I854946

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I854946 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：113113319 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.： ***C07D487/04 (2006.01)*** ***C07D519/00 (2006.01)***
A61K31/519 (2006.01) ***A61K31/5377(2006.01)***
A61K31/55 (2006.01) ***A61K31/553 (2006.01)***
A61K31/5415(2006.01) ***A61P35/00 (2006.01)***
A61P31/12 (2006.01) ***A61K31/495 (2006.01)***
A61K31/41 (2006.01) ***A61K31/435 (2006.01)***
A61K31/535 (2006.01) ***A61K31/34 (2006.01)***
A61K31/381 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/24 日本 2019-232938
2020/08/11 日本 2020-135810

(71)申請人：日商卡爾那生物科學公司 (日本) CARNA BIOSCIENCES, INC. (JP)
日本
美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：澤匡明 SAWA, MASAAKI (JP)；新井真以 ARAI, MAI (JP)；中井良子 NAKAI, RYOKO (JP)；松本紘和 MATSUMOTO, HIROKAZU (JP)；普 凱瑟琳 PUGH, CATHERINE (US)；胡 運峰 HU, ERIC (US)；桂烈羅 尤安 GUERRERO, JUAN (US)；雅克布森 傑西 JACOBSEN, JESSE (US)；梅得利 強納森 威廉 MEDLEY, JONATHAN WILLIAM (US)；許 潔 XU, JIE (US)；雷德 勒特旭 LAD, LATESH (US)；帕堤爾 莉娜 PATEL, LEENA (GB)；葛羅 麥可 GRAUPE, MICHAEL (AT)；朱 慶明 ZHU, QINGMING (US)；霍爾博 史蒂芬 HOLMBO, STEPHEN (US)；小林徹也 KOBAYASHI, TETSUYA (JP)；瓦特金恩斯 威爾 WATKINS, WILL (US)；莫亞瑞迷 優思明 MOAZAMI, YASAMIN (US)；楊 雪松 YEUNG, SUET C. (US)；克得利 朱利安 A CODELLI, JULIAN A. (US)；韋弗 希斯 A WEAVER, HEATH A. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：
WO 2019/005883A1
期刊 【有機化學】 2011 年第 31 卷第 12 期, 2082-2087

審查人員：官速貞
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 1206 頁

(54)名稱

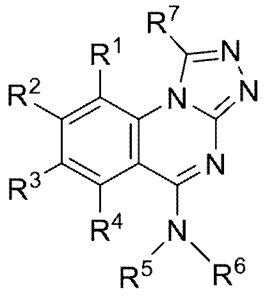
二醯基甘油激酶調節化合物

(57)摘要

本發明提供二醯基甘油激酶調節化合物及其醫藥組合物，其用於治療包括實體腫瘤在內之癌症，及病毒感染，諸如 HIV 或 B 型肝炎病毒感染。該等化合物可單獨使用或與其他試劑組合使用。

The present disclosure provides diacylglycerol kinase modulating compounds, and pharmaceutical compositions thereof, for treating cancer, including solid tumors, and viral infections, such as HIV or hepatitis B virus infection. The compounds can be used alone or in combination with other agents.

特徵化學式：



(I)

專利案號：113113319
原申請案號：109145843
公告本
I854946

【發明摘要】

【中文發明名稱】

二醯基甘油激酶調節化合物

【英文發明名稱】

DIACYLGLYCEROL KINASE MODULATING COMPOUNDS

【中文】

本發明提供二醯基甘油激酶調節化合物及其醫藥組合物，其用於治療包括實體腫瘤在內之癌症，及病毒感染，諸如HIV或B型肝炎病毒感染。該等化合物可單獨使用或與其他試劑組合使用。

【英文】

The present disclosure provides diacylglycerol kinase modulating compounds, and pharmaceutical compositions thereof, for treating cancer, including solid tumors, and viral infections, such as HIV or hepatitis B virus infection. The compounds can be used alone or in combination with other agents.

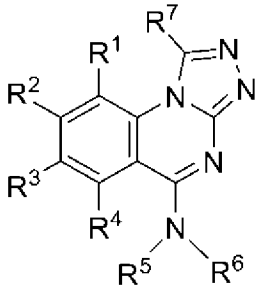
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

二醯基甘油激酶調節化合物

【英文發明名稱】

DIACYLGLYCEROL KINASE MODULATING COMPOUNDS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 已知二醯基甘油(DAG)係信號傳導分子之第二信使且在細胞增殖、分化及/或代謝中起到重要作用(Carrasco, S., Merida, I. Trends Biochem. Sci. 2007, 32, 27-36)。DAG之細胞內濃度及定位受到嚴格控制，且二醯基甘油激酶(DGK)係控制其之酶之一。DGK係藉由將磷醯基轉移至DAG來合成磷脂酸(PA)的一種酶。已知十種人類同功酶(α、β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι、κ)(Joshi, R.P., Koretzky,G.A. Int. J. Mol. Sci., 2013, 14, 6649-6673)。咸信每種同功酶定位並締合不同蛋白質及/或不同細胞類型。據報導，DGK涉及包括癌症、免疫疾病、神經退化性疾病及糖尿病在內之多種疾病的發病(Sakane, F.等人, Front. Cell Dev. Biol., 2016, 4, 82)。

【0002】 DGKα已成為研究，包括關於可能之癌症治療方法之研究的目標。舉例而言，據報導，針對神經膠母細胞瘤細胞增殖之抑制活性係由靶向DGKα之RNA干擾引起基因表現阻斷之結果(Dominguez, C.L.等人, Cancer Discov., 2013, 782-797)。亦報導針對三維細胞培養物中人結腸癌細胞株之抑制作用，且還報導DGKα之基因表現阻斷可抑制小鼠模型中之腫瘤增殖(Torres-Ayuso, P.等人, Oncotarget, 2014, 5, 9710-9726)。

DGKα之抑制已揭示於WO 2007/114239中。因此，對DGKα具有抑制活性之化合物可用於治療學，諸如治療DGKα參與增殖之癌症。

【0003】 近年來，癌症免疫療法作為潛在癌症治療方法已引起注意。可投與免疫檢查點抑制劑，諸如抗CTLA-4(細胞毒性T淋巴細胞抗原4)抗體、抗PD-1(計劃性死亡受體1)抗體、抗PD-L1(計劃性死亡配體1)抗體等，且患者體內之抗腫瘤免疫反應可經增強。一些免疫檢查點抑制劑已被批准作為用於抗腫瘤療法之藥物。然而，抗腫瘤作用通常侷限於幾名患者。另外，一些患者變得對該等抑制劑具有抗性(Spranger,S., Gajewski,T.F., Nat. Rev. Cancer., 2018, 18, 139-147)。

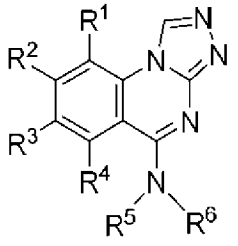
【0004】 DGKα在T細胞中表現，介導T細胞受體(TCR)之信號傳導且咸信其在T細胞活化中起作用(Joshi等人, 同上述；及Merida, I.等人, Adv. Biol. Regul., 2017, 63, 22-31)。當T細胞處於免疫無反應性，諸如因應性缺失條件下時，DGKα之表現可增加且已報導DGKα之過度表現誘導因應性缺失之狀況(Zha,Y.等人, Nat.Immunol., 2006, 7, 1166-1173)。另外，亦已報導，T細胞之活化係T細胞中之DGKα藉由RNA干擾而基因表現阻斷的結果(Avila-Flores, A.等人, Immunol .Cell. Biol., 2017, 95, 549-563)。因此，具有控制DGKα之活性的化合物可用於預防及/或治療與T細胞相關之疾病，諸如免疫性或發炎性疾病。

【0005】 近來，CAR(嵌合抗原受體)T細胞療法亦作為有前景之免疫癌症治療方法而引起關注。據報導，DGKα缺陷型CAR T細胞對實體癌具有高效應功能及抗腫瘤作用(Riese, M.J.等人, Cancer Res., 2013, 73, 3566-3577；Jung, I.Y.等人, Cancer Res., 2018, 78, 4692-4703)。因此，使用對DGKα具有抑制作用之化合物可與CAR T細胞療法互補。

【0006】 然而，仍需要DGKα抑制劑，例如具有所希望之醫藥及治療特性的DGKα抑制劑。

【發明內容】

【0007】 在一個實施例中，本發明提供一種式(I-1)之化合物：



(I-1)

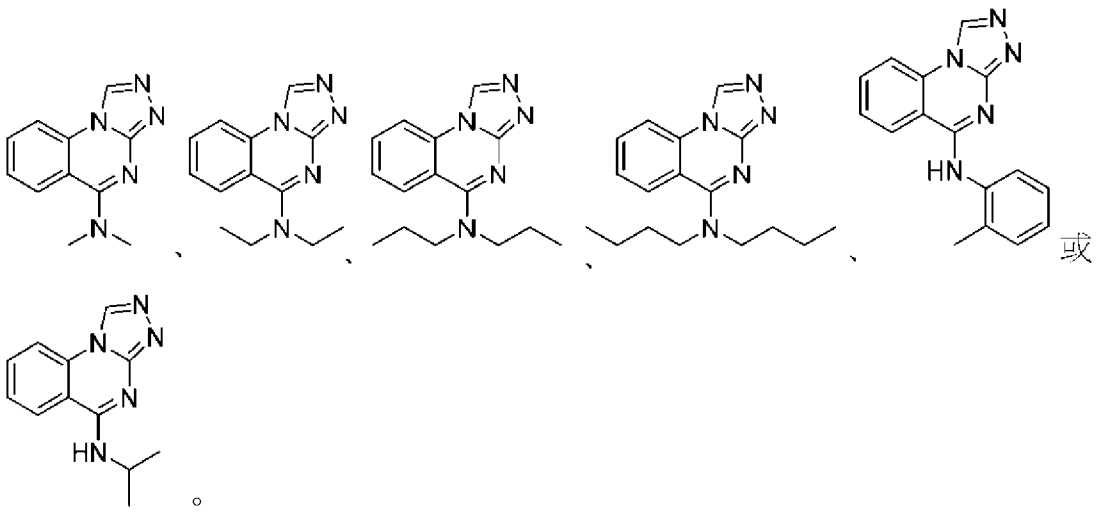
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1、R^2、R^3及R^4獨立地係氫原子、鹵素原子、羥基、羧基、甲醯基、氰基、胺基、硝基、亞硝基、烷氧羰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之胺甲醯基、視情況經取代之醯基胺基、視情況經取代之飽和雜環基或視情況經取代之烷基磺醯基胺基；

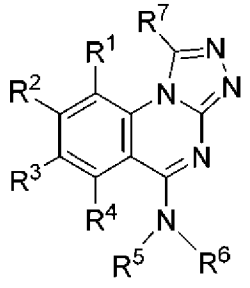
R^5係氫原子、視情況經取代之烷基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳基；且

R^6係視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基，或R^5與R^6連同其所結合之氮原子一起可形成含氮飽和雜環，芳基環與其稠合，且稠合環可經取代；

其限制條件為，該化合物不為



【0008】 在另一個實施例中，本發明提供一種式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷

基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中各烷基、烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{2e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{2g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{2h}基團取代；

各R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該芳基或雜芳基視情況經1至3個R^{2j}取代；

或者，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{2d}獨立地係-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)；

各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}鹵烷基；

各R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧

基、-CN或-OH；

各R^{2j}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$、$-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{3e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{3g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{3h}基團取代；

各R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{3d}獨立地係$-N(R^{3d1})(R^{3d2})$、$-OR^{3d1}$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環

烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

各R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}及R^{3h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^5係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；

R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；

R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；且

R^6係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；

各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-OC(O)R^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$、$-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-S(O)R^{6b}$、$-S(O)_2R^{6b}$、$-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$、$-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$、$-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$、$-P(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳

基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，該烷基視情況經R^{6f}取代，且該炔基視情況經1至4個R^{6j}取代；

各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6k}取代；

各R^{6k}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6e1}$、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$、$-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$、$-N(R^{6e1})(R^{6e2})$、=O、$-OR^{6e1}$、$-SR^{6e1}$、$-S(O)R^{6e1}$、$-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$、$-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$、$-S(O)_2R^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-SF_5$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$、$-P(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$、$-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-雜環烷基、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6h}取代，且該烷基視情況經1至3個R^{6m}取代；

各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基

烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6n}取代；

各R^{6n}係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6n1}$、$-C(O)OR^{6n1}$、$-OC(O)R^{6n1}$、$-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$、$-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$、$-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$、$-N(R^{6n1})(R^{6n2})$、=O、-OH、$-SR^{6n1}$、$-S(O)R^{6n1}$、$-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$、$-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$、$-S(O)_2R^{6n1}$、$-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$或$-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$；

各R^{6n1}、R^{6n2}及R^{6n3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6h1}$、$-C(O)OR^{6h1}$、$-OC(O)R^{6h1}$、$-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$、$-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$、$-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$、$-N(R^{6h1})(R^{6h2})$、=O、-OH、$-SR^{6h1}$、$-S(O)R^{6h1}$、$-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$、$-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$、$-S(O)_2R^{6h1}$、$-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、雜環烷基或$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)；

各R^{6h1}、R^{6h2}及R^{6h3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6m}獨立地係鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-$C(O)R^{6m1}$、-$C(O)OR^{6m1}$、-$OC(O)R^{6m1}$、-$C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、-$N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$、-$OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、-$N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$、-$C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$、-$N(R^{6m1})(R^{6m2})$、=O、-OH、-$SR^{6m1}$、-$S(O)R^{6m1}$、-$S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}$、-$S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$、-$S(O)_2R^{6m1}$、-$S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$或-$N(R^{6m3})S(O)_2(R^{6m2})$；

各R^{6m1}、R^{6m2}及R^{6m3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

R^{6f}係-$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；

R^{6f1}、R^{6f2}及R^{6f3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；

各R^{6j}獨立地係C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-$C(O)R^{6j1}$、-$C(O)OR^{6j1}$、-$OC(O)R^{6j1}$、-$C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$、-$OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$、-$C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j1})(R^{6j2})$、=O、-$OR^{6j1}$、-$SR^{6j1}$、-$S(O)R^{6j1}$、-$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})$、-$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}$、-$S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})$、-$S(O)_2R^{6j1}$、-$S(O)_2N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j1})S(O)_2(R^{6j2})$、-$Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中

該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6p}取代；

各R^{6j1}、R^{6j2}及R^{6j3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6p}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-$C(O)R^{6p1}$、-$C(O)OR^{6p1}$、-$OC(O)R^{6p1}$、-$C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-$N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$、-$OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-$N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$、-$C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-$N(R^{6p1})(R^{6p2})$、=O、-OH、-$SR^{6p1}$、-$S(O)R^{6p1}$、-$S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$、-$S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$、-$S(O)_2R^{6p1}$、-$S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$或-$N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$；

各R^{6p1}、R^{6p2}及R^{6p3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

或R^5與一個R^{6a}連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之雜環烷基；

各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^7係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷硫基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-OH、-NH_2、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各雜環烷基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至20員環；且

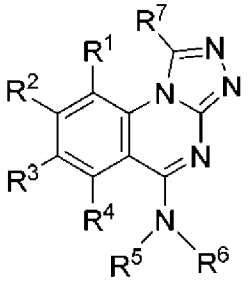
各雜芳基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至18員環；

其限制條件為，R^5及R^6不同時為C_{1-4}烷基；且當R^5係氫時，R^6不為異丙基或經2-Me取代之苯基。

【0009】 在另一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0010】 在另一個實施例中，本發明提供一種抑制有需要個體之DGKα的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0011】 在另一個實施例中，本發明提供一種抑制有需要個體之DGKα的方法，其包含向該個體投與治療有效量的式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、-

$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烷基、烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{2e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{2g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{2h}基團取代；

各R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該芳基或雜芳基視情況經1至3個R^{2j}取代；

或者，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{2d}獨立地係-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$

烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}鹵烷基；

各R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN或-OH；

各R^{2j}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$、$-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{3e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{3g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{3h}基團取代；

各R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{3d}獨立地係-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

各R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}及R^{3h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^5係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；

R^{5a}係-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})；

R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；且

R^6係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；

各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-

$N(R^{6b})C(O)R^{6c}$、$-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-S(O)R^{6b}$、$-S(O)_2R^{6b}$、$-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$、$-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$、$-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$、$-P(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，該烷基視情況經R^{6f}取代，且該炔基視情況經1至4個R^{6j}取代；

各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6k}取代；

各R^{6k}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{6e1}$、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$、$-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$、$-N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$=O$、$-OR^{6e1}$、$-SR^{6e1}$、$-S(O)R^{6e1}$、$-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$、$-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$、$-S(O)_2R^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-SF_5$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$、$-$

$P(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$、$-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-雜環烷基、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6h}取代，且該烷基視情況經1至3個R^{6m}取代；

各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6n}取代；

各R^{6n}係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-CN$、$-C(O)R^{6n1}$、$-C(O)OR^{6n1}$、$-OC(O)R^{6n1}$、$-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$、$-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$、$-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$、$-N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$=O$、$-OH$、$-SR^{6n1}$、$-S(O)R^{6n1}$、$-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$、$-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$、$-S(O)_2R^{6n1}$、$-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$或$-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$；

各R^{6n1}、R^{6n2}及R^{6n3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、

-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}、-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})、-S(O)$_2$$R^{6h1}$、-S(O)$_2$N($R^{6h1}$)($R^{6h2}$)、-N($R^{6h1}$)S(O)$_2$($R^{6h2}$)、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、雜環烷基或$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)；

各R^{6h1}、R^{6h2}及R^{6h3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6m}獨立地係鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}、-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}、-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH、-SR^{6m1}、-S(O)R^{6m1}、-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}、-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})、-S(O)$_2$$R^{6m1}$、-S(O)$_2$N($R^{6m1}$)($R^{6m2}$)或-N($R^{6m3}$)S(O)$_2$($R^{6m2}$)；

各R^{6m1}、R^{6m2}及R^{6m3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

R^{6f}係-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

R^{6f1}、R^{6f2}及R^{6f3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；

各R^{6j}獨立地係C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-

CN、-C(O)R^{6j1}、-C(O)OR^{6j1}、-OC(O)R^{6j1}、-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}、-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}、-C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、=O、-OR^{6j1}、-SR^{6j1}、-S(O)R^{6j1}、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}、-S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})、-$S(O)_2R^{6j1}$、-$S(O)_2$N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})$S(O)_2$(R^{6j2})、-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})、C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6p}取代；

各R^{6j1}、R^{6j2}及R^{6j3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6p}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-$S(O)_2R^{6p1}$、-$S(O)_2$N(R^{6p1})(R^{6p2})或-N(R^{6p1})$S(O)_2$(R^{6p2})；

各R^{6p1}、R^{6p2}及R^{6p3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

或R^5與一個R^{6a}連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之

雜環烷基；

各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^7係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷硫基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-OH、$-NH_2$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各雜環烷基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至20員環；且

各雜芳基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至18員環。

【0012】 在另一個實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0013】 在另一個實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之HIV或B型肝炎病毒感染的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0014】 本申請案主張2019年12月24日提交的日本申請案第2019-232938號及2020年8月11日提交之第2020-135810號之優先權，各案整體併入本文中。

I. 定義

【0015】 「烷基」係直鏈或分支鏈飽和單價烴。舉例而言，烷基可

具有1至18個碳原子(亦即，C_{1-18}烷基)、或1至8個碳原子(亦即，C_{1-8}烷基)、或1至6個碳原子(亦即，C_{1-6}烷基)、或1至4個碳原子(亦即，C_{1-4}烷基)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me、$-CH_3$)、乙基(Et、$-CH_2CH_3$)、1-丙基(*n*-Pr、正丙基、$-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(*i*-Pr、異丙基、$-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(*n*-Bu、正丁基、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(*i*-Bu、*i*-丁基、$-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(*s*-Bu、二級丁基、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(*t*-Bu、三級丁基、$-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)及3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$。其他烷基包括庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基及十八烷基。

【0016】「伸烷基」係指具有指定碳原子數目且連接至少兩個其他基團之直鏈或分支鏈飽和脂族基，亦即，二價烴基。連接至伸烷基之兩個部分可連接至該伸烷基之同一原子或不同原子。舉例而言，直鏈伸烷基可為$-(CH_2)_n-$之二價基團，其中n係1、2、3、4、5或6。代表性伸烷基包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基、伸異丁基、伸

二級丁基、伸戊基及伸己基。伸烷基可經取代或未經取代。

【0017】「烯基」係指具有至少2個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或分支鏈烴。烯基可包括任何數目個碳，諸如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}及C_6。烯基可具有任何適合數目之雙鍵，包括(但不限於) 1、2、3、4、5個或更多個雙鍵。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基(vinyl/ethenyl)、丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、異戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基或1,3,5-己三烯基。烯基可經取代或未經取代。

【0018】「炔基」係指具有至少2個碳原子及至少一個參鍵之直鏈或分支鏈烴。炔基可包括任何數目個碳，諸如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}及C_6。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、異戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或1,3,5-己三炔基。炔基可經取代或未經取代。

【0019】「烷氧基」係指具有將烷基連接至連接點之氧原子的烷基：烷基-O-。對於烷基，烷氧基可具有任何適合數目個碳原子，諸如C_{1-6}。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、己氧基等。烷氧基可進一步經本文所描述之多個取代基取代。烷氧基可經取代或未經取代。

【0020】「烷氧基烷基」係指連接至烷基之烷氧基，該烷基連接至化合物之其餘部分，因此該烷基係二價的。烷氧基烷基可具有任何適合數目個碳，諸如2至6個(C_{2-6}烷氧基烷基)、2至5個(C_{2-5}烷氧基烷基)、2至4個(C_{2-4}烷氧基烷基)或2至3個(C_{2-3}烷氧基烷基)。碳數係指烷氧基及烷基中之碳總數。舉例而言，C_6烷氧基烷基係指連接至丁基(C_4烷基)之乙氧基(C_2烷氧基)及連接至異丙基(C_3烷基)之正丙氧基(C_3烷氧基)。烷氧基及烷基如上文所定義，其中烷基係二價的，且可包括(但不限於)甲氧基甲基(CH_3OCH_2-)、甲氧基乙基($CH_3OCH_2CH_2$-)及其他基團。

【0021】「胺基烷基」係指連接至烷基之胺基，該烷基連接至化合物之其餘部分，因此該烷基係二價的。胺基可為未經取代之胺基(-NH_2)或可經烷基取代，例如單取代之胺基(例如-$NHCH_3$)或雙取代之胺基(例如-$N(CH_3)_2$)。胺基烷基可具有任何適合數目個碳，諸如1至8個(C_{1-8}胺基烷基)、1至6個(C_{1-6}胺基烷基)、2至6個(C_{2-6}胺基烷基)、2至4個(C_{2-4}胺基烷基)或2至3個(C_{2-3}胺基烷基)。碳數係指胺基及烷基中之碳總數。舉例而言，C_6胺基烷基係指連接至丁基(C_4烷基)之-$N(CH_3)_2$(C_2胺基)及連接至異丙基(C_3烷基)之-$NHCH_2CH_2CH_3$(C_3胺基)。烷基如上文所定義，其中烷基係二價的。胺基烷基可包括(但不限於)胺基甲基(H_2NCH_2-)、甲胺基甲基(CH_3NHCH_2-)、二甲胺基甲基($(CH_3)_2NCH_2$-)、二甲基胺基乙基($(CH_3)_2NCH_2CH_2$-)及其他基團。

【0022】「烷氧基-烷氧基」係指連接至第二個烷氧基之烷氧基，該第二個烷氧基連接至化合物之其餘部分。烷氧基如上文所定義，且可包括(但不限於)甲氧基-甲氧基(CH_3OCH_2O-)、甲氧基-乙氧基($CH_3OCH_2CH_2O$-)及其他基團。

【0023】 如本文所使用，「鹵基」或「鹵素」係指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I)。

【0024】 如本文所使用，「鹵烷基」係指烷基之一或多個氫原子獨立地經鹵基取代基置換的如本文所定義之烷基，該鹵基取代基可相同或不同。舉例而言，C_{1-4}鹵烷基係C_{1-4}烷基之一或多個氫原子經鹵基取代基置換的C_{1-4}烷基。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、氟氯甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基及五氟乙基。

【0025】 「鹵烷氧基」係指一些或所有氫原子經鹵素原子取代之烷氧基。與烷基相同，鹵烷氧基可具有任何適合數目個碳原子，諸如C_{1-6}。烷氧基可經1、2、3個或更多個鹵素取代。當所有氫均經鹵素，例如經氟置換時，化合物係全取代的，例如全氟化的。鹵烷氧基包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2,-三氟乙氧基、全氟乙氧基等。

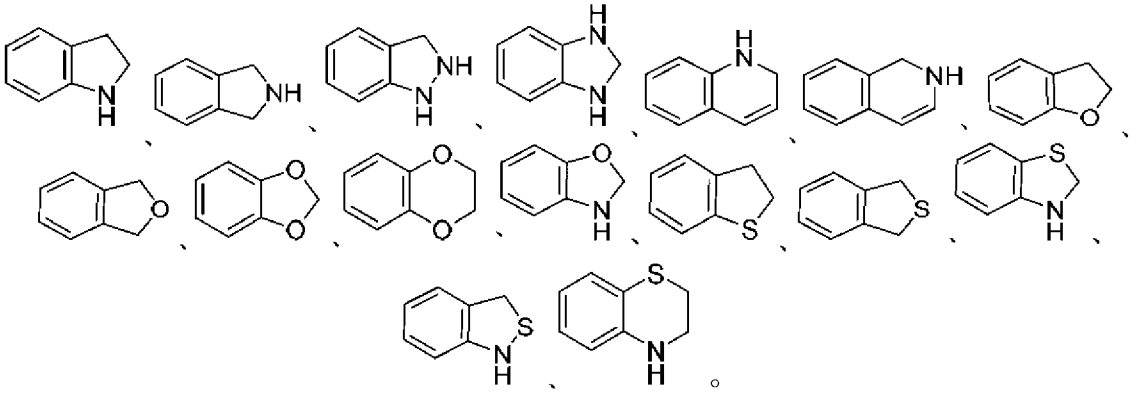
【0026】 「環烷基」係指具有3至20個環碳原子(亦即，C_{3-20}環烷基)、例如3至12個環原子、例如3至10個環原子、或3至8個環原子、或3至6個環原子、或3至5個環原子、或3至4個環原子之單飽和或部分不飽和全碳環。術語「環烷基」亦包括多縮合之飽和及部分不飽和全碳環系統(例如包含2、3或4個碳環之環系統)。因此，環烷基包括多環碳環，諸如雙環碳環(例如具有約6至12個環碳原子之雙環碳環，諸如雙環[3.1.0]己烷及雙環[2.1.1]己烷)，及多環碳環(例如具有高達約20個環碳原子之三環及四環碳環)。多縮合環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺及橋鍵彼此連接。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基及1-環己-3-烯基。

【0027】「烷基-環烷基」係指具有烷基組分及環烷基組分之基團，其中烷基組分將環烷基組分連接至連接點。烷基組分如上文所定義，不過烷基組分為至少二價的伸烷基以連接至環烷基組分且連接至連接點。在一些情況下，烷基組分可不存在。烷基組分可包括任何數目個碳，諸如C_{1-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及C_{5-6}。環烷基組分如本文所定義。例示性烷基-環烷基包括(但不限於)甲基-環丙基、甲基-環丁基、甲基-環戊基及甲基-環己基。

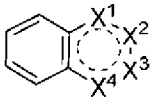
【0028】如本文所使用，「雜環基」或「雜環」或「雜環烷基」係指在環中具有至少一個雜原子(亦即，至少一個選自氧、氮及硫之環雜原子)之單一飽和或部分不飽和非芳族環或多環系統，其中該多環系統至少包括含有至少一個雜原子之非芳族環。該多環系統亦可包括其他芳族環及非芳族環。除非另外說明，否則雜環基具有3至約20個環原子，例如3至12個環原子，例如3至10個環原子，或3至8個環原子，或3至6個環原子，或3至5個環原子，或4至6個環原子，或4至5個環原子。因此，該術語包括在環中具有1至6個環碳原子及1至3個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子的單一飽和或部分不飽和環(例如3、4、5、6或7員環)。雜原子可視情況經氧化形成-N(-OH)-、=N(-O-)-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-。多縮合環(例如雙環雜環基)系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺及橋鍵彼此連接。雜環包括(但不限於)氮雜環丁烷、氮丙啶、咪唑啶、味啉、氧雜環丙烷(環氧化物)、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、哌啡、哌啶、吡唑啶、哌啶、吡咯啶、吡咯啶酮、四氫呋喃、四氫噻吩、二氫吡啶、四氫吡啶、　啶、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基、6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚-1-基、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-

基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜雙環[2.1.1]己基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-氮雜螺[2.4]庚基、5-氮雜螺[2.4]庚基及類似基團。

【0029】 雜環烷基環亦包括具有2個、3個或更多個環之9至15員稠合環雜環烷基，其中至少一個環係芳基環且至少一個環係含有至少一個雜原子之非芳族環。代表性稠合雙環雜環烷基包括(但不限於)吲哚啉(二氫吲哚)、異吲哚啉(二氫異吲哚)、吲唑啉(二氫吲唑)、苯并[d]咪唑、二氫喹啉、二氫異喹啉、二氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯、二氫苯并[b]二氧雜環己二烯、二氫苯并[d]噁唑、二氫苯并[b]噻吩、二氫異苯并[c]噻吩、二氫苯并[d]噻唑、二氫苯并[c]異噻唑及苯并[b][1,4]噻吡，如以下結構中所示：



稠合雙環雜環烷基亦可由以下結構表示：



其中X^1、X^2、X^3及X^4各自獨立地係不存在、$-CH_2-$、-NH-、-O-或-S-，X^1、X^2、X^3及X^4中之至少一個係-NH-、-O-或-S-，且虛線圓表示飽和或部分不飽和非芳族環。稠合雙環雜環烷基視情況經取代。

【0030】 「烷基-雜環烷基」係指具有烷基組分及雜環烷基組分之基團，其中烷基組分將雜環烷基組分連接至連接點。烷基組分如上文所定義，不過烷基組分為至少二價的伸烷基以連接至雜環烷基組分且連接至連

接點。烷基組分可包括任何數目個碳，諸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及C_{5-6}。在一些情況下，烷基組分可不存在。雜環烷基組分如上文所定義。烷基-雜環烷基可經取代或未經取代。

【0031】 如本文所使用，「芳基」係指單一全碳芳族環或多縮合全碳環系統，其中至少一個環係芳族環。舉例而言，在一些實施例中，芳基具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。芳基包括苯基。芳基亦包括具有9至20個碳原子，例如9至16個碳原子之多縮合環系統(例如包含2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環係芳族環且其中其他環可為芳族環或非芳族環(亦即，碳環)。此類多縮合環系統在該多縮合環系統之任何碳環部分上視情況經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。多縮合環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺及橋鍵彼此連接。亦應理解，當提及某一原子範圍員芳基(例如6-10員芳基)時，該原子範圍係芳基之總環原子。舉例而言，6員芳基將包括苯基且10員芳基將包括萘基及1,2,3,4-四氫萘基。芳基之非限制性實例包括(但不限於)苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基及類似基團。

【0032】 「烷基-芳基」係指具有烷基組分及芳基組分之基團，其中烷基組分將芳基組分連接至連接點。烷基組分如上文所定義，不過，烷基組分係至少二價的伸烷基以連接至芳基組分且連接至連接點。烷基組分可包括任何數目個碳，諸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及C_{5-6}。在一些情況下，烷基組分可不存在。芳基組分如上文所定義。烷基-芳基之實例包括(但不限於)苯甲基及乙基苯。烷基-芳基可經取代或未經取代。

【0033】 如本文所使用，「雜芳基」係指環中具有至少一個非碳原子之單芳族環，其中該原子係選自由氧、氮及硫組成之群；「雜芳基」亦包括具有至少一個此類芳族環之多縮合環系統，該等多縮合環系統於下文中進一步描述。因此，「雜芳基」包括具有1至6個碳原子及1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的單芳族環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，只要該環為芳族環即可。例示性雜芳基環系統包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、噚唑基或呋喃基。「雜芳基」亦包括多縮合環系統(例如包含2、3或4個環之環系統)，其中如上文所定義之雜芳基與一或多個選自雜芳基(形成例如1,8-萘啶基)、雜環(形成例如1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基)、碳環(形成例如5,6,7,8-四氫喹啉基)及芳基(形成例如吲唑基)之環縮合形成多縮合環系統。因此，雜芳基(單芳族環或多縮合環系統)在雜芳基環內具有1-20個碳原子及1-6個雜原子。該等多縮合環系統可於該縮合環之碳環或雜環部分上視情況經一或多個(例如1、2、3或4個)側氧基取代。多縮合環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺及橋鍵彼此連接。應理解，多縮合環系統之個別環可相對於彼此以任何次序連接。應理解，雜芳基或雜芳基多縮合環系統之連接點可在雜芳基或雜芳基多縮合環系統之任何適合原子處，包括碳原子及雜原子(例如氮)。亦應理解，當提及某一原子範圍員雜芳基(例如5至10員雜芳基)時，該原子範圍係雜芳基之總環原子且包括碳原子及雜原子。舉例而言，5員雜芳基將包括噻唑基且10員雜芳基將包括喹啉基。例示性雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡咯基、吡咔基、嘧啶基、嗒咔基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噚唑基、異噚唑基、噻唑基、呋喃基、噚二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并噚唑基、吲唑基、喹噚啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、苯

并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮及三唑基。

【0034】「烷基-雜芳基」係指具有烷基組分及雜芳基組分之基團，其中烷基組分將雜芳基組分連接至連接點。烷基組分如上文所定義，不過烷基組分為至少二價的伸烷基以連接至雜芳基組分且連接至連接點。烷基組分可包括任何數目個碳，諸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及C_{5-6}。在一些情況下，烷基組分可不存在。雜芳基組分如本文所定義。烷基-雜芳基可經取代或未經取代。

【0035】「本發明化合物」包括本文所揭示之化合物，例如本發明化合物包括式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)及(IIc-8)之化合物，包括實例之化合物。

【0036】如本文所使用，「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產物，以及由指定量之指定成分的組合直接或間接產生之任何產物。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0037】「醫藥學上有效量」係指提供所希望之治療或醫藥結果的調配物或其組合中本發明化合物的量。

【0038】「醫藥學上可接受之賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增味劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已被美國食品與藥物管理局(United States Food and Drug

Administration)批准為可接受用於人類或家畜。

【0039】 如本文所使用，「治療(treatment/treat/treating)」係指用於獲得有益或所希望之結果的方法。出於本發明之目的，有益或所希望之結果包括(但不限於)症狀緩解及/或症狀程度減輕及/或與疾病或病況相關之症狀之惡化的預防。在一些實施例中，「治療」包括以下之一或多種：a)抑制疾病或病況(例如減輕由該疾病或病況引起之一或多種症狀，及/或減小該疾病或病況之程度)；b)減慢或停滯與該疾病或病況相關之一或多種症狀之發展(例如使該疾病或病況穩定、延遲該疾病或病況之惡化或進展)；以及c)減輕該疾病或病況，例如使臨床症狀消退、改善疾病狀態、延遲疾病之進展、提高生活品質及/或延長存活期。

【0040】 如本文所使用，「治療有效量」或「有效量」係指有效地引起所希望之生物或醫學反應之量，包括當投與個體以治療疾病時足以實現此類疾病之治療之化合物的量。有效量可取決於化合物、待治療個體之疾病及其嚴重程度以及年齡、體重等而變化。有效量可包括一系列量。如此項技術中所理解，有效量可呈一或多次劑量，亦即，可能需要單次劑量或多次劑量來達到所希望之治療指標。在投與一或多種治療劑之情形下可考慮有效量，且若與一或多種其他藥劑結合可能會實現或實現所希望或有益之結果，則單一藥劑可被視為以有效量給與。任何共投與化合物之適合劑量可因化合物之組合作用(例如累加或協同效應)而視情況減少。

【0041】 「投與」係指向個體經口投與、以栓劑形式投與、表面接觸、非經腸、靜脈內、腹膜內、肌肉內、病灶內、鼻內或皮下投與、鞘內投與或植入緩慢釋放裝置(例如微滲透泵)。投與可根據指定投與頻率、投與劑量及其他因素之計劃表進行。

【0042】如本文所使用，「共投與」係指在投與單位劑量之一或多種額外治療劑之前或之後，投與單位劑量的本文所揭示之化合物，例如在投與一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與本文所揭示之化合物。舉例而言，在一些實施例中，先投與單位劑量的本發明化合物，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種額外治療劑。或者，在其他實施例中，先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量的本發明化合物。在一些實施例中，先投與單位劑量的本發明化合物，接著在數小時之時間(例如1至12小時)後投與單位劑量之一或多種額外治療劑。在其他實施例中，先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，接著在數小時之時間(例如1至12小時)後投與單位劑量的本發明化合物。共投與本文所揭示之化合物與一或多種額外治療劑一般係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種額外治療劑，使得治療有效量之各藥劑存在於患者體內。

【0043】「個體」係指動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠及類似動物。在一些實施例中，個體係人類。

【0044】「疾病」或「病況」係指能夠用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之患者或個體之狀態或健康狀況。疾病可為自體免疫性疾病、炎性疾病、癌症、感染性(例如病毒感染)疾病、代謝疾病、發育疾病、心血管疾病、肝臟疾病、腸疾病、內分泌疾病、神經疾病或其他疾病。在一些實施例中，疾病係癌症(例如肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、膀胱癌、子宮頸癌、肝癌、腎癌、皮膚癌(例如梅克爾氏細胞癌(Merkel cell carcinoma)、睪丸癌、白血病、淋巴瘤、頭頸癌、結腸直腸癌、前列腺

癌、胰臟癌、黑素瘤、乳癌、神經母細胞瘤)。

【0045】「癌症」係指在哺乳動物中發現的所有類型之癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、黑素瘤、神經內分泌腫瘤、癌瘤及肉瘤。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦瘤、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌(例如三陰性乳癌、ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、化學療法耐受性乳癌、賀癌平(herceptin)耐受性乳癌、HER2陽性乳癌、多柔比星(doxorubicin)耐受性乳癌、他莫昔芬(tamoxifen)耐受性乳癌、導管癌、小葉癌、原發性乳癌、轉移性乳癌)、卵巢癌、胰臟癌、肝癌(例如肝細胞癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤)、多形性神經膠母細胞瘤、神經膠質瘤、黑素瘤、前列腺癌、去勢抵抗性前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、肺癌、鱗狀細胞癌(例如頭部鱗狀細胞癌、頸部鱗狀細胞癌或食道鱗狀細胞癌)、結腸直腸癌、白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

【0046】額外實例包括甲狀腺癌、內分泌系統癌症、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、食道癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮或神經管母細胞瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌、膀胱癌、惡變前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲

狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟贅瘤、甲狀腺髓樣癌、甲狀腺髓樣癌瘤、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌、乳頭佩吉特氏病(Paget's Disease)、葉狀瘤、小葉癌、導管癌、胰臟星形細胞癌、肝臟星形細胞癌或前列腺癌。

【0047】「白血病」廣義上指造血器官之進行性惡性疾病且其特徵一般在於血液及骨髓中白血球及其前驅體之異常增殖及發育。白血病在臨床上一般基於以下分類：(1)疾病之持續時間及特性，即急性或慢性；(2)所涉及之細胞類型；骨髓(骨髓性)、淋巴性(淋巴生成)或單核細胞性；及(3)血液中異常細胞數目之增加或不增加，即白血病或白血球缺乏(亞白血病)。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之例示性白血病包括例如急性非淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前髓細胞性白血病、成人T細胞白血病、白血球缺乏性白血病、白血球血症性白血病、嗜鹼性球白血病、胚細胞白血病、牛白血病、慢性骨髓細胞性白血病、皮膚白血病、胚胎白血病、嗜伊紅血球性白血病、格羅斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、血母細胞性白血病、血胚細胞性白血病、組織細胞性白血病、幹細胞白血病、急性單核細胞性白血病、白血球減少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴生成白血病、淋巴性白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、小骨髓母細胞性白血病、單核細胞性白血病、骨髓母細胞性白血病、骨髓細胞性白血病、骨髓顆粒球性白血病、骨髓單核細胞性白血病、內格利氏白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞性白血

病、前髓細胞性白血病、里德爾細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血病性白血病或未分化細胞白血病。

【0048】「肉瘤」一般係指由如胚胎結締組織之類物質組成且一般由包埋於纖維狀或均質物質中的緊密堆積之細胞構成的腫瘤。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤(adipose sarcoma)、脂肉瘤(liposarcoma)、肺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄樣肉瘤、綠色瘤肉瘤、絨膜癌瘤、胚胎肉瘤、威耳姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、基質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、顆粒球性肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素沉著出血性肉瘤、B細胞之免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞之免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫普弗細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、惡性間質瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯肉瘤(Rous sarcoma)、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0049】「黑素瘤」用於意謂起源於皮膚及其他器官之黑素細胞系統之腫瘤。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之黑素瘤包括例如肢端小痣性黑素瘤、無黑色素性黑素瘤、良性青少年型黑素瘤、克勞德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年型黑素瘤、惡性雀斑樣痣黑素瘤、惡性黑色素瘤、結節性黑素瘤、甲下黑素瘤或淺表擴散性黑素瘤。

【0050】「癌瘤」係指由傾向於浸潤周圍組織且引起轉移之上皮細胞構成的惡性新生長。可用本文所提供之化合物、醫藥組合物或方法治療之例示性癌瘤包括例如甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓樣癌、腺泡癌瘤、腺泡狀癌瘤、腺囊癌瘤、腺樣囊性癌症、癌瘤腺瘤、腎上腺皮質癌瘤、肺泡癌瘤、肺泡細胞癌瘤、基底細胞癌、基底樣細胞癌、基底樣癌瘤、基底鱗狀細胞癌瘤、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌瘤、支氣管癌、腦狀癌瘤、膽管細胞癌瘤、絨膜癌瘤、膠體癌瘤、粉刺癌瘤、子宮體癌瘤、篩骨狀癌瘤、鎧甲狀癌、皮狀癌瘤、圓柱形癌瘤、圓柱形細胞癌瘤、導管癌、導管樣癌、硬癌、胚胎性癌瘤、腦樣癌瘤、表皮樣癌、腺狀上皮癌、外生性癌瘤、潰瘍性癌、纖維癌瘤、膠狀癌、膠體癌、巨大細胞癌、巨細胞癌、腺癌瘤、粒層細胞癌瘤、毛髮基質癌瘤、血樣癌瘤、肝細胞癌、何氏細胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌瘤、腎上腺樣癌瘤、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮內癌瘤、上皮內癌瘤、克氏癌瘤(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基氏細胞癌瘤(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌瘤、扁豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤樣癌瘤、小葉癌、淋巴上皮癌瘤、髓樣癌瘤、髓性癌、黑色素癌瘤、軟癌、黏液性癌瘤、黏液癌、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌瘤、黏膜癌、黏液癌瘤、黏液瘤樣癌瘤、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌瘤、骨樣癌瘤、乳頭狀癌、門脈周癌瘤、未侵襲癌、棘細胞癌瘤、糜爛性癌、腎臟之腎細胞癌、儲備細胞癌瘤、肉瘤樣癌瘤、施耐德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、陰囊癌、印戒細胞癌瘤、單純癌瘤、小細胞癌瘤、馬鈴薯狀癌瘤、球狀細胞癌瘤、梭狀細胞癌瘤、髓狀癌瘤、鱗狀癌瘤、鱗狀細胞癌、繩捆癌、毛細管擴張癌、血管擴張性癌瘤、移行細

胞癌、塊狀癌、管狀癌、結節性癌、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0051】「轉移」、「轉移性」及「轉移癌」可互換使用且指增殖性疾病或病症，例如癌症自一個器官至另一不相鄰器官或身體部分之擴散。癌症在起始部位(例如乳房)處發生，該部位稱為原發性腫瘤，例如原發性乳癌。原發性腫瘤或起始部位中之一些癌細胞獲取滲透及浸潤局部區域中之周圍正常組織之能力及/或滲透淋巴系統壁或血管系統壁，經由該系統循環至體內其他部位及組織之能力。由原發性腫瘤之癌細胞形成的繼發性臨床上可偵測之腫瘤稱為轉移性或繼發性腫瘤。當癌細胞轉移時，認為轉移性腫瘤及其細胞與原始腫瘤之細胞類似。因此，若肺癌轉移至乳房，則在乳房部位處之繼發性腫瘤由異常肺細胞及非異常乳房細胞組成。乳房中之繼發性腫瘤稱為轉移性肺癌。因此，片語轉移性癌症係指個體具有或曾經具有原發性腫瘤且具有一或多個繼發性腫瘤之疾病。片語非轉移性癌症或患有非轉移性癌症之個體係指個體具有原發性腫瘤，但不具有一或多個繼發性腫瘤之疾病。舉例而言，轉移性肺癌係指具有原發性肺腫瘤或具有原發性肺腫瘤病史且在第二個位置或多個位置(例如在乳房中)具有一或多個繼發性腫瘤之個體的疾病。

【0052】在與疾病(例如糖尿病、癌症(例如前列腺癌、腎癌、轉移癌、黑素瘤、去勢抵抗性前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、肺癌鱗狀細胞癌(例如頭部鱗狀細胞癌、頸部鱗狀細胞癌或食道鱗狀細胞癌)、結腸直腸癌、白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或多發性骨髓瘤))相關之物質或物質活性或功能的情形中，「相關」或「與…相關」意思指該疾病(例如肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、膀胱癌、子宮頸癌、肝癌、腎癌、皮膚癌(例如梅克爾氏細胞癌)、睪丸癌、

白血病、淋巴瘤、頭頸癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、黑素瘤、乳癌、神經母細胞瘤)係(整體或部分地)由該物質或物質活性或功能引起，或該疾病之症狀係(整體或部分地)由該物質或物質活性或功能引起。

【0053】 亦提供本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、多晶型物及前藥。「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質可用於製備適於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物。

【0054】 本文所描述的本發明化合物可製備及/或調配為醫藥學上可接受之鹽形式，或在適當時製備及/或調配為游離鹼形式。醫藥學上可接受之鹽係具有所希望的游離鹼之藥理學活性的化合物之游離鹼形式之無毒鹽。此等鹽可衍生自無機或有機酸或鹼。本發明之式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽的實例包括無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、碳酸鹽及磷酸鹽等；以及有機酸鹽，諸如反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽等。亦包括與以下形成之其他鹽：鹼金屬，諸如鈉、鉀等；鹼土金屬，諸如鎂或鈣等；有機胺，諸如低碳數烷基胺或低碳數醇胺；鹼性胺基酸，諸如離胺酸、精胺酸、鳥胺酸；或銨鹽。舉例而言，含有鹼性氮之化合物可藉由使該化合物與無機或有機酸接觸而製備為醫藥學上可接受之鹽形式。醫藥學上可接受之鹽的非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、

氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽及杏仁酸鹽(mandelate)。其他適合的醫藥學上可接受之鹽的清單見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006中。

【0055】 本文所揭示之化合物之「醫藥學上可接受之鹽」的實例亦包括衍生自適合鹼之鹽，該鹼諸如鹼金屬(例如鈉、鉀)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及NX_4^+ (其中X係C_1-C_4烷基)。亦包括鹼加成鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽。

【0056】 亦提供本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物，其中連接至碳原子之1至n個氫原子可經氘原子或D置換，其中n係分子中氫原子之數目。如此項技術中所知，氘原子係氫原子之非放射性同位素。該等化合物可增加代謝抗性，且因此當投與哺乳動物時，可用於增加本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之半衰期。參見例如，Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由此項技術中熟知之手段，例如藉由採用一或多個氫原子已經氘置換之起始物質合成。

【0057】 可併入所揭示之化合物中之同位素的實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。

用正電子發射同位素(諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N)取代可用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔有率。同位素標記的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與如下文所闡述之實例中描述之方法類似的方法，使用適當同位素標記之試劑替代先前採用之未標記試劑來製備。

【0058】 本文所揭示之實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，該等立體異構形式就絕對立體化學而言可定義為(R)-或(S)-，或關於胺基酸定義為(D)-或(L)-。本發明意欲包括所有此類可能的異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或使用習知技術，例如層析及分步結晶法解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行解析。當本文所描述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另外說明，否則預期該等化合物包括E型幾何異構體及Z型幾何異構體兩者。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。在化合物以其對掌性形式表示時，應理解，實施例涵蓋(但不限於)特定非對映異構性或對映異構性增濃形式。在未指定但存在對掌性時，應理解，實施例係針對特定非對映異構性或對映異構性增濃形式；或此類化合物之外消旋或非外消旋混合物。如本文所使用，「非外消旋混合物」係比率不為1:1的立體異構體之混合物。

【0059】「外消旋體」係指對映異構體之混合物。該混合物可包含相等或不相等量之各對映異構體。

【0060】「立體異構體(stereoisomer)」或「立體異構體(stereoisomers)」係指一或多個立體中心之對掌性不同的化合物。立體異構體包含對映異構體及非對映異構體。若化合物具有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵，則其可以立體異構形式存在且因此可製造為個別立體異構體或混合物形式。除非另外指明，否則該描述意欲包括個別立體異構體以及混合物。用於確定立體化學及分離立體異構體之方法係此項技術中熟知的(參見例如Advanced Organic Chemistry, 第4章, 第4版, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992)。

【0061】「互變異構體」係指質子位置不同的化合物之交替形式，諸如烯醇-酮基及亞胺-烯胺互變異構體，或含有連接至環-NH-及環=N-兩者之環原子之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

【0062】除非另外定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。在化學基團前端或末端處之短劃線係出於方便之目的；可在存在或不存在一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不喪失其普通含義。所繪製的穿過結構中之線的波浪線指示基團之連接點。虛線指示視情況存在之鍵。除非在化學上或結構上需要，否則書寫化學基團之次序或其與分子其餘部分之連接點不指示或暗示方向。舉例而言，基團「$-SO_2CH_2-$」等效於「$-CH_2SO_2-$」且兩者可沿任一方向連接。類似地，「芳基烷基」例如可在該基團之芳基或烷基部分處連接至分子之其餘部分。前綴，諸如「C_{u-v}」或(C_u-C_v)指示以下基團具

有u至v個碳原子。舉例而言，「C_{1-6}烷基」及「C_1-C_6烷基」均指示烷基具有1至6個碳原子。

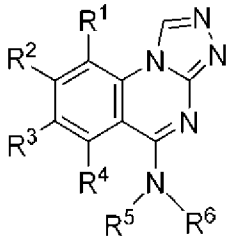
【0063】 如本文所使用，「溶劑合物」係指溶劑與化合物相互作用之結果。亦提供本文所描述之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文所描述之化合物之水合物。

【0064】 如本文所使用，「前藥」係指藥物之衍生物，其在投與人體時根據一些化學或酶路徑轉化成母體藥物。

II. 化合物

【0065】 本發明提供式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)及(IIc-8)之化合物，及其醫藥學上可接受之鹽。

【0066】 在一些實施例中，該化合物具有式(I-1)之結構：



(I-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0067】 在一些實施例中，式(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中

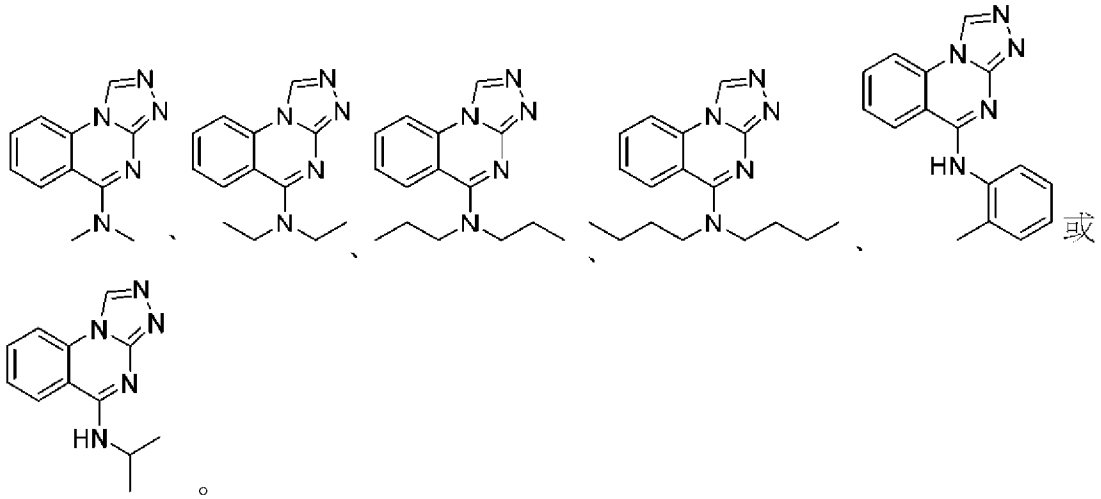
R^1、R^2、R^3及R^4獨立地係氫原子、鹵素原子、羥基、羧基、甲醯基、氰基、胺基、硝基、亞硝基、烷氧羰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之胺甲醯基、視

情況經取代之醯基胺基、視情況經取代之飽和雜環基或視情況經取代之烷基磺醯基胺基；

R^5係氫原子、視情況經取代之烷基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳基；且

R^6係視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或R^5與R^6連同其所結合之氮原子一起可形成含氮飽和雜環，芳基環與其稠合，且稠合環可經取代；

其限制條件為，該化合物不為



或

。

【0068】 式(I-1)之化合物中R^1至R^4之取代基的實例包括鹵素原子，諸如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子；羥基；羧基；甲醯基；氰基；胺基；硝基；亞硝基；視情況經取代之烷基(例如實例有視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之芳烷基。此外，經取代烷基之取代基包括羥基、甲氧基、二甲基胺基、N-味啉基、4-甲基哌咁-1-基及哌啶-1-基)、視情況經取代之烯基(例如視情況經取代之C_{2-6}烯基，諸如乙烯基、烯丙基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基等)、視情況經取代之炔基(例如視情況經取代之C_{2-6}炔基，諸如實例有乙炔基、1-丙炔基及炔丙基，且胺基、環丙基、羥基、苯基及類似基團包括在經取代炔基之取代基中)。此外，胺基可經胺

基保護基保護、視情況經取代之環烷基(例如實例有視情況經取代之C_{3-7}環烷基)、視情況經取代之烷氧基(例如視情況經取代之C_{1-6}烷氧基)、視情況經取代之烷基胺基(例如實例有單-C_{1-6}烷基胺基、二-C_{1-6}烷基胺基，且羥基、甲氧基及類似基團包括在經取代烷基胺基之取代基中)、視情況經取代之醯基胺基(例如實例有視情況經取代之C_{1-4}脂族醯基胺基或芳基醯基胺基且亦包括乙醯基胺基、苯甲醯基胺基或吡啶基羰基胺基)、烷氧基羰基(例如視情況經取代之C_{1-4}烷氧基羰基)、視情況經取代之醯基(實例有烷基取代或芳基取代之羰基且例如，包括乙醯基或苯甲醯基)、視情況經取代之胺甲醯基(例如視情況經取代之C_{1-4}烷基胺甲醯基)、視情況經取代之脲基(例如視情況經取代之C_{1-4}烷基脲基)、視情況經取代之芳基(例如視情況經取代之苯基)、視情況經取代之飽和雜環基(例如視情況經取代之味啉基、4-甲基哌咁-1-基、哌啶-1-基或吡咯啶基)、視情況經取代之雜芳基(例如視情況經取代之吡啶基、噻吩基或呋喃基)、視情況經取代之硫烷基(例如視情況經取代之C_{1-4}硫烷基)、視情況經取代之烷基磺醯基(例如視情況經取代之C_{1-4}烷基磺醯基)、視情況經取代之烷基磺醯基胺基(例如視情況經取代之C_{1-4}烷基磺醯基胺基)及類似基團。

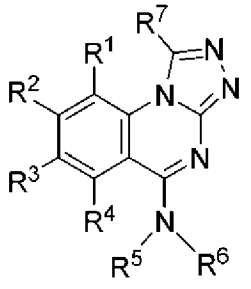
【0069】 式(I-1)之化合物中R^5之實例包括氫原子、視情況經取代之烷基(例如實例有視情況經取代之C_{1-6}烷基，且亦包括C_{3-6}環烷基、羥基、甲氧基、苯基及類似基團作為經取代烷基之取代基。此外，羥基可經以下說明之OH保護基保護)、視情況經取代之炔基(例如實例有視情況經取代之C_{2-6}炔基)、視情況經取代之芳基(實例有視情況經取代之苯基)及類似基團。

【0070】 式(I-1)之化合物中R^6之實例包括視情況經取代之烷基(例

如實例有視情況經取代之C_{1-6}烷基，且亦包括C_{3-6}環烷基、羥基、甲氧基及類似基團作為經取代烷基之取代基。此外，羥基可經以下說明之OH保護基保護)、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基(例如實例有苯基及聯苯基等，且亦包括鹵素原子、羥基、甲氧基、氰基、硝基、C_{1-4}烷基、羧基、胺甲醯基、胺基、甲氧基羰基、環丙基、甲醯基、氟甲基、三氟甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、乙醯基胺基、苯基、5員或6員飽和或不飽和雜環基等作為該等基團之取代基。此外，羥基可經以下說明之OH保護基保護)及視情況經取代之雜芳基(例如包括吡啶基或噻吩基)及類似基團。

【0071】 式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物中由R^5與R^{6a}連同氮原子形成且與芳基環(例如苯基)稠合之含氮5員至8員飽和雜環的實例包括例如1,2,3,4-四氫喹啉、3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪、四氫苯并氮呼及六氫苯并氮啐等。

【0072】 在一些實施例中，本發明提供一種式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、-

$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烷基、烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{2e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{2g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{2h}基團取代；

各R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該芳基或雜芳基視情況經1至3個R^{2j}取代；

或者，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{2d}獨立地係-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$

烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}鹵烷基；

各R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN或-OH；

各R^{2j}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$、$-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{3e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{3g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{3h}基團取代；

各R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{3d}獨立地係-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

各R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}及R^{3h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^5係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；

R^{5a}係-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})；

R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；且

R^6係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；

各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-

$N(R^{6b})C(O)R^{6c}$、$-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-S(O)R^{6b}$、$-S(O)_2R^{6b}$、$-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$、$-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$、$-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$、$-P(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，該烷基視情況經R^{6f}取代，且該炔基視情況經1至4個R^{6j}取代；

各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6k}取代；

各R^{6k}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{6e1}$、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$、$-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$、$-N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$=O$、$-OR^{6e1}$、$-SR^{6e1}$、$-S(O)R^{6e1}$、$-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$、$-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$、$-S(O)_2R^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-SF_5$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$、$-$

$P(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$、$-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-雜環烷基、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6h}取代，且該烷基視情況經1至3個R^{6m}取代；

各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6n}取代；

各R^{6n}係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-CN$、$-C(O)R^{6n1}$、$-C(O)OR^{6n1}$、$-OC(O)R^{6n1}$、$-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$、$-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$、$-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$、$-N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$=O$、$-OH$、$-SR^{6n1}$、$-S(O)R^{6n1}$、$-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$、$-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$、$-S(O)_2R^{6n1}$、$-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$或$-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$；

各R^{6n1}、R^{6n2}及R^{6n3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、

-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}、-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})、-S(O)$_2$$R^{6h1}$、-S(O)$_2$N($R^{6h1}$)($R^{6h2}$)、-N($R^{6h1}$)S(O)$_2$($R^{6h2}$)、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、雜環烷基或$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)；

各R^{6h1}、R^{6h2}及R^{6h3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6m}獨立地係鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}、-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}、-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH、-SR^{6m1}、-S(O)R^{6m1}、-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}、-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})、-S(O)$_2$$R^{6m1}$、-S(O)$_2$N($R^{6m1}$)($R^{6m2}$)或-N($R^{6m3}$)S(O)$_2$($R^{6m2}$)；

各R^{6m1}、R^{6m2}及R^{6m3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

R^{6f}係-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

R^{6f1}、R^{6f2}及R^{6f3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；

各R^{6j}獨立地係C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-

CN、-C(O)R^{6j1}、-C(O)OR^{6j1}、-OC(O)R^{6j1}、-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}、-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}、-C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、=O、-OR^{6j1}、-SR^{6j1}、-S(O)R^{6j1}、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}、-S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})、-$S(O)_2R^{6j1}$、-$S(O)_2$N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})$S(O)_2$(R^{6j2})、-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})、C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6p}取代；

各R^{6j1}、R^{6j2}及R^{6j3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6p}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-$S(O)_2R^{6p1}$、-$S(O)_2$N(R^{6p1})(R^{6p2})或-N(R^{6p1})$S(O)_2$(R^{6p2})；

各R^{6p1}、R^{6p2}及R^{6p3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

或R^5與一個R^{6a}連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之

雜環烷基；

各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

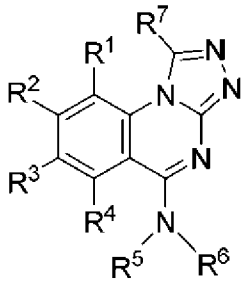
R^7係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷硫基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-OH、$-NH_2$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各雜環烷基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至20員環；且

各雜芳基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至18員環；

其限制條件為，R^5及R^6不同時為C_{1-4}烷基；且當R^5係氫時，R^6不為異丙基或經2-Me取代之苯基。

【0073】 在一些實施例中，本發明提供一種式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、-

$C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{2e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{2g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{2h}基團取代；

各R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{2d}獨立地係$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或$-C(O)O-(C_{1-6}$烷基)；

各R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、-

$P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{3e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{3g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{3h}基團取代；

各R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{3d}獨立地係$-N(R^{3d1})(R^{3d2})$、$-OR^{3d1}$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或$-C(O)O-(C_{1-6}$烷基)；

各R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}及R^{3h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^5係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；

R^{5a}係$-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；

R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；且

R^6係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；

各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-OC(O)R^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$、$-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-S(O)R^{6b}$、$-S(O)_2R^{6b}$、$-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，且該烷基視情況經R^{6f}取代；

或R^5與一個R^{6a}連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之雜環烷基；

各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6e1}$、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$、$-N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-OR^{6e1}$、$-SR^{6e1}$、$-S(O)R^{6e1}$、$-S(O)_2R^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6h}取代；

各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；

R^{6f}係$-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；

R^{6f1}、R^{6f2}及R^{6f3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；

各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-C(O)R^{6h1}$、$-C(O)OR^{6h1}$、$-OC(O)R^{6h1}$、$-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$、$-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$、$-N(R^{6h1})(R^{6h2})$、-OH、$-SR^{6h1}$、$-S(O)R^{6h1}$、$-S(O)_2R^{6h1}$、$-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$或$-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$；

各R^{6h1}、R^{6h2}及R^{6h3}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；

R^7係氫、C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN或-OH；

各雜環烷基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S為雜原子的3至10員環；且

各雜芳基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S為雜原子的5至10員環，其限制條件為，R^5及R^6不同時為C_{1-4}烷基；且當R^5係氫時，R^6不為異丙基或經2-Me取代之苯基。

【0074】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；且R^6係C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；或R^5與R^{6a}連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之雜環烷基。

【0075】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、

(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或-CN。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫、Me、-OMe、F或Cl。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫或F。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係F。

【0076】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-$C(O)R^{2a}$、-$C(O)OR^{2a}$、-$OC(O)R^{2a}$、-$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、-

$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-6}環烷基、苯基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1個R^{2d}基團取代，且各苯基視情況經1個R^{2f}基團取代。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其

中R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或雜芳基；且雜芳基係具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。

【0077】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基或C_{2-3}烷氧基烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫或Me。

【0078】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2d}獨立地係$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}環烷基或C_{6-12}芳

基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2d}獨立地係-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-8}環烷基或苯基。

【0079】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-4}烷基或-C(O)O(C_{1-4}烷基)。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫或-C(O)O(C_{1-4}烷基)。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫或-C(O)OtBu。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2d1}及R^{2d2}係氫。

【0080】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2f}獨立地係C_{1-6}烷氧基或鹵素。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-

2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2f}獨立地係C_{1-3}烷氧基或鹵素。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{2f}獨立地係-OMe或F。

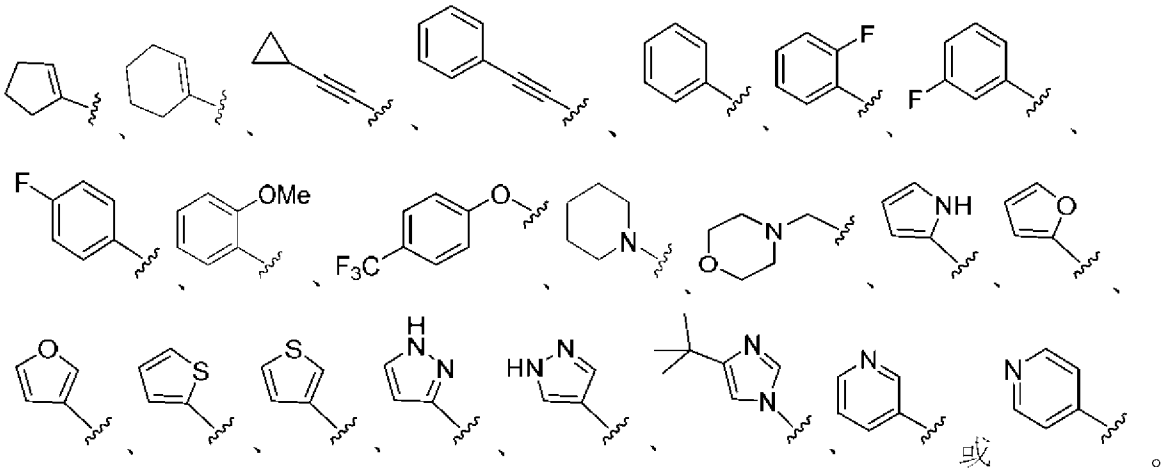
【0081】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-$C(O)R^{2a}$、-$C(O)OR^{2a}$、-$OC(O)R^{2a}$、-$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、-$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、-$OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、-$N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、-$N(R^{2a})(R^{2b})$、-OR^{2a}、-$S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、-$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至8員雜環烷基環或具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至10員雜芳基環，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代；各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}鹵烷基；各R^{2d}獨立地係-$N(R^{2d1})(R^{2d2})$、-OR^{2d1}、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基；各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；且各R^{2f}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素。

【0082】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至8員雜環烷基環或具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代；各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基；各R^{2d}獨立地係$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}環烷基或C_{6-12}芳基；各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-4}烷基或$-C(O)O-(C_{1-4}$烷基)；且各R^{2f}獨立地係C_{1-6}烷氧基或鹵素。

【0083】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-6}環烷基、苯基、具有1至2個各自獨立地為N或O之雜原子的5至6員雜環烷基環或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1個R^{2d}基團取代，且各苯基視情況經1個R^{2f}基團取代；各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-3}烷

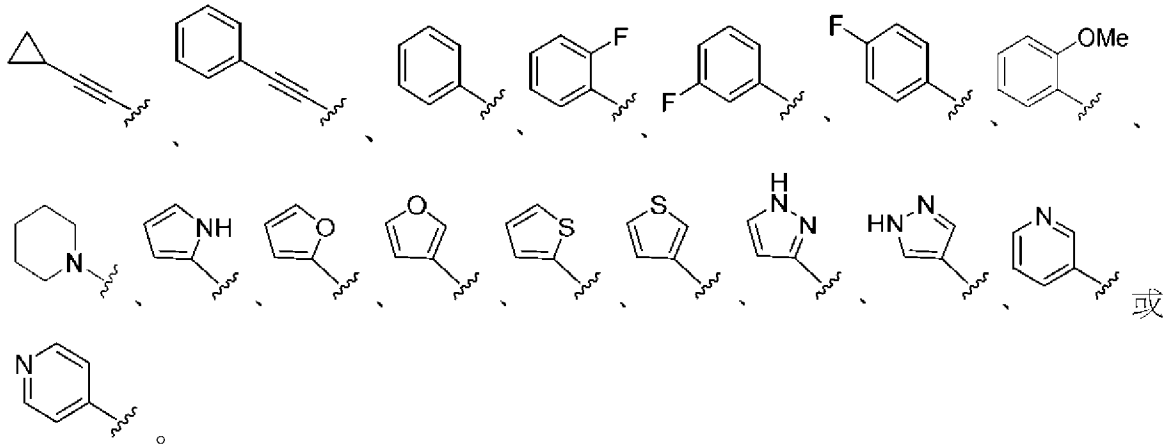
基、C_{1-3}羥基烷基或C_{2-3}烷氧基烷基；各R^{2d}獨立地係-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-8}環烷基或苯基；各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫或-C(O)O-(C_{1-4}烷基)；且各R^{2f}獨立地係C_{1-3}烷氧基或鹵素。

【0084】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、Me、Et、iPr、-CH=CH_2、-CH=CHMe、-C(Me)=CH_2、-CMe=CHMe、-CH=$C(Me)_2$、-CH=CHEt、-C≡CH、-C≡C-Me、-C≡C-Et、-C≡C-tBu、-C≡C-CH_2OH、-C≡C-$CMe_2(OH)$、-C≡C-CH_2NH_2、-C≡C-$CH_2NHC(O)OtBu$、-C≡C-$CMe_2(SO_2Me)$、-CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH(OH)CH_2CH_3$、-OMe、-OEt、-$OCH_2CH=CH_2$、-CH_2OMe、-CH_2NHMe、-CH_2NMe_2、-CH_2CH_2COOEt、F、Cl、Br、I、-CF_3、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-NHCOMe、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-$NHCH_2CH_2OH$、-$NHCH_2CH_2OMe$、-$NHSO_2Me$、-OH、-NH-N=CH-OEt、-NH_2-NH_2、SMe、SO_2Me、環丙基、



【0085】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、

(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、Me、Et、iPr、-CH=CH_2、-C(Me)=CH_2、-C≡C-Me、-C≡C-tBu、-C≡C-CH_2OH、-C≡C-CH_2NH_2、-C≡C-$CH_2NHC(O)OtBu$、-CH_2OH、-OMe、-CH_2OMe、F、Cl、Br、I、-CF_3、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-NHCOMe、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-$NHCH_2CH_2OH$、-$NHCH_2CH_2OMe$、-$NHSO_2Me$、-OH、環丙基、



。

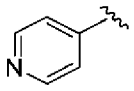
【0086】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-N(R^{3a})(R^{3b})、-OR^{3a}、-$S(O)_2$N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})$S(O)_2$(R^{3b})、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，且各芳基視情況經1至

3個R^{3f}基團取代。

【0087】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-$C(O)R^{3a}$、-$C(O)OR^{3a}$、-$OC(O)R^{3a}$、-$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、-$OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、-$N(R^{3a})(R^{3b})$、-OR^{3a}、-$S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至8員雜環烷基環或具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至10員雜芳基環，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代；各R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基；各R^{3d}獨立地係-$N(R^{3d1})(R^{3d2})$、-OR^{3d1}、C_{3-10}環烷基或C_{6-12}芳基；各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-4}烷基或-C(O)O-(C_{1-4}烷基)；且各R^{3f}獨立地係C_{1-6}烷氧基或鹵素。

【0088】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-NO_2、-$C(O)OR^{3a}$、-$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；且各R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。在一些實

施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1或2個各自為N之雜原子的5至6員雜芳基環；且各R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、Me、Et、$-CH_2OH$、-OMe、$-CH_2OMe$、F、Cl、Br、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、-COOMe、$-CONH_2$、$-NH_2$、$-NHSO_2Me$或

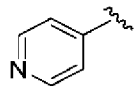


。

【0089】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；且各R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}

羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或雜芳基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1或2個各自為N之雜原子的5至6員雜芳基環；且各R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫或C_{1-3}烷基。

【0090】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、C_{1-3}烷基、鹵素、-CN或$-NO_2$。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、Me、Et、$-CH_2OH$、-OMe、$-CH_2OMe$、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、-COOMe、$-CONH_2$、$-NH_2$、$-NHSO_2Me$或



。

【0091】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷

氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代；各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基；各R^{2d}獨立地係$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}環烷基或C_{6-12}芳基；各R^{2f}獨立地係C_{1-6}烷氧基或鹵素；該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至8員環；R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代；且該雜芳基係具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。

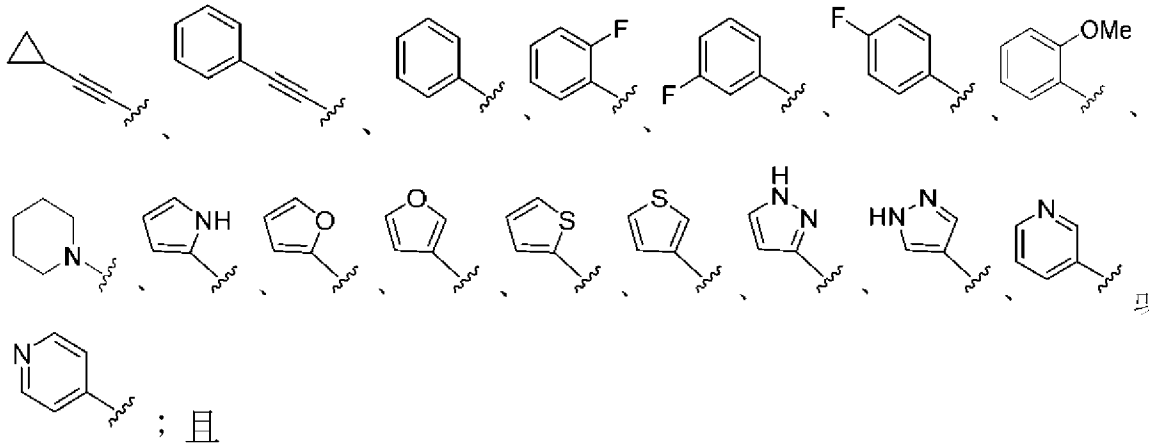
【0092】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-6}環烷基、苯基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基

或炔基獨立地視情況經1個R^{2d}基團取代，且各苯基視情況經1個R^{2f}基團取代；各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基或C_{2-3}烷氧基烷基；各R^{2d}獨立地係-$N(R^{2d1})(R^{2d2})$、-OR^{2d1}、C_{3-8}環烷基或苯基；各R^{2f}獨立地係C_{1-3}烷氧基或鹵素；R^3係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO_2、-$C(O)OR^{3a}$、-$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或雜芳基；各R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫或C_{1-3}烷基；該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N或O之雜原子的5至6員環；且該雜芳基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。

【0093】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、F或Cl。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係F。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係Cl。

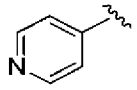
【0094】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化

合物，其中R^2係氫、Me、Et、iPr、-CH=CH_2、-C(Me)=CH_2、-C≡C-Me、-C≡C-tBu、-C≡C-CH_2OH、-C≡C-CH_2NH_2、-C≡C-$CH_2NHC(O)OtBu$、-CH_2OH、-OMe、-CH_2OMe、F、Cl、Br、I、-CF_3、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-NHCOMe、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-$NHCH_2CH_2OH$、-$NHCH_2CH_2OMe$、-$NHSO_2Me$、-OH、環丙基、



；且

R^3係氫、Me、Et、-CH_2OH、-OMe、-CH_2OMe、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-COOMe、-$CONH_2$、-NH_2、-$NHSO_2Me$或



。

【0095】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、F或Cl。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係

F。

【0096】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或-CN。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、C_{1-6}烷基或鹵素。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、C_{1-3}烷基或鹵素。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、Me、F、Cl或Br。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、F或Cl。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係F。

【0097】在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽係這樣一種化合物，其中R^1及R^2各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1及R^3各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1及R^4各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2及R^3各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2及R^4各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3及R^4各自為氫。

【0098】 在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1、R^2及R^3各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1、R^2及R^4各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1、R^3及R^4各自為氫。在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2、R^3

及R^4各自為氫。

【0099】在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫；R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；R^{2a}及R^{2b}各自獨立地係氫或C_{1-3}烷基；R^3係氫、C_{1-3}烷基、鹵素、-CN或$-NO_2$；R^4係氫或鹵素；且R^7係氫或C_{1-3}烷基。

【0100】在一些實施例中，式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫；R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；R^{2a}及R^{2b}各自獨立地係氫或C_{1-3}烷基；R^3係氫、C_{1-3}烷基、鹵素、-CN或$-NO_2$；R^4係氫；且R^7係氫。

【0101】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫；R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1

至3個R^{2d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代；各R^{2a}及R^{2b}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基；各R^{2d}獨立地係-$N(R^{2d1})(R^{2d2})$、-OR^{2d1}、C_{3-10}環烷基或C_{6-12}芳基；各R^{2f}獨立地係C_{1-6}烷氧基或鹵素；該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至8員環；R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-$C(O)R^{3a}$、-$C(O)OR^{3a}$、-$OC(O)R^{3a}$、-$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、-$OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、-$N(R^{3a})(R^{3b})$、-OR^{3a}、-$S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、-$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，且各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代；且該雜芳基係具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環；且R^4係氫。

【0102】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫或F；R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、-NO_2、-$C(O)R^{2a}$、-$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、-$N(R^{2a})(R^{2b})$、-OR^{2a}或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；R^{2a}及R^{2b}各自獨立地係氫或C_{1-6}烷基；R^3係氫、C_{1-6}烷基、鹵素、-CN或-NO_2；且R^4係氫、F或Cl。

【0103】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其

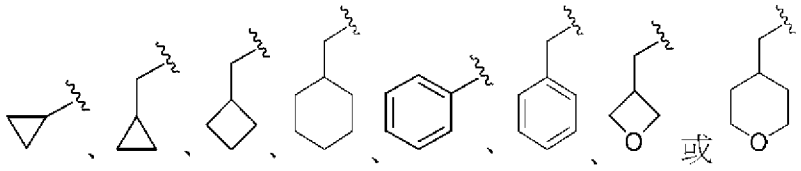
醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫；R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；R^{2a}及R^{2b}各自獨立地係氫或C_{1-6}烷基；R^3係氫、C_{1-6}烷基、鹵素、-CN或$-NO_2$；且R^4係氫。

【0104】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫；R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環；R^{2a}及R^{2b}各自獨立地係氫或C_{1-3}烷基；R^3係氫、C_{1-3}烷基、鹵素、-CN或$-NO_2$；且R^4係氫。

【0105】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫；R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或雜芳基；R^{2a}及R^{2b}各自獨立地係氫或C_{1-3}烷基；R^3係氫；R^4係氫；且該雜芳基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。

【0106】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係

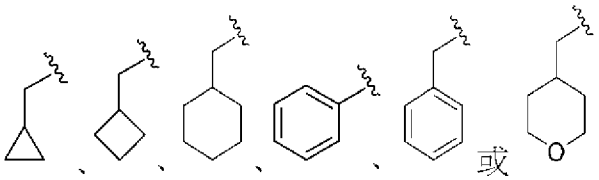
C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；$R^{5a1}$、$R^{5a2}$及$R^{5a3}$各自獨立地係$C_{1-4}$烷基；且該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至8員環；且該雜芳基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；$R^{5a1}$、$R^{5a2}$及$R^{5a3}$各自獨立地係$C_{1-4}$烷基，其中$R^{5a1}$與$R^{5a2}$不同；且該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N或O之雜原子的5至6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}環烷基、苯基、C_{1-3}烷基-苯基或C_{1-3}烷基-(雜環烷基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；$R^{5a1}$、$R^{5a2}$及$R^{5a3}$各自獨立地係Me或tBu，其中$R^{5a1}$與$R^{5a2}$不同；且該雜環烷基係具有1個雜原子N或O之6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係Me、Et、nPr、nBu、-CH_2CMe_3、-$CH_2C{\equiv}CMe$、-$CH_2CH_2C{\equiv}CH$、-CH_2CH_2OMe、-$CH_2CH_2OSi(Me)_2(tBu)$、CF_3、-CH_2CF_2H、-CH_2CF_3、



【0107】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；$R^{5a1}$、$R^{5a2}$及$R^{5a3}$各自獨立地係$C_{1-4}$烷基；該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至8員環；且該雜芳基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；$R^{5a1}$、$R^{5a2}$及$R^{5a3}$各自獨立地係$C_{1-4}$烷基，其中$R^{5a1}$與$R^{5a2}$不同；且該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N或O之雜原子的5至6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}環烷基、苯基、C_{1-3}烷基-苯基或C_{1-3}烷基-(雜環烷基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；R^{5a}係-$OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；$R^{5a1}$、$R^{5a2}$及$R^{5a3}$各自獨立地係Me或tBu，其中$R^{5a1}$與$R^{5a2}$不同；且該雜環烷基係具有1個雜原子N或O之6員環。

【0108】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)

或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係Me、Et、nPr、nBu、$-CH_2CMe_3$、$-CH_2C{\equiv}CMe$、$-CH_2CH_2C{\equiv}CH$、$-CH_2CH_2OMe$、$-CH_2CH_2OSi(Me)_2(tBu)$、



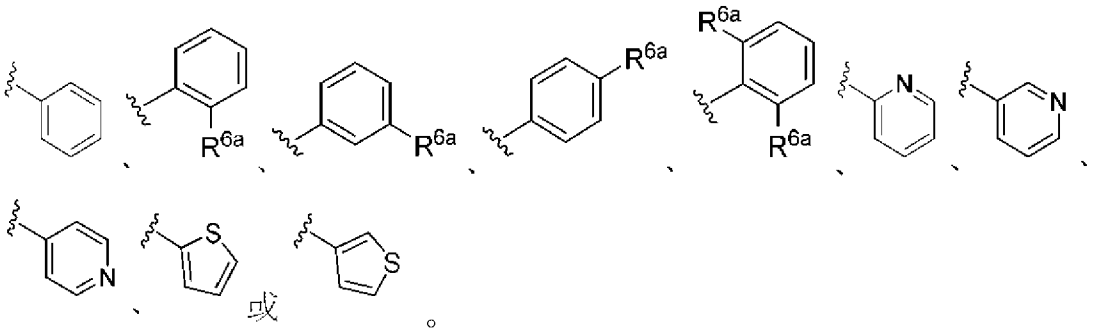
或。

【0109】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-4}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)或(Ib)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^{5a1}及R^{5a2}各自為Me或tBu。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^{5a1}與R^{5a2}不同。

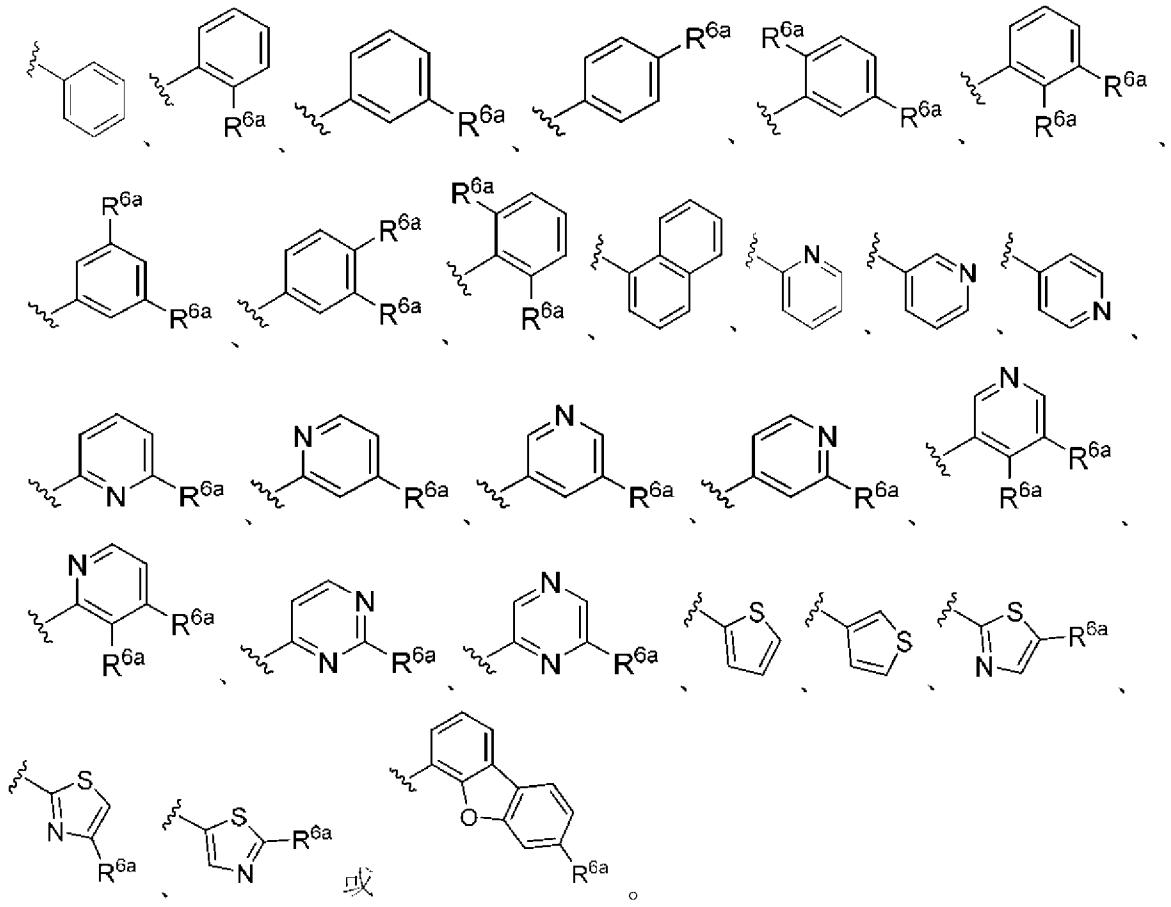
【0110】在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係苯基、萘基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡咔基、嘧啶基或二苯并呋喃基，其各自視情況經1或2個R^{6a}取代。

