.5 g; 13.19 mmol)、DCM (25 ml) 及 TEA (7.35 ml; 52.8 mmol) 置放於反應容器中。(S)-1-(4-氯苯基)-乙胺 (2.22 ml; 15.83 mmol) 及 T3P (15.54 ml; 26.4 mmol; 50%，於 EtOAc 中) 以此順序添加，利用冷卻浴保持溫度穩定。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機層經相分離器漏斗脫水且蒸發至乾燥，得到 4.68 g (S)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-5-氟苯甲

醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.89 (d, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 11.68 (br s, 1H)。

(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0367】 在氮氣下，將(S)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-5-氟苯甲醯胺 (4.3 g, 13.14 mmol) 溶解於無水吡啶 (25 ml) 中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (3.75 ml; 39.4 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 90 分鐘以完成胺基甲酸酯形成。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 2 M NaOH (19.71 ml; 39.4 mmol)。溶液在 50°C 攪拌 3.5 小時以完成反應且接著在室溫下攪拌一個週末。蒸發反應混合物接近乾燥。添加 50 ml DCM 且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。分離各相。有機相用水洗滌，經相分離器漏斗脫水且蒸發至乾燥。產物在 50°C 脫水，得到 4.56 g (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.79 (d, 3H), 6.13 (q, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.36-7.44 (m, 1H), 11.54 (br s, 1H)。

(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0368】 (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.43 mmol)、K₂CO₃ (117 mg; 0.85 mmol) 及 4 ml ACN 在氮氣下攪拌 15 分鐘。添加碘甲烷 (0.106 ml; 1.70 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM (25 ml)。有機相用 25 ml 水洗滌 3 次，經由相分離器、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥。粗物質用管柱層析 (正相; EtOAc:庚烷梯度) 純化，得到 108 mg (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 (d, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.36

(q, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.94 (d, 1H)。

實施例 99：7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0369】 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 67 中。在氮氣下，將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (1.0 g ; 2.95 mmol)、K₂CO₃ (0.815 g ; 5.90 mmol) 及 10 ml 無水 DMF 裝填於燒瓶中。緩慢添加碘甲烷 (0.551 ml ; 8.85 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物中添加水且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 0.993 mg 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.68 (d, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.49 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H)。

實施例 100：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(氧雜環丁-3-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0370】 在氮氣下，將實施例 48 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.52 mmol)、氫化鈉 (42 mg ; 1.04 mmol, 60%，於油中) 及 DMF (2 ml) 置放於微波反應瓶中且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加 0.5 ml DMF 中的 3-碘氧雜環丁烷 (288 mg ; 1.56 mmol) 且反應混合物在微波反應器中、在 120°C 加熱 6 小時。冷卻至室溫後，添加 MeOH 且濃縮混合物。用 DCM 稀釋殘餘物。混合物用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌，經相分離器脫水且蒸發至乾燥。利用管柱層析 (EtOAc:庚烷) 及 MS-Trigger 純化粗產物，得到 7 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(氧雜環丁-3-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.85 (dd, 2H), 5.01 (dd, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.36 (quint, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.41-7.46

(m, 2H), 7.99 (d, 1H)。

實施例 101：7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0371】 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 67 中。將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg; 0.30 mmol)、六水合硝酸釷(III) (11 mg; 0.030 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧乙烷 (0.18 ml; 0.44 mmol; 2.5 M 於 THF 中之溶液) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 15 mg 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.21 (t, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H)。

實施例 102：10-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

2-胺基-3,4-二氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0372】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4-二氟苯甲酸 (1.0 g; 5.8 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (3.2 ml; 23 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-甲氧基苯甲基胺 (0.91 ml; 6.9 mmol) 且接著添加 T3P (6.8 ml; 12 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 1.6 g 2-胺基-3,4-二氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz,

*d*₆-DMSO): δ 3.72 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 6.56 (ddd, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.45 (ddd, 1H), 8.87 (t, 1H)。

7,8-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0373】 在氮氣下，將 2-胺基-3,4-二氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺 (1.6 g ; 5.3 mmol) 及 7 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.5 ml ; 16 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (8.0 ml ; 16 mmol) 且混合物在 50°C 加熱 3 小時且在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.96 g 7,8-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.81 (ddd, 1H), 11.95 (s, 1H)。

7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0374】 將 7,8-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.63 mmol)、六水合硝酸釷(III) (24 mg ; 0.063 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.67 ml ; 18.9 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 160 mg 7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.06 (td, 1H), 7.42-7.48 (m,

2H), 8.07 (ddd, 1H)。

**10-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉
-5,7(3H,6H)-二酮**

【0375】 在氮氣下，在室溫下，將 7,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (140 mg; 0.36 mmol)、氫化鈉 (29 mg; 0.73 mmol; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 攪拌 2 小時，隨後經由逐滴添加水來淬滅反應。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 86 mg 10-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H)。

實施例 103: 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(1-環丙基-1-側氧基丙-2-基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺

【0376】 將實施例 48 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg; 0.78 mmol)、氫化鈉 (63 mg; 1.6 mmol; 60%，於油中) 及 3 ml 無水 DMF 裝填於微波管中且在氮氣下、在室溫下攪拌 15 分鐘。添加溶解於 DMF 中的 2-溴-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺 (550 mg; 2.4 mmol; 約 85%純度) 且混合物在 120°C 加熱 6 小時。將混合物冷卻至室溫，隨後經由逐滴添加 MeOH 來淬滅反應。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶

解於 DCM 中且用飽和 NaHCO_3 洗滌一次，用水洗滌三次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 290 mg 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.64 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 5.10-5.32 (m, 2H), 5.93-6.03 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(1-環丙基-1-側氧基丙-2-基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0377】 在氮氣下，將 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺 (50 mg; 0.10 mmol)、小塊碘 (約 1 mg) 及無水 THF 置放於反應瓶中且冷卻至 0°C 。逐滴添加溴化環丙基鎂 (0.38 ml; 0.20 mmol; 0.5 M, 於 THF 中)。混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時且在室溫下攪拌 2 小時。經由逐滴添加水來淬滅反應且用 1 M HCl 稀釋混合物。混合物用 DCM 萃取兩次且有機相用水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水，在減壓下濃縮且用 MS-Trigger 純化，產生 2 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(1-環丙基-1-側氧基丙-2-基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.65-0.75 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 1H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.64 (d, 3H), 1.77-1.85 (m, 1H), 5.19 (q, 2H), 5.30-5.45 (br s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 4H), 8.01 (d, 1H)。

實施例 104：3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

6-(4-溴苯甲基)-10-氯-11-氟-3-異丙基-3-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]嘒二

唑啉-5,7(1H,6H)-二酮

【0378】 將實施例 91 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (280 mg ; 0.72 mmol)、六水合硝酸釷(III) (28 mg ; 0.072 mmol)、2 ml 無水 DMF 及 2-異丙基-2-甲基環氧乙烷 (0.2 ml ; 1.7 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 3 小時。冷卻至室溫後，混合物用 DCM 稀釋且用 NaHCO₃ 飽和水溶液、水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 23 mg 6-(4-溴苯甲基)-10-氯-11-氟-3-異丙基-3-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]嘧啶二唑啉-5,7(1H,6H)-二酮。LC-MS (ES) [M+H]⁺: 485.0。

3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0379】 將 6-(4-溴苯甲基)-10-氯-11-氟-3-異丙基-3-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]嘧啶二唑啉-5,7(1H,6H)-二酮 (23 mg ; 0.048 mmol)、LiOH (10 mg ; 0.43 mmol) 及 1 ml THF 裝填於微波管中且在 100°C 加熱 2 小時。冷卻至室溫後，混合物用水稀釋且用 DCM 萃取兩次。合併之有機相用 NaCl 飽和水溶液洗滌，經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 9 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (d, 3H), 1.02 (dd, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.25-2.60 (br s, 1H), 4.56 (dd, 2H), 5.20 (dd, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H)。

實施例 105：7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0380】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟苯甲酸（0.50 g；2.6 mmol）、10 ml 無水 DCM 及 TEA（1.5 ml；11 mmol）置放於反應瓶中。緩慢添加 4-甲氧基苯甲基胺（0.41 ml；3.2 mmol）且接著添加 T3P（3.1 ml；5.3 mmol；50%，於 EtOAc 中），保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 0.72 g 2-胺基-4-氯-3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.72 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 6.65-6.72 (m, 3H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.93 (t, 1H)。

7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0381】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺（0.72 g；2.3 mmol）及 4 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯（0.67 ml；7.0 mmol）。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH（3.5 ml；7.0 mmol）且混合物在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 50°C 脫水，產生 0.25 g 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.33-7.39 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 11.89 (br s, 1H)。

7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0382】 將 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮（90

mg ; 0.26 mmol)、六水合硝酸釔(III) (10 mg ; 0.03 mmol)、1 ml 無水 DMF 及 2-異丙基-2-甲基環氧乙烷 (0.39 ml ; 3.40 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 2.5 小時。冷卻至室溫後，混合物用飽和 NaHCO_3 稀釋。混合物用 DCM 萃取兩次且用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 25 mg。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99-1.05 (m, 9H), 1.73-1.87 (m, 1H), 2.45-2.85 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.55 (dd, 2H), 5.19 (dd, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.24-7.28 (dd, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H)。

實施例 106：7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)苯甲醯胺

【0383】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (0.5 g ; 2.91 mmol)、15 ml 無水 DCM 及 TEA (1.625 ml ; 11.66 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲胺 (0.567 ml ; 4.37 mmol) 且接著添加 T3P (3.43 ml ; 5.83 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 0.546 g 2-胺基-4-氯-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)苯甲醯胺。LC-MS (ES) $[M+1]$: 303.1。

7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0384】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)苯甲醯胺 (0.546 g ; 1.803 mmol) 及 2.5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0 °C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.515 ml ; 5.41 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜

以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (2.71 ml ; 5.41 mmol) 且混合物在 50°C 攪拌 2.5 小時。再次添加 2 M NaOH (2.71 ml ; 5.41 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發混合物至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 0.277 g 7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 3.12 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 11.60 (s, 1H)。

7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0385】 將 7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.456 mmol)、六水合硝酸釷(III) (17.48 mg ; 0.046 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.216 ml ; 13.69 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 94 mg 7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 3.16 (t, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)。

實施例 107 : (S)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0386】 將實施例 54 中所製備的 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉

啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg ; 0.30 mmol)、六水合硝酸釷(III) (11 mg ; 0.03 mmol)、2 ml 無水 DMF 及(S)-2-甲基環氧乙烷 (0.21 ml ; 3.0 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，混合物用飽和 NaHCO₃ 稀釋。混合物用 DCM 萃取兩次且用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 64 mg (S)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (d, 3H), 2.56 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.85-7.90 (d, 1H)。

實施例 108 : (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0387】 (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 98 中。將(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.43 mmol)、氫化鈉 (45 mg ; 1.13 mmol ; 60% , 於油中) 及 1.5 ml ACN 置放於微波反應容器中且用氮氣鼓泡。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。添加 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.25 ml ; 2.26 mmol) 且在 160°C 繼續微波反應 2 小時 (高吸收) 以完成反應。添加 MeOH 且蒸發反應混合物至乾燥。將殘餘物溶解於 DCM 中且用飽和 NaHCO₃ 洗滌且接著用水洗滌兩次。有機相經由相分離器、藉由過濾來脫水且蒸發至乾燥。粗物質用管柱層析純化兩次 (首先用 C18 ; ACN:水梯度, 且接著用正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度), 得到 65 mg (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 1.43 (s, 3H), 1.89 (d, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.58 (dd, 2H), 6.36 (q, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.97 (d, 1H)。

實施例 109： 10-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0388】 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 105 中。將 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.448 mmol)、六水合硝酸釔(III) (17.16 mg ; 0.045 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.194 ml ; 13.44 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 68 mg 7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.78-6.86 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H)。

10-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0389】 在氮氣下，將 7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.123 mmol)、氫化鈉 (9.83 mg ; 0.246 mmol ; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器

脫水且蒸發至乾燥，產生 41 mg 10-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.79-6.87 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.69 (d, 1H)。

實施例 110：6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-3,5-二氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0390】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氟苯甲酸 (1.0 g ; 5.78 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (2.42 ml ; 17.3 mmol) 置放於反應瓶中。將反應混合物冷卻，緩慢添加 4-甲氧基苯甲基胺 (0.755 ml ; 5.78 mmol) 且接著添加 T3P (4.1 ml ; 6.93 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌三夜。添加水且過濾沈澱物且在真空烘箱中乾燥，產生 1.0 g 2-胺基-3,5-二氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 3.73 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 6.22 (br s, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.20-7.37 (m, 4H), 8.91 (t, 1H)。

6,8-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0391】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氟-N-(4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺 (1.68 g ; 5.78 mmol)、10 ml 無水 THF 及 3 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.65 ml ; 17.33 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (14.4 ml ; 28.9 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘

箱中乾燥，產生 0.5 g 6,8-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 3.71 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 11.73 (br s, 1H)。

6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0392】 將 6,8-二氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.47 mmol)、六水合硝酸釷(III) (18.0 mg; 0.047 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.256 ml; 14.14 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 68 mg 6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (s, 6H), 2.99 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H)。

實施例 111：7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺

【0393】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (500 mg; 2.91 mmol)、15 ml 無水 DCM 及 TEA (1.625 ml; 11.66 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-(二氟甲氧基)苯甲胺 (0.548 ml; 3.79 mmol) 且接著添加 T3P (3.43 ml; 5.83 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 824 mg 2-胺基-4-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺。LC-MS

(ES) [M+1]: 327.1。

7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0394】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺 (824 mg; 2.52 mmol) 及 4 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.720 ml; 7.57 mmol)。混合物在室溫下攪拌 3 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (2.71 ml; 5.41 mmol) 且混合物在 50 °C 攪拌幾小時。冷卻後，將混合物蒸發至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 634 mg 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.05 (s, 2H), 6.97-7.37 (t, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 11.64 (br s, 1H)。

7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0395】 將 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.425 mmol)、六水合硝酸釔(III) (16.29 mg; 0.043 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.133 ml; 12.76 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 126 mg 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.47 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.19-6.69 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 8.16 (d, 1H)。

實施例 112：(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)苯甲醯胺

【0396】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (2.5 g ; 14.57 mmol) 、 DCM (25 ml) 及 TEA (8.12 ml ; 58.3 mmol) 置放於反應容器中。(R)-1-(4-氯苯基)乙胺 (2.45 ml ; 17.48 mmol) 及 T3P (17.17 ml ; 29.1 mmol ; 50% , 於 EtOAc 中) 以此順序添加，利用冷卻浴保持溫度穩定。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機層經相分離器漏斗脫水且蒸發至乾燥，得到 4.23 g (R)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.89 (d, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H)。

(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0397】 在氮氣下，將(R)-2-胺基-4-氯-N-(1-(4-氯苯基)乙基)苯甲醯胺 (4.2 g ; 13.58 mmol) 溶解於無水吡啶 (25 ml) 中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (3.88 ml ; 40.8 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 90 分鐘以完成胺基甲酸酯形成。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 2 M NaOH (20.38 ml ; 40.8 mmol)。溶液在 50°C 攪拌 3.5 小時且接著在室溫下攪拌一個週末以完成反應。蒸發反應混合物接近乾燥。添加 50 ml DCM 且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。分離各相且有機相用水洗滌，經相分離器漏斗脫水，蒸發至乾燥且在 50°C 脫水，得到 4.16 g (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.80 (d, 3H), 6.13 (q, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.89 (d, 1H), 11.52 (brs, 1H)。

(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0398】 (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.15 g ; 0.45 mmol)、K₂CO₃ (124 mg ; 0.90 mmol) 及 4 ml ACN 在氮氣下攪拌 15 分鐘。添加碘甲烷 (0.11 ml ; 1.79 mmol) 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM (25 ml)。有機相用 25 ml 水洗滌三次，經由相分離器、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥。粗物質用管柱層析 (正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度) 純化，得到 127 mg (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 (d, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 8.12 (d, 1H)。

實施例 113 : 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基) 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

【0399】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (1.0 g ; 5.83 mmol)、15 ml 無水 DCM 及 TEA (4.87 ml ; 35.0 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 3-氯-4-甲氧基苯甲基胺鹽酸鹽 (1.213 g ; 5.83 mmol) 且接著添加 T3P (6.87 ml ; 11.66 mmol ; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 1.58 g 2-胺基-4-氯-N-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺。LC-MS (ES) [M+1]: 327.1。

7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0400】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

(1.582 g ; 4.86 mmol) 及 7.5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (1.389 ml ; 14.59 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (7.30 ml ; 14.59 mmol) 且混合物在 50°C 攪拌 2.5 小時。冷卻後，將混合物蒸發至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 1.148 g 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS (ES) [M+1]: 353.0。

7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0401】 將 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.427 mmol)、六水合硝酸釷(III) (16.36 mg ; 0.043 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.138 ml ; 12.81 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 142 mg 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 6H), 2.48 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 8.16 (d, 1H)。

實施例 114 : 9,10-二氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁并 [2,3,4-i]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0402】 6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 65 中。在氮氣下，在室溫下，將 6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (120

mg ; 0.29 mmol)、氫化鈉 (23 mg ; 0.58 mmol ; 60% , 於油中) 及 4 ml 無水 THF 攪拌 4 小時, 隨後經由逐滴添加 MeOH 及水來淬滅反應。用 DCM 稀釋混合物且分離各相。水相用 DCM 萃取且合併之有機相用 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化, 產生 81 mg 9,10-二氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H)。

實施例 115 : 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0403】 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 88 中。將 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.44 mmol)、六水合硝酸釷(III) (16.9 mg ; 0.044 mmol)、1 ml DMF 及環氧異丁烷 (1.18 ml ; 13.27 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。向經冷卻之混合物中添加 15 ml DCM。混合物用 25 ml 水洗滌三次。將有機相脫水且蒸發至乾燥, 獲得 251 mg 粗物質, 用管柱層析 (正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度) 純化, 獲得 144 mg 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.38 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.15 (d, 1H)。

實施例 116 : 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0404】 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 111 中。將 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.425 mmol)、氫化鈉 (34 mg ; 0.851 mmol ; 60% , 於油中)、2 ml 無水 ACN 及 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (205 mg ; 1.701 mmol) 裝填於微波管中。混合物用氮氣沖洗且在 160°C 加熱 2 小時。冷卻至室溫後，添加另一批 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (102 mg ; 0.85 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 1 小時。讓混合物冷卻至室溫且用 DCM 稀釋。溶液用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 14 mg 7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.26-6.67 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 8.19 (d, 1H)。

實施例 117 : (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0405】 (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 112 中。將(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.60 mmol)、六水合硝酸鉍(III) (23 mg ; 0.06 mmol)、1 ml DMF 及環氧異丁烷 (1.59 ml ; 17.9 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。向經冷卻之混合物中添加 DCM (15 ml) 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，獲得 296 mg 粗物質，用管柱層析 (正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度) 純化，獲得 41 mg (R)-7-氯-3-(1-(4-

氯苯基)乙基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.89 (d, 3H), 2.33 (s, 1H), 4.12 (dd, 2H), 6.38 (q, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)。

實施例 118：(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0406】 類似於實施例 107 中的(S)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(100 mg; 0.30 mmol)與(R)-2-甲基環氧乙烷(0.21 ml; 3.0 mmol)發生反應，產生 56 mg (R)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 與(S)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮相同。

實施例 119：7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-3-氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺

【0407】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟苯甲酸(500 mg; 2.64 mmol)、10 ml 無水 DCM 及 TEA (1.47 ml; 10.55 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-(三氟甲氧基)苯甲胺(0.423 ml; 2.77 mmol)且接著添加 T3P (3.11 ml; 5.28 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 1.09 g 2-胺基-4-氯-3-氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺。

LC-MS (ES) [M+1] 363.0。

7-氯-8-氟-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0408】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-3-氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)苯甲醯胺 (957 mg; 2.64 mmol)、15 ml 無水 THF 及 5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.754 ml; 7.92 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (3.96 ml; 7.92 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物蒸發至幾乎乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 473 mg 7-氯-8-氟-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.10 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 11.95 (s, 1H)。

7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0409】 將 7-氯-8-氟-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg; 0.515 mmol)、六水合硝酸釷(III) (19.71 mg; 0.051 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.371 ml; 15.44 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌四次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用急驟層析法純化殘餘物，產生 120 mg 7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 120：(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-2-胺基-4-氯-5-氟-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺

【0410】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸 (2.5 g; 13.19 mmol)、DCM (25 ml) 及 TEA (7.35 ml; 52.8 mmol) 置放於反應容器中。(R)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺 (2.34 ml; 15.83 mmol) 及 T3P (15.54 ml; 26.4 mmol; 50%，於 EtOAc 中) 以此順序添加，利用冷卻浴保持溫度穩定。反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。混合物用 25 ml DCM 稀釋且用 50 ml 水洗滌三次。添加 5 ml 鹽水至最後洗液中。有機層經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥，得到 4.1 g (R)-2-胺基-4-氯-5-氟-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.43 (d, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.05 (quint, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.81-6.92 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)。

(R)-7-氯-6-氟-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0411】 在氮氣下，將(R)-2-胺基-4-氯-5-氟-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)苯甲醯胺 (4.1 g; 12.70 mmol) 溶解於 20 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯 (3.88 ml; 40.8 mmol)，利用冰浴保持溫度在室溫下，且接著在室溫下攪拌混合物隔夜。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 2 M NaOH (19.0 ml; 38.1 mmol)。在 50°C 攪拌溶液 2 小時。添加 10 ml 2 M NaOH 且溶液在 50°C 攪拌 5 小時且接著在室溫下攪拌隔夜以完成閉環反應。蒸發反應混合物接近乾燥。添加 50 ml DCM 且用 1 M HCl 調節 pH 至酸性。分離各相。有機相用水洗滌，脫水且蒸發至乾燥，獲得 4.121 g (R)-7-氯-6-氟-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.79 (d,

3H), 3.72 (s, 3H), 6.11 (q, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 11.49 (br s, 1H)。

(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0412】 在氮氣下，將(R)-7-氯-6-氟-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.57 mmol)、1 ml 無水 DMF、六水合硝酸釔(III) (22.0 mg ; 0.057 mmol) 及環氧異丁烷 (1.53 ml ; 17.20 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。添加 15 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。向最後洗液中添加一些 DCM 及鹽水。合併有機相，經由相分離漏斗、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥，獲得 346 mg 粗產物。管柱層析純化 (正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度)，得到 169 mg (R)-7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.89 (d, 3H), 2.22 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (dd, 2H), 6.37 (q, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)。

實施例 121 : 10-氯-2-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2H-[1,4]噻唑并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮

10-氯-11-氟-3-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]噻二唑啉-5,7(1H,6H)-二酮

【0413】 自 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (90 mg ; 0.26 mmol) 與實施例 105 中所述之 2-異丙基-2-甲基環氧乙烷 (0.39 ml ; 3.40 mmol) 的反應物中分離出 10-氯-11-氟-3-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-3-

甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]嘮二唑啉-5,7(1H,6H)-二酮。用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化, 產生 65 mg 10-氯-11-氟-3-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]嘮二唑啉-5,7(1H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.06 (br s, 3H), 1.02 (d, 3H), 1.30-1.55 (br s, 3H), 1.80-2.15 (br s, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.46-4.52 (m, 2H), 6.56-6.75 (br s, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H)。

10-氯-2-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2H-[1,4]嘮吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0414】 將 10-氯-11-氟-3-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[e][1,3,7]嘮二唑啉-5,7(1H,6H)-二酮 (65 mg, 0.15 mmol)、LiOH (22 mg; 0.92 mmol) 及 1 ml 無水 THF 裝填於微波管中且在 120°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後, 混合物用水稀釋, 用 DCM 萃取兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化, 產生 15 mg 10-氯-2-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2H-[1,4]嘮吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (d, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.90-2.02 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (q, 2H), 5.17 (q, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.17-7.21 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.67 (d, 1H)。

實施例 122: (S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0415】 類似於實施例 68 中的(R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。3-(4-溴苯甲基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg; 0.74

mmol) 與(S)-2-甲基環氧乙烷(0.52 ml; 7.4 mmol) 反應, 產生 220 mg (S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 與(R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。

實施例 123: 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0416】 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 91 中。將 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.39 mmol)、六水合硝酸釷(III) (14.98 mg; 0.039 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.042 ml; 11.73 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後, 混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化, 產生 85 mg 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 6H), 2.79 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.89-8.05 (m, 1H)。

實施例 124: (R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-氯-N-(4-氯苯甲基)苯甲醯胺

【0417】 在氮氣下, 將 2-胺基-4-氯苯甲酸 (0.6 g; 3.5 mmol)、12 ml 無水 DCM 及 TEA (1.5 ml; 11 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-氯苯甲胺 (0.47 ml; 3.9 mmol) 且接著添加 T3P (2.7 ml; 4.6 mmol; 50%, 於 DMF 中), 保持溫度低於 30°C。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM 且混合物用水洗滌四次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在

減壓下濃縮，產生 0.77 g 2-胺基-4-氯-N-(4-氯苯甲基)苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, 2H), 5.55-5.85 (br s, 2H), 6.20-6.40 (br s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 2H)。

7-氯-3-(4-氯苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0418】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯-N-(4-氯苯甲基)苯甲醯胺 (0.76 g ; 2.6 mmol)、4 ml 無水 THF 及 1 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0°C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.74 ml ; 7.7 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (6.4 ml ; 12.9 mmol) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。部分濃縮混合物且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH<4 且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在減壓下、在 40°C 脫水，產生 0.93 g 粗產物。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.04 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.80 (d, 1H)。

(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0419】 將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg ; 0.84 mmol)、六水合硝酸釷(III) (32 mg ; 0.084 mmol)、3 ml 無水 DMF 及(R)-2-甲基環氧乙烷 (0.59 ml ; 8.4 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，混合物用 DCM 稀釋且用飽和 NaHCO₃、水及 NaCl 飽和水溶液洗滌。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 230 mg (R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (d, 3H), 2.15-2.40 (br s, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 5.19 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 8.14 (d, 1H)。

實施例 125：(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0420】 (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 98 中。在氮氣下，將(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg; 0.57 mmol)、1 ml 無水 DMF、六水合硝酸鉍(III) (21.7 mg; 0.057 mmol) 及環氧異丁烷 (1.51 ml; 16.99 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。添加 15 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，獲得 243 mg 粗產物。管柱層析純化 (正相二氧化矽; EtOAc:庚烷梯度)，得到 128 mg (S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.89 (d, 3H), 2.10 (br s, 1H), 4.10 (dd, 2H), 6.36 (q, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)。

實施例 126：(S)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0421】 類似於實施例 124 中的(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備(S)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。7-氯-3-(4-氯苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg; 0.84 mmol) 與(S)-2-甲基環氧乙烷 (0.59 ml; 8.4 mmol) 反應，產生 230 mg (S)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 與(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮相同。

實施例 127：6-(4-溴苯甲基)-10-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0422】 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 123 中。在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.110 mmol)、氫化鈉 (8.78 mg ; 0.219 mmol ; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥。殘餘物用急驟層析法純化，產生 35 mg 6-(4-溴苯甲基)-10-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.65-7.71 (d, 1H)。

實施例 128：7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0423】 將實施例 54 中所製備的 7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.15 mmol)、六水合硝酸釷(III) (6 mg ; 0.02 mmol)、0.6 ml 無水 DMF 及 2-異丙基-2-甲基環氧乙烷 (0.17 ml ; 1.5 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 2.5 小時。冷卻至室溫後，用飽和 NaHCO₃ 稀釋混合物。混合物用 DCM 萃取兩次且用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 44 mg 7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06-1.11 (m, 9H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.15-2.40 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.19 (dd,

2H), 5.19 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

實施例 129: 9-氟-10-甲氧基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0424】 9,10-二氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮之製備描述於實施例 114 中。在氮氣下，將 9,10-二氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮 (55 mg ; 0.14 mmol)、氫化鈉 (10 mg ; 0.43 mmol ; 60% , 於油中) 及 0.5 ml 無水 DMF 置放於反應瓶中。將混合物冷卻至 0°C，添加 MeOH (0.1 ml ; 2.5 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 3 小時。混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮，產生 54 mg 9-氟-10-甲氧基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.03 (d, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H)。

實施例 130 : (Z)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(丙-1-烯-1-基)噻啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0425】 (R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)噻啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 124 中。將(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)噻啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.53 mmol) 置放於反應瓶中且添加 5 ml 無水甲苯。逐滴添加亞硫酸氯 (0.12 ml ; 1.6 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物且將殘餘物轉移至微波管中。添加 5 ml 無水 MeOH 及甲醇鈉 (140 mg ; 2.6 mmol) 且混合物在 120°C 加熱 10 分鐘。冷卻至室溫

後，混合物用水稀釋且用 DCM 萃取。有機相用 NaCl 飽和水溶液洗滌，經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash(正相二氧化矽)純化，產生 37 mg (Z)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(丙-1-烯-1-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.98 (dd, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.12-6.18 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 8.13 (dd, 1H)。

實施例 131：6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-5-氯-N-(4-氯苯甲基)-3-氟苯甲醯胺

【0426】 在氮氣下，將 2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酸 (2.0 g; 10.55 mmol)、25 ml 無水 DCM 及 TEA (5.88 ml; 42.2 mmol) 置放於反應瓶中。緩慢添加 4-氯苯甲胺 (1.668 ml; 13.72 mmol) 且接著添加 T3P (12.43 ml; 21.10 mmol; 50%，於 EtOAc 中)，保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥，產生 3.38 g 2-胺基-5-氯-N-(4-氯苯甲基)-3-氟苯甲醯胺。¹H-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 4.40 (d, 2H), 6.51 (br s, 2H), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.52-7.56 (m, 1H), 9.05 (t, 1H)。

6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0427】 在氮氣下，將 2-胺基-5-氯-N-(4-氯苯甲基)-3-氟苯甲醯胺 (3.38 g; 10.79 mmol)、25 ml 無水 THF 及 15 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0 °C 逐滴添加氯甲酸乙酯 (3.08 ml; 32.4 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH (16.19 ml; 32.4 mmol) 且混

合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物蒸發至幾乎乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 1.7 g 6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.06 (s, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.73 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 11.90 (br s, 1H)。

6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0428】 將 6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg; 0.590 mmol)、六水合硝酸釷(III) (22.59 mg; 0.059 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.571 ml; 17.69 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 96 mg 6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 6H), 2.65 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 3H), 8.06 (dd, 1H)。

實施例 132：7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0429】 7-氯-3-(4-氯苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 124 中。在氮氣下，將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.47 mmol)、六水合硝酸釷(III) (17.9 mg; 0.047 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.24 ml; 14.01 mmol) 置放於微波反應瓶中且在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。添加 DCM (15 ml) 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。將有機相脫水且蒸發至乾燥，獲得 202 mg 粗物質，用管柱層析 (正相二氧化

矽；EtOAc:庚烷梯度）純化，獲得 142 mg 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.46 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H)。