【0111】在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係苯基或具有1至3個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環，其各自視情況經1或2個R^{6a}取代。在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係苯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基，其各自視情況經1或2個R^{6a}取代。在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係苯基、噻吩基或吡啶基，其視情況經1或2個

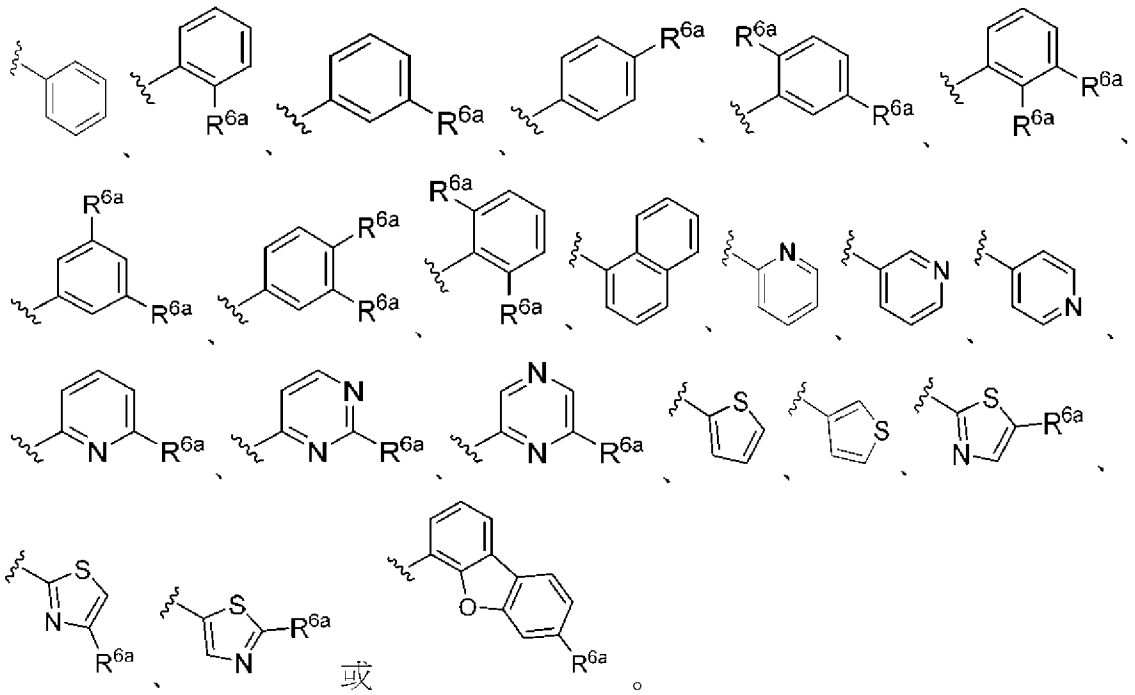
R^{6a}取代。在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係



【0112】在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係



【0113】在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係



【0114】在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^7係氫、Me、Et、OMe、-CH_2OH、-CH_2OMe、-CH_2NMe_2、Cl、CHF_2、OH、NH_2、SMe或



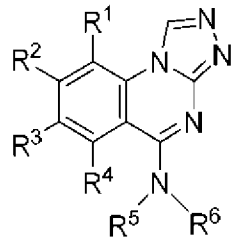
在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^7係氫、Me、-CH_2OMe、CHF_2或NH_2。

【0115】在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^7係氫、Me、Et、OMe、-CH_2NMe_2、Cl、OH、NH_2、SMe或

 。

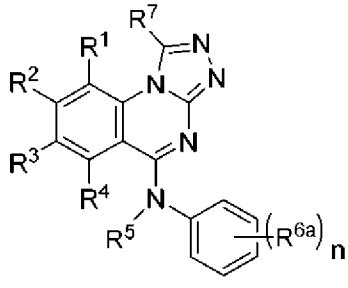
在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^7係氫或Me。在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)或(IIc-2)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^7係氫。在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^7係Me。

【0116】 在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(I-1)之結構的化合物：


(I-1)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

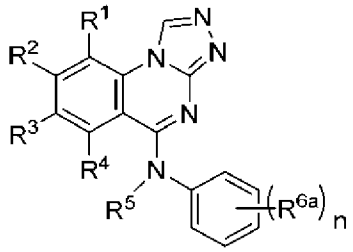
【0117】 在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(IIa)之結構的化合物：


(IIa)，

其中n係0、1、2或3。在一些實施例中，式(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係0。在一些實施例中，式(IIa)之

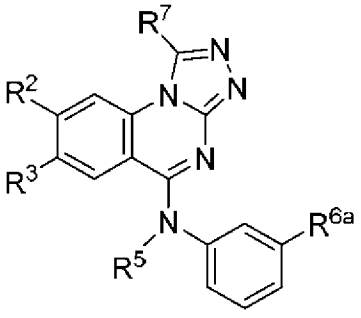
化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係1。在一些實施例中，式(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係2。在一些實施例中，式(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係3。

【0118】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(Ia)之結構的化合物：


(Ia)，

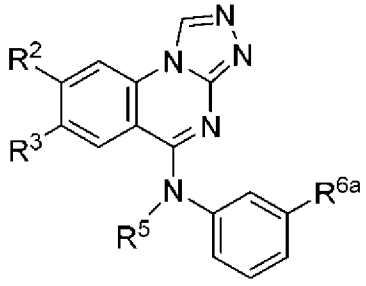
其中n係0、1、2或3。在一些實施例中，式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係0。在一些實施例中，式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係1。在一些實施例中，式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係2。在一些實施例中，式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係3。

【0119】 在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(IIa-1)之結構的化合物：


(IIa-1)。

【0120】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)或(Ia)之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽係具有式(Ia-1)之結構的化合物：



(Ia-1)。

【0121】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)或(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係氫原子、視情況經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基及乙基)、視情況經取代之C_2-C_6烯基、視情況經取代之C_2-C_6炔基(例如1-丙炔基；鹵素原子、羥基及甲氧基等係作為該等烷基、烯基及炔基之取代基的實例)、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基(鹵素原子係作為取代基之實例)、C_3-C_6環烷基(例如環丙基及環己基)、羥基、鹵素原子、硝基、氰基、胺基、乙醯基胺基、甲氧基羰基、羧基、胺甲醯基、甲醯基、5員或6員飽和環狀胺基(實例有N-味啉基、吡咯啶基、哌啶基)、5員或6員雜芳基(實例有呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、甲基吡唑基、吡啶基、嘧啶基等)、苯基、經取代苯基(取代基之實例包括C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、鹵素原子、甲氧基、三氟甲基、乙醯基胺基等)及類似基團。

【0122】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-$C(O)R^{6b}$、-$C(O)OR^{6b}$、-$C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、-$N(R^{6b})(R^{6c})$、-OR^{6b}、C_{3-10}環

烷基、C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，且該烷基視情況經R^{6f}取代。

【0123】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-$C(O)R^{6b}$、-$C(O)OR^{6b}$、-$C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、-$N(R^{6b})(R^{6c})$、-OR^{6b}、C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，且該烷基視情況經R^{6f}取代；各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-$C(O)OR^{6e1}$、-$OC(O)R^{6e1}$、-$C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、-$N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、-OR^{6e1}、-$S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、-$N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$；各$R^{6e1}$及$R^{6e2}$獨立地係氫或$C_{1-6}$烷基；$R^{6f}$係-$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；且$R^{6f1}$、$R^{6f2}$及$R^{6f3}$各自獨立地係$C_{1-6}$烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-$C(O)R^{6b}$、-$C(O)OR^{6b}$、-$C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、-$N(R^{6b})(R^{6c})$、-OR^{6b}、C_{3-8}環烷基、苯基、具有1至2個各自獨立地為N或O之雜原子的5至6員雜環烷基環或具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員雜芳基環，其

中該環烷基、苯基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至2個R^{6e}取代，且該烷基視情況經R^{6f}取代；各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫或C_{1-3}烷基；各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OR^{6e1}$；各R^{6e1}及R^{6e2}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；R^{6f}係$-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；且$R^{6f1}$、$R^{6f2}$及$R^{6f3}$各自獨立地係Me或tBu。

【0124】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基或C_{3-10}環烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}及R^{6c}獨立地係氫或Me。

【0125】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基或C_{3-10}環烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫或Me。

【0126】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化

合物，其中各R^{6e}獨立地係氫原子、C_1-C_6烷基(實例有甲基、乙基及三級丁基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基(例如甲氧基)、C_3-C_6環烷基、羥基、鹵素原子、硝基氰基、胺甲醯基、甲醯基、乙醯基胺基及類似基團。

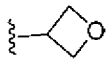
【0127】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OR^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$；且各$R^{6e1}$及$R^{6e2}$獨立地係氫或$C_{1-6}$烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OR^{6e1}$；且各R^{6e1}及R^{6e2}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$或$-OR^{6e1}$；且各R^{6e1}及R^{6e2}獨立地係氫或C_{1-3}烷基。

【0128】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、

(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6n}係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、-C(O)OR^{6n1}、-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、=O或-OH；其中各R^{6n1}及R^{6n2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羥基烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6n}係C_{1-6}烷基、-C(O)OR^{6n1}或-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、=O或-OH；其中各R^{6n1}及R^{6n2}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6n}獨立地係Me或CO_2tBu。

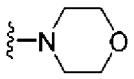
【0129】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(O)$_2R^{6h1}$、-S(O)$_2$N(R^{6h1})(R^{6h2})、-

$N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、雜環烷基或$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)；其中各$R^{6h1}$及$R^{6h2}$獨立地係氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$羥基烷基、$C_{1-6}$胺基烷基、$C_{2-6}$烷氧基烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{3-10}$環烷基或$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)R^{6h1}$、$-C(O)OR^{6h1}$、$-N(R^{6h1})(R^{6h2})$、=O或雜環烷基；其中各R^{6h1}及R^{6h2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羥基烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6h}獨立地係Me、$-CH_2OH$、$-CH_2NHMe$、OMe、NH_2、CF_3、CN、-(CO)Me、-(CO)tBu、-(CO)-CH_2OH、CO_2Me、CO_2tBu、=O或


。

【0130】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6m}獨立地係鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{6m1}$、$-C(O)OR^{6m1}$、$-OC(O)R^{6m1}$、$-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$、$-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$、$-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})(R^{6m2})$、=O、-OH、$-SR^{6m1}$、$-S(O)R^{6m1}$、$-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$、$-S(O)_2R^{6m1}$或$-S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$；其中各$R^{6m1}$及$R^{6m2}$獨立地係氫、$C_{1-6}$烷

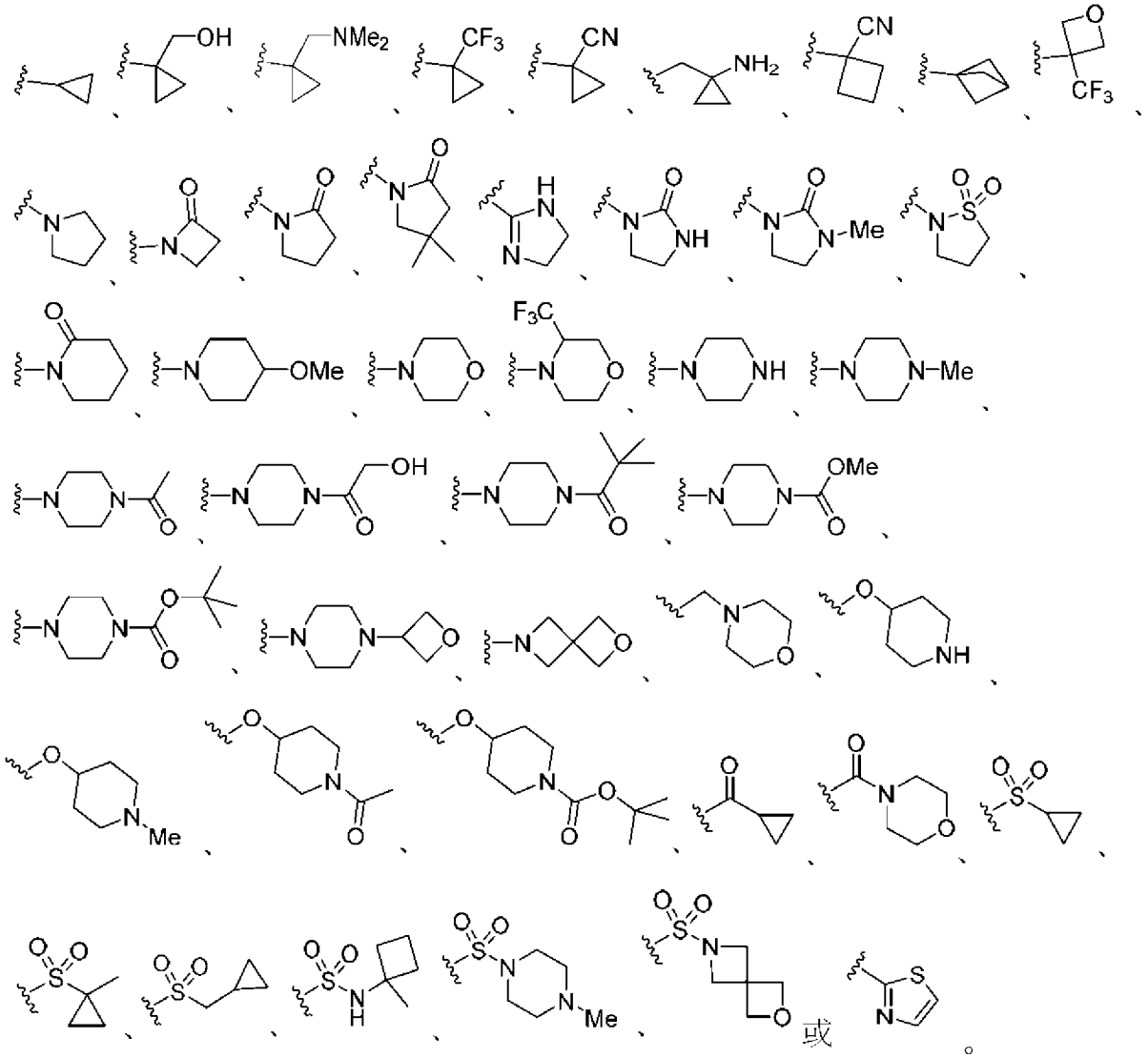
基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基或雜環烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6m}獨立地係C_{1-6}鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{6m1}$、$-C(O)OR^{6m1}$、$-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})(R^{6m2})$、=O、-OH或$-S(O)_2R^{6m1}$；其中各R^{6m1}及R^{6m2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或雜環烷基。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6m}獨立地係OH、CF_3、CN、CO_2H、$CONH_2$、NMe_2、SO_2Me或



。

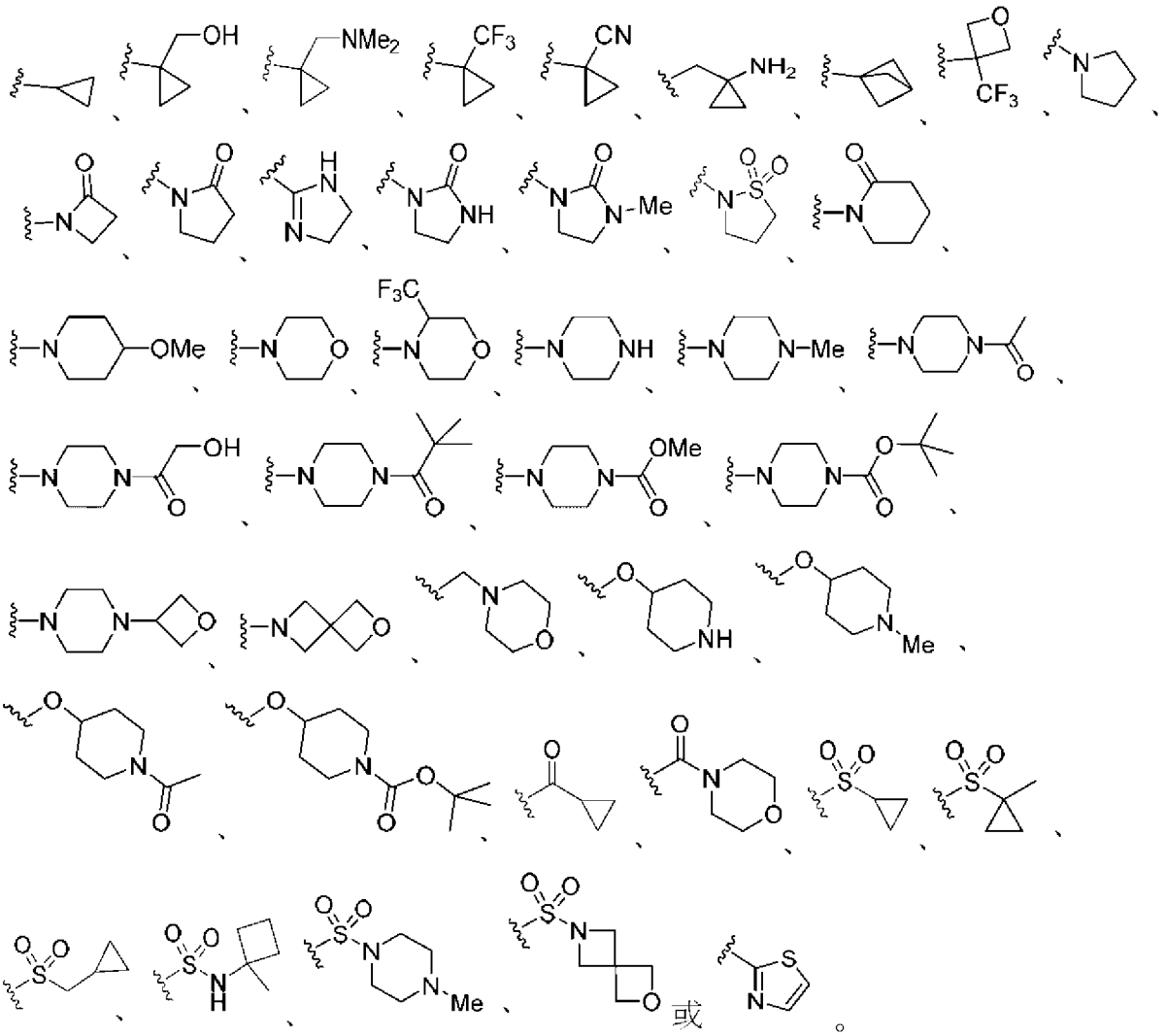
【0131】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e}獨立地係Me、Et、iPr、tBu、$-CH_2OH$、$-C(OH)Me_2$、-OMe、-OEt、$-OCH_2CH_2CH_3$、$-CH_2OMe$、$-OCH_2CH_2NMe_2$、F、Cl、Br、CHF_2、$-CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-C(CH_3)_2CF_3$、OCF_3、$-OCH_2CF_3$、$-OCH(CH_3)CF_3$、CN、-C(O)Me、-C(O)tBu、CO_2H、CO_2Me、CO_2tBu、$C(O)NH_2$、=O、OH、NH_2、NMe_2、$-NMeCH_2CH_2OMe$、-NHC(O)Me、-NHC(O)tBu、$-NHCO_2tBu$、SO_2Me、SO_2Et、$SO_2(iPr)$、$SO_2(iBu)$、SO_2CF_3、$-CH_2SO_2Me$、SO(N=H)Me、SO_2NH_2、SO_2NHMe、SO_2NMe_2、$-SO_2NHCH_2CH_2OH$、$-NHSO_2Me$、

SF_5、-$POMe_2$、



【0132】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e}係Me、Et、iPr、tBu、-CH_2OH、-$C(OH)Me_2$、-OMe、-OEt、-$OCH_2CH_2CH_3$、-CH_2OMe、-$OCH_2CH_2NMe_2$、F、Cl、Br、CHF_2、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$C(CH_3)_2CF_3$、OCF_3、-OCH_2CF_3、-$OCH(CH_3)CF_3$、CN、-C(O)Me、-C(O)tBu、CO_2H、CO_2Me、CO_2tBu、$C(O)NH_2$、=O、OH、NH_2、NMe_2、-

$NMeCH_2CH_2OMe$、-NHC(O)Me、-NHC(O)tBu、$-NHCO_2tBu$、SO_2Me、SO_2Et、$SO_2(iPr)$、$SO_2(iBu)$、SO_2CF_3、$-CH_2SO_2Me$、SO(N=H)Me、SO_2NH_2、SO_2NHMe、SO_2NMe_2、$-SO_2NHCH_2CH_2OH$、$-NHSO_2Me$、SF_5、$-POMe_2$、



在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e}獨立地係Me、Et、tBu、-OMe、F、Cl、$-CF_3$、-NHC(O)Me或-OH。

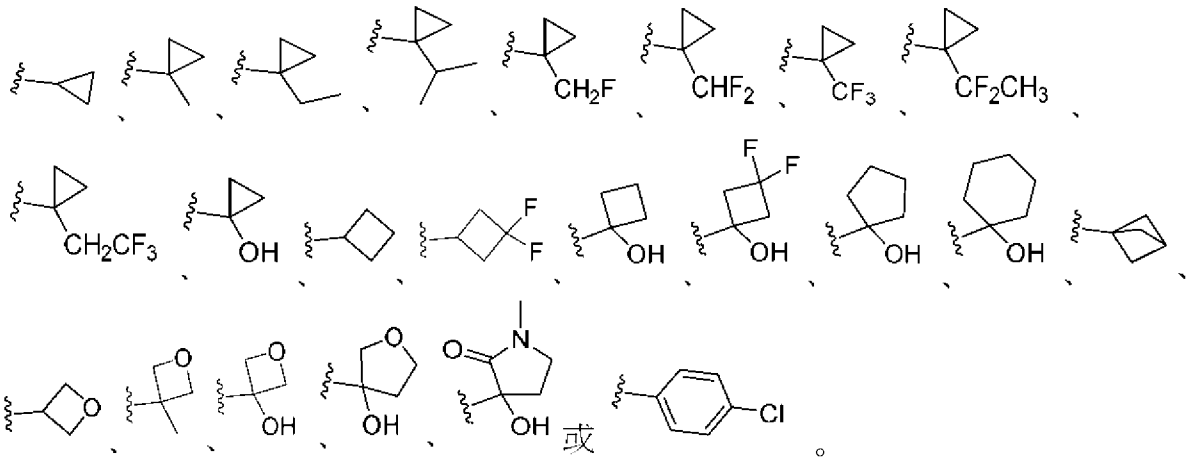
【0133】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、

(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6n}取代。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6n}取代。

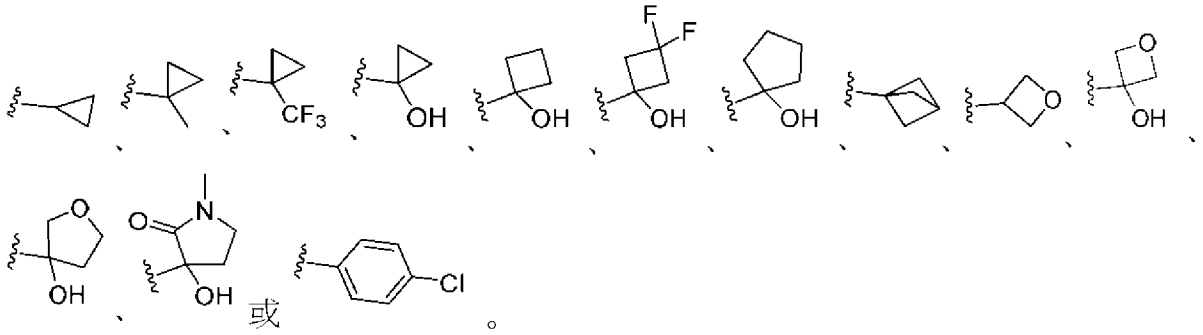
【0134】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6j}獨立地係鹵素、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)R^{6j1}$、$-C(O)OR^{6j1}$、$-OC(O)R^{6j1}$、$-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、$-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$、$-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、$-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$、$-N(R^{6j1})(R^{6j2})$、=O、$-OR^{6j1}$、$-S(O)_2R^{6j1}$、$-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6p}取代；其中各R^{6j1}、R^{6j2}及R^{6j3}獨立地係氫或C_{1-6}烷基。

【0135】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化

合物，其中各R^{6j}獨立地係OH、OMe、CH_2OMe、F、CHF_2、CF_3、CN、NH_2、$NH(CO)CF_3$、NH(CO)OtBu、SO_2Me、$Si(iPr)_3$、



【0136】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6j}獨立地係OH、OMe、F、CHF_2、CF_3、NH_2、NH(CO)OtBu、SO_2Me、$Si(iPr)_3$、



【0137】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6p}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-$C(O)R^{6p1}$、-$C(O)OR^{6p1}$、-$OC(O)R^{6p1}$、-$C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-

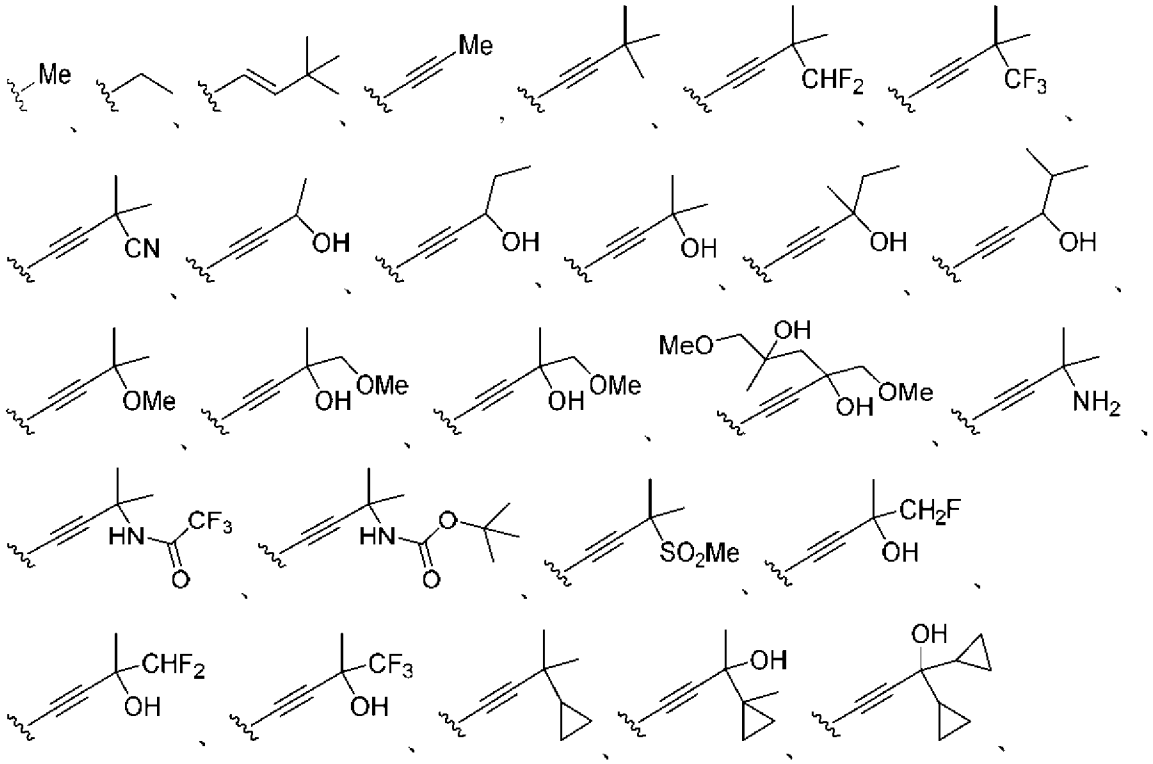
$N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$、$-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、$-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$、$-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$、$-N(R^{6p1})(R^{6p2})$、=O、-OH、$-SR^{6p1}$、$-S(O)R^{6p1}$、$-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$、$-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$、$-S(O)_2R^{6p1}$、$-S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$或$-N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$；其中各$R^{6p1}$、$R^{6p2}$及$R^{6p3}$獨立地係氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$羥基烷基、$C_{1-6}$胺基烷基、$C_{2-6}$烷氧基烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-10}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6p}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{6p1}$、$-C(O)OR^{6p1}$、$-OC(O)R^{6p1}$、$-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、$-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$、$-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、$-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$、$-N(R^{6p1})(R^{6p2})$、=O、-OH、$-SR^{6p1}$、$-S(O)R^{6p1}$、$-S(O)_2R^{6p1}$、$-S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$或$-N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$；其中各$R^{6p1}$及$R^{6p2}$獨立地係氫或$C_{1-6}$烷基。

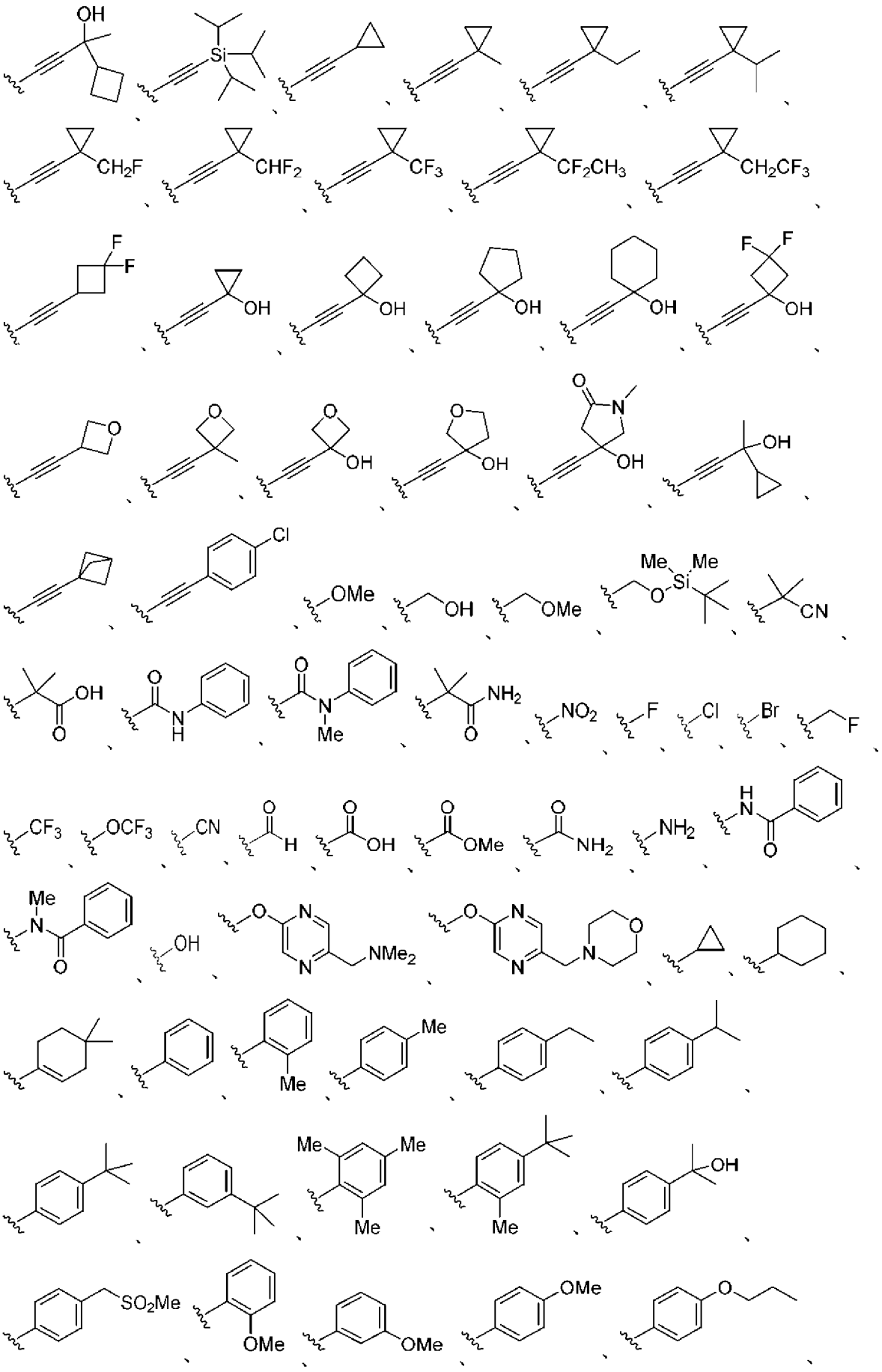
【0138】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6p}獨立地係Me、Et、iPr、F、Cl、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、=O或OH。

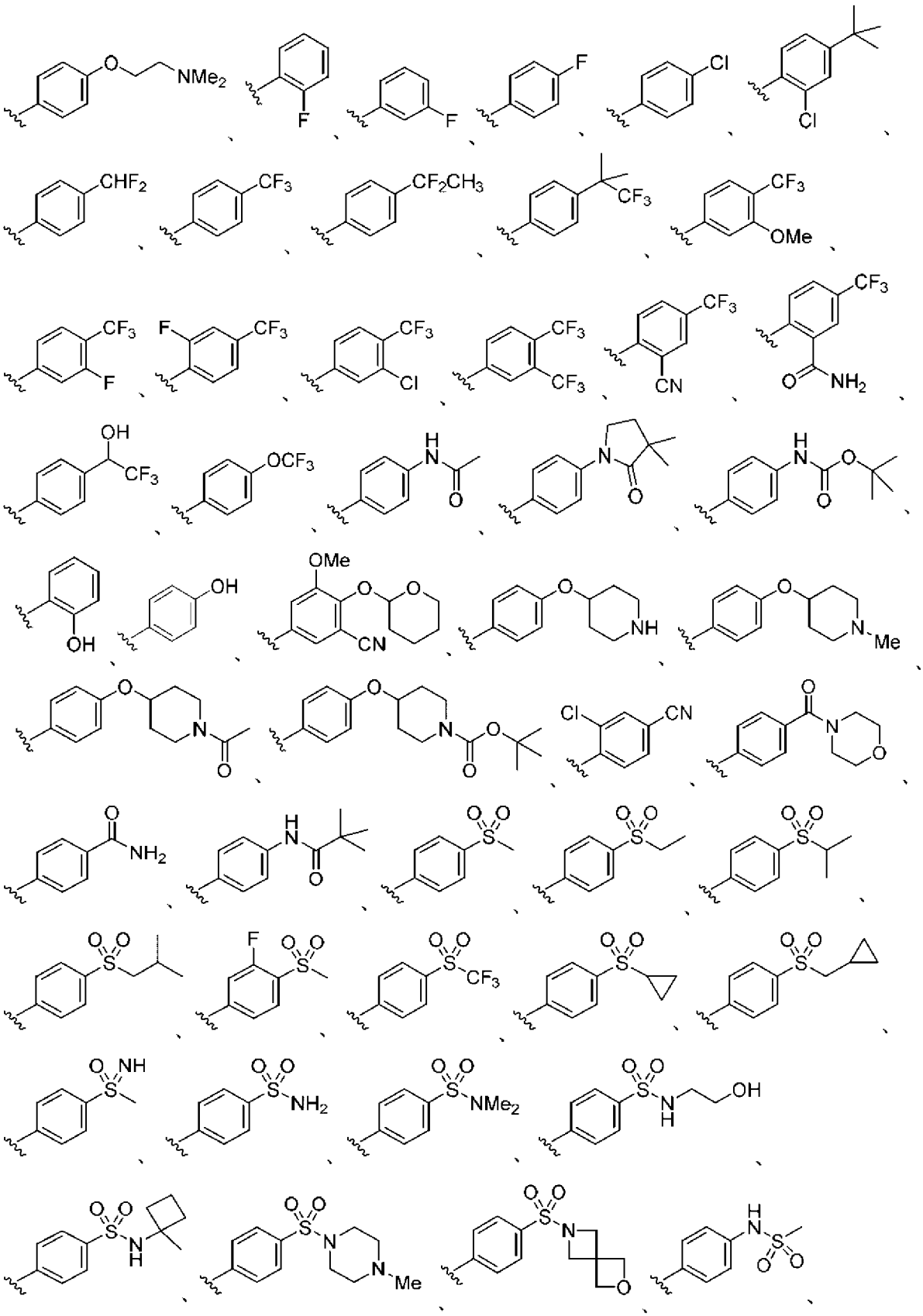
【0139】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、

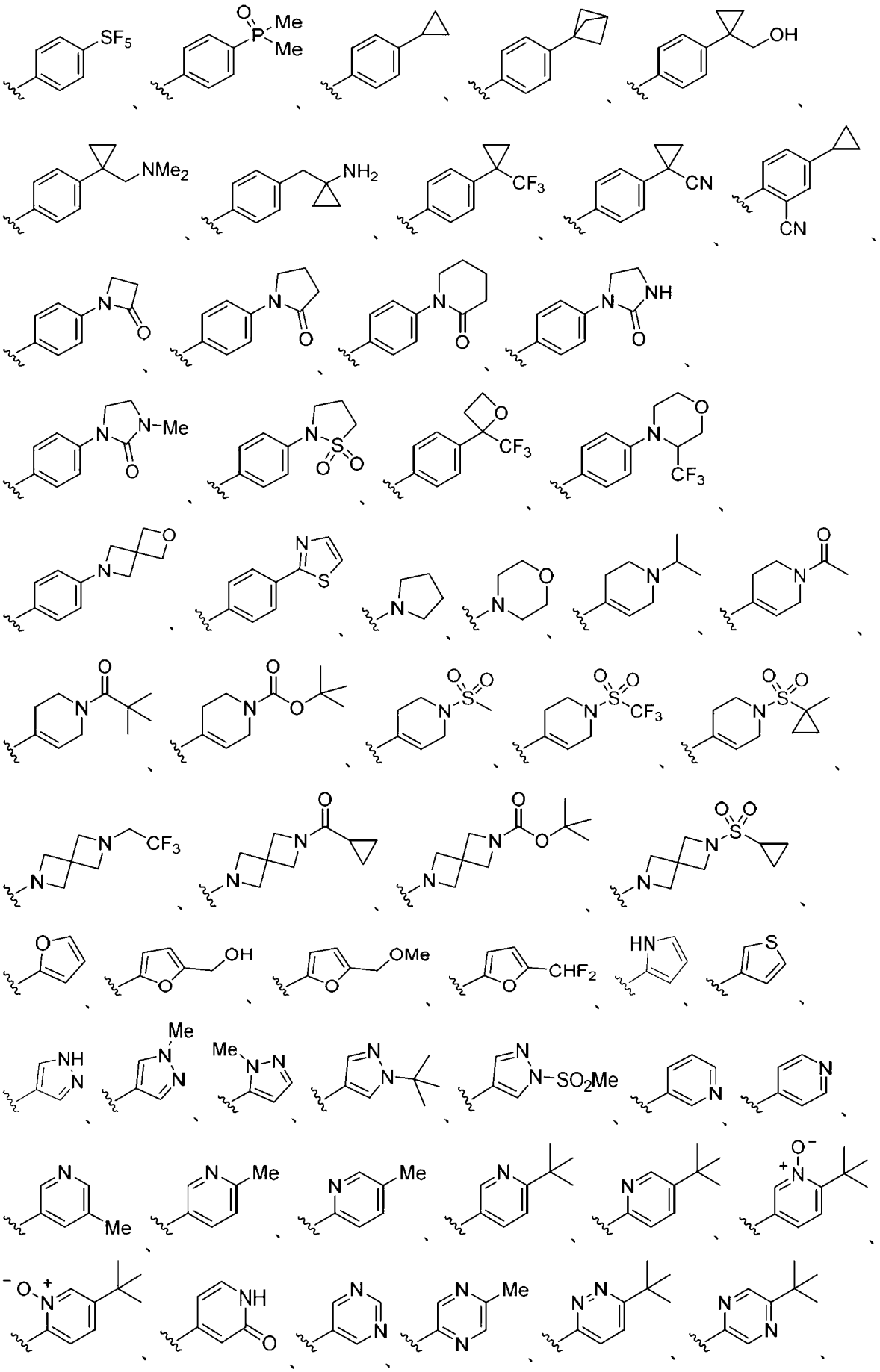
(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6p}獨立地係Me、Cl、CF_3、=O或OH。

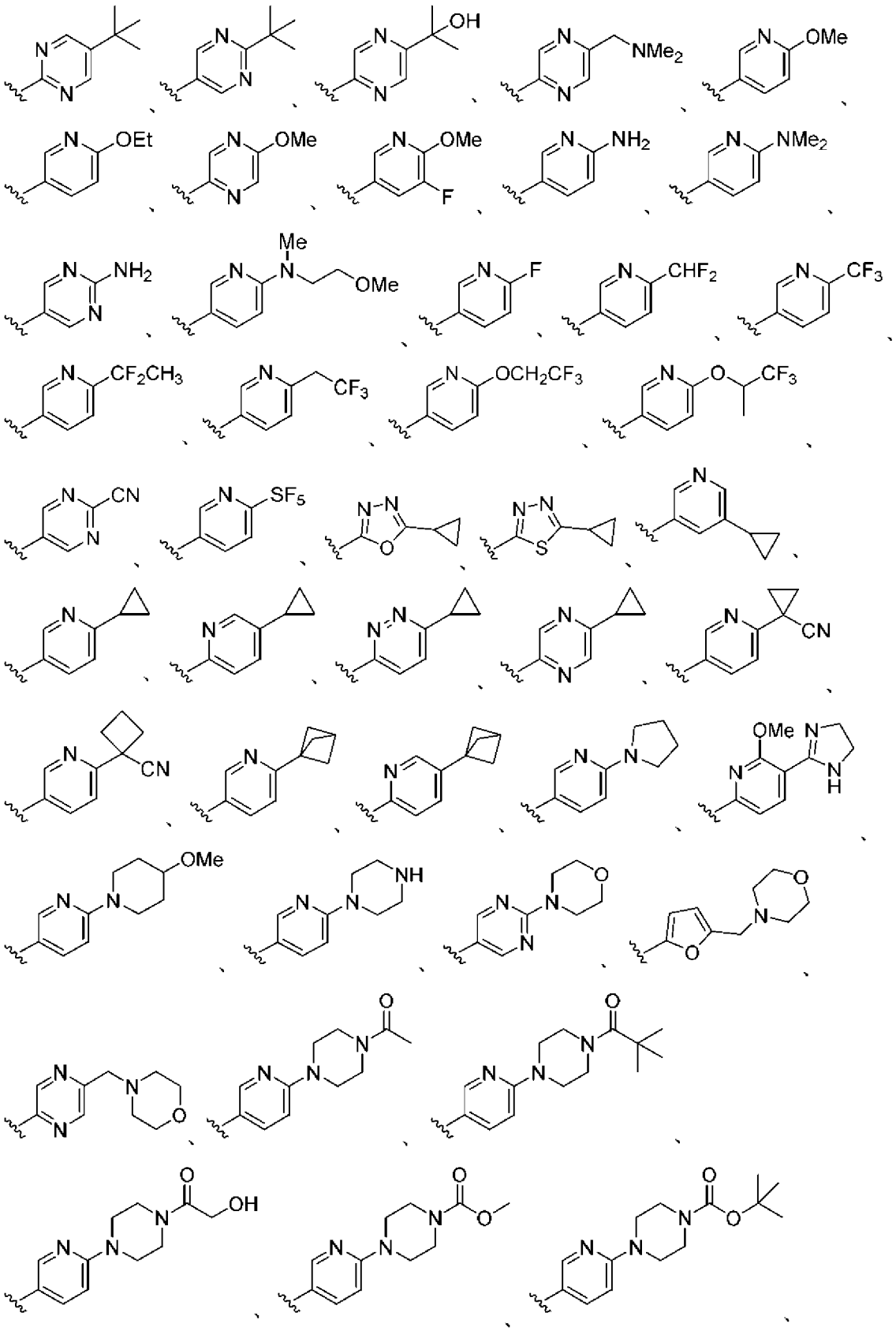
【0140】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係

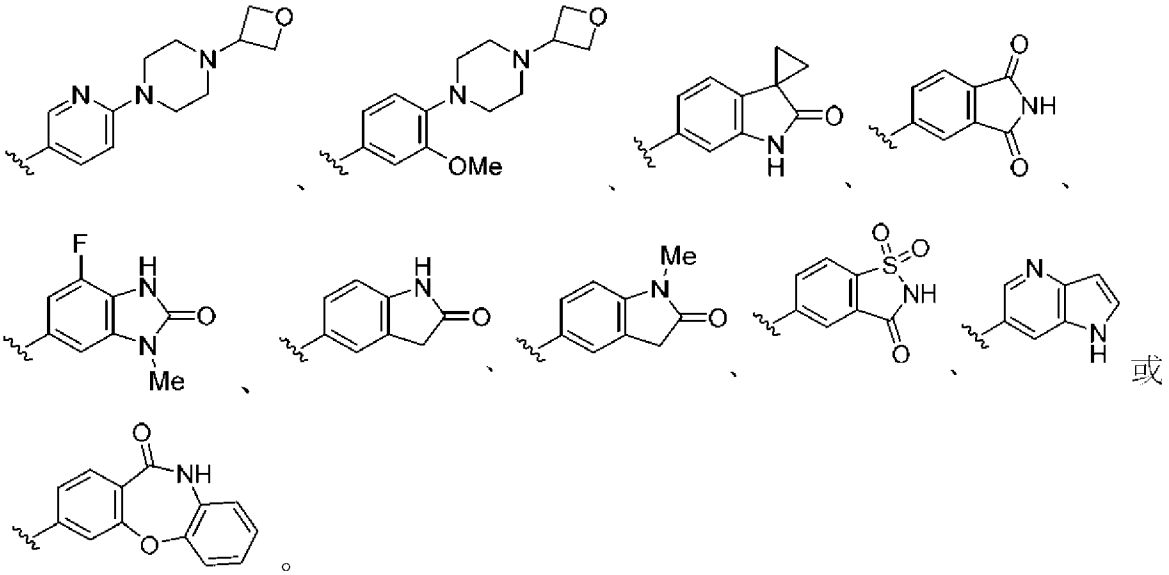




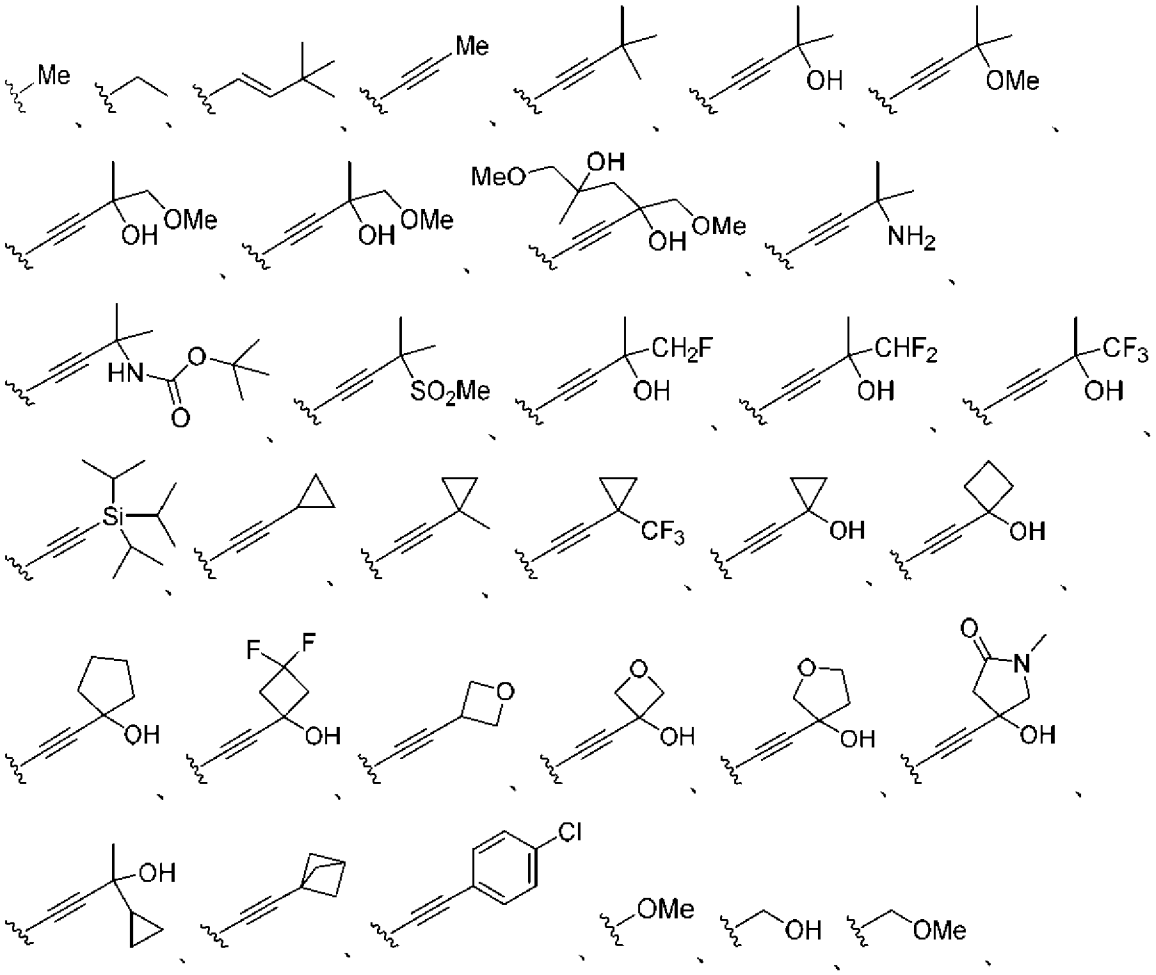


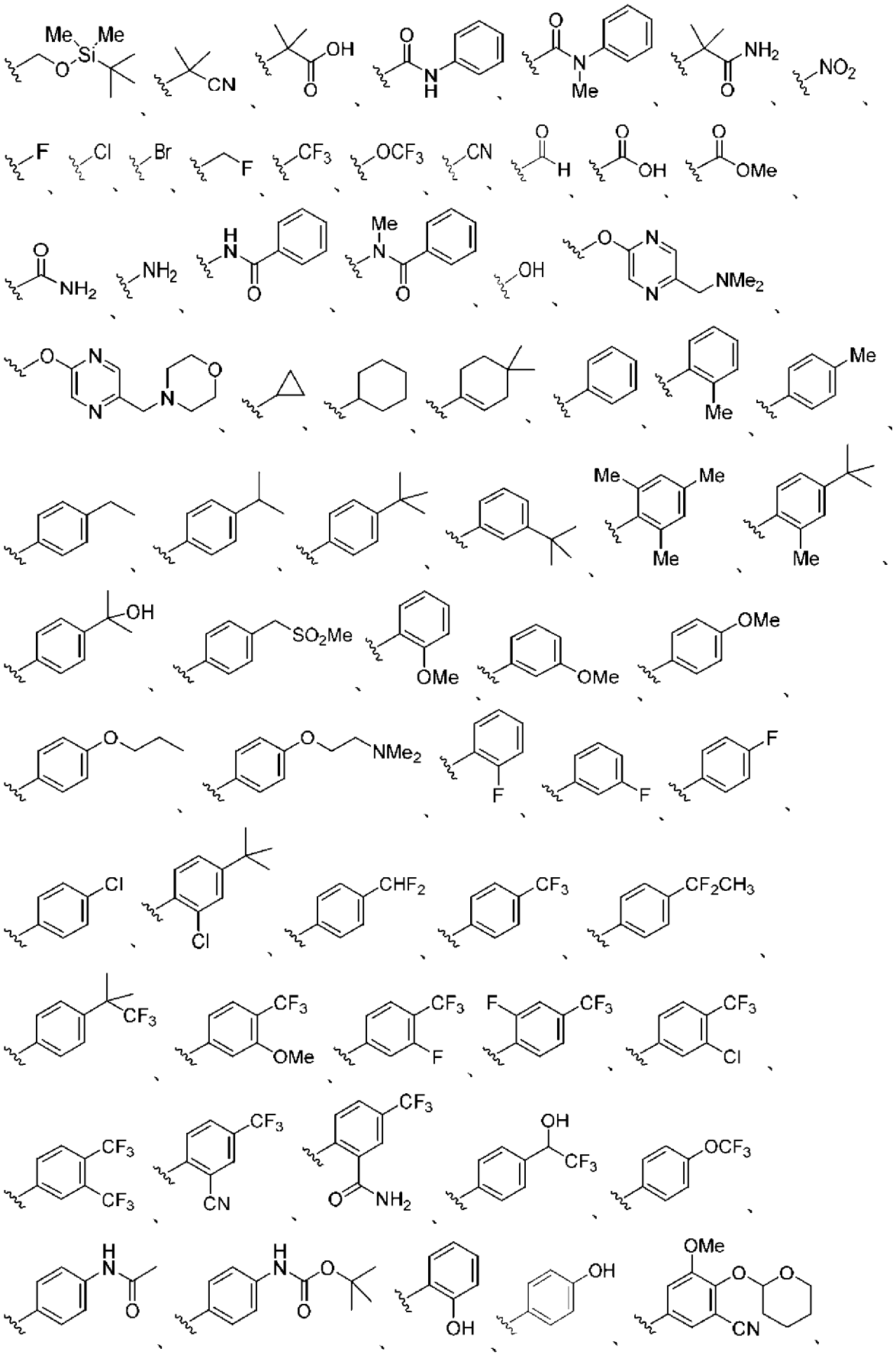


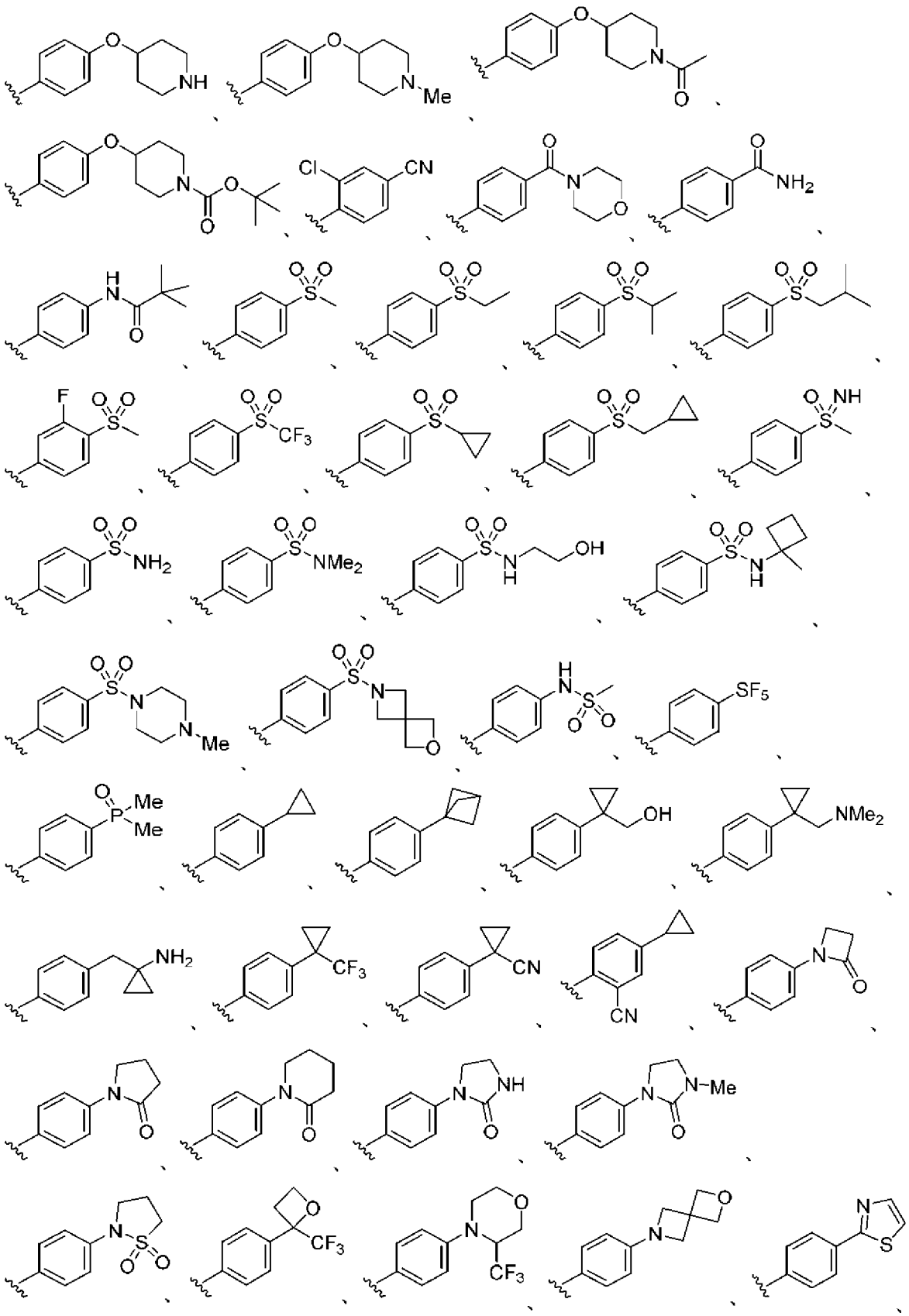


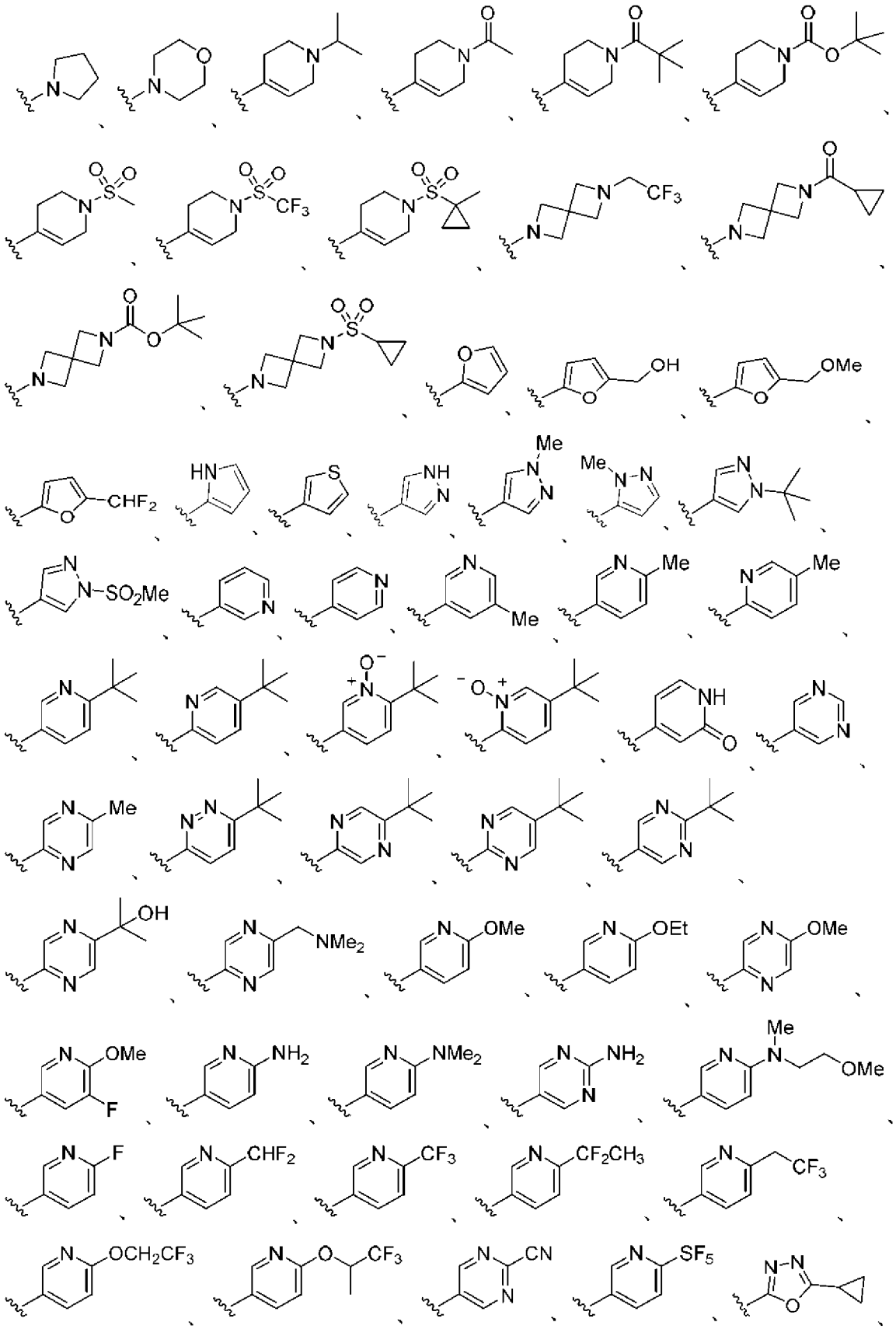


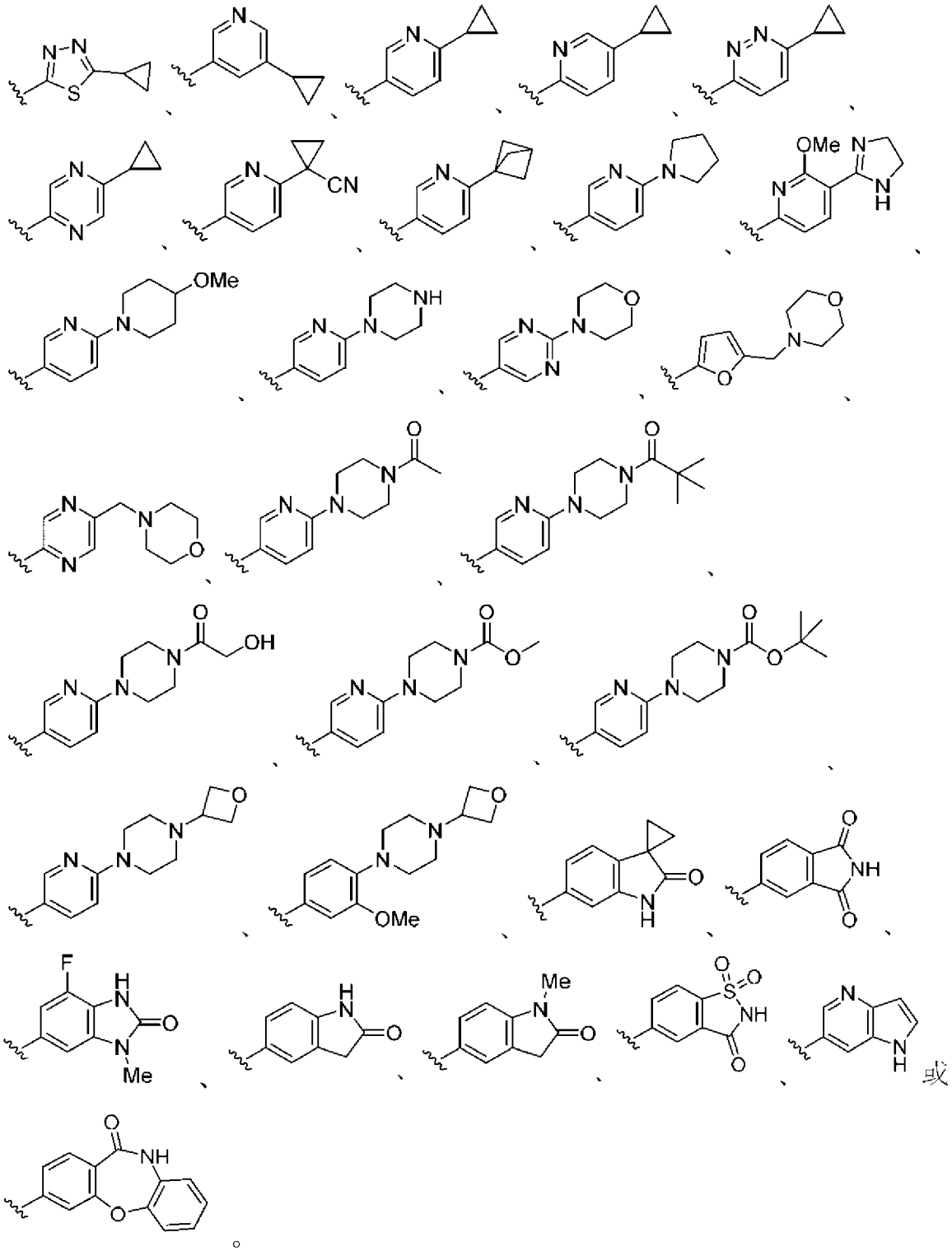
【0141】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係


Me
Me
OH
OMe
OMe
OH
OMe
OH
MeO
OH
OMe
OH
NH2
HN
O
O
SO2Me
CH2F
OH
CHF2
OH
CF3
OH
Si
CF3
OH
OH
F
F
OH
O
OH
O
OH
O
N
OH
OH
Cl
OMe
OH
OMe



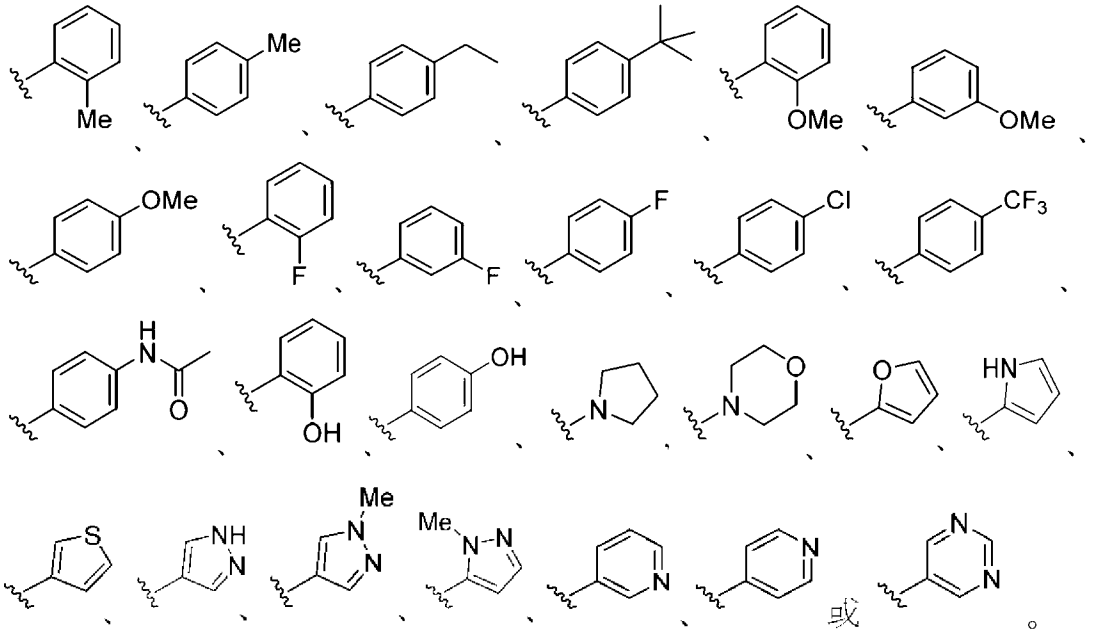






【0142】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係Me、Et、-C≡CMe、-OMe、$-CH_2OH$、-

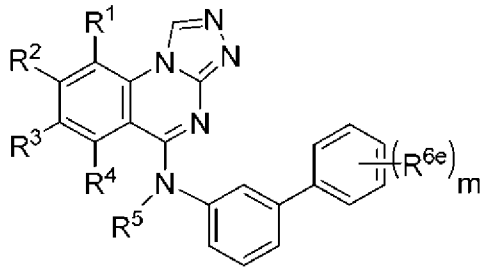
CH_2OMe、$-CH_2OSi(Me)_2(tBu)$、F、Cl、Br、I、$-CH_2F$、$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、-C(O)H、-COOH、-COOMe、$-CONH_2$、$-NH_2$、-OH、環丙基、環己基、苯基、



【0143】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-8}環烷基、苯基、C_{1-6}烷基-苯基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；R^6係視情況經1或2個R^{6a}取代之苯基；各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$或苯基，其中該苯基視情況經1或2個R^{6e}取代；R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係氫或C_{1-6}烷基；各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$或$-OR^{6e1}$；各R^{6e1}及R^{6e2}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；且該雜環烷基係具有1個雜原子N或O之5員或6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5係

C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}環烷基、苯基、C_{1-3}烷基-苯基或C_{1-3}烷基-(雜環烷基)；R^6係視情況經R^{6a}取代之苯基；R^{6a}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}羥基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OH或苯基，其中該苯基視情況經R^{6e}取代；R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係氫或C_{1-3}烷基；R^{6e}係C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}或-OR^{6e1}；R^{6e1}及R^{6e2}獨立地係氫或C_{1-3}烷基；且該雜環烷基係具有1個雜原子N或O之6員環。

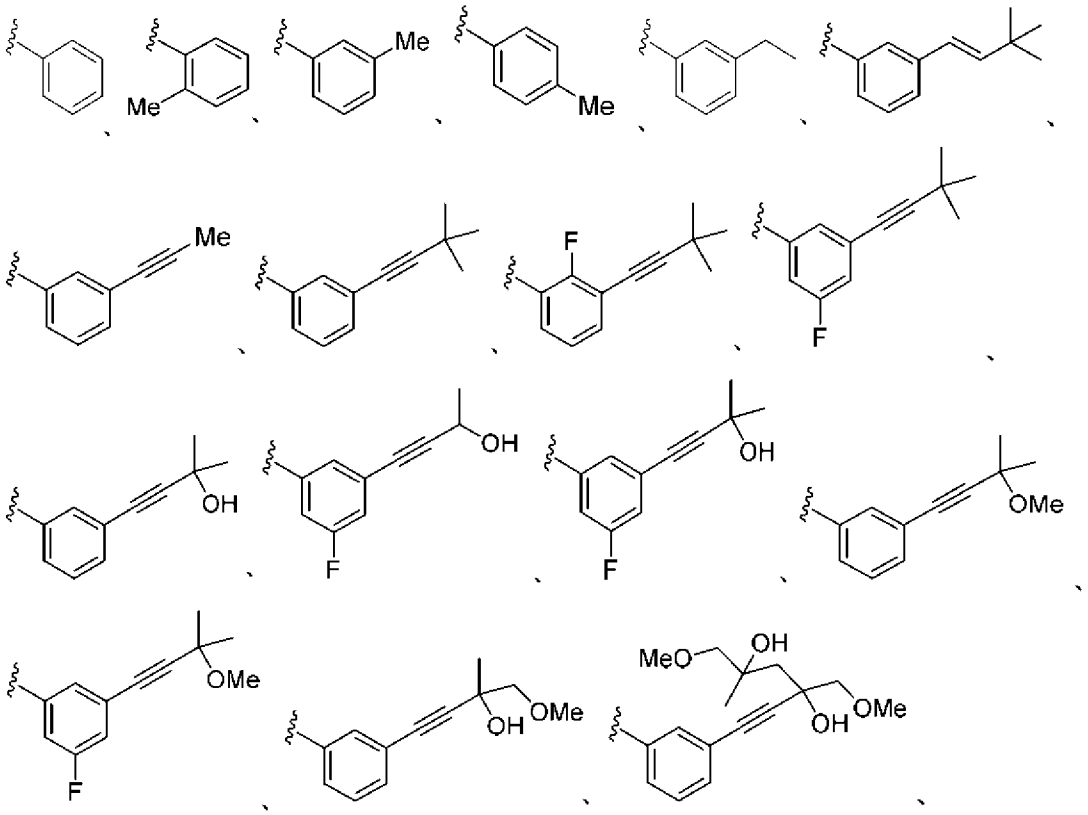
【0144】 在一些實施例中，式(I)、(I-1)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(Ib)之結構的化合物：

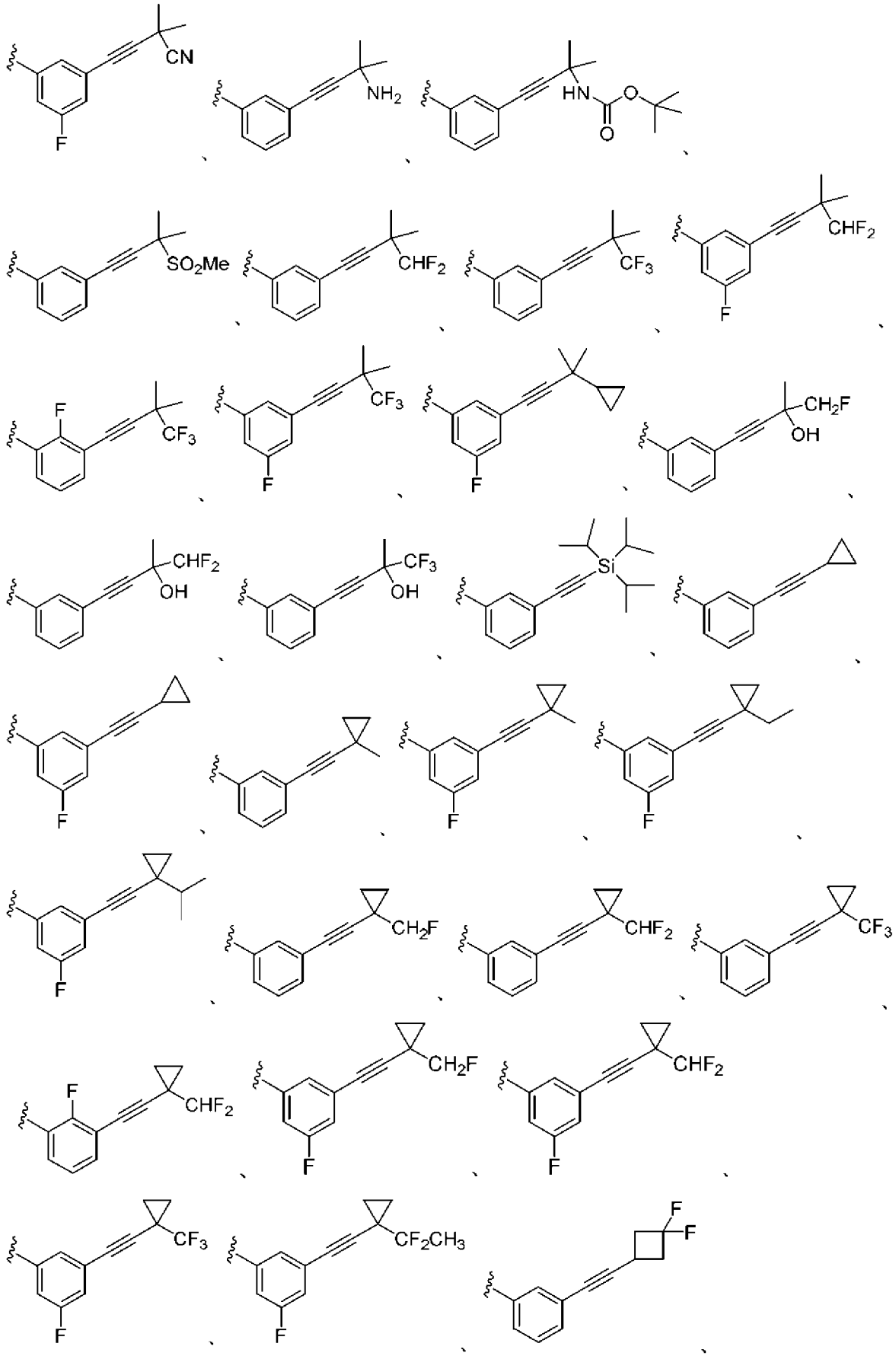


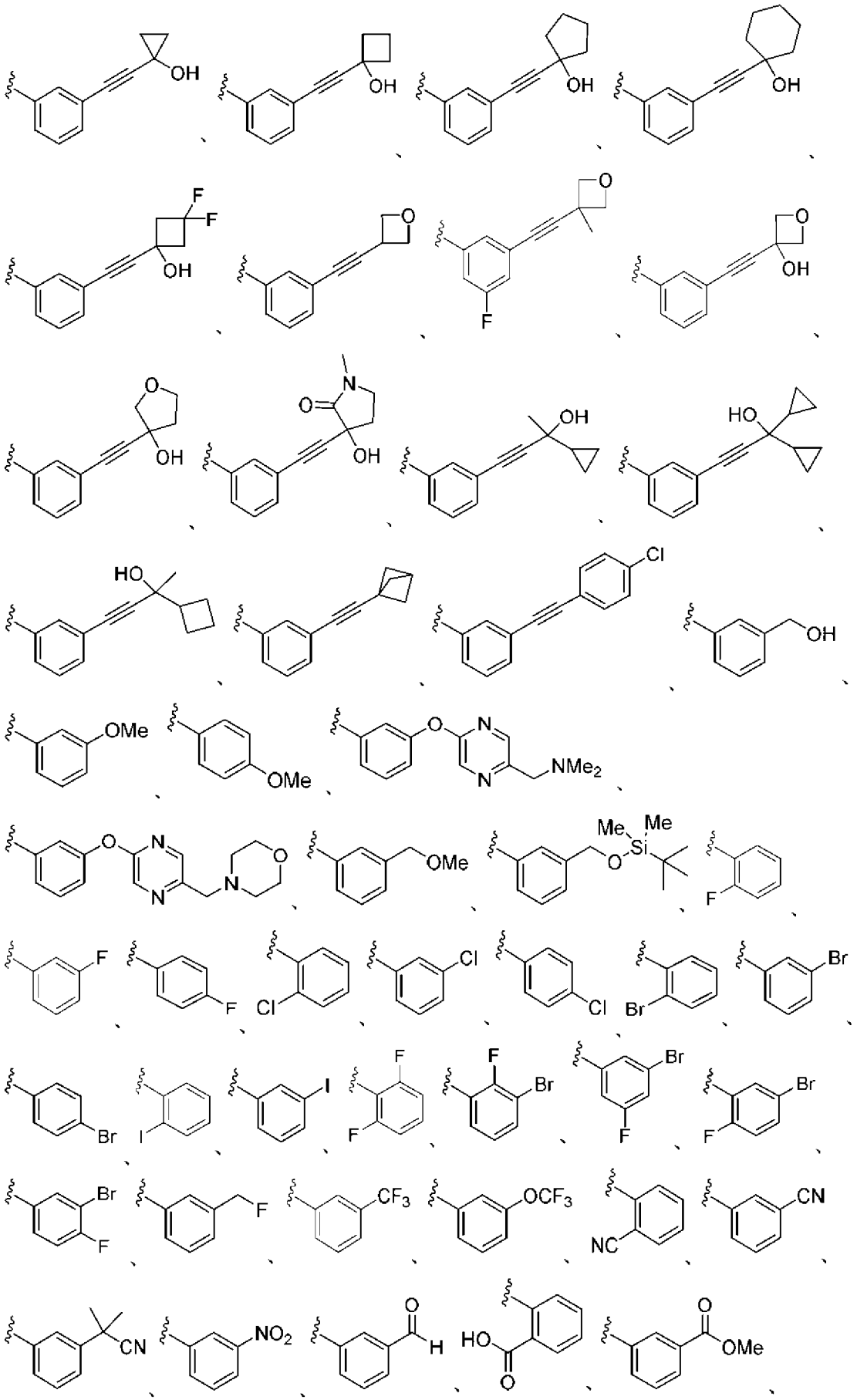
(Ib)，

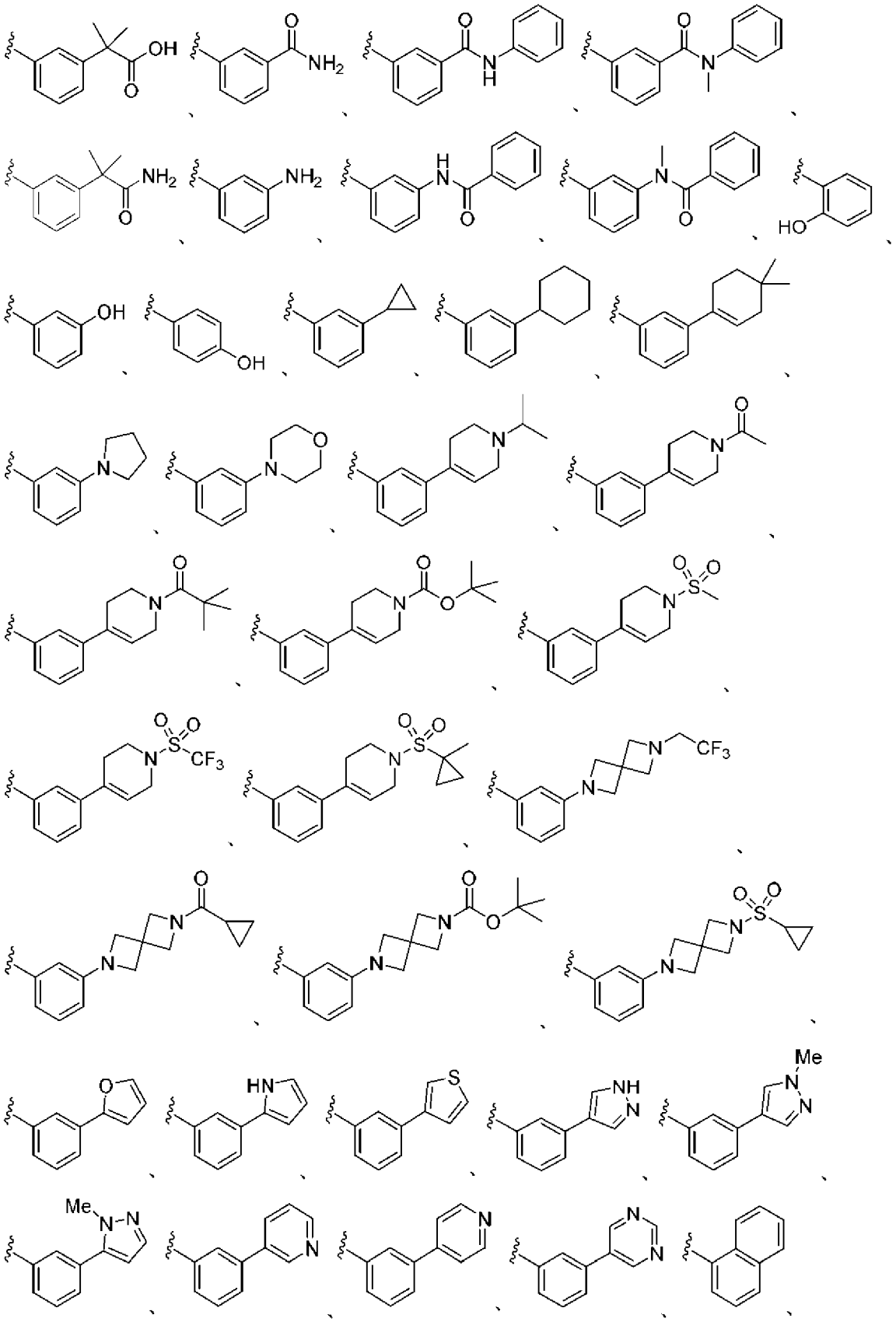
其中m係0、1、2或3。在一些實施例中，式(I)、(I-1)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中m係0。在一些實施例中，式(I)、(I-1)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中m係1。在一些實施例中，式(I)、(I-1)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中m係2。在一些實施例中，式(I)、(I-1)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中m係3。

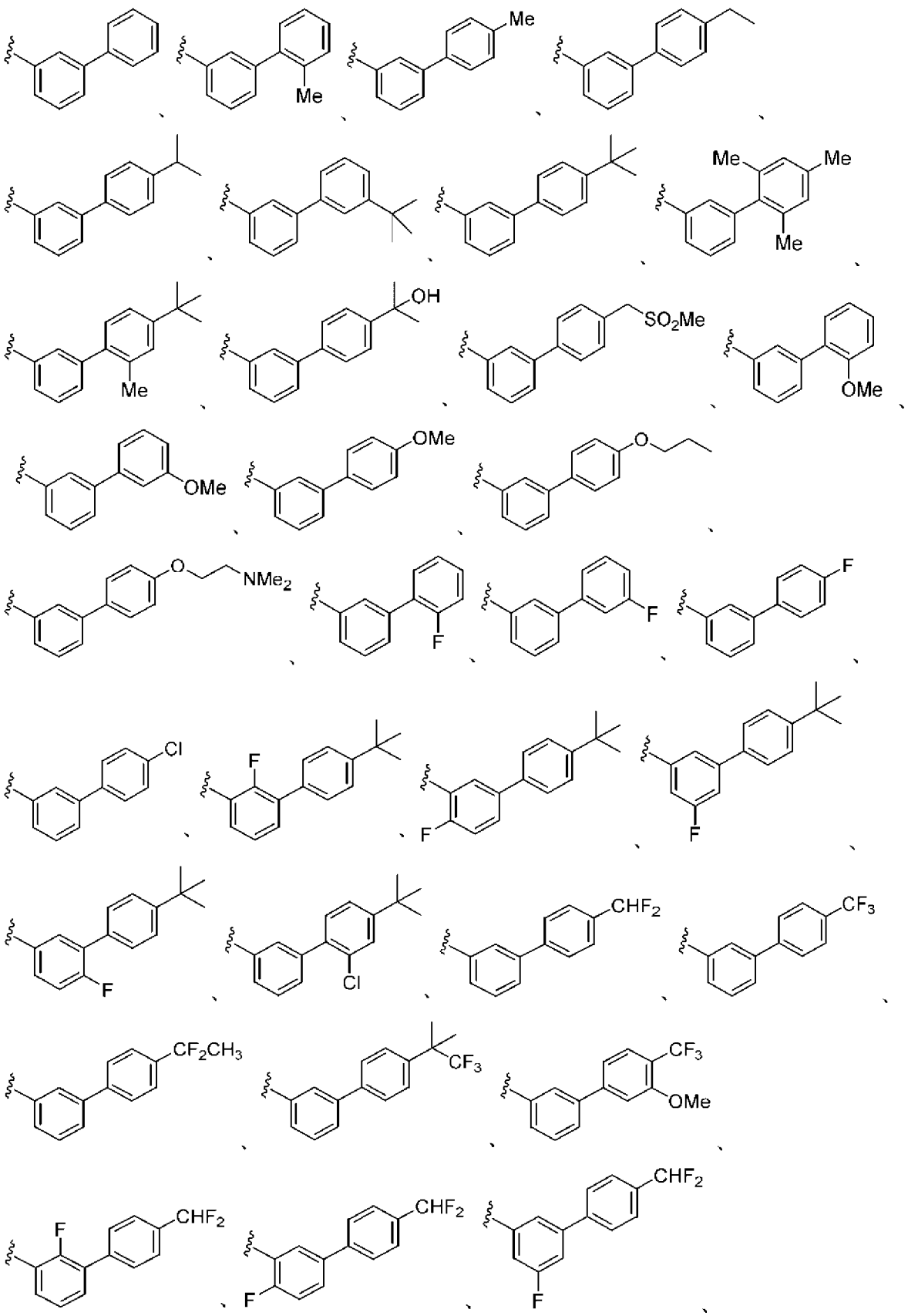
【0145】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係

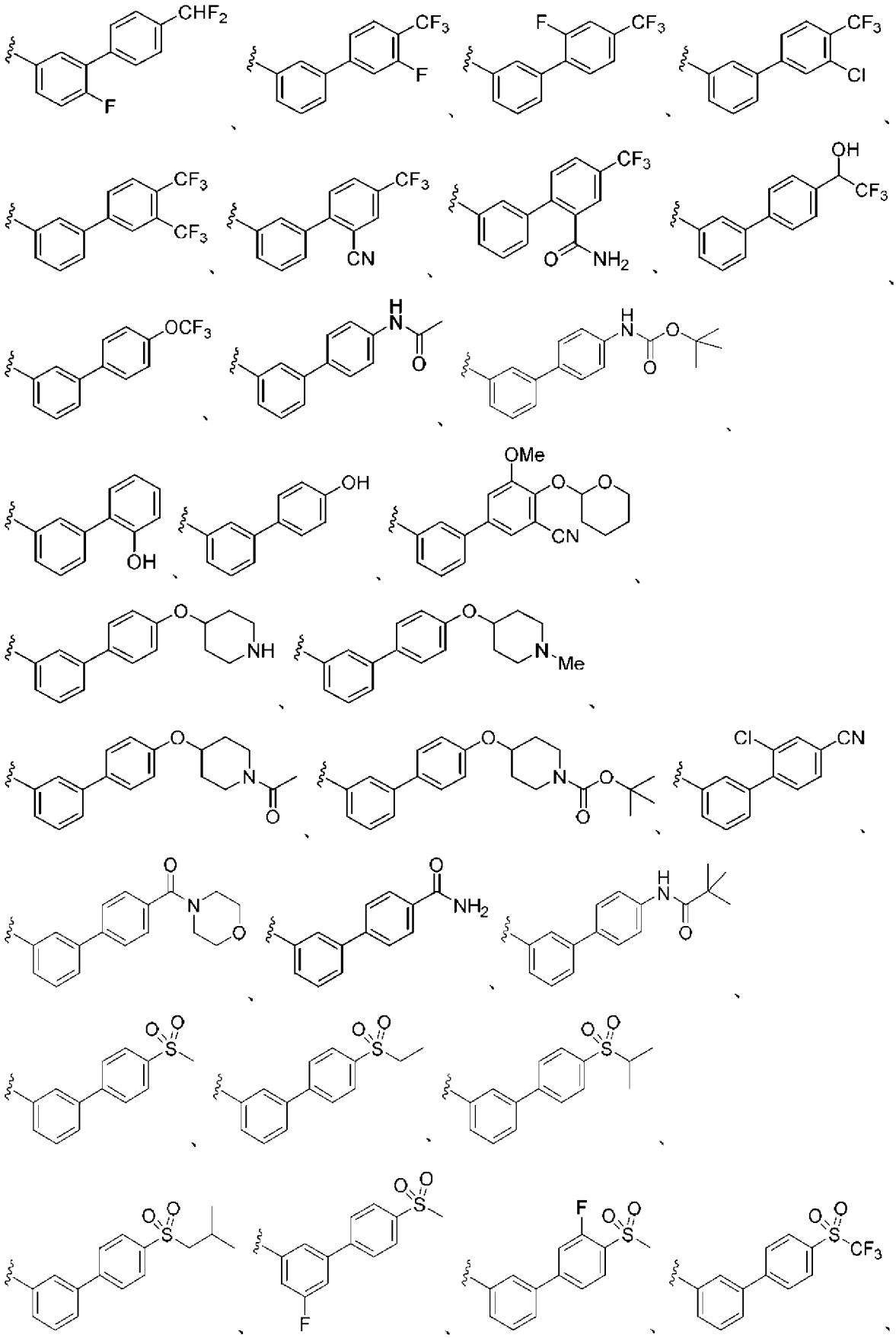

Me
Me
Me
Me
Me
F
F
OH
OH
F
OH
F
OMe
OMe
F
OH
OMe
MeO
OH
OH
OMe

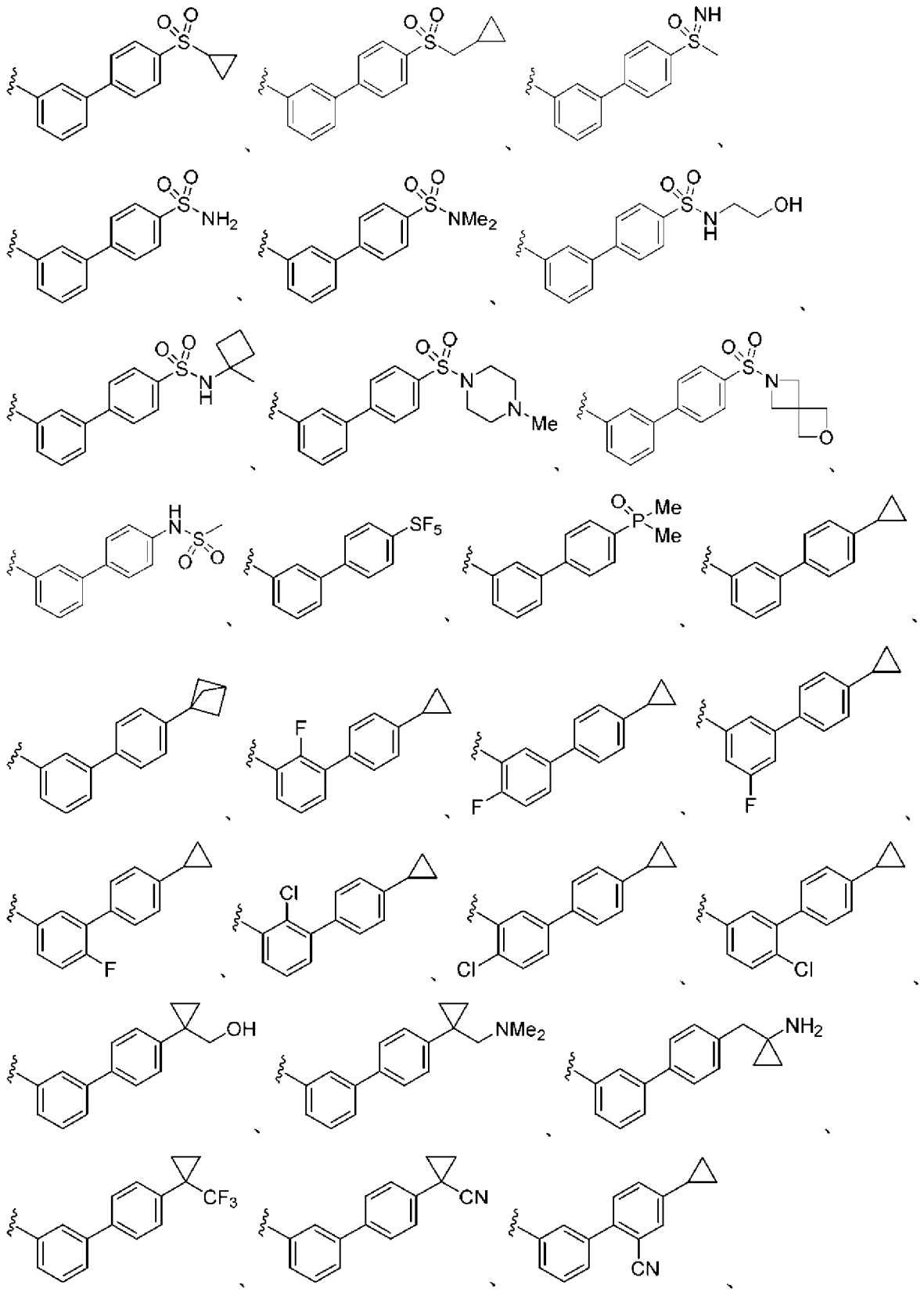


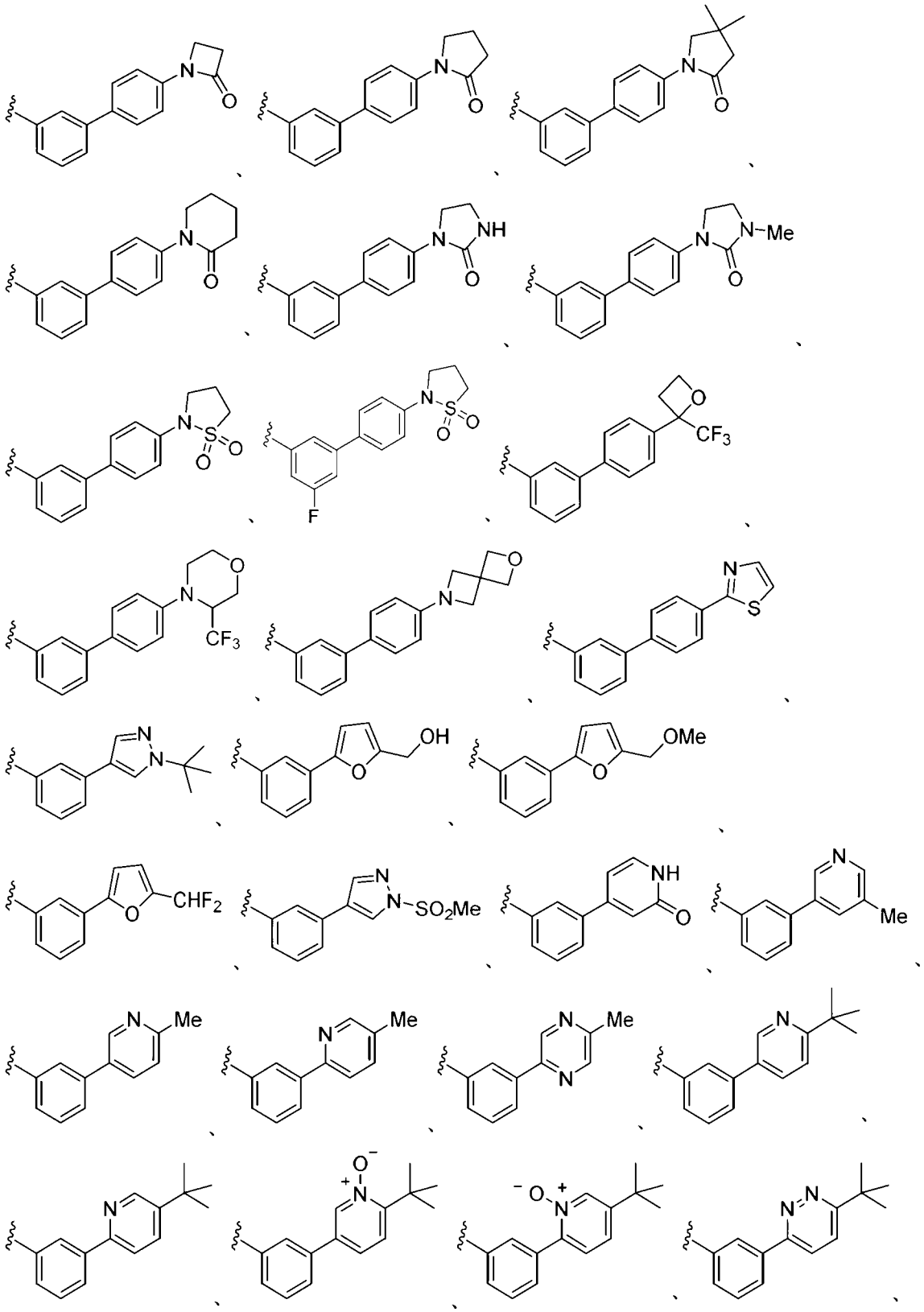


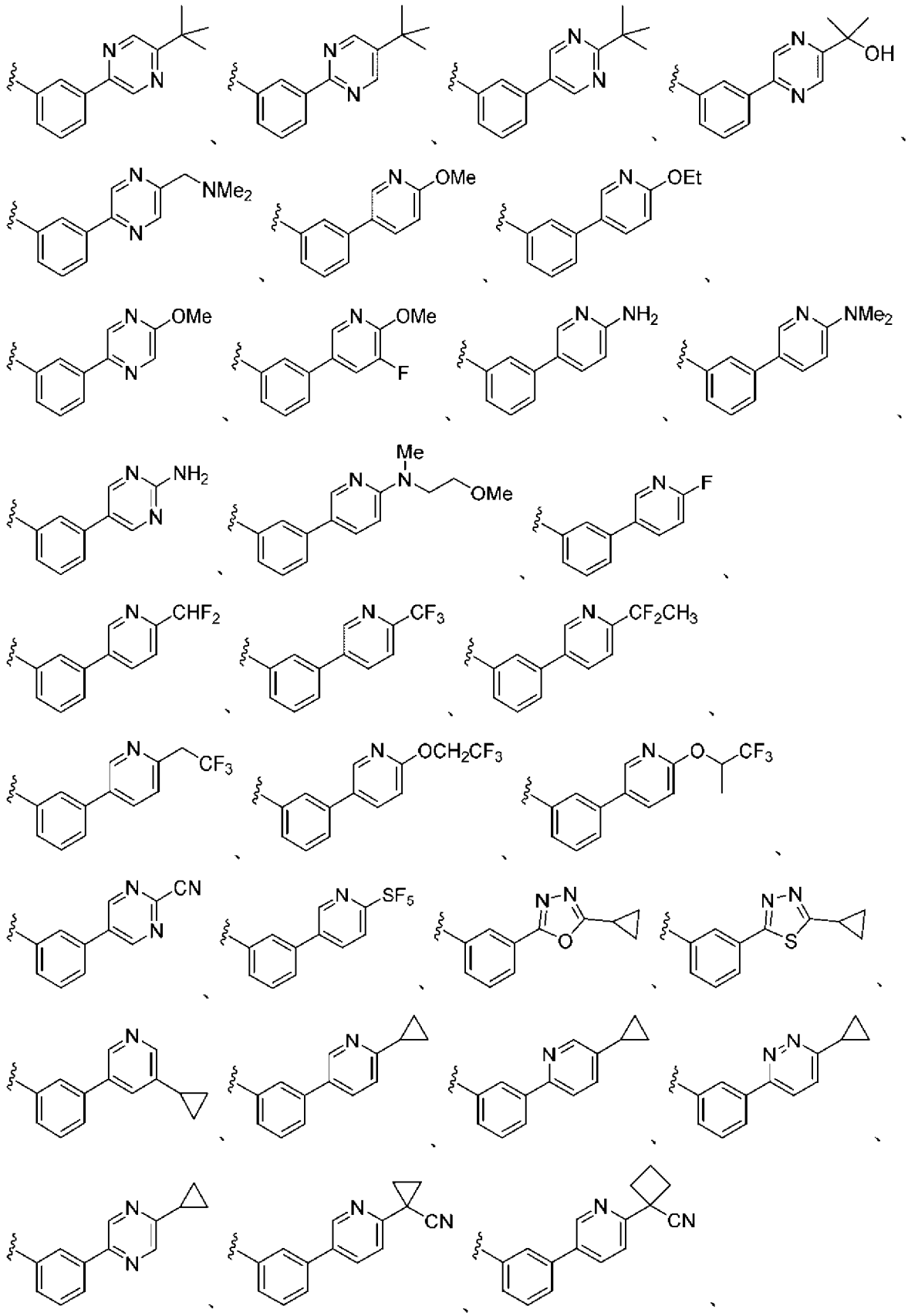


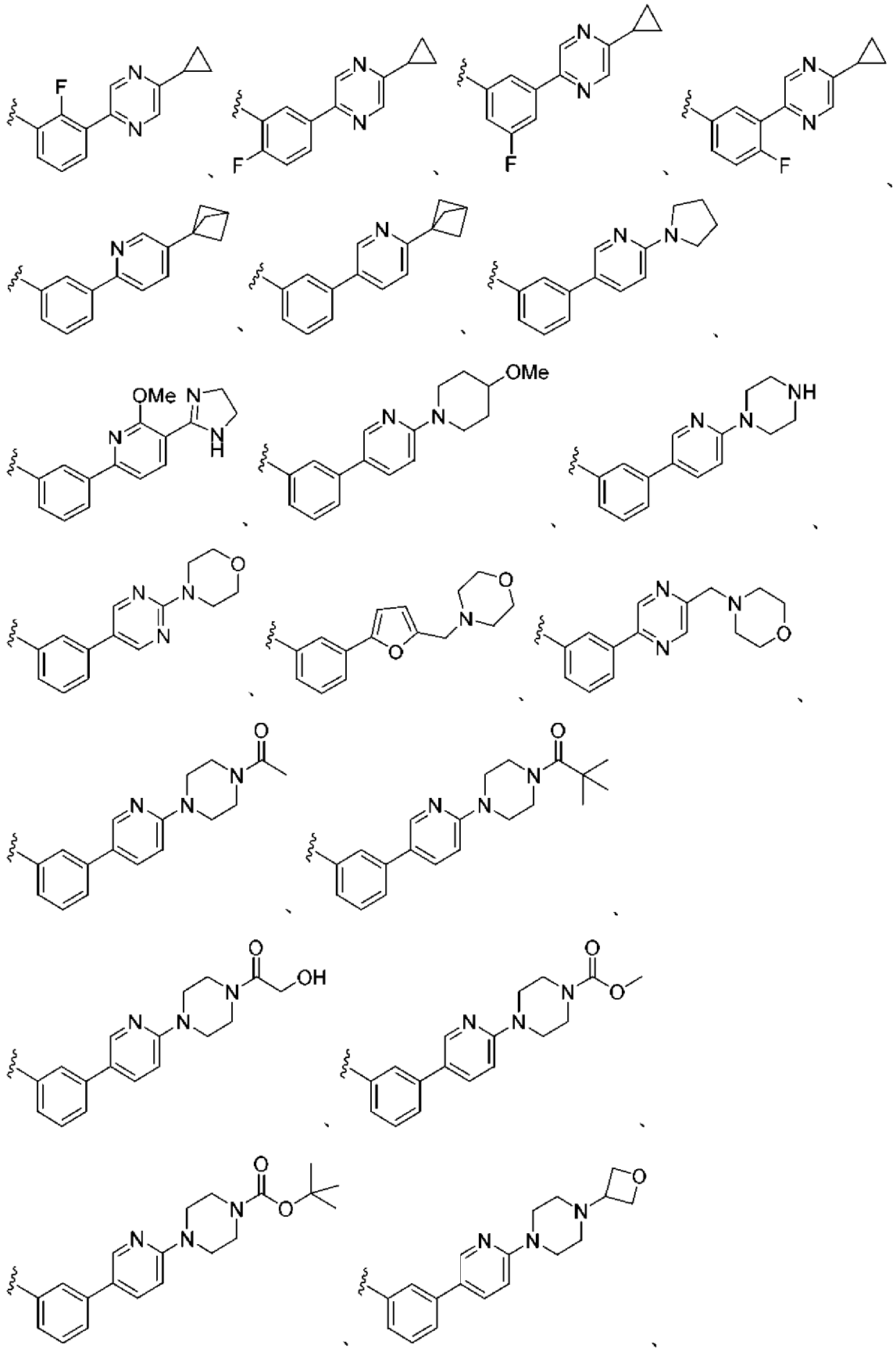

Me
Me
Me
Me
Me
Me
OH
Me
SO2Me
OMe
OMe
OMe
O
NMe2
F
F
F
Cl
F
F
F
F
CHF2
CF3
Cl
CF2CH3
CF3
CF3
OMe
F
CHF2
CHF2
F
CHF2
F

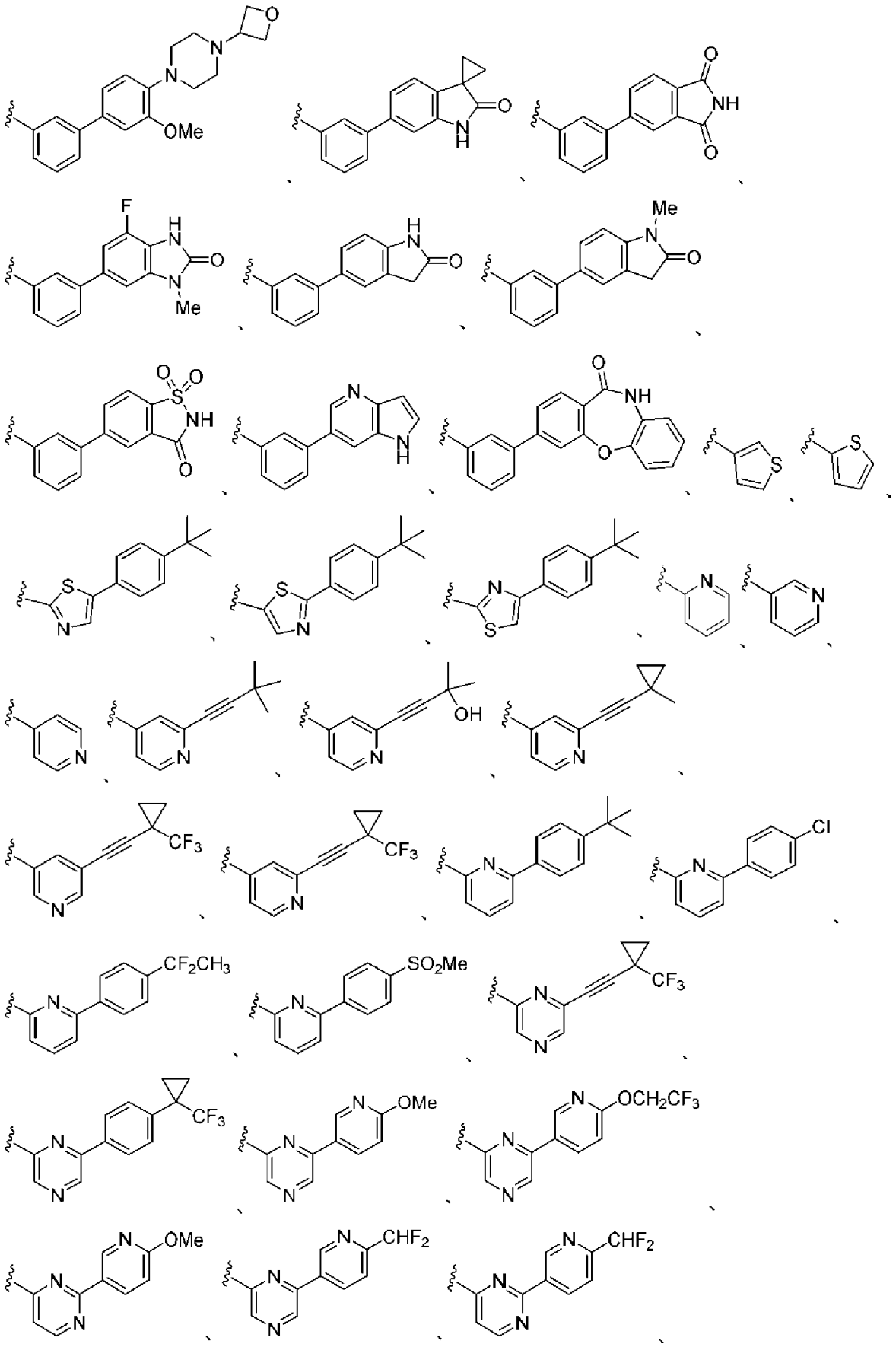


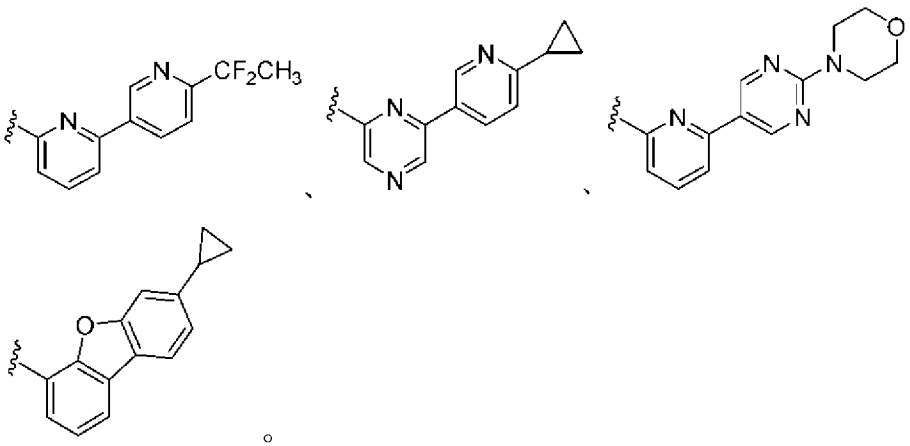








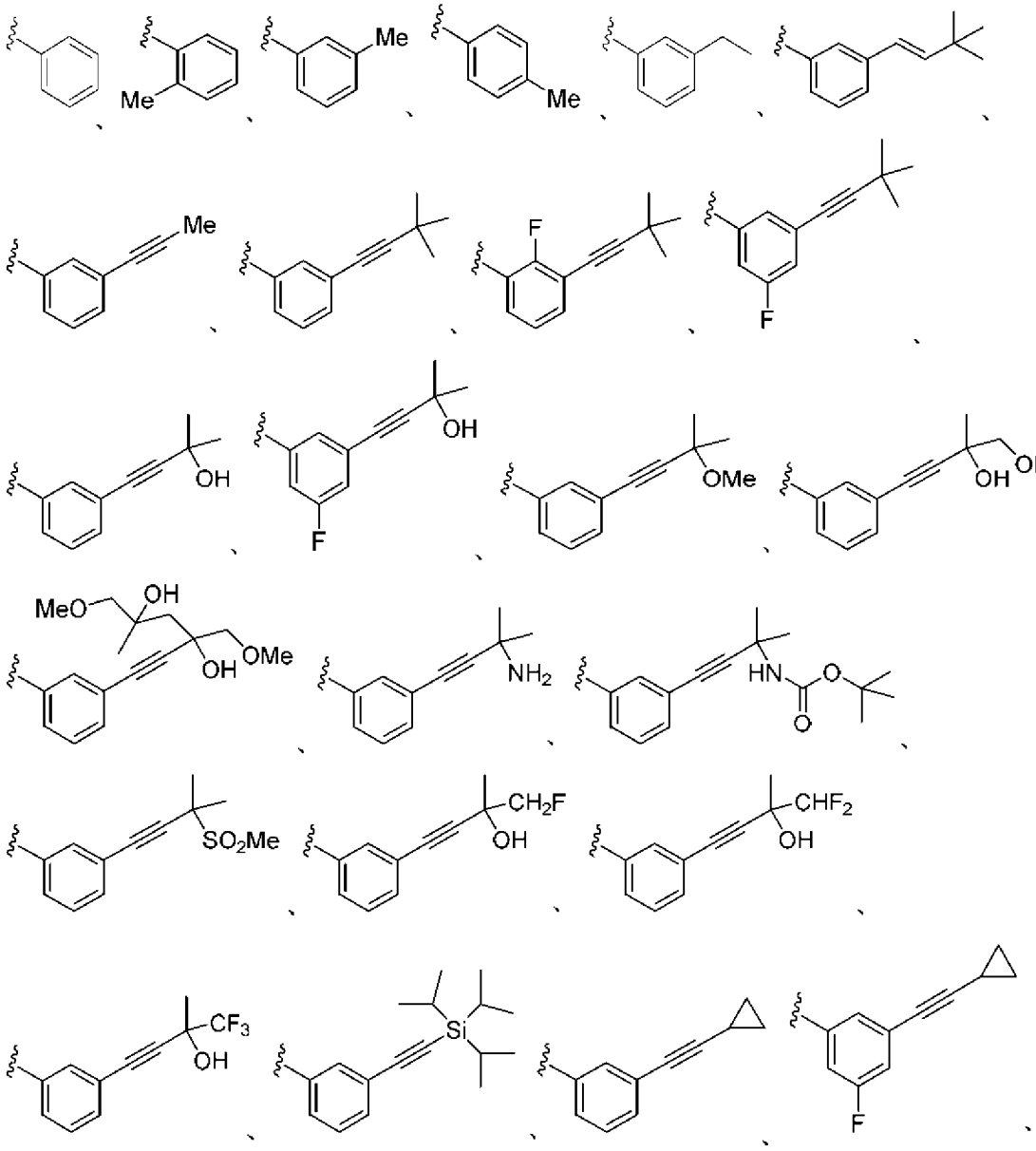


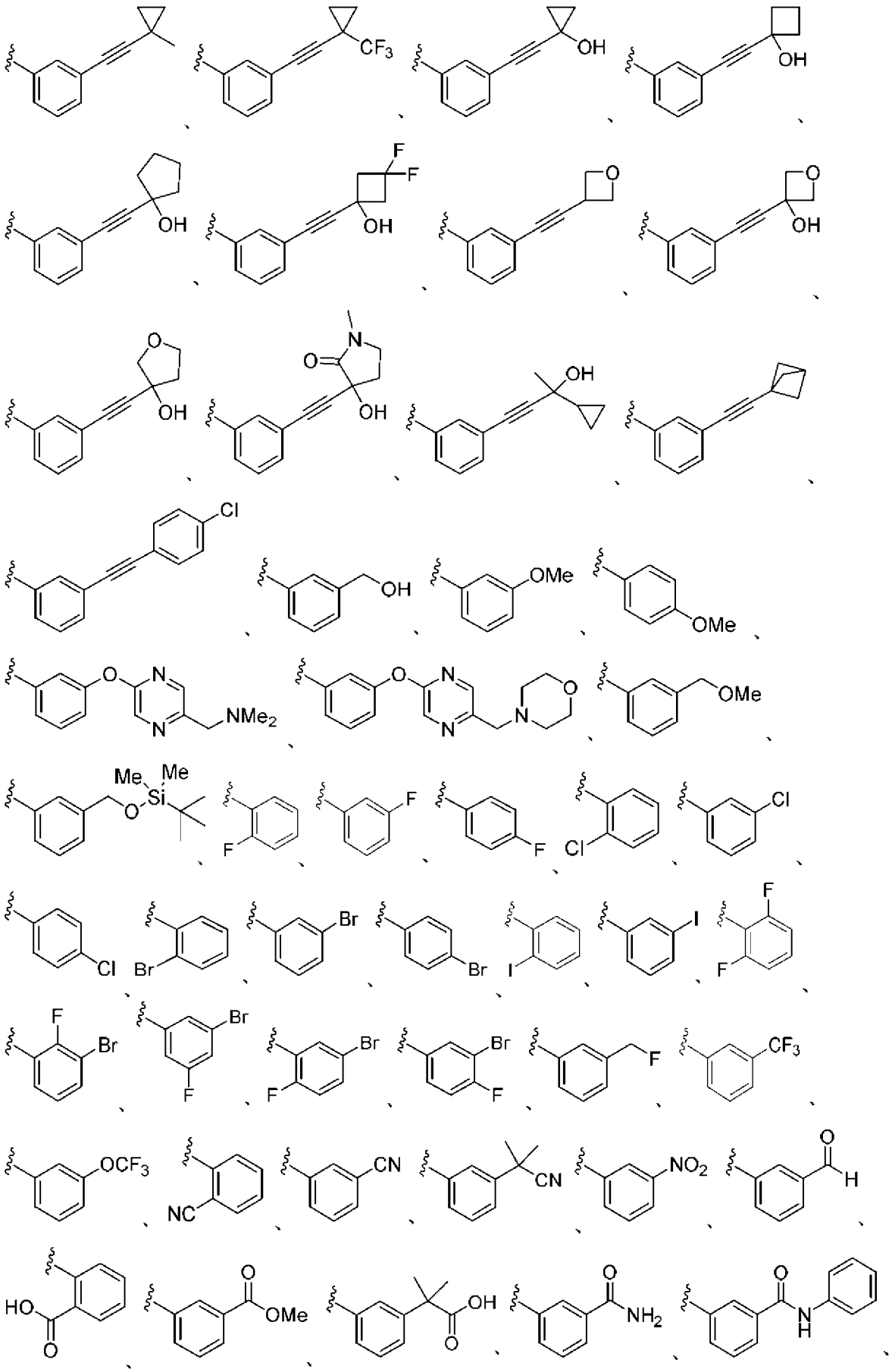


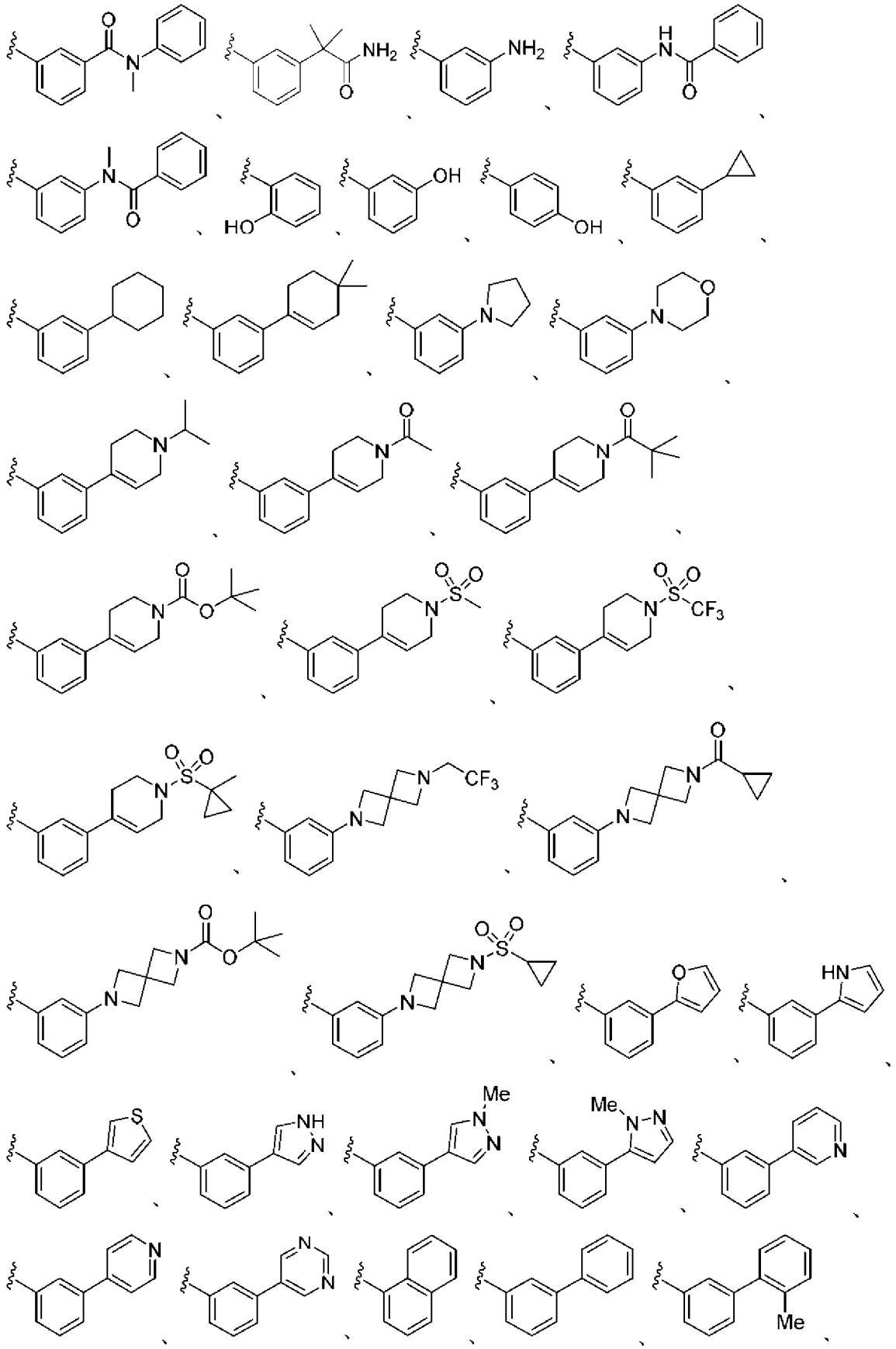
或

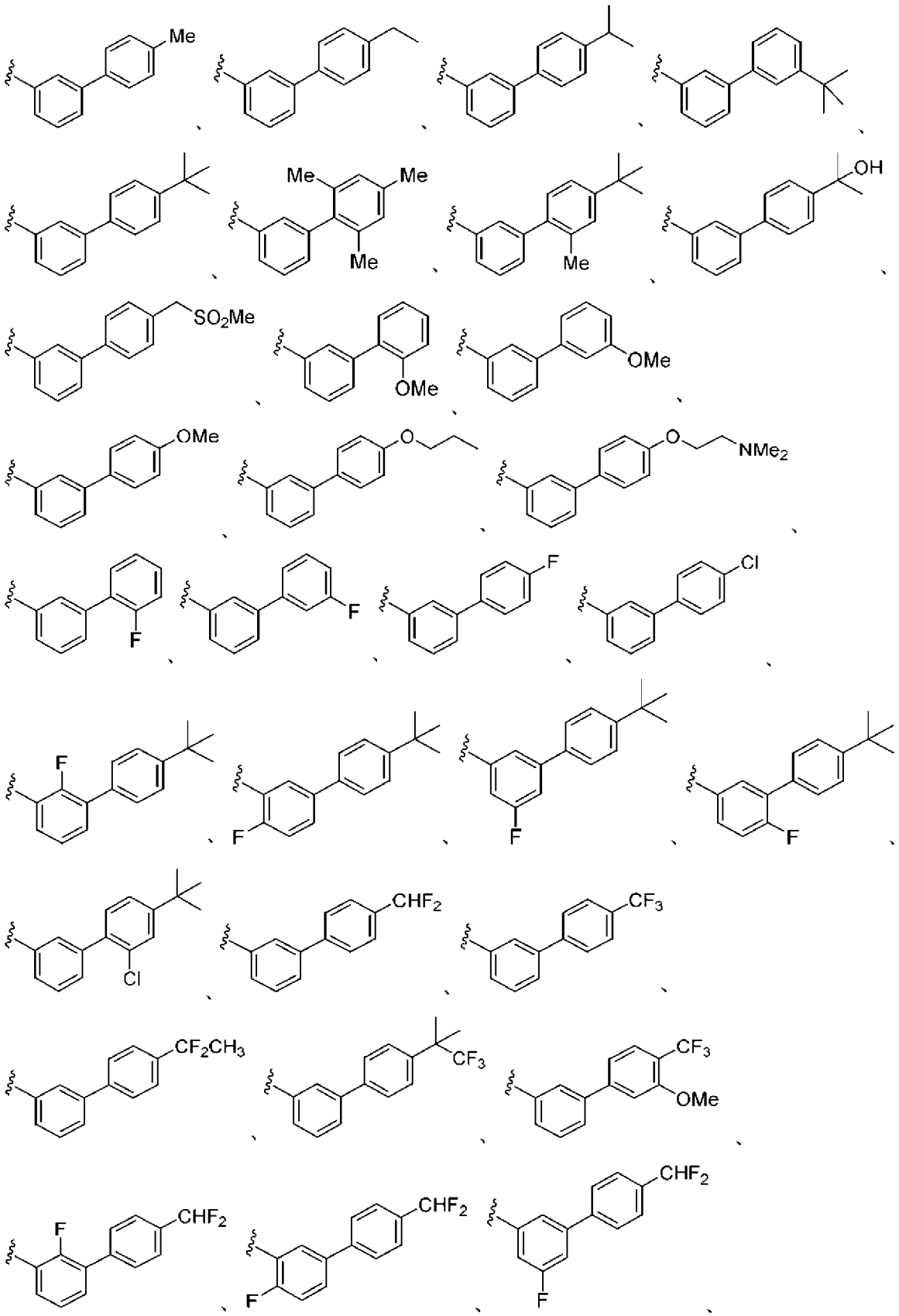
。

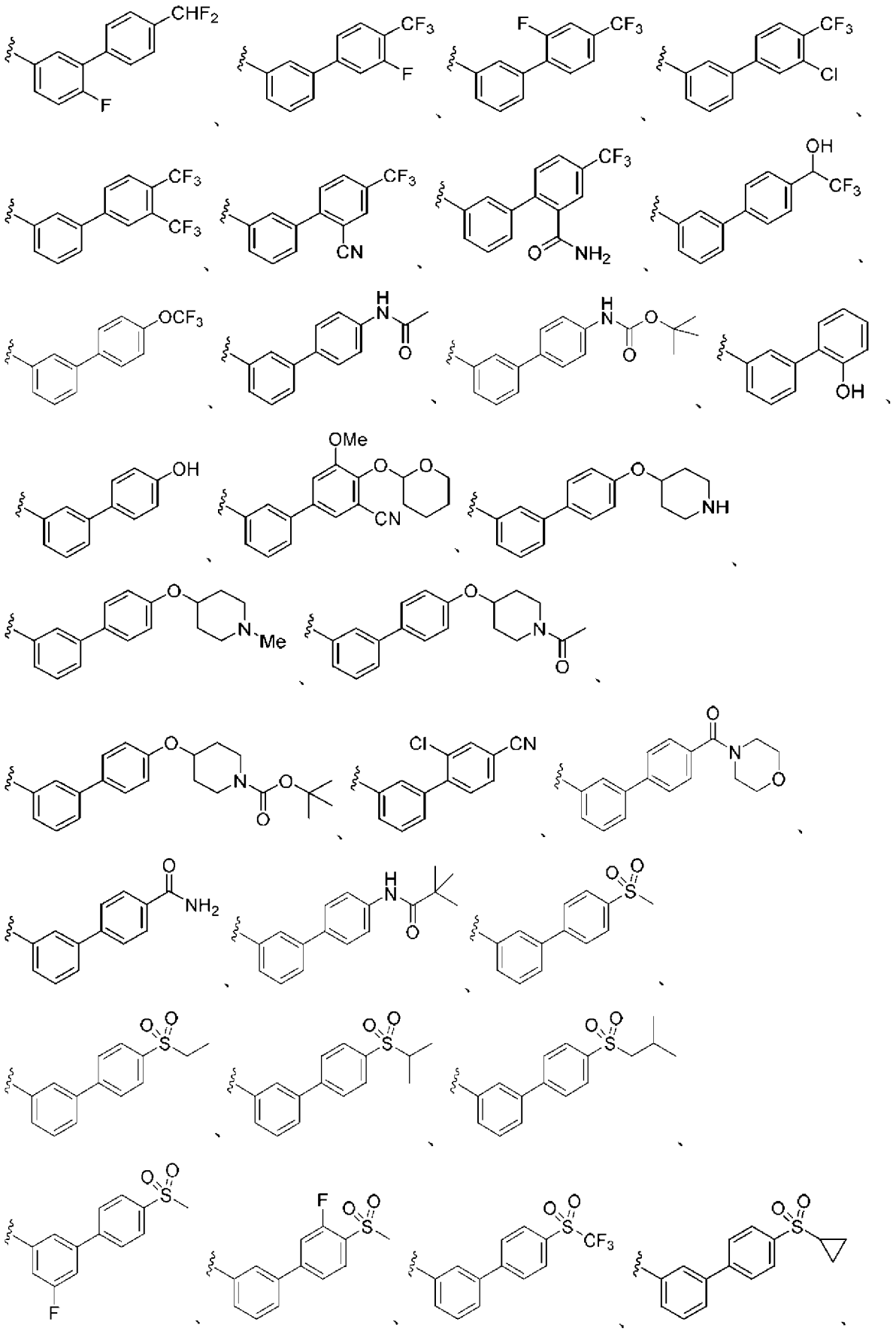
【0146】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係

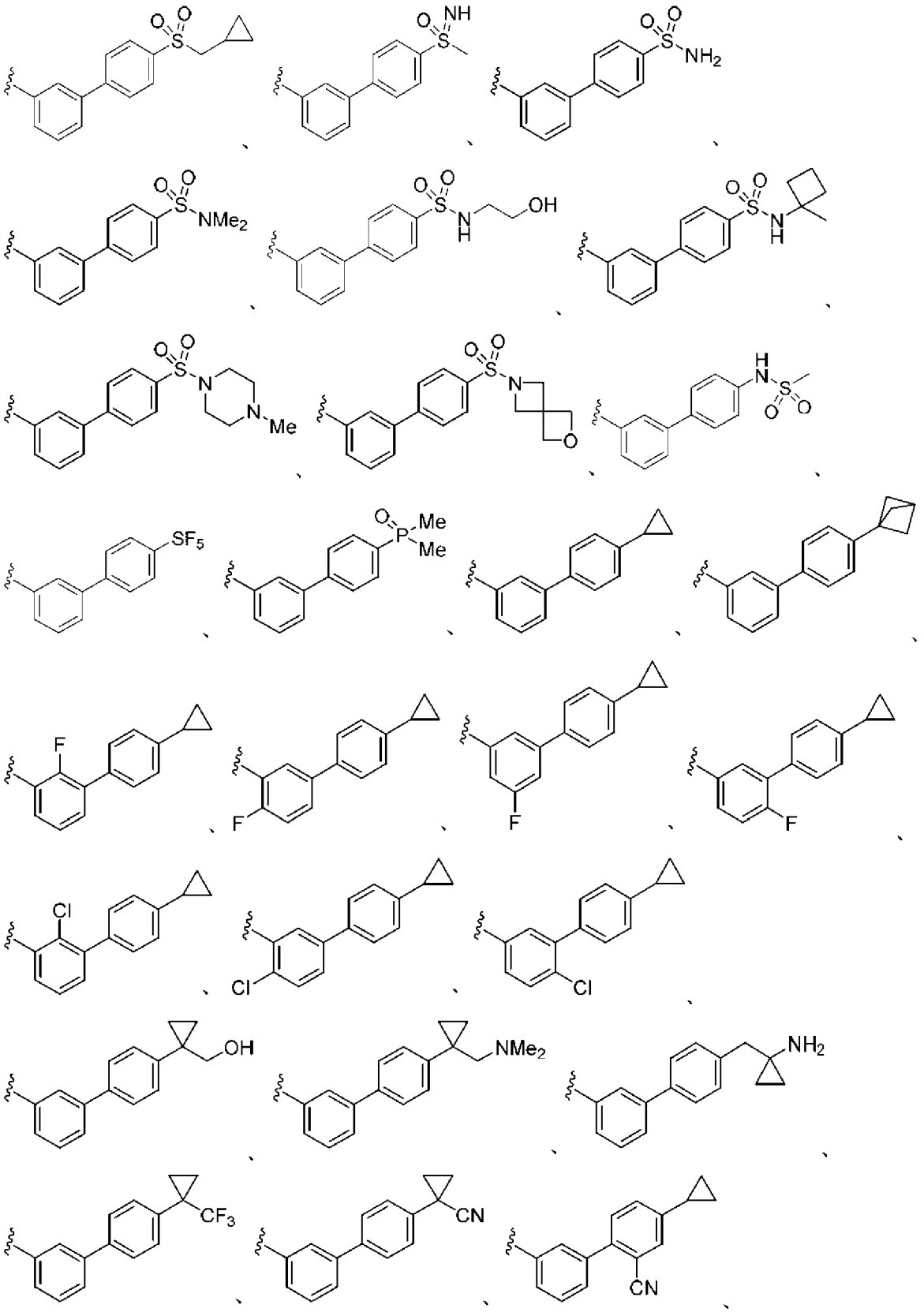


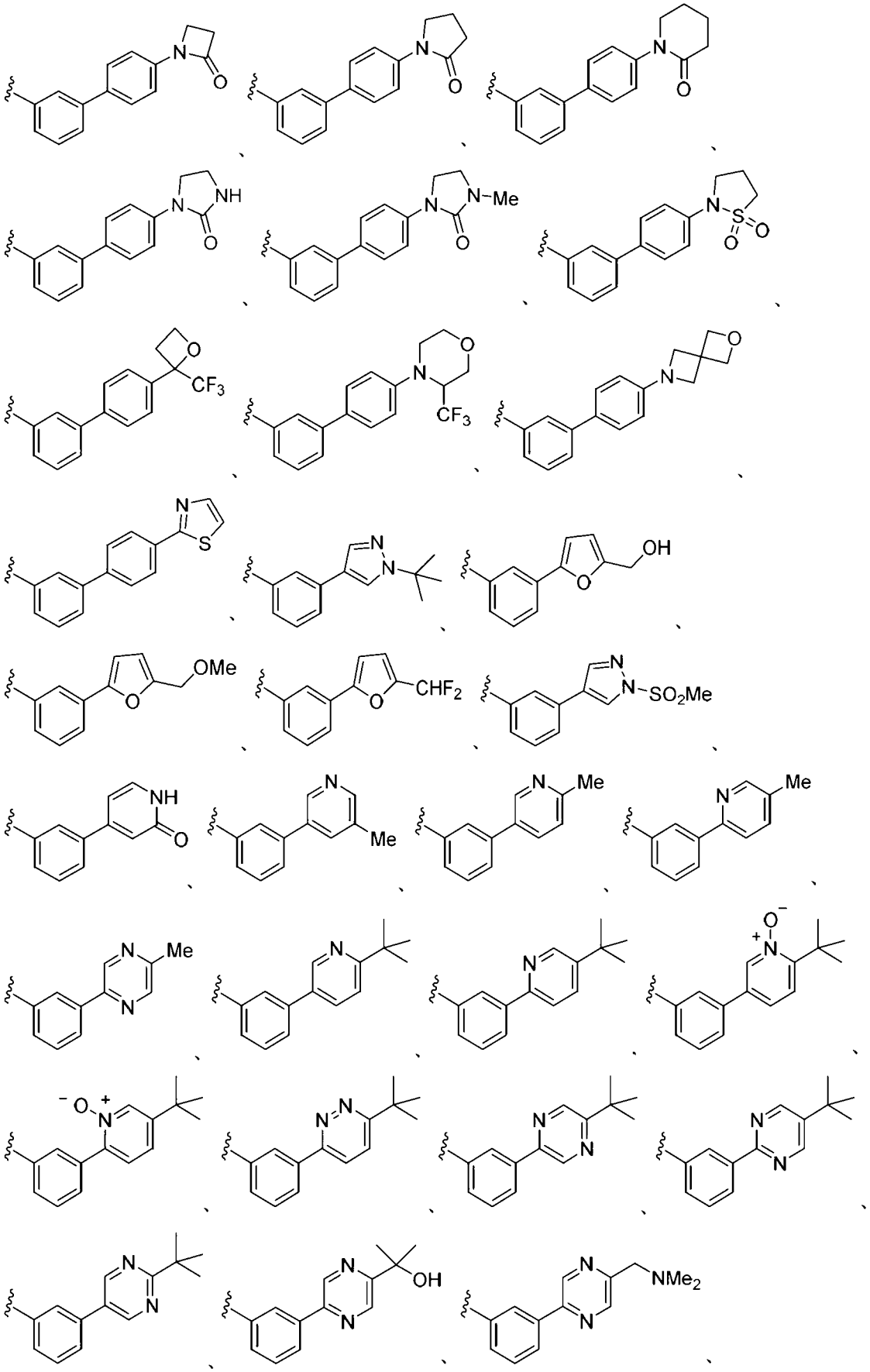


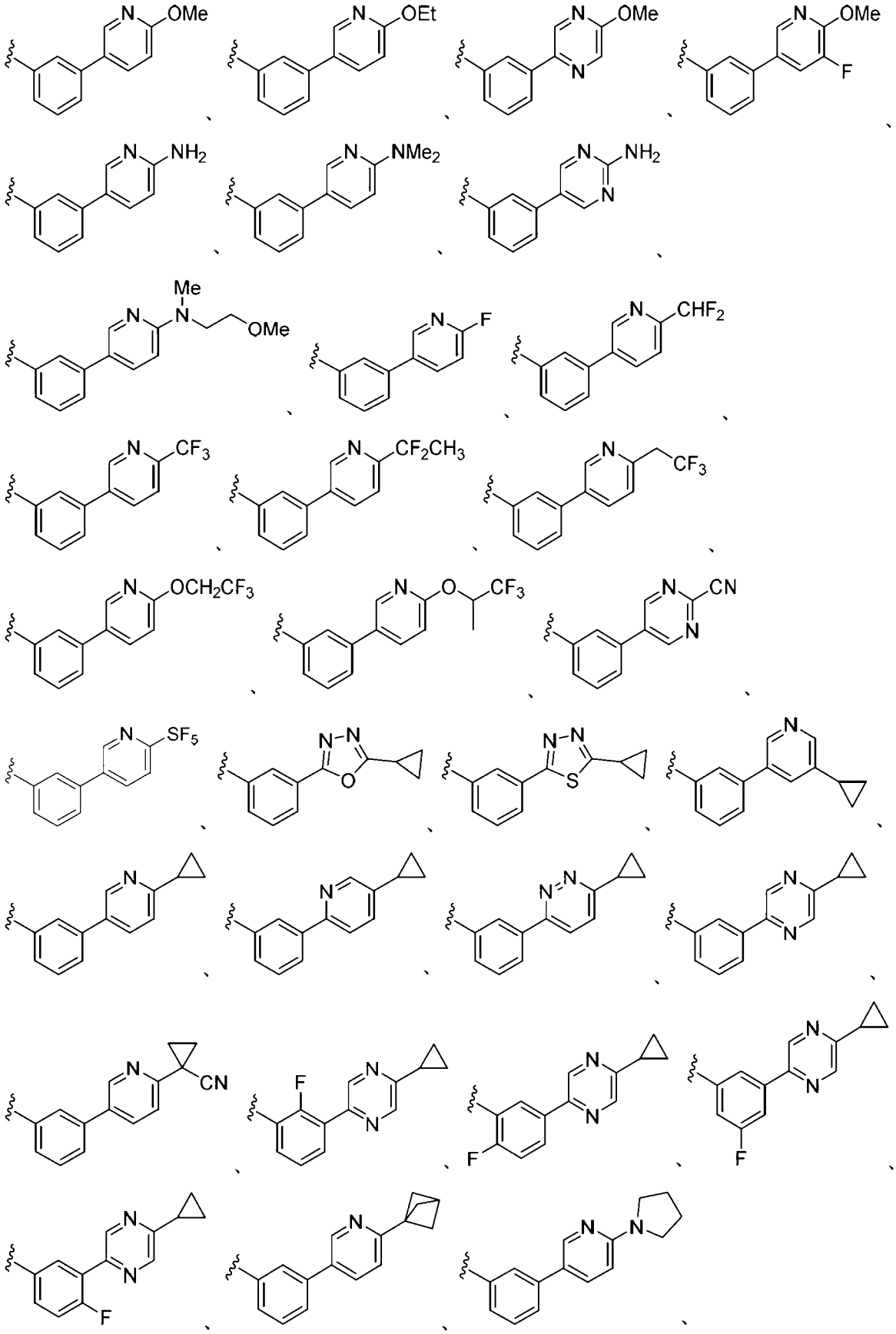


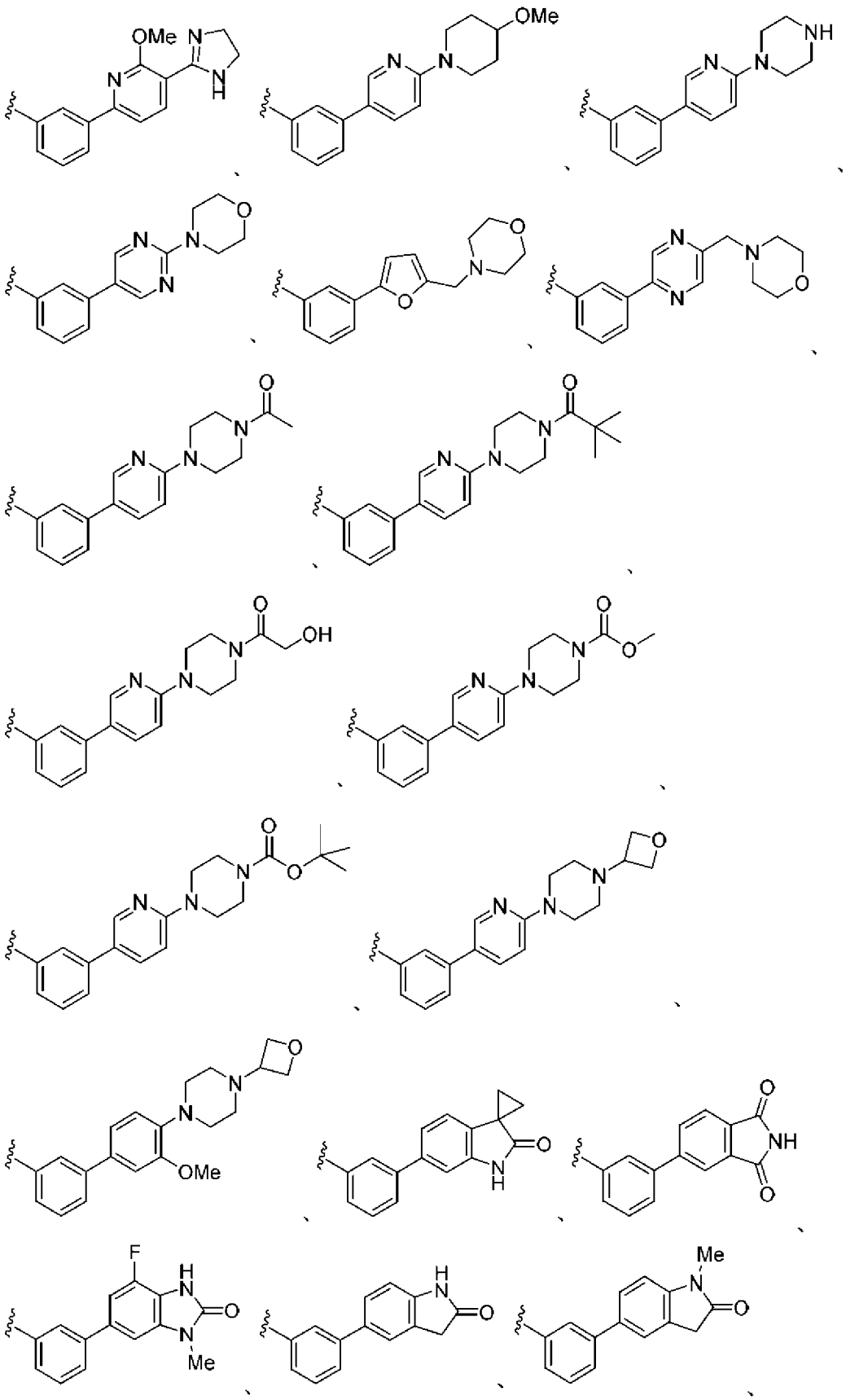

Me
Me
Me
Me
Me
OH
SO2Me
OMe
OMe
OMe
O
O
NMe2
F
F
F
Cl
F
F
F
F
Cl
CHF2
CF3
CF2CH3
CF3
CF3
OMe
F
CHF2
CHF2
F
CHF2
F

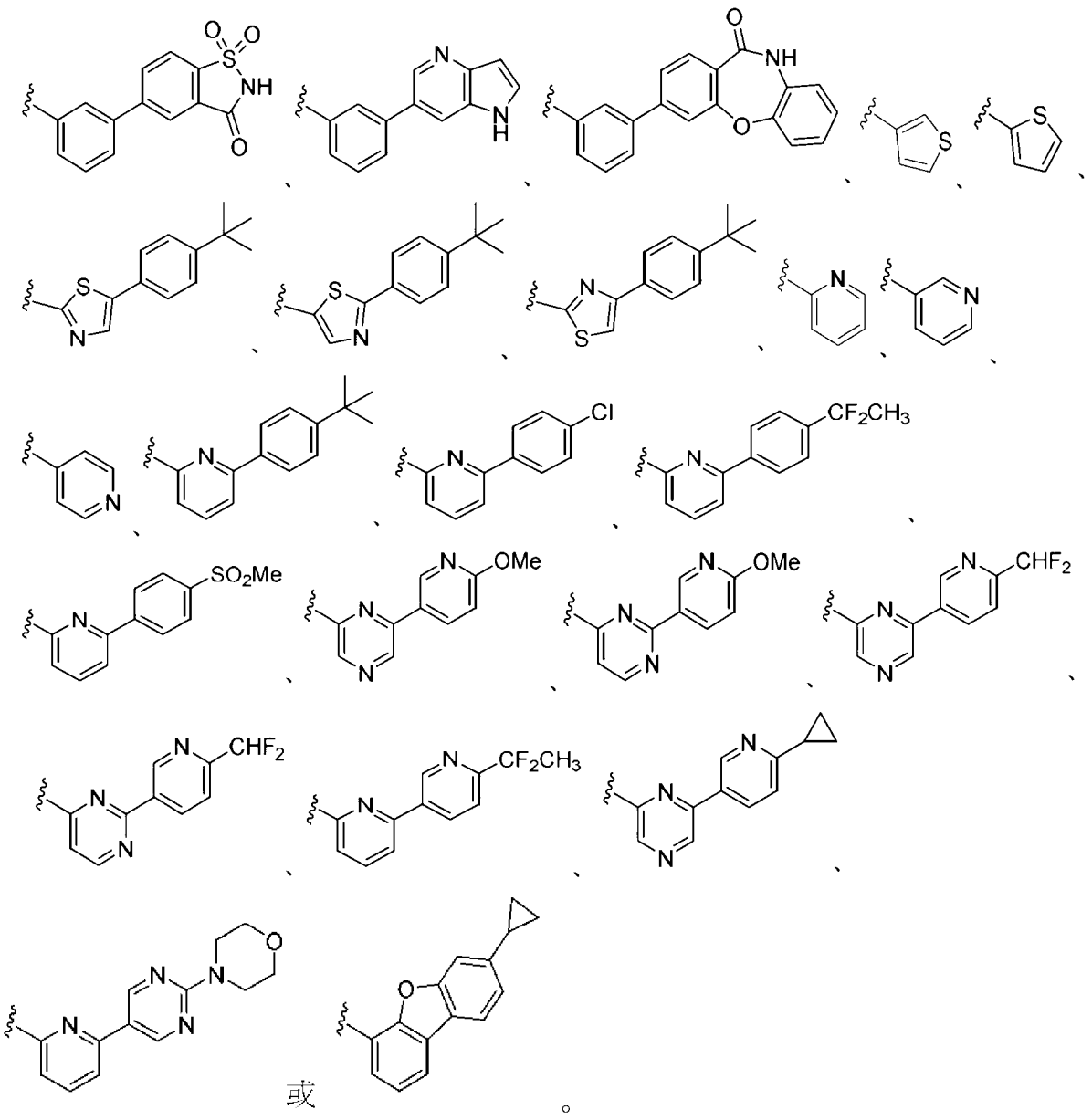




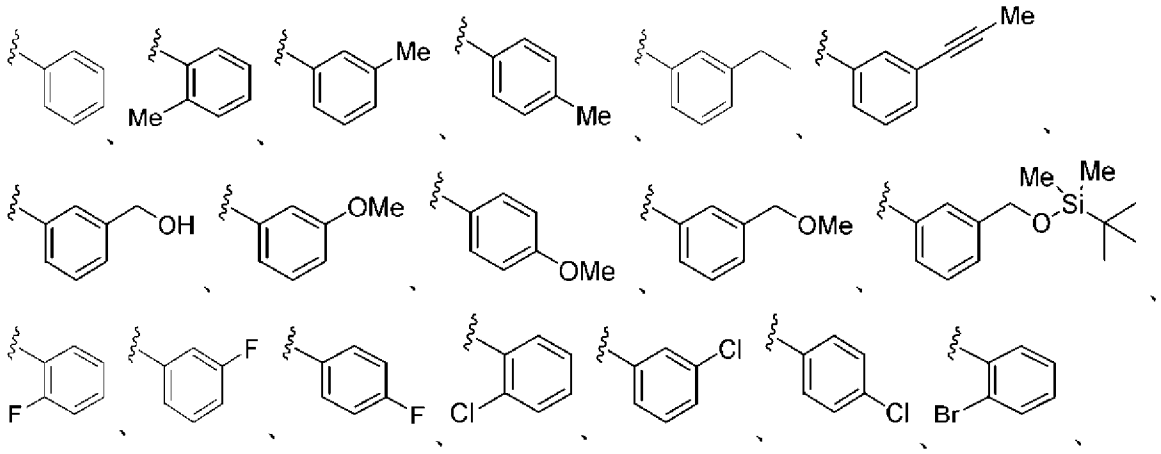


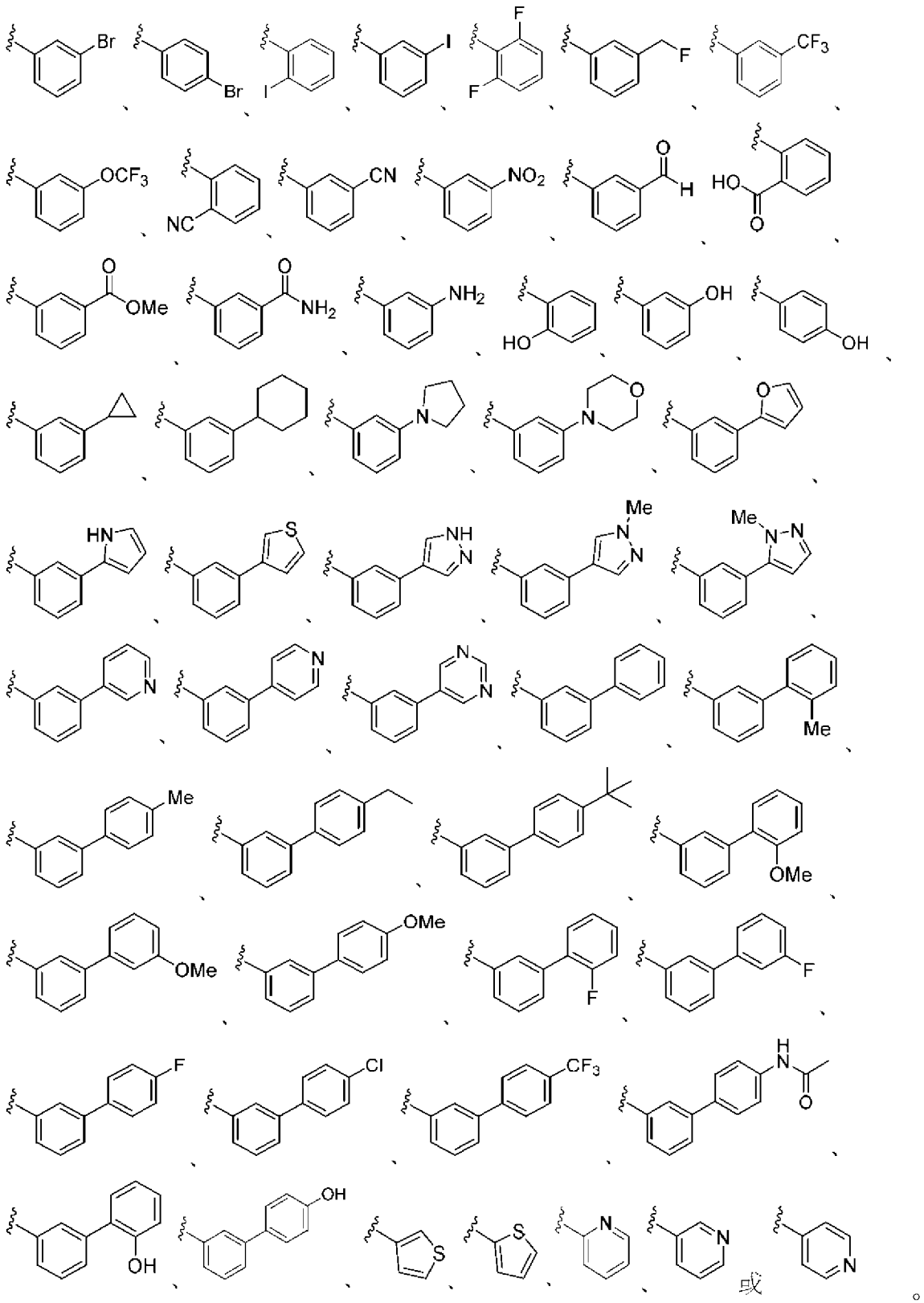




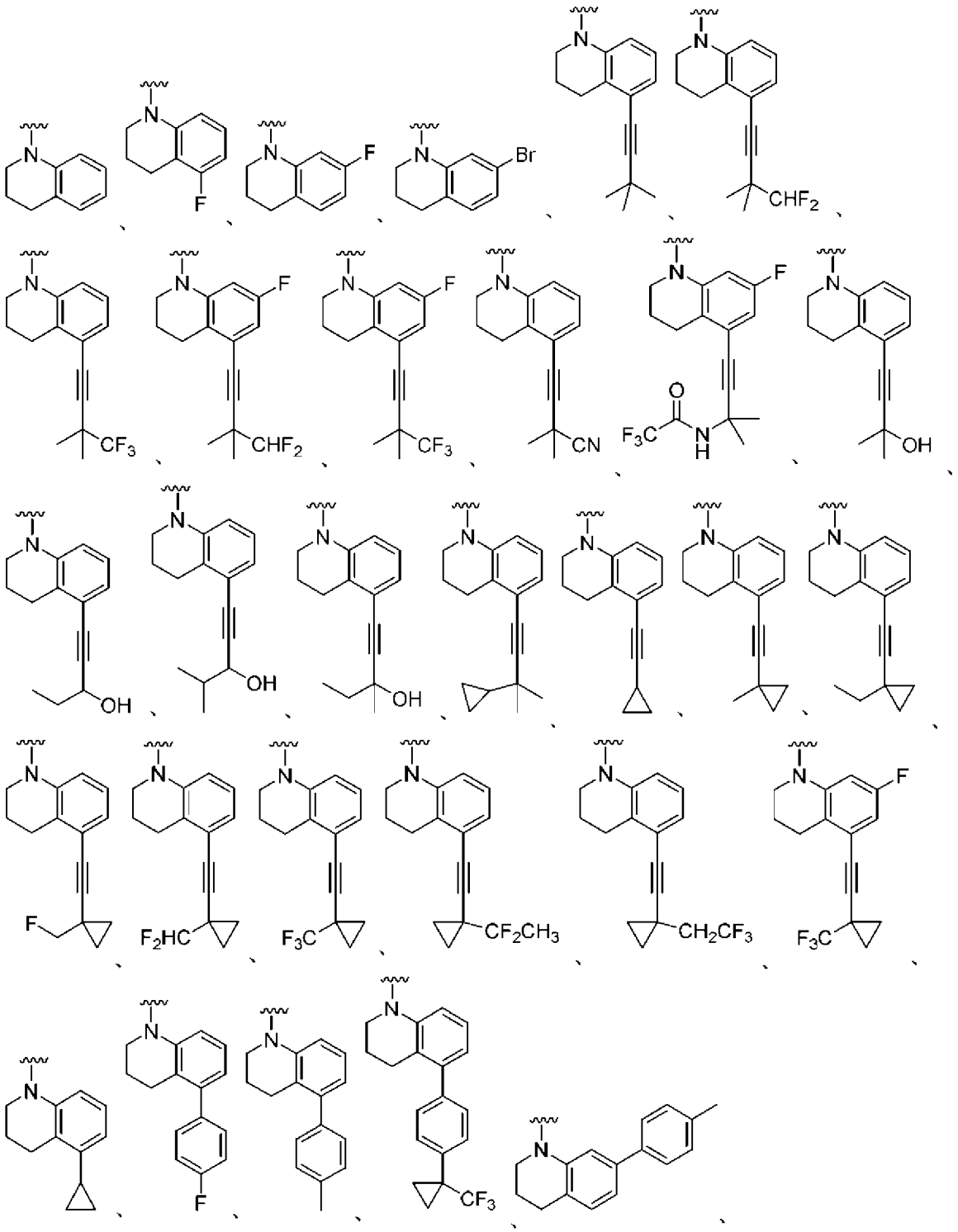


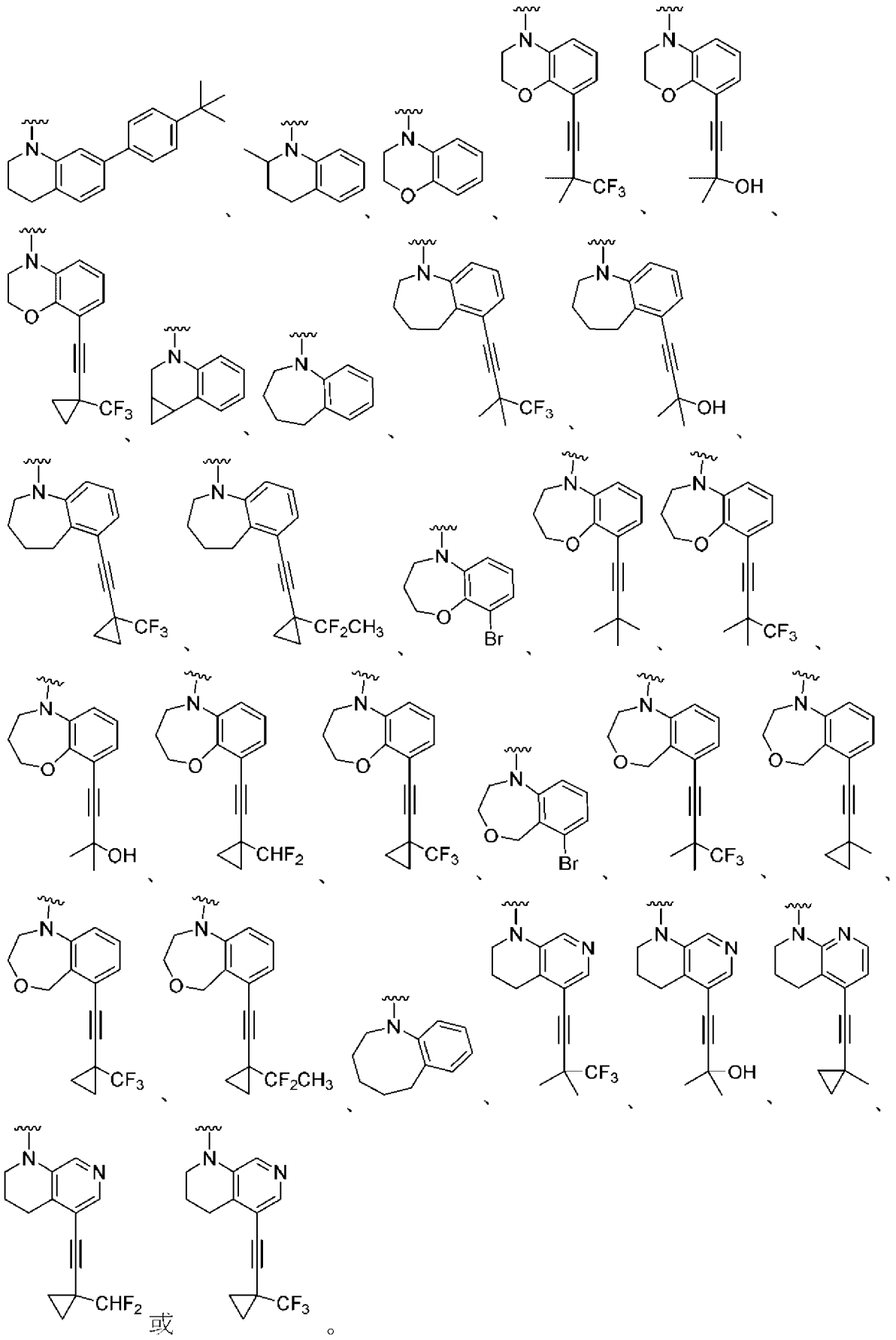
【0147】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^6係





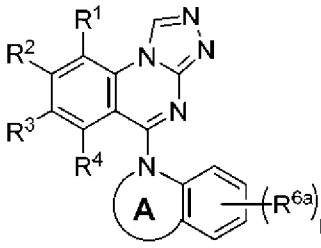
【0148】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^5與R^6連同其所結合之氮具有以下結構：





【0149】 在一些實施例中，式(I)或(I-1)之化合物或其醫藥學上可接

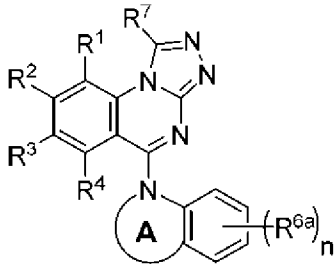
受之鹽係具有式(Ic)之結構的化合物：



(Ic)，

其中環A係視情況具有1至2個各自獨立地為N、O或S之額外雜原子之5至8員雜環烷基，且視情況其中環A經1或2個R^{6g}取代；且n係0、1或2。在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係視情況具有1至2個各自獨立地為N、O或S之額外雜原子之5至8員雜環烷基；且n係0、1或2。在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係0。在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係1。在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係2。在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係5至8員雜環烷基。在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係具有一個額外雜原子O之6員雜環烷基。

【0150】 在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(IIc)之結構的化合物：



(IIc)，

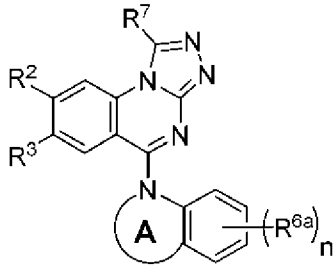
其中環A係視情況具有1至2個各自獨立地為N、O或S之額外雜原子

之5至8員雜環烷基，且視情況其中環A經1或2個R^{6g}取代；且n係0、1或2。在一些實施例中，式(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係視情況具有1至2個各自獨立地為N、O或S之額外雜原子之5至8員雜環烷基；且n係0、1或2。在一些實施例中，式(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係0。在一些實施例中，式(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係1。在一些實施例中，式(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係2。在一些實施例中，式(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係5至8員雜環烷基。在一些實施例中，式(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係具有一個額外雜原子O之6員雜環烷基。

【0151】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫或鹵素。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫或F。

【0152】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、C_{1-3}烷基或鹵素。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^4係氫、Me或F。

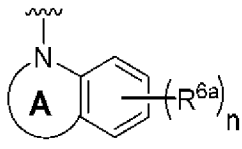
【0153】 在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(IIc-1)之結構的化合物：



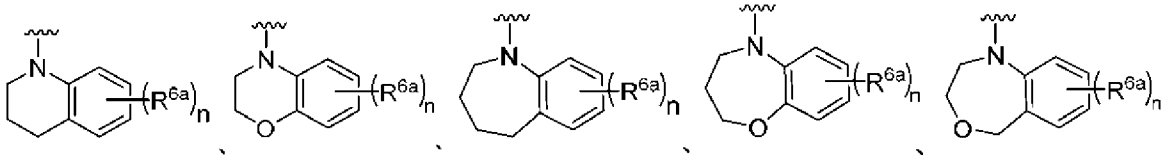
(IIc-1)，

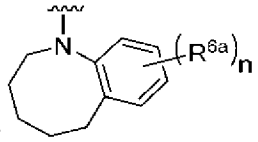
其中環A係視情況具有1至2個各自獨立地為N、O或S之額外雜原子之5至8員雜環烷基，且視情況其中環A經1或2個R^{6g}取代；且n係0、1或2。在一些實施例中，式(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係視情況具有1至2個各自獨立地為N、O或S之額外雜原子之5至8員雜環烷基；且n係0、1或2。在一些實施例中，式(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係0。在一些實施例中，式(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係1。在一些實施例中，式(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中n係2。在一些實施例中，式(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係5至8員雜環烷基。在一些實施例中，式(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中環A係具有一個額外雜原子O之6員雜環烷基。