實施例 133：3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,5-二氟苯甲醯胺

【0430】 在氮氣下，將 2-胺基-3,5-二氟苯甲酸（1.0 g；5.78 mmol）、10 ml 無水 DCM 及 TEA（2.415 ml；17.33 mmol）置放於反應瓶中。緩慢添加 4-溴苯甲胺（0.803 ml；6.35 mmol）且接著添加 T3P（4.12 ml；6.93 mmol；50%，於 EtOAc 中），保持溫度在室溫下。混合物在室溫下攪拌三夜。向混合物中添加水且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 1.03 g 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,5-二氟苯甲醯胺。LC-MS (ES) [M+1]: 343.0。

3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0431】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(4-溴苯甲基)-3,5-二氟苯甲醯胺（1.03 g；3.03 mmol）、7.5 ml 無水 THF 及 2.5 ml 無水吡啶置放於反應瓶中。在 0 °C 逐滴添加氯甲酸乙酯（0.869 ml；9.09 mmol）。混合物在室溫下攪拌 2 小時以完成胺基甲酸酯形成。逐滴添加 2 M NaOH（7.58 ml；15.15 mmol）且混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物至乾燥且用 DCM 稀釋殘餘物。添加水及 1 M HCl 直至 pH 呈酸性且過濾所形成的沈澱物，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，產生 0.374 g 3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ 5.05 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.47-7.53 (m,

2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 11.80 (br s, 1H)。

3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0432】 將 3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (225 mg ; 0.613 mmol)、六水合硝酸釔(III) (23.47 mg ; 0.061 mmol)、2 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.633 ml ; 18.39 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 55 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 6H), 2.73 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.33-7.46 (m, 4H), 7.79 (ddd, 1H)。

實施例 134: 7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0433】 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 105 中。將 7-氯-8-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.448 mmol)、六水合硝酸釔(III) (17.16 mg ; 0.045 mmol)、1 ml 無水 DMF 及環氧異丁烷 (1.194 ml ; 13.44 mmol) 裝填於微波管中且在 160 °C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌 3 次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析法純化，產生 68 mg 7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.37 (m, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.76-6.88 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 135：3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-氯苯甲醯胺

【0434】 在氮氣下，將 2-胺基-4-氯苯甲酸（500 mg；2.91 mmol）、15 ml DCM、TEA（1.63 ml；11.66 mmol）及苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲胺（0.54 ml；4.37 mmol）裝填於反應瓶中且冷卻至 0°C。緩慢添加 T3P（3.43 ml；5.83 mmol；50%，於 EtOAc 中）且反應物在室溫下攪拌 3 天。添加 DCM 且溶液用水洗滌三次，經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水，且蒸發至乾燥，得到 941 mg 2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基-甲基)-4-氯苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.31 (d, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.77 (t, 1H)。

3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0435】 在氮氣下，將 2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-氯苯甲醯胺（0.888 g；2.91 mmol）溶解於 4 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯（0.83 ml，8.74 mmol）且反應混合物在室溫下攪拌 3 天。在 0°C 緩慢添加 2 M NaOH（4.37 ml；8.74 mmol）且混合物在 50°C 攪拌 2 小時以完成閉環反應。將反應混合物蒸發至乾燥。添加 15 ml DCM 及 20 ml 水且用 10 ml 1 M HCl 調節 pH 至酸性。過濾沈澱物，用水洗滌且脫水，獲得 938 mg 3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 4.97 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.89-5.92 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.92 (dd,

1H), 11.62 (br s, 1H)。

3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0436】 在氮氣下，將 3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg; 0.45 mmol)、1 ml 無水 DMF、六水合硝酸釔 (III) (17.4 mg; 0.045 mmol) 及環氧異丁烷 (1.21 ml; 13.61 mmol) 置放於微波瓶中且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 1 小時。添加 15 ml DCM 且混合物用 25 ml 水洗滌 3 次。乾燥有機相且蒸發至乾燥。管柱層析純化 (正相二氧化矽; EtOAc:庚烷梯度)，得到 56 mg 3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 6H), 2.54 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)。

實施例 136：3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0437】 將實施例 60 中所製備的 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg, 0.26 mmol)、K₂CO₃ (72 mg, 0.52 mmol) 及 2 ml 無水 DMF 裝填於微波管中。混合物用氮氣沖洗，添加碘甲烷 (150 mg, 1.0 mmol)，且混合物在 120°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫後，添加另外幾批 K₂CO₃ (72 mg; 0.52 mmol) 及碘甲烷 (150 mg; 1.0 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 1 小時。讓混合物冷卻至室溫。添加水及 DCM 且分離各相。有機相用水洗滌一次且用 NaCl 飽和水溶液洗滌一次，經相分離器脫水且在減壓下濃縮。殘餘物用 CombiFlash (正相二氧化矽) 純化，產生 3 mg 3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (d,

3H), 5.18 (s, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.89 (ddd, 1H)。

實施例 137：(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0438】 (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 112 中。將(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg ; 0.60 mmol)、氫化鈉 (288 mg ; 1.19 mmol ; 60% , 於油中) 及 2 ml ACN 置放於微波瓶中, 用氮氣鼓泡且在室溫下攪拌 15 分鐘。添加 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.26 ml ; 2.39 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 2 小時。向反應混合物中添加 MeOH 且蒸發混合物至乾燥。將蒸發殘餘物溶解於 DCM 中, 用飽和 NaHCO₃ 洗滌且接著用水洗滌兩次。有機相經由相分離器、藉由過濾來脫水且蒸發至乾燥。粗物質用管柱層析純化兩次 (首先用 C18 ; ACN:水梯度, 且接著用正相二氧化矽 ; EtOAc:庚烷梯度), 得到 65 mg (R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 3H), 1.90 (d, 3H), 4.07 (dd, 2H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.59 (dd, 2H), 6.37 (q, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.17 (d, 1H)。

實施例 138：3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0439】 3-(苯 并 [d][1,3] 二 氧 雜 環 戊 烯 -5- 基 甲 基)-7- 氯 喹 唑 啉 -2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 135 中。將 3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.454 mmol)、氫化鈉 (36.3 mg ; 0.907 mmol ; 60% , 於油中)、2 ml 無水丙烯腈及 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜

環丁烷 (219 mg ; 1.814 mmol) 裝填於微波管中。混合物用氮氣沖洗且在 160 °C 加熱 3 小時。冷卻至室溫後，添加另外幾批 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (219 mg) 及氫化鈉 (36.3 mg) 且混合物在 160 °C 加熱 4 小時。讓混合物冷卻至室溫且用 DCM 稀釋。溶液用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 113 mg 3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H)。

實施例 139 : (R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0440】 類似於實施例 91 中的(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮來製備(R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.39 mmol) 與(R)-2-甲基環氧乙烷 (0.27 ml ; 3.9 mmol) 反應，產生 100 mg (R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 與(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮相同。

實施例 140 : 6-(4-溴苯甲基)-9-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0441】 3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 133 中。在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲

基)-6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.114 mmol)、氫化鈉 (9.11 mg ; 0.228 mmol ; 60% , 於油中) 及 3 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥。用層析純化殘餘物, 產生 36 mg 6-(4-溴苯甲基)-9-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 6H), 3.86 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H)。

實施例 141 : 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0442】 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 113 中。將 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (150 mg ; 0.427 mmol)、氫化鈉 (34.2 mg ; 0.854 mmol ; 60% , 於油中)、2 ml 無水 ACN 及 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (206 mg ; 1.709 mmol) 裝填於微波管中。混合物用氮氣沖洗且在 160°C 加熱 11 小時。讓混合物冷卻至室溫且用 DCM 稀釋。溶液用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物, 產生 84 mg 7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.18 (d, 1H)。

實例 142 : 6-(4-溴苯甲基)-9-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0443】 3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 80 中。在氮氣下，將 3-(4-溴苯甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg ; 0.110 mmol)、氫化鈉 (8.78 mg ; 0.219 mmol ; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥。殘餘物用急驟層析法純化，產生 38 mg 6-(4-溴苯甲基)-9-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔井并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 6H), 3.85 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.71 (d, 1H)。

實施例 143：(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-硝基苯甲醯胺

【0444】 在氮氣下，將 4-硝基鄰胺基苯甲酸 (10 g ; 54.90 mmol)、DCM (25 ml) 及 TEA (22.96 ml ; 165 mmol) 置放於反應容器中。(R)-1-(4-氯苯基)乙胺 (7.70 ml ; 54.90 mmol) 及 T3P (38.8 ml ; 65.9 mmol ; 50%，於 EtOAc 中) 以此順序緩慢添加且在室溫下攪拌隔夜。添加 150 ml DCM 且混合物用 100 ml 水洗滌且接著用 150 ml 水洗滌兩次。在最後洗滌時，另外使用 100 ml DCM 溶解沈澱物。有機層經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水，蒸發至乾燥且在真空下、在 40°C 脫水，得到 16.7 g 粗(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-硝基苯甲醯胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.59 (d, 3H), 5.24 (quint, 1H), 5.80 (br s, 2H), 6.23 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H)。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0445】 在氮氣下，將(R)-2-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-硝基苯甲醯胺（16.7 g；52.20 mmol）溶解於 75 ml 無水吡啶中且冷卻至 0°C。緩慢添加氯甲酸乙酯（14.97 ml；157 mmol）且在室溫下攪拌混合物隔夜。將溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 2 M NaOH（120 ml；240 mmol）。溶液在 50°C 攪拌 2 小時，冷卻至室溫且蒸發至乾燥。添加 250 ml DCM 且用 2 M HCl（125 ml）調節 pH 至 5。添加 150 ml DCM 且用 275 ml 水洗滌有機相。玻璃器皿用 100 ml DCM 沖洗且此有機相用 150 ml 水洗滌。分離所有有機相，經由相分離器漏斗、藉由過濾加以脫水，蒸發至乾燥且在真空下、在 40°C 脫水，獲得 46.8 g 粗物質。將蒸發殘餘物溶解於 150 ml EtOAc 中。溶液用 1 M HCl（35 ml）與 130 ml 水之混合物洗滌。分離有機層且蒸發至乾燥，獲得 18.4 g 粗(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO): δ 1.81 (d, 3H), 6.15 (q, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 11.79 (br s, 1H)。