【0154】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中



具有以下結構：

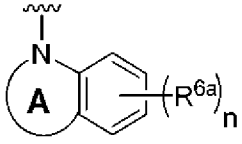


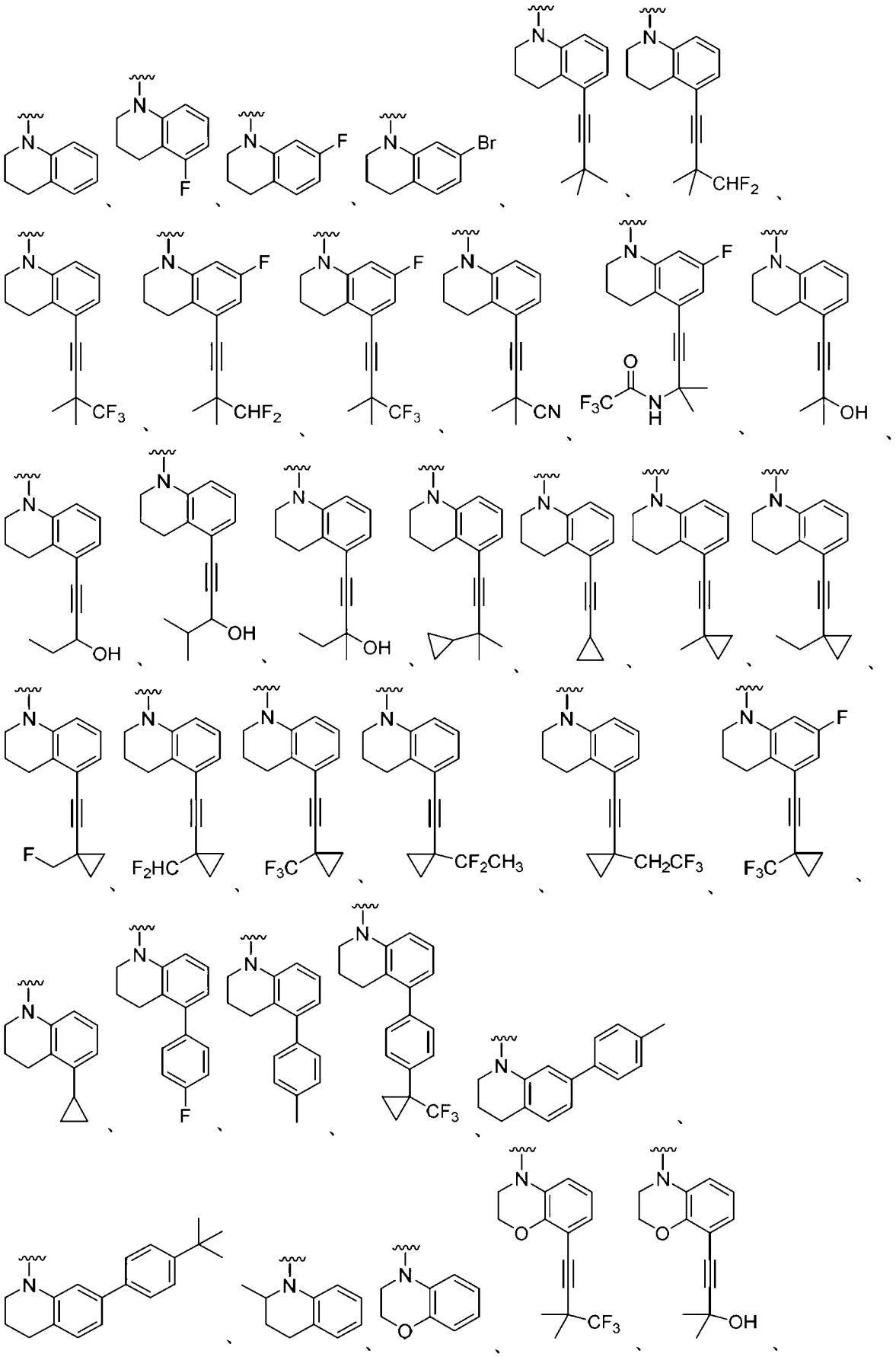


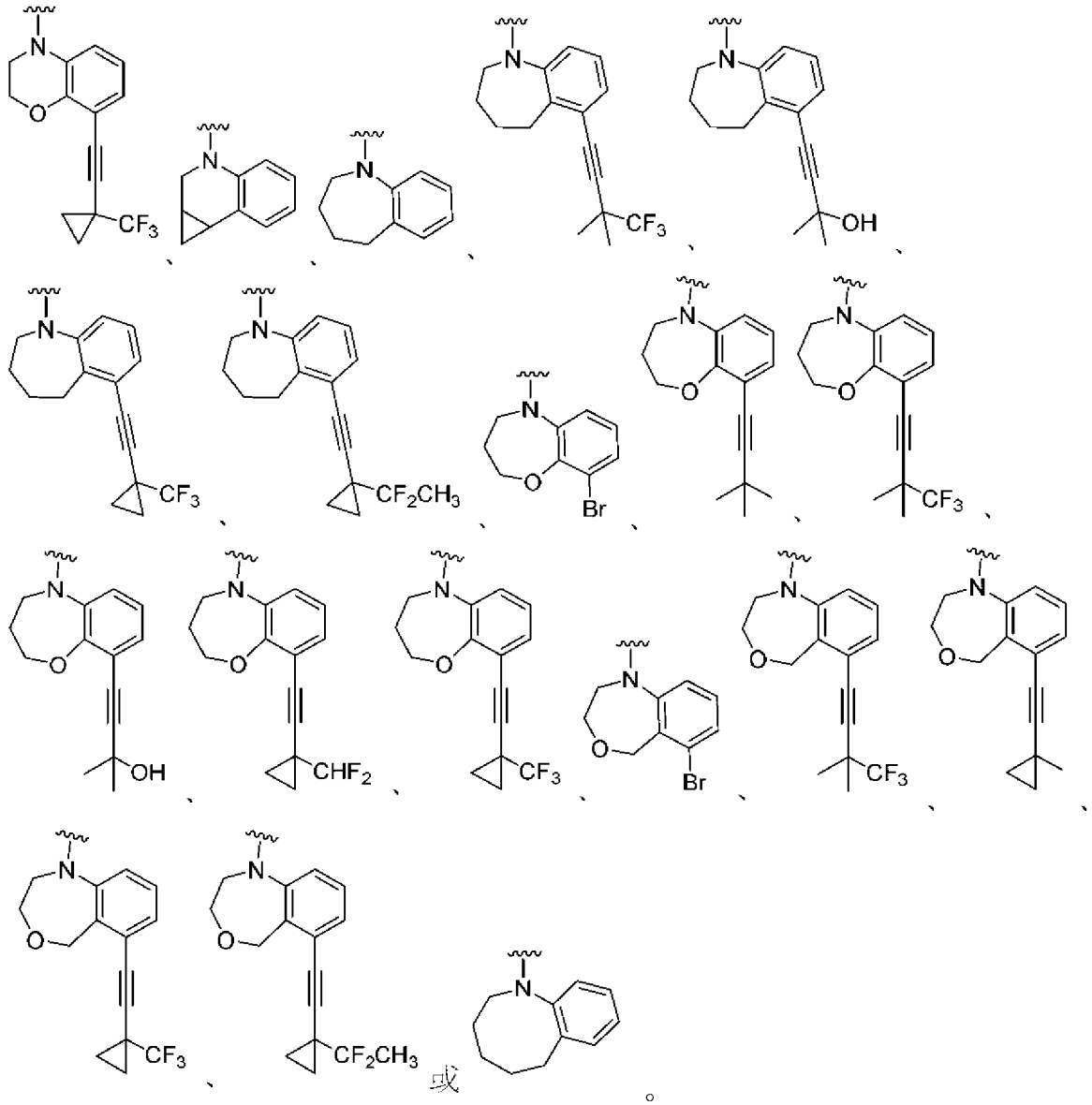
或 。

【0155】 在一些實施例中，式(I)或(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或-CN。在一些實施例中，式(I)或(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基或鹵素。在一些實施例中，式(I)或(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6g}獨立地係甲基。

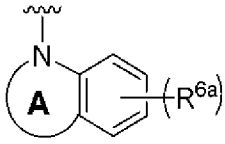
【0156】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中

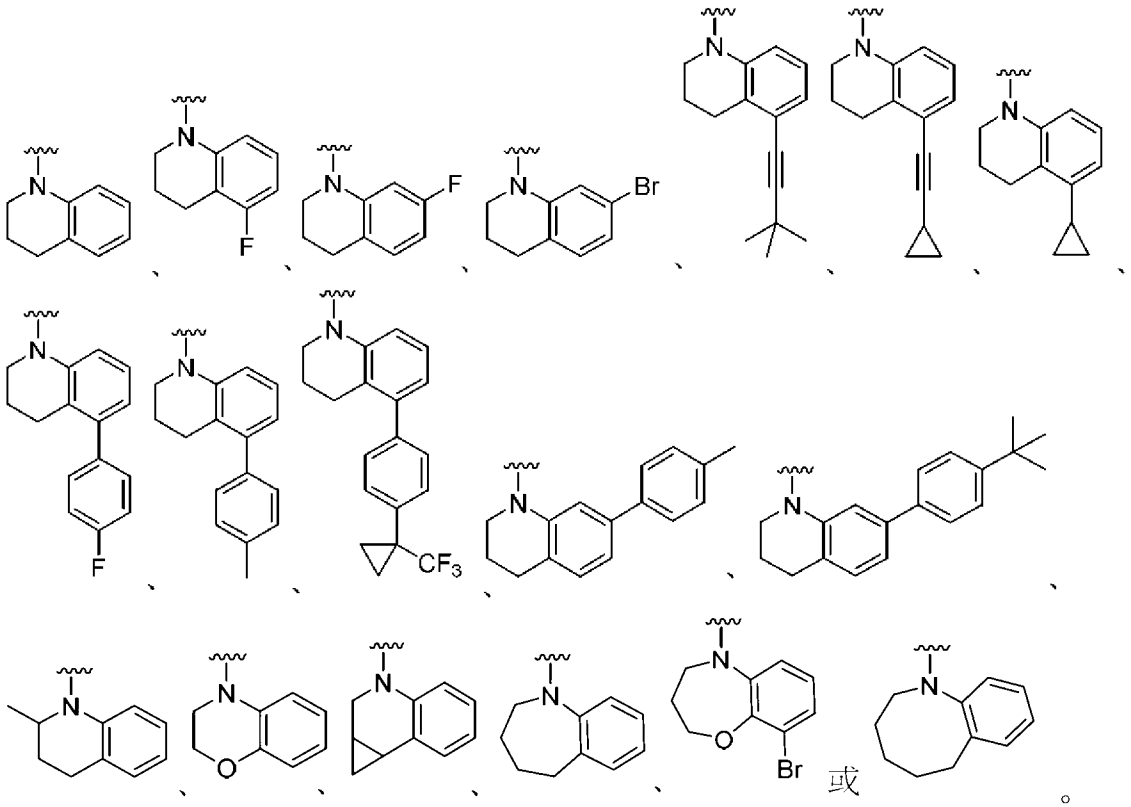

具有以下結構：



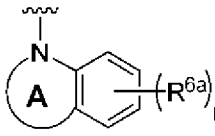


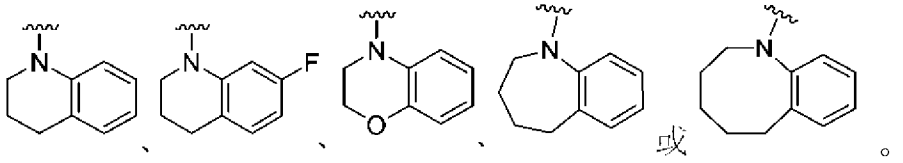
【0157】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中

 具有以下結構：

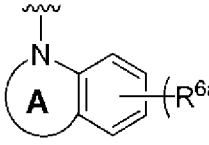
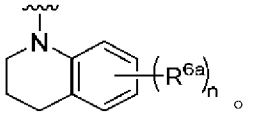


【0158】 在一些實施例中，式(Ic)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中

 具有以下結構：



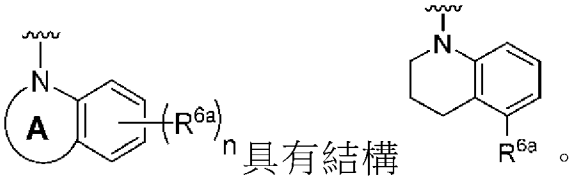
【0159】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中

 具有結構  。

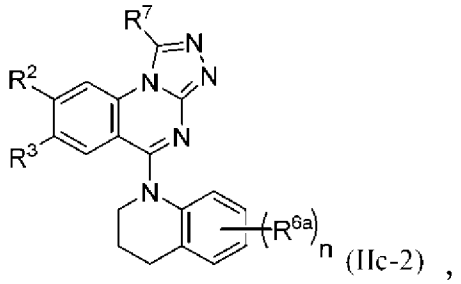
在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中


具有結構。

在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中

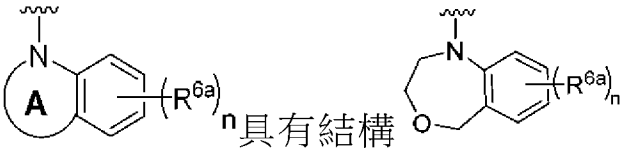

具有結構。

【0160】 在一些實施例中，式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有式(IIc-2)之結構的化合物：

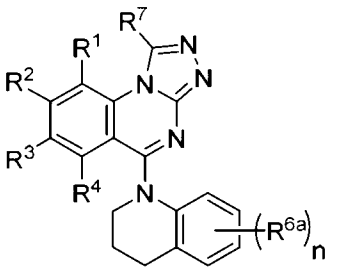
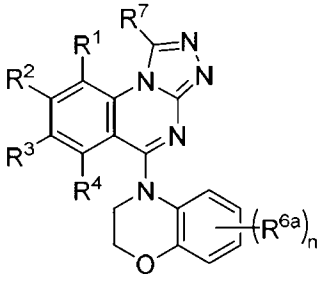

(IIc-2)，

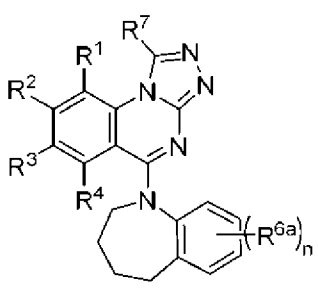
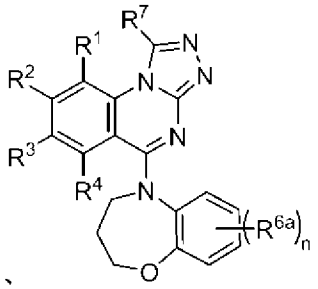
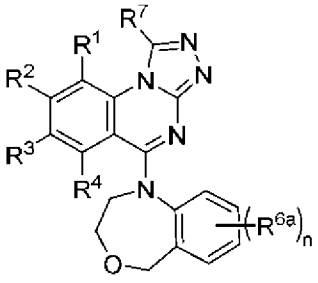
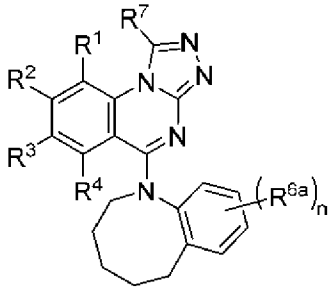
其中n係0、1或2。

【0161】 在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中


具有結構。

【0162】 在一些實施例中，式(I)、(IIa)或(IIc)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有以下結構之化合物：


(IIc-3)、 
(IIc-4)、


(IIc-5)、

(IIc-6)、

(IIc-7)或

(IIc-8)。

【0163】在一些實施例中，式(IIc)之化合物係式(IIc-3)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(IIc)之化合物係式(IIc-4)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(IIc)之化合物係式(IIc-5)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(IIc)之化合物係式(IIc-6)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(IIc)之化合物係式(IIc-7)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(IIc)之化合物係式(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0164】在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素或-CN；R^3係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；R^4係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；各R^{6a}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基，其中該炔基視情況經1至3個R^{6j}取代；各R^{6j}獨立地係C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、-CN、C_{3-8}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6p}取代；各R^{6p}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{1-3}

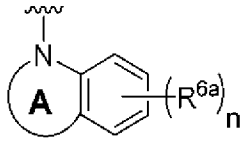
羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基或-CN；且R^7係氫、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}鹵烷基或$-NH_2$。

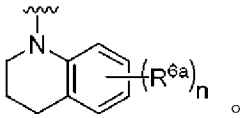
【0165】在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素或-CN；R^3係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；R^4係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；各R^{6a}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基，其中該炔基視情況經1至3個R^{6j}取代；各R^{6j}獨立地係C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、-CN、C_{3-8}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6p}取代；各R^{6p}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基或-CN；且R^7係氫或C_{1-3}烷基。

【0166】在一些實施例中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^1係氫或F；R^2係氫、F或Cl；R^3係氫或F；R^4係氫或F；各R^{6a}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基，其中該炔基視情況經1至3個R^{6j}取代；各R^{6j}獨立地係C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、-CN、C_{3-8}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6p}取代；各R^{6p}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基或-CN；且R^7係氫或Me。

【0167】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基

烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素或-CN；R^3係氫、C_{1-3}烷基或鹵素；各R^{6a}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基，其中該炔基視情況經1至3個R^{6j}取代；各R^{6j}獨立地係C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、-CN、C_{3-8}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6p}取代；各R^{6p}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基或-CN；R^7係氫或C_{1-3}烷基；且



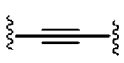
具有結構


。

【0168】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、鹵素或-CN。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^2係氫、F或Cl。

【0169】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中R^3係氫、F或Cl。

【0170】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}獨立地係C_{2-3}炔基或鹵素，其中該炔基視情況經1至3個R^{6j}取代。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6a}係



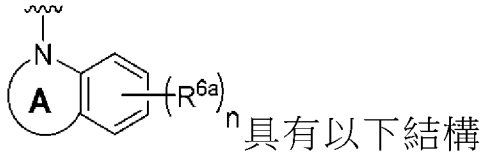
其經1個R^{6j}取代。

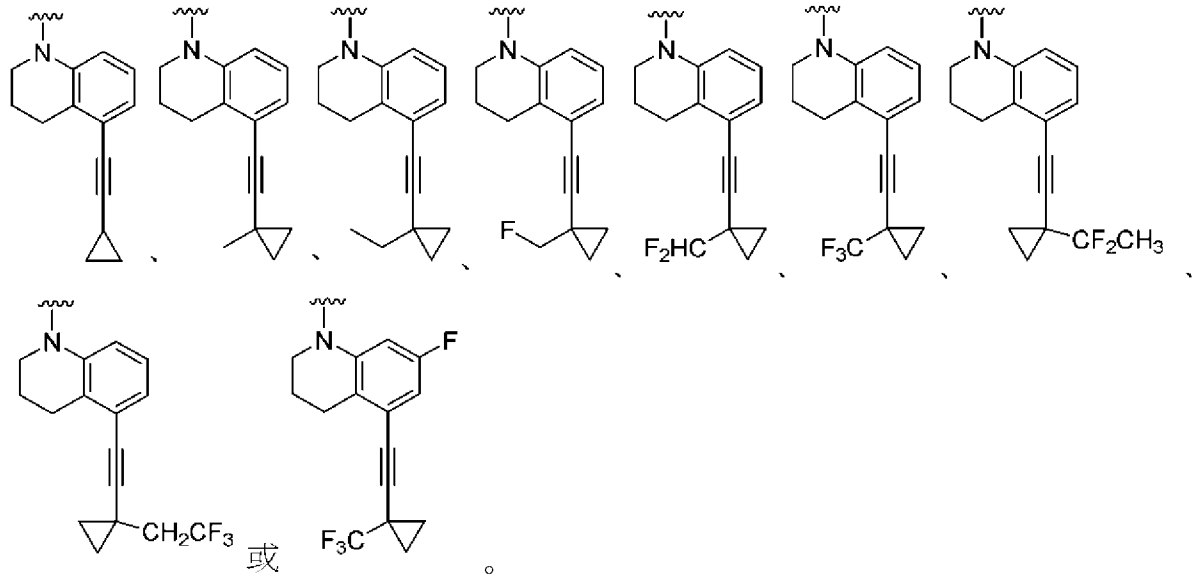
【0171】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6j}獨立地係C_{2-3}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、-CN、C_{3-6}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至3個R^{6p}取代，且各雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至6員環。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6j}獨立地係鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{3-6}環烷基或雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經1至2個R^{6p}取代，且各雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至6員環。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6j}獨立地係鹵素、C_{1-3}鹵烷基或C_{3-6}環烷基，其中該環烷基視情況經一個R^{6p}取代。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6j}獨立地係F、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CF_2CH_3或環丙基，其中該環丙基視情況經一個R^{6p}取代。

【0172】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6p}獨立地係C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥基烷

基、鹵素、C_{1-3}鹵烷基或-CN。在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中各R^{6p}獨立地係Me、Et、CH_2OH、F、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CF_2CH_3或-CN。

【0173】在一些實施例中，式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中


具有以下結構：



或

。

【0174】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至8員環。在一些實施例中，式之化合物(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)、或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N或O之雜

原子的5至6員環。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中該雜環烷基係具有1個雜原子N或O之6員環。

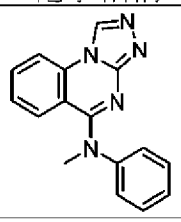
【0175】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中該雜芳基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。在一些實施例中，式之化合物(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)、或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中該雜芳基係具有1或2個各自為N之雜原子的6員環。

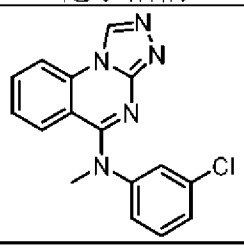
【0176】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係這樣一種化合物，其中該雜環烷基係具有1至2個各自獨立地為N或O之雜原子的5至6員環；且該雜芳基係具有1至2個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至6員環。

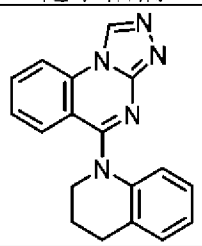
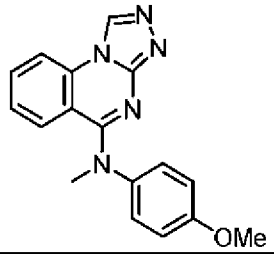
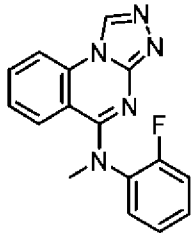
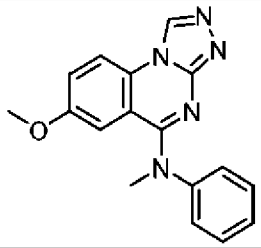
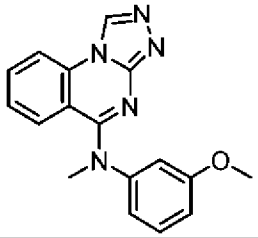
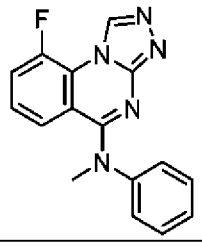
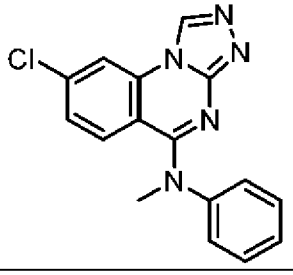
【0177】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有表1A、表1B、表1C、表1D、表1E、表1F、表1G、表1H、表1I、表1J、表2A、表2B、表2C、表2D、表2E、表2F、表2G、表2H、表2I、表2J、表2K、

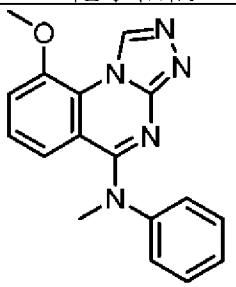
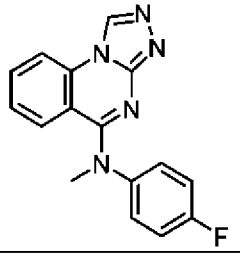
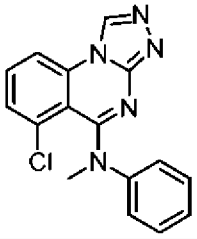
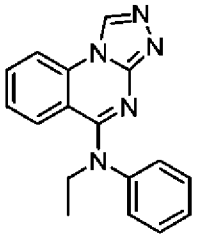
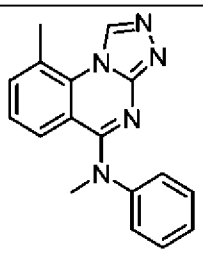
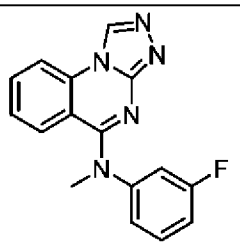
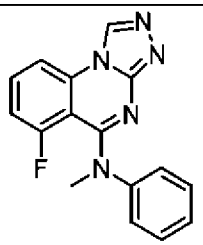
表2L、表3A、表3B、表3C、表3D、表3E、表3F、表3G、表3H、表3I、表3J或表3K中之化合物之結構的化合物。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係具有表3F、表3H、表3I、表3J或表3K中之化合物之結構的化合物。

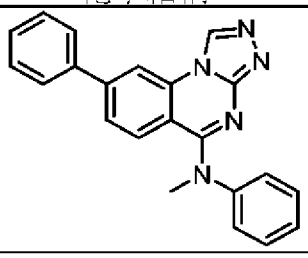
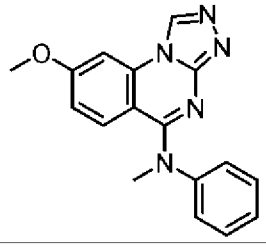
表1A. 化合物

實例	化學結構
1	

實例	化學結構
2	

實例	化學結構
4	
5	
6	
8	
9	
10	
11	

實例	化學結構
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

實例	化學結構
19	
20	

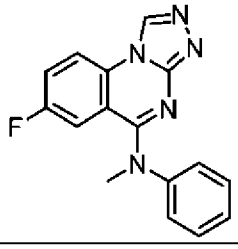
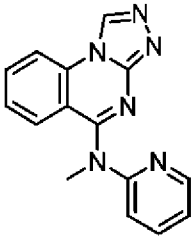
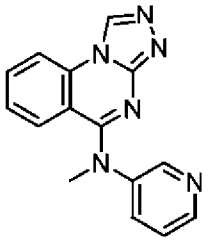
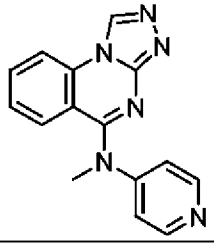
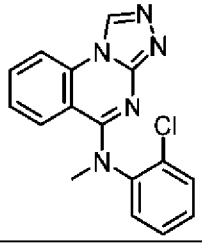
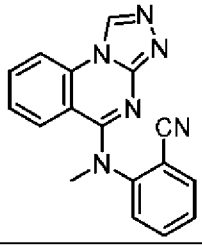
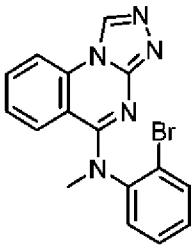
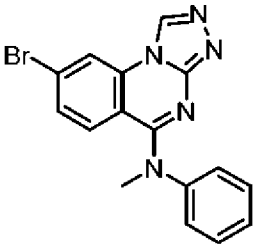
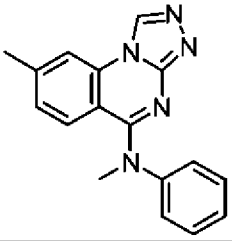
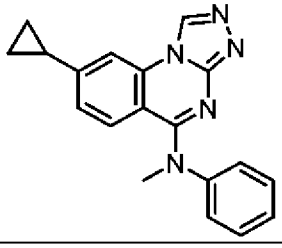
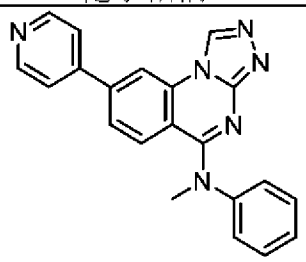
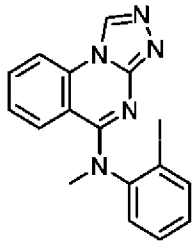
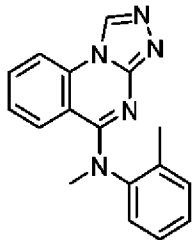
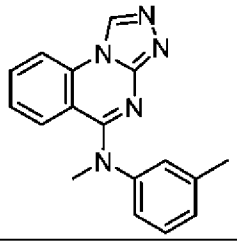
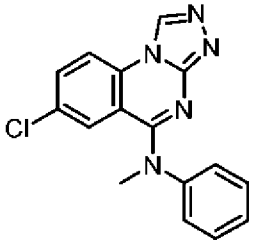
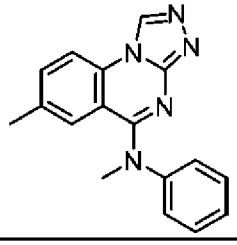
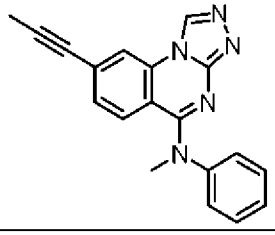
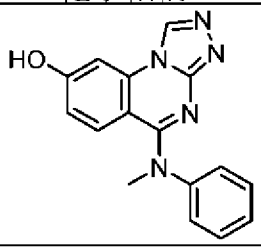
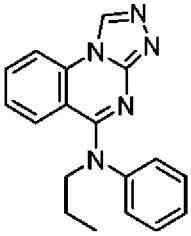
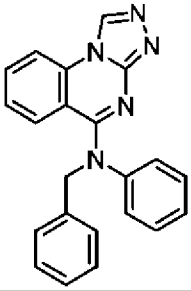
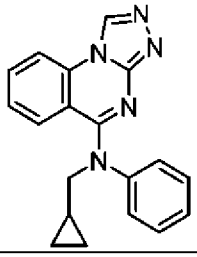
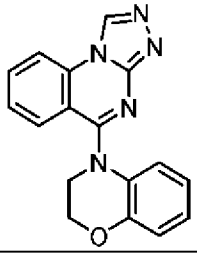
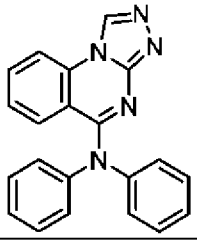
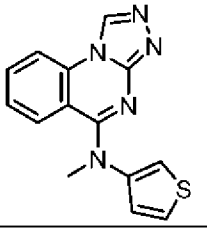
實例	化學結構
21	
22	

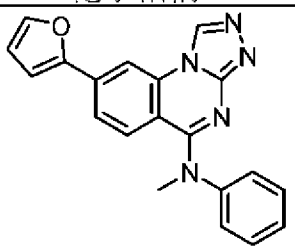
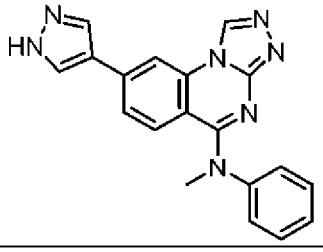
表1B. 化合物

實例	化學結構
23	
24	
25	
26	

實例	化學結構
27	
28	
29	
30	

實例	化學結構
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

實例	化學結構
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

實例	化學結構
45	
46	

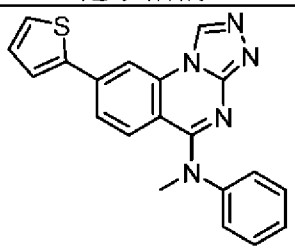
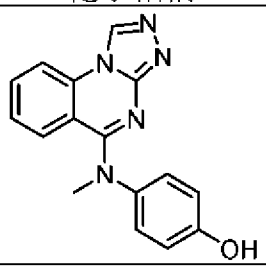
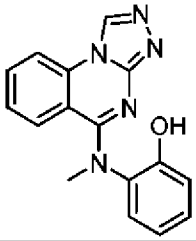
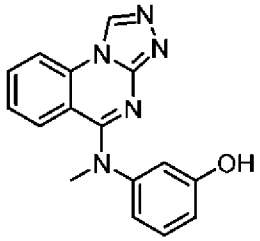
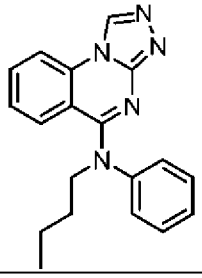
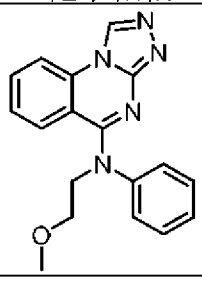
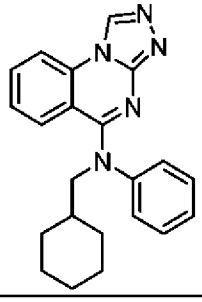
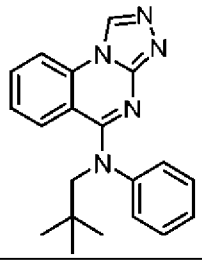
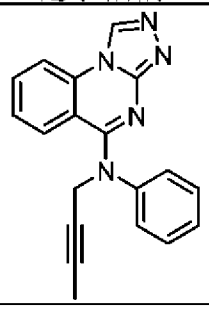
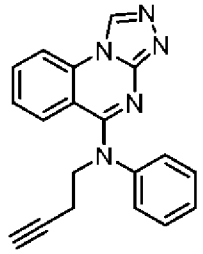
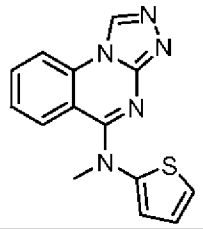
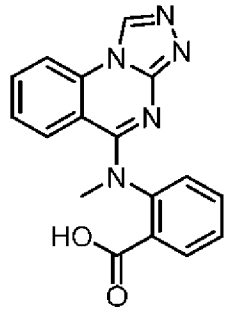
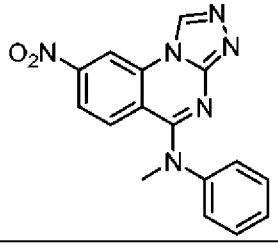
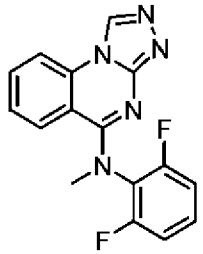
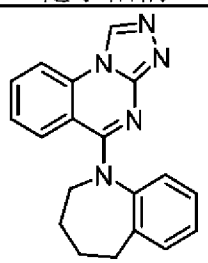
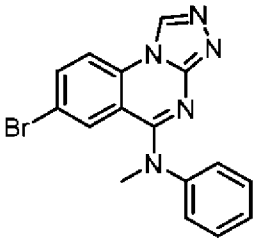
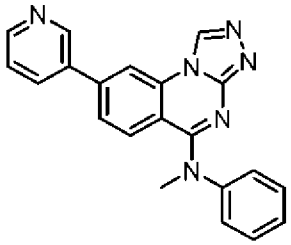
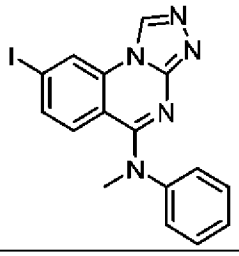
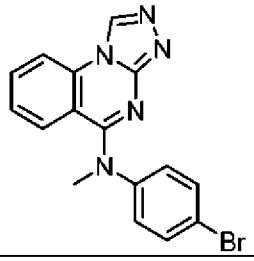
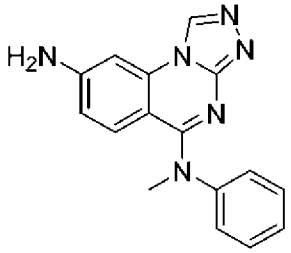
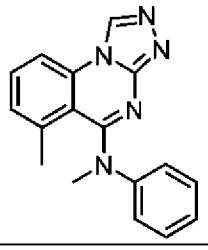
實例	化學結構
47	

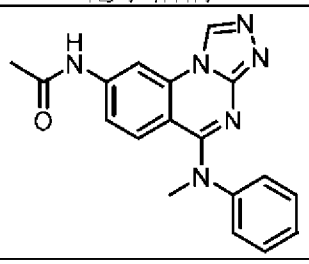
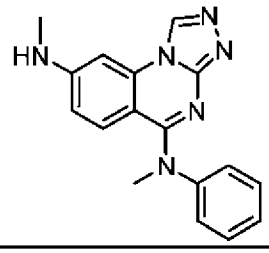
表1C. 化合物

實例	化學結構
48	
49	
50	
51	

實例	化學結構
52	
53	
54	

實例	化學結構
55	
56	
57	
58	
59	
60	

實例	化學結構
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

實例	化學結構
68	
69	

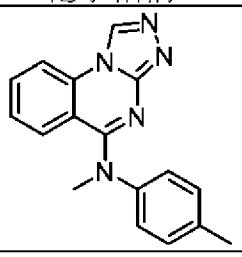
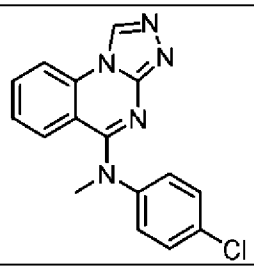
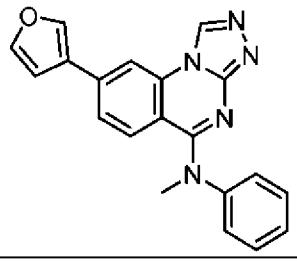
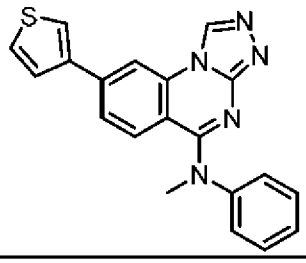
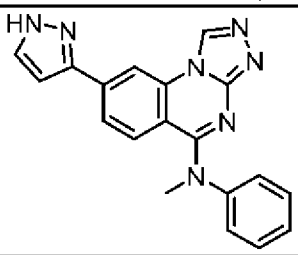
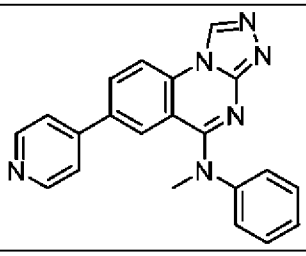
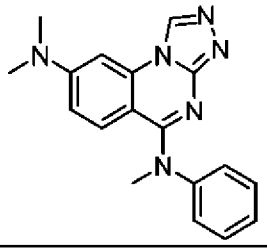
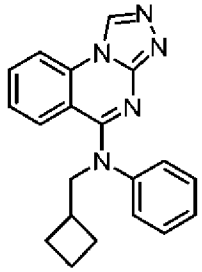
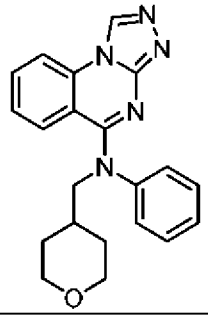
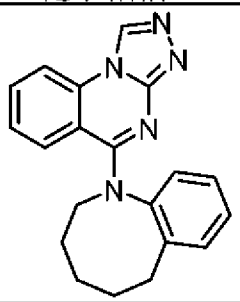
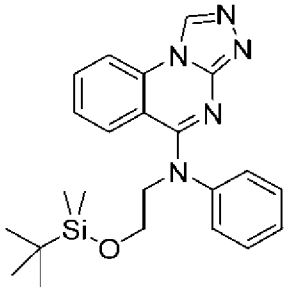
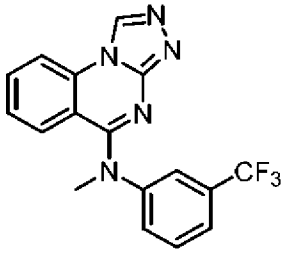
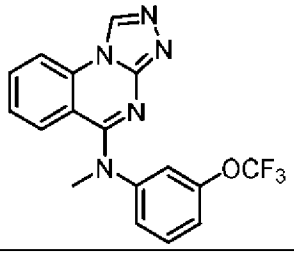
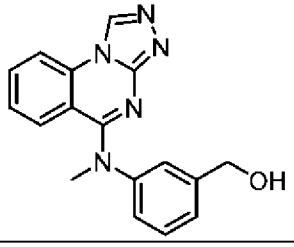
實例	化學結構
70	
71	

表1D. 化合物

實例	化學結構
72	
73	
74	
75	

實例	化學結構
76	
77	
78	

實例	化學結構
79	
80	
81	
82	
83	

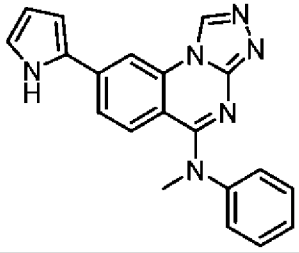
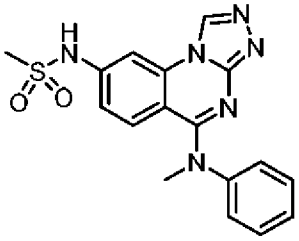
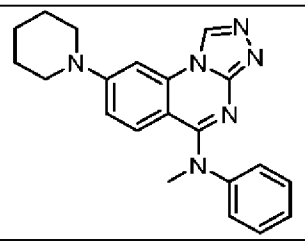
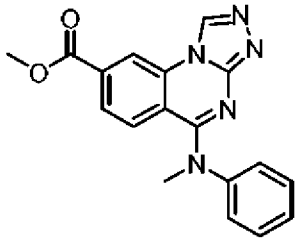
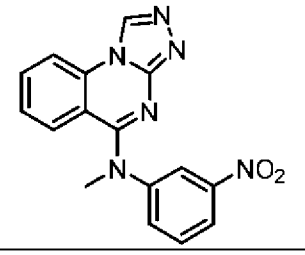
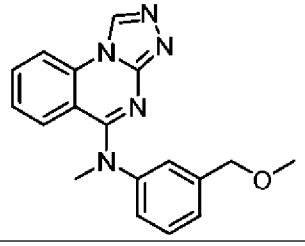
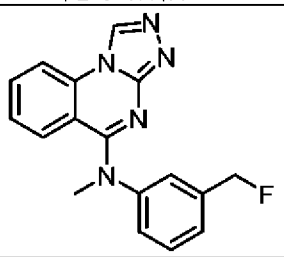
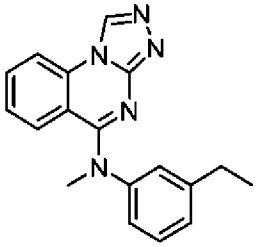
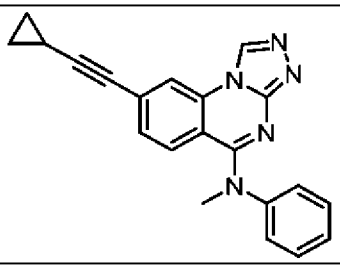
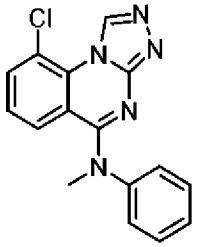
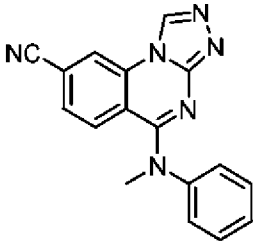
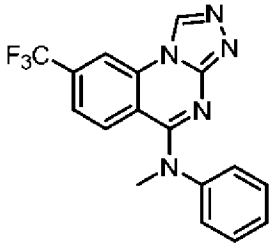
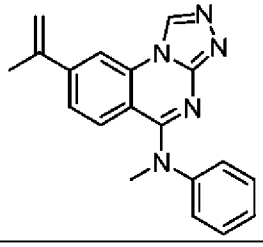
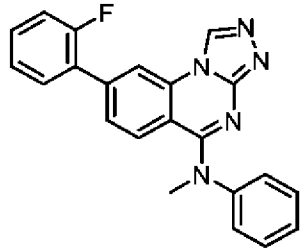
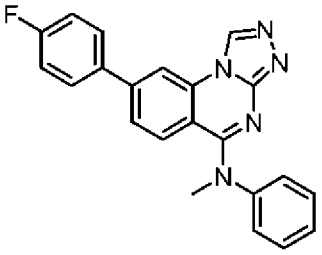
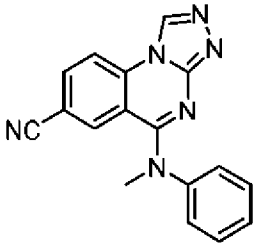
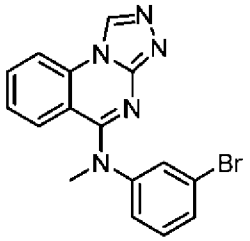
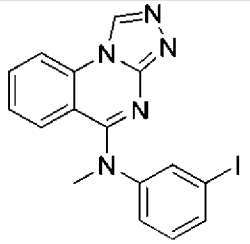
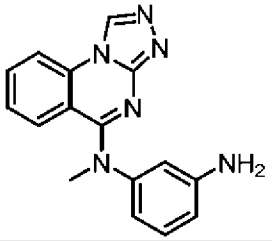
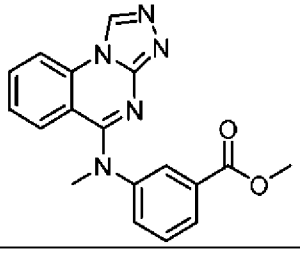
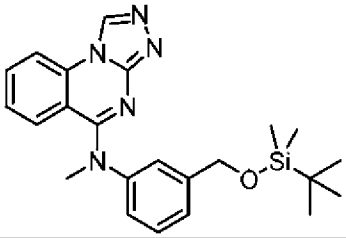
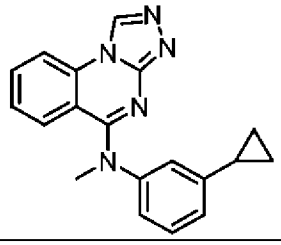
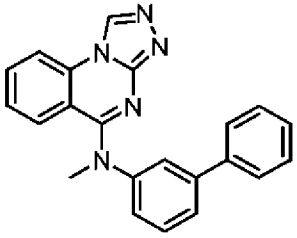
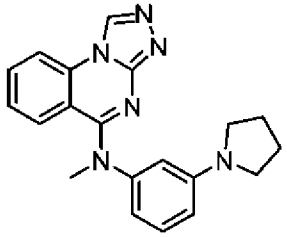
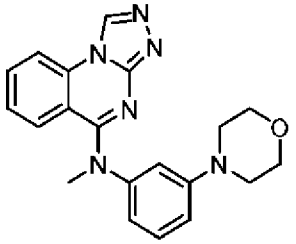
實例	化學結構
84	
85	
86	
87	
88	
89	

表1E. 化合物

實例	化學結構
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

實例	化學結構
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

實例	化學結構
104	
105	
106	
107	
108	

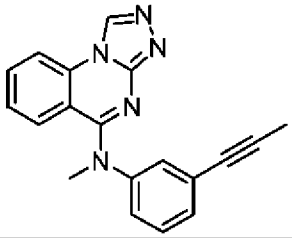
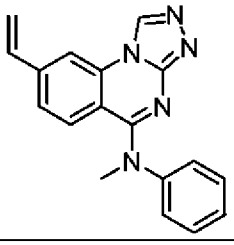
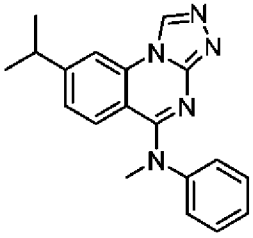
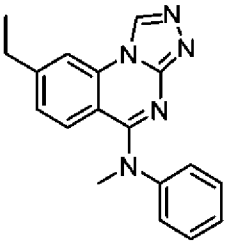
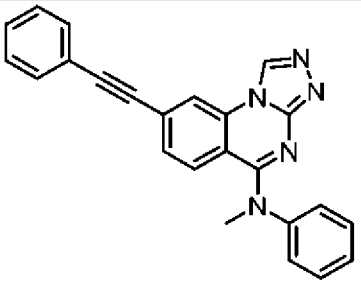
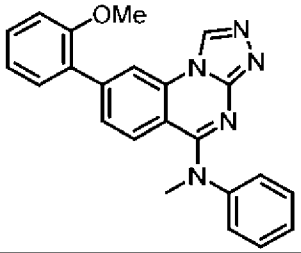
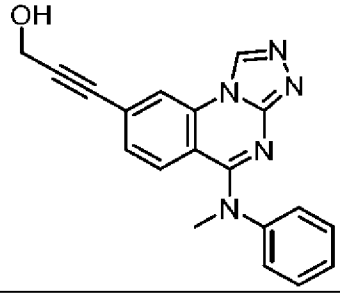
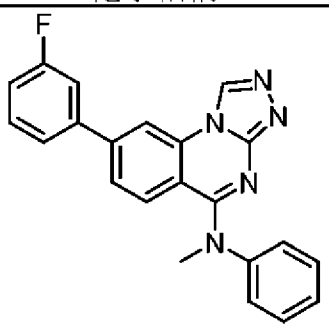
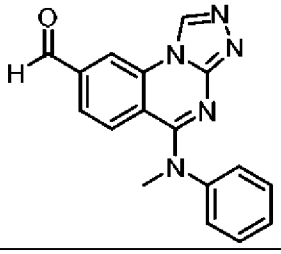
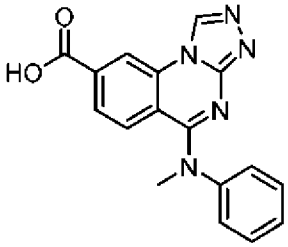
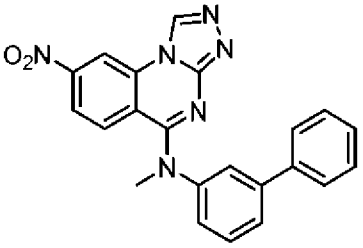
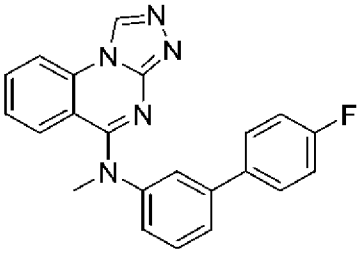
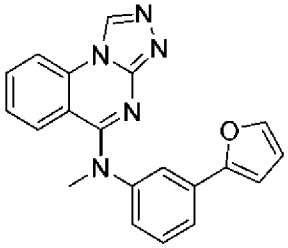
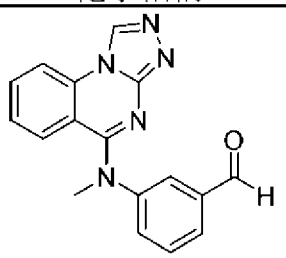
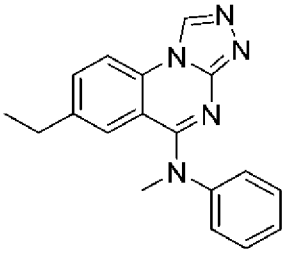
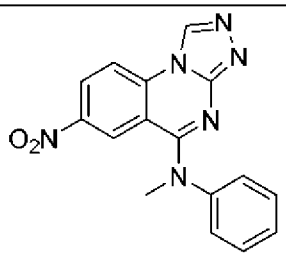
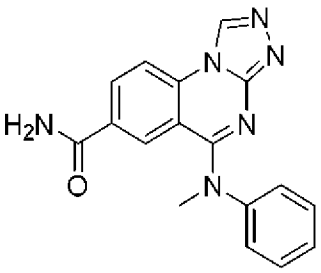
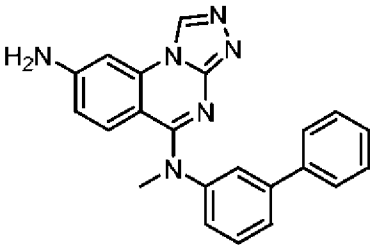
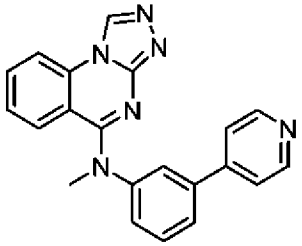
實例	化學結構
109	
110	
111	
112	
113	

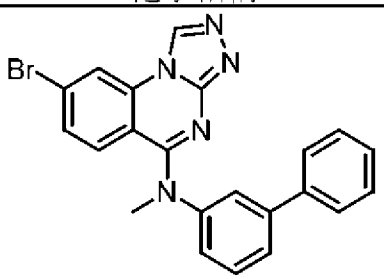
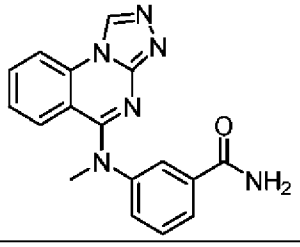
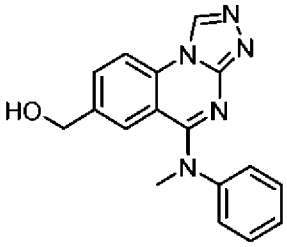
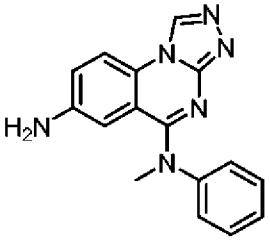
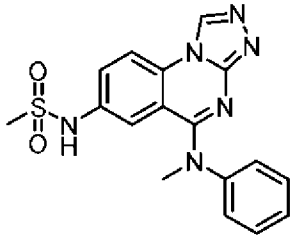
表1F. 化合物

實例	化學結構
114	

實例	化學結構
115	

實例	化學結構
116	
117	
118	
119	
120	
121	

實例	化學結構
122	
123	
124	
125	
126	
127	

實例	化學結構
128	
129	
130	
131	
132	

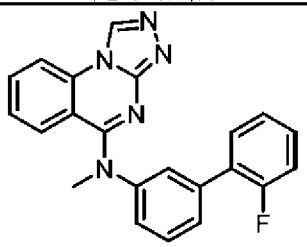
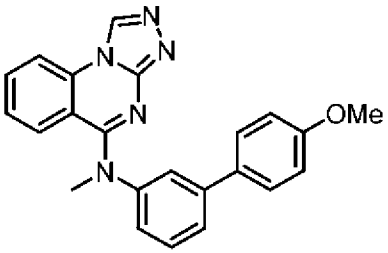
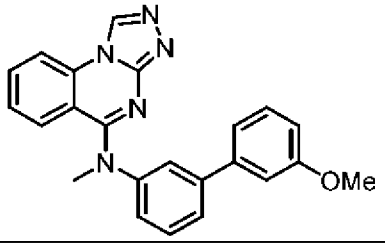
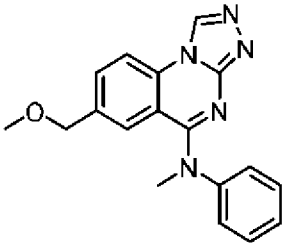
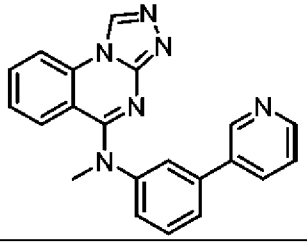
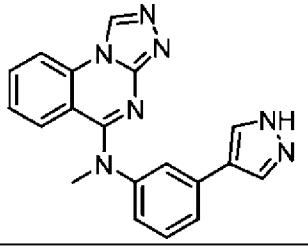
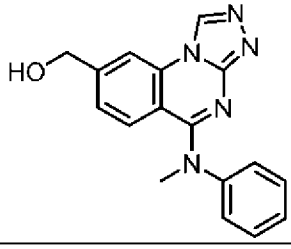
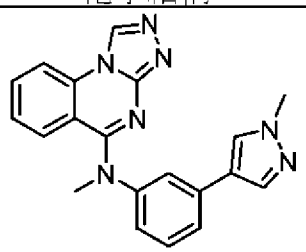
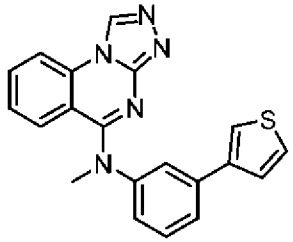
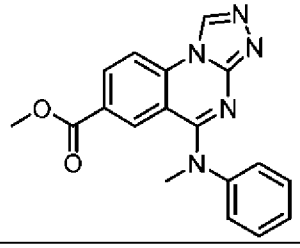
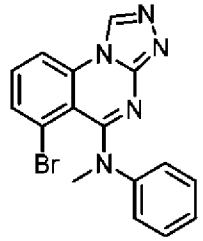
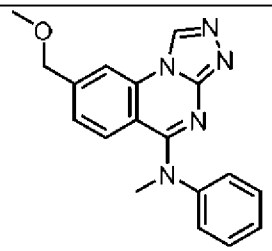
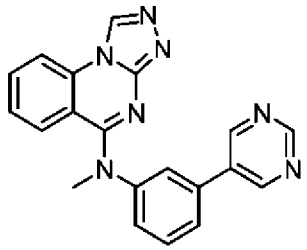
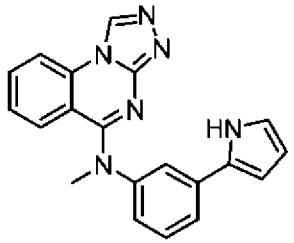
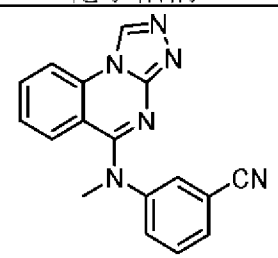
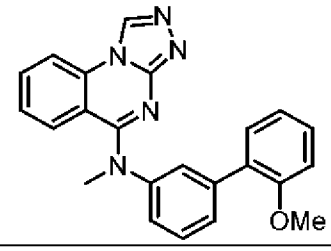
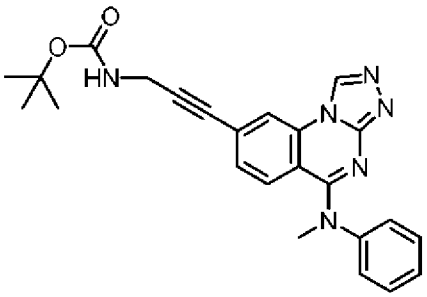
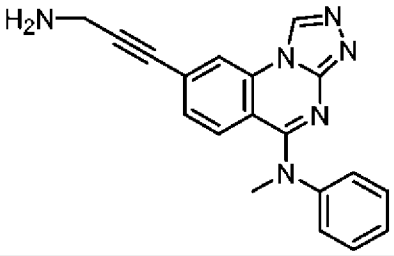
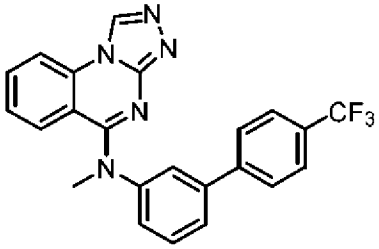
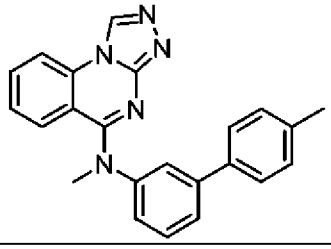
實例	化學結構
133	
134	
135	
136	
137	

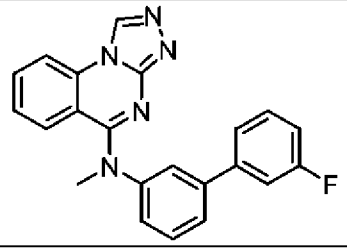
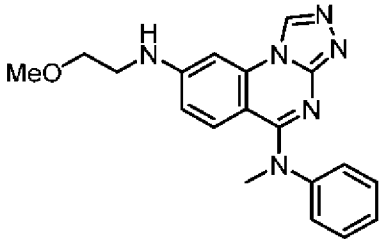
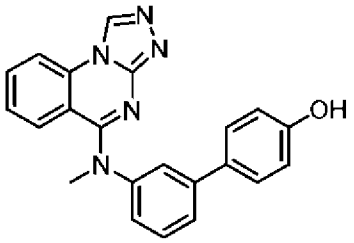
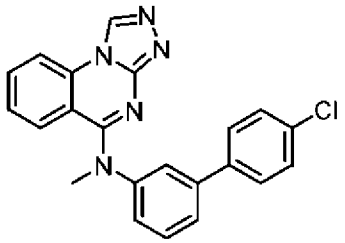
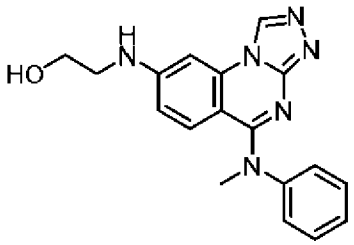
表1G. 化合物

實例	化學結構
138	

實例	化學結構
139	

實例	化學結構
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

實例	化學結構
147	
148	
149	
150	
151	
152	

實例	化學結構
153	
154	
155	
156	
157	

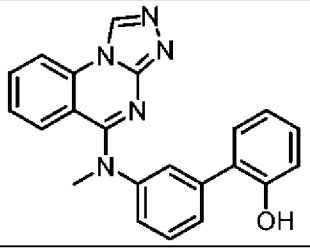
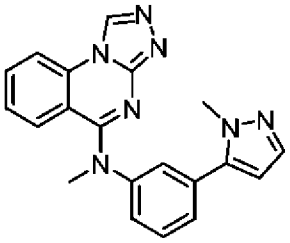
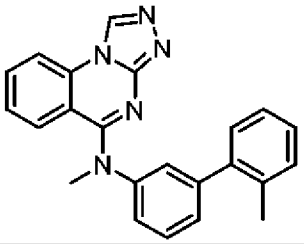
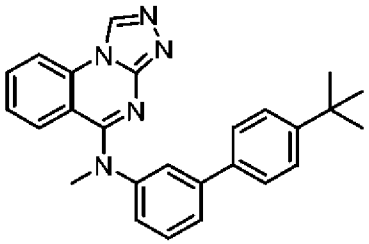
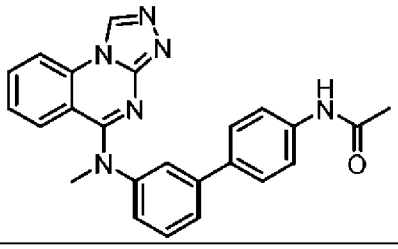
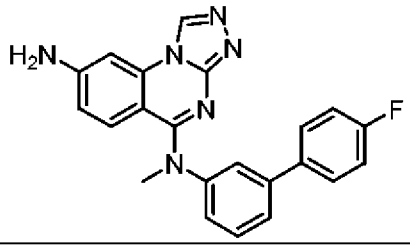
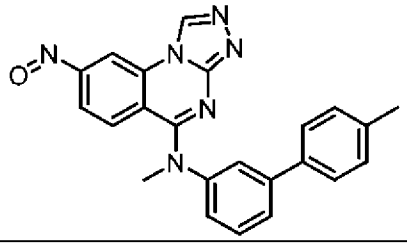
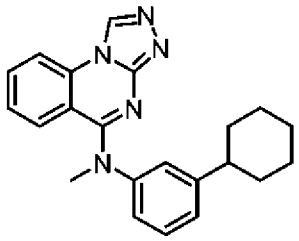
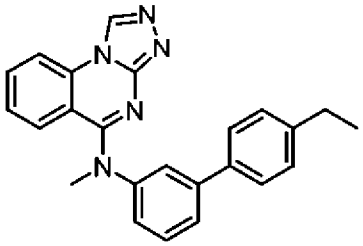
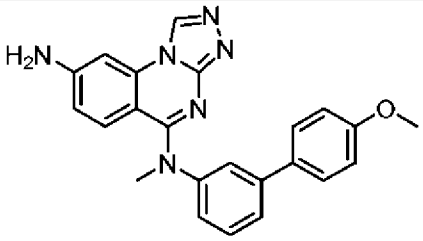
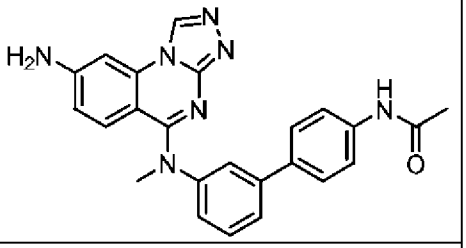
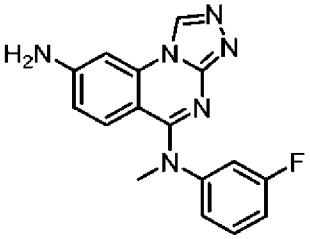
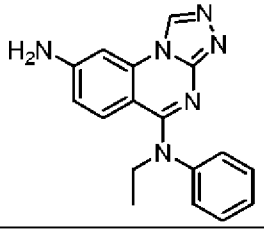
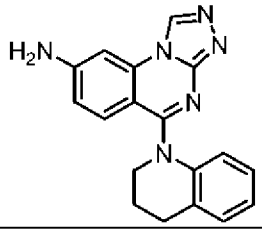
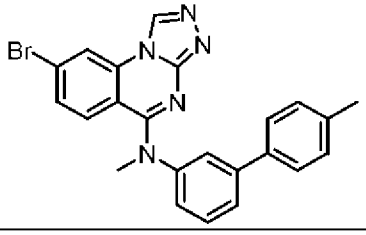
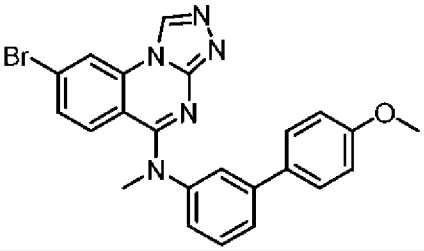
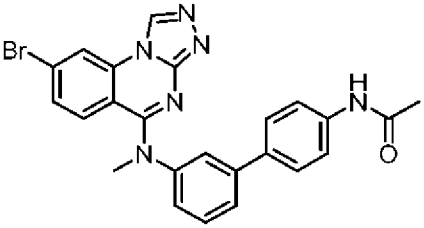
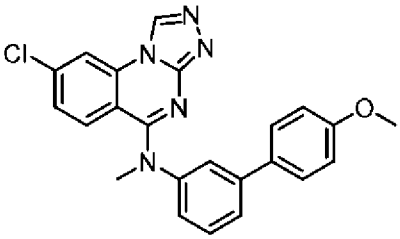
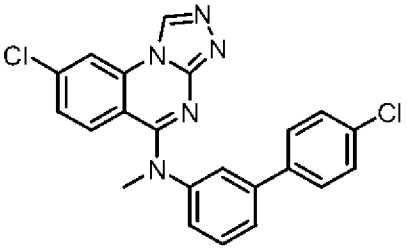
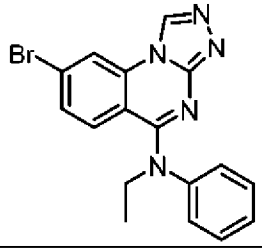
實例	化學結構
158	
159	
160	
161	

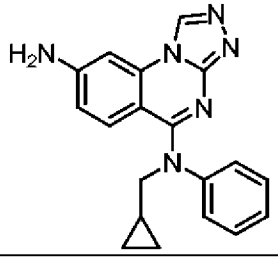
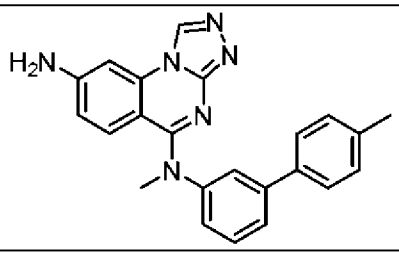
表1H. 化合物

實例	化學結構
162	

實例	化學結構
163	

實例	化學結構
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

實例	化學結構
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	

實例	化學結構
178	
179	

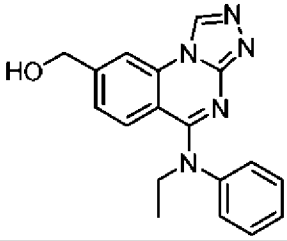
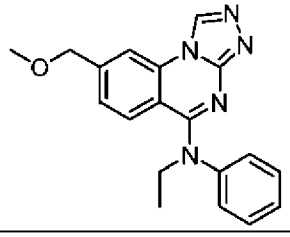
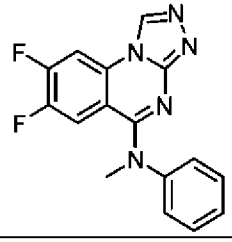
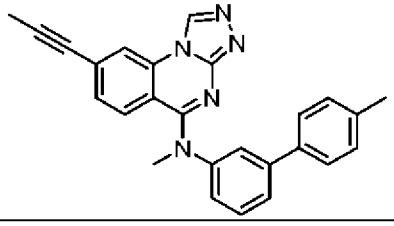
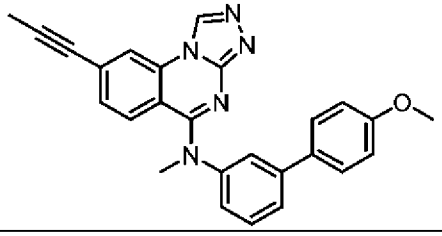
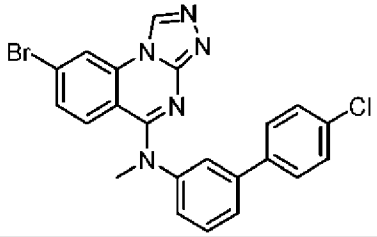
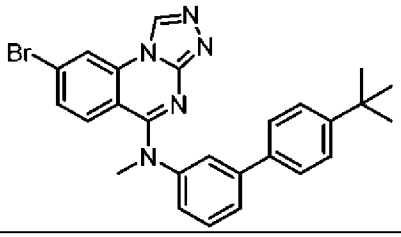
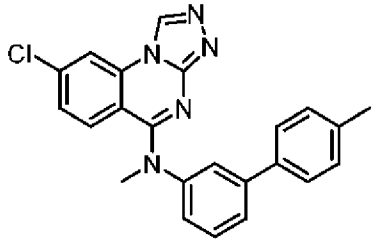
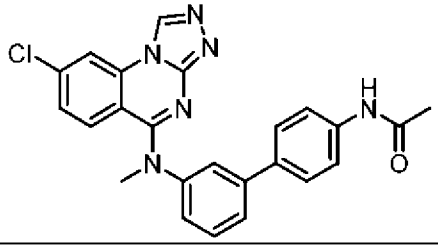
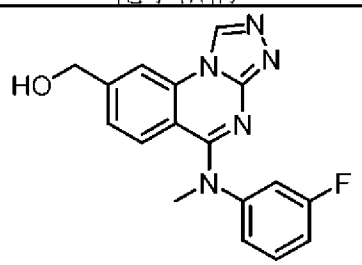
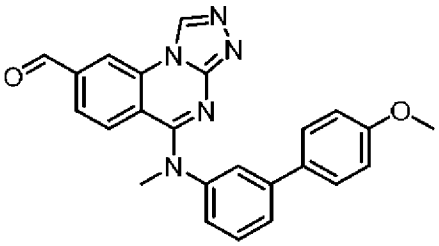
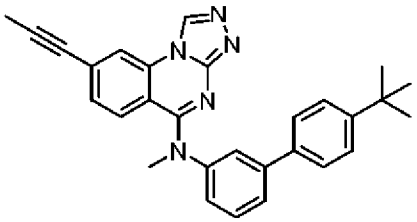
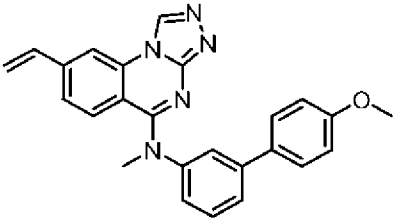
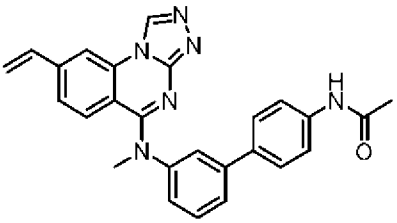
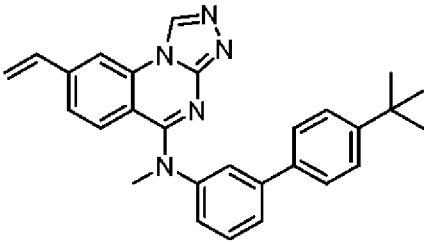
實例	化學結構
180	

表1I：化合物

實例	化學結構
181	
182	
183	
184	

實例	化學結構
185	
186	
187	
188	

實例	化學結構
189	
190	
191	
192	
193	
194	

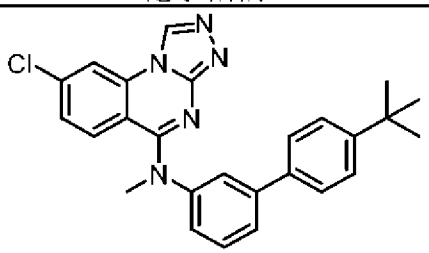
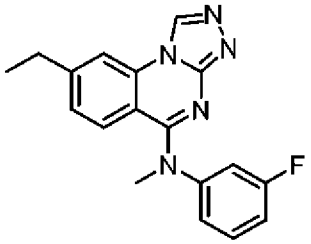
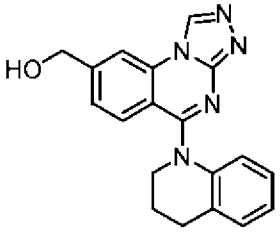
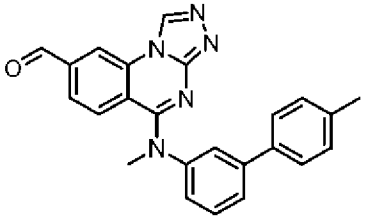
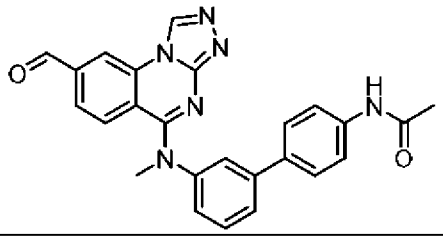
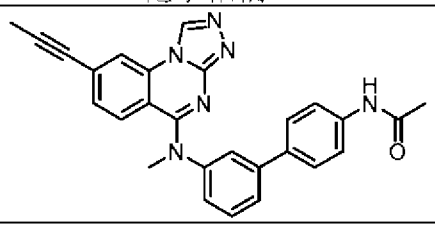
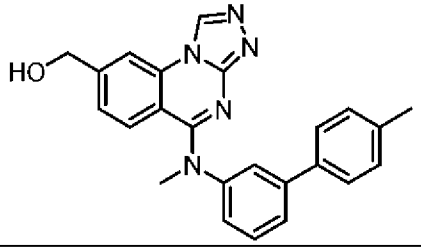
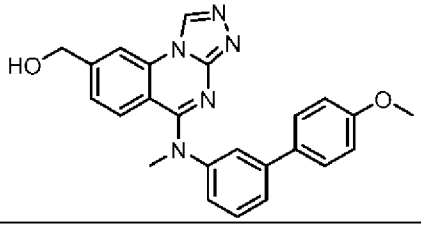
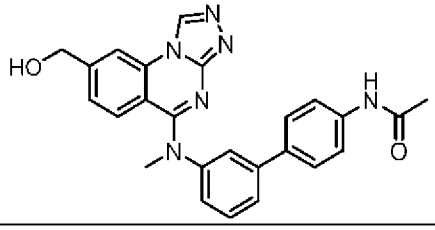
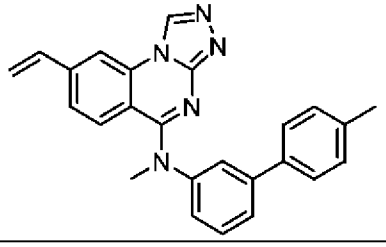
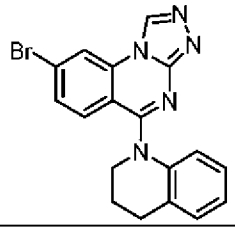
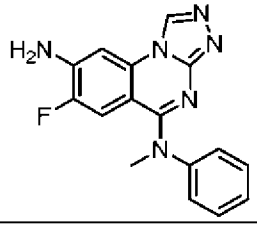
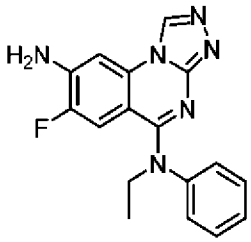
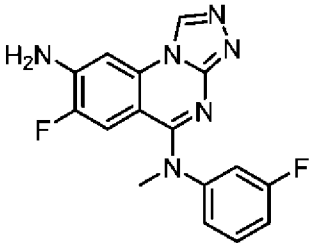
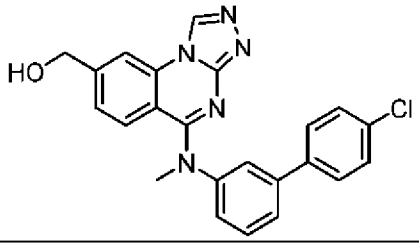
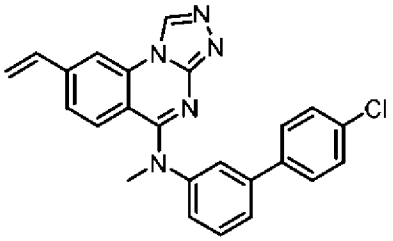
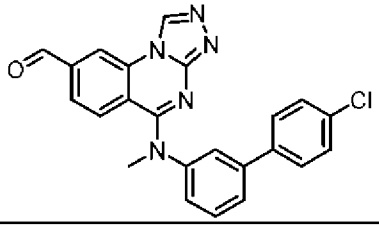
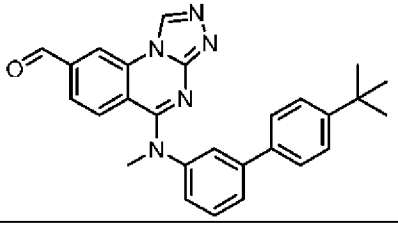
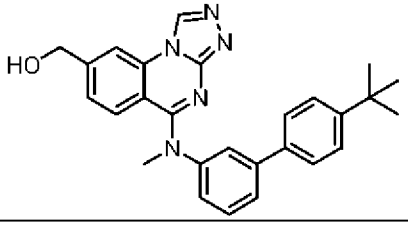
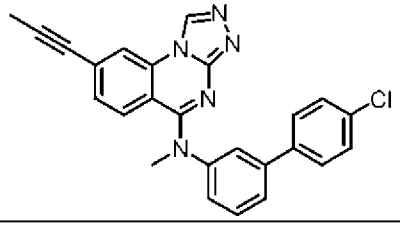
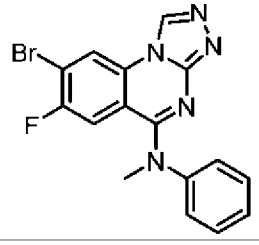
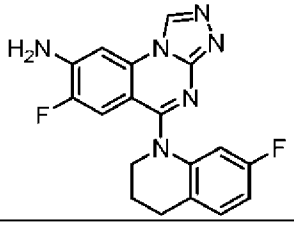
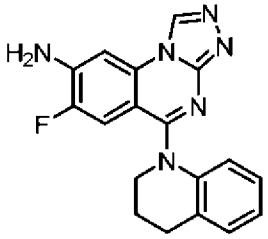
實例	化學結構
195	
196	
197	
198	
199	

表1J：化合物

實例	化學結構
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

實例	化學結構
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

實例	化學結構
214	
215	
216	
217	

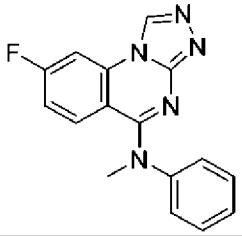
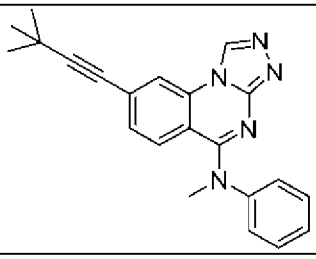
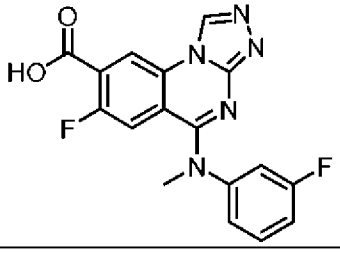
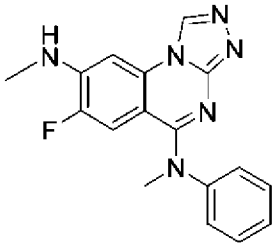
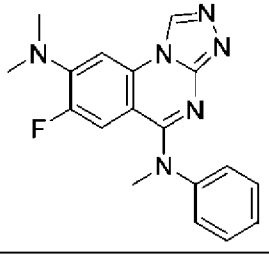
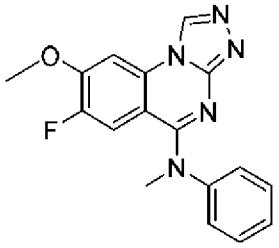
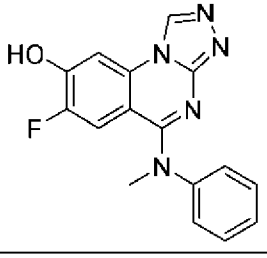
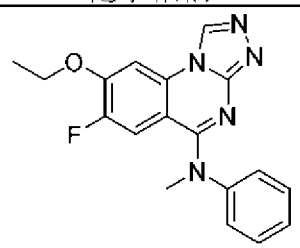
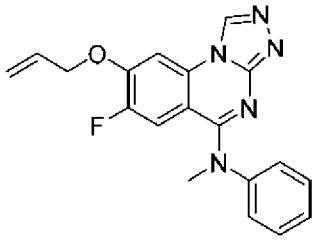
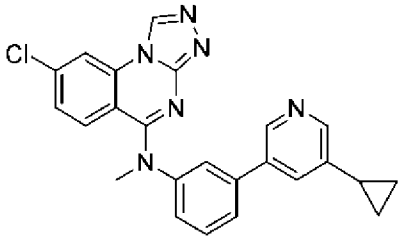
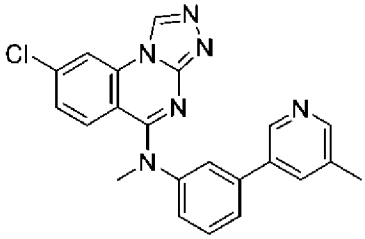
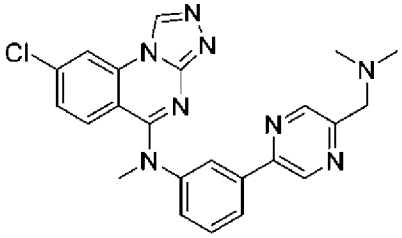
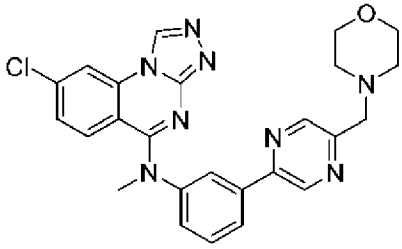
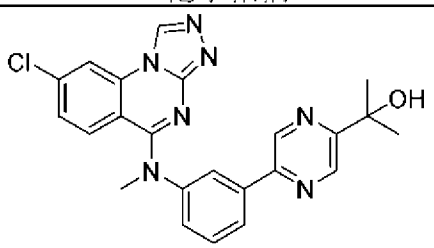
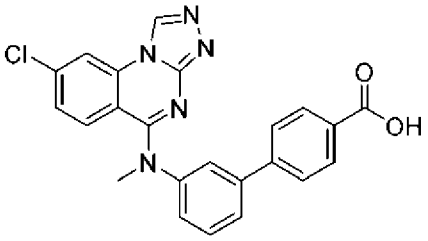
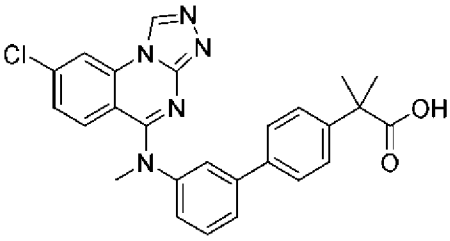
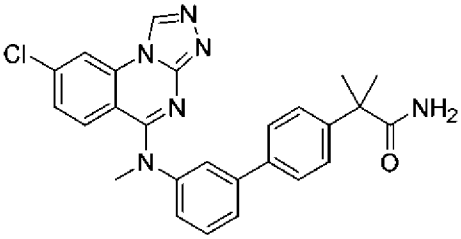
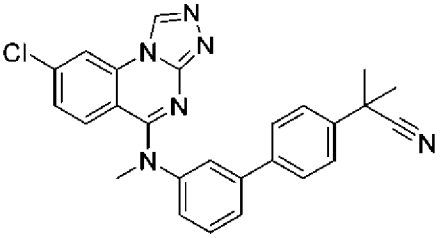
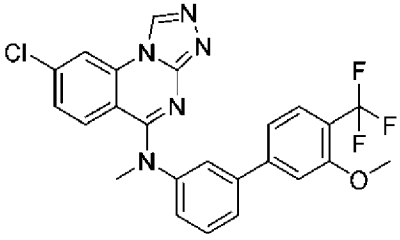
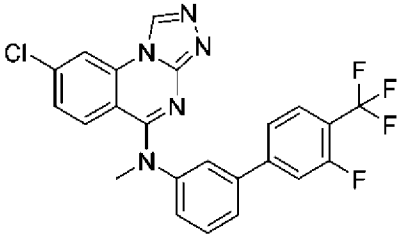
實例	化學結構
218	
219	
220	

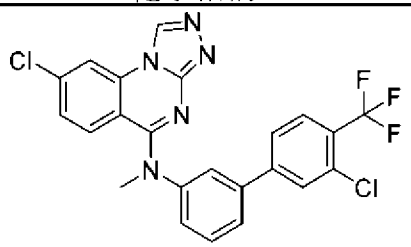
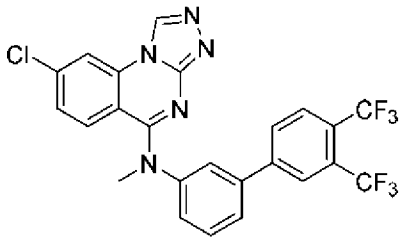
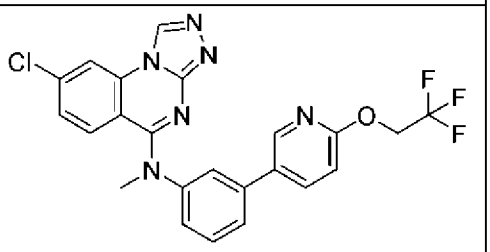
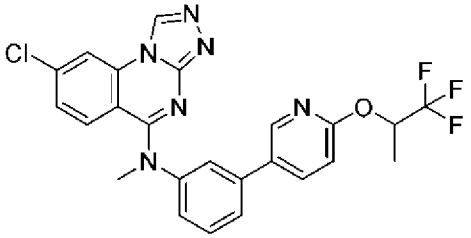
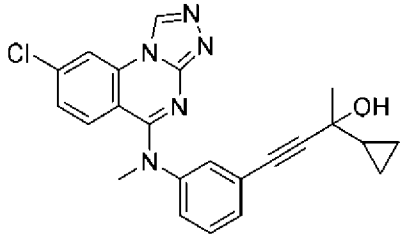
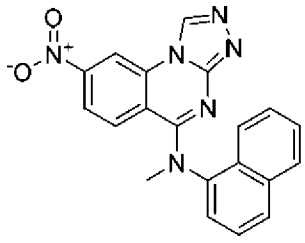
表2A：化合物

實例	化學結構
221	
222	

實例	化學結構
223	
224	

實例	化學結構
225	
226	
227	
228	
229	
230	

實例	化學結構
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

實例	化學結構
238	
239	
240	
241	
242	
243	

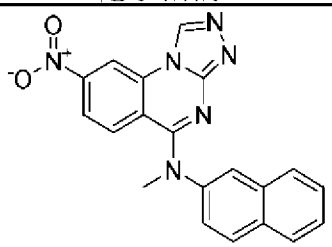
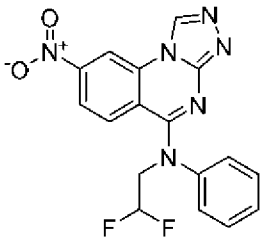
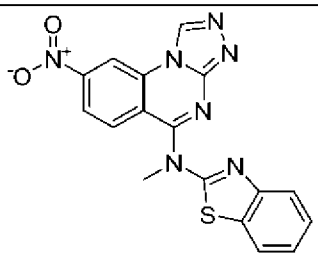
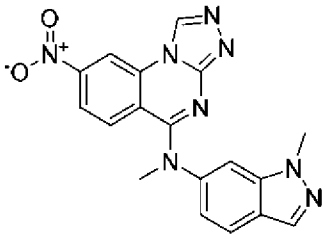
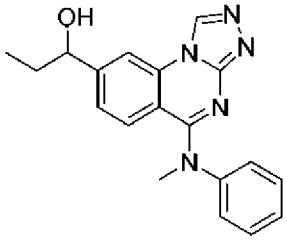
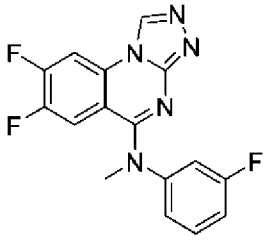
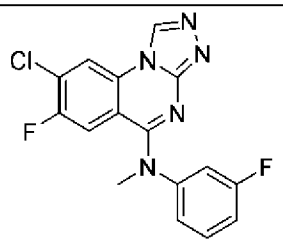
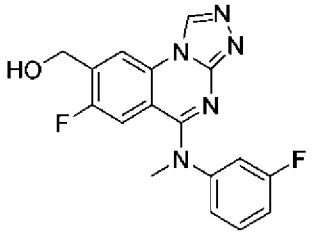
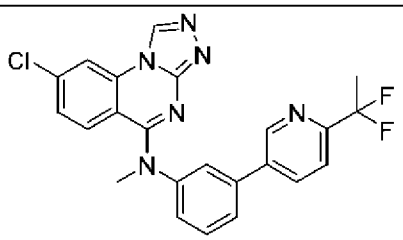
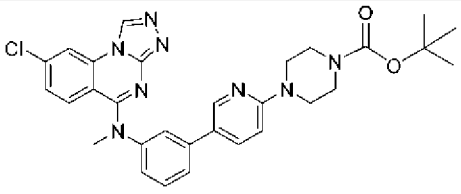
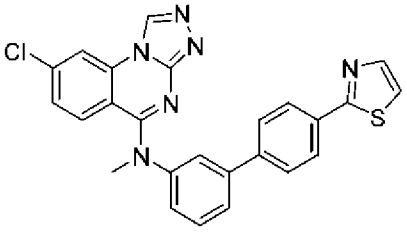
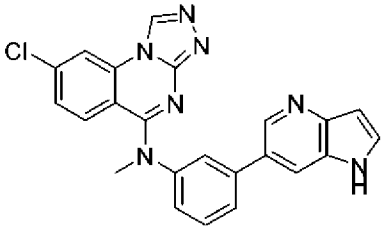
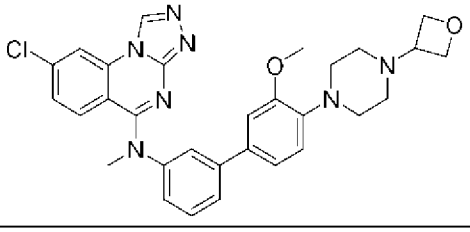
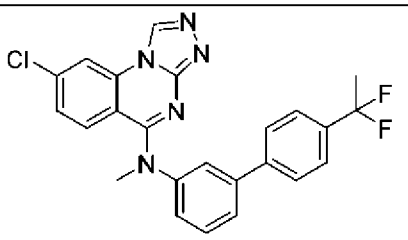
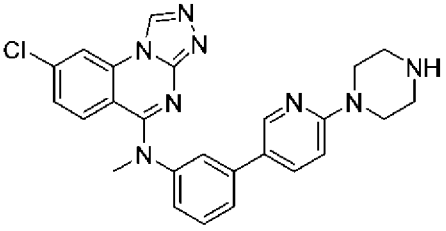
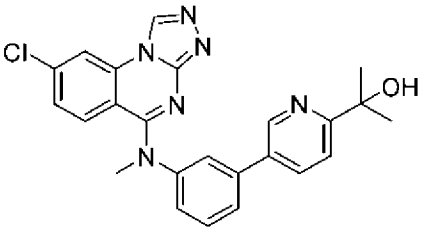
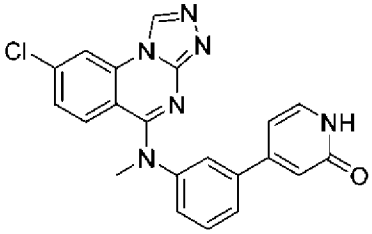
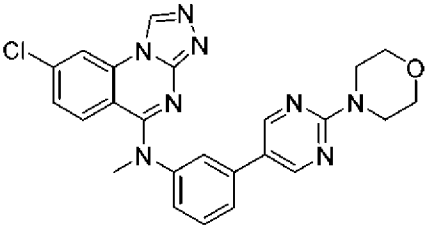
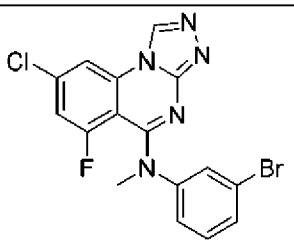
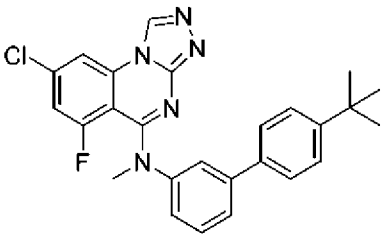
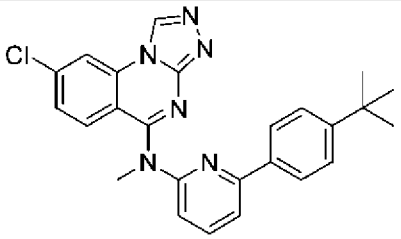
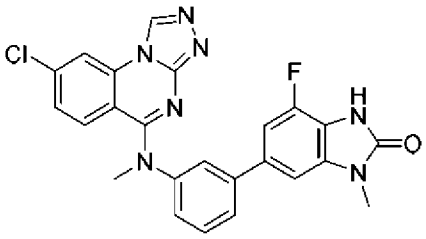
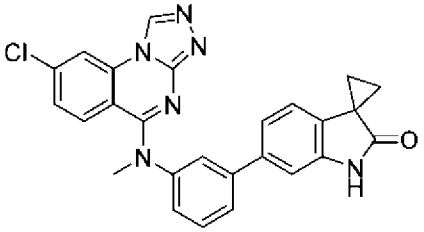
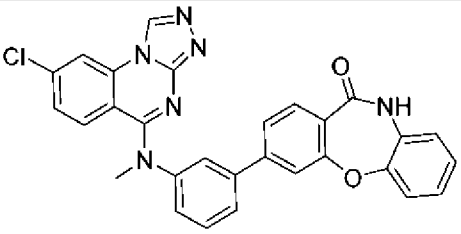
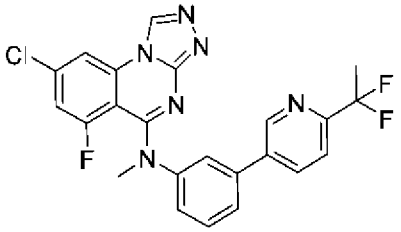
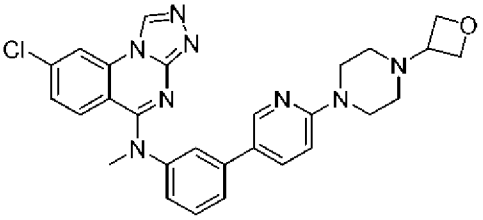
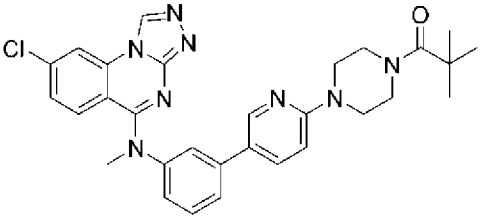
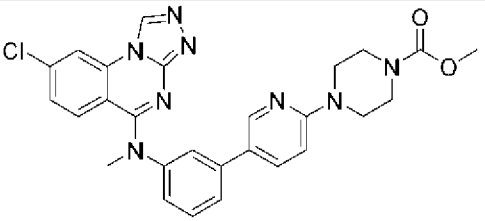
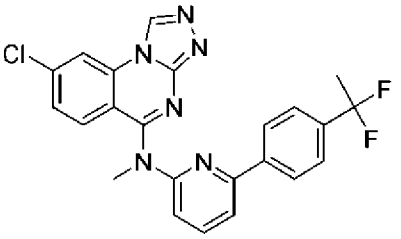
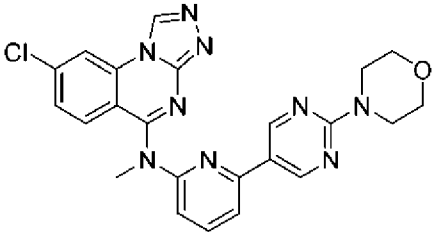
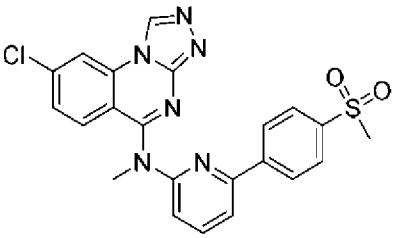
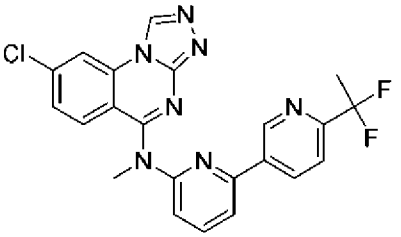
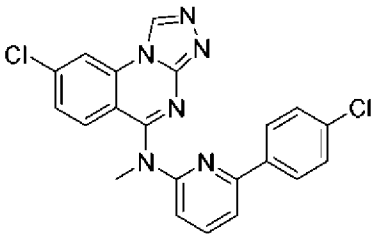
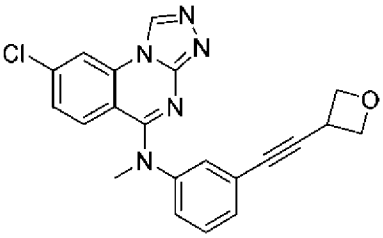
實例	化學結構
244	
245	
246	
247	
248	
249	

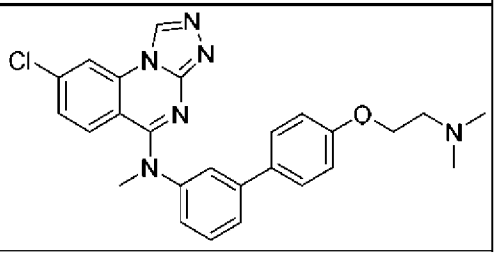
表2B：化合物

實例	化學結構
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

實例	化學結構
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	

實例	化學結構
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	

實例	化學結構
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

實例	化學結構
278	

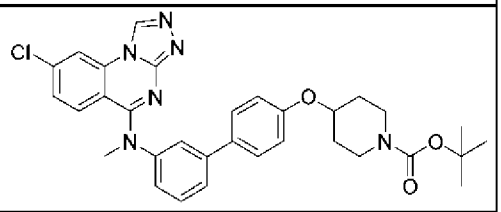
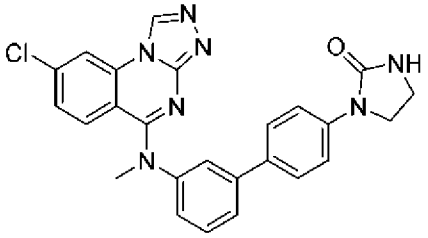
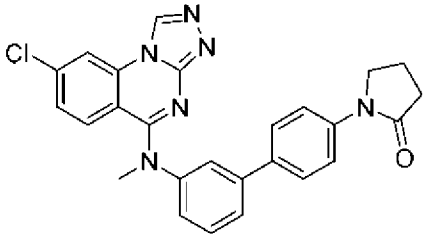
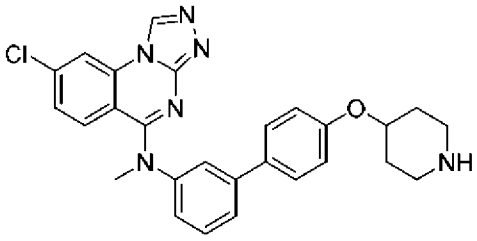
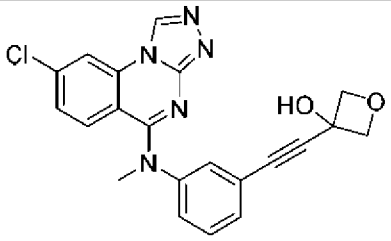
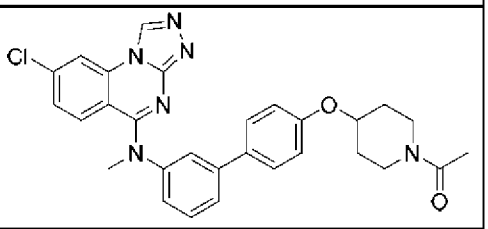
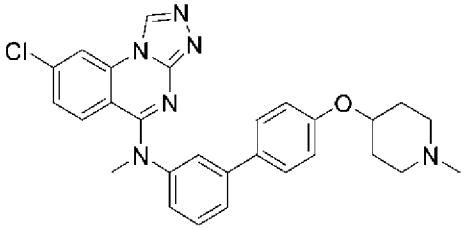
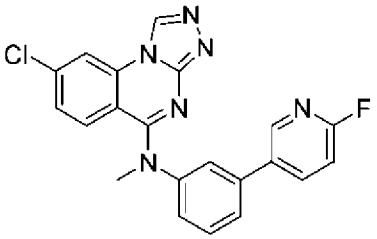
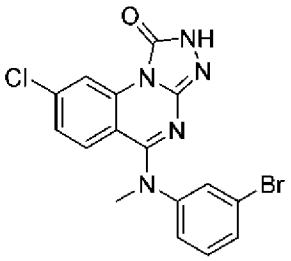
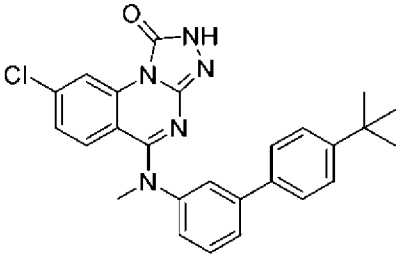
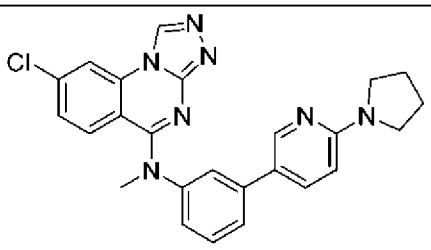
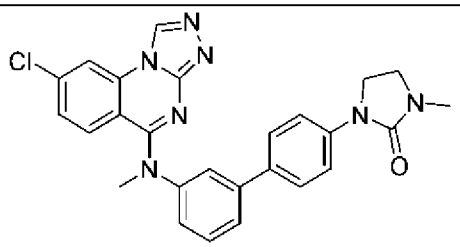
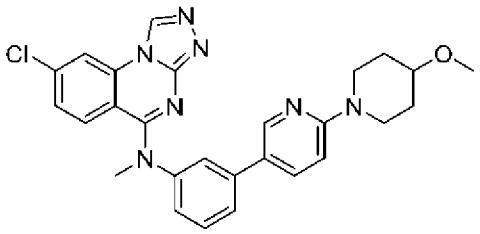
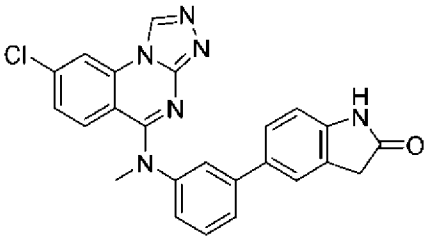
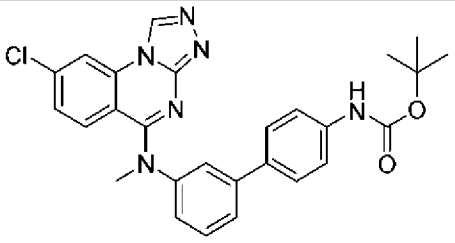
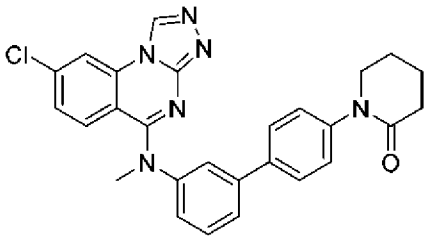
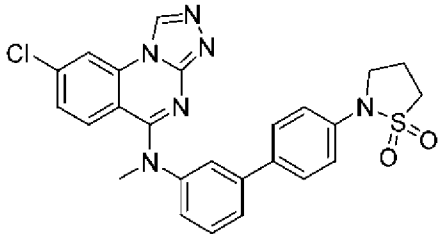
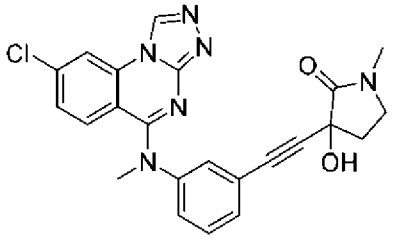
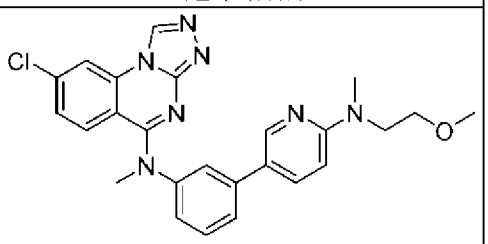
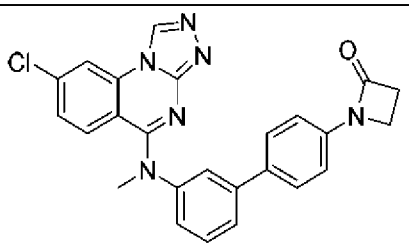
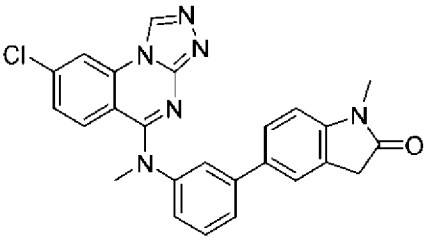
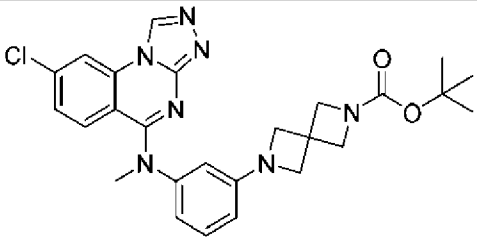
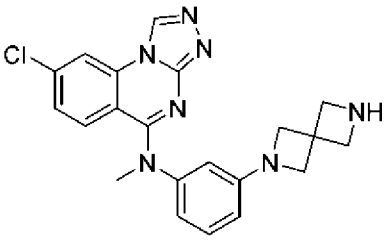
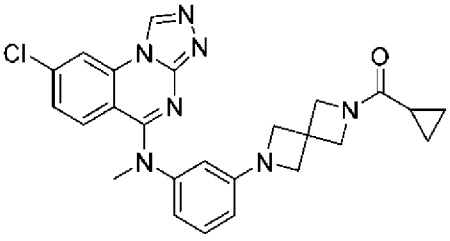
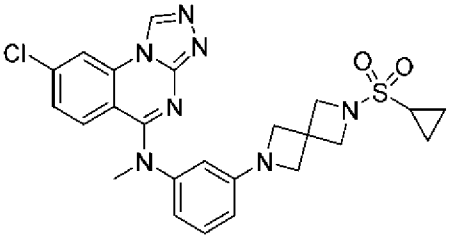
實例	化學結構
279	

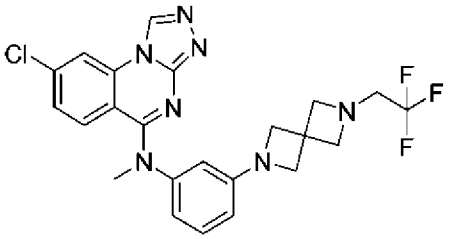
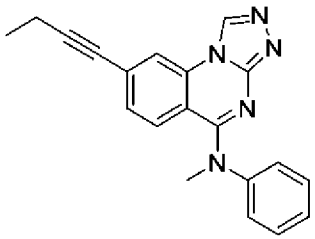
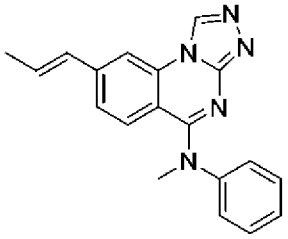
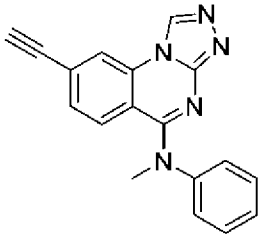
表2C：化合物

實例	化學結構
280	
281	
282	
283	
284	

實例	化學結構
285	
286	
287	
288	
289	

實例	化學結構
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	

實例	化學結構
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

實例	化學結構
304	
305	
306	
307	

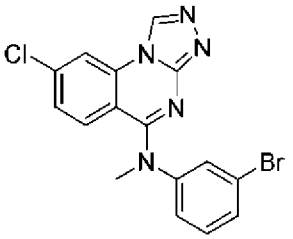
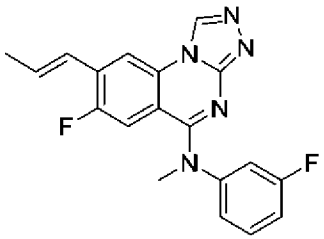
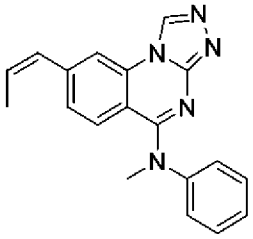
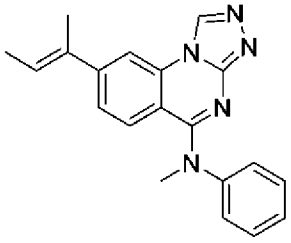
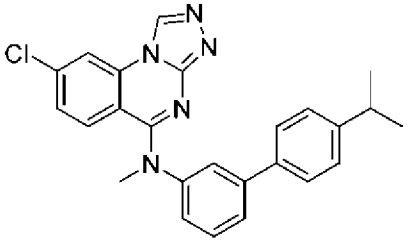
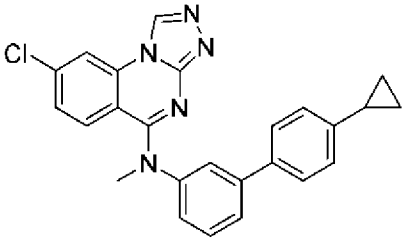
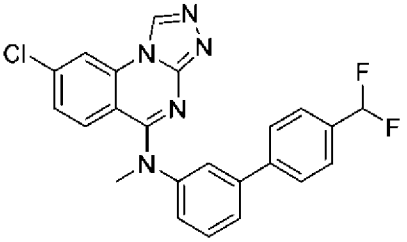
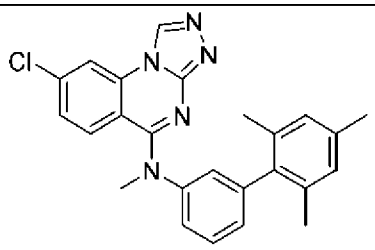
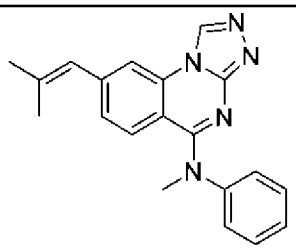
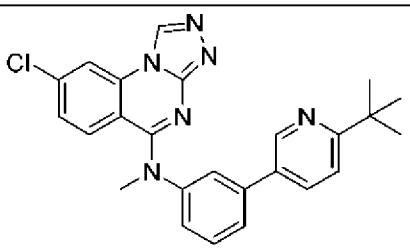
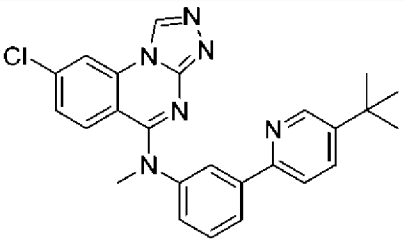
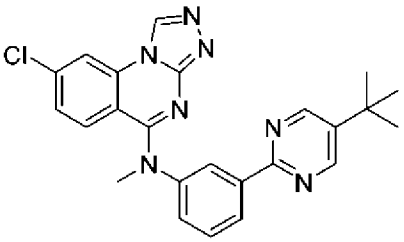
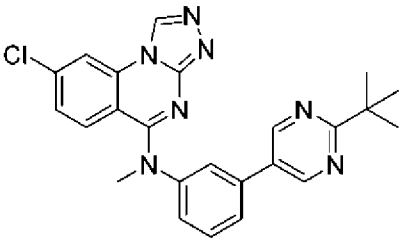
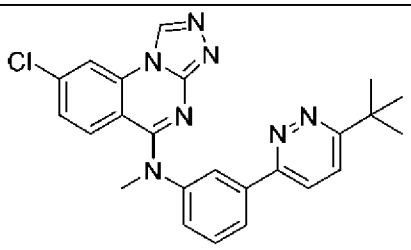
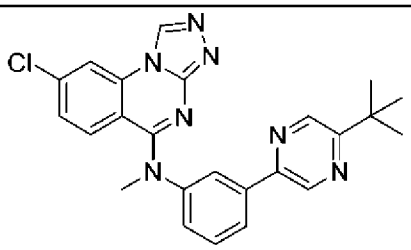
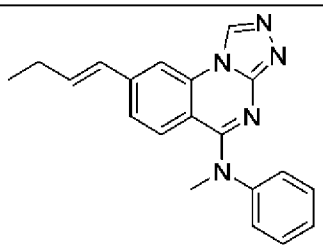
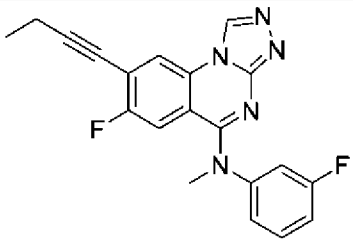
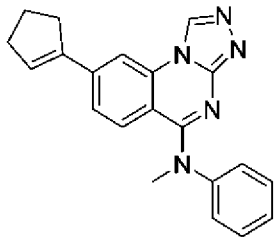
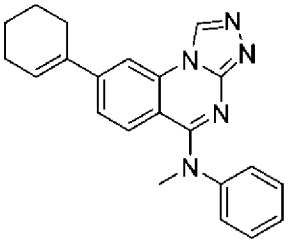
實例	化學結構
308	
309	
310	

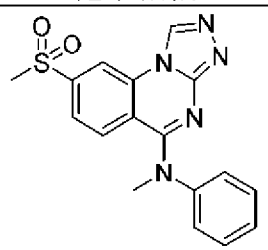
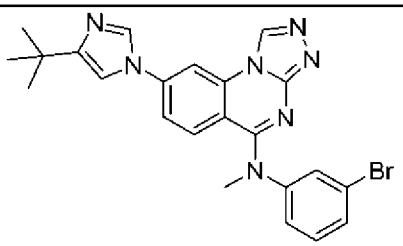
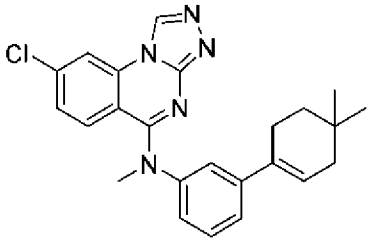
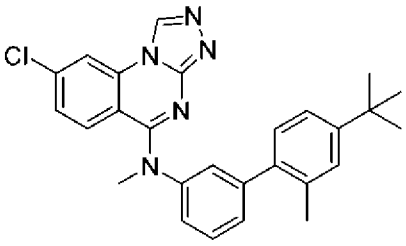
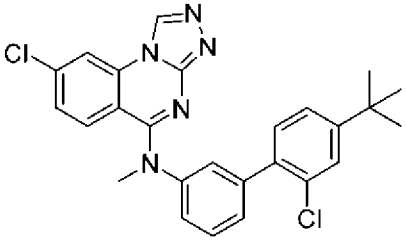
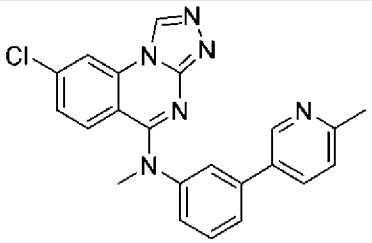
表2D：化合物

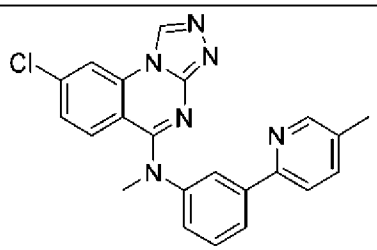
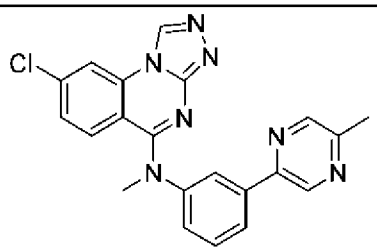
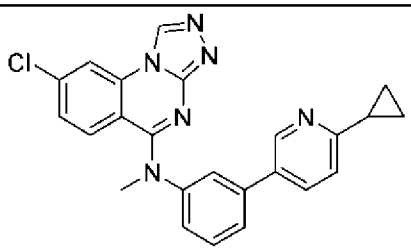
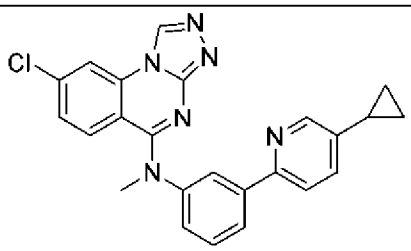
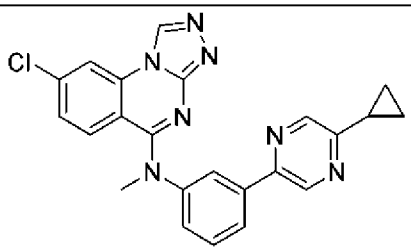
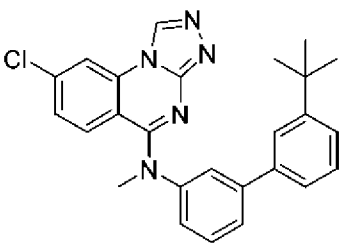
實例	化學結構
311	
312	

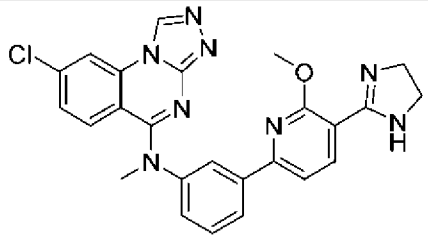
實例	化學結構
313	
314	

實例	化學結構
315	
316	
317	
318	
319	
320	

實例	化學結構
321	
322	
323	
324	
325	
326	

實例	化學結構
327	
328	
329	
330	
331	
332	

實例	化學結構
333	
334	
335	
336	
337	
338	

實例	化學結構
339	

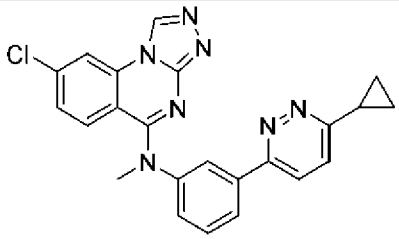
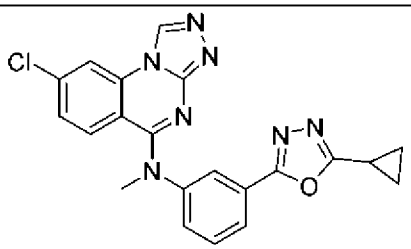
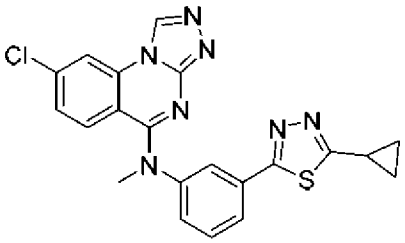
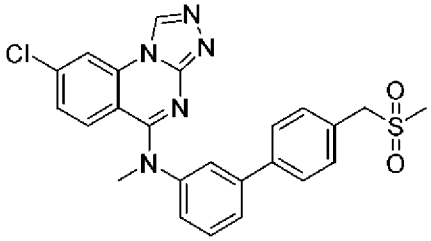
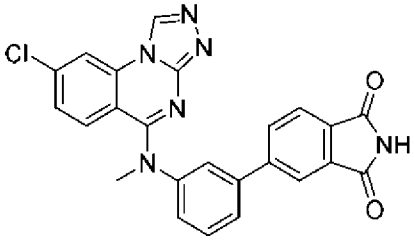
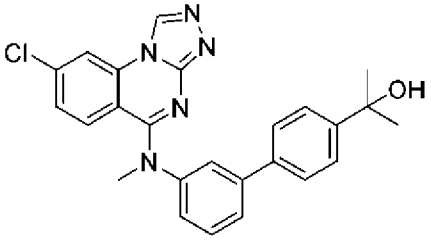
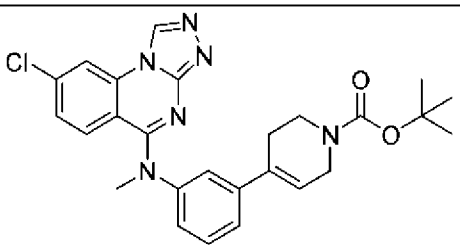
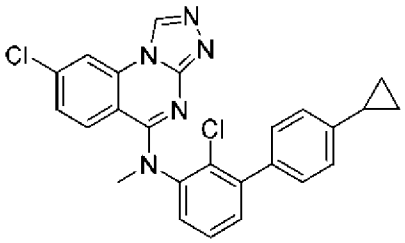
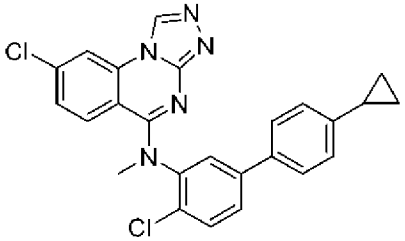
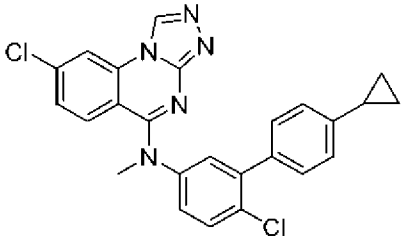
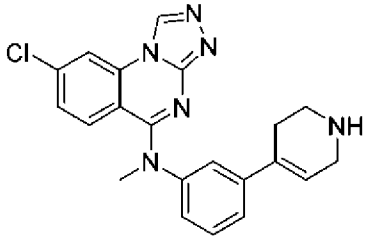
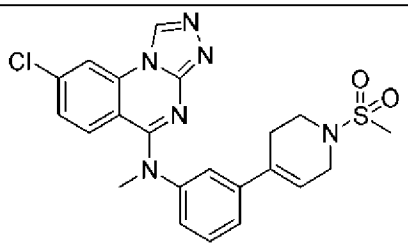
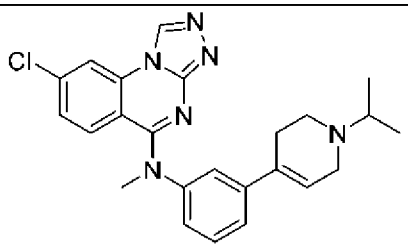
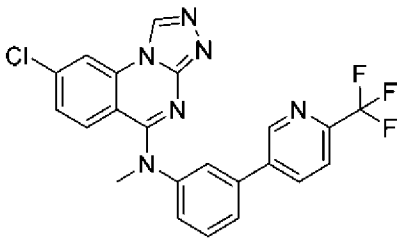
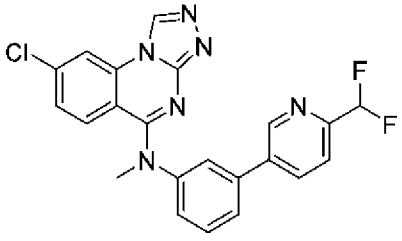
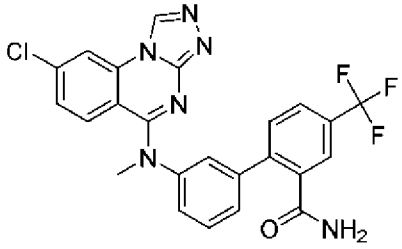
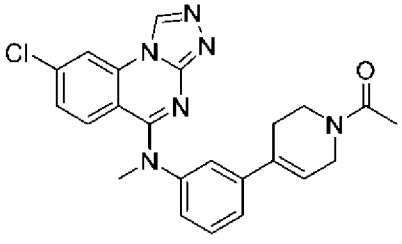
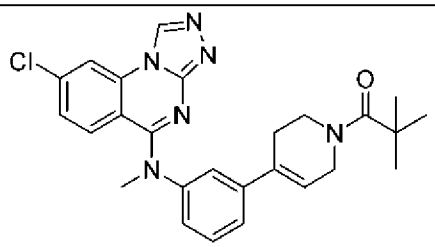
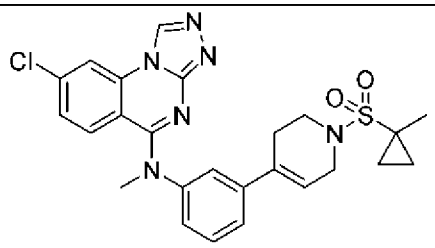
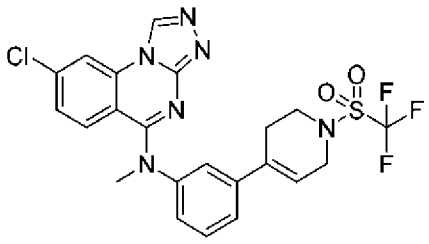
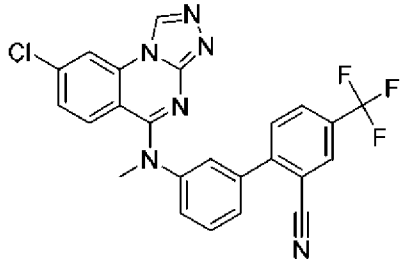
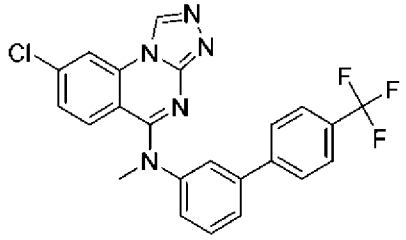
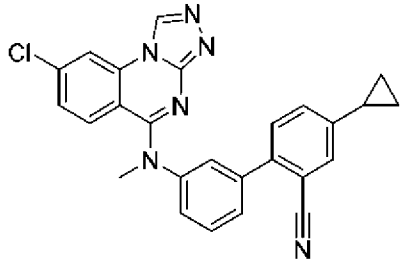
實例	化學結構
340	

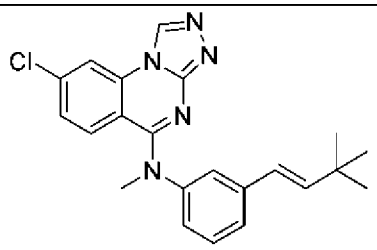
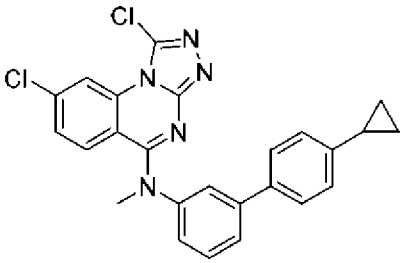
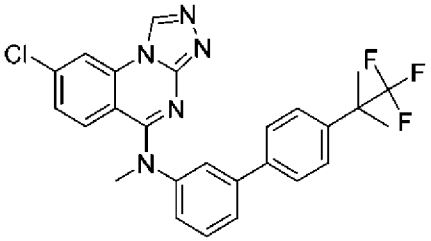
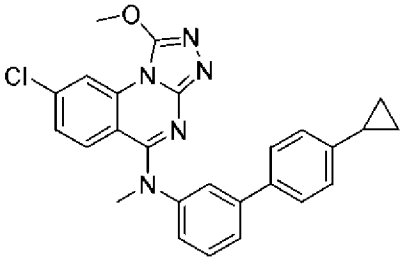
表2E：化合物

實例	化學結構
341	
342	
343	
344	
345	

實例	化學結構
346	
347	
348	
349	
350	

實例	化學結構
351	
352	
353	
354	
355	
356	

實例	化學結構
357	
358	
359	
360	
361	
362	

實例	化學結構
363	
364	
365	
366	

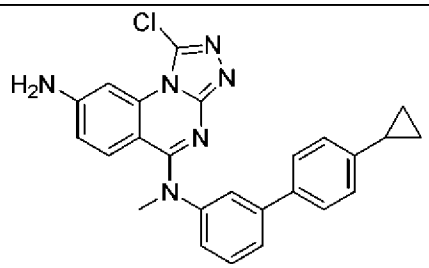
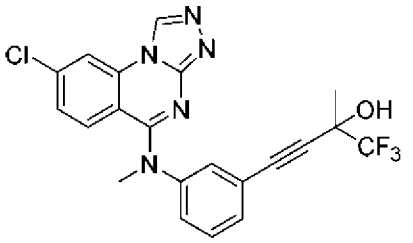
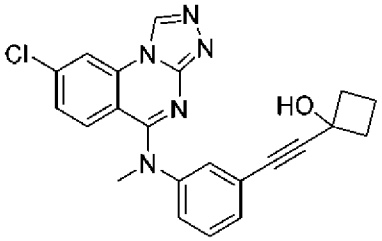
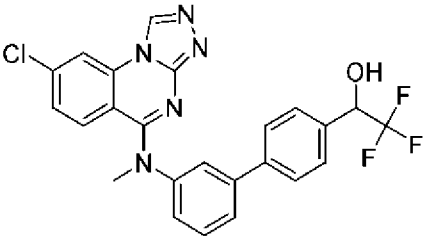
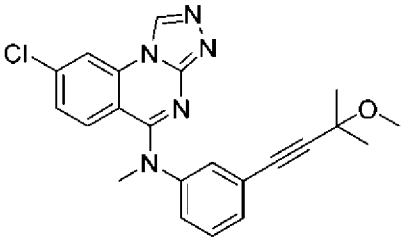
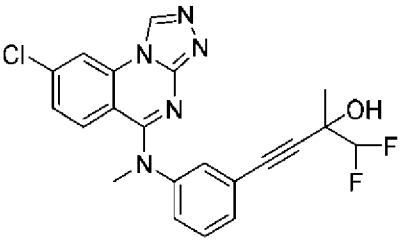
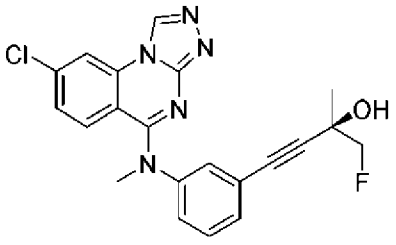
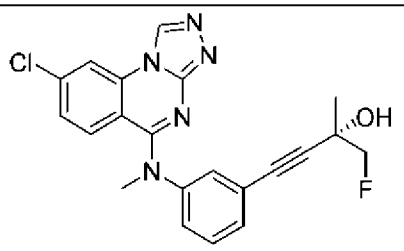
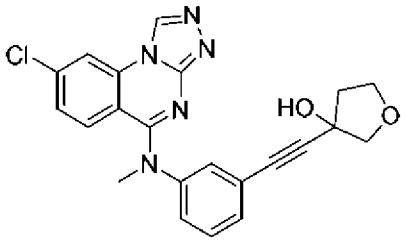
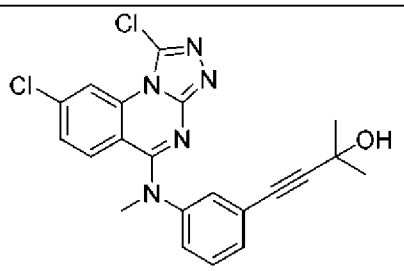
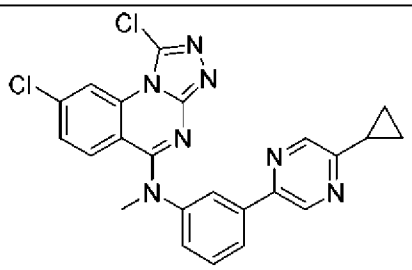
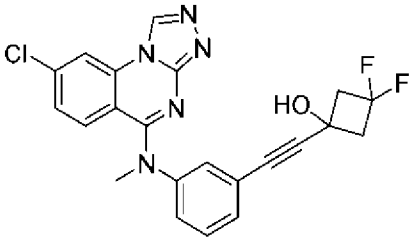
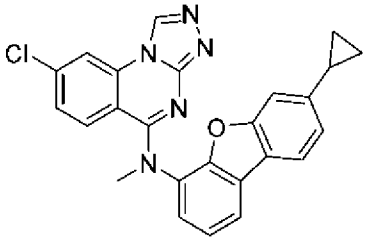
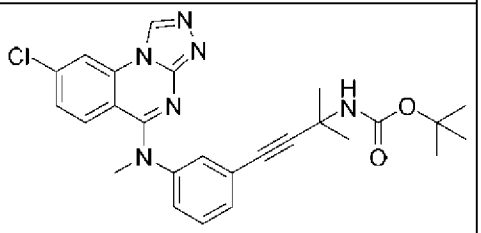
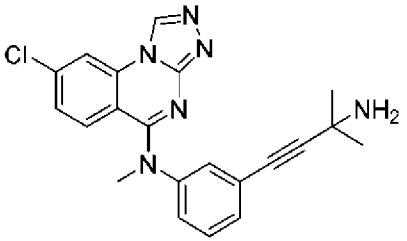
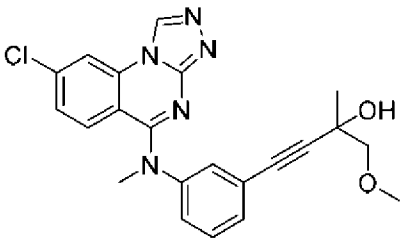
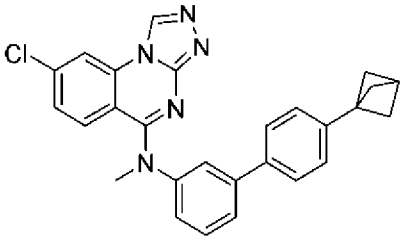
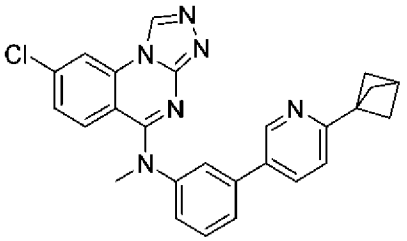
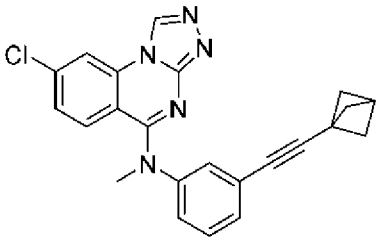
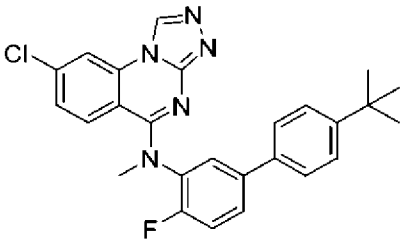
實例	化學結構
367	
368	
369	
370	
371	

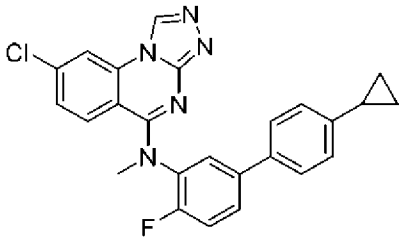
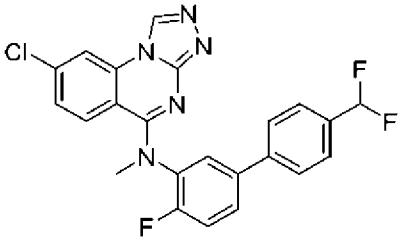
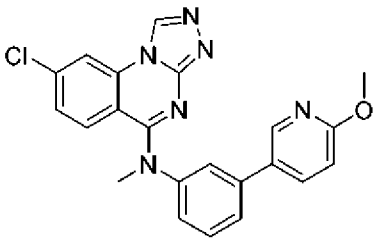
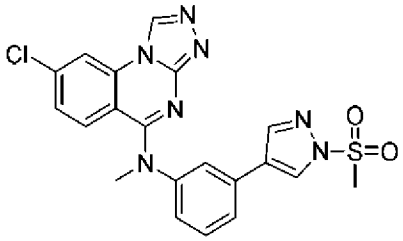
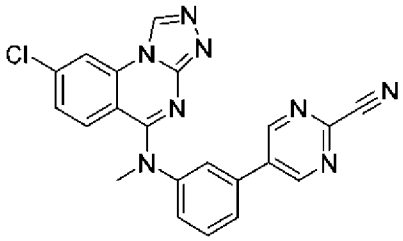
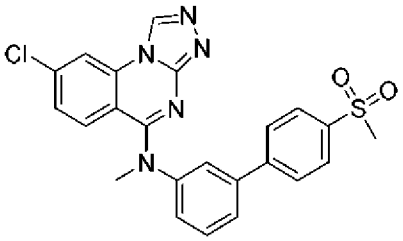
表2F：化合物

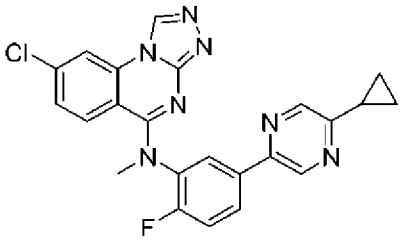
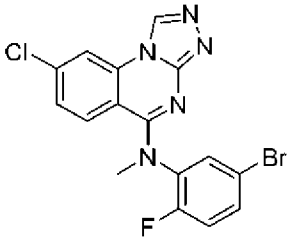
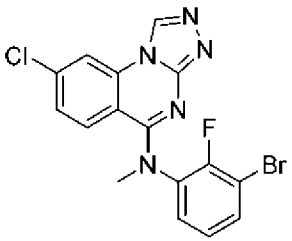
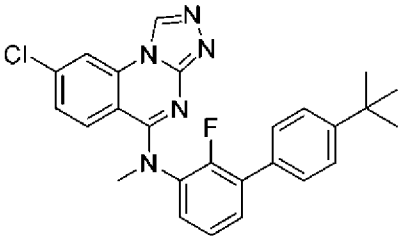
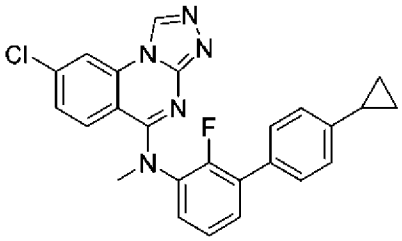
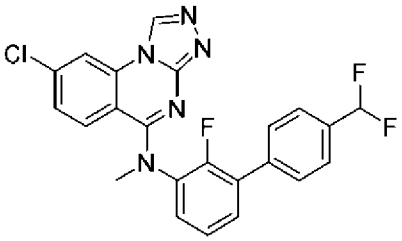
實例	化學結構
372	

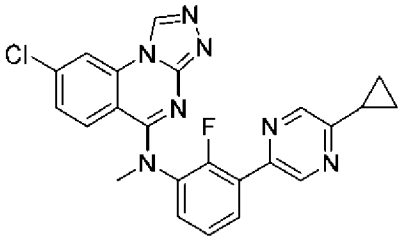
實例	化學結構
373	

實例	化學結構
374	
375	
376	
377	
378	
379	

實例	化學結構
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	

實例	化學結構
387	
388	
389	
390	
391	
392	

實例	化學結構
393	
394	
395	
396	
397	
398	

實例	化學結構
399	

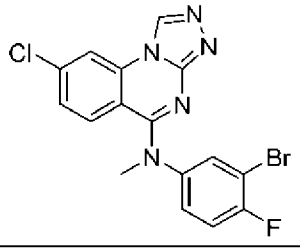
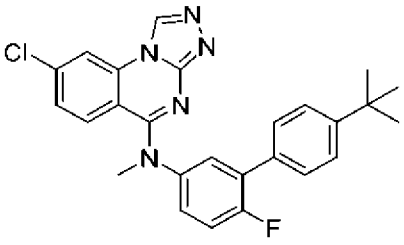
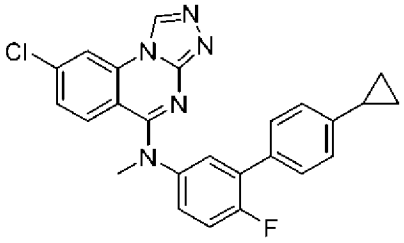
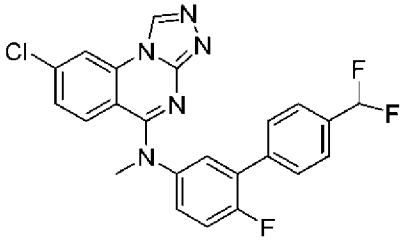
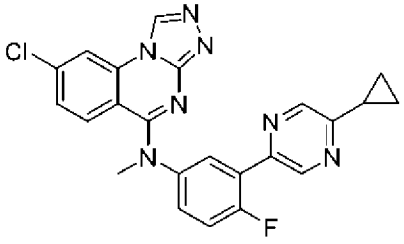
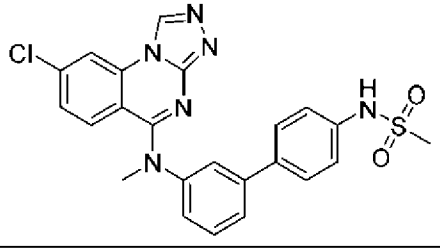
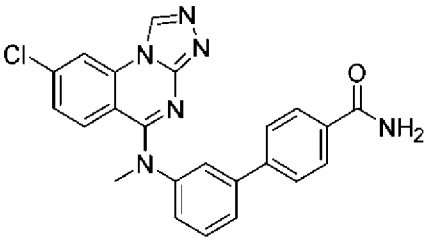
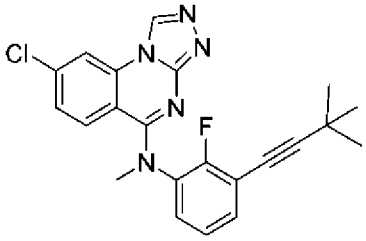
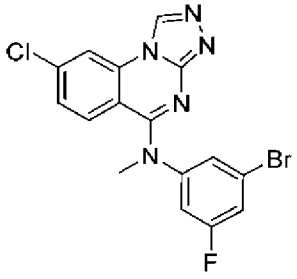
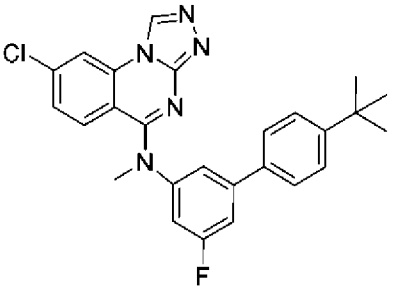
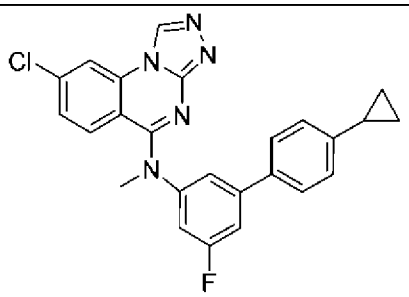
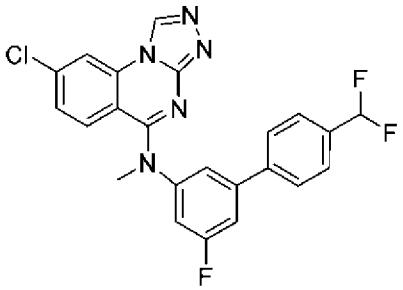
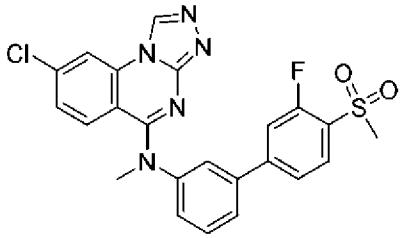
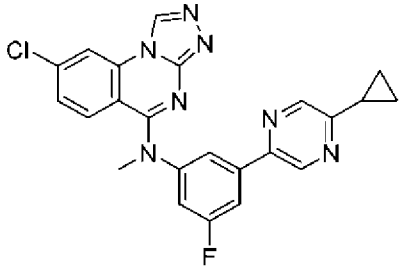
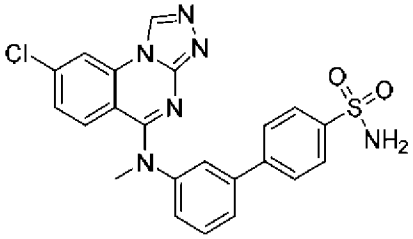
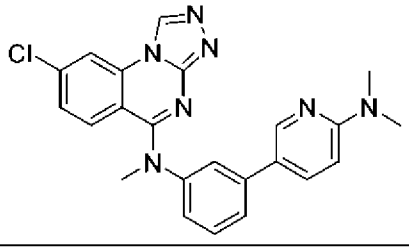
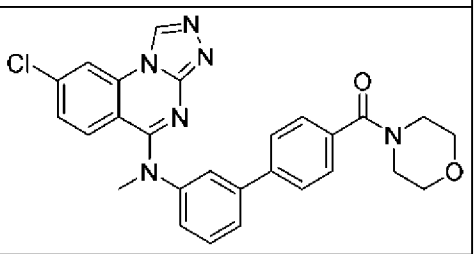
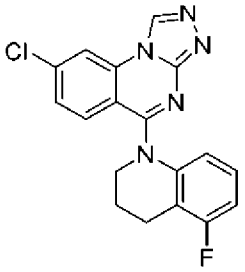
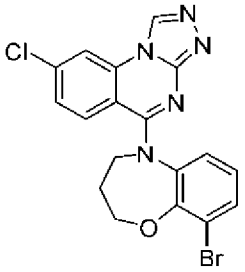
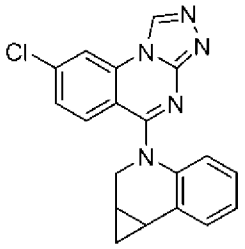
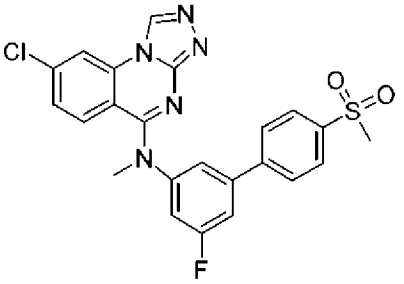
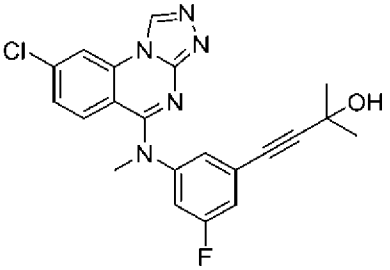
實例	化學結構
400	

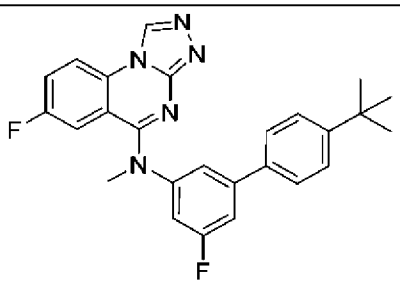
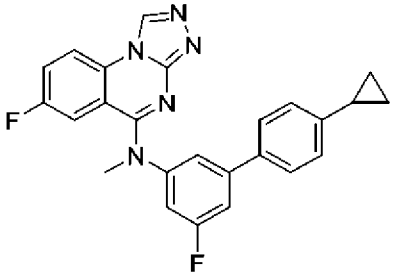
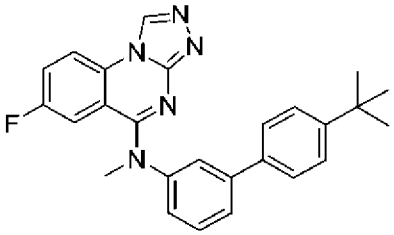
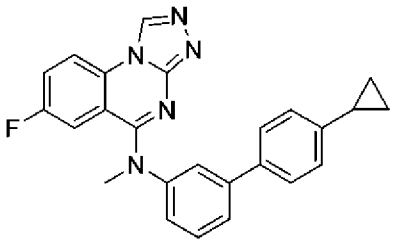
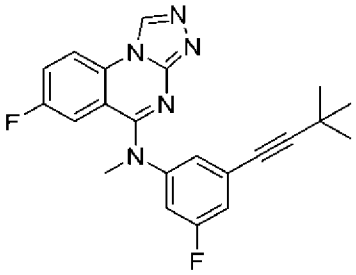
表2G：化合物

實例	化學結構
401	
402	
403	
404	
405	

實例	化學結構
406	
407	
408	
409	

實例	化學結構
410	
411	
412	
413	
414	
415	

實例	化學結構
416	
417	
418	
419	
420	
421	

實例	化學結構
422	
423	
424	
425	
426	

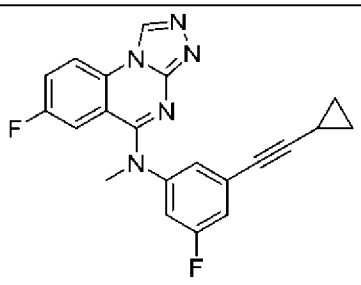
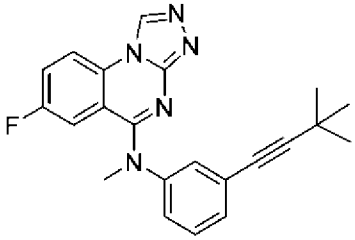
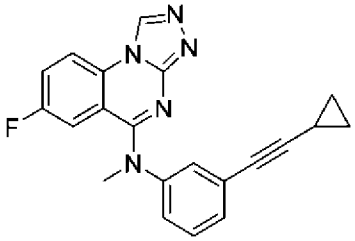
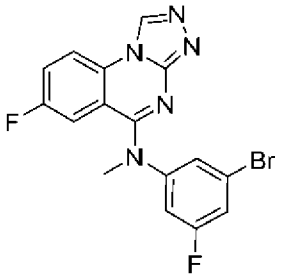
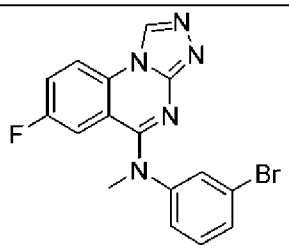
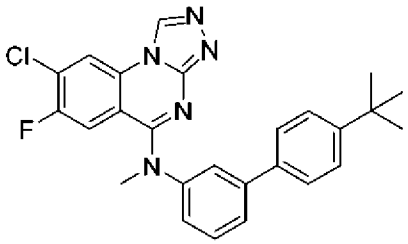
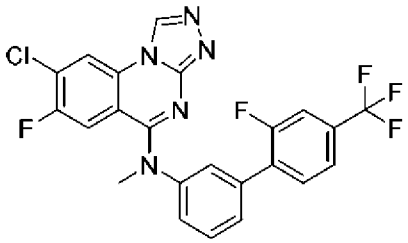
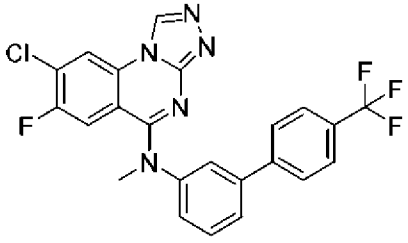
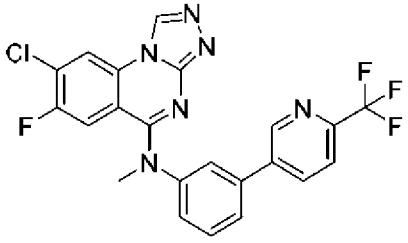
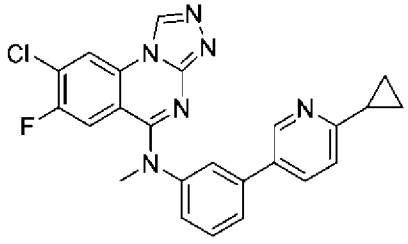
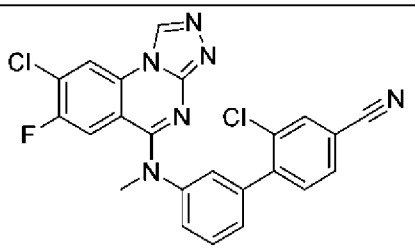
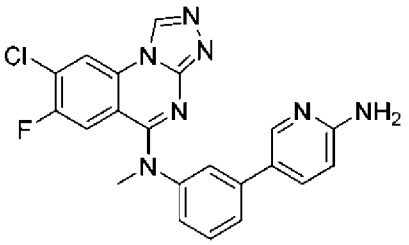
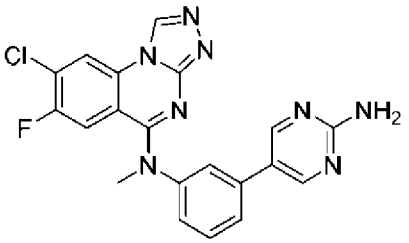
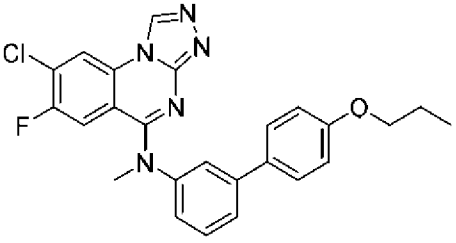
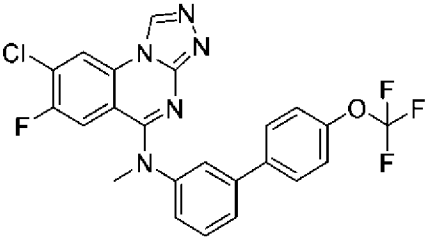
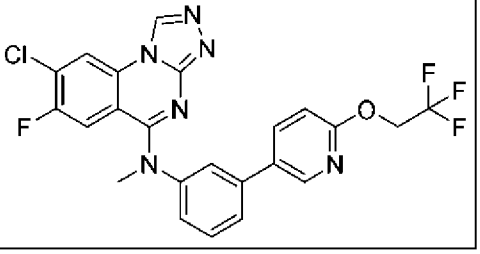
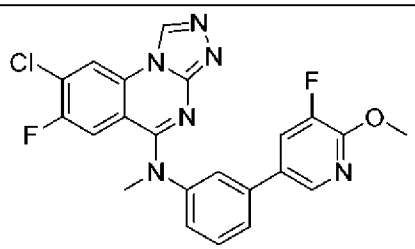
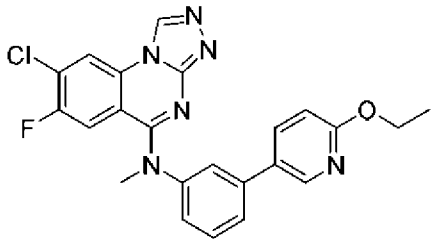
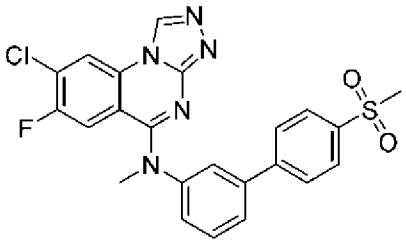
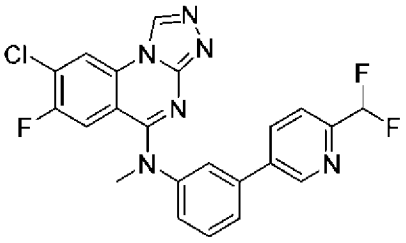
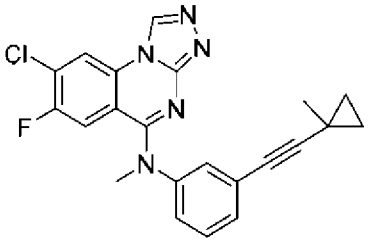
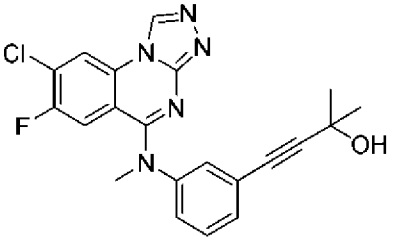
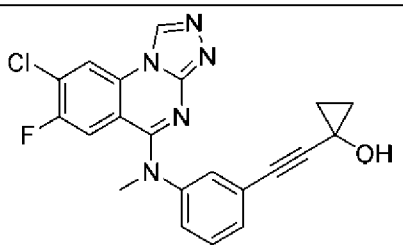
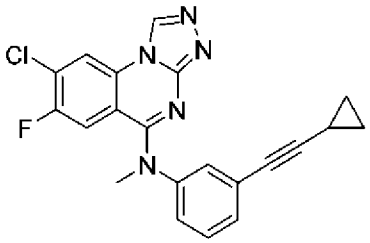
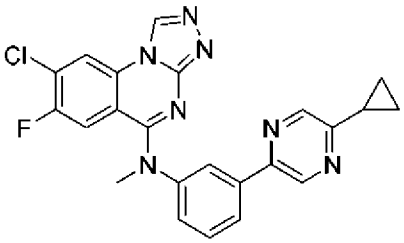
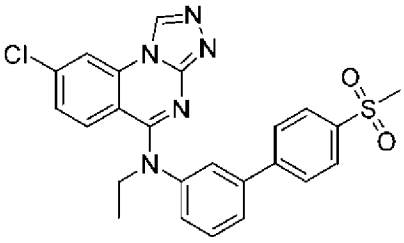
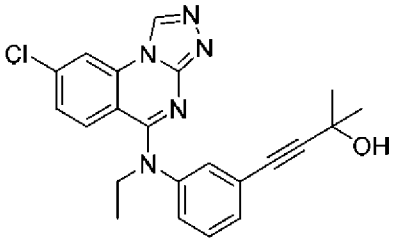
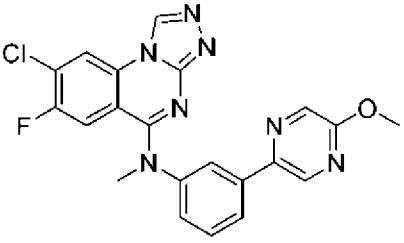
實例	化學結構
427	
428	
429	
430	

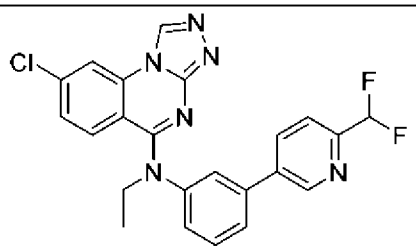
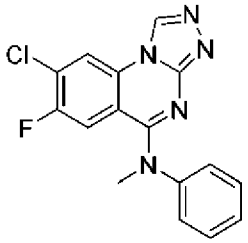
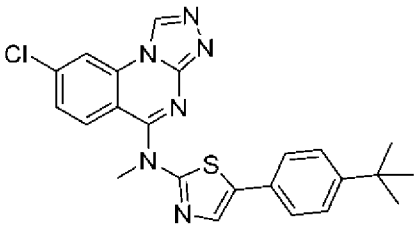
表2H：化合物

實例	化學結構
431	
432	
433	
434	
435	
436	

實例	化學結構
437	
438	
439	
440	
441	
442	

實例	化學結構
443	
444	
445	
446	
447	
448	

實例	化學結構
449	
450	
451	
452	
453	
454	

實例	化學結構
455	
456	
457	

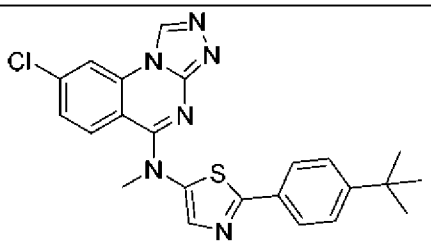
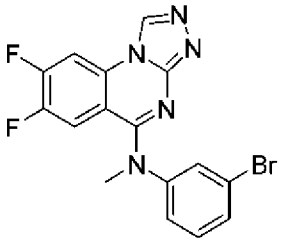
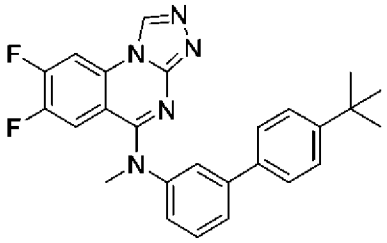
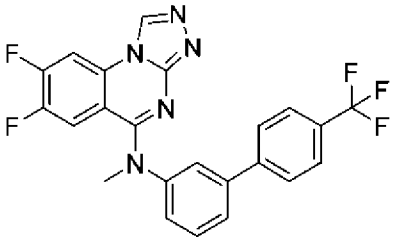
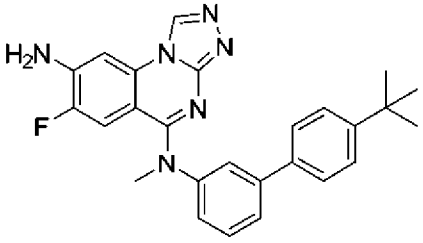
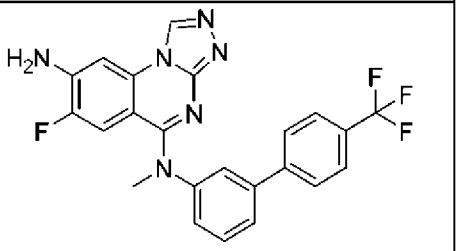
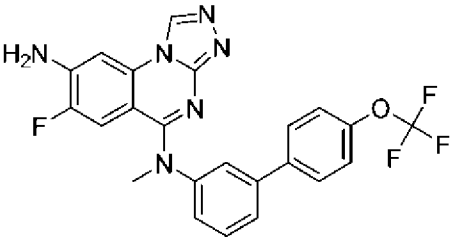
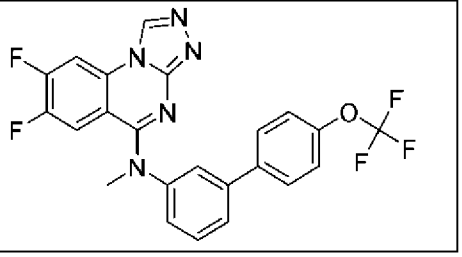
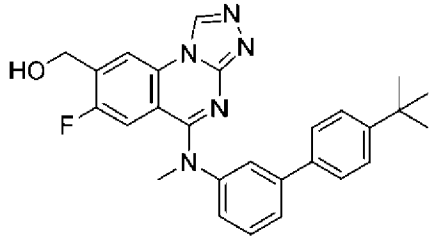
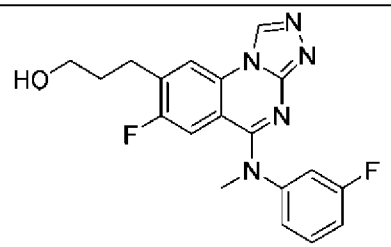
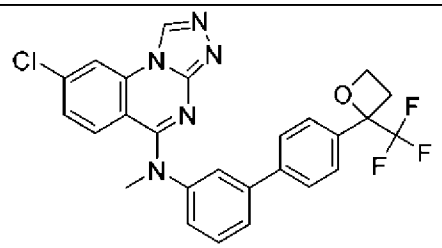
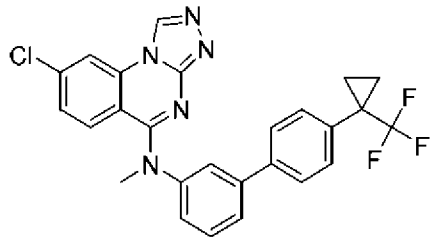
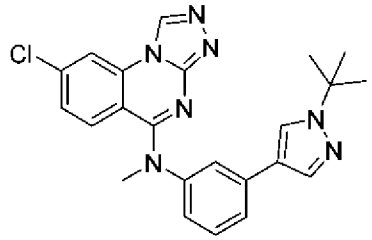
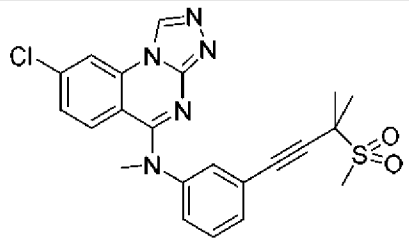
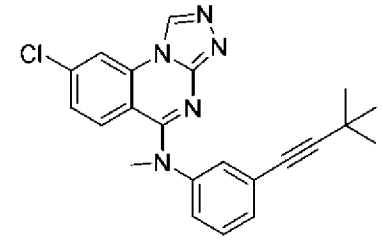
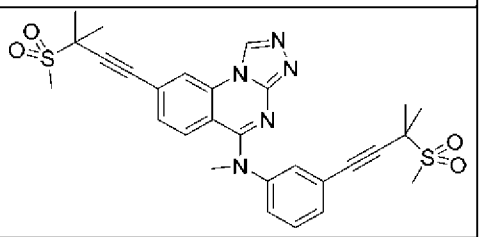
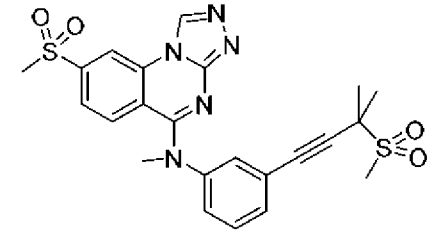
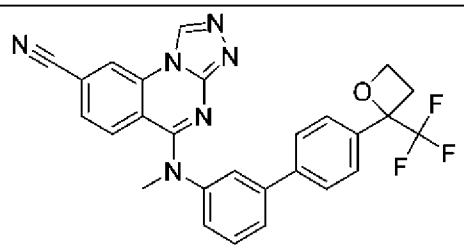
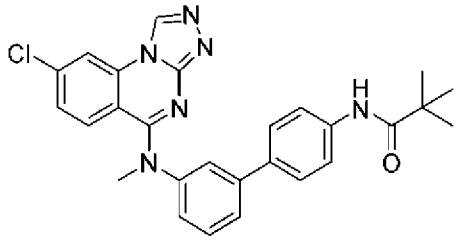
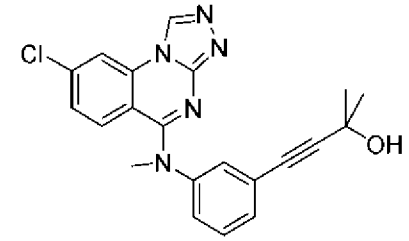
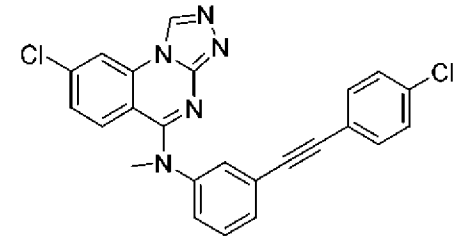
實例	化學結構
458	
459	

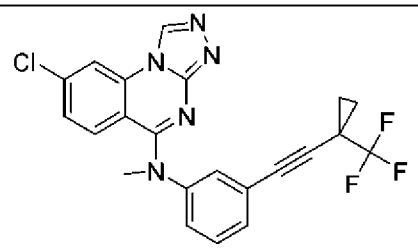
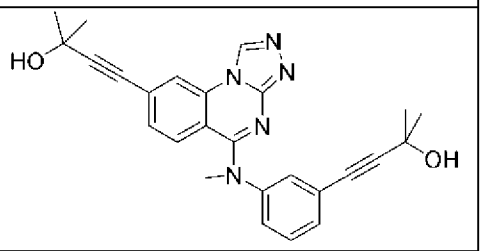
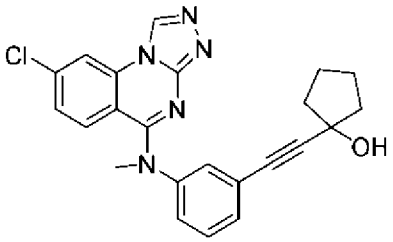
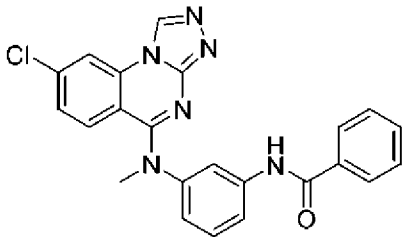
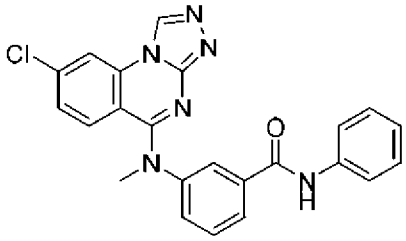
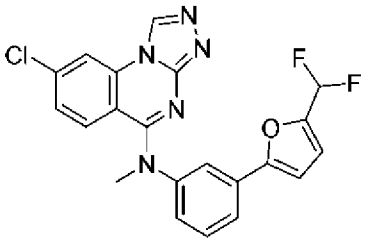
表2I：化合物