(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0446】 在氮氣下，將(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮（5 g；14.46 mmol）、KOH 丸粒（0.87 g；15.51 mmol）及 25 ml 無水 DMF 混合且在室溫下攪拌 15 分鐘。添加碘甲烷（1.35 ml；21.69 mmol）且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水（50 ml），得到焦油，乾化且溶解於 100 ml DCM 中。水相用 50 ml DCM 洗滌三次。合併所有有機相，用 250 ml 水洗滌三次且經由相分離漏斗、藉由過濾加以脫水。蒸發有機相至乾燥，獲得 5.21 g 焦油樣粗產物。2.6 g 粗物質用管柱層析純化兩次（正相二氧化矽；EtOAc:庚烷梯度；第二次 EtOAc 增速較慢），得到 1.90 g (R)-3-(1-(4-氯

苯基)乙基)-1-甲基-7-硝基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 1.81 (d, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.21 (q, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H), 8.04 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (d, 1H)。

實施例 144：7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基-2-甲基丁基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0447】 將實施例 67 中所製備的 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (0.25 g, 0.74 mmol)、六水合硝酸釷(III) (28 mg; 0.07 mmol)、1 ml 無水 DMF 及 1-(2-甲基環氧乙烷-2-基)乙酮 (0.69 ml; 7.4 mmol) 裝填於微波管中且在 160°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，混合物用 DCM 稀釋且用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 60 mg 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 4.71 (ddd, 2H), 5.12 (ddd, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H)。

7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基-2-甲基丁基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0448】 在氮氣下，將 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基-3-側氧基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (60 mg; 0.13 mmol) 及 2 ml 無水 EtOH 置放於反應瓶中且冷卻至 0°C。添加硼氫化鈉 (10 mg; 0.26 mmol; 懸浮於約 5 ml 無水 EtOH 中) 且混合物在室溫下攪拌隔夜。經由添加水來淬滅反

應且混合物用 1 M HCl 中和。用 DCM 稀釋混合物。有機相用水及 NaCl 飽和水溶液洗滌，經相分離器脫水且在減壓下濃縮。用 MS-Trigger 純化殘餘物，產生 5 mg 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基-2-甲基丁基)-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.03-1.18 (m, 3H), 1.20-1.26 (m, 3H), 2.20-2.89 (br d, 1H), 2.90-3.45 (br d, 1H), 3.53-3.72 (m, 1H), 4.45-4.75 (m, 2H), 5.16-5.29 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H)。

實施例 145: 9-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮

【0449】 6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 110 中。在氮氣下，將 6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (210 mg; 0.538 mmol)、氫化鈉 (43.0 mg; 1.076 mmol; 60%，於油中) 及 2 ml 無水 THF 置放於反應瓶中。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。添加 DCM 且混合物用水洗滌兩次。有機相經相分離器脫水且蒸發至乾燥。殘餘物用急驟層析法純化，產生 142 mg 9-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H)。

實施例 146: 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0450】 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮之製備描述於實施例 92 中。將 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200

mg ; 0.52 mmol)、氫化鈉 (41.7 mg ; 1.04 mmol ; 60% , 於油中) 及 2 ml 無水 ACN 置放於微波瓶中, 用氮氣鼓泡且在室溫下攪拌 15 分鐘。添加 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.23 ml ; 2.09 mmol) 且混合物在 160°C 加熱 (高吸收) 2 小時。添加額外的 3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷 (0.11 ml ; 1.04 mmol) 且在 160°C 繼續微波反應 1 小時 (高吸收)。添加 2 ml MeOH 且蒸發反應混合物至乾燥。將蒸發殘餘物溶解於 15 ml DCM 中, 用 20 ml 鹽水洗滌且接著用 20 ml 水洗滌兩次。有機相經由相分離器、藉由過濾加以脫水且蒸發至乾燥, 得到 323 mg 粗產物。製備性 LC-MS 純化, 得到 96 mg 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 8.20 (d, 1H)。

【0451】 如上文中已提及, 式 I 化合物顯示令人感興趣的藥理學特性, 亦即其展現增強的正向異位性 GABA_B 調節作用且具有減小的促效作用。該等特性經由下文呈現的藥理學測試加以證明。

試管內測定促效作用及正向異位調節劑藥理學

【0452】 使用表現人類 GABA_{B1} 及 GABA_{B2} 受體次單元的 CHO 細胞研究 GABA_B 試管內藥理學, 該等受體次單元共表現雜合 G α 16 蛋白以迫使受體與細胞內鈣信號傳導路徑偶聯。細胞於補充有 10% 胎牛血清及選擇性抗生素的 HAM F-12 培養基中、在 37°C、在 5% CO₂ 95% 空氣氛圍中維持。

【0453】 實驗前日, 將細胞分離且以每孔 20 000 個細胞的細胞密度塗鋪於黑色壁透明底 384 孔盤中。移除生長培養基且細胞在 37°C、在暗處用 1:1 稀釋於丙磺舒-林格氏緩衝液 (Probenecid-Ringer) 中的 FLIPR 鈣 5 分

析試劑(Molecular Devices, CA, USA)培育。丙磺舒-林格氏緩衝液由以下組成：150 mM NaCl、3 mM KCl、1.2 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、5 mM 葡萄糖、20 mM 2-(4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基)乙烷磺酸 (HEPES) 及 2.5 mM 丙磺舒(用 1.0 M NaOH 調節至 pH 7.4 且調節容積滲透濃度至 322 Osm)。將化合物溶解於丙磺舒-林格氏緩衝液中。使用 FLIPRtetra (Molecular Devices, CA, USA) 監測細胞內鈣的變化且使用 Screen Works 軟體顯示。樣品在 470-495 nm 激發且在 515-575 nm 偵測到發射。所有實驗在 37°C 進行。

【0454】 在使用動力學讀出的相同分析中,使用雙添加方案測定促效作用及正向異位調節劑藥理學。就第一次添加而言,一式四份,研究化合物在 0.123 μ M 至 30 μ M 的濃度範圍內、在每種濃度下的促效藥理學。就第二次添加而言,施加低 ($EC_{10.5}$) 濃度的 GABA 來偵測所研究之化合物的正向異位調節劑藥理學。使用式 $EC_F = (F/(100-F))^{1/H} \cdot EC_{50}$, 由 GABA EC_{50} 值測定 $EC_{10.5}$ 濃度, 其中 F 為完全反應之分率且 H 為希爾斜率 (Hill slope)。

【0455】 為了計算促效作用及正向異位調節劑藥理學,自最大值減去基線螢光最小值。在促效作用模式與異位性模式中,功效均與 30 μ M 內源性促效劑 GABA 之固有活性 (IA) 相關 (10 μ M 正向異位調節劑功效/30 μ M GABA 功效或促效功效/GABA 功效)。為了測定 GABA 劑量反應之增強,用 FLIPR tetra 添加稀釋於丙磺舒-林格氏緩衝液中之 10 μ M 濃度的化合物,隨後添加 GABA (於水中稀釋,濃度範圍為 0.123 μ M 至 10 μ M)。利用四參數對數擬合法 (ActivityBase XE 中的模型 205) 測定 EC_{50} 值。將 GABA 之 EC_{50} 值除以 GABA 在正向異位調節劑存在下的 EC_{50} 值以測定 GABA 劑量反應 EC_{50} 值之增強。

【0456】 試管內測定促效作用及正向異位調節劑藥理學的結果顯示於表 1 中。結果顯示，式 I 化合物展現增強的正向異位性 GABA_B調節作用且具有降低的促效作用。

化合物	IA (GABA _B 正向異位調節)	IA (GABA _B 促效)	GABA 之增強(倍數)
實施例 1 之化合物	0.64	0.22	6.4
實施例 2 之化合物	0.65	0.14	11
實施例 4 之化合物	0.58	0.19	10.3
實施例 12 之化合物	0.67	0.20	25.8
實施例 18 之化合物	0.43	0.06	1.6
實施例 26 之化合物	0.48	0.08	1.7
實施例 33 之化合物	0.45	0.23	4.8
實施例 37 之化合物	0.39	0.21	1.9
實施例 38 之化合物	0.21	0.13	3.5
實施例 39 之化合物	0.85	0.30	23.1
實施例 40 之化合物	0.26	0.04	1.5
實施例 41 之化合物	0.47	0.10	2.8
實施例 42 之化合物	0.37	0.18	7.3
實施例 43 之化合物	0.51	0.17	3.8
實施例 49 之化合物	0.61	0.28	31
實施例 50 之化合物	0.73	0.04	22
實施例 60 之化合物	0.85	0.20	89
實施例 66 之化合物	0.77	0.04	12.7
實施例 67 之化合物	0.71	0.02	9.5
實施例 82 之化合物	0.71	0.18	24.5
實施例 84 之化合物	0.86	0.10	33.4
實施例 87 之化合物	0.44	0.11	3.3
實施例 117 之化合物	0.51	0.09	19.8
實施例 123 之化合物	0.71	0.13	60.4
實施例 127 之化合物	0.53	0.02	6.7
實施例 131 之化合物	0.89	0.19	42.6
實施例 137 之化合物	0.64	0.05	19.7

表 1. 試管內促效作用及正向異位調節劑藥理學。

【0457】 式 I 化合物之活體內作用可根據例如 Martin, F. C.等人 *Movement Disorders*, 20 (2005) 298 中所述之方法研究。

【0458】 式 I 化合物可例如經腸、局部或非經腸、藉助於任何醫藥調配物投予，該醫藥調配物適用於該投藥且含有至少一種醫藥學上可接受之

有效量之式 I 活性化合物以及此項技術中已知之醫藥學上可接受之賦形劑。

【0459】 給予需要治療之個體的治療性劑量將根據所投予之化合物、所治療之個體之年齡及性別、所治療之特定病狀以及投藥途徑及方法來變化，且可由熟習此項技術者確定。對於成年哺乳動物而言，用於經口投藥之典型劑量為每天 10 $\mu\text{g/kg}$ 至 900 mg/kg 且用於非經腸投藥之典型劑量為 1 $\mu\text{g/kg}$ 至 100 mg/kg 。

【0460】 式 I 化合物展現正向異位性 GABA_B 調節作用。因此本發明提供用作藥劑之化合物。亦提供用於治療其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之疾病的化合物。此外，提供用於治療其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之疾病的方法。在該方法中，將治療有效量之至少一種式 I 化合物投予需要此治療之哺乳動物，諸如人類。亦提供式 I 化合物的用途，其用於製造供治療其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之疾病的藥劑。