實例	化學結構
460	
461	
462	

實例	化學結構
463	
464	
465	

實例	化學結構
466	
467	
468	
469	
470	
471	

實例	化學結構
472	
473	
474	
475	
476	
477	
478	

實例	化學結構
479	
480	
481	
482	
483	
484	

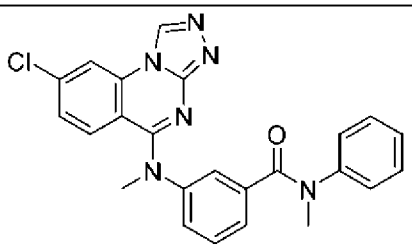
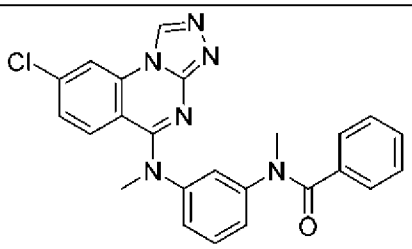
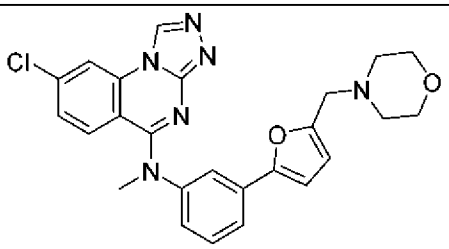
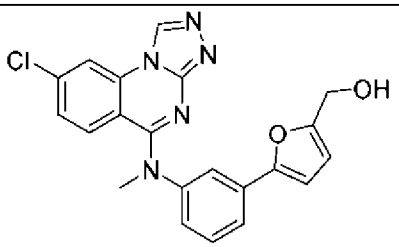
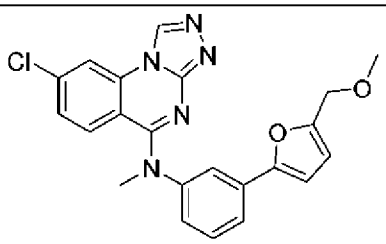
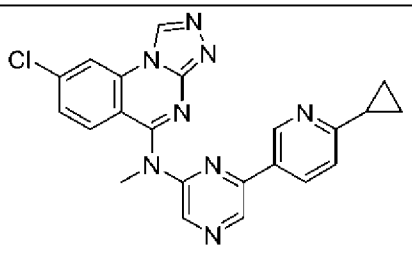
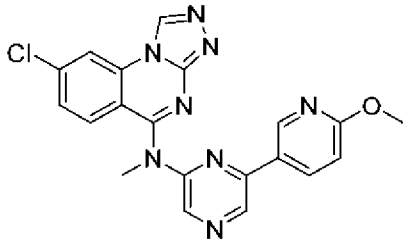
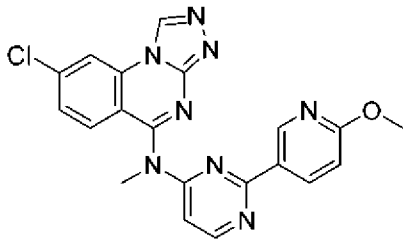
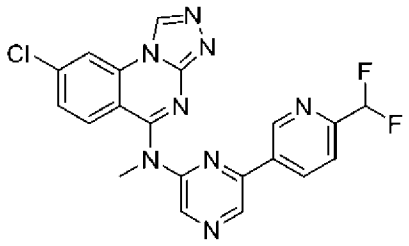
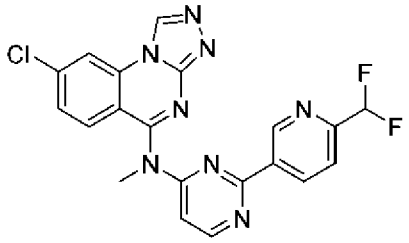
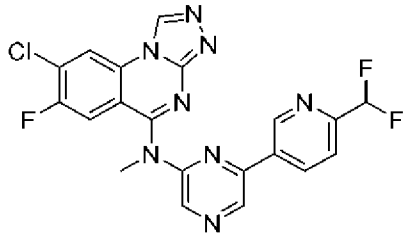
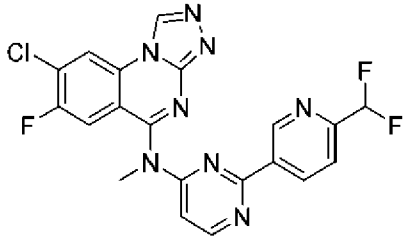
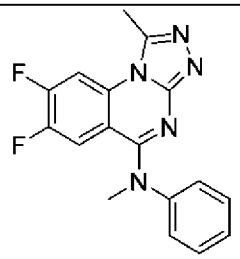
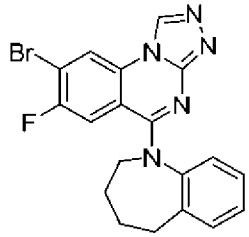
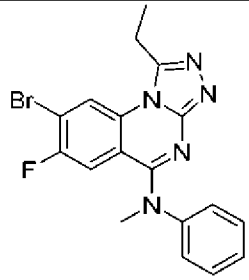
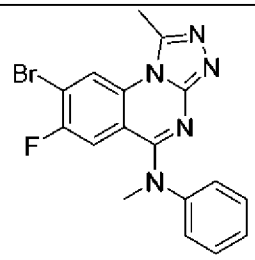
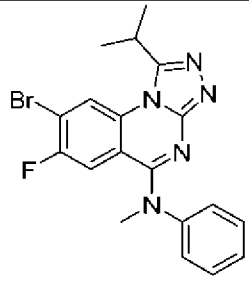
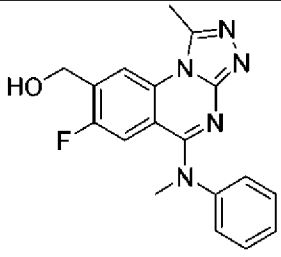
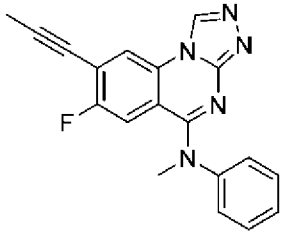
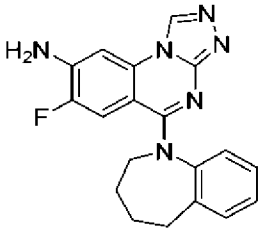
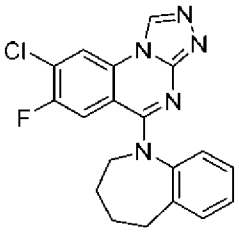
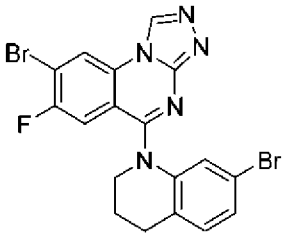
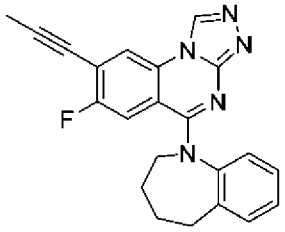
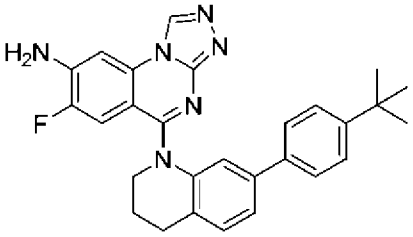
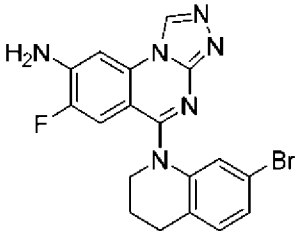
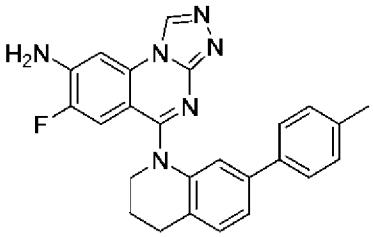
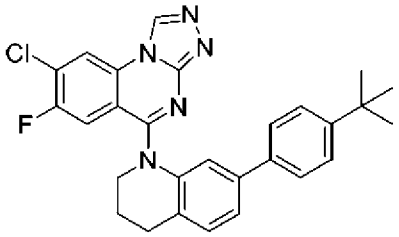
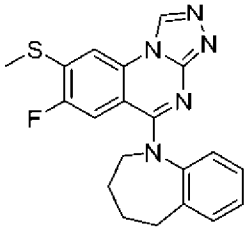
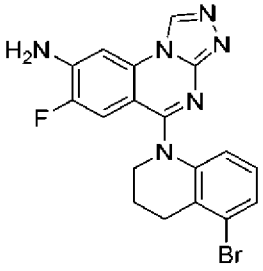
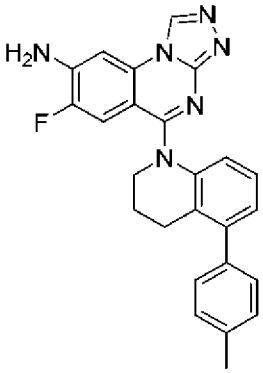
實例	化學結構
485	
486	
487	
488	
489	
490	

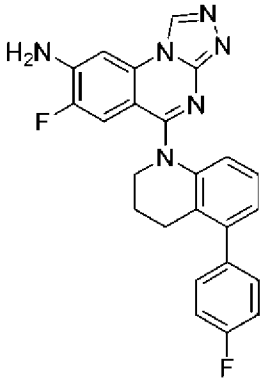
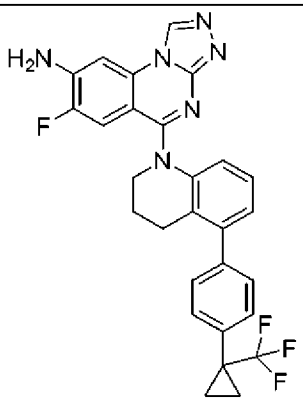
表2J：化合物

實例	化學結構
491	
492	
493	
494	
495	
496	

實例	化學結構
497	
498	
499	
500	
501	
502	

實例	化學結構
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	

實例	化學結構
510	
511	
512	
513	
514	

實例	化學結構
515	
516	

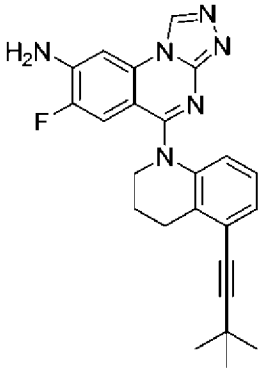
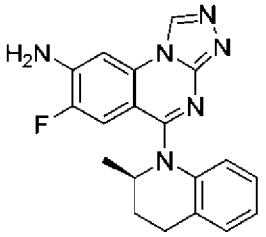
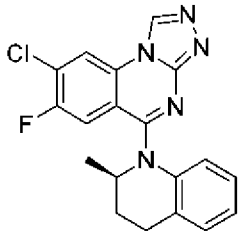
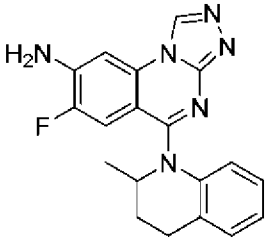
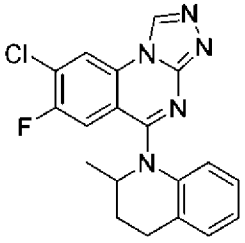
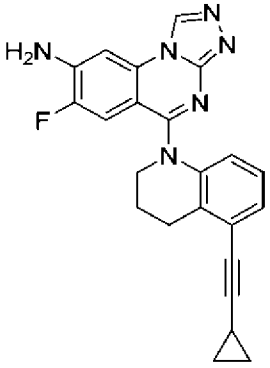
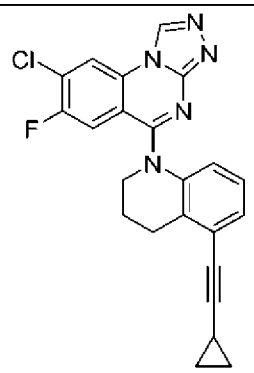
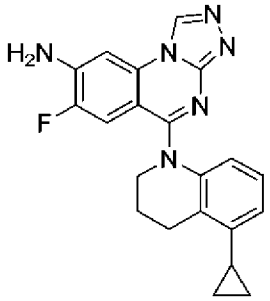
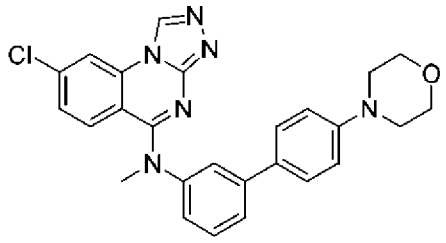
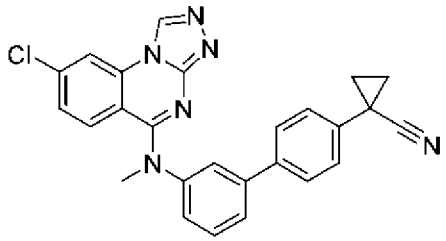
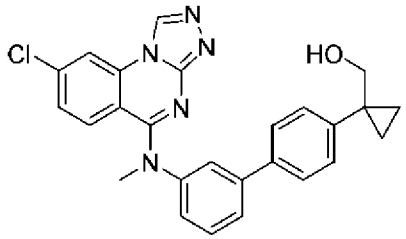
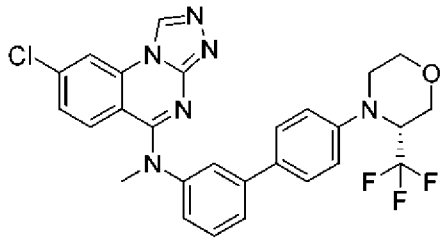
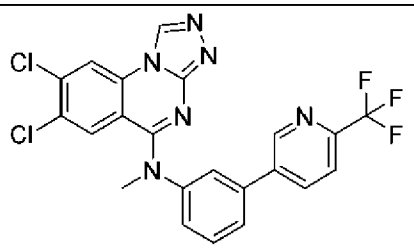
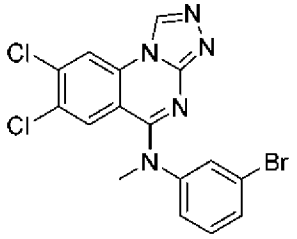
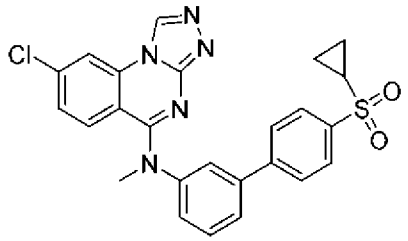
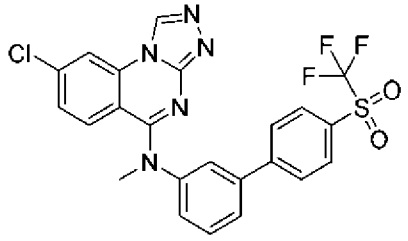
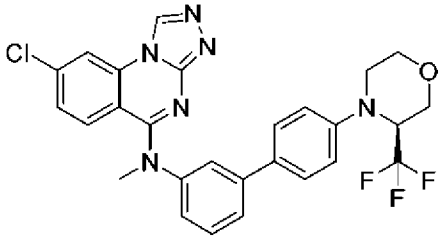
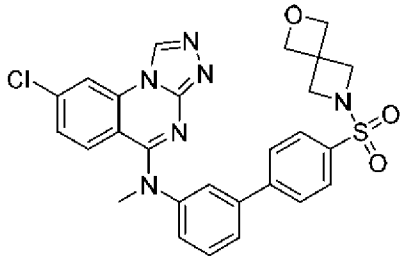
實例	化學結構
517	
518	
519	

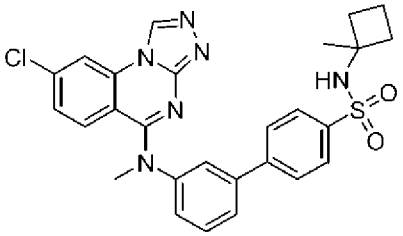
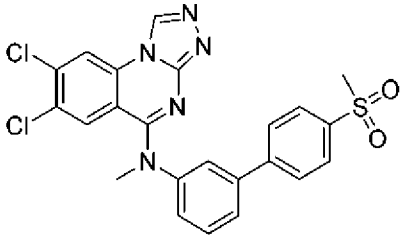
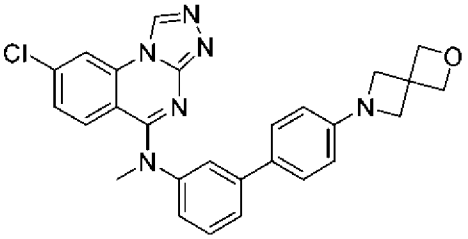
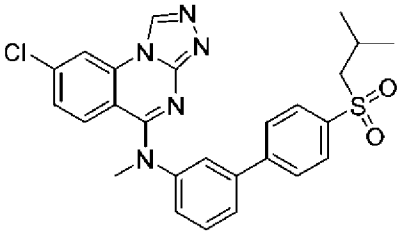
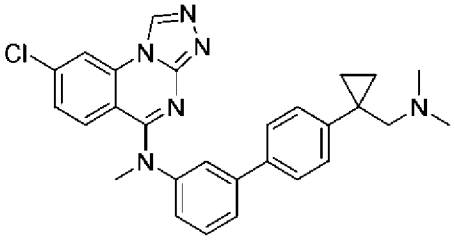
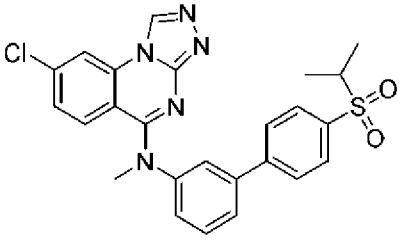
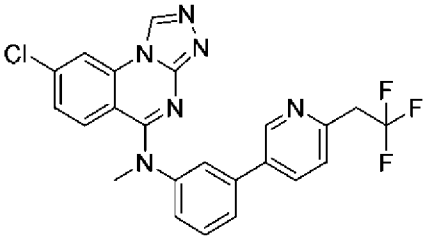
表2K：化合物

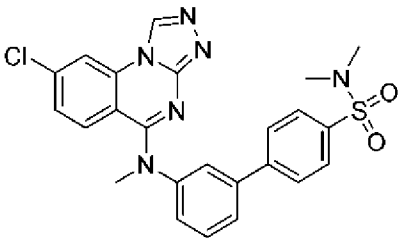
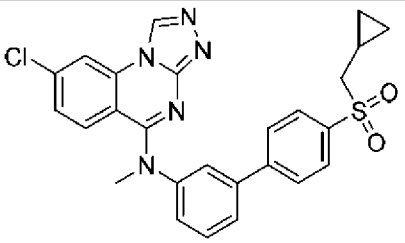
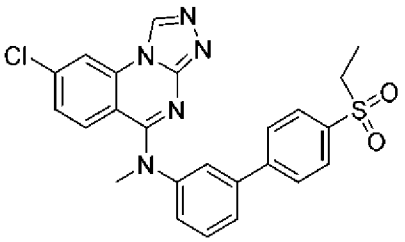
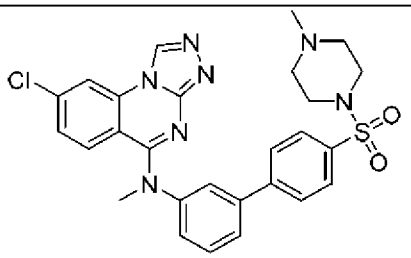
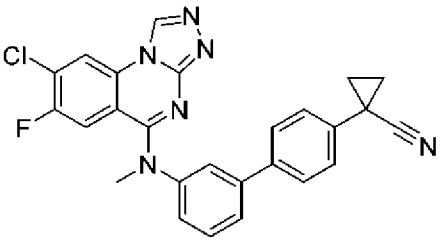
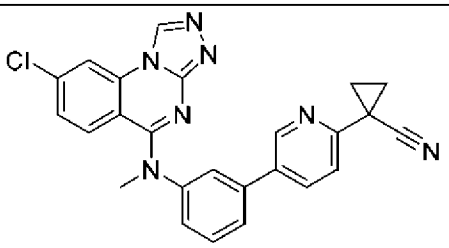
實例	化學結構
520	
521	

實例	化學結構
522	

實例	化學結構
523	
524	
525	
526	
527	
528	

實例	化學結構
529	
530	
531	
532	
533	
534	

實例	化學結構
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

實例	化學結構
542	
543	
544	
545	
546	
547	

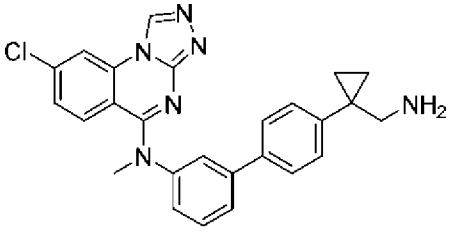
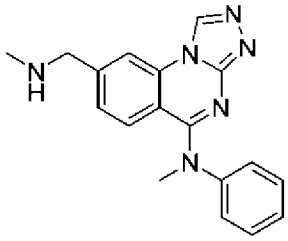
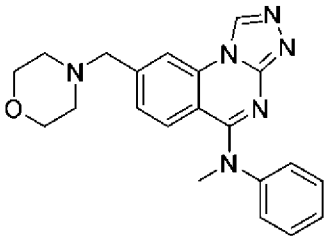
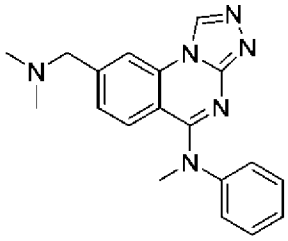
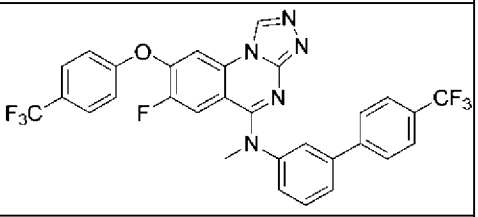
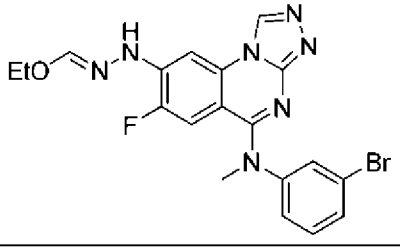
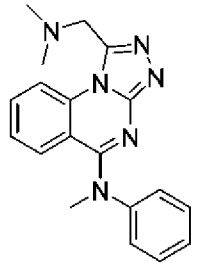
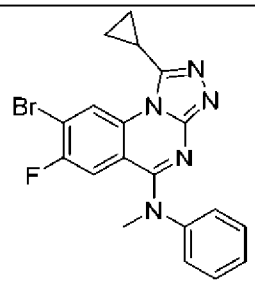
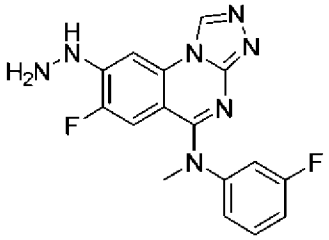
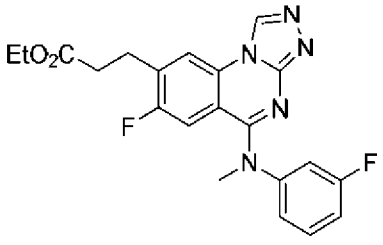
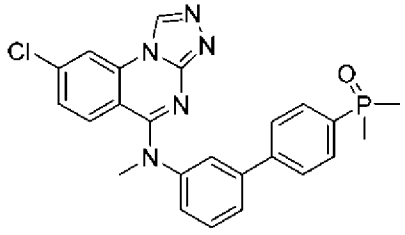
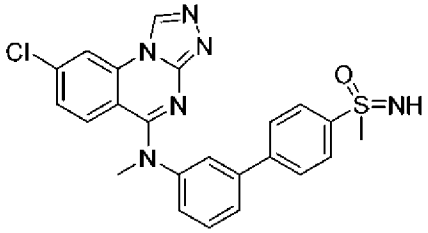
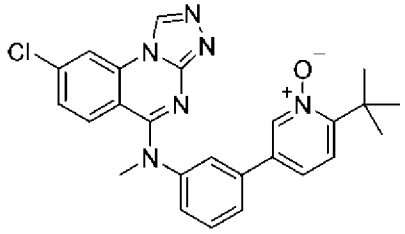
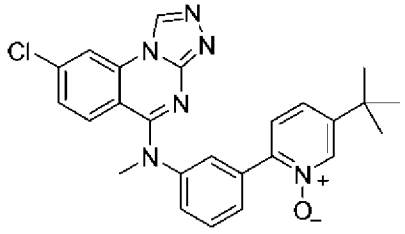
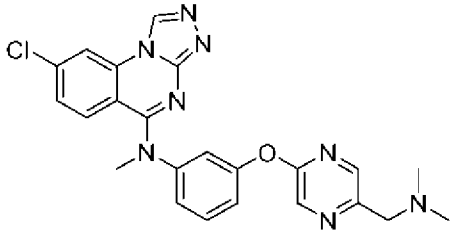
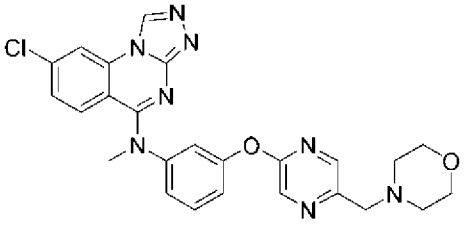
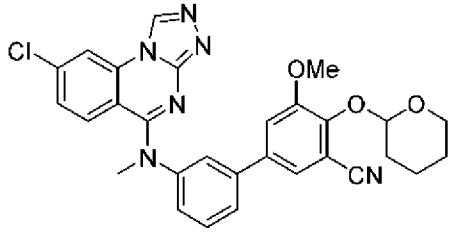
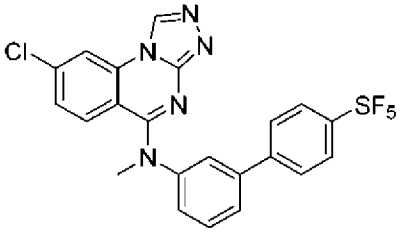
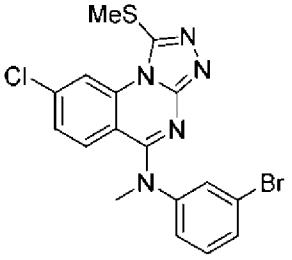
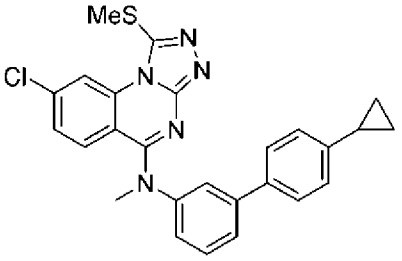
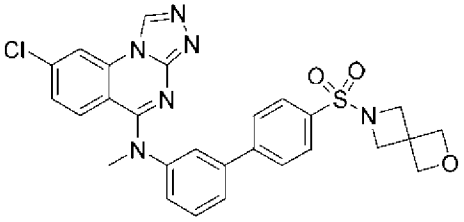
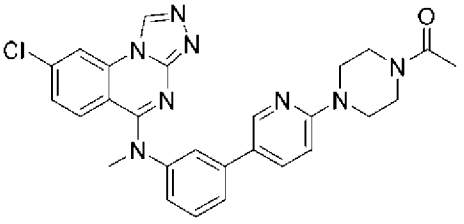
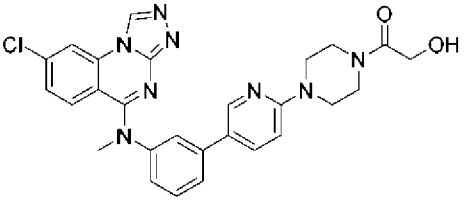
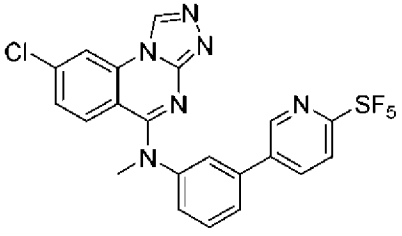
實例	化學結構
548	

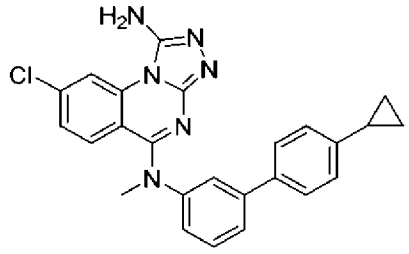
表2L：化合物

實例	化學結構
549	
550	
551	
552	
553	

實例	化學結構
554	
555	
556	
557	

實例	化學結構
558	
559	
560	
561	
563	
564	
565	

實例	化學結構
566	
567	
569	
570	
571	
572	
573	

實例	化學結構
574	

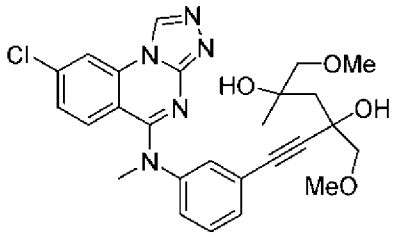
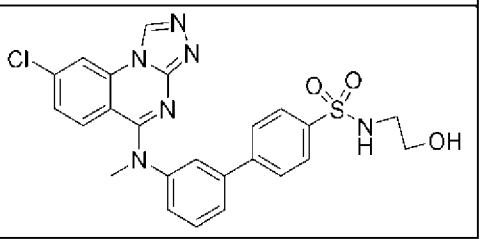
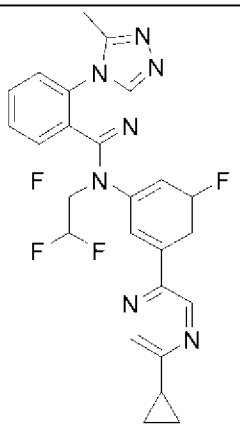
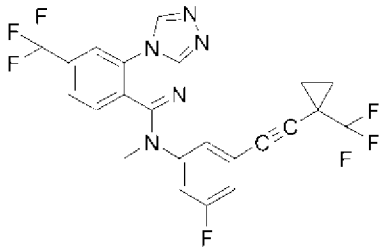
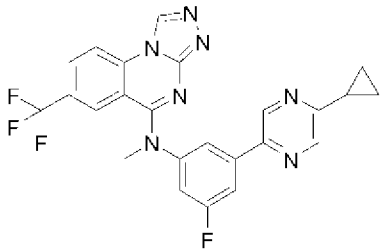
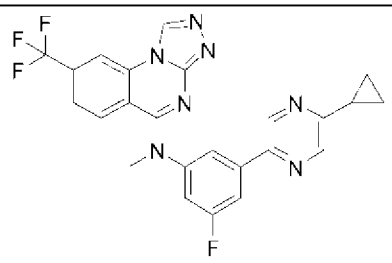
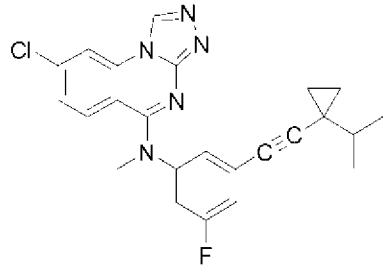
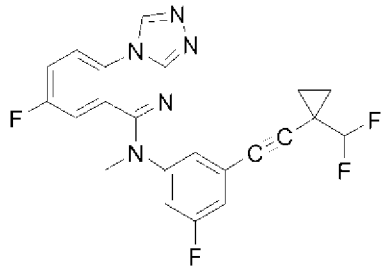
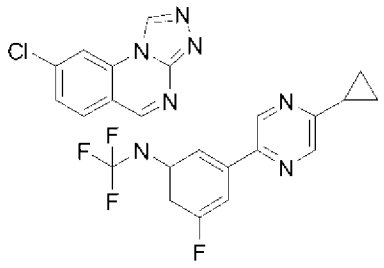
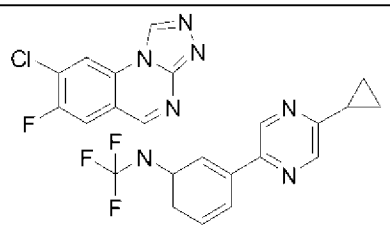
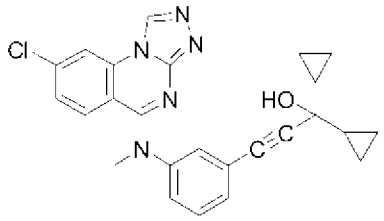
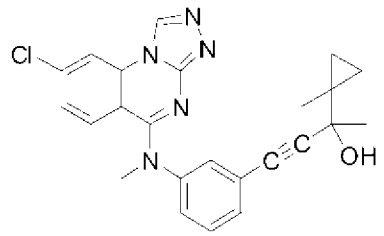
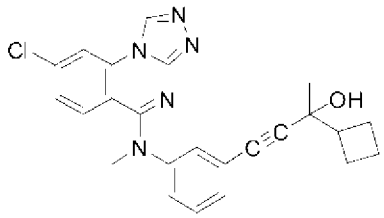
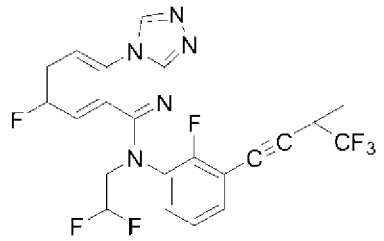
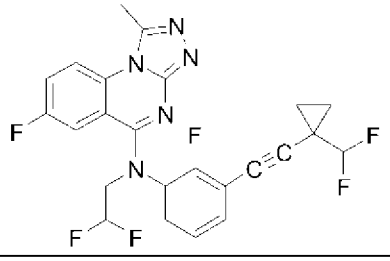
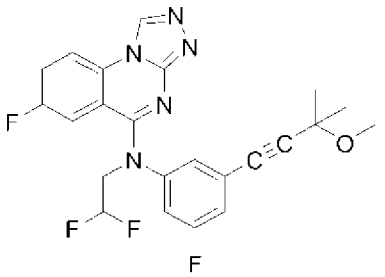
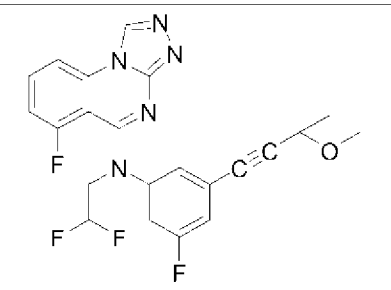
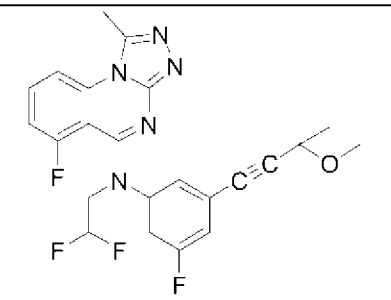
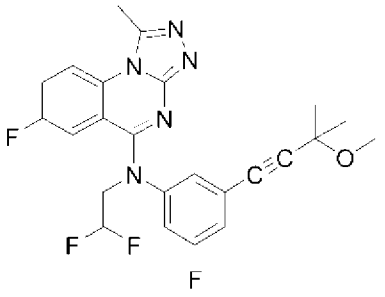
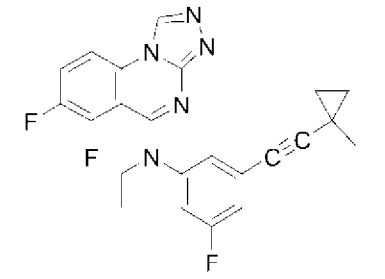
實例	化學結構
575	
576	

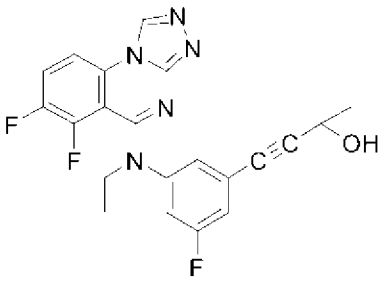
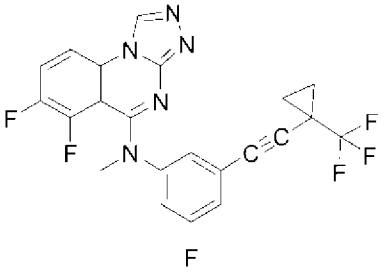
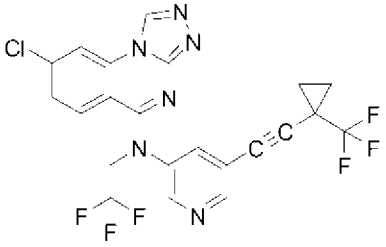
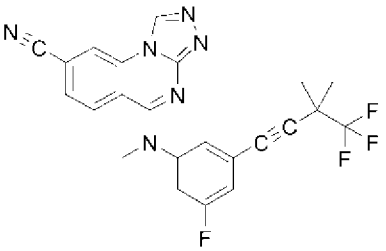
表3A：化合物

實例	化學結構
587	
589	
590	

實例	化學結構
591	
592	
593	

實例	化學結構
594	
595	
596	
597	
598	
599	
600	

實例	化學結構
601	
602	
603	
604	
606	

實例	化學結構
607	
608	
609	
610	

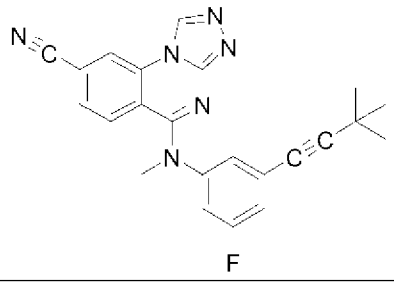
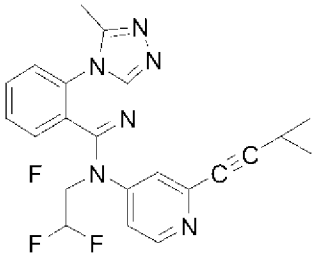
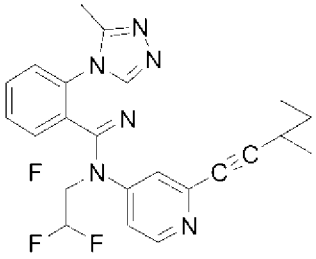
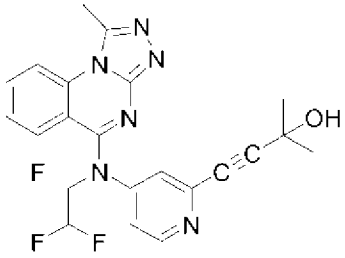
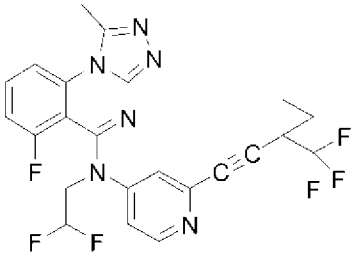
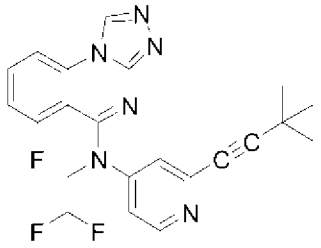
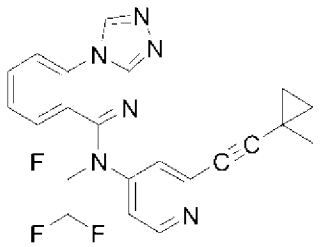
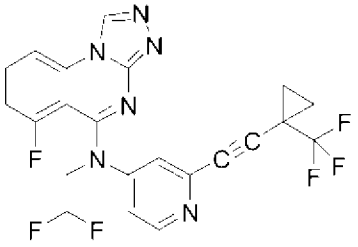
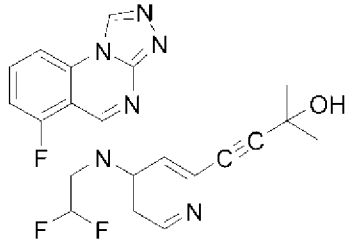
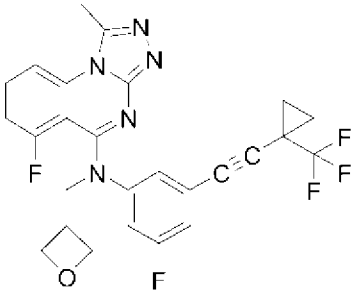
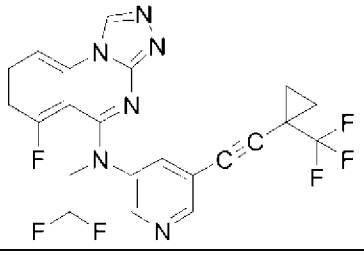
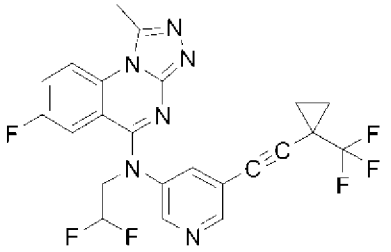
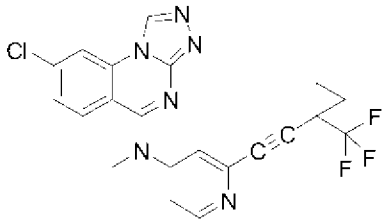
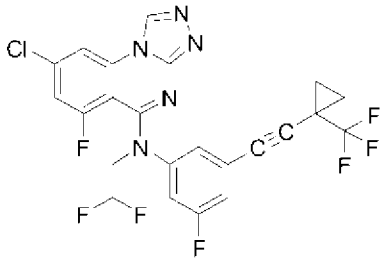
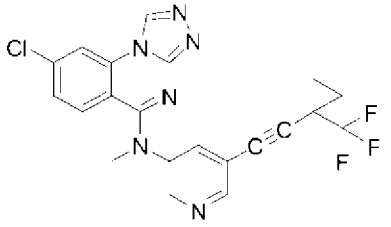
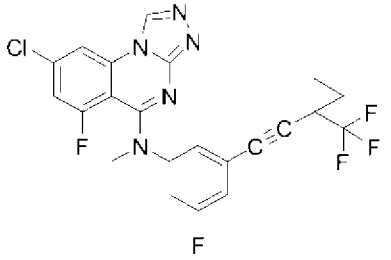
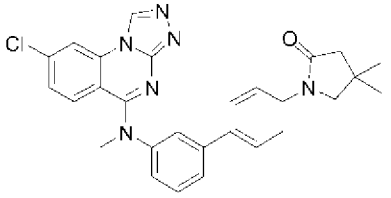
實例	化學結構
611	
612	
613	

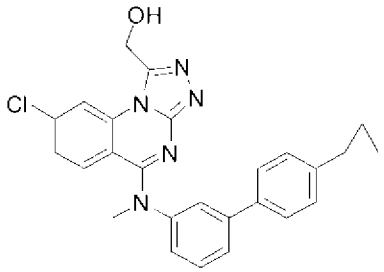
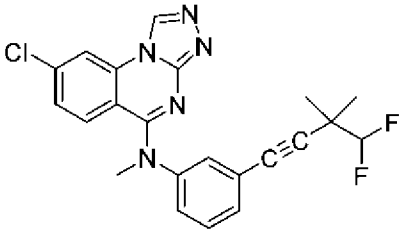
表3B：化合物

實例	化學結構
614	

實例	化學結構
615	

實例	化學結構
616	
617	
618	
619	
620	
621	

實例	化學結構
622	
623	
624	
625	
626	
627	

實例	化學結構
628	
785	

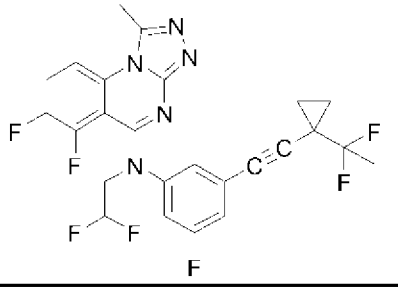
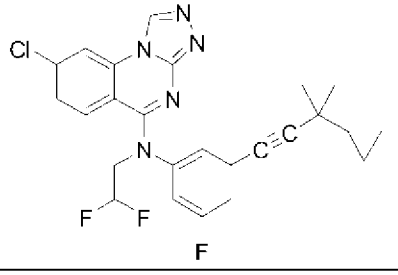
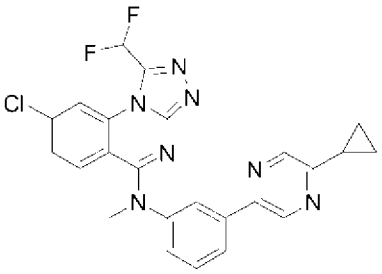
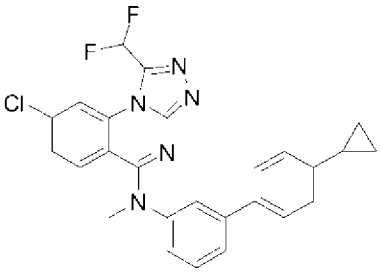
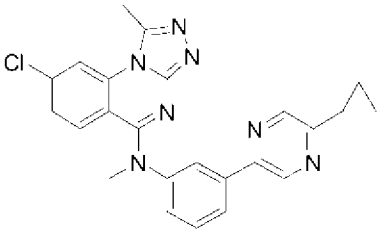
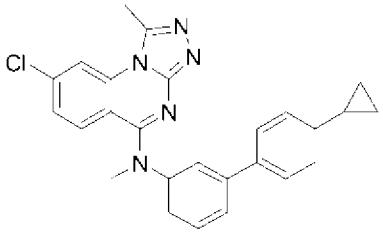
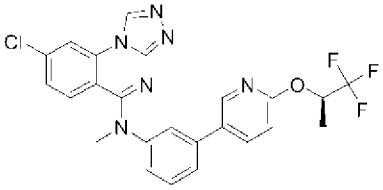
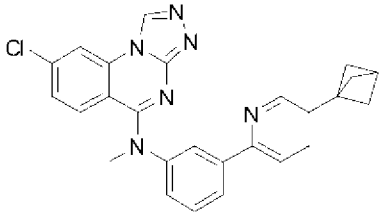
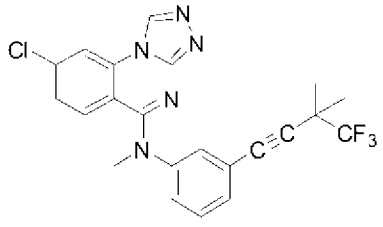
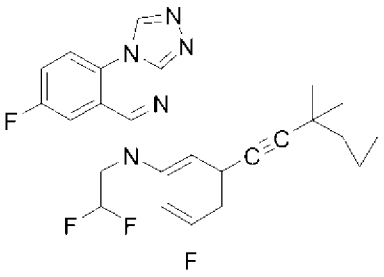
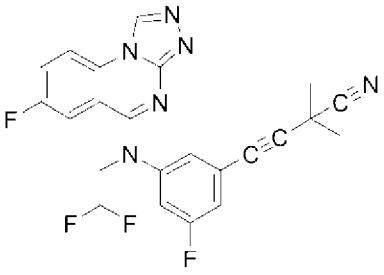
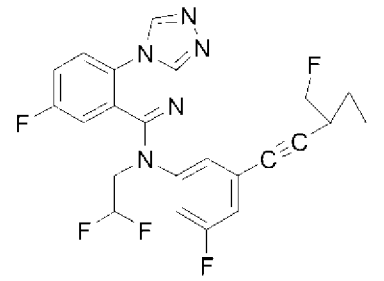
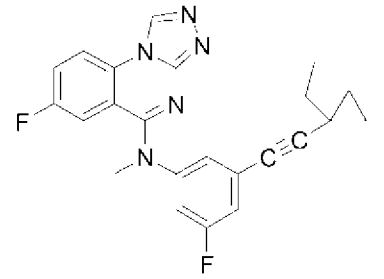
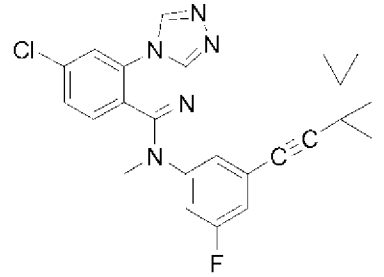
實例	化學結構
793	
811	

表3C：化合物

實例	化學結構
629	
630	
631	

實例	化學結構
632	
633	
634	
635	

實例	化學結構
814	
815	
816	
817	
818	

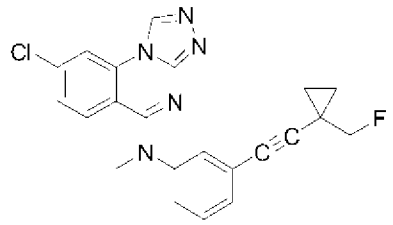
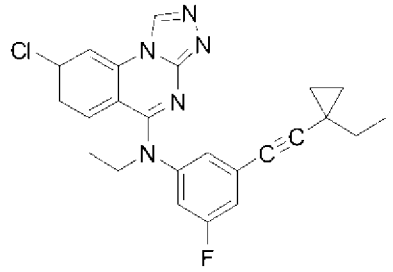
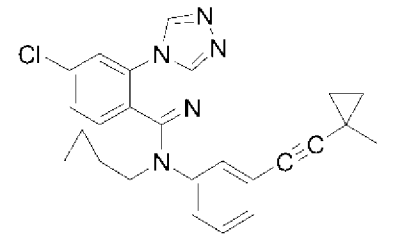
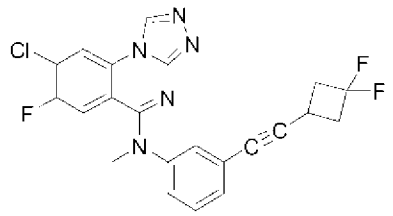
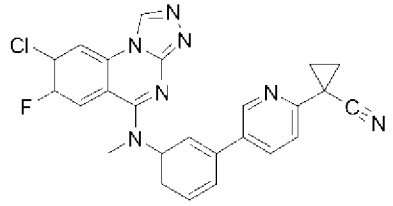
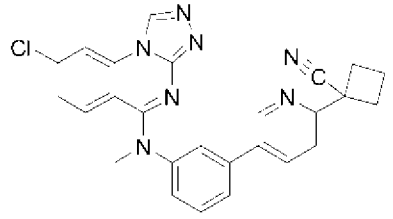
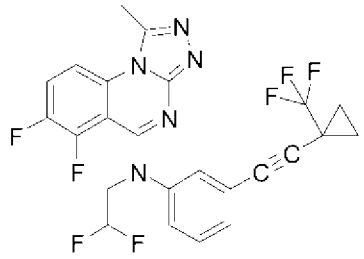
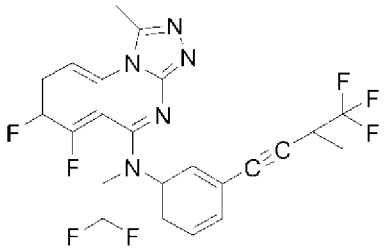
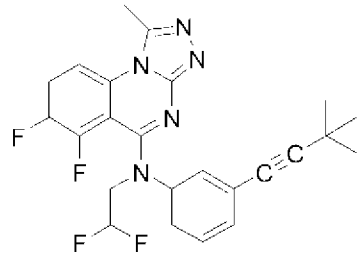
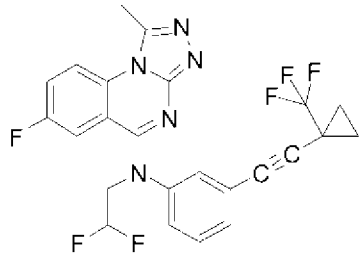
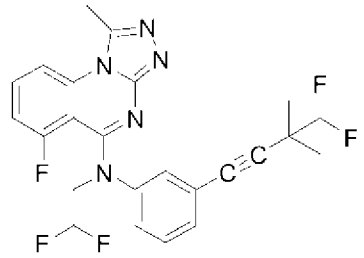
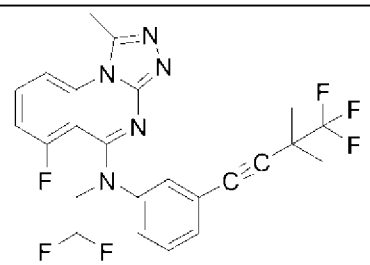
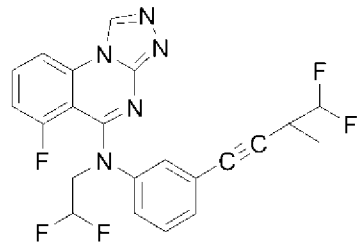
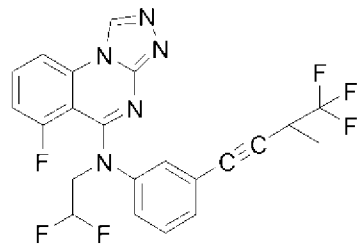
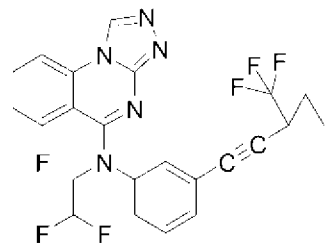
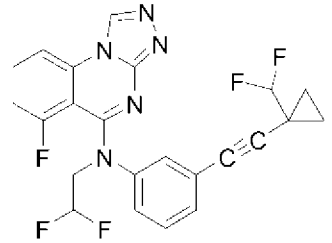
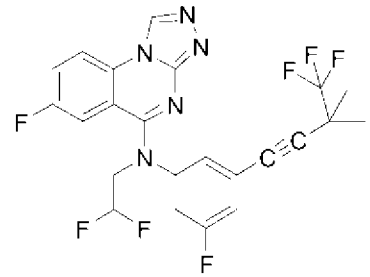
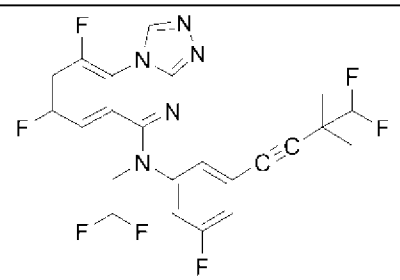
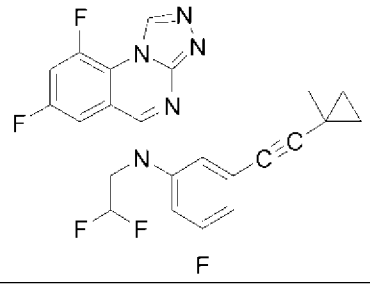
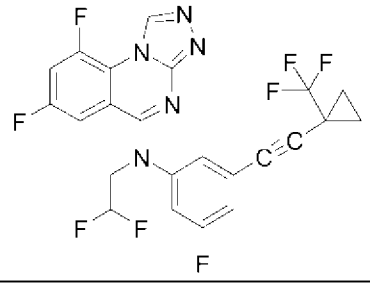
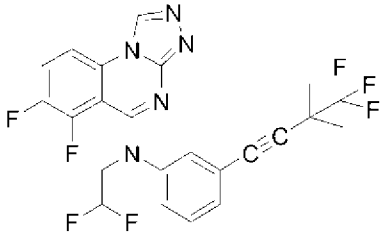
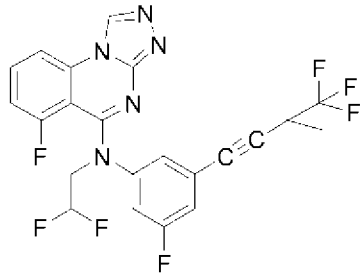
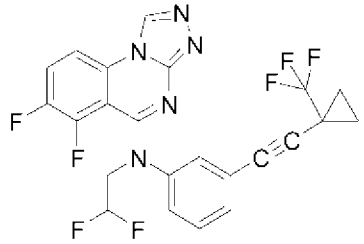
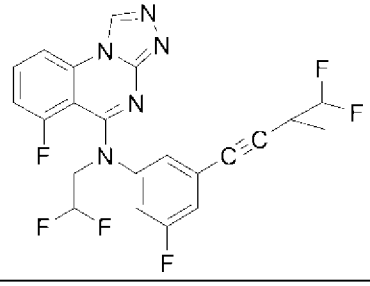
實例	化學結構
819	
820	
821	
822	
823	
824	

表3D：化合物

實例	化學結構
656	
657	
658	
659	
660	
661	

實例	化學結構
662	
663	
664	
665	
667	
668	

實例	化學結構
669	
670	
671	
672	
673	
674	

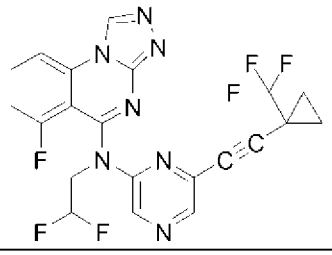
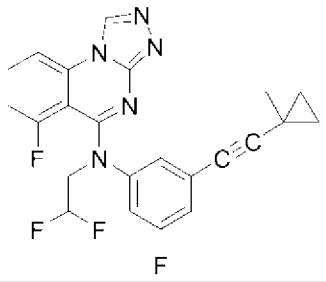
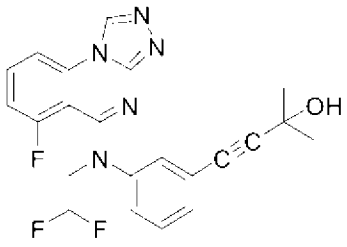
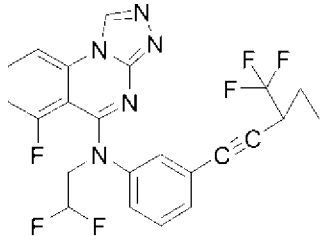
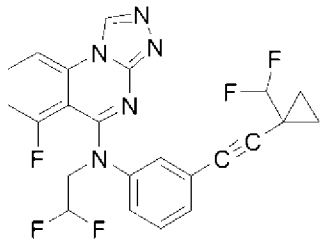
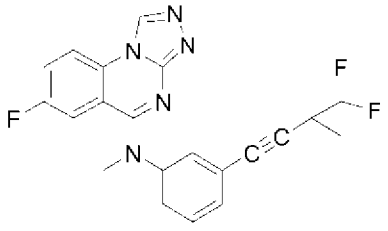
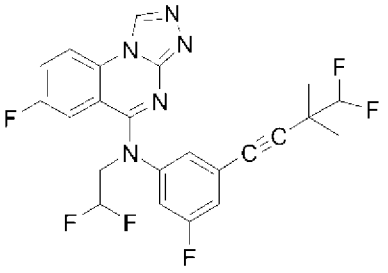
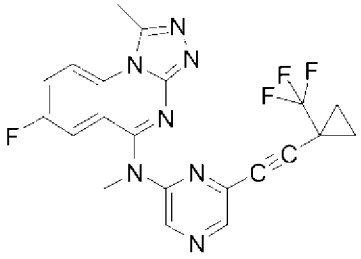
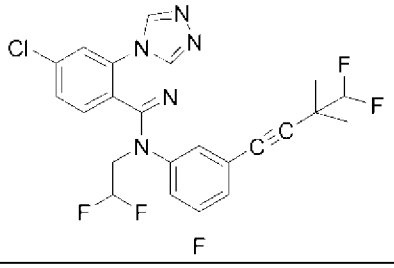
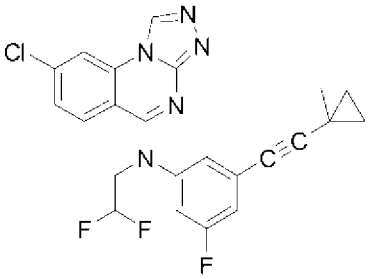
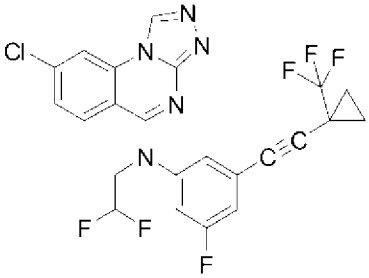
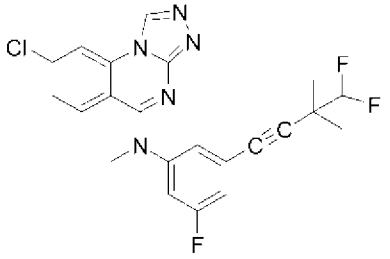
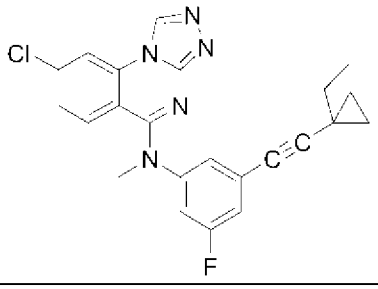
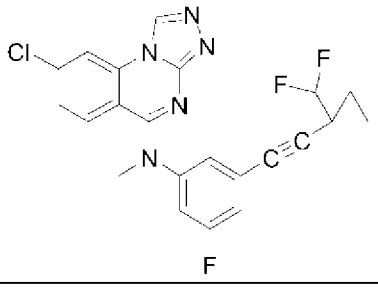
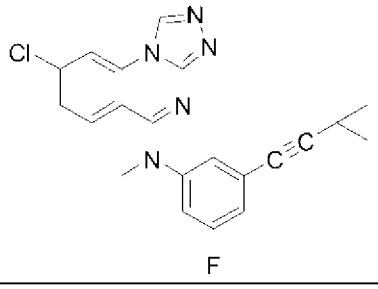
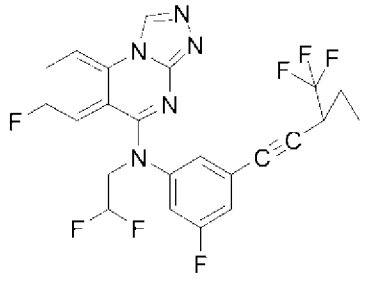
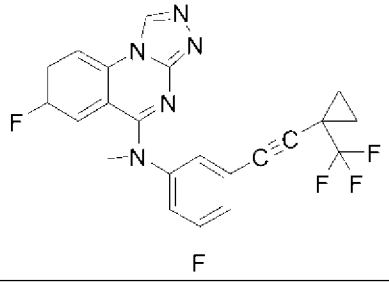
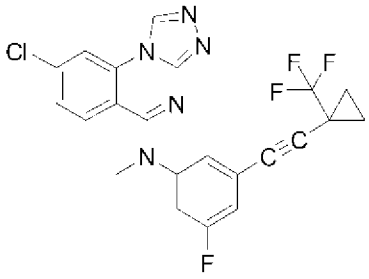
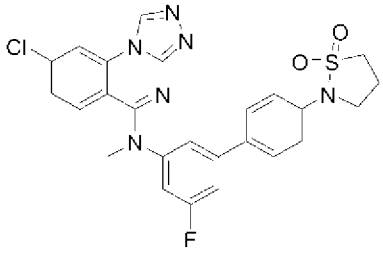
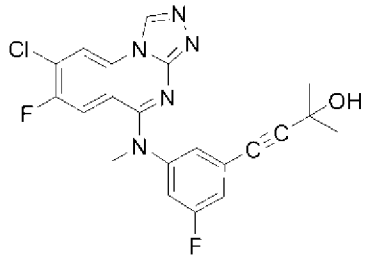
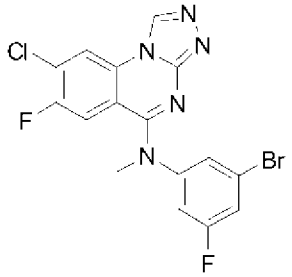
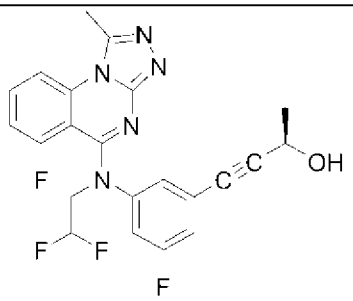
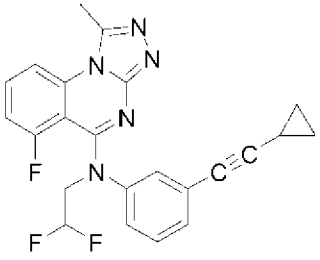
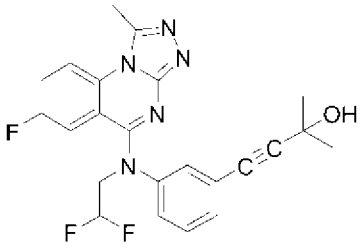
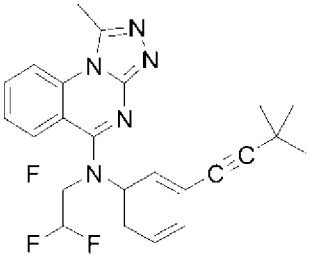
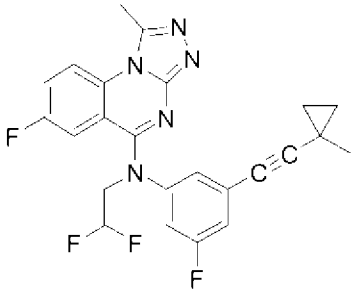
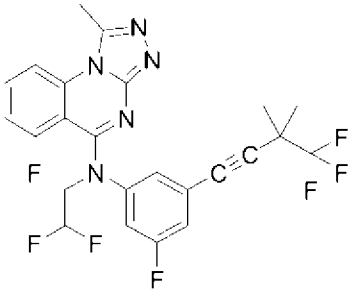
實例	化學結構
675	
676	
677	
678	
679	
680	

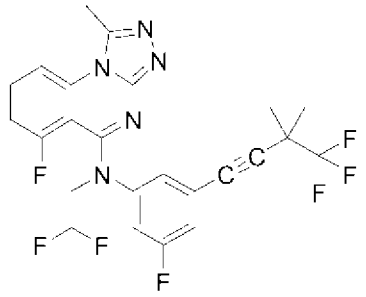
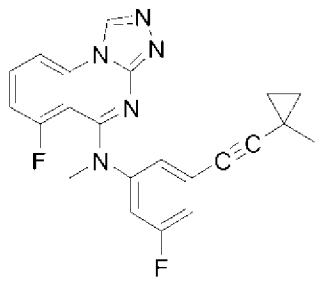
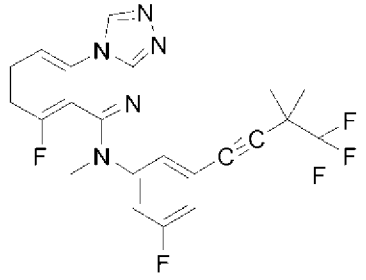
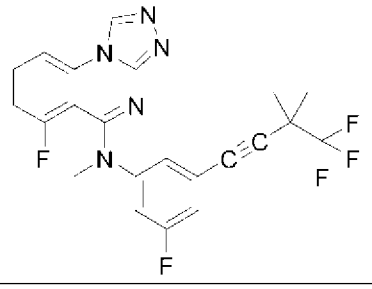
表3E：化合物

實例	化學結構
681	
682	
683	
684	
685	

實例	化學結構
686	
687	
688	
689	
690	

實例	化學結構
691	
692	
693	
694	
695	
698	

實例	化學結構
699	
705	
706	
707	
708	

實例	化學結構
709	
731	
732	
733	

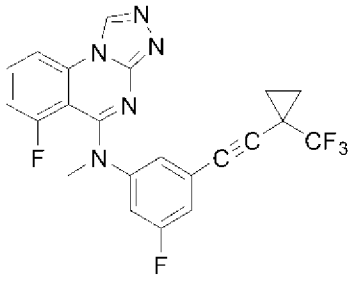
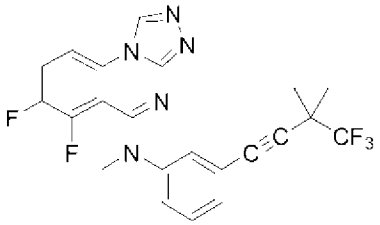
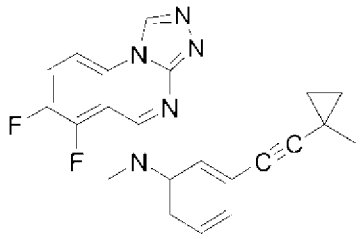
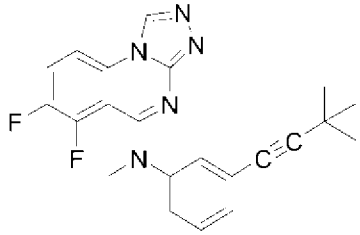
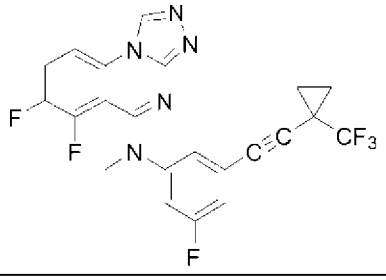
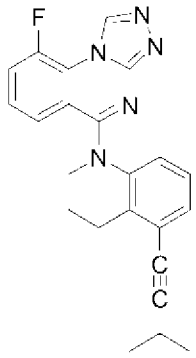
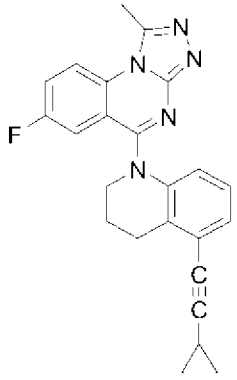
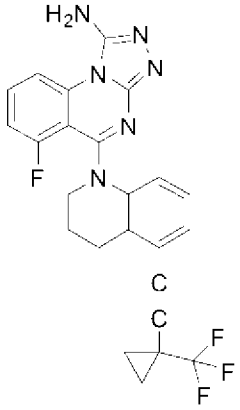
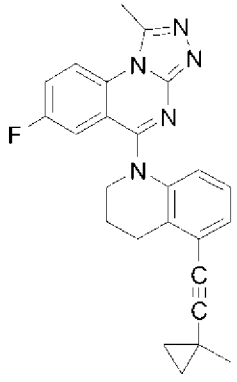
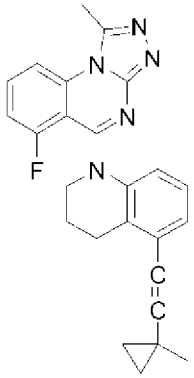
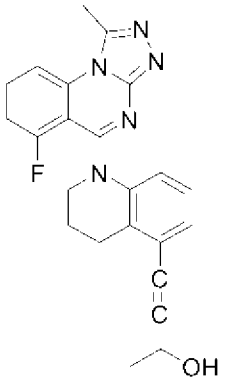
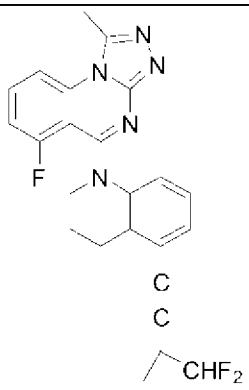
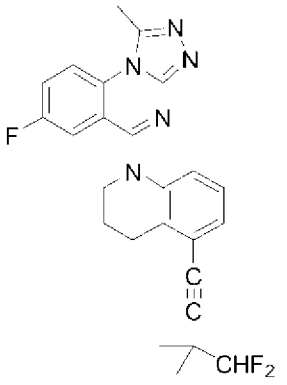
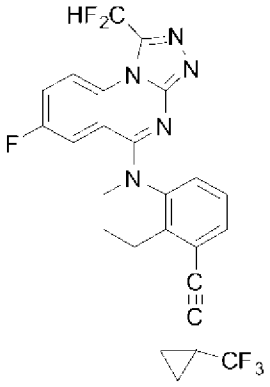
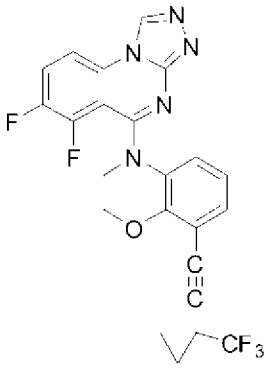
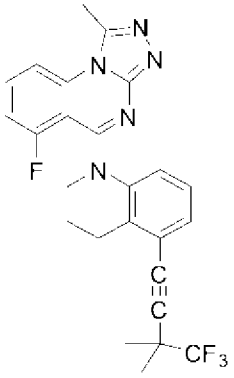
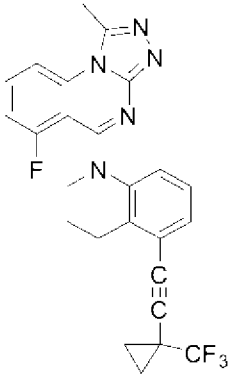
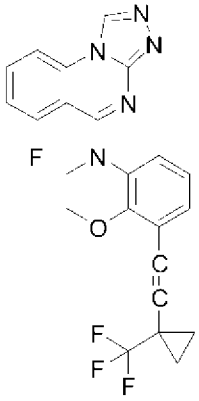
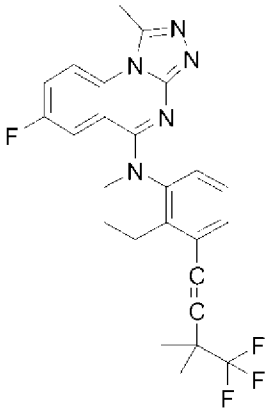
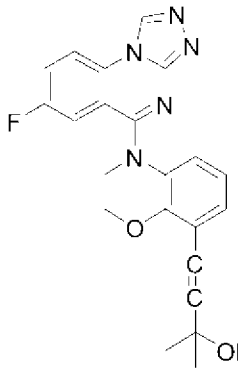
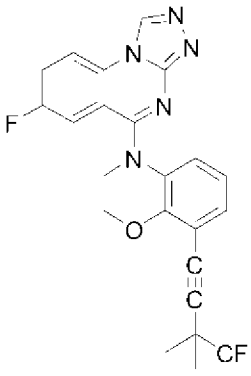
實例	化學結構
734	
735	
736	
737	
738	

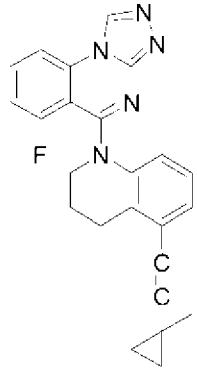
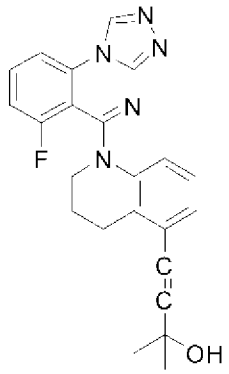
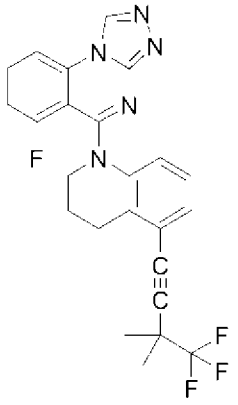
表3F：化合物

實例	化學結構
655	
700	
701	
702	

實例	化學結構
703	
710	
711	
712	

實例	化學結構
713	
714	
715	
716	

實例	化學結構
717	
718	
723	
724	

實例	化學結構
725	
726	
727	

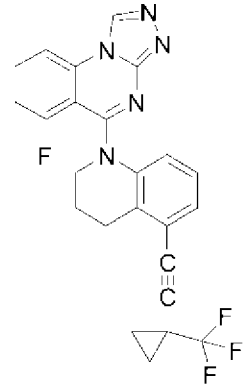
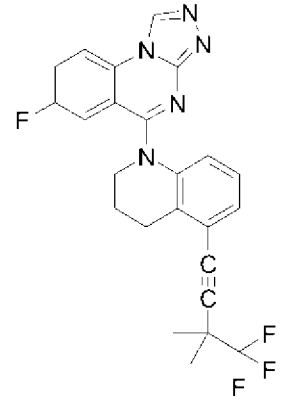
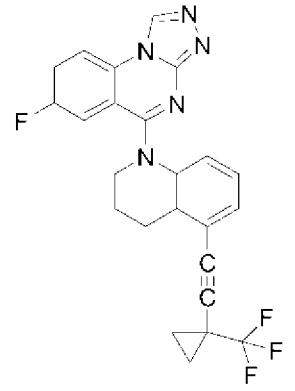
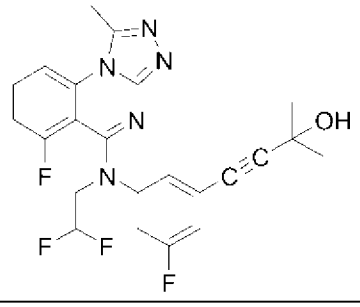
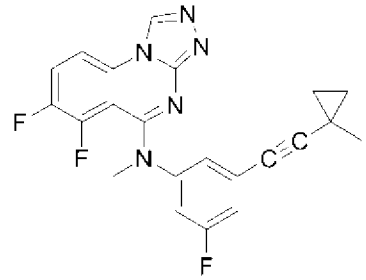
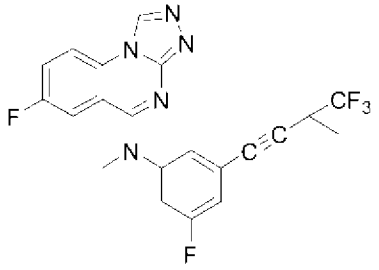
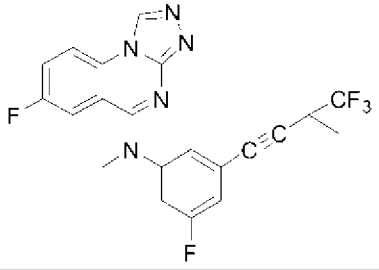
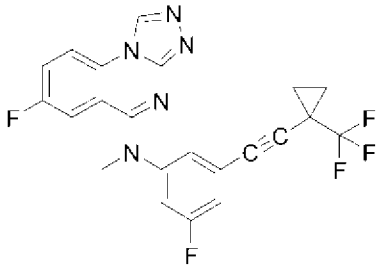
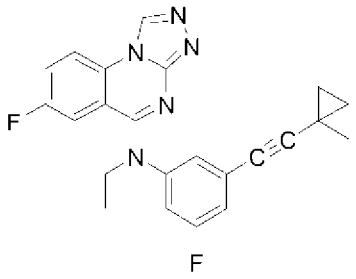
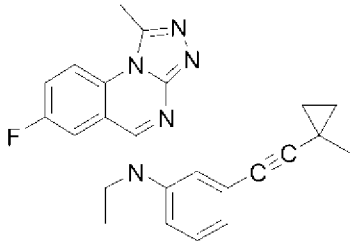
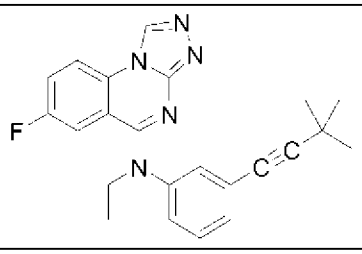
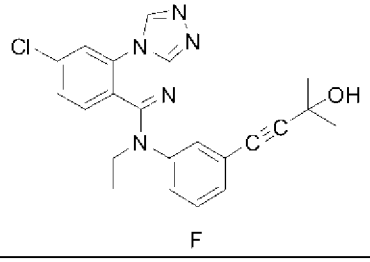
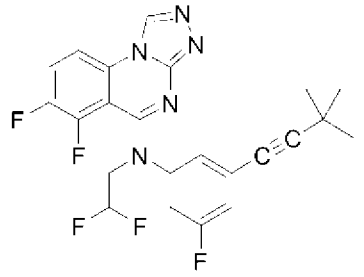
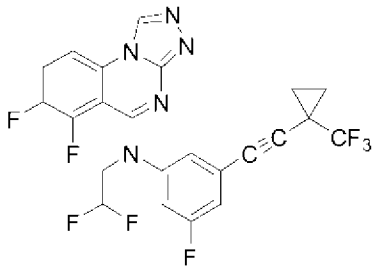
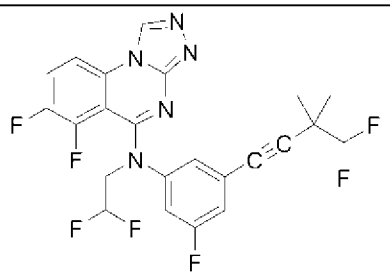
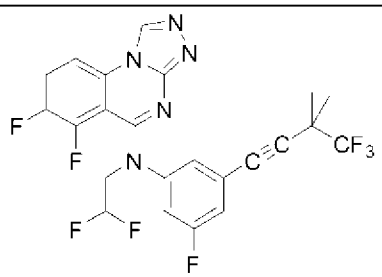
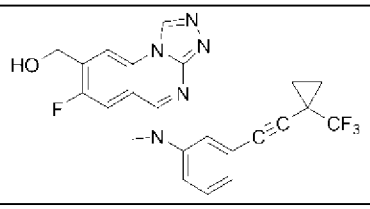
實例	化學結構
728	
729	
730	

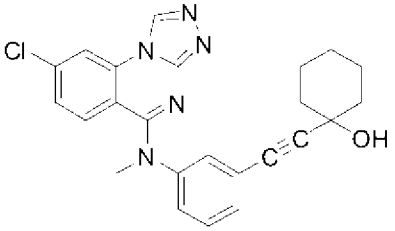
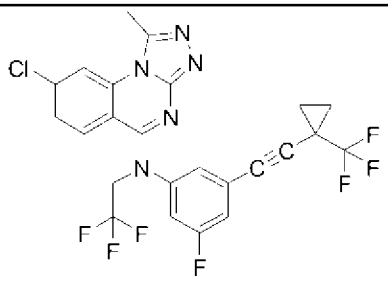
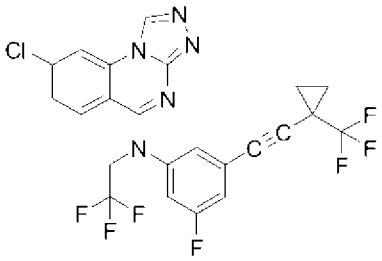
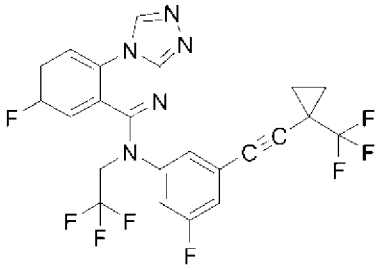
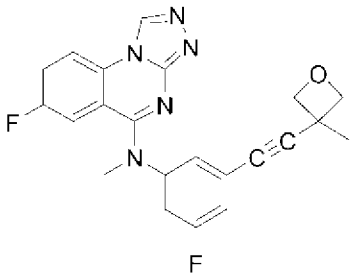
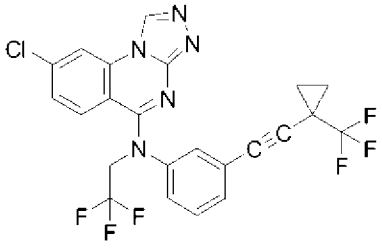
表3G：化合物

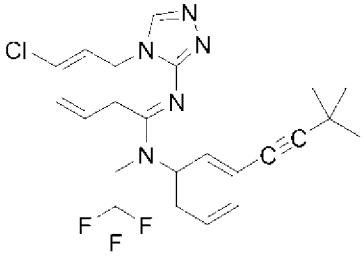
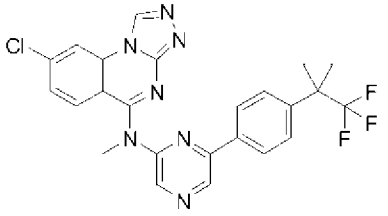
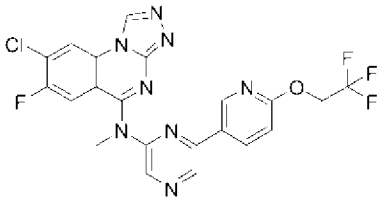
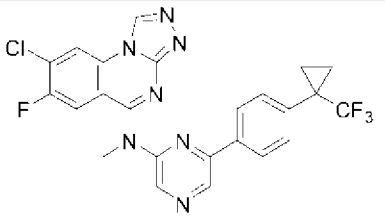
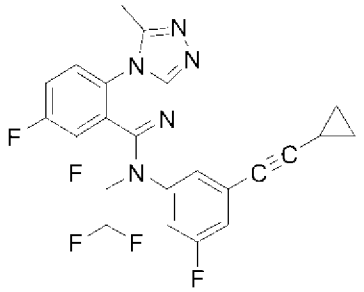
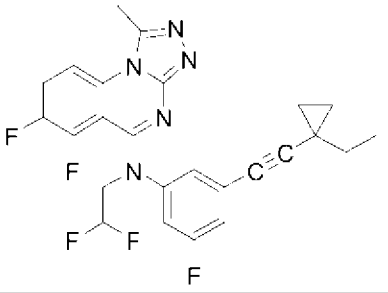
實例	化學結構
704	