【0461】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用的前述疾病為原發性震顫、巴金森式震顫、左旋多巴誘發性運動障礙、巴金森式運動症狀、巴金森式非運動症狀、多發性硬化相關性痙攣、肌肉萎縮性側索硬化相關性痙攣、脊髓損傷相關性痙攣、腦損傷相關性痙攣、肌肉張力不足、慢性疼痛、成癮、焦慮症、癲癇症、自閉症、X 脆折症候群、肌肉萎縮性側索硬化、創傷後壓力症、抑鬱症、失眠、發作性睡病、阿茲海默氏病、癡呆、恰克-馬利-杜斯 1A 神經病變、膀胱過動症、胃食道回流疾病、發炎性腸病或慢性耳鳴。

【0462】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定

適用的前述疾病為原發性震顫、巴金森式震顫、左旋多巴誘發性運動障礙、肌肉張力不足或慢性疼痛。

【0463】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之前述疾病為原發性震顫。在一個具體實例中，提供普萘洛爾（propranolol）或普里米酮（primidone）之增強療法。在該方法中，治療有效量之至少一種式 I 化合物是與普萘洛爾或普里米酮一起投予，各以其自身組成物投予或組合成單一組成物投予。亦可與阿普唑侖（alprazolam）、阿替洛爾（atenolol）、加巴噴丁（gabapentin）、索他洛爾（sotalol）、托吡酯（topiramate）、奧氮平（olanzapine）、普瑞巴林（pregabalin）、唑尼沙胺（zonisamide）或氯氮平（clozapine）組合使用。

【0464】 普萘洛爾的日劑量典型地為 40 mg 至 320 mg，其分成 1 至 4 次個別劑量，例如 2 至 3 次個別劑量。普里米酮之日劑量典型地為 50 mg 至 750 mg，其分成若干次個別劑量，例如 2 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低普萘洛爾或普里米酮的劑量。

【0465】 阿普唑侖、阿替洛爾、加巴噴丁、索他洛爾、托吡酯、奧氮平、普瑞巴林、唑尼沙胺或氯氮平可以建議劑量使用。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低劑量。

【0466】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之前述疾病為巴金森式震顫。在一個具體實例中，提供左旋多巴、多巴胺促效劑、抗膽鹼激導性劑或單胺氧化酶 B（MAO-B）之增強療法。在該方法中，治療有效量之至少一種式 I 化合物是與左旋多巴、多巴胺促效劑、抗膽鹼激導性劑或 MAO-B 抑制劑一起投予，各以其自身組成物或組合

成單一組成物投予。亦可與氯氮平、金剛胺、氯硝西洋、普萘洛爾或加巴噴丁組合使用。

【0467】 左旋多巴可與多巴去羧酶 (dopa decarboxylase, DDC) 抑制劑 (諸如苄絲肼 (benserazide) 或卡比多巴 (carbidopa)) 及兒茶酚 O-甲基轉移酶 COMT 抑制劑 (諸如恩他卡朋 (entacapone) 或托卡朋 (tolcapone)) 一起投予。左旋多巴之量可為 50 mg 至 400 mg。卡比多巴 (carbidopa) 之量可為 5 mg 至 200 mg。卡比多巴:左旋多巴比率可為 1:1 至 1:40。恩他卡朋 (entacapone) 之量可為 200 mg，每天服用 1 至 10 次。

【0468】 多巴胺促效劑包含 (但不限於) 溴麥角環肽 (bromocriptine)、普拉克索 (pramipexole)、羅匹尼洛 (ropinirole)、經皮羅替戈汀 (transdermal rotigotine)、吡貝地爾 (piribedil) 及阿樸嗎啡 (apomorphine)。溴麥角環肽之日劑量典型地為 1 mg 至 30 mg，其分成若干次個別劑量，例如 3 次個別劑量。普拉克索之日劑量典型地為 0.26 mg 至 3.3 mg，其分成若干次個別劑量，例如 3 次個別劑量。普拉克索亦可以每天一次製劑的形式獲得。羅匹尼洛之日劑量典型地為 0.75 mg 至 24 mg，其分成若干次個別劑量，例如 3 次個別劑量。羅匹尼洛亦可以每天一次製劑的形式獲得。經皮羅替戈汀之日劑量典型地為 1 mg 至 16 mg，例如 2 mg 至 8 mg，且通常每隔 24 小時施用。吡貝地爾之日劑量典型地為 40 mg 至 250 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。阿樸嗎啡之日劑量典型地為 1 mg 至 100 mg，其分成 1 至 12 次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量。有時，阿樸嗎啡是以連續皮下輸注形式投予。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低多巴胺促效劑的劑量。

【0469】 抗膽鹼激導性劑包括 (但不限於) 三己芬迪

(trihexyphenidyl)、苯紮托品 (benztropine)、奧芬那君 (orphenadrine)、丙環定 (procyclidine) 及比哌立登 (biperiden)。三己芬迪之日劑量典型地為 2 mg 至 20 mg，其分成若干次個別劑量，例如 3 至 4 次個別劑量。口服苯紮托品之日劑量典型地為 0.5 mg 至 6 mg，其分成若干次個別劑量，例如 2 至 4 次個別劑量。奧芬那君之日劑量典型地為 100 mg 至 400 mg，其分成若干次個別劑量，例如 150 mg 至 300 mg 分成 2 次個別劑量。丙環定之日劑量典型地為 7.5 mg 至 60 mg，其分成若干次個別劑量，例如 7.5 mg 至 30 mg 分成 3 次個別劑量。比哌立登之日劑量典型地為 1 mg 至 16 mg，其分成若干次個別劑量，例如 2 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低抗膽鹼激導性劑的劑量。

【0470】 MAO-B 抑制劑包括（但不限於）司來吉蘭 (selegiline)、拉紮貝胺 (lazabemide)、雷沙吉蘭 (rasagiline) 及沙芬醯胺 (safinamide)。司來吉蘭之日劑量典型地為 1 mg 至 20 mg，例如 5 mg 至 10 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量，例如 1 至 2 次個別劑量。拉紮貝胺之日劑量典型地為 100 mg 至 800 mg，例如 100 mg 至 200 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量，例如 1 至 2 次個別劑量。雷沙吉蘭之日劑量典型地為 0.1 mg 至 5 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量，例如 1 至 2 次個別劑量。沙芬醯胺之日劑量典型地為 10 mg 至 600 mg，例如 50 mg 至 150 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量，例如 1 至 2 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低 MAO-B 抑制劑的劑量。

【0471】 氯氮平之日劑量典型地為 5 mg 至 50 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。金剛胺之日劑量典型地為 10 mg 至 1,000 mg，例如 100 mg 至 400

mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。氯硝西洋之日劑量典型地為 1 mg 至 20 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。普萘洛爾之日劑量典型地為 40 mg 至 320 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。加巴噴丁之日劑量典型地為 900 mg 至 4,800 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低氯氮平、金剛胺、氯硝西洋、普萘洛爾或加巴噴丁的劑量。

【0472】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之前述疾病為左旋多巴誘發性運動障礙。在一個具體實例中，提供金剛胺之增強療法。在該方法中，治療有效量之至少一種式 I 化合物是與金剛胺一起投予，各以其自身組成物或組合成單一組成物投予。亦可與腸內左旋多巴凝膠、沙立佐坦（sarizotan）、左乙拉西坦（levetiracetam）、氯氮平、阿立哌唑（aripiprazole）或阿朴嗎啡皮下輸注組合使用。

【0473】 金剛胺之日劑量典型地為 10 mg 至 1,000 mg，例如 100 mg 至 400 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量，例如 1 至 2 次個別劑量。沙立佐坦之日劑量典型地為 1 mg 至 10 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。左乙拉西坦之日劑量典型地為 500 mg 至 3,000 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。氯氮平之日劑量典型地為 5 mg 至 50 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。阿立哌唑之日劑量典型地為 10 mg 至 30 mg，其分成 1 至 10 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低金剛胺、沙立佐坦、左乙拉西坦、氯氮平或阿立哌唑的劑量。

【0474】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之前述疾病為肌肉張力不足。在一個具體實例中，提供抗膽鹼激導性劑、苯并二氮呋（benzodiazepine）、氯苯胺丁酸、多巴胺促效劑、多巴胺耗

乏劑或替紮尼定 (tizanidine) 之增強療法。在該方法中，治療有效量之至少一種式 I 化合物是與抗膽鹼激導性劑、苯并二氮呋、氯苯胺丁酸、多巴胺促效劑、多巴胺耗乏劑或替紮尼定一起投予，各以其自身組成物或組合成單一組成物投予。在一個具體實例中，提供肉毒桿菌毒素注射劑之增強療法。

【0475】 抗膽鹼激導性劑包括（但不限於）三己芬迪、苯紮托品、奧芬那君、丙環定及比哌立登。三己芬迪、苯紮托品、奧芬那君、丙環定及比哌立登之投予已描述如上。

【0476】 苯并二氮呋包括（但不限於）安定 (diazepam)、氯硝西洋 (clonazepam) 及勞拉西洋 (lorazepam)。安定之日劑量典型地為 1 mg 至 60 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 2 至 3 次個別劑量。氯硝西洋之日劑量典型地為 1 mg 至 20 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 至 4 次個別劑量。勞拉西洋之日劑量典型地為 1 mg 至 10 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 1 mg 至 4 mg 分成 2 至 3 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低苯并二氮呋的劑量。

【0477】 氯苯胺丁酸之日劑量典型地為 15 mg 至 60 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低氯苯胺丁酸的劑量。

【0478】 多巴胺促效劑包括（但不限於）左旋多巴及溴麥角環肽 (bromocriptine)。左旋多巴及溴麥角環肽之投予已描述如上。

【0479】 多巴胺耗乏劑包括（但不限於）蛇根素鹼 (reserpine) 及四苯納吡 (tetrabenazine)。蛇根素鹼之日劑量典型地為 0.1 mg 至 1 mg，其分

成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量。四苯納吡之日劑量典型地為 12.5 mg 至 200 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低多巴胺耗乏劑的劑量。

【0480】 替紮尼定之日劑量典型地為 2 mg 至 36 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 至 4 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低替紮尼定的劑量。

【0481】 使用或不使用肌電描記術（EMG）導引，將肉毒桿菌毒素注入患有肌張力不全的肌肉中。給藥量視產品而定，但可為每組肌肉 1 個單位至 1000 個單位，例如每組肌肉 25 個單位至 200 個單位，每 3 至 4 個月再注射。

【0482】 在一個具體實例中，其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之前述疾病為慢性疼痛。在一個具體實例中，提供乙醯胺苯酚（paracetamol）、抗驚厥藥、抗抑鬱劑、非類固醇消炎藥（NSAID）、氯苯胺丁酸或鴉片劑之增強療法。在該方法中，治療有效量之至少一種式 I 化合物是與乙醯胺苯酚、抗驚厥藥、抗抑鬱劑、NSAID、氯苯胺丁酸或鴉片劑一起投予，各以其自身組成物或組合成單一組成物投予。在一個具體實例中，提供肉毒桿菌毒素注射劑之增強療法。局部施藥亦可為適用的。局部施藥包括（但不限於）辣椒鹼（capsaicin）、利多卡因（lidocaine）及電刺激。

【0483】 乙醯胺苯酚之日劑量典型地為 500 mg 至 4,000 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 4 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低乙醯胺苯酚的劑量。

【0484】 抗驚厥劑包括（但不限於）加巴噴丁、普瑞巴林（pregabalin）及卡馬西平（carbamazepine）。加巴噴丁之日劑量典型地為 300 mg 至 4,800 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 次個別劑量。普瑞巴林之日劑量典型地為 150 mg 至 600 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 2 至 3 次個別劑量。卡馬西平之日劑量典型地為 200 mg 至 1,600 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 至 4 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低抗驚厥劑的劑量。

【0485】 抗抑鬱劑包括（但不限於）阿米替林（amitriptyline）及度洛西汀（duloxetine）。阿米替林之日劑量典型地為 50 mg 至 200 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 2 至 3 次個別劑量。度洛西汀（duloxetine）之日劑量典型地為 60 mg 至 120 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 1 至 2 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低抗抑鬱劑的劑量。

【0486】 NSAIDs 包括（但不限於）阿司匹林（aspirin）、布洛芬（ibuprofen）及萘普生（naproxen）。阿司匹林之日劑量典型地為 300 mg 至 3,600 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 4 至 6 次個別劑量。布洛芬之日劑量典型地為 100 mg 至 2,400 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 3 至 6 次個別劑量。萘普生之日劑量典型地為 250 mg 至 1,000 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 1 至 2 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低 NSAID 的劑量。

【0487】 氯苯胺丁酸之投予已描述如上。

【0488】 鴉片劑包括（但不限於）氫可酮（hydrocodone）、可待因（codeine）、曲馬多（tramadol）及嗎啡鹼（morphine）。氫可酮之日劑量典型地為 5 mg 至 60 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 4 至 6 次個別劑量。氫可酮通常與乙醯胺苯酚一起以 5 mg 至 10 mg 氫可酮相對於 300 mg 乙醯胺苯酚之量投予。可待因之日劑量典型地為 30 mg 至 240 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 4 至 6 次個別劑量。可待因通常與其他鎮痛劑（諸如乙醯胺苯酚）一起投予。曲馬多之日劑量典型地為 50 mg 至 400 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 4 至 6 次個別劑量。口服嗎啡鹼之日劑量典型地為 10 mg 至 120 mg，其分成若干次個別劑量，例如 1 至 10 次個別劑量，諸如 4 至 6 次個別劑量。與 GABA_B 受體正向異位調節劑組合，可有效降低鴉片劑的劑量。

【0489】 本發明之化合物本身或與一或多種其他活性成分（各以其自身組成物或組合成單一組成物給予）及/或適合醫藥賦形劑組合給予個體。後一群組包含習知使用的賦形劑及調配助劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、溶劑、凝膠形成劑、乳化劑、穩定劑、著色劑及/或防腐劑。

【0490】 式 I 化合物使用通常已知的醫藥學製造方法調配成劑型。劑型可為例如錠劑、膠囊、粒劑、栓劑、乳液、懸浮液或溶液。視投藥途徑及草本製劑形式而定，調配物中活性成分之量可典型地在 0.01%（w/w）與 100%（w/w）之間變化。

【0491】 本發明提供用作 GABA_B 受體自動射線攝影術配位體的化合

物。亦提供用作哺乳動物（諸如人類）中之 GABA_B 受體 PET 示蹤劑的化合物。

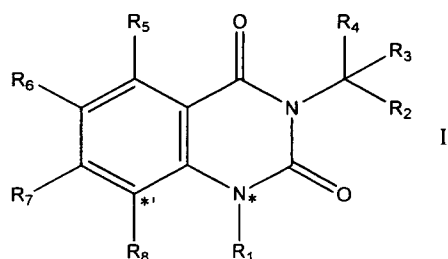
【0492】 熟習此項技術者將瞭解，本發明中所述之具體實例可在不偏離本發明構思的情況下加以潤飾。熟習此項技術者亦瞭解，本發明不限於所揭示之特定具體實例，而是意欲涵蓋屬於本發明精神及範疇內的具體實例之潤飾。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、(C₂-C₅)烯基、(C₂-C₅)炔基、(C₄-C₇)環烷基、氧雜環丁-2-基、氧雜環丁-3-基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、芳基(C₂-C₅)烷基、鹵羥基(C₁-C₅)烷基、羥基(C₁-C₉)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、甲硫基(C₁-C₅)烷基、甲基亞磺醯基(C₁-C₅)烷基、甲基磺醯基(C₁-C₅)烷基、胺基(C₁-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基、(二(C₁-C₃)烷基胺基)(C₁-C₅)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基、雜芳基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₃-C₆)環烷基羰基(C₁-C₅)烷基、芳基羰基(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₃)烷氧羰基(C₂-C₅)烷基、胺基羰基(C₂-C₅)烷基、((C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、(二(C₁-C₃)烷基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、(N-(C₁-C₃)烷基-N-甲氧基胺基)羰基(C₂-C₅)烷基、雜環基羰基(C₂-C₅)烷基、鹵基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、羥基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基、甲氧基(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₅)烷基，或(C₁-C₅)烷基羰基羥基(C₁-C₅)烷基，其中本身或作為另一基團之一部分的該(C₄-C₇)環烷基、芳基、雜環基或雜芳基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

R₂ 為苯基、苯基甲基或 2-苯基乙基，其中本身或作為另一基團之一部分的該苯基經 1、2 或 3 個取代基 R₉ 取代；

R_3 為 H、 (C_1-C_3) 烷基、苯基、苯基甲基或甲氧基 (C_1-C_3) 烷基，其中本身或作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代；

R_4 為 H；

或 R_3 及 R_4 與其所連接之碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基，其中該 (C_3-C_6) 環烷基不經取代；

R_5 為 H、鹵素或 (C_1-C_5) 烷氧基；

R_6 為 H、甲基、鹵素、羥基、 (C_1-C_3) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_3) 烷基、甲氧基 (C_1-C_3) 烷基或鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基；

R_7 為 H、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_4-C_7) 環烷基、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基、雜環基、硝基、鹵基 (C_1-C_3) 烷基、甲氧基 (C_1-C_3) 烷基、鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基或二甲基胺基，其中該 (C_4-C_7) 環烷基或雜環基不經取代；

或 R_6 及 R_7 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R_8 為 H、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基或甲氧基 (C_1-C_3) 烷氧基；

或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2-O-^*$ ，其中 * 及 * 指示相應的連接點；

R_9 在每次出現時獨立地為甲基、氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、苯基甲基、鹵甲基、鹵甲氧基或二甲基胺基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 或 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環或 6 員芳族碳環，其中

該雜環或碳環不經取代；

連接至相鄰碳環原子的 R_{10} 及 R_{10} 與其所連接之碳環原子一起形成苯基，其中該苯基不經取代或經 1、2、3 或 4 個取代基取代，該等取代基在每次出現時獨立地為鹵素或甲氧基；

R_{11} 為 H、 (C_1-C_5) 烷基、羧基、羥基 (C_1-C_5) 烷基或 (C_1-C_5) 烷基羰基；

R_{12} 在每次出現時獨立地為 (C_1-C_5) 烷基、羧基、羥基 (C_1-C_5) 烷基或 (C_1-C_5) 烷基羰基；

或其醫藥學上可接受之酯或鹽；

其限制條件為

- a) 當 R_1 為 (C_2-C_5) 烯基時， R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 不同時為 H；
- b) 當 R_1 為(二 (C_1-C_3) 烷基胺基) (C_1-C_5) 烷基時， R_9 不為甲氧基；
- c) 當 R_2 為苯基甲基時， R_9 不為甲氧基；
- d) 該化合物不為 3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-甲基-3-(3-甲基-4-硝基苯甲基)-6-(全氟丙-2-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-甲基-3-(4-甲基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氟苯乙基)-1-甲基-7-硝基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-甲氧基苯甲基)-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-甲氧基苯甲基)-1-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-1-(2-側氧基-2-苯基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-3-(3-甲基苯乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯苯乙基)-1-(呋喃-2-基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯苯乙基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二

酮 3-(4-氯苯甲基)-6-碘-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 3-(3-氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-氯苯甲基)-6-碘-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6-碘-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氟苯甲基)-6-碘-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(3,4-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸、2-(3-(3,4-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸乙酯，或 4-((7-硝基-2,4-二側氧基-1-丙基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{11} 為 H 或 (C_1-C_5) 烷基。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_{11} 為 H。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R_2 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R_9 取代；
或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R_4 為 H。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R_9 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、鹵甲基、鹵甲氧基或二甲基胺基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；
或連接至相鄰碳環原子的 R_9 及 R_9 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R_9 在每次出現時獨立地為鹵素、甲氧基或鹵甲氧基。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中
 R_7 為 H、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基或鹵基 (C_1-C_3) 烷基；
 或 R_6 及 R_7 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的
 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代。
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_7 為鹵素或鹵基 (C_1-C_3) 烷基。
10. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中
 R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、 (C_2-C_5) 烯基、 (C_2-C_5) 炔基、氧雜環丁-3-基、羧基 (C_2-C_5)
 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基、羥基 (C_1-C_9) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_5) 烷基、雜
 環基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷基羰基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧羰基 (C_2-C_5) 烷
 基、胺基羰基 (C_2-C_5) 烷基、 $((C_1-C_3)$ 烷基胺基)羰基 (C_2-C_5) 烷基，或 $(二(C_1-C_3)$
 烷基胺基)羰基 (C_2-C_5) 烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經
 取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；
 或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2O-^*$ ，其中*及*指示相應的連接點。
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中
 R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、氧雜環丁-3-基、羧基 (C_2-C_5) 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基、羥
 基 (C_1-C_9) 烷基、雜環基 (C_1-C_5) 烷基，或 (C_1-C_5) 烷基羰基 (C_1-C_5) 烷基，其中
 作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的
 取代基取代；
 或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2O-^*$ ，其中*及*指示相應的連接點。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中
 R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基；
 或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊

基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R_6 為 H、鹵素、 (C_1-C_3) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_3) 烷基，或鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基。
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R_6 為 H、鹵素或 (C_1-C_3) 烷氧基。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R_5 為 H 或鹵素。
17. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中
 R_8 為 H、鹵素或 (C_1-C_3) 烷氧基；
 或 R_1 與 R_8 一起形成 $^*-CHR_{11}-C(R_{12})_2-O-^*$ ，其中 * 及 $^{'}$ 指示相應的連接點。
18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中
 R_1 為 (C_1-C_5) 烷基、 (C_2-C_5) 烯基、 (C_2-C_5) 炔基、氧雜環丁-3-基、羧基 (C_2-C_5) 烷基、氰基 (C_2-C_5) 烷基、羥基 (C_1-C_9) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_5) 烷基、雜環基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷基羰基 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧羰基 (C_2-C_5) 烷基、胺基羰基 (C_2-C_5) 烷基、 $((C_1-C_3)$ 烷基胺基)羰基 (C_2-C_5) 烷基，或 $(二(C_1-C_3)$ 烷基胺基)羰基 (C_2-C_5) 烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；
 R_2 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R_9 取代；
 R_3 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基；
 或 R_2 及 R_3 與其所連接之碳原子一起形成環戊基或環己基，其中該環戊基或環己基經 2 個取代基 R_{10} 取代；
 R_4 為 H；

R₅ 為 H、鹵素或(C₁-C₅)烷氧基；

R₆ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基、鹵基(C₁-C₃)烷基，或鹵基(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為 H、鹵素、(C₁-C₃)烷氧基或鹵基(C₁-C₃)烷基；

或 R₆ 及 R₇ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 2 個為 O 之環雜原子的 5 或 6 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

或 R₁ 與 R₈ 一起形成*-CHR₁₁-C(R₁₂)₂-O-*'，其中*及*'指示相應的連接點；

R₉ 在每次出現時獨立地為氰基、鹵素、甲氧基、苯氧基、硝基、鹵甲基、鹵甲氧基或二甲基胺基，其中作為另一基團之一部分的該苯基不經取代；

或連接至相鄰碳環原子的 R₉ 及 R₉ 與其所連接之碳環原子一起形成含有 1 個為 O 之環雜原子的 5 員非芳族雜環，其中該雜環不經取代；

R₁₁ 為 H 或(C₁-C₅)烷基。

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中

R₁ 為(C₁-C₅)烷基、氧雜環丁-3-基、羧基(C₂-C₅)烷基、氰基(C₂-C₅)烷基、羥基(C₁-C₉)烷基、雜環基(C₁-C₅)烷基，或(C₁-C₅)烷基羰基(C₁-C₅)烷基，其中作為另一基團之一部分的該雜環基不經取代或經 1 個為甲基或羥基的取代基取代；

R₂ 為苯基，其中該苯基經 1 或 2 個取代基 R₉ 取代；

R₃ 為 H 或(C₁-C₃)烷基；

R₄ 為 H；

R₅ 為 H 或鹵素；

R₆ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

R₇ 為鹵素或鹵基(C₁-C₃)烷基；

R₈ 為 H、鹵素或(C₁-C₃)烷氧基；

或 R₁ 與 R₈ 一起形成*-CHR₁₁-C(R₁₂)₂-O-*'，其中*及*'指示相應的連接點；

R₉ 在每次出現時獨立地為鹵素、甲氧基或鹵甲氧基；

R₁₁ 為 H。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為 3-(4-溴苯甲基)-5,7-二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6-(二氟甲氧基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-6-羥基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-(4-溴苯甲基)-5-甲基-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-g]喹啉-6,8(5H,7H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-異丙基-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-6,7-二甲氧基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、1-甲基-3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氯苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氟-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)喹啉

-2,4(1H,3H)-二酮、7-氟-3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 3-(1-(4-溴苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-((4-氯苯
 基)(苯基)甲基)-1,7-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-5,8-
 二甲氧基-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3,4-二氯苯甲基)-7-氟-1-甲
 基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、(S)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6,7-二甲氧基-1-甲基喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-7-氟喹
 啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁-2-基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-甲氧基乙基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)喹
 啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹
 啉-1(2H)-基)-丙腈、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-
 二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(3-(4-溴苯
 甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙酸、3-(3-(4-溴苯甲
 基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-丙醯胺、3-(3-(4-溴苯甲
 基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N,N-二甲基丙醯胺、
 2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)丙醯胺、
 3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-異丙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-
 氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氟-1-甲基-3-(4-硝基

苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-氯-3-苯氧基苯甲基)-7-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(1-(4-氯苯基)環丙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基)-7-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯、3-(4-溴苯甲基)-7-氟-1-新戊基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(7-氯-6-氟-3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)丙酸甲酯、7-氯-6-氟-1-(3-羟基-3-甲基丁-2-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)-甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7,8-二氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉

-2,4(1H,3H)-二酮、3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二氟-1-甲基喹啉
 啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-(丁-3-炔-2-基)-7-氟喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、6,7,8-三氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)
 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-9,10-二氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻
 吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2,2-二甲基
 -2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、(R)-3-(4-溴苯甲基)-7-
 氯-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-
 基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、2-(3-(4-溴苯
 甲基)-7-氯-6-氟-2,4-二側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-N-甲基丙醯胺、
 6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7-二氟-1-(3-側氧基丁基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-(二甲基胺基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)
 喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯
 甲基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-6,7-二
 氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙
 基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6,8-二氯-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-
 甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基
 -2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-(5-氯-2,3-二氫
 -1H-茚-1-基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯
 甲基)-6-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-氯
 苯甲基)-10-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二
 酮、(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羥基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二

酮、10-氯-6-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5,7-二側氧基-3,5,6,7-四氫-2H-[1,4]噤
 吡并[2,3,4-ij]喹啉-2-甲酸、6-(4-溴苯甲基)-9-氟-10-甲氧基-2,2-二甲基
 -2H-[1,4]噤吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-((2,3-二氫苯并
 呋喃-5-基)甲基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-
 氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基-3-側氧基丁基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-1-乙基-7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、5,7-二氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基
 丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羟基丙
 基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基-2-甲基
 丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(2,4-二氯苯甲基)-6,7-二氟-1-(2-羟基-2-
 甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、9-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基
 -2H-[1,4]噤吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、3-(4-(二氟甲氧基)苯甲
 基)-6,8-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲
 基)-7-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-2,4(1H,3H)-
 二酮、1-(3-溴-2-(羟基甲基)-2-甲基丙基)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-甲基喹啉
 -2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二
 酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-6-氟-1-(氧雜環丁-3-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、
 7-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羟基乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、10-氟
 -6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噤吡并[2,3,4-ij]喹啉

-5,7(3H,6H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(1-環丙基-1-側氧基丙-2-基)-6-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、10-氯-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、6,8-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、9,10-二氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-8-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、10-氯-2-異丙基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2H-[1,4]噁吡并[2,3,4-ij]喹啉

-5,7(3H,6H)-二酮、(S)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(S)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-10-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-6-氟-1-(2-羟基-2,3-二甲基丁基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、9-氟-10-甲氧基-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、(Z)-7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(丙-1-烯-1-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-氯-3-(4-氯苯甲基)-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,8-二氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-8-氟-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(4-甲氧基苯甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-(2-羟基-2-甲基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(4-溴苯甲基)-6,7,8-三氟-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-7-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、(R)-3-(4-溴苯甲基)-7-氯-8-氟-1-(2-羟基丙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-9-氟-2,2-二甲基-2H-[1,4]噻吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、7-氯-3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-

基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、6-(4-溴苯甲基)-9-氯-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮、(R)-3-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基-7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、7-氯-3-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基-2-甲基丁基)-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、9-氟-6-(4-甲氧基苯甲基)-2,2-二甲基-2H-[1,4]嘔吡并[2,3,4-ij]喹唑啉-5,7(3H,6H)-二酮，或 3-(4-溴-2-氟苯甲基)-7-氯-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。

21. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中該化合物呈未經同位素標記之形式。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中該化合物呈經同位素標記之形式。
23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中該化合物經 ^3H 標記。
24. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中該化合物經 ^{13}C 標記。
25. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中該化合物經 ^{18}F 標記。
26. 如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項之化合物，其用作藥劑。
27. 如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項之化合物，其用於治療其中 GABA_B 受體之正向異位調節劑指定適用的疾病。
28. 如申請專利範圍第 27 項之化合物，其中該疾病為原發性震顫、巴金森式震顫(Parkinsonian tremor)、左旋多巴誘發性運動障礙(levodopa-induced dyskinesia)、巴金森式運動症狀(Parkinsonian motor symptoms)、巴金森式非運動症狀、多發性硬化相關性痙攣、肌肉萎縮性側索硬化相關性痙攣、脊髓損傷相關性痙攣、腦損傷相關性痙攣、肌肉張力不足、慢

性疼痛、成癮、焦慮症、癲癇症、自閉症、X 脆折症候群 (fragile X syndrome)、肌肉萎縮性側索硬化、創傷後壓力症、抑鬱症、失眠、發作性睡病、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、癡呆、恰克-馬利-杜斯 1A 神經病變 (Charcot Marie Tooth 1A neuropathy)、膀胱過動症、胃食道逆流疾病、發炎性腸病或慢性耳鳴。

29. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其用作 GABA_B 受體自動射線攝影術配位體。
30. 如申請專利範圍第 24 項或第 25 項中任一項之化合物，其用作哺乳動物中之 GABA_B 受體 PET 示蹤劑。
31. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項之化合物的用途，其用於製造供治療其中 GABA_B 受體正向異位調節劑指定適用之疾病的藥劑。
32. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該疾病為原發性震顫、巴金森式震顫、左旋多巴誘發性運動障礙、巴金森式運動症狀、巴金森式非運動症狀、多發性硬化相關性痙攣、肌肉萎縮性側索硬化相關性痙攣、脊髓損傷相關性痙攣、腦損傷相關性痙攣、肌肉張力不足、慢性疼痛、成癮、焦慮症、癲癇症、自閉症、X 脆折症候群、肌肉萎縮性側索硬化、創傷後壓力症、抑鬱症、失眠、發作性睡病、阿茲海默氏病、癡呆、恰克-馬利-杜斯 1A 神經病變、膀胱過動症、胃食道逆流疾病、發炎性腸病或慢性耳鳴。
33. 一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項之化合物作為活性成分，及醫藥學上可接受之賦形劑。

34. 如申請專利範圍第 33 項之醫藥組成物，其中該組成物另外包含一或多種其他活性成分。