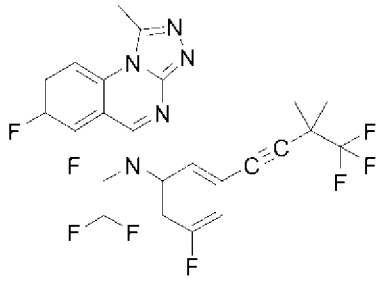
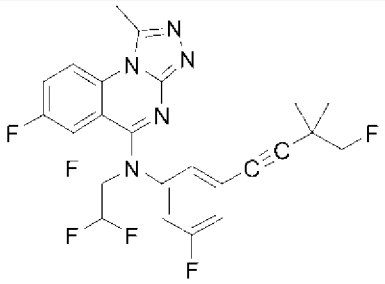
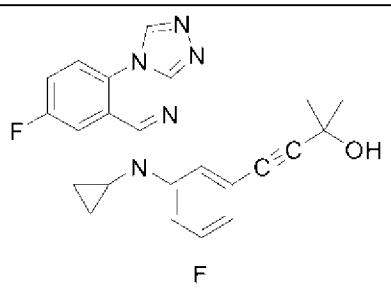
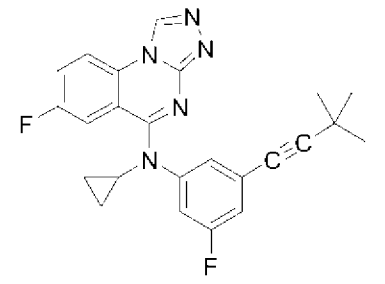
實例	化學結構
739	

實例	化學結構
740	
741	
742	
743	
744	
745	

實例	化學結構
746	
752	
753	
754	
755	
756	

實例	化學結構
757	
758	
759	
760	
761	
762	

實例	化學結構
763	
764	
765	
766	
788	
796	

實例	化學結構
801	
802	
803	
804	

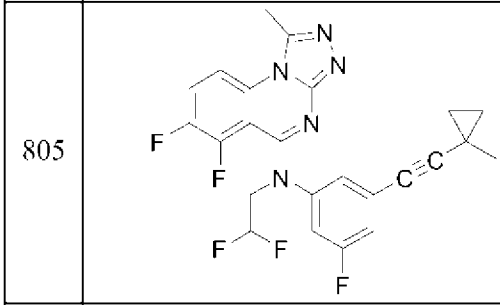
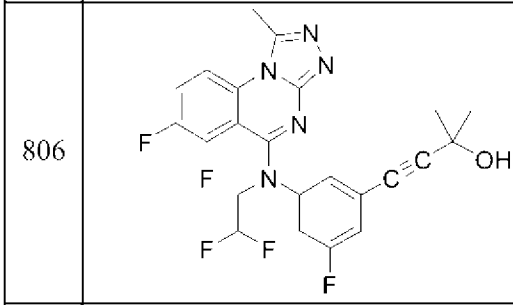
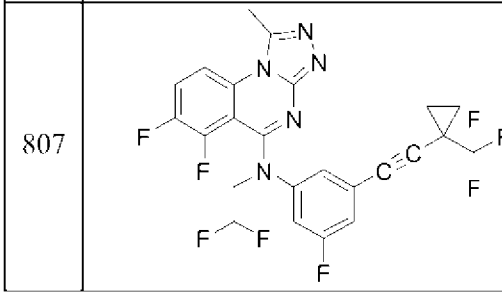
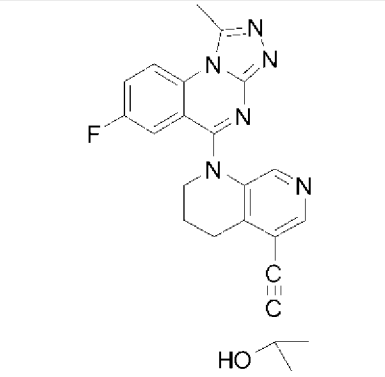
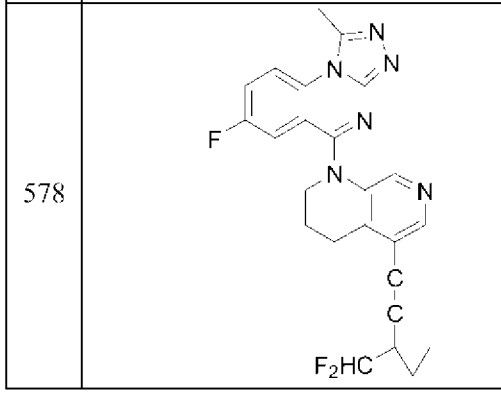
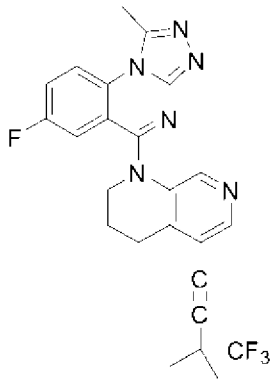
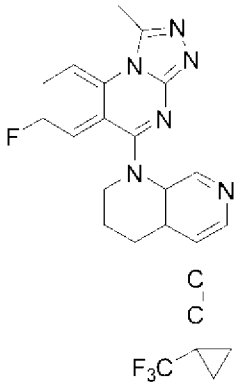
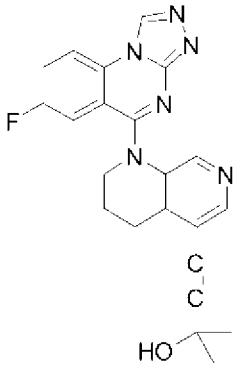
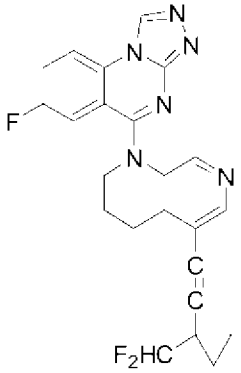
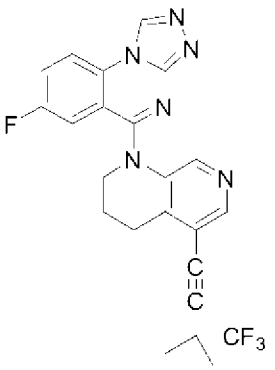
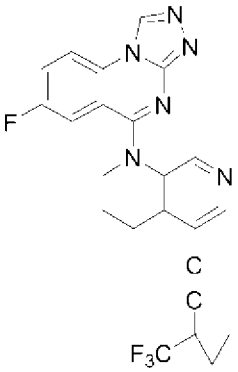
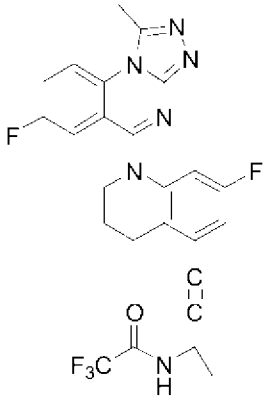
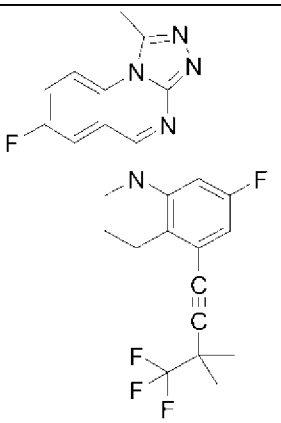
實例	化學結構
805	
806	
807	

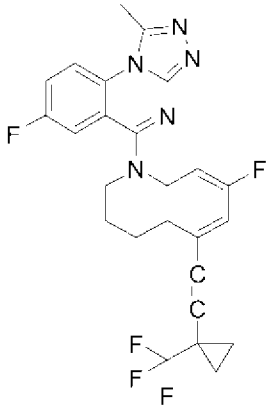
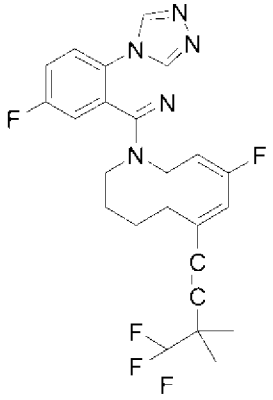
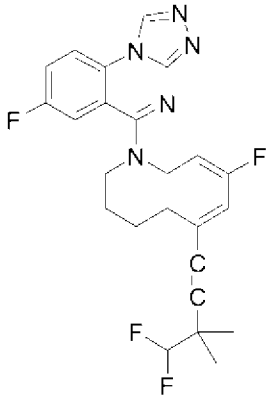
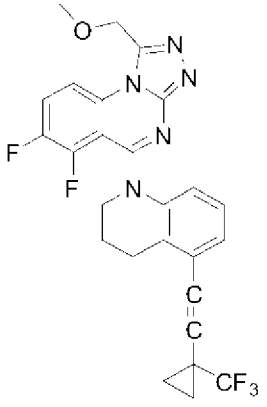
表3H：化合物

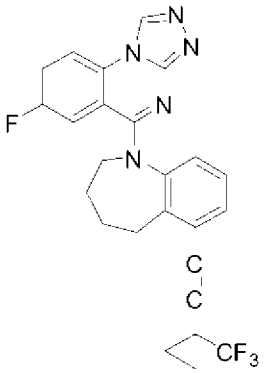
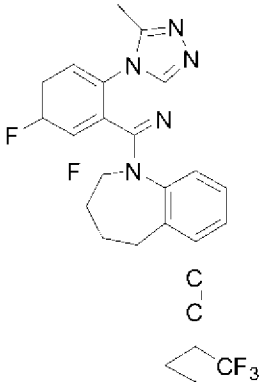
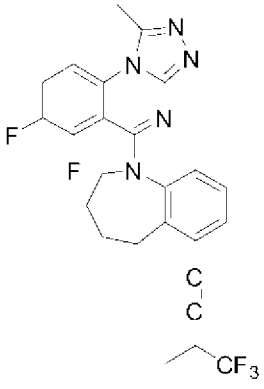
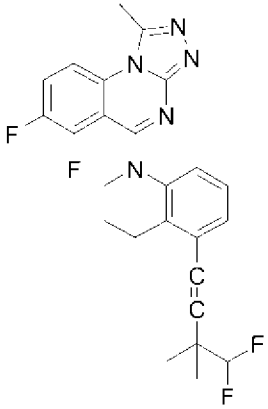
實例	化學結構
577	

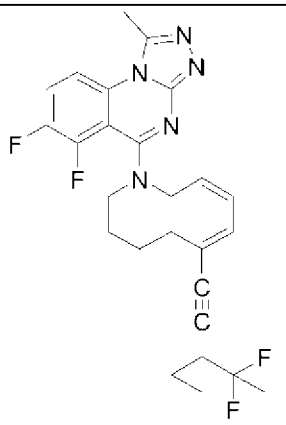
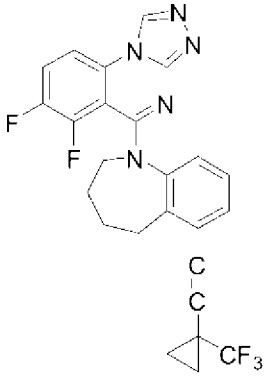
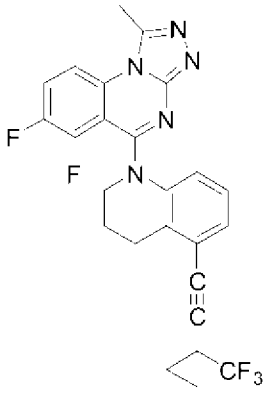
實例	化學結構
578	

實例	化學結構
579	
580	
581	
582	

實例	化學結構
583	
584	
747	
748	

實例	化學結構
749	
750	
751	
767	

實例	化學結構
768	
769	
770	
771	

實例	化學結構
772	
773	
774	

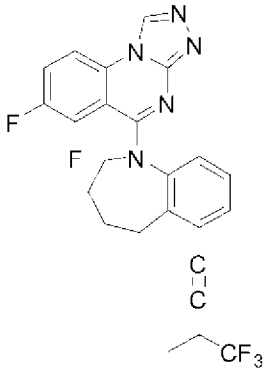
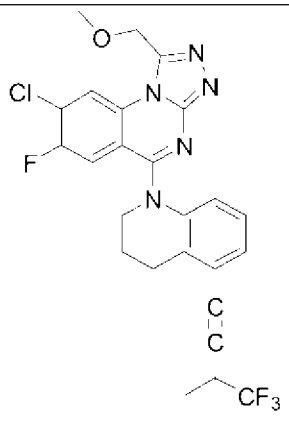
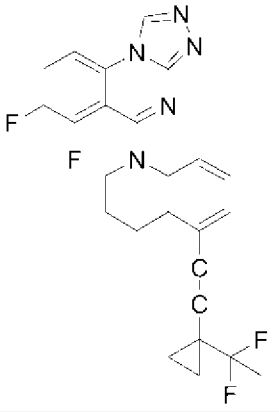
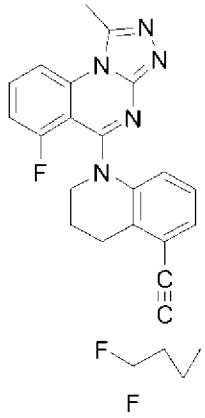
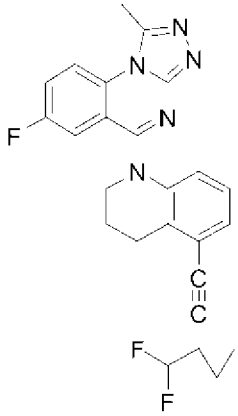
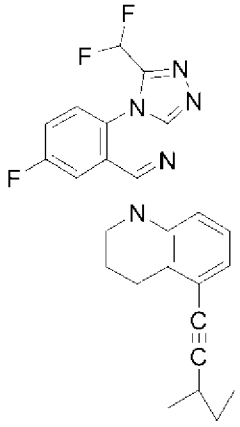
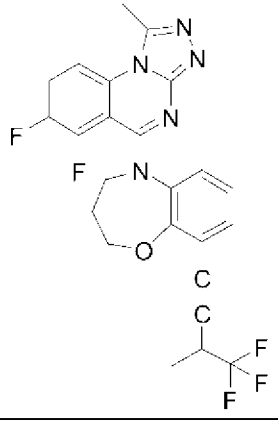
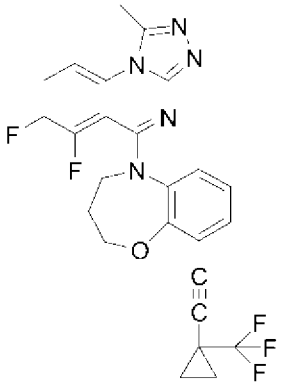
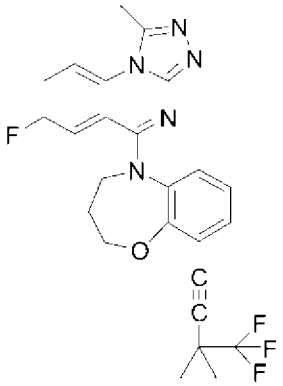
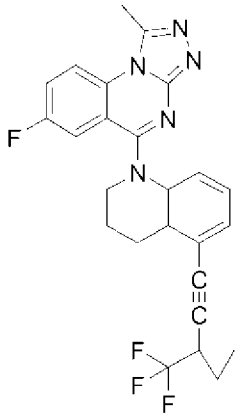
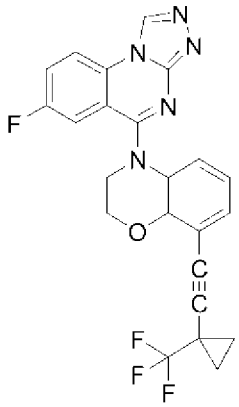
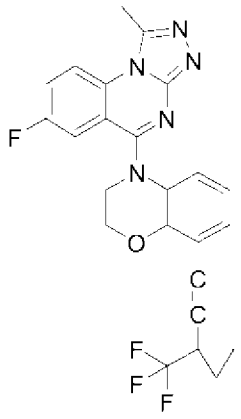
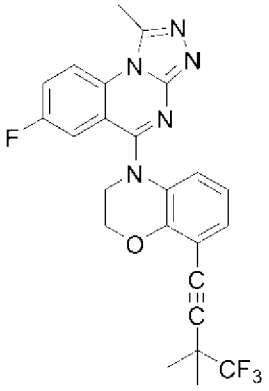
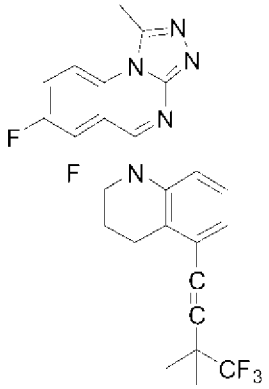
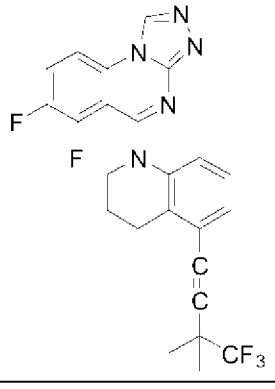
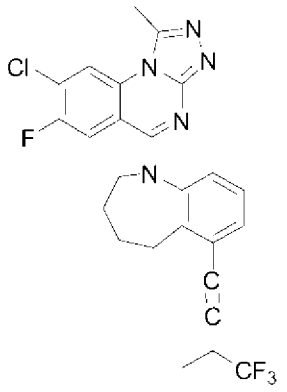
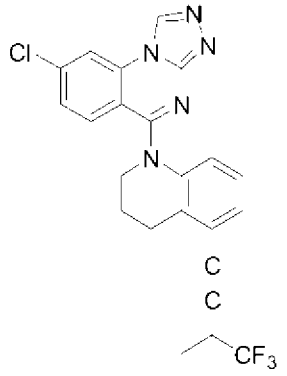
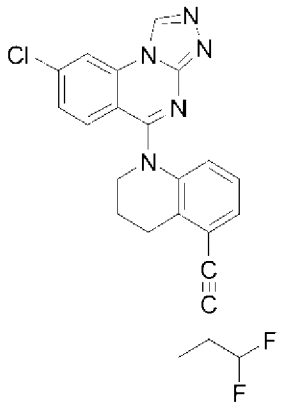
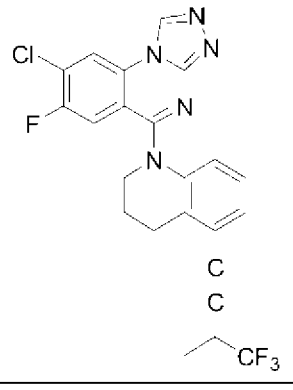
實例	化學結構
775	
776	
777	

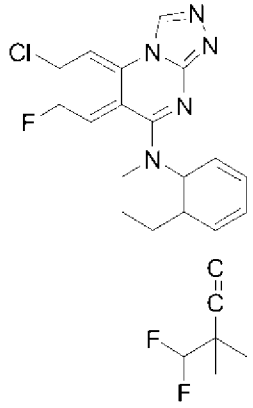
表3I：化合物

實例	化學結構
585	
586	
605	
645	

實例	化學結構
646	
666	
719	
720	

實例	化學結構
721	
722	
778	
779	

實例	化學結構
780	
781	
782	
783	

實例	化學結構
784	

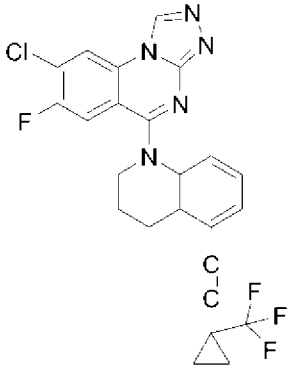
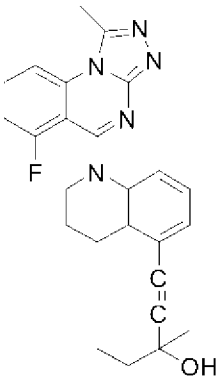
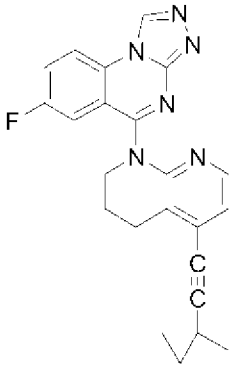
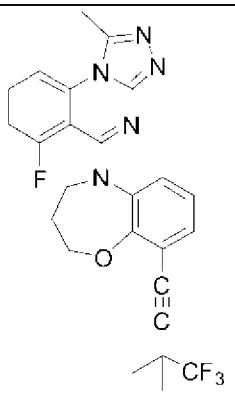
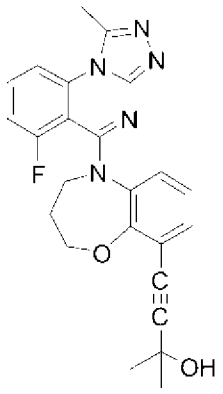
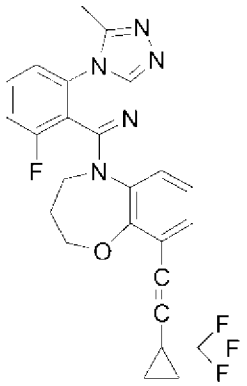
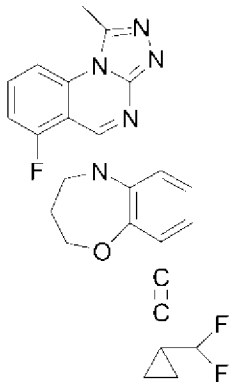
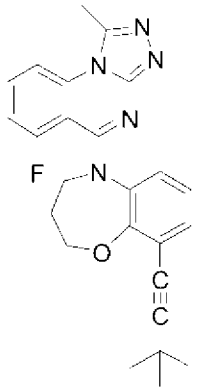
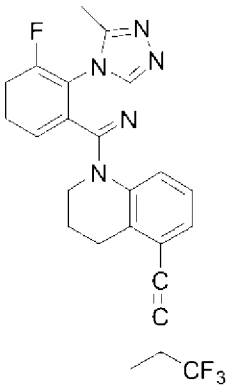
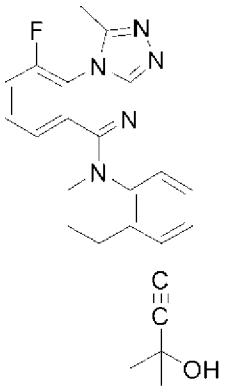
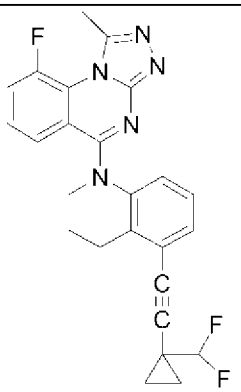
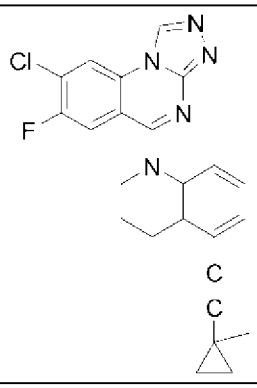
實例	化學結構
786	
789	

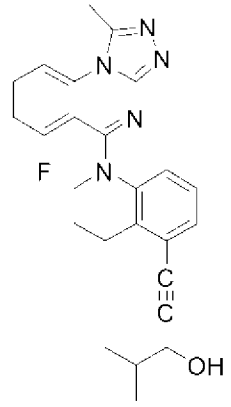
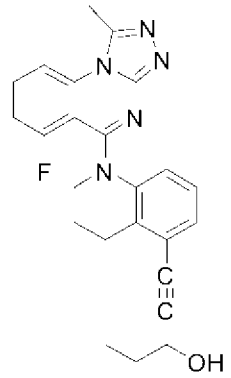
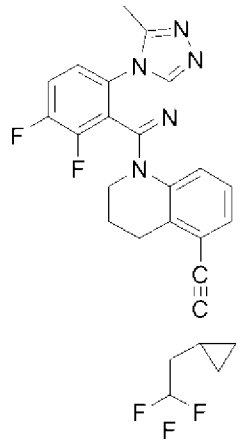
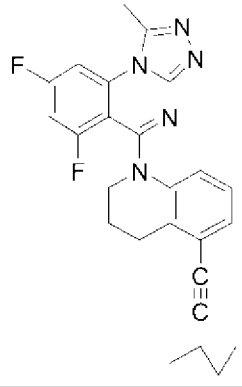
表3J：化合物

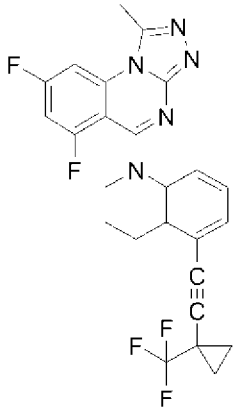
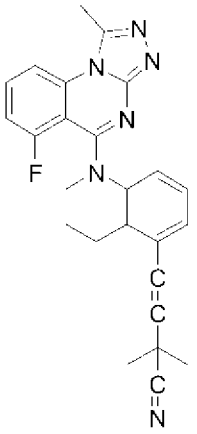
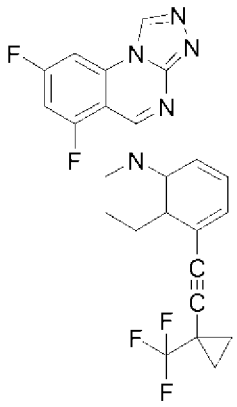
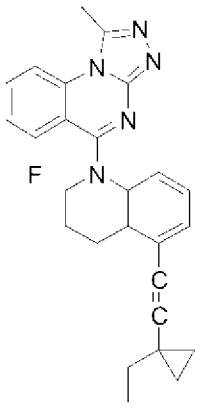
實例	化學結構
588	

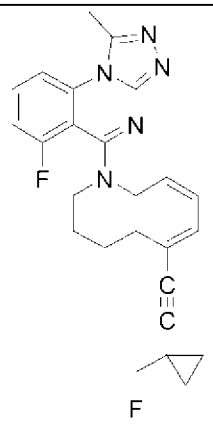
實例	化學結構
636	

實例	化學結構
637	
638	
639	
640	

實例	化學結構
641	
642	
643	
787	

實例	化學結構
790	
791	
792	
794	

實例	化學結構
795	
797	
798	
799	

實例	化學結構
800	

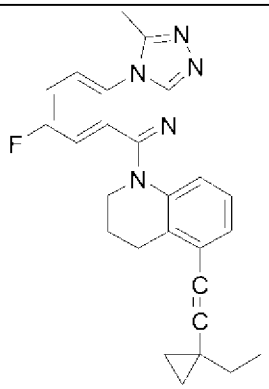
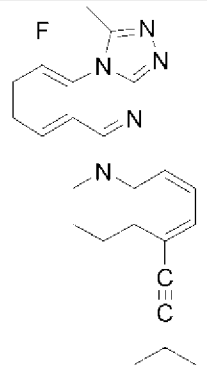
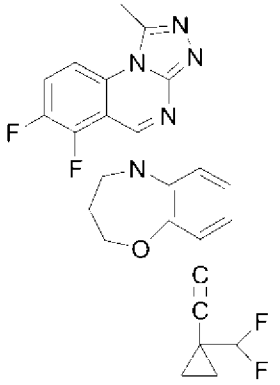
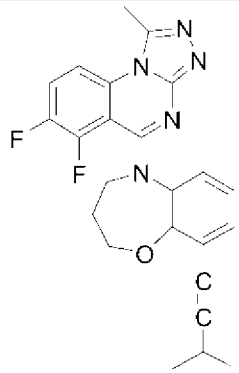
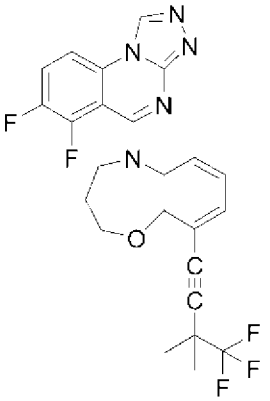
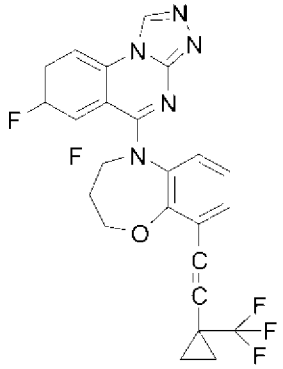
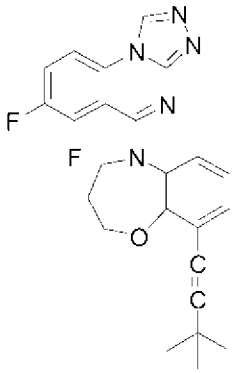
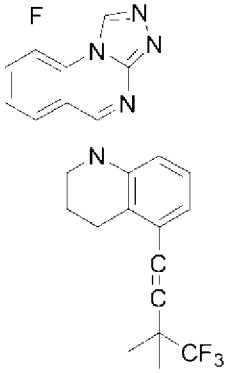
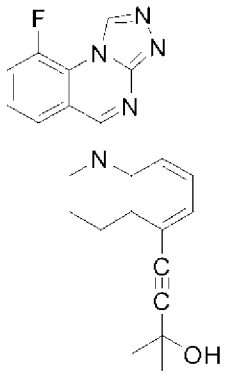
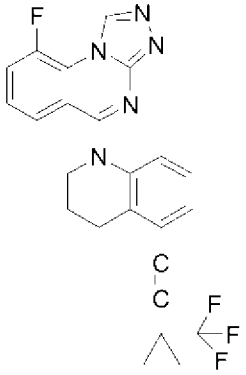
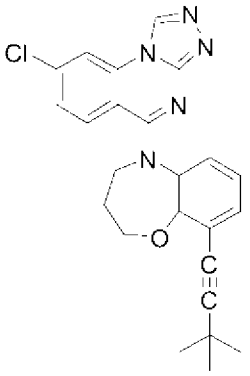
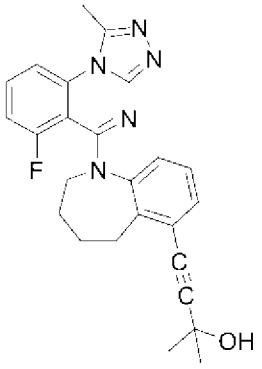
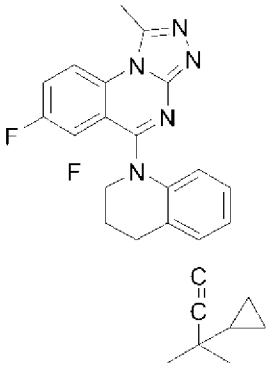
實例	化學結構
808	

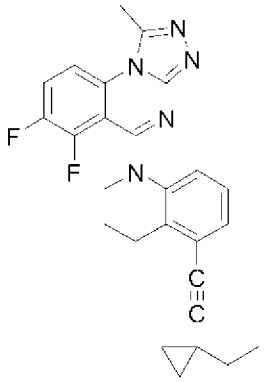
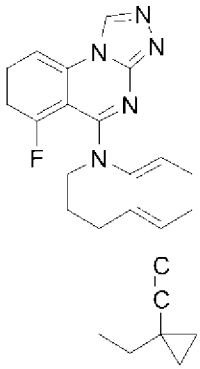
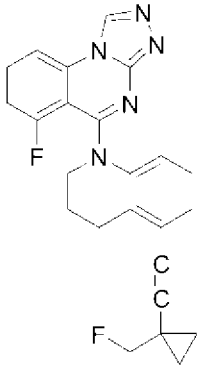
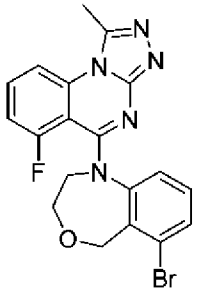
表3K：化合物

實例	化學結構
644	
647	

實例	化學結構
648	
649	

實例	化學結構
650	
651	
652	
653	

實例	化學結構
654	
696	
697	
809	

實例	化學結構
810	
812	
813	
825	

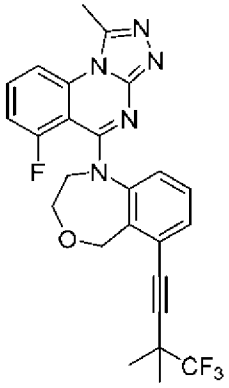
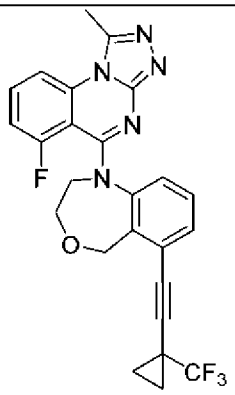
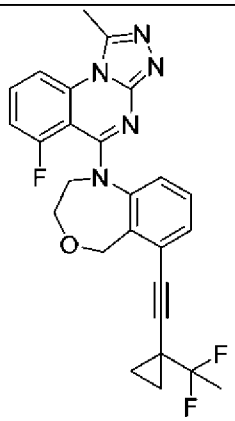
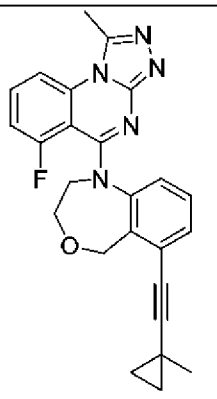
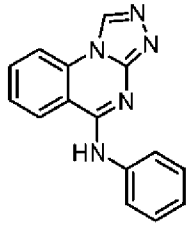
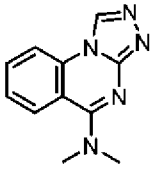
實例	化學結構
826	
827	
828	
829	

表1A-1. 化合物

實例	化學結構
3	
7	

【0178】 就本文所描述之化合物之活體內代謝產物相對於先前技術為新穎且非顯而易見的而言，此類產物亦在本文之範圍內。此類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及類似反應產生，主要由於酶過程產生。因此，包括藉由包含使化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之時間段之方法製備的新穎且非顯而易見之化合物。此類產物通常藉由製備放射性標記(例如^{14}C或^{3}H)之化合物，將其以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)非經腸投與動物，諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人類，使代謝進行充足的時間(通常約30秒至約30小時)且自尿液、血液或其他生物樣品分離其轉化產物來鑑別。此等產物因其經標記而容易分離(其他產物藉由使用能夠結合代謝物中保存之抗原決定基的抗體來分離)。代謝物結構係以習知方式，例如藉由MS或NMR分析確定。一般而言，代謝物之分析以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同的方式進行。

【0179】 在一些實施例中，相對於一或多種其他DGK同功異型物，例如β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι及/或κ，本發明化合物對DGKα具有選擇性。選擇性可藉由在相應生物化學分析中之相對值量測，例如抑制DGK同功異型物之活性。在一些實施例中，該化合物包含針對DGKβ、

DGKγ、DGKδ、DGKε、DGKζ、DGKη、DGKθ、DGKι及/或DGKκ之活性，其中在生物化學分析中IC_{50}大於約30 μM。

【0180】在一些實施例中，本發明化合物對DGKα之選擇性為對一或多種，例如2、3、4、5、6、7、8或9種或更多種其他DGK同功異型物，包括DGKβ、DGKγ、DGKδ、DGKε、DGKζ、DGKη、DGKθ、DGKι及/或DGKκ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKβ及/或DGKγ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKβ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKγ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10

倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKδ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKε之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKζ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKη之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、

約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKθ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKι之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。在一些實施例中，該化合物對DGKα之選擇性為對DGKκ之選擇性的至少約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約3000倍、約4000倍、約5000倍或約10000倍或更高倍數。

III.醫藥調配物

【0181】在一些實施例中，本發明提供一種醫藥調配物，其包含醫藥學上有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。本文亦提供一種醫藥調配物，其包含醫藥學上有效量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-

1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0182】 在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含一或多種額外治療劑。任何適合的額外治療劑或組合療法均可與式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起使用，諸如本文所述之藥劑及療法。

【0183】 在一些實施例中，該醫藥組合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物及額外治療劑，其中該額外治療劑係抗癌劑。在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑獨立地為抗腫瘤劑、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、伊匹單抗、化學療法、放射線療法或切除療法的醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑獨立地為美羅華、多柔比星、吉西他濱、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗或伊匹單抗的醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑為PD-1/PD-L1抑制劑的醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑為疫苗的醫藥組合物。

【0184】 在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑包含一或多個免疫細胞群的醫藥組合物，該一或多個免疫細胞群為諸如自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、細胞介素誘導之(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)及樹突狀細胞(DC)。

【0185】在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑包含一或多種嵌合抗原受體(CAR)的醫藥組合物。

【0186】在一些實施例中，該醫藥組合物係該額外治療劑包含免疫療法、免疫刺激療法、細胞介素療法、趨化因子療法、細胞療法、基因療法或其組合的醫藥組合物。

【0187】在一些實施例中，該醫藥組合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物及額外治療劑，其中該額外治療劑係有效對抗病毒感染之藥劑。在一些實施例中，病毒感染係HIV。在一些實施例中，病毒感染係B型肝炎病毒感染。在一些實施例中，該醫藥組合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物及額外治療劑，其中該額外治療劑包含疫苗。

【0188】在一些實施例中，該醫藥組合物係用於治療癌症。

【0189】在一些實施例中，該醫藥組合物係用於治療HIV或B型肝炎感染。

【0190】在一些實施例中，本文所揭示之化合物係用習知載劑及賦形劑調配，該等習知載劑及賦形劑可根據普通實踐選擇。錠劑可含有賦形劑、助流劑、填充劑、黏合劑及類似物。水性調配物可以無菌形式製備，且例如當打算藉由除經口投與以外的方式遞送時，其可為等張的。在一些實施例中，調配物可視情況含有賦形劑，諸如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986)中所闡述之賦形劑。賦形劑可包括例

如抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(諸如EDTA)、碳水化合物(諸如聚葡萄糖)、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及類似物。調配物之pH值在約3至約11範圍內，例如為約7至約10。

【0191】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係單獨投與的。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以醫藥調配物形式投與。在一些實施例中，用於獸醫學及/或用於人類使用之調配物包含至少一種式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯，以及一或多種可接受之載劑，且視情況包含其他治療成分，諸如本文所論述之額外治療成分。在一些實施例中，載劑就與調配物之其他成分相容且對其接受者生理上無害之意義上說為「可接受」的。

【0192】 在一些實施例中，本發明之調配物包括適於前述投與途徑之調配物。在一些實施例中，調配物係以單位劑型提供。調配物可藉由藥學領域中已知之方法製備。技術及調配物可見於例如Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)中。此類方法包括例如使活性成分與包含一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。在一些實施例中，調配物係藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者結合，且接著在一些實施例中，使產物成形來製備。

【0193】 適於經口投與之調配物可呈離散單元形式，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑形式，其各自含有預定量之活性成分，諸如式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯；散劑或顆粒劑形式；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或水包油液體乳液或油包水液體乳液形式。在一些實施例中，活性成分係以食團、舐劑或糊劑形式投與。

【0194】 錠劑可例如藉由壓縮或模製，視情況與一或多種附屬成分一起製備。壓縮錠劑可例如藉由在適合機器中壓縮視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之活性成分來製備。模製錠劑可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀活性成分的混合物來製備。錠劑可視情況經包覆或刻痕。在一些實施例中，錠劑係調配成使得提供自其緩慢或控制釋放活性成分。

【0195】 對於眼部或其他外部組織，例如口腔及皮膚之感染，調配物可以表面軟膏或乳膏形式施加，該表面軟膏或乳膏含有例如約0.075至約20% w/w，諸如約0.2至約15% w/w且諸如約0.5至約10% w/w之量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物(包括以約0.1% w/w，諸如約0.6% w/w、約0.7% w/w等增量，在約0.1%與約20%之間之範圍內的活性成分)。當調配為軟膏形式時，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物可與石蠟或可與水混溶之軟膏基劑一起使用。或者，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物可用水包油乳膏基劑調配為乳膏形式。

【0196】 必要時，乳膏基劑之水相可包括例如至少約30% w/w多元醇，亦即，具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)，及其混合物。在一些實施例中，表面調配物可包括增進活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。此類真皮滲透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。

【0197】 乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑(或稱為利泄劑)，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者之混合物。在一些實施例中，包括親水性乳化劑以及充當穩定劑之親脂性乳化劑。在一些實施例中，乳液包括油及脂肪兩者。乳化劑與穩定劑一起或不與穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油性分散相。

【0198】 適用於調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括例如Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

【0199】 用於調配物之適合油或脂肪係基於實現所希望之特性而選擇。乳膏可為不油膩、不染色及可洗滌之產品，具有適合的稠度以避免自管或其他容器漏出。可使用直鏈或分支鏈、一元或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰油脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或分支鏈酯之共混物(稱為Crodamol CAP)。取決於所需特性，此等酯可單獨或組合使用。或者，可使用高熔點脂質，諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

【0200】 在一些實施例中，本文中之醫藥調配物包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及視情況使用之其他治療劑的組合。含有活性成分之醫藥調配物可呈適於預定投與方法之任何形式。當用於例如經口投與時，可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散之散劑或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊、溶液、糖漿或酏劑。欲供口服使用之組合物可根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之任何方法製備，且該等組合物可含有一或多種試劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供適口的製劑。含有與適於製造錠劑的醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合之活性成分的錠劑係可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包覆或可利用已知技術(包括微囊封裝)包覆以延遲在胃腸道中之崩解及吸附，且由此提供較長時段之持續作用。舉例而言，可單獨使用或伴以蠟使用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0201】 供經口使用之調配物亦可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如磷酸鈣或高嶺土)混合；或呈軟明膠膠囊形式，其中活性成分與水或油介質(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0202】 水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性材料。此類賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；及分散劑或潤濕劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例

如十七伸乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0203】 油懸浮液可藉由使活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。口服懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟基醇。可添加甜味劑(諸如上述甜味劑)及調味劑，以提供適口之口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來保存。

【0204】 適於藉由添加水來製備水性懸浮液的可分散之散劑及顆粒劑提供活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑以上文所揭示之試劑例示。亦可存在額外賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0205】 醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油，諸如橄欖油或花生油；礦物油，諸如液體石蠟；或此等物質之混合物。適合乳化劑包括天然存在之膠，諸如阿拉伯膠及黃蓍膠；天然存在之磷脂，諸如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及此等偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。糖漿及酏劑可與甜味劑(諸如丙三醇、山梨糖醇或蔗糖)一起調配。此類調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑或著色劑。

【0206】 醫藥組合物可呈無菌可注射或靜脈內製劑形式，諸如呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此類懸浮液可根據已知技術，使用上文

所提及的適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射或靜脈內製劑亦可包括於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液，或製備為凍乾粉形式。可採用的可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，亦可使用脂肪酸，諸如油酸製備可注射劑。

【0207】 可與載劑材料組合產生單一劑型的活性成分之量可取決於所治療之宿主及特定投與模式而變化。舉例而言，欲經口投與人類之定時釋放調配物可含有約1至約1000 mg活性材料與適當且適宜量之載劑材料的混配物，該量可在總組合物之約5%至約95% (重量:重量)間變化。醫藥組合物可製備成用於提供易於量測之量以供投與。舉例而言，欲用於靜脈內輸注之水性溶液每毫升溶液可含有約3至約500 μg活性成分，以便能以約30 mL/hr之速率輸注適合體積。

【0208】 適於表面投與眼部之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑中，尤其是用於活性成分之水性溶劑中。此類調配物中存在的活性成分之濃度可為約0.5至約20%，諸如約0.5至約10%，例如約1.5% w/w。

【0209】 適於在口中表面投與之調配物包括於調味基質(諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)中包含活性成分的口含錠；在惰性基質(諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之片劑；及在適合液體載劑中包含活性成分的漱口水。

【0210】 供直腸投與之調配物可呈現為具有包含例如可可脂或水楊

酸酯之適合基質的栓劑。

【0211】 適於經肺內或鼻投與之調配物具有例如在約0.1至約500微米範圍內，諸如約0.5微米、約1微米、約30微米或約35微米等的粒度，其係藉由經鼻孔快速吸入或藉由經口吸入投與以便到達肺泡囊。適合的調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適於投與氣霧劑或乾粉之調配物可根據習知方法製備且可與其他治療劑，諸如迄今所使用的治療如下所述之癌症的化合物一起遞送。

【0212】 在一些實施例中，吸入性組合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，吸入性組合物適於治療癌症。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽係無機酸鹽，包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽。舉例而言，此類鹽引起之肺刺激低於其他鹽。在一些實施例中，吸入性組合物係以包含質量中數氣動直徑(MMAD)在約1與約5 μm之間之粒子的氣霧劑形式遞送至支氣管內間隙。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物係調配成使用噴霧器、加壓定劑量吸入器(pMDI)或乾粉吸入器(DPI)以氣霧劑遞送。

【0213】 噴霧器之非限制性實例包括霧化式噴霧器、噴射式噴霧器、超音波式噴霧器、加壓式噴霧器、振動多孔板式噴霧器，或包括利用自調式氣霧劑遞送技術之噴霧器在內的等效噴霧器(Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, *23*增刊1, S1-S10)。噴射式噴

霧器利用空氣壓力將液體溶液破碎成氣霧劑液滴。超音波式噴霧器藉由壓電晶體將液體剪切成小氣霧劑液滴來起作用。加壓噴霧系統在壓力下迫使溶液穿過小孔以產生氣霧劑液滴。振動式多孔板裝置利用快速振動將液體流剪切成適當液滴大小。

【0214】 在一些實施例中，用於噴霧之調配物係以包含MMAD主要在約1 μm與約5 μm之間之粒子的氣霧劑，使用能夠將式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物的調配物霧化成所需MMAD之粒子的噴霧器遞送至支氣管內間隙。為達到最佳治療效果且避免上呼吸道及全身副作用，大多數霧化粒子之MMAD不應超過約5 μm。若氣霧劑含有MMAD大於約5 μm之大量粒子，則該等粒子沈積於上呼吸道中，由此減少遞送至炎症部位之藥物的量及下呼吸道中之支氣管收縮。若氣霧劑之MMAD小於約1 μm，則在一些情況下，該等粒子可保持懸浮於吸入之空氣中且隨後可在呼氣期間呼出。

【0215】 當根據本文中之方法調配及遞送時，用於噴霧之氣霧劑調配物將治療有效劑量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物遞送至治療目標，諸如癌症部位。投與之藥物量可經調整以反映治療有效劑量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物之遞送效率。在一些實施例中，水性氣霧劑調配物與霧化式噴霧器、噴射式噴霧器、加壓式噴霧器、振動多孔板式噴霧器或超音波式噴霧器之組合取決於噴霧器，允許

將約20至約90%，諸如約70%投與劑量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物遞送至氣道中。在一些實施例中，遞送約30至約50%之活性化合物。舉例而言，可遞送約70至約90%之活性化合物。

【0216】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以乾燥吸入性粉末形式遞送。該等化合物係使用乾粉或定劑量吸入器以乾粉調配物形式經支氣管內投與以將化合物之細粒有效遞送至支氣管內間隙中。對於藉由DPI遞送，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物藉由研磨、噴霧乾燥、臨界流體加工或自溶液沈澱而加工成MMAD主要在約1 μm與約5 μm之間的粒子。能夠製造MMAD在約1 μm與約5 μm之間之粒度的介質研磨、噴射研磨及噴霧乾燥裝置及程序係此項技術中熟知的。在一些實施例中，在加工成所需大小之粒子之前，將賦形劑添加至式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物中。在一些實施例中，將賦形劑與所需大小之粒子共混合以幫助藥物粒子之分散，例如藉由使用乳糖作為賦形劑幫助分散。

【0217】粒度測定係使用此項技術中熟知之裝置進行。舉例而言，多級Anderson級聯衝擊器或其他適合方法，諸如美國藥典第601章內特別

引用的方法，作為表徵定劑量及乾粉吸入器內之氣霧劑的裝置。

【0218】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物可使用諸如乾粉吸入器或其他乾粉分散裝置之類裝置以乾粉形式遞送。乾粉吸入器及裝置之非限制性實例包括以下中所揭示者：US5,458,135；US5,740,794；US5775320；US5,785,049；US3,906,950；US4,013,075；US4,069,819；US4,995,385；US5,522,385；US4,668,218；US4,667,668；US4,805,811；及US5,388,572。乾粉吸入器有兩種主要設計。一種設計係計量裝置，其中藥物之儲集器置放於該裝置內且患者將一定劑量藥物添加至吸入室中。第二種設計係工廠計量裝置，其中各個別劑量係在獨立容器中製造。兩種系統均取決於將藥物調配成MMAD為約1 μm至約5 μm之小粒子且通常涉及與較大賦形劑粒子，諸如但不限於乳糖共調配。將藥物粉末置放於吸入室(藉由裝置計量或藉由分開工廠計量劑量)中且患者之吸氣流使粉末加速離開裝置及進入口腔。粉末路徑之非層流特徵使賦形劑-藥物聚集物分散，且大賦形劑粒子之質量造成其衝擊喉底，而較小藥物粒子於肺中深部沈積。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係使用如本文所描述的任一類型之乾粉吸入器以乾粉形式遞送，其中除任何賦形劑外的乾粉之MMAD主要在約1 μm至約5 μm範圍內。

【0219】在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、

(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物係使用定劑量吸入器以乾粉形式遞送。定劑量吸入器及裝置之非限制性實例包括US5,261,538、US5,544,647、US5,622,163、US4,955,371、US3,565,070、US3,361,306及US6,116,234中所揭示者。在一些實施例中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係使用定劑量吸入器以乾粉形式遞送，其中除任何賦形劑外的乾粉之MMAD主要在約1至約5 μm範圍內。

【0220】 適於經陰道投與之調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現，除了含有活性成分以外，其亦含有諸如此項技術中已知適當之載劑。

【0221】 適於非經腸投與之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預定接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

【0222】 調配物可提供於單位劑量或多劑量容器，例如密封安瓿及小瓶中，且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在臨用前添加無菌液體載劑，例如注射用水。即用型注射溶液及懸浮液係由先前所描述之種類之無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備。單位劑量調配物包括含如上文所述之日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分。

【0223】 應理解，除上文特別提及之成分之外，該等調配物亦可包括此項技術中關於所討論之調配物之類型的習知之其他試劑，例如適於經口投與之調配物可包括調味劑。

【0224】 進一步提供包含至少一種如上文所定義之活性成分以及其

相關獸醫用載劑之獸醫用組合物。

【0225】 獸醫用載劑係可用於投與組合物之目的之材料且可為固體、液體或氣體材料，其另外為惰性的或在獸醫學領域中為可接受且與活性成分相容。此等獸醫用組合物可經口、非經腸或藉由任何其他所需途徑投與。

【0226】 本文中之化合物被用於提供控制釋放醫藥調配物，其含有一或多種化合物(「控制釋放調配物」)作為活性成分，其中該活性成分之釋放經控制及調節以實現不太頻繁地給藥或改良給定活性成分之藥物動力學或毒性型態。

【0227】 活性成分之有效劑量至少取決於所治療之病況的性質、毒性、遞送方法及醫藥調配物，且可由臨床醫師使用習知劑量遞增研究確定。預期其可為每日每公斤體重約0.0001至約100 mg；通常為每日每公斤體重約0.01至約10 mg；更通常為每日每公斤體重約0.01至約5 mg；最通常為每日每公斤體重約0.05至約0.5 mg。舉例而言，用於約70 kg體重之成人的每日候選劑量可在約1 mg至約1000 mg範圍內，諸如在約5 mg與約500 mg之間，且可呈單次或多次劑量形式。

IV. 投與途徑

【0228】 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物(在本文中稱為活性成分)中的一或多種係藉由適合於待治療病況之任何途徑投與。適合途徑包括經口、經直腸、經鼻、經肺、表面(包括經頰及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及類似途徑。應瞭解，該途徑可隨例如接受

者之狀況而變化。本文中之化合物之優勢係其為經口生物可用的且可經口給予。

【0229】 本發明化合物(在本文中又稱為活性成分)可藉由適於所治療病況之任何途徑投與。適合途徑包括經口、經直腸、經鼻、表面(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及類似途徑。應瞭解，該途徑可隨例如接受者之狀況而變化。本文所揭示之某些化合物之優勢係其為經口生物可用的且可經口給予。

【0230】 本發明化合物可根據有效給藥方案投與個體，保持所希望之時間段或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間。在一些實施例中，該化合物係每日投與或按間歇性時程投與，保持個體生命之持續時間。

【0231】 本發明化合物之劑量或給藥頻率可基於投藥醫師之判斷而在治療過程中調整。

【0232】 該化合物可按有效量投與個體(例如人類)。在一些實施例中，該化合物係每日投與一次。

【0233】 該化合物可藉由任何有用的途徑及手段，諸如藉由經口或非經腸(例如靜脈內)投與來投與。化合物之治療有效量可包括每日每公斤體重約0.00001 mg至每日每公斤體重約10 mg，諸如每日每公斤體重約0.0001 mg至每日每公斤體重約10 mg，或諸如每日每公斤體重約0.001 mg至每日每公斤體重約1 mg，或諸如每日每公斤體重約0.01 mg至每日每公斤體重約1 mg，或諸如每日每公斤體重約0.05 mg至每日每公斤體重約0.5 mg，或諸如每日約0.3 mg至約30 mg，或諸如每日約30 mg至約300

mg。

【0234】本發明化合物可以任何劑量之本發明化合物(例如約1 mg至約1000 mg化合物)與一或多種額外治療劑組合。治療有效量可包括每劑約1 mg至每劑約1000 mg，諸如每劑約50 mg至每劑約500 mg，或諸如每劑約100 mg至每劑約400 mg，或諸如每劑約150 mg至每劑約350 mg，或諸如每劑約200 mg至每劑約300 mg。本發明化合物的其他治療有效量係每劑約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg或約500 mg。本發明化合物之其他治療有效量係每劑約100 mg、或每劑約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg或約500 mg。單次劑量可每小時、每日或每週投與。舉例而言，單次劑量可約每1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約6小時、約8小時、約12小時、約16小時投與一次，或約每24小時投與一次。單次劑量亦可約每1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天投與一次，或約每7天投與一次。單次劑量亦可約每1週、約2週、約3週投與一次，或約每4週投與一次。在一些實施例中，單次劑量可約每週投與一次。單次劑量亦可約每月投與一次。

【0235】本發明化合物之其他治療有效量係每劑約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg或約100 mg。

【0236】 本發明化合物的給藥頻率可由個別患者之需求確定，且可為例如每天一次或每天兩次或更多次。化合物之投與持續治療該疾病或病況所需的時長。舉例而言，可將化合物投與患有癌症之人類，持續約20天至約180天之時間段，或例如持續約20天至約90天之時間段，或例如持續約30天至約60天之時間段。

【0237】 投與可為間歇性的，其中在數天或更多天之時間段期間，患者接受日劑量的本發明化合物，繼而在數天或更多天之時間段期間，患者不接受日劑量之化合物。舉例而言，患者可每隔一天、或每週三次接受一劑化合物。另外，舉例而言，患者可每天接受一劑化合物，持續約1至約14天之時間段，隨後在約7至約21天之時間段期間，患者不接受一劑化合物，隨後在後續時間段(例如約1至約14天)期間，患者再次接受日劑量之化合物。可視治療患者之臨床需求來重複投與化合物且隨後不投與化合物之交替時間段。

【0238】 在一些實施例中，提供了包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如一、二、三、四種、一種或兩種、一種至三種、或一種或四種)額外治療劑及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0239】 在一些實施例中，提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如一、二、三、四種、一種或兩種、一種至三種、或一種或四種)額外治療劑的套組。

【0240】 在一些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在一些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。在

一些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。在一些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。該一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自相同類別治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同類別之治療劑。

【0241】 在一些實施例中，當將本文所揭示之化合物與一或多種如本文所描述之額外治療劑組合時，該組合物之組分係以同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可分兩次或更多次投藥來投與。

【0242】 在一些實施例中，本發明化合物係與一或多種額外治療劑組合於單一劑型中以同時投與患者，例如以固體劑型形式經口投與。

【0243】 在一些實施例中，本發明化合物係與一或多種額外治療劑共投與。

【0244】 為延長本發明化合物之作用，通常需要減慢化合物自皮下或肌肉內注射吸收。此可藉由使用弱水溶性之結晶或非晶形物質的液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率則取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物的延遲吸收。藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之類生物可降解聚合物中形成化合物之微膠囊基質來製造可注射積存形式。取決於化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物的性質，可控制化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存式可注射調配物。

V. 組合療法

【0245】 本揭示案之化合物及本文所提供之組合物亦與其他活性治

療劑組合使用。其他活性治療劑可視需要為抗癌或抗病毒劑，例如抗HIV劑或抗B型肝炎病毒劑。

A. 組合療法

1. 癌症

【0246】 在一些實施例中述，如本文所描之化合物與一或多種額外治療劑組合，例如：抑制性免疫檢查點阻斷劑或抑制劑；刺激性免疫檢查點刺激劑、促效劑或活化劑；化學治療劑；抗癌劑；放射線治療劑；抗贅生劑；抗增殖劑；抗血管生成劑；抗炎劑；免疫治療劑；治療抗原結合分子(單及多特異性抗體及其呈任何型式之片段(例如包括但不限於DARTs®、Duobodies®、BiTEs®、BiKE、TriKE、XmAbs®、TandAbs®、scFv、Fab、Fab衍生物)、雙特異性抗體、非免疫球蛋白抗體模擬物(例如包括但不限於阿德奈汀(adnectin)、親和抗體分子(affibody molecule)、阿非林(affilin)、阿非莫(affimer)、阿非汀(affitin)、阿爾法體(alphabody)、抗運載蛋白(anticalin)、肽適配體、犰狳重複蛋白(ARM)、atrimer、高親合性多聚體(avimer)、經設計之錨蛋白重複蛋白(DARPins®)、非諾莫(fynomer)、打結素(knottin)、孔尼茲域肽(Kunitz domain peptide)、單株抗體及nanoCLAMP)、抗體-藥物結合物(ADC)、抗體-肽結合物)；溶瘤病毒；基因修飾劑或編輯劑；包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞，例如包括T細胞免疫治療劑、NK細胞免疫治療劑或巨噬細胞免疫治療劑；包含經工程改造之T細胞受體(TCR-T)之細胞；或其任何組合。

說明性目標

【0247】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括(但不限於)目

標(例如，多肽或聚核苷酸)之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配位體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化劑或抑制劑，該目標包括(但不限於)：阿貝爾森(Abelson)鼠類白血病病毒致癌基因同源物1基因(ABL，諸如ABL1)、乙醯基-CoA羧基酶(諸如ACC1/2)、經活化之CDC激酶(ACK，諸如ACK1)、腺苷脫胺酶、腺苷受體(諸如A2BR、A2aR、A3aR)、腺苷酸環化酶、ADP核糖基環化酶-1、促腎上腺皮質激素受體(ACTH)、氣單胞菌溶素(Aerolysin)、AKT1基因、Alk-5蛋白激酶、鹼性磷酸酶、α 1腎上腺素受體、α 2腎上腺素受體、α-酮戊二酸去氫酶(KGDH)、胺基肽酶N、經AMP活化之蛋白激酶、退行性淋巴瘤激酶(ALK，諸如ALK1)、雄激素受體、血管生成素(諸如配位體-1、配位體-2)、血管收縮素原(AGT)基因、鼠類胸腺瘤病毒致癌基因同源物1 (AKT)蛋白激酶(諸如AKT1、AKT2、AKT3)、脂蛋白A-I (APOA1)基因、細胞凋亡誘導因子、細胞凋亡蛋白(諸如1、2)、細胞凋亡信號-調節激酶(ASK，諸如ASK1)、精胺酸酶(I)、精胺酸脫亞胺酶、芳香酶、星狀同源物1(ASTE1)基因、共濟失調毛細血管擴張及Rad 3相關(ATR)絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶、奧洛拉(Aurora)蛋白激酶(諸如1、2)、Axl酪胺酸激酶受體、4-1BB配位體(CD137L)、含有5之桿狀病毒IAP重複序列(BIRC5)基因、基礎免疫球蛋白、B細胞淋巴瘤2(BCL2)基因、Bcl2結合組分3、Bcl2蛋白、BCL2L11基因、BCR (斷點叢集區)蛋白及基因、β腎上腺素受體、β-連環蛋白、B-淋巴細胞抗原CD19、B-淋巴細胞抗原CD20、B-淋巴細胞細胞黏著分子、B-淋巴細胞刺激劑配位體、骨形態生成蛋白-10配位體、骨形態生成蛋白-9配位體調節劑、短尾畸型(Brachyury)蛋白、緩激肽受體(Bradykinin receptor)、B-Raf原致癌基因(BRAF)、Brc-Abl酪胺酸激酶、含溴域及外域(BET)溴域

蛋白(諸如BRD2、BRD3、BRD4)、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)、鈣調蛋白、鈣調蛋白依賴型蛋白激酶(CaMK，諸如CAMKII)、癌症睪丸抗原2、癌症睪丸抗原NY-ESO-1、癌症/睪丸抗原1B(CTAG1)基因、大麻受體(諸如CB1、CB2)、碳酸酐酶、酪蛋白激酶(CK，諸如CKI、CKII)、凋亡蛋白酶(諸如凋亡蛋白酶-3、凋亡蛋白酶-7、凋亡蛋白酶-9)、凋亡蛋白酶8細胞凋亡-相關半胱胺酸肽酶CASP8-FADD-樣調節因子、凋亡蛋白酶募集域蛋白-15、組織蛋白酶G、CCR5基因、CDK活化激酶(CAK)、檢查點激酶(諸如CHK1、CHK2)、趨化因子(C-C模體)受體(諸如CCR2、CCR4、CCR5、CCR8)、趨化因子(C-X-C模體)受體(諸如CXCR1、CXCR2、CXCR3及CXCR4)、趨化因子CC21配位體、膽囊收縮素CCK2受體、絨毛膜促性腺素、c-Kit(酪胺酸-蛋白激酶套組或CD117)、CISH(含細胞介素-誘導性SH2蛋白)、密連蛋白(諸如6、18)、分化叢集(CD)，諸如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配位體受體、CD40配位體、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e(CEACAM6)、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原；群集素(CLU)基因、群集素、c-Met(肝細胞生長因子受體(HGFR))、補體C3、結締組織生長因子、COP9信號體次單元5、CSF-1(群落刺激因子1受體)、CSF2基因、CTLA-4(細胞毒性淋巴細胞蛋白4)受體、C型凝集素域蛋白9A(CLEC9A)、週期蛋白D1、週期蛋白G1、週期蛋白依賴型激酶(CDK，諸如CDK1、CDK12、CDK1B、CDK2-9)、環氧合酶(諸如COX1、COX2)、CYP2B1基因、半胱胺酸棕櫚

醯基轉移酶豪豬、細胞色素P450 11B2、細胞色素P450 17、細胞色素P450 17A1、細胞色素P450 2D6、細胞色素P450 3A4、細胞色素P450還原酶、細胞介素信號傳導-1、細胞介素信號傳導-3、細胞質異檸檬酸去氫酶、胞嘧啶去胺酶、胞嘧啶DNA甲基轉移酶、細胞毒性T-淋巴細胞蛋白-4、DDR2基因、DEAD-盒解旋酶6(DDX6)、死亡受體5(DR5、TRAILR2)、死亡受體4(DR4、TRAILR1)、δ-樣蛋白配位體(諸如3、4)、去氧核糖核酸酶、去泛素化酶(DUB)、Dickkopf-1配位體、二氫葉酸還原酶(DHFR)、二氫嘧啶去氫酶、二肽基肽酶IV、盤狀域受體(DDR，諸如DDR1)、二醯基甘油激酶ζ(DGKZ)、DNA結合蛋白(諸如HU-β)、DNA依賴性蛋白激酶、DNA旋轉酶、DNA甲基轉移酶、DNA聚合酶(諸如α)、DNA引子酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互變異構酶(L-dopachrome tautomerase)、E3泛素蛋白連接酶(諸如RNF128、CBL-B)、棘白動物微管樣蛋白4、EGFR酪胺酸激酶受體、彈性蛋白酶、延長因子1 α 2、延長因子2、內皮因子、核酸內切酶、內質網胺基肽酶(ERAP，諸如ERAP 1、ERAP2)、內質網素、內皮唾酸蛋白、內皮生長抑素、內皮素(諸如ET-A、ET-B)、zeste同源物2之增強劑(EZH2)、蝶素(Ephrin) (EPH)酪胺酸激酶(諸如Epha3、Ephb4)、蝶素B2配位體、表皮生長因子、表皮生長因子受體(EGFR)、表皮生長因子受體(EGFR)基因、後生因子(Epigen)、上皮細胞黏著分子(EpCAM)、Erb-b2(v-erb-b2禽類有核赤血球白血病病毒致癌基因同源物2)酪胺酸激酶受體、Erb-b3酪胺酸激酶受體、Erb-b4酪胺酸激酶受體、E-選擇蛋白、雌二醇17 β去氫酶、雌激素受體(諸如α、β)、雌激素相關受體、真核轉譯起始因子5A(EIF5A)基因、外輸蛋白1、細胞外信號相關激酶(諸如1、2)、細胞外信號調節激酶(ERK)、低氧誘導因子脯

胺醯基羥化酶(HIF-PH或EGLN)、因子(諸如Xa、VIIa)、法尼醇x受體(farnesoid x receptor，FXR)、Fas配位體、脂肪酸合成酶(FASN)、鐵蛋白、FGF-2配位體、FGF-5配位體、纖維母細胞生長因子(FGF，諸如FGF1、FGF2、FGF4)、纖維接合素、局部黏著斑激酶(FAK，諸如FAK2)、葉酸水解酶前列腺特異性膜抗原1 (FOLH1)、葉酸受體(諸如α)、葉酸、葉酸轉運子1、FYN酪胺酸激酶、成對鹼性胺基酸裂解酶(FURIN)、β-葡萄糖醛酸酶、半乳糖苷轉移酶、半乳糖凝集素-3、神經節苷脂GD2、糖皮質激素、糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白GITR受體、麩胺酸羧肽酶II、麩醯胺酸酶、麩胱甘肽S-轉移酶P、肝糖合成酶激酶(GSK，諸如3-β)、磷脂肌醇蛋白聚醣3 (GPC3)、促性腺激素釋放激素(GNRH)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)受體、顆粒球群落刺激因子(GCSF)配位體、生長因子受體結合蛋白2 (GRB2)、Grp78(78 kDa葡萄糖調節蛋白)鈣結合蛋白、分子伴隨蛋白groEL2基因、血紅素加氧酶1 (HO1)、血基質加氧酶2(HO2)、熱衝擊蛋白質(諸如27、70、90 α、β)、熱衝擊蛋白質基因、熱穩定腸毒素受體、刺蝟蛋白(Hedgehog Protein)、肝素酶、肝細胞生長因子、HERV-H LTR關聯蛋白2、己醣激酶、組織胺H2受體、組蛋白甲基轉移酶(DOT1L)、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC，諸如1、2、3、6、10、11)、組蛋白H1、組蛋白H3、HLA I級抗原(A-2 α)、HLA II類抗原、HLA I類抗原α G (HLA-G)、非經典HLA、同源盒蛋白NANOG、HSPB1基因、人類白血球抗原(HLA)、人類乳頭狀瘤病毒(諸如E6、E7)蛋白、玻尿酸、玻尿酸酶、低氧誘發因子-1 α(HIF1α)、印記母系表現之轉錄(H19)基因、促分裂原活化蛋白激酶1(MAP4K1)、酪胺酸-蛋白激酶HCK、I-κ-B激酶(IKK，諸如IKKbe)、IL-1

α、IL-1 β、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受體α次單元、IL-2、IL-3受體、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、免疫球蛋白(諸如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受體、免疫球蛋白γ Fc受體(諸如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-二氧酶(IDO，諸如IDO1及IDO2)、吲哚胺吡咯2,3-二氧酶1抑制劑、胰島素受體、類胰島素生長因子(諸如1、2)、整合素α-4/β-1、整合素α-4/β-7、整合素α-5/β-1、整合素α-V/β-3、整合素α-V/β-5、整合素α-V/β-6、細胞間黏著分子1 (ICAM-1)、干擾素(諸如α、α 2、β、γ)、不存在於黑素瘤中之干擾素誘導蛋白2 (AIM2)、干擾素I型受體、介白素1配位體、介白素13受體α 2、介白素2配位體、介白素-1受體相關聯激酶4 (IRAK4)、介白素-2、介白素-29配位體、介白素35(IL-35)、異檸檬酸去氫酶(諸如IDH1、IDH2)、Janus激酶(JAK，諸如JAK1、JAK2)、Jun N末端激酶、胰舒血管素相關肽酶3 (KLK3)基因、殺手細胞Ig類受體、激酶插入域受體(KDR)、動力蛋白樣蛋白KIF11、Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(KRAS)基因、吻素(Kisspeptin)(KiSS1)受體、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4貓肉瘤病毒致癌基因同源物(KIT)酪胺酸激酶、乳鐵蛋白、羊毛甾醇-14去甲基酶、LDL受體相關蛋白-1、白血球免疫球蛋白樣受體子族B成員1(ILT2)、白血球免疫球蛋白樣受體子族B成員2(ILT4)、白三烯A4羥化酶、李斯特菌溶胞素(Listeriolysin)、L-選擇蛋白、促黃體生成激素受體、解離酶、淋巴細胞活化基因3蛋白(LAG-3)、淋巴細胞抗原75、淋巴細胞功能抗原-3受體、淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)、淋巴細胞趨化因子(Lymphotactin)、Lyn (Lck/Yes新穎)酪胺酸激酶、離胺酸去甲基酶(諸如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂酸(Lysophosphatidate)-1受體、溶酶體相關

聯膜蛋白質家族(LAMP)基因、離胺醯氧化酶同源物2、離胺醯氧化酶蛋白(LOX)、5-脂肪加氧酶(5-LOX)、造血祖細胞激酶1 (HPK1)、肝細胞生長因子受體(MET)基因、巨噬細胞群落刺激因子(MCSF)配位體、巨噬細胞遷移抑制因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、穹窿體主蛋白(Major vault protein)、MAPK-活化之蛋白激酶(諸如MK2)、Mas-相關G-蛋白偶合受體、基質金屬蛋白酶(MMP，諸如MMP2、MMP9)、Mcl-1分化蛋白、Mdm2 p53-結合蛋白、Mdm4蛋白、黑色素-A (MART-1)黑素瘤抗原、黑色素細胞蛋白Pmel 17、黑色素細胞刺激激素(melanocyte stimulating hormone)配位體、黑素瘤抗原家族A3(MAGEA3)基因、黑素瘤相關聯抗原(諸如1、2、3、6)、膜銅胺氧化酶、間皮素、MET酪胺酸激酶、代謝型麩胺酸受體1、金屬還原酶STEAP1 (前列腺六跨膜上皮抗原1)、轉移抑素(Metastin)、甲硫胺酸胺基肽酶-2、甲基轉移酶、粒線體3酮脂醯CoA硫解酶、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、促分裂原活化蛋白激酶(MEK，諸如MEK1、MEK2)、mTOR (雷帕黴素(rapamycin)(絲胺酸/蘇胺酸激酶)之機理目標)、mTOR複合物(諸如1、2)、黏蛋白(諸如1、5A、16)、mut T同源物(MTH，諸如MTH1)、Myc原致癌基因蛋白、骨髓細胞白血病1 (MCL1)基因、富含肉豆蔻醯基化丙胺酸之蛋白激酶C受質(MARCKS)蛋白、NAD ADP核糖基轉移酶、利尿肽受體C、神經細胞黏著分子1、神經激肽1 (NK1)受體、神經激肽受體、神經菌毛素2、NF κ B活化蛋白、NIMA-相關激酶9 (NEK9)、氧化氮合成酶、NK細胞受體、NK3受體、NKG2 A B活化NK受體、NLRP3(NACHT LRR PYD域蛋白3)調節劑、去甲腎上腺素轉運體、Notch (諸如Notch-2受體、Notch-3受體、Notch-4受體)、核紅細胞系2相關因子2、核因子 (NF) κ B、核仁

素、核仁磷酸蛋白、核仁磷酸蛋白間變性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)、2酮戊二酸去氫酶(oxoglutarate dehydrogenase)、2,5-寡腺苷酸化合成酶、O-甲基鳥嘌呤DNA甲基轉移酶、類鴉片受體(諸如δ)、鳥胺酸去羧酶、乳清酸磷酸核糖轉移酶、孤兒細胞核激素受體NR4A1、骨鈣素(Osteocalcin)、破骨細胞分化因子、骨橋蛋白(Osteopontin)、OX-40 (腫瘤壞死因子受體超家族成員4 TNFRSF4或CD134)受體、P3蛋白、p38激酶、p38 MAP激酶、p53腫瘤抑制因子蛋白、副甲狀腺激素配位體、過氧化體增殖物活化受體(PPAR，諸如α、δ、γ)、P-醣蛋白(諸如1)、磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN)、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K，諸如α、δ、γ)、磷酸化酶激酶(PK)、PKN3基因、胎盤生長因子、血小板衍生之生長因子(PDGF，諸如α、β)、血小板衍生之生長因子(PDGF，諸如α、β)、多效性耐藥性轉運體、叢蛋白B1、PLK1基因、polo樣激酶(PLK)、Polo樣激酶1、聚(ADP核糖)聚合酶(PARP，諸如PARP1、PARP2及PARP3、PARP7及單PARP)、黑素瘤中優先表現之抗原(PRAME)基因、戊烯基結合蛋白(PrPB)、可能轉錄因子PML、孕酮受體、計劃性細胞死亡1 (PD-1)、計劃性細胞死亡配位體1抑制劑(PD-L1)、鞘脂激活蛋白前體(Prosaposin，PSAP)基因、前列腺素受體(EP4)、前列腺素E2 合成酶、前列腺特異性抗原、前列腺酸性磷酸酶(Prostatic acid phosphatase)、蛋白酶體、蛋白E7、蛋白法呢基轉移酶(Protein farnesyltransferase)、蛋白激酶(PK，諸如A、B、C)、蛋白質酪胺酸激酶、蛋白酪胺酸磷酸酶β、原致癌基因絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶(PIM，諸如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-選擇蛋白、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤受體P2X配位體門控離子通道7(P2X7)、丙酮酸去氫酶(PDH)、丙酮酸去氫酶激酶、丙酮酸激酶(PYK)、

5-α-還原酶、Raf蛋白質激酶(諸如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTP酶、RET基因、Ret酪胺酸激酶受體、視網膜母細胞瘤相關聯蛋白質、視黃酸受體(諸如γ)、類視黃素X受體、Rheb (於大腦中增濃之Ras同源物)GTP酶、ρ (Ras同源物)相關蛋白激酶2、核糖核酸酶、核糖核苷酸還原酶(諸如M2次單元)、核糖體蛋白S6激酶、RNA聚合酶(諸如I、II)、Ron (Recepteur d'Origine Nantais)酪胺酸激酶、ROS1 (ROS原致癌基因1、受體酪胺酸激酶)基因、Ros1酪胺酸激酶、Runt相關轉錄因子3、γ-分泌酶、S100鈣結合蛋白A9、Sarco內質網鈣ATP酶、凋亡蛋白酶之第二粒線體衍生之活化劑(SMAC)蛋白質、分泌之捲曲相關蛋白-2 (Secreted frizzled related protein-2)、分泌型磷脂酶A2、信號蛋白-4D (Semaphorin-4D)、絲胺酸蛋白酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶(STK)、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶(TBK，諸如TBK1)、信號轉導及轉錄(STAT，諸如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、傳導淋巴細胞性活化分子(SLAM)家族7、前列腺六跨膜上皮抗原(STEAP)基因、SL細胞介素配位體、平滑(SMO)受體、碘化鈉共轉運體、磷酸鈉共轉運體2B、生長抑素受體(諸如1、2、3、4、5)、刺蝟蛋白(Sonic hedgehog protein)、鳥嘌呤核苷交換因子(Son of sevenless；SOS)、特異性蛋白1 (Sp1)轉錄因子、鞘磷脂合成酶、神經鞘胺醇激酶(諸如1、2)、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-1、脾酪胺酸激酶(SYK)、SRC基因、Src酪胺酸激酶、Stabilin-1 (STAB1)、STAT3基因、甾類硫酸酯酶、干擾素基因刺激劑(STING)受體、干擾素基因蛋白刺激劑、強細胞衍生因子1配位體、SUMO(小泛素樣修飾劑)、超氧化歧化酶、細胞介素信號傳導調節劑之抑制因子(SOCS)、存活素蛋白、突觸蛋白3、多配體蛋白聚糖-1、共核蛋白α、T細胞表面醣蛋白CD28、槽細胞結合激酶(TBK)、TATA盒結

合蛋白相關聯因子RNA聚合酶I次單元B (TAF1B)基因、T細胞CD3醣蛋白ζ鏈、T細胞分化抗原CD6、含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3(TIM-3)、T細胞表面醣蛋白CD8、Tec蛋白酪胺酸激酶、Tek酪胺酸激酶受體、端粒酶、端粒酶逆轉錄酶(TERT)基因、肌腱蛋白、三種初代修復核酸外切酶1(TREX1)、三種初代修復核酸外切酶2(TREX2)、血小板生成素受體、胸腺嘧啶激酶、胸腺嘧啶磷酸化酶、凝血酶合成酶、胸腺素(諸如α 1)、甲狀腺激素受體、甲狀腺刺激激素受體、組織因子、TNF相關細胞凋亡誘發配位體、TNFR1相關聯死亡域蛋白、TNF相關細胞凋亡誘發配位體(TRAIL)受體、TNFSF11基因、TNFSF9基因、鐸樣受體(TLR，諸如1-13)、拓樸異構酶(諸如I、II、III)、轉錄因子、轉移酶、運鐵蛋白(TF)、轉型生長因子α (TGFα)、轉型生長因子β (TGFB)及其同功異構物TGF β 2配位體、轉型生長因子TGF-β受體激酶、轉麩氨醯胺酶(Transglutaminase)、易位相關聯蛋白、轉膜醣蛋白NMB、Trop-2鈣信號轉導蛋白、滋胚層醣蛋白(TPBG)基因、滋胚層醣蛋白、旋轉肌球素(Tropomyosin)受體激酶(Trk)受體(諸如TrkA、TrkB、TrkC)、色胺酸2,3-二氧酶(TDO)、色胺酸5-羥化酶、微管蛋白、腫瘤壞死因子(TNF，諸如α、β)、腫瘤壞死因子13C受體、腫瘤進展基因座2 (TPL2)、腫瘤蛋白53(TP53)基因、腫瘤抑制劑候選物2 (TUSC2)基因、腫瘤特異性新抗原、酪胺酸酶、酪胺酸羥化酶、酪胺酸激酶(TK)、酪胺酸激酶受體、具有免疫球蛋白樣及EGF樣域之酪胺酸激酶(TIE)受體、酪胺酸蛋白激酶ABL1抑制劑、泛素、泛素羧基水解酶同功酶L5、泛素硫酯酶-14、泛素共軛酶E2I(UBE2I、UBC9)、泛素特異性加工蛋白酶7(USP7)、尿素酶、尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑、子宮球蛋白(Uteroglobin)、香草素VR1、血管細胞黏

著蛋白1、血管內皮生長因子受體(VEGFR)、T細胞活化之V域Ig抑制劑(VISTA)、VEGF-1受體、VEGF-2受體、VEGF-3受體、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白(Vimentin)、維生素D3受體、原致癌基因酪胺酸蛋白激酶、Mer (Mer酪胺酸激酶受體調節劑)、YAP(Yes相關聯蛋白調節劑)、Wee-1蛋白激酶、維爾納氏症(Werner Syndrome)RecQ樣解螺旋酶(WRN)、威爾姆氏(Wilms')腫瘤抗原1、威爾姆氏腫瘤蛋白、含有WW域之轉錄調節蛋白1 (TAZ)、細胞凋亡蛋白之X連接抑制劑、鋅指蛋白轉錄因子或其任何組合。

說明性作用機制

【0248】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑可由其作用機制分類成例如以下各組：

【0249】 抗代謝物/抗癌劑，諸如嘧啶類似物氟尿苷、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷、CPX-351 (脂質阿糖胞苷、道諾黴素)及TAS-118；

【0250】 α 1腎上腺素受體/α 2腎上腺素受體拮抗劑，諸如鹽酸酚苄明(phenoxybenzamine hydrochloride) (可注射劑，嗜鉻細胞瘤)；

【0251】 雄激素受體拮抗劑，諸如尼魯胺；

【0252】 抗鈣黏蛋白抗體，諸如HKT-288；

【0253】 抗含富白胺酸重複蛋白15 (LRRC15)抗體，諸如ABBV-085、ARGX-110；

【0254】 血管收縮素受體阻斷劑、氧化氮供體；

【0255】 反義寡核苷酸，諸如AEG35156、IONIS-KRAS-2.5Rx、EZN-3042、RX-0201、IONIS-AR-2.5Rx、BP-100 (普瑞博森

(prexigebersen))、IONIS-STAT3-2.5Rx；

【0256】抗血管生成素(ANG)-2抗體，諸如MEDI3617及LY3127804；

【0257】抗ANG-1/ANG-2抗體，諸如AMG-780；

【0258】抗CSF1R抗體，諸如艾瑪圖單抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008 (卡比拉單抗(cabiralizumab))；

【0259】抗內皮因子抗體，諸如TRC105 (卡羅妥昔單抗(carotuximab))；

【0260】抗ERBB抗體，諸如CDX-3379、HLX-02、塞里班土單抗(seribantumab)；

【0261】抗HER2抗體，諸如HERCEPTIN® (曲妥珠單抗(trastuzumab))、曲妥珠單抗生物類似物、瑪格妥昔單抗(margetuximab)、MEDI4276、BAT-8001、珀妥珠單抗(Pertuzumab) (帕捷特(Perjeta))、RG6264、ZW25 (靶向細胞外域2及4之雙特異性HER2導向抗體；Cancer Discov. 2019年1月;9(1):8; PMID: 30504239)；

【0262】抗HLA-DR抗體，諸如IMMU-114；

【0263】抗IL-3抗體，諸如JNJ-56022473；

【0264】抗TNF受體超家族成員18 (TNFRSF18，GITR；NCBI基因ID：8784)抗體，諸如MK-4166、MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323；及例如國際專利公開案第WO 2017/096179號、第WO 2017/096276號、第WO 2017/096189號及第WO 2018/089628號中所描述之彼等者；

【0265】抗EphA3抗體，諸如KB-004；

【0266】 抗CD37抗體，諸如奧特勒土珠單抗(otlertuzumab) (TRU-016)；

【0267】 抗FGFR-3抗體，諸如LY3076226、B-701；

【0268】 抗FGFR-2抗體，諸如GAL-F2；

【0269】 抗C5抗體，諸如ALXN-1210；

【0270】 抗EpCAM抗體，諸如VB4-845；

【0271】 抗CEA抗體，諸如RG-7813；

【0272】 CD66C抗體，諸如BAY-1834942、NEO-201(CEACAM 5/6)；

【0273】 抗GD2抗體，諸如APN-301；

【0274】 抗介白素-17 (IL-17)抗體，諸如CJM-112；

【0275】 抗介白素-1 β抗體，諸如卡那吉努單抗(canakinumab) (ACZ885)、VPM087；

【0276】 抗碳酸酐酶9 (CA9、CAIX)抗體，諸如TX-250；

【0277】 抗CD38抗體，諸如艾薩妥昔單抗(isatuximab)、MOR-202、TAK-079；

【0278】 抗CD38阿騰金(attenukine)，諸如TAK573；

【0279】 抗黏蛋白1 (MUC1)抗體，諸如伽妥珠單抗(gatipotuzumab)及Mab-AR-20.5；

【0280】 抗CD33抗體，諸如IMGN-779；

【0281】 抗KMA抗體，諸如MDX-1097；

【0282】 抗CD55抗體，諸如PAT-SC1；

【0283】 抗c-Met抗體，諸如ABBV-399；

【0284】 抗PSMA抗體，諸如ATL-101；

【0285】 抗CD100抗體，諸如VX-15；

【0286】 抗EPHA3抗體，諸如非巴珠單抗(fibatuzumab)；

【0287】 抗APRIL抗體，諸如BION-1301；

【0288】 抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/IL-2R抗體，諸如RG7461；

【0289】 抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗體，諸如RG7386；

【0290】 抗岩藻糖基(fucosyl) GM1抗體，諸如BMS-986012；

【0291】 抗IL-8 (介白素-8)抗體，諸如HuMax-Inflam；

【0292】 抗肌肉抑制素抑制劑，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；

【0293】 抗δ樣蛋白質配位體3 (DDL3)抗體，諸如特西洛伐妥珠單抗(rovalpituzumab tesirine)；

【0294】 抗DLL4 (δ樣配位體4)抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)；

【0295】 抗群集素抗體，諸如AB-16B5；

【0296】 抗蝶素-A4 (EFNA4)抗體，諸如PF-06647263；

【0297】 抗RANKL抗體，諸如地諾單抗(denosumab)；

【0298】 抗間皮素抗體，諸如BMS-986148、抗MSLN-MMAE；

【0299】 抗磷酸鈉共轉運蛋白2B (NaP2B)抗體，諸如立伐土珠單抗(lifastuzumab)；

【0300】 抗TGFb抗體，諸如SAR439459；

【0301】 抗轉型生長因子-β (TGF-β)抗體，諸如ABBV-151、LY3022859、NIS793、XOMA 089；

【0302】 嘌呤類似物，葉酸拮抗劑(諸如普拉曲沙(pralatrexate))、克拉屈濱(cladribine)、噴司他汀(pentostatin)、氟達拉濱(fludarabine)及相關抑制劑；

【0303】 抗增殖/抗有絲分裂劑，包括天然產物，諸如長春花生物鹼(vinca alkaloid) (長春鹼、長春新鹼(vincristine))及微管瓦解劑，諸如紫杉烷(太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇)、長春鹼、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)、長春瑞賓(vinorelbine) (NAVELBINE®)及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins) (依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))；

【0304】 DNA損傷劑，諸如放射菌素、安吖啶(amsacrine)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(CYTOXAN®)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、DEBDOX、表柔比星(epirubicin)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、二氯甲二乙胺、絲裂黴素C、米托蒽醌(mitoxantrone)、亞硝基脲、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇(taxol)、克癌易(Taxotere)、替尼泊苷、依託泊苷及三伸乙基硫代磷醯胺；

【0305】 DNA低甲基化劑，諸如哌西他濱(guadecitabine) (SGI-110)、ASTX727；

【0306】 抗生素，諸如放線菌素、道諾黴素、多柔比星、艾達黴素(idarubicin)、蒽環黴素(anthracyclines)、米托蒽醌(mitoxantrone)、博來黴素(bleomycins)、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素(mithramycin))；

【0307】 酶類，諸如系統地代謝L-天冬醯胺且剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力的細胞之L-天冬醯胺酶；

【0308】 靶向Bcl-2之DNAi寡核苷酸，諸如PNT2258；活化或再活化潛伏人類免疫缺乏病毒(HIV)之試劑，諸如帕諾司他(panobinostat)及洛米迪星(romidepsin)；

【0309】 天冬醯胺酸酶刺激劑，諸如克立他酶(crisantaspase)(Erwinase®)及GRASPA (ERY-001、ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)、培門冬酶(pegaspargase)；

【0310】 泛Trk、ROS1及ALK抑制劑，諸如恩曲替尼(entrectinib)、TPX-0005；

【0311】 退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，諸如阿來替尼(alectinib)、塞利替尼(ceritinib)、安聖莎(alecensa) (RG7853)、ALUNBRIG® (布利替尼(brigatinib))；

【0312】 抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥環磷醯胺及類似物(例如美法侖、苯丁酸氮芥、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、塞替派(thiotepa))、烷基亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine))及類似物、鏈脲黴素(streptozocin)及三氮烯(例如達卡巴嗪(dacarbazine))；

【0313】 抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物(甲胺喋呤)；

【0314】 鉑配位複合物(例如順鉑、奧沙利鉑(oxiloplatinim)及卡鉑)、丙卡巴肼(procarbazine)、羥基脲、米托坦(mitotane)及胺麩精(aminoglutethimide)；

【0315】 激素、激素類似物(例如雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯胺(nilutamide))及芳香酶抑制劑(例如來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole))；

【0316】 抗血小板劑；抗凝血劑，諸如肝素、合成肝素鹽及其他凝血酶抑制劑；

【0317】 纖維蛋白溶解劑，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化劑、鏈球菌激酶(streptokinase)、尿激酶(urokinase)、阿司匹林(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)及氯吡格雷(clopidogrel)；

【0318】 抗遷移劑；抗分泌劑(例如，布瑞汀(breveldin))；

【0319】 免疫抑制劑，諸如他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、硫唑嘌呤及黴酚酸酯(mycophenolate)；

【0320】 生長因子抑制劑及血管內皮生長因子抑制劑；

【0321】 纖維母細胞生長因子抑制劑，諸如FPA14；

【0322】 AMP活化蛋白激酶刺激劑，諸如鹽酸二甲雙胍(metformin hydrochloride)；

【0323】 ADP核糖基環化酶-1抑制劑，諸如達雷妥木單抗(daratumumab) (DARZALEX®)；

【0324】 凋亡蛋白酶募集域蛋白-15刺激劑，諸如米法牟肽(mifamurtide) (脂質)；

【0325】 CCR5趨化因子拮抗劑，諸如MK-7690 (維利韋洛(vicriviroc))；

【0326】 CDC7蛋白激酶抑制劑，諸如TAK-931；

【0327】 膽固醇側鏈裂解酶抑制劑，諸如ODM-209；

【0328】 二氫嘧啶去氫酶/乳清酸磷酸核糖轉移酶抑制劑，諸如塞芬酮(Cefesone) (喃氟啶(tegafur) + 吉美拉西(gimeracil) + 奧替拉西鉀(oteracil potassium))；

【0329】 DNA聚合酶/核糖核苷酸還原酶抑制劑，諸如氯法拉濱(clofarabine)；

【0330】 DNA干擾寡核苷酸，諸如PNT2258、AZD-9150；

【0331】 雌激素受體調節劑，諸如巴多昔芬(bazedoxifene)；

【0332】 雌激素受體促效劑/孕酮受體拮抗劑，諸如TRI-CYCLEN LO (炔諾酮(norethindrone) + 乙炔基雌二醇)；

【0333】 HLA I類抗原A-2 α調節劑，諸如FH-MCVA2TCR；

【0334】 HLA I類抗原A-2 α/MART-1黑素瘤抗原調節劑，諸如經MART-1 F5 TCR工程改造之PBMC；

【0335】 人類顆粒球群落刺激因子，諸如PF-06881894；

【0336】 GNRH受體促效劑，諸如乙酸亮丙瑞林(leuprorelin acetate)、乙酸亮丙瑞林持續釋放型儲槽(ATRIGEL)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)及乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)；

【0337】 GNRH受體拮抗劑，諸如依拉戈利(elagolix)、瑞盧戈利(relugolix)、地加瑞克(degarelix)；

【0338】 內質網素調節劑，諸如安羅替尼(anlotinib)；

【0339】 H+ K+ ATP酶抑制劑，諸如奧美拉唑(omeprazole)、艾司奧美拉唑(esomeprazole)；

【0340】 ICAM-1/CD55調節劑，諸如cavatak (V-937)；

【0341】 IL-15/IL-12調節劑，諸如SAR441000；

【0342】 介白素23A抑制劑，諸如谷瑟庫單抗(guselkumab)；

【0343】 離胺酸特異性組蛋白去甲基酶1抑制劑，諸如CC-90011；

【0344】 IL-12 Mrna，諸如MEDI1191；

【0345】 RIG-I調節劑，諸如RGT-100；

【0346】 NOD2調節劑，諸如SB-9200及IR-103；

【0347】 孕酮受體促效劑，諸如左炔諾孕酮(levonorgestrel)；

【0348】 人小腦蛋白(Protein cereblon)調節劑，諸如CC-92480、CC-90009；

【0349】 人小腦蛋白調節劑/DNA結合蛋白Ikaros抑制劑/鋅指結合蛋白Aiolos抑制劑，諸如伊柏米特(iberdomide)；

【0350】 類視黃素X受體調節劑，諸如阿利維A酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene) (口服調配物)；

【0351】 RIP-1激酶抑制劑，諸如GSK-3145095；

【0352】 選擇性雌激素受體降解劑，諸如AZD9833；

【0353】 SUMO抑制劑，諸如TAK-981；

【0354】 血小板生成素受體促效劑，諸如艾曲泊帕(eltrombopag)；

【0355】 甲狀腺激素受體促效劑，諸如左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)；

【0356】 TNF促效劑，諸如他索那明(tasonermin)；

【0357】 酪胺酸磷酸酶受質1抑制劑，諸如CC-95251；

【0358】 HER2抑制劑，諸如來那替尼(neratinib)、圖卡替尼(tucatinib) (ONT-380)；

【0359】 EGFR/ErbB2/Ephb4抑制劑，諸如特伐替尼(tesevatinib)；

【0360】 EGFR/HER2抑制劑，諸如TAK-788；

【0361】 EGFR家族酪胺酸激酶受體抑制劑，諸如DZD-9008；

【0362】 EGFR/ErbB-2抑制劑，諸如瓦尼替尼(varlitinib)；

【0363】 突變型選擇性EGFR抑制劑，諸如PF-06747775、EGF816(納紮替尼(nazartinib))、ASP8273、ACEA-0010、BI-1482694；

【0364】 epha2抑制劑，諸如MM-310；

【0365】 多蜂房蛋白(EED)抑制劑，諸如MAK683；

【0366】 DHFR抑制劑/葉酸轉運蛋白1調節劑/葉酸受體拮抗劑，諸如普拉曲沙；

【0367】 DHFR/GAR轉甲醯酶/胸苷酸合成酶/轉移酶抑制劑，諸如培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)；

【0368】 p38 MAP激酶抑制劑，諸如雷美替尼(ralimetinib)；

【0369】 PRMT抑制劑，諸如MS203、PF-06939999、GSK3368715、GSK3326595；

【0370】 神經鞘胺醇激酶2 (SK2)抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib)；

【0371】 細胞核紅細胞系2相關因子2刺激劑，諸如奧瑪韋隆(omaveloxolone) (RTA-408)；

【0372】 肌旋蛋白受體激酶(TRK)抑制劑，諸如LOXO-195、ONO-7579；

【0373】 黏蛋白1抑制劑，諸如GO-203-2C；

【0374】 MARCKS蛋白抑制劑，諸如BIO-11006；

【0375】 葉酸拮抗劑，諸如阿弗地林(arfolitixorin)；

【0376】 半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如GR-MD-02；

【0377】 磷酸化P68抑制劑，諸如RX-5902；

【0378】 CD95/TNF調節劑，諸如奧巴-奧雷吶近(ofranergene

obadenovec)；

【0379】 泛PIM激酶抑制劑，諸如INCB-053914；

【0380】 IL-12基因刺激劑，諸如EGEN-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid)；

【0381】 熱休克蛋白HSP90抑制劑，諸如TAS-116、PEN-866；

【0382】 VEGF/HGF拮抗劑，諸如MP-0250；

【0383】 VEGF配位體抑制劑，諸如貝伐珠單抗(bevacizumab)生物類似物；

【0384】 VEGF受體拮抗劑/VEGF配位體抑制劑，諸如雷莫蘆單抗(ramucirumab)；

【0385】 VEGF-1/VEGF-2/VEGF-3受體拮抗劑；諸如呋喹替尼(fruquintinib)；

【0386】 VEGF-1/VEGF-2受體調節劑，諸如HLA-A2402/HLA-A0201限制性抗原決定基肽疫苗；

【0387】 胎盤生長因子配位體抑制劑/VEGF-A配位體抑制劑，諸如阿柏西普(aflibercept)；

【0388】 SYK酪胺酸激酶/JAK酪胺酸激酶抑制劑，諸如ASN-002；

【0389】 Trk酪胺酸激酶受體抑制劑，諸如硫酸拉羅替尼(larotrectinib sulfate)；

【0390】 JAK3/JAK1/TBK1激酶抑制劑，諸如CS-12912；

【0391】 IL-24拮抗劑，諸如AD-IL24；

【0392】 NLRP3 (NACHT LRR PYD域蛋白3)調節劑，諸如BMS-986299；

【0393】 RIG-I促效劑，諸如RGT-100；

【0394】 氣單胞菌溶素刺激劑，諸如托普來新(topsalysin)；

【0395】 P-醣蛋白1抑制劑，諸如HM-30181A；

【0396】 CSF-1拮抗劑，諸如ARRY-382、BLZ-945；

【0397】 CCR8抑制劑，諸如I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310；

【0398】 抗間皮素抗體，諸如SEL-403；

【0399】 胸苷激酶刺激劑，諸如貝阿馬基(aglatimagene besadenovec)；

【0400】 Polo樣激酶1抑制劑，諸如PCM-075，onvansertib；

【0401】 NAE抑制劑，諸如佩沃塔特(pevonedistat) (MLN-4924)、TAS-4464；

【0402】 多效性路徑調節劑，諸如阿多米德(avadomide) (CC-122)；

【0403】 澱粉樣蛋白結合蛋白-1抑制劑/泛素連接酶調節劑，諸如佩沃塔特；

【0404】 FoxM1抑制劑，諸如硫鏈絲菌素(thiostrepton)；

【0405】 UBA1抑制劑，諸如TAK-243；

【0406】 Src酪胺酸激酶抑制劑，諸如VAL-201；

【0407】 VDAC/HK抑制劑，諸如VDA-1102；

【0408】 Elf4a抑制劑，諸如羅西替布(rohinitib)、eFT226；

【0409】 TP53基因刺激劑，諸如ad-p53；

【0410】 視黃酸受體促效劑，諸如維A酸(tretinoin)；

【0411】 視黃酸受體α (RARα)抑制劑，諸如SY-1425；

【0412】 SIRT3抑制劑，諸如YC8-02；

【0413】 基質細胞源性因子1配位體抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptesed pegol) (NOX-A12)；

【0414】 IL-4受體調節劑，諸如MDNA-55；

【0415】 精胺酸酶-I刺激劑，諸如培齊拉酶(pegzilarginase)；

【0416】 拓樸異構酶I抑制劑，諸如鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)、安能得(Onivyde)；

【0417】 拓樸異構酶I抑制劑/低氧可誘導因子-1 α抑制劑，諸如PEG-SN38 (聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol))；

【0418】 低氧誘導因子-1 α抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；

【0419】 CD122(IL-2受體)促效劑，諸如普留淨(proleukin) (阿地白介素(aldesleukin)，IL2)；聚乙二醇化IL-2(例如NKTR-214)；IL-2之經修飾變異體(例如THOR-707)；

【0420】 TLR7/TLR8促效劑，諸如NKTR-262；

【0421】 TLR7促效劑，諸如DS-0509、GS-9620、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特(imiquimod))；

【0422】 p53腫瘤抑制蛋白刺激劑，諸如克維林(kevetrin)；

【0423】 Mdm4/Mdm2 p53結合蛋白抑制劑，諸如ALRN-6924；

【0424】 紡錘體驅動蛋白(KSP)抑制劑，諸如非那西布(filanesib)(ARRY-520)；

【0425】 CD80-fc融合蛋白抑制劑，諸如FPT-155；

【0426】 多發性內分泌腺瘤蛋白(Menin)及混合細胞系白血病

(MLL)抑制劑，諸如KO-539；

【0427】 肝x受體促效劑，諸如RGX-104；

【0428】 IL-10促效劑，諸如培吉白介素(Pegilodecakin) (AM-0010)；

【0429】 VEGFR/PDGFR抑制劑，諸如沃羅拉尼(vorolanib)；

【0430】 IRAK4抑制劑，諸如CA-4948；

【0431】 抗TLR-2抗體，諸如OPN-305；

【0432】 鈣調蛋白調節劑，諸如CBP-501；

【0433】 糖皮質激素受體拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant) (CORT-125134)；

【0434】 第二粒線體源性凋亡蛋白酶活化劑(SMAC)蛋白抑制劑，諸如BI-891065；

【0435】 乳鐵蛋白調節劑，諸如LTX-315；

【0436】 KIT原致癌基因、受體酪胺酸激酶(KIT)抑制劑，諸如PLX-9486；

【0437】 血小板衍生生長因子受體α (PDGFRA)/KIT原致癌基因、受體酪胺酸激酶(KIT)突變體特異性拮抗劑/抑制劑，諸如BLU-285、DCC-2618；

【0438】 外輸蛋白1抑制劑，諸如艾他尼索(eltanexor)；

【0439】 CHST15基因抑制劑，諸如STNM-01；

【0440】 生長抑素受體拮抗劑，諸如OPS-201；

【0441】 CEBPA基因刺激劑，諸如MTL-501；

【0442】 DKK3基因調節劑，諸如MTG-201；

【0443】 趨化因子(CXCR1/CXCR2)抑制劑，諸如SX-682；

【0444】 p70s6k抑制劑，諸如MSC2363318A；

【0445】 甲硫胺酸胺基肽酶2 (MetAP2)抑制劑，諸如M8891、APL-1202；

【0446】 精胺酸N-甲基轉移酶5抑制劑，諸如GSK-3326595；

【0447】 CD71調節劑，諸如CX-2029(ABBV-2029)；

【0448】 ATM (共濟失調毛細血管擴張)抑制劑，諸如AZD0156、AZD1390；

【0449】 CHK1抑制劑，諸如GDC-0575、LY2606368 (普瑞替布(prexasertib))、SRA737、RG7741 (CHK1/2)；

【0450】 CXCR4拮抗劑，諸如BL-8040、LY2510924、布利沙福(burixafor) (TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO、普樂沙福(Plerixafor)；

【0451】 EXH2抑制劑，諸如GSK2816126；

【0452】 KDM1抑制劑，諸如ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552；

【0453】 CXCR2拮抗劑，諸如AZD-5069；

【0454】 GM-CSF抗體，諸如朗齊魯單抗(lenzilumab)；

【0455】 DNA依賴型蛋白激酶抑制劑，諸如MSC2490484A (尼瑟替布(nedisertib))、VX-984、AsiDNA (DT-01)；蛋白激酶C (PKC)抑制劑，諸如LXS-196、索塔妥林(sotrastaurin)；

【0456】 選擇性雌激素受體下調劑(SERD)，諸如氟維司群(fulvestrant) (Faslodex®)、RG6046、RG6047、RG6171、艾拉司群(elacestrant) (RAD-1901)、SAR439859及AZD9496；

【0457】選擇性雌激素受體共價拮抗劑(SERCA)，諸如H3B-6545；

【0458】選擇性雄激素受體調節劑(SARM)，諸如GTX-024、達諾米德(darolutamide)；

【0459】轉型生長因子-β (TGF-β)激酶拮抗劑，諸如加盧色替(galunisertib)、LY3200882；WO 2019/103203中所描述之TGF-β抑制劑；

【0460】TGF β受體1抑制劑，諸如PF-06952229；

【0461】雙特異性抗體，諸如ABT-165 (DLL4/VEGF)、MM-141 (IGF-1/ErbB3)、MM-111 (Erb2/Erb3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、JNJ-61186372 (EGFR/cMET)、AMG-211 (CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、范茨珠單抗(vancizumab) (血管生成素/VEGF)、PF-06671008 (鈣黏素/CD3)、AFM-13 (CD16/CD30)、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(flotetuzumab) (CD123/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、MCLA-128 (HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564 (CD3/血紅素)、AMG-757 (DLL3-CD3)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、MGD-019 (PD-1/CTLA-4)、KN-046 (PD-1/CTLA-4)、MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4)、AK-104 (CTLA-4/PD-1)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、BI-836880 (VEFG/ANG2)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)、

AGEN1223、IMCgp100 (CD3/gp100)、AGEN-1423、ATOR-1015 (CTLA-4/OX40)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、法瑞慈單抗(faricimab) (VEGF-A/ANG-2)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、TAK-252 (PD-1/OX40L)、TG-1801 (CD19/CD47)、XmAb-18087 (SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗(catumaxomab) (CD3/EpCAM)、SAR-156597 (IL4/IL13)、EMB-01 (EGFR/cMET)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、納維希單抗(navicixizumab) (DLL4/VEGF)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、凡努西珠單抗(vanucizumab) (VEGF-A/ANG-2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)、IMM-0306 (CD47/CD20)、RG6076、MEDI5752 (PD-1/CTLA-4)、LY3164530(MET/EGFR)；

【0462】α-酮戊二酸去氫酶(KGDH)抑制劑，諸如CPI-613；

【0463】XPO1抑制劑，諸如西林俄(selinexor) (KPT-330)；

【0464】異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)抑制劑，諸如艾那尼布(enasidenib) (AG-221)；

【0465】IDH1抑制劑，諸如AG-120及AG-881 (IDH1及IDH2)、IDH-305、BAY-1436032；

【0466】IDH1基因抑制劑，諸如艾伏尼布(ivosidenib)；

【0467】介白素-3受體(IL-3R)調節劑，諸如SL-401；

【0468】精胺酸脫亞胺酶刺激劑，諸如聚乙二醇精胺酸酶(ADI-PEG-20)；

【0469】 密連蛋白-18抑制劑，諸如克迪西單抗(claudiximab)；

【0470】 β-連環蛋白抑制劑，諸如CWP-291；

【0471】 趨化因子受體2 (CCR)抑制劑，諸如PF-04136309、CCX-872、BMS-813160 (CCR2/CCR5)；

【0472】 胸苷酸合成酶抑制劑，諸如ONX-0801；

【0473】 ALK/ROS1抑制劑，諸如勞拉替尼(lorlatinib)；

【0474】 端粒酶抑制劑，諸如G007-LK；

【0475】 Mdm2 p53-結合蛋白抑制劑，諸如CMG-097、HDM-201；c-PIM抑制劑，諸如PIM447；

【0476】 神經鞘胺醇激酶-2 (SK2)抑制劑，諸如Yeliva® (ABC294640)；

【0477】 DNA聚合酶抑制劑，諸如沙帕他濱(sapacitabine)；

【0478】 細胞週期/微管抑制劑，諸如甲磺酸艾立布林(eribulin mesylate)；

【0479】 c-MET抑制劑，諸如AMG-337、薩沃替尼(savolitinib)、提瓦替尼(tivantinib)(ARQ-197)、卡普尼布(capmatinib)及特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)、HQP-8361；

【0480】 c-Met/VEGFR抑制劑，諸如BMS-817378、TAS-115；

【0481】 c-Met/RON抑制劑，諸如BMS-777607；

【0482】 BCR/ABL抑制劑，諸如瑞把替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)、普納替尼(ponatinib) (ICLUSIG®)；

【0483】 MNK1/MNK2抑制劑，諸如eFT-508；

【0484】細胞色素P450 11B2/細胞色素P450 17/AKT蛋白激酶抑制劑，諸如LAE-201；

【0485】細胞色素P450 3A4刺激劑，諸如米托坦；

【0486】離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)抑制劑，諸如CC-90011；

【0487】CSF1R/KIT及FLT3抑制劑，諸如派西尼布(pexidartinib) (PLX3397)；

【0488】Flt3酪胺酸激酶/Kit酪胺酸激酶抑制劑及PDGF受體拮抗劑，諸如二鹽酸奎紮替尼(quizartinib dihydrochloride)；

【0489】激酶抑制劑，諸如凡德他尼(vandetanib)；

【0490】E選擇蛋白拮抗劑，諸如GMI-1271；

【0491】分化誘導劑，諸如維A酸；

【0492】表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑，諸如奧希替尼(osimertinib) (AZD-9291)、西妥昔單抗(cetuximab)；

【0493】拓樸異構酶抑制劑，諸如阿德力黴素(Adriamycin)、多柔比星、道諾黴素、放線菌素D、柔紅黴素脂質體(DaunoXome)、Caelyx、京尼平苷(eniposide)、表柔比星、依託泊苷、艾達黴素、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、拓朴替康、伊立替康、MM-398 (脂質體伊立替康)、沃薩洛辛(vosaroxin)及GPX-150、阿多比星(aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替尼(avitinib) (ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven) (MGI-114)；

【0494】皮質類固醇，諸如可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲基普賴蘇穠

(methylprednisolone)、普賴松(prednisone)、普賴蘇穠(prednisolone)；

【0495】 生長因子信號轉導激酶抑制劑；

【0496】 核苷類似物，諸如DFP-10917；

【0497】 Axl抑制劑，諸如BGB-324 (貝西替尼(bemcentinib))、SLC-0211；

【0498】 Axl/Flt3抑制劑，諸如吉列替尼(gilteritinib)；

【0499】 溴域及超末端模體(BET)蛋白之抑制劑，包括ABBV-744、BRD2 (NCBI基因ID：6046)、BRD3 (NCBI基因ID：8019)、BRD4 (NCBI基因ID：23476)及溴域睪丸特異性蛋白(BRDT；NCBI基因ID：676)，諸如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762 (莫尼西布(molibresib))、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、CC-95775、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、GS-5829；

【0500】 PARP抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib) (MK7339)、蘆卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、拉唑帕尼(talazoparib)、ABT-767、BGB-290、fluzolepali (SHR-3162)、尼拉帕尼(niraparib) (JNJ-64091742)、鹽酸苯達莫司汀(bendamustine hydrochloride)；

【0501】 PARP/端粒酶抑制劑，諸如2X-121 (e-7499)；

【0502】 IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CK-102、斯密帕尼(simmiparib)；

【0503】 蛋白酶體抑制劑，諸如依薩佐米(ixazomib)

(NINLARO®)、卡非佐米(carfilzomib) (Kyprolis®)、馬瑞佐米(marizomib)、硼替佐米(bortezomib)；

【0504】麩醯胺酸酶抑制劑，諸如CB-839 (泰萊司他(telaglenastat))、雙-2-(5-苯基乙醯胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES)；

【0505】粒線體複合物I抑制劑，諸如二甲雙胍、苯乙雙胍；

【0506】疫苗，諸如肽疫苗TG-01 (RAS)、GALE-301、GALE-302、nelipepimut-s、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、galinpepimut-S、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131、肽次單元疫苗(急性淋巴母細胞性白血病，University Children's Hospital Tuebingen)；細菌載體疫苗，諸如CRS-207/GVAX、菲羅阿莫基(axalimogene filolisbac) (ADXS11-001)；腺病毒載體疫苗，諸如非那法基(nadofaragene firadenovec)；自體Gp96疫苗；樹突狀細胞疫苗，諸如CVactm、tapuldencel-T、eltrapuldencel-T、SL-701、BSK01TM、rocapuldencel-T (AGS-003)、DCVAC、CVactm、stapuldencel-T、eltrapuldencel-T、SL-701、BSK01TM、ADXS31-142、自體樹突狀細胞疫苗(轉移性惡性黑素瘤，皮內/靜脈內，Universitatsklinikum Erlangen)；溶瘤疫苗，諸如拉他莫基(talimogene laherparepvec)、德伐匹莫基(pexastimogene devacirepvec)、GL-ONC1、MG1-MA3、小病毒H-1、ProstAtak、恩那希瑞(enadenotucirev)、MG1MA3、ASN-002 (TG-1042)；治療性疫苗，諸如CVAC-301、CMP-001、CreaVax-BC、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、ProscaVax™；腫瘤細胞疫苗，諸如Vigil® (IND-14205)、

Oncoquest-L疫苗；減毒的重組血清型1脊髓灰白質炎病毒疫苗，諸如PVS-RIPO；西莫林阿達洛德(Adagloxad simolenin)；MEDI-0457；DPV-001，腫瘤衍生之自噬小體富集癌症疫苗；RNA疫苗，諸如CV-9209、LV-305；DNA疫苗，諸如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401；表現p53之經修飾之痘瘡病毒Ankara疫苗，諸如MVA-p53；DPX-Survivac；BriaVax™；GI-6301；GI-6207；GI-4000；IO-103；新抗原肽疫苗，諸如AGEN-2017、GEN-010、NeoVax、RG-6180、GEN-009、PGV-001 (TLR-3促效劑)、GRANITE-001、NEO-PV-01；靶向熱休克蛋白之肽疫苗，諸如PhosphoSynVax™；Vitespen (HSPPC-96-C)、含有阿多比星之NANT大腸直腸癌疫苗、自體腫瘤細胞疫苗 + 全身性CpG-B + IFN-α (癌症)、IO-120 + IO-103 (PD-L1/PD-L2疫苗)、HB-201、HB-202、HB-301、基於TheraT®*之疫苗；

【0507】TLR-3促效劑/干擾素誘導劑，諸如聚ICLC (NSC-301463)；

【0508】STAT-3抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin) (BBI-608)；

【0509】ATP酶p97抑制劑，諸如CB-5083；

【0510】平滑(SMO)受體抑制劑，諸如Odomzo®（索尼得吉(sonidegib)，先前LDE-225)、LEQ506、維莫德吉(vismodegib) (GDC-0449)、BMS-833923、格拉吉伯(glasdegib) (PF-04449913)、LY2940680及伊曲康唑(itraconazole)；

【0511】干擾素α配位體調節劑，諸如干擾素α-2b、干擾素α-2a生物類似物(Biogenomics)、定點聚乙二醇化干擾素(ropeginterferon)α-2b (AOP-2014、P-1101、PEG IFN α-2B)、Multiferon(阿法耐提

(Alfanative)，Viragen)、干擾素α 1b、羅飛龍-A (Roferon-A)(坎非隆(Canferon)、Ro-25-3036)、干擾素α-2a後續生物製劑(Biosidus)(Inmutag、Inter 2A)、干擾素α-2b後繼生物製劑(Biosidus-拜非隆(Bioferon)、斯托非隆(Citopheron)、嘎納帕(Ganapar)，Beijing Kawin Technology-卡非隆(Kaferon))、阿法菲酮(Alfaferone)、聚乙二醇化干擾素α-1b、聚乙二醇化干擾素α-2b後續生物製劑(Amega)、重組型人類干擾素α-1b、重組型人類干擾素α-2a、重組型人類干擾素α-2b、維托珠單抗(veltuzumab)-IFNα 2b偶聯物、Dynavax(SD-101)及干擾素α-n1 (霍莫非隆(Humoferon)、SM-10500、蘇米非隆(Sumiferon))；

【0512】干擾素γ配位體調節劑，諸如干擾素γ (OH-6000、奧格瑪100 (Ogamma 100))；

【0513】IL-6受體調節劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)、AS-101 (CB-06-02、IVX-Q-101)；

【0514】熱休克蛋白抑制劑/IL-6受體拮抗劑，諸如司妥昔單抗(siltuximab)；

【0515】端粒酶調節劑，諸如特托莫肽(tertomotide) (GV-1001、HR-2802、Riavax)及伊美司他(imetelstat) (GRN-163、JNJ-63935937)；

【0516】DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如替莫唑胺(temozolomide) (CCRG-81045)、地西他濱(decitabine)、哌西他濱(S-110、SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001及氮雜胞苷(azacytidine) (CC-486)；

【0517】DNA旋轉酶抑制劑，諸如匹蒽醌及索布佐生；

【0518】DNA旋轉酶抑制劑/拓樸異構酶II抑制劑，諸如胺柔比星(amrubicin)；

【0519】Bcl-2家族蛋白抑制劑，諸如ABT-263、維奈克拉(venetoclax) (ABT-199)、ABT-737、RG7601及AT-101；

【0520】Bcl-2/Bcl-XL抑制劑，諸如諾維克拉(novitoclax)；

【0521】Notch抑制劑，諸如LY3039478 (克尼斯塔(crenigacestat))、他瑞妥單抗(tarextumab) (抗Notch2/3)、BMS-906024；

【0522】玻尿酸酶刺激劑，諸如PEGPH-20；

【0523】Erbb2酪胺酸激酶受體抑制劑/玻尿酸酶刺激劑，諸如Herceptin Hylecta；

【0524】Wnt路徑抑制劑，諸如SM-04755、PRI-724、WNT-974；

【0525】γ-分泌酶抑制劑，諸如F-03084014、MK-0752、RO-4929097；

【0526】Grb-2 (生長因子受體結合蛋白-2)抑制劑，諸如BP1001；

【0527】TRAIL路徑誘導化合物，諸如ONC201、ABBV-621；

【0528】TRAIL調節劑，諸如SCB-313；

【0529】局部黏著斑激酶抑制劑，諸如VS-4718、迪法替尼(defactinib)、GSK2256098；

【0530】刺蝟抑制劑，諸如薩瑞德吉(saridegib)、索尼德吉(LDE225)及格拉吉伯；

【0531】極光激酶抑制劑，諸如阿立塞替(alisertib)(MLN-8237)及AZD-2811、AMG-900、巴塞替尼(barasertib)、ENMD-2076；

【0532】HSPB1調節劑(熱衝擊蛋白27，HSP27)，諸如溴夫定(brivudine)、阿帕托森(apatorsen)；

【0533】 ATR抑制劑，諸如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970 (貝佐替布(berzosertib))及VX-970；

【0534】 Hsp90抑制劑，諸如AUY922、奧那勒斯(onalespib) (AT13387)、SNX-2112、SNX5422；

【0535】 鼠類雙微體(mdm2)致癌基因抑制劑，諸如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201及伊達努素(idasanutlin) (RG7388)；

【0536】 CD137促效劑，諸如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106及BT-7480；

【0537】 STING促效劑，諸如ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、GSK3745417；

【0538】 FGFR抑制劑，諸如FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、LY2874455、Debio-1347；

【0539】 脂肪酸合成酶(FASN)抑制劑，諸如TVB-2640；

【0540】 抗原CD19抑制劑，諸如MOR208、MEDI-551、AFM-11、英比利珠單抗(inebilizumab)；

【0541】 CD44結合劑，諸如A6；

【0542】 蛋白質磷酸酶2A (PP2A)抑制劑，諸如LB-100；

【0543】 CYP17抑制劑，諸如西維諾尼(seviteronel) (VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)；

【0544】 RXR促效劑，諸如IRX4204；

【0545】 刺蝟/平滑(hh/Smo)拮抗劑，諸如他拉德吉(taladegib)、帕替德吉(patidegib)、維莫德吉；

【0546】 補體C3調節劑，諸如因普拉姆PGG (Imprime PGG)；

【0547】 IL-15促效劑，諸如ALT-803、NKTR-255、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985及hetIL-15；

【0548】 EZH2 (zeste同源物2之增強劑)抑制劑，諸如他澤司他(tazemetostat)、CPI-1205、GSK-2816126、PF-06821497；

【0549】 溶瘤病毒，諸如派拉瑞普(pelareorep)、CG-0070、MV-NIS療法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、塔沙圖瑞(tasadenoturev) (DNX-2401)、安曲伏碼基(vocimagene amiretrorepvec)、RP-1、CVA21、塞利韋(Celyvir)、LOAd-703、OBP-301、IMLYGIC®；

【0550】 DOT1L (組織蛋白甲基轉移酶)抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat) (EPZ-5676)；

【0551】 毒素，諸如霍亂毒素(Cholera toxin)、蓖麻毒素、綠膿桿菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)、百日咳博德氏菌(Bordetella pertussis)腺苷酸環化酶毒素、白喉毒素及凋亡蛋白酶活化劑；

【0552】 DNA質體，諸如BC-819；

【0553】 PLK 1、2及3之PLK抑制劑，諸如伏拉塞替(volasertib) (PLK1)；

【0554】 WEE1抑制劑，諸如AZD-1775 (阿達色替(adavosertib))；Rho激酶(ROCK)抑制劑，諸如AT13148、KD025；

【0555】 細胞凋亡蛋白(IAP)抑制劑，諸如ASTX660、debio-1143、比瑞那帕(birinapant)、APG-1387、LCL-161之抑制；

【0556】 RNA聚合酶抑制劑，諸如魯尼特丁(lurbinectedin)(PM-

1183)、CX-5461；

【0557】 微管蛋白抑制劑，諸如PM-184、BAL-101553 (利沙布林(lisavanbulin))及OXI-4503、弗拉帕欣(fluorapacin) (AC-0001)、普拉布林(plinabulin)、長春氟寧(vinflunine)；

【0558】 Toll樣受體4 (TLR-4)促效劑，諸如G100、GSK1795091及PEPA-10；

【0559】 延長因子1 α 2抑制劑，諸如普替德新(plitidepsin)；

【0560】 延長因子2抑制劑/介白素-2配位體/NAD ADP核糖基轉移酶刺激劑，諸如地尼白介素(denileukin diftitox)；

【0561】 CD95抑制劑，諸如APG-101、APO-010、阿蘇賽普(asunercept)；

【0562】 WT1抑制劑，諸如DSP-7888；

【0563】 剪接因子3B亞單元1 (SF3B1)抑制劑，諸如H3B-8800；

【0564】 類視黃素Z受體γ (RORγ)促效劑，諸如LYC-55716；及

【0565】 微生物群落(microbiome)調節劑，諸如SER-401、EDP-1503、MRx-0518。

【0566】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多種額外治療劑一起共投與，該一或多種額外治療劑包含以下之抑制劑或拮抗劑：骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節因子(NCBI基因ID: 4170)；促分裂原活化蛋白激酶1 (MAP4K1) (亦稱為造血先驅細胞激酶1 (HPK1)，NCBI基因ID: 11184)；二醯基甘油激酶α (DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-α；NCBI基因ID: 1606)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E或CD73；NCBI基因ID: 4907)；胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1

或CD39；NCBI基因ID: 593)；轉型生長因子β 1 (TGFB1或TGFβ；NCBI基因ID: 7040)；血基質加氧酶1 (HMOX1、HO-1或HO1；NCBI基因ID: 3162)；血基質加氧酶2 (HMOX2、HO-2或HO2；NCBI基因ID: 3163)；血管內皮生長因子A (VEGFA或VEGF；NCBI基因ID: 7422)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2、HER2、HER2/neu或CD340；NCBI基因ID: 2064)、表皮生長因子受體(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1；NCBI基因ID: 1956)；ALK受體酪胺酸激酶(ALK、CD246；NCBI基因ID: 238)；聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1；NCBI基因ID: 142)；聚(ADP-核糖)聚合酶2 (PARP2；NCBI基因ID: 10038)；TCDD誘導聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP、PARP7；NCBI基因ID: 25976)；週期蛋白依賴性激酶4 (CDK4；NCBI基因ID: 1019)；週期蛋白依賴性激酶6 (CDK6；NCBI基因ID: 1021)；TNF受體超家族成員14 (TNFRSF14、HVEM、CD270；NCBI基因ID: 8764)；具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT；NCBI基因ID: 201633)；X性聯細胞凋亡抑制因子(XIAP、BIRC4、IAP-3；NCBI基因ID: 331)；含桿狀病毒IAP重複序列2 (BIRC2、cIAP1；NCBI基因ID: 329)；含桿狀病毒IAP重複序列3 (BIRC3、cIAP2；NCBI基因ID: 330)；含桿狀病毒IAP重複序列5 (BIRC5，存活型；NCBI基因ID: 332)；C-C模體趨化因子受體2 (CCR2、CD192；NCBI基因ID: 729230)；C-C模體趨化因子受體5 (CCR5、CD195；NCBI基因ID: 1234)；C-C模體趨化因子受體8 (CCR8、CDw198；NCBI基因ID: 1237)；C-X-C模體趨化因子受體2 (CXCR2、CD182；NCBI基因ID: 3579)；C-X-C模體趨化因子受體3 (CXCR3、CD182、CD183；NCBI基因ID: 2833)；C-X-C模體趨化因子受體4 (CXCR4、CD184；NCBI基因

ID: 7852)；精胺酸酶(ARG1 (NCBI基因ID: 383)、ARG2 (NCBI基因ID: 384))、碳酸酐酶(CA1 (NCBI基因ID: 759)、CA2 (NCBI基因ID: 760)、CA3 (NCBI基因ID: 761)、CA4 (NCBI基因ID: 762)、CA5A (NCBI基因ID: 763)、CA5B (NCBI基因ID: 11238)、CA6 (NCBI基因ID: 765)、CA7 (NCBI基因ID: 766)、CA8 (NCBI基因ID: 767)、CA9 (NCBI基因ID: 768)、CA10 (NCBI基因ID: 56934)、CA11 (NCBI基因ID: 770)、CA12 (NCBI基因ID: 771)、CA13 (NCBI基因ID: 377677)、CA14 (NCBI基因ID: 23632))、前列腺素-內過氧化物合成酶1 (PTGS1、COX-1；NCBI基因ID: 5742)、前列腺素-內過氧化物合成酶2 (PTGS2、COX-2；NCBI基因ID: 5743)、分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合成酶(PTGES、PGES；基因ID: 9536)、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶(ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID: 240)及/或可溶環氧化物水解酶2 (EPHX2、SEH；NCBI基因ID: 2053)；分泌型磷脂酶A2 (例如，PLA2G1B (NCBI基因ID: 5319)；PLA2G7 (NCBI基因ID: 7941)、PLA2G3 (NCBI基因ID: 50487)、PLA2G2A (NCBI基因ID: 5320)；PLA2G4A (NCBI基因ID: 5321)；PLA2G12A (NCBI基因ID: 81579)；PLA2G12B (NCBI基因ID: 84647)；PLA2G10 (NCBI基因ID: 8399)；PLA2G5 (NCBI基因ID: 5322)；PLA2G2D (NCBI基因ID: 26279)；PLA2G15 (NCBI基因ID: 23659))；吲哚胺2,3-二氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID: 3620)；吲哚胺2,3-二氧酶2 (IDO2；NCBI基因ID: 169355)；缺氧誘導因子1次單元α (HIF1A；NCBI基因ID: 3091)；血管生成素1 (ANGPT1；NCBI基因ID: 284)；內皮TEK酪胺酸激酶(TIE-2、TEK、CD202B；NCBI基因ID: 7010)；Janus激酶1 (JAK1；NCBI基因ID: 3716)；連環蛋白β 1 (CTNNB1；NCBI基因ID:

1499)；組織蛋白去乙醯酶9 (HDAC9；NCBI基因ID: 9734)及/或5'-3'核糖核酸外切酶1 (XRN1；NCBI基因ID: 54464)。

TCR信號傳導調節劑

【0567】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與T細胞受體(TCR)信號傳導調節劑之一或多種促效劑或拮抗劑組合。T細胞活化係經由TCR進行且對胸腺細胞發展及效應T細胞功能至關重要。TCR活化促進信號級聯，該等信號級聯經由調節細胞介素產生、細胞存活、增殖及分化來最終決定細胞命運。TCR信號傳導調節劑之實例包括但不限於CD2 (分化叢集2、LFA-2、T11、LFA-3受體)、CD3 (分化叢集3)、CD4 (分化叢集4)、CD8 (分化叢集8)、CD28 (分化叢集28)、CD45 (PTPRC、B220、GP180)、LAT (T細胞活化連接子，LAT1)、Lck、LFA-1 (ITGB2、CD18、LAD、LCAMB)、Src、Zap-70、SLP-76、DGKα、CBL-b、CISH、HPK1。

【0568】可以共投與之分化叢集3 (CD3)促效劑之實例包括但不限於MGD015。

【0569】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑或促效劑組合。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可以積極地調節T細胞或NK細胞活化且防止腫瘤微環境內癌細胞之免疫逃逸。刺激性免疫檢查點之活化或刺激可以加強免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑中之效果。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節T細胞反應(例如綜述於Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110中)。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應

(例如，綜述於Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688中)。

【0570】免疫檢查點蛋白或受體之實例包括(不限於) CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域蛋白2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配位體1 (NCR3LG1、B7H6)；HERV-H LTR相關蛋白2 (HHLA2、B7H7)；誘導型T細胞共刺激劑(ICOS、CD278)；誘導型T細胞共刺激劑配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關聯蛋白(BTLA))；TNFRSF17 (BCMA、CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC I類多肽相關序列A (MICA)；MHC I類多肽相關序列B (MICB)；CD274 (PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域蛋白(PVRIG、CD112R)；

具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白4 (TIMD4；TIM4)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化蛋白3 (LAG3、CD223)；信號傳導淋巴細胞活化分子家族成員1 (SLAMF1、SLAM、CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9、CD229、SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6、CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7、CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄因子1E (RAET1E；ULBP4)；視黃酸早期轉錄因子1G (RAET1G；ULBP5)；視黃酸早期轉錄因子1L (RAET1L；ULBP6)；淋巴細胞活化蛋白3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2、CD159c、NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3、NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4、NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長胞質尾之1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長胞質尾1 (KIR3DL1)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)。

【0571】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1配位體2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273)；計劃性

細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關(BTLA))；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG-3、CD223)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM-3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激劑(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激劑配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)。參見例如Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110。

【0572】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性NK細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1、CD94)。在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性NK細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54；及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688。

【0573】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與CD47 (IAP、MER6、OA3；NCBI基因ID：961；UniProt Q08722)之抑制劑組合。CD47抑制劑之實例包括(但不限於)抗CD47 mAb(Vx-1004)、抗人類CD47 mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX-148、TTI-621、RRx-001、DSP-107、VT-1021、TTI-621、TTI-622及IMM-02 SGN-CD47M。抗CD47抗體之實例包括IBI-188、TJC-4、SHR-1603、

HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT240、1F8-GMCSF、SY-102、KD015。

【0574】在一些實施例中，CD47之抑制劑係靶向CD47之雙特異性抗體。靶向CD47之雙特異性抗體之實例包括IBI-322 (CD47/PD-L1)、IMM-0306 (CD47/CD20)、TJ-L1C4 (CD47/PD-L1)、HX-009 (CD47/PD-1)、PMC-122 (CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011 (CD47/FLT3)、IMM-0207 (CD47/VEGF)、IMM-2902 (CD47/HER2)、BH29xx (CD47/PD-L1)、IMM-03 (CD47/CD20)、IMM-2502 (CD47/PD-L1)、HMBD-004B (CD47/BCMA) 及 HMBD-004A (CD47/CD33)。

【0575】在一些實施例中，抗CD47靶向劑係專利公開案編號WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、

WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188或WO2020009725中所描述之靶向劑。

【0576】在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之蛋白質(例如抗體或其片段或抗體模擬物)抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之小有機分子抑制劑。

【0577】可以共投與之CTLA4抑制劑之實例包括但不限於伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、HBM-4003以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0578】可以共投與之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑/抗體之實例包括但不限於派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、賽咪單抗(cemiplimab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMG-404、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (替雷利珠單抗(tislelizumab))、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-

10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001(特瑞普利單抗(toripalimab))、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab)(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(坎立珠單抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042(多斯利單抗(dostarlimab))、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、KN-035、IBI-308(斯迪利單抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181以及多特異性抑制劑FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/ CTLA4)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、RO-7247669(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)、AK-104(CTLA4/PD-1)、M7824(PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170(PD-L1/VISTA)、CDX-527(CD27/PD-L1)、LY-3415244(TIM-3/PDL1)、RG7769(PD-1/TIM-3)及INBRX-105(4-1BB/PDL1)、GNS-1480(PD-L1/EGFR)、RG-7446(特森催克(Tecentriq)、阿特珠單抗)、ABBV-181、納武單抗(OPDIVO®、BMS-936558、MDX-1106)、派姆單抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、蘭利珠單抗(lambrolizumab)(CAS註冊號1374853-91-4)、皮立珠單抗、PF-06801591、BGB-A317(替雷利珠單抗)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、REGN-2810(賽咪單抗)、AGEN-2034、JS-001(特瑞普利單

抗)、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(坎立珠單抗)、Sym-021、ABBV-181、AK-105、PD1-PIK、BAT-1306、BMS-936559、阿特珠單抗(MPDL3280A)、德瓦魯單抗(MEDI-4736)、阿維魯單抗、CK-301,(MSB0010718C)、MEDI-0680、CX-072、CBT-502、PDR-001(斯巴達珠單抗)、PDR001 + Tafinlar ® + Mekinist ®、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (斯迪利單抗)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450及MDX1105-01；以及例如國際專利公開案第WO2018195321號、第WO2020014643號、第WO2019160882號及第WO2018195321號中所描述之抑制劑/抗體。

【0579】可以共投與之PVRIG之抑制劑之實例包括但不限於：COM-701。

【0580】可以共投與之TIGIT之抑制劑之實例包括但不限於：BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307、COM-902。

【0581】可以共投與之TIM-3之抑制劑之實例包括但不限於：TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、LY-3415244 (TIM-3/PDL1)、RG7769 (PD-1/TIM-3)。

【0582】可以共投與之LAG-3之抑制劑之實例包括但不限於：瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385、TSR-033、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)。

【0583】抗殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區

1 (KIR3DL1；KIR；NCBI基因ID: 3811)單株抗體之實例諸如為利瑞路單抗(lirilumab) (IPH-2102)、IPH-4102。

【0584】 可以共投與之抗NKG2a抗體之實例包括但不限於：莫納珠單抗(monalizumab)。

【0585】 可以共投與之抗VISTA抗體之實例包括但不限於：HMBD-002、CA-170(PD-L1/VISTA)。

【0586】 可以共投與之抗CD70抗體之實例包括但不限於：AMG-172。

【0587】 可以共投與之抗CD20抗體之實例包括但不限於：歐比托珠單抗(obinutuzumab)、IGN-002、PF-05280586。

【0588】 可以共投與之抗ICOS抗體之實例包括但不限於：JTX-2011、GSK3359609。

【0589】 可以共投與之ICOS促效劑之實例包括但不限於：ICOS-L.COMP (Gariepy, J.等人106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (5月9-13日, San Diego) 2019年, 摘要71.5)。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0590】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如以下中之一或多者之促效劑：TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS，NCBI基因ID：355)、TNFRSF7 (CD27，NCBI基因ID：939)、TNFRSF8 (CD30，NCBI基因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604)、

TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK，NCBI基因ID：8792)、TNFRSF11B (NCBI基因ID：4982)、TNFRSF12A (CD266，NCBI基因ID：51330)、TNFRSF13B (CD267，NCBI基因ID：23495)、TNFRSF13C (CD268，NCBI基因ID：115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269，NCBI基因ID：608)、TNFRSF18 (GITR、CD357，NCBI基因ID：8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID：55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6，NCBI基因ID：27242)及TNFRSF25 (DR3，NCBI基因ID：8718)。

【0591】可以共投與之實例抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368以及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281及WO2018089628中所描述之彼等抗體。

【0592】可以共投與之抗TNF受體超家族成員10b (TNFRSF10B、DR5、TRAILR2)抗體之實例包括但不限於諸如DS-8273、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029。

【0593】可以共投與之實例抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M及ABBV-428、ABBV-927、JNJ-

64457107。

【0594】 在一些實施例中，共投與抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)。

【0595】 可以共投與之實例抗TNFRSF9 (4-1BB、CD137)抗體包括但不限於烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、AGEN2373及ADG-106。

【0596】 在一些實施例中，共投與抗TNFRSF17 (BCMA)抗體GSK-2857916。

【0597】 可以共投與之實例抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323，及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189及WO2018089628中所描述之彼等抗體。在一些實施例中，共投與共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段。此類抗體描述於例如WO2017096179及WO2018089628中。

【0598】 可以共投與之實例抗TRAILR1、抗TRAILR2、抗TRAILR3、抗TRAILR4抗體包括但不限於ABBV-621。

【0599】 可以共投與之靶向TNFRSF家族成員之雙特異性抗體包括但不限於PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、AFM-13 (CD16/CD30)、REGN-1979 (CD20/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)及IMM-0306 (CD47/CD20)、AMG-424 (CD38.CD3)。

腺苷生成及信號傳導

【0600】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與A1R、A2AR、A2BR、A3R、CD73、CD39、CD26之促效劑或拮抗劑組合。

【0601】腺苷A3受體(A3R)促效劑之實例，諸如納莫耳森(namodenoson) (CF102)。

【0602】A2aR/A2bR拮抗劑之實例，諸如AB928。

【0603】抗CD73抗體之實例，諸如MEDI-9447(奧勒魯單抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006。

【0604】CD73抑制劑之實例，諸如AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708；及國際專利公開案第WO19173692號中所描述的彼等抑制劑。

【0605】CD39/CD73抑制劑之實例，諸如PBF-1662。

【0606】抗CD39抗體之實例，諸如TTX-030。

【0607】腺苷A2A受體拮抗劑之實例，諸如CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、PBF-509。

【0608】腺苷脫胺酶抑制劑之實例，諸如噴司他汀、克拉屈濱。

c-kit靶向劑

【0609】在各種實施例中，如本文所描述之化合物與c-kit之抑制劑(PBT、SCFR、CD117、MASTC；NCBI基因ID: 3815；Uniprot - P10721)組合。

【0610】c-kit抑制劑之實例包括伊馬替尼甲磺酸酯(imatinib mesylate)、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229 (c-kit/PDGFR

抑制劑)、特拉替尼(telatinib) (c-kit/PDGF/VEGF2抑制劑)、奎紮替尼二鹽酸鹽(quizartinib dihydrochloride) (FLT3/c-kit)、派西尼布鹽酸鹽(CSF1R/FLT3/c-kit)、阿瓦替尼(avapritinib) (PDGFR/c-kit抑制劑)、沃羅拉尼(多激酶VEGF/PDGFR/c-kit抑制劑)及力普替尼(ripretinib) (c-kit/PDGFRα抑制劑)。

【0611】 c-kit多激酶抑制劑之實例包括達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼、尼羅替尼(nilotinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼甲磺酸鹽(lenvatinib mesylate)、卡博替尼蘋果酸鹽(cabozantinib malate)、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、舒尼替尼蘋果酸鹽(sunitinib malate)、帕佐泮尼衍生物(pazopanib derivative)、AGX-73、瑞把替尼、NMS-088、魯西坦布鹽酸鹽(lucitanib hydrochloride)、米哚妥林(midostaurin)、西地尼布(cediranib)、多韋替尼(dovitinib)、斯特替尼(sitravatinib)、替沃紮尼(tivozanib)、馬賽替尼(masitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、HQP-1351、卡博替尼、普納替尼及法米替尼L-蘋果酸鹽(famitinib L-malate)。抗c-kit抗體之實例包括CDX-0158、CDX-0159及FSI-174。

【0612】 在一些實施例中，抗c-kit靶向劑係專利公開案編號WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105及專利申請案第PCT/US2019/063091號中所描述之靶向劑。

SIRPα靶向劑

【0613】在各種實施例中，如本文所描述之化合物與SIRPα抑制劑(NCBI基因ID: 140885；UniProt P78324)組合。

【0614】SIRPα抑制劑之實例，諸如AL-008、Rx-001及CTX-5861。

【0615】抗SIRPα抗體之實例，諸如FSI-189、ES-004、BI765063、ADU1805及CC-95251。

【0616】在一些實施例中，SIRPα靶向劑係WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170或WO2020068752中所描述之靶向劑。

雙特異性T細胞接合子

【0617】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與雙特異性T細胞接合子(例如，不具有Fc)或抗CD3雙特異性抗體(例如，具有Fc)組合。可以共投與之說明性抗CD3雙特異性抗體或BiTE包括AMG-160 (PSMA/CD3)、AMG-212 (PSMA/CD3)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、AMG-427 (FLT3/CD3)、AMG-562 (CD19/CD3)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、AMG-673 (CD33/CD3)、AMG-701 (BCMA/CD3)、AMG-757 (DLL3/CD3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、BLINCYTO® (CD19/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、huGD2-BsAb

(CD3/GD2)、PF-06671008 (鈣黏素/CD3)、APVO436 (CD123/CD3)、ERY974、弗圖珠單抗(CD123/CD3)、GEM333 (CD3/CD33)、GEMoab (CD3/PSCA)、REGN-1979 (CD20/CD3)、REGN-5678 (PSMA/CD28)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、JNJ-0819、JNJ-7564 (CD3/血紅素)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)、IMCgp100 (CD3/gp100)、XmAb-14045 (CD123/CD3)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、XmAb-18087 (SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗 (CD3/EpCAM)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、RG6026、RG6076、RG6194、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)、PF-06863135 (BCMA/CD3)、SAR440234 (CD3/CDw123)。適當時，抗CD3結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可以共投與之說明性雙特異性T細胞接合子靶向CD3及如本文所描述之腫瘤相關聯抗原，該腫瘤相關聯抗原包括例如CD19 (例如，博納吐單抗(blinatumomab))；CD33 (例如，AMG330)；CEA (例如，MEDI-565)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1) (Gohil等人, *Oncoimmunology.* (2017年) 5月17日;6(7):e1326437)；PD-L1 (Horn等人, *Oncotarget.* 2017年8月3日;8(35):57964-57980)；及EGFRvIII (Yang等人, *Cancer Lett.* 2017年9月10日;403:224-230)。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0618】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與雙特異性NK細胞接合子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE) (例如，不具有Fc)或針對NK細胞活化受體之雙特異性抗體(例如，具有Fc)組合，該NK細胞

活化受體例如CD16A、C型凝集素受體(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H及NKG2F)、自然細胞毒性受體(NKp30、NKp44及NKp46)、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR (其介導抗體依賴型細胞毒性)、SLAM家族受體(例如，2B4、SLAM6及SLAM7)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) (KIR-2DS及KIR-3DS)、DNAM-1及CD137 (41BB)。可以共投與之說明性抗CD16雙特異性抗體BiKE或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A)及AFM-13 (CD16/CD30)。適當時，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可以共投與之說明性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文所描述之一或多種腫瘤相關聯抗原，該一或多種腫瘤相關聯抗原包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神經節苷脂GD2、HER2/neu、II類HLA及FOLR1。BiKE及TriKE描述於例如Felices等人, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54中。

MCL1細胞凋亡調節因子、BCL2家族成員(MCL1)抑制劑

【0619】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與BCL2家族成員(MCL1、TM；EAT；MCL1L；MCL1S；Mcl-1；BCL2L3；MCL1-ES；bcl2-L-3；Mcl1/EAT；NCBI基因ID：4170)之MCL1細胞凋亡調節因子之抑制劑組合。MCL1抑制劑之實例包括AMG-176、AMG-397、S-64315及AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037，及WO2018183418、WO2016033486及WO2017147410中所描述之彼等MCL1抑制劑。

造血先驅細胞激酶1 (HPK1)抑制劑

【0620】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID: 11184)之抑制劑組合。造血先驅細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括但不限於以下中所描述之彼等抑制劑：WO-2018183956、WO-2018183964、WO-2018167147、WO-2018183964、WO-2016205942、WO-2018049214、WO-2018049200、WO-2018049191、WO-2018102366、WO-2018049152、WO2020092528、WO2020092621及WO-2016090300。

細胞凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑

【0621】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與例如促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶5 (MAP3K5；ASK1、MAPKKK5、MEKK5；NCBI基因ID：4217)之ASK抑制劑之抑制劑組合。ASK1抑制劑之實例包括但不限於以下中所描述之彼等抑制劑：WO 2011/008709 (Gilead Sciences)及WO 2013/112741 (Gilead Sciences)。

布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton Tyrosine Kinase，BTK)抑制劑

【0622】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695)之抑制劑組合。BTK抑制劑之實例包括但不限於(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依魯替尼(ibrutinib) (Imbruvica)、M-2951 (伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315、

卡昆司+ AZD6738 (Calquence + AZD6738)、卡昆司+旦瓦提森(Calquence + danvatirsen)。

週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑

【0623】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下之抑制劑組合：週期蛋白依賴型激酶1 (CDK1、CDC2；CDC28A；P34CDC2；NCBI基因ID：983)；週期蛋白依賴型激酶2 (CDK2、CDKN2；p33(CDK2)；NCBI基因ID：1017)；週期蛋白依賴型激酶3 (CDK3；NCBI基因ID：1018)；週期蛋白依賴型激酶4 (CDK4、CMM3；PSK-J3；NCBI基因ID：1019)；週期蛋白依賴型激酶6 (CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI基因ID：1021)；週期蛋白依賴型激酶7 (CDK7、CAK；CAK1；HCAK；MO15；STK1；CDKN7；p39MO15；NCBI基因ID：1022)；週期蛋白依賴型激酶9 (CDK9、TAK；C-2k；CTK1；CDC2L4；PITALRE；NCBI基因ID：1025)。CDK 1、2、3、4、6、7及/或9之抑制劑包括但不限於阿貝馬昔布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvocidib) (HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、戴那西里(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博昔布(palbociclib)、瑞博昔布(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西尼(trilaciclib)、PF-06873600、AZD4573及TG-02。

盤狀域受體(DDR)抑制劑

【0624】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下之抑制劑組合：盤狀域受體酪胺酸激酶1 (DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、

TRKE；NCBI基因ID：780)；及/或盤狀域受體酪胺酸激酶2 (DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN；NCBI基因ID：4921)。DDR抑制劑之實例包括但不限於達沙替尼及以下中所揭示之彼等抑制劑：WO2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)及WO2013/034933 (Imperial Innovations)。

組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑

【0625】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與例如組蛋白脫乙醯基酶9 (HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734)之組蛋白脫乙醯基酶之抑制劑組合。HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907 (非米司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉韋司他(givinostat)、莫塞司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普拉司他(pracinostat)、奎西司他(quisinostat) (JNJ-26481585)、雷米司他(resminostat)、瑞科司他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立司他(vorinostat)、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米司他、恩替司他、羅米地辛(romidepsin)、土西司他(tucidinostat)。

吲哚胺-吡咯-2,3-二氧酶(IDO1)抑制劑

【0626】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與吲哚胺2,3-二氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包

括但不限於BLV-0801、艾卡哚司他(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫特(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米司他、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

Janus激酶(JAK)抑制劑

【0627】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下之抑制劑組合：Janus激酶1 (JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3；NCBI基因ID：3716)；Janus激酶2 (JAK2、JTK10、THCYT3；NCBI基因ID：3717)；及/或Janus激酶3 (JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK；NCBI基因ID：3718)。JAK抑制劑之實例包括但不限於AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(filgotinib) (GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib) (LY2784544)、INCB039110 (伊他替尼(itacitinib))、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib) (SB1518)、皮非替尼(peficitinib) (ASP015K)、盧利替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib) (先前為塔索替尼(tasocitinib))、INCB052793及XL019。

基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑

【0628】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與基質金屬肽酶(MMP)之抑制劑組合，例如以下之抑制劑：MMP1 (NCBI基因ID：4312)、MMP2 (NCBI基因ID：4313)、MMP3 (NCBI基因ID：4314)、MMP7 (NCBI基因ID：4316)、MMP8 (NCBI基因ID：4317)、MMP9

(NCBI基因ID：4318)；MMP10 (NCBI基因ID：4319)；MMP11 (NCBI基因ID：4320)；MMP12 (NCBI基因ID：4321)、MMP13 (NCBI基因ID：4322)、MMP14 (NCBI基因ID：4323)、MMP15 (NCBI基因ID：4324)、MMP16 (NCBI基因ID：4325)、MMP17 (NCBI基因ID：4326)、MMP19 (NCBI基因ID：4327)、MMP20 (NCBI基因ID：9313)、MMP21 (NCBI基因ID：118856)、MMP24 (NCBI基因ID：10893)、MMP25 (NCBI基因ID：64386)、MMP26 (NCBI基因ID：56547)、MMP27 (NCBI基因ID：64066)及/或MMP28 (NCBI基因ID：79148)。MMP9抑制劑之實例包括但不限於馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、西馬司他(cipemastat) (Ro 32-3555)、GS-5745 (安德西單抗(andecaliximab))及WO 2012/027721中所描述之抑制劑(Gilead Biologics)。

RAS及RAS路徑抑制劑

【0629】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下之抑制劑組合：KRAS原致癌基因GTP酶(KRAS；又名NS；NS3；CFC2；RALD；K-Ras；KRAS1；KRAS2；RASK2；KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A；K-RAS2B；K-RAS4A；K-RAS4B；c-Ki-ras2；NCBI基因ID：3845)；NRAS原致癌基因GTP酶(NRAS；又名NS6；CMNS；NCMS；ALPS4；N-ras；NRAS1；NCBI基因ID：4893)；HRas原致癌基因GTP酶(HRAS；又名CTLO；KRAS；HAMSV；HRAS1；KRAS2；RASH1；RASK2；Ki-Ras；p21ras；C-H-RAS；c-K-ras；H-RASIDX；c-Ki-ras；C-BAS/HAS；C-HA-RAS1；NCBI基因ID：3265)。Ras抑制劑可在聚核苷酸(例如，轉錄抑制劑)或多肽(例如，GTP酶酶抑制劑)層級抑制Ras。在一些實施例中，抑制劑靶向Ras路徑中之一或多種蛋白質，

例如抑制EGFR、Ras、Raf (A-Raf、B-Raf、C-Raf)、MEK (MEK1、MEK2)、ERK、PI3K、AKT及mTOR中之一或多者。

【0630】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與KRAS之抑制劑組合。KRAS抑制劑之實例包括AMG-510、COTI-219、MRTX-1257、ARS-3248、ARS-853、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)及K-Ras(G12D)選擇性抑制性肽(包括KRpep-2 (Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH_2) (SEQ ID NO :108)及KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH_2) (SEQ ID NO: 109))。

【0631】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與KRAS mRNA之抑制劑組合。說明性KRAS mRNA抑制劑包括抗KRAS U1轉接子、AZD-4785、siG12D-LODER™及siG12D胞外體。

【0632】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與MEK之抑制劑組合。可以共投與之說明性MEK抑制劑包括畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、PD-0325901、匹瑪替布(pimasertib)、RG-7304、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、司美替尼。

【0633】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與AKT之抑制劑組合。可以共投與之說明性AKT抑制劑包括RG7440、MK-2206、伊巴替布(ipatasertib)、阿弗替布(afuresertib)、AZD5363及ARQ-092、卡瓦替布 (capivasertib)、曲西立濱 (triciribine)、ABTL-0812 (PI3K/Akt/mTOR)。

【0634】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與Raf之抑制劑組合。可以共投與之說明性Raf抑制劑為BGB-283 (Raf/EGFR)、HM-

95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304、TAK-580、達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、恩拉非尼(encorafenib)(LGX818)、PLX8394. RAF-265 (Raf/VEGFR)、ASN-003 (Raf/PI3K)。

【0635】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與ERK之抑制劑組合。可以共投與之說明性ERK抑制劑包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、雷沃替尼(ravoxertinib)、GDC-0994及優立替尼(ulixertinib)。

【0636】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與PI3K之抑制劑組合。可以共投與之說明性PI3K抑制劑包括艾德昔布(idelalisib)(Zydelig®)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、皮克昔布(pictilisib)。可以共投與之說明性PI3K/mTOR抑制劑包括達妥昔布(dactolisib)、奧米昔布(omipalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)、吉達昔布(gedatolisib)、GSK2141795、RG6114。

【0637】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與mTOR之抑制劑組合。可以共投與之說明性mTOR抑制劑包括賽泮替布(sapanisertib)、維塞替布(vistusertib) (AZD2014)、ME-344、西羅莫司(sirolimus) (口服奈米非晶形調配物，癌症)、TYME-88 (mTOR/細胞色素P450 3A4)。

【0638】在一些實施例中，具有CDKN2A突變之Ras驅動之癌症(例如，NSCLC)可以藉由共投與MEK抑制劑司美替尼及CDK4/6抑制劑帕博昔布來加以抑制。參見例如Zhou等人, *Cancer Lett.* 2017年11月1日;408:130-137。此外，K-RAS及突變體N-RAS可以藉由不可逆ERBB1/2/4抑制劑來那替尼來減少。參見例如Booth等人, *Cancer Biol Ther.* 2018年2月1日;19(2):132-137。

【0639】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與RAS之抑制劑

組合。RAS抑制劑之實例包括NEO-100、瑞戈替布。

【0640】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與EGFR拮抗劑組合，該EGFR拮抗劑諸如為AMG-595、萊西單抗(necitumumab)、ABBV-221、瑪汀-迪妥昔珠單抗(depatuxizumab mafodotin) (ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、ABT-806、維必施(vectibix)、莫多妥昔單抗(modotuximab)、RM-1929。

【0641】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與蛋白酪胺酸磷酸酶非受體型11 (PTPN11；BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2；NCBI基因ID：5781)之抑制劑組合。SHP2抑制劑之實例包括TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、SAR442720及WO2018172984及WO2017211303中所描述之彼等抑制劑。

【0642】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與促分裂原活化蛋白激酶7 (MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609)之抑制劑組合。MEK抑制劑之實例包括安奎諾爾(antroquinonol)、畢尼替尼、CK-127、考比替尼(GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、匹瑪替布、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法美替尼(refametinib)、TAK-733、CI-1040、RG7421。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0643】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下之抑制劑組合：磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化次單元，例如磷脂醯肌醇-4,5-

二磷酸3-激酶催化次單元α (PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α；NCBI基因ID：5290)；磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化次單元β (PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1；NCBI基因ID：5291)；磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化次單元γ (PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K；基因ID：5494)；及/或磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化次單元δ (PIK3CD、APDS、IMD14、P110DELTA、PI3K、p110D、NCBI基因ID：5293)。在一些實施例中，PI3K抑制劑為泛PI3K抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括但不限於ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(BKM120)、BYL719 (阿吡昔布)、CH5132799、考班昔布(copanlisib) (BAY 80-6946)、杜維昔布(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、伊德昔布(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、利戈色替、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼西布(taselisib)、TG100115、TGR-1202 (厄布昔布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474及WO 2005/113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO 2013/116562 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100765 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100767 (Gilead Calistoga)及WO 2014/201409 (Gilead Sciences)中所描述之化合物。

促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑

【0644】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與促分裂原活化蛋白激酶激酶7 (MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609)之抑制劑組合。MEK抑制劑之實例包括安奎諾爾、畢尼替尼、考比替尼(GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、匹瑪替布、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法美替尼(refametinib)。

脾酪胺酸激酶(SYK)抑制劑

【0645】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與脾相關聯酪胺酸激酶(SYK、p72-Syk，基因ID：6850)之抑制劑組合。SYK抑制劑之實例包括但不限於6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-嗎啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-胺、BAY-61-3606、賽度替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)以及US 8450321中所描述之彼等抑制劑(Gilead Connecticut)及U.S. 2015/0175616中所描述之彼等抑制劑。

鐸樣受體(TLR)促效劑

【0646】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與鐸樣受體(TLR)之促效劑組合，例如以下之促效劑：TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：

51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)。可以共投與之TLR7促效劑之實例包括但不限於DS-0509、GS-9620、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特)、GSK-2245035、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795及以下中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可以共投與之TLR7/TLR8促效劑為NKTR-262。可以共投與之TLR8促效劑之實例包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052及以下中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、

WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可以共投與之實例TLR9促效劑包括但不限於AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他莫特(rintatolimod)、聚ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。

【0647】TLR8抑制劑之實例包括但不限於E-6887、IMO-8400、IMO-9200及VTX-763。

【0648】TLR8促效劑之實例包括但不限於MCT-465、莫托莫特、GS-9688及VTX-1463。

【0649】TLR9抑制劑之實例包括但不限於AST-008、IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(lefitolimod)、利騰莫特、MGN-1601及PUL-042。

【0650】TLR7/TLR8促效劑之實例諸如為NKTR-262、IMO-

4200、MEDI-9197 (特拉莫特(telratolimod))、雷西莫特。

【0651】 TLR促效劑之實例包括但不限於：勒菲妥莫特、替索莫特(tilsotolimod)、瑞他莫特、DSP-0509、AL-034、G-100、庫比莫特(cobitolimod)、AST-008、莫托莫特、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫特。

【0652】 在一些實施例中，治療劑為干擾素基因刺激劑(STING)。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。

吲哚胺-吡咯-2,3-二氧酶(IDO1)抑制劑

【0653】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與吲哚胺2,3-二氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、艾卡哚司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫特、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米司他、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

【0654】 在一些實施例中，治療劑為較小有機化合物。在一些實施例中，治療劑為鐸樣受體(TLR)或干擾素基因刺激劑(STING)之促效劑或活化劑。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。

酪胺酸激酶抑制劑(TKI)

【0655】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與酪胺酸激酶抑制劑(TKI)組合。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及用於纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板源性生長因子(PDGF)及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括但不限於阿西替尼(axitinib)、阿法替尼(afatinib)、ARQ-087 (德贊替尼(derazantinib))、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布利替尼、卡博替尼、西地尼布、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼、多韋替尼、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(gilteritinib) (ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼、樂伐替尼(lenvatinib)、米哚妥林(midostaurin)、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧莫替尼(olmutinib)、奧希替尼(osimertinib) (AZD-9291)、帕佐泮尼(pazopanib)、普納替尼(ponatinib)、波齊奧替尼(poziotinib)、喹雜替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼、法米替尼L-蘋果酸鹽(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000、替沃尼布(tivoanib)及MEDI-575 (抗PDGFR抗體)、TAK-659、卡博替尼。

化學治療劑(標準照護)

【0656】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與化學治療劑或抗贅生劑組合。

【0657】如本文所使用之術語「化學治療劑(chemotherapeutic

agent/chemotherapeutic)」(或在用化學治療劑進行之治療之情況下的「化學療法」)意在涵蓋可用於治療癌症之任何非蛋白質(例如非肽)化合物。化學治療劑之實例包括但不限於：烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；磺酸烷酯，諸如硫酸布他卡因(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedepa)及烏瑞替派(uredepa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三米蜜胺；乙醯精寧，例如布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物拓朴替康；苔蘚蟲素、卡利他汀(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻素，詳言之念珠藻素1及念珠藻素8；海兔毒素；倍癌黴素(duocarmycin)，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；水鬼蕉鹼；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑制素；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥、環磷醯胺、葡磷醯胺、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥(novembichin)、膽固醇對苯乙酸氮芥、普賴莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，特別言之卡奇黴素γII及卡奇黴素φI1)、達內黴素(dynemicin)(包括達內黴素A)、雙膦酸鹽(諸如氯屈膦酸鹽)、埃斯培拉黴

素(esperamicin)、新抑癌蛋白發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素色素體、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博萊黴素、放線菌素C、卡拉比星(carabicin)、卡尼米星(carrninomycin)、嗜癌素、色黴素、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(包括(N-嗎啉基)-多柔比星、氰基(N-嗎啉基)-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星、依索比星(esorubicin)、艾達黴素、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素、鏈脲佐菌素、殺結核菌素、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪莫林(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱、噴司他汀、氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷；雄性素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及睾內酯；抗腎上腺，諸如胺麩精、米托坦及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；放射線治療劑，諸如鐳-223；新月毒素，特別言之T-2毒素、黏液黴素A、桿孢菌素A及蛇形菌素；類紫杉醇，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、凱素(abraxane)、多烯紫杉醇

(TAXOTERE®)、卡巴他賽(cabazitaxel)、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈鉑；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；赫布西爾(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌；艾弗欣(elformthine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥脲；磨菇多糖；甲醯四氫葉酸；氯尼達明(lonidamine)；類美登素，諸如美登素及安絲菌素；丙脒腙；米托蒽醌；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；多醣-K (PSK)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺；細交鏈孢菌酮酸；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌；2,2',2''-三氯三戊胺；胺基甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫代鳥嘌呤；甾基嘌呤；甲胺喋呤；長春花鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱(NAVELBINE®)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱；NUC-1031；FOLFOX (醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑)；FOLFIRI (醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康)；FOLFOXIRI (醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑、伊立

替康)、FOLFIRINOX (醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奧沙利鉑)及以上物質中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。該等試劑可以結合至本文所描述之抗體或任何靶向劑上以產生抗體-藥物結合物(ADC)或靶向藥物結合物。

抗激素劑

【0658】「化學治療劑」之定義中亦包括抗激素劑，諸如用以調節或抑制對腫瘤之激素作用之抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、芳香酶抑制劑、抗雄激素及以上物質中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0659】抗雌激素及SERM之實例包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX™)、雷諾昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)。

【0660】芳香酶抑制劑調節腎上腺中之雌性素產生。實例包括4(5)-咪唑、胺麩精、乙酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole；RIVISOR®)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®)及阿那曲唑(anastrozole) (ARIMIDEX®)。

【0661】抗雄激素之實例包括阿帕魯胺(apalutamide)、阿比特龍、恩雜魯胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)、加利特隆(galeterone)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

【0662】實例孕酮受體拮抗劑包括奧那司酮。

抗血管生成劑

【0663】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與抗血管生成劑組合。可以共投與之抗血管生成劑包括但不限於類視黃素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼(regorafenib)、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、角鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-2、軟骨源抑制劑、太平洋紫杉醇(白蛋白結合型太平洋紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白(鮭精蛋白)、硫酸鹽化幾丁質衍生物(由雪蟹殼製備)、硫酸鹽化多醣肽聚醣複合物(sp-pg)、星形孢菌素、基質代謝調節劑(包括脯胺酸類似物，諸如l-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-去氫脯胺酸、硫脯胺酸)、α,α'-二吡啶基、反丁烯二酸β-胺基丙腈、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶-3之雞抑制劑(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、十四硫酸β-環糊精、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺、β-1-抗膠原酶-血清、α-2-抗纖維蛋白溶酶、比生群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧苯基-4-氯蒽酮酸二鈉或「CCA」、沙立度胺(thalidomide)、血管生成抑制性類固醇、羧胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑(諸如BB-94)及S100A9抑制劑(諸如他喹莫特(tasquinimod))。其他抗血管生成劑包括抗體，例如針對以下此等血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。

抗纖維化劑

【0664】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與抗纖維化劑組合。可以共投與之抗纖維化劑包括但不限於諸如β-胺基丙腈(BAPN)之化合物以及關於離胺醯氧化酶抑制劑及其用於治療與膠原蛋白異常沈積相關聯之疾病及病況之用途的US 4965288及關於抑制LOX以治療各種病理性纖維化狀態之化合物的US 4997854中所揭示之化合物，該等申請案以引用之方式併入本文中。其他例示性抑制劑描述於與諸如2-異丁基-3-氟-烯丙胺、2-異丁基-3-氯-烯丙胺或2-異丁基-3-溴-烯丙胺之化合物相關的US 4943593中；US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相關之US 5252608中；及US 2004-0248871中，該等申請案以引用之方式併入本文中。

【0665】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯氧化酶之活性位點之羰基反應的一級胺，且更尤其在結合羰基之後生成共振穩定化產物的一級胺，諸如以下一級胺：乙二胺(emylenemamine)、肼、苯肼及其衍生物；胺脲及脲衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴基-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺及P-鹵基苄胺；及硒基高半胱胺酸內酯。

【0666】 其他抗纖維化劑為滲透或不滲透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括阻斷源自藉由離胺醯氧化酶進行之離胺醯基及羥離胺醯基殘基之氧化去胺之醛衍生物的間接抑制劑。實例包括硫醇胺(尤其D-青黴胺)及其類似物，諸如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對-2-胺基-3-甲基-3-((2-胺基乙基二硫基)丁酸、硫化鈉-4-((對-1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽及三水合鈉-4-巰基丁烷亞磺酸鹽。

消炎劑

【0667】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與消炎劑組合。實例消炎劑包括但不限於以下中之一或多者之抑制劑：精胺酸酶(ARG1 (NCBI基因ID：383)、ARG2 (NCBI基因ID：384))、碳酸酐酶(CA1 (NCBI基因ID：759)、CA2 (NCBI基因ID：760)、CA3 (NCBI基因ID：761)、CA4 (NCBI基因ID：762)、CA5A (NCBI基因ID：763)、CA5B (NCBI基因ID：11238)、CA6 (NCBI基因ID：765)、CA7 (NCBI基因ID：766)、CA8 (NCBI基因ID：767)、CA9 (NCBI基因ID：768)、CA10 (NCBI基因ID：56934)、CA11 (NCBI基因ID：770)、CA12 (NCBI基因ID：771)、CA13 (NCBI基因ID：377677)、CA14 (NCBI基因ID：23632))、前列腺素-內過氧化物合成酶1 (PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742)、前列腺素-內過氧化物合成酶2 (PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743)、分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合成酶(PTGES、PGES；基因ID：9536)、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶(ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240)、可溶性環氧化物水解酶2 (EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053)及/或促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8 (MAP3K8、TPL2；NCBI基因ID：1326)。在一些實施例中，抑制劑為雙重抑制劑，例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX之雙重抑制劑。

【0668】可以共投與之前列腺素-內過氧化物合成酶1 (PTGS1、COX-1；NCBI基因ID: 5742)之抑制劑之實例包括但不限於莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230及TRK-700。

【0669】可以共投與之前列腺素-內過氧化物合成酶2 (PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743)之抑制劑之實例包括(但不限於)雙氯芬酸

(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依託昔布(etoricoxib)、AP-101、塞內昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、DRGT-46、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、魯米昔布(lumiracoxib)、美洛昔康、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(Anitrazafen)、阿普利昔布(Apricoxib)、西米昔布(Cimicoxib)、德拉昔布(Deracoxib)、氟咪唑(Flumizole)、非羅昔布(Firocoxib)、馬瓦昔布(Mavacoxib)、NS-398、帕米格雷(Pamicogrel)、帕瑞昔布(Parecoxib)、羅貝昔布(Robenacoxib)、羅非昔布(Rofecoxib)、茱萸鹼(Rutecarpine)、替瑪昔布(Tilmacoxib)及紮托洛芬(Zaltoprofen)。可以共投與之雙重COX1/COX2抑制劑之實例包括但不限於HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、酮咯酸緩血酸胺、溴芬酸鈉、ATB-346、HP-5000。可以共投與之雙重COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制劑之實例包括但不限於波馬昔布(polmacoxib)及艾瑞昔布(imrecoxib)。

【0670】可以共投與之分泌型磷脂酶A2前列腺素E合成酶(PTGES、PGES；基因ID: 9536)之抑制劑之實例包括但不限於LY3023703、GRC 27864及以下中所描述之化合物：WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、

WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987及WO2008071173。進一步發現二甲雙胍壓製COX2/PGE2/STAT3軸，且可以經共投與。參見例如Tong等人, *Cancer Lett.* (2017) 389:23-32；及Liu等人, *Oncotarget.* (2016) 7(19):28235-46。

【0671】 可以共投與之碳酸酐酶(例如，CA1 (NCBI基因ID: 759)、CA2 (NCBI基因ID: 760)、CA3 (NCBI基因ID: 761)、CA4 (NCBI基因ID: 762)、CA5A (NCBI基因ID: 763)、CA5B (NCBI基因ID: 11238)、CA6 (NCBI基因ID: 765)、CA7 (NCBI基因ID: 766)、CA8 (NCBI基因ID: 767)、CA9 (NCBI基因ID: 768)、CA10 (NCBI基因ID: 56934)、CA11 (NCBI基因ID: 770)、CA12 (NCBI基因ID: 771)、CA13 (NCBI基因ID: 377677)、CA14 (NCBI基因ID: 23632)中之一或多者)之抑制劑之實例包括但不限於乙醯唑胺、醋甲唑胺、多佐胺(dorzolamide)、唑尼沙胺(zonisamide)、布林佐胺(brinzolamide)及二氯苯磺胺。可以共投與之雙重COX-2/CA1/CA2抑制劑包括CG100649。

【0672】 可以共投與之花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶(ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID: 240)之抑制劑之實例包括但不限於甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)、齊留通(zileuton)。

【0673】 可以共投與之可溶環氧化物水解酶2 (EPHX2、SEH；NCBI基因ID: 2053)之抑制劑之實例包括但不限於WO2015148954中所描述之化合物。可以共投與之COX-2/SEH之雙重抑制劑包括WO2012082647中所描述之化合物。可以共投與之SEH及脂肪酸醯胺水解酶(FAAH；NCBI基因ID: 2166)之雙重抑制劑包括WO2017160861中所描

述之化合物。

【0674】可以共投與之促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、腫瘤發展基因座-2 (TPL2)；NCBI基因ID: 1326)之抑制劑之實例包括但不限於GS-4875、GS-5290、BHM-078及例如以下中所描述之彼等抑制劑：WO2006124944；WO2006124692；WO2014064215；WO2018005435；Teli等人，*J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70；Gangwall等人, *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35；Wu等人, *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8；Kaila等人, *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42；及Hu等人, *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61。

腫瘤氧化劑

【0675】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與促進或增強腫瘤氧化或再充氧或阻止或減少腫瘤低氧之試劑組合。可以共投與之說明性試劑包括例如缺氧可誘導因子-1 α (HIF-1α)抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；VEGF抑制劑，諸如貝伐單抗、IMC-3C5、GNR-011、塔尼比單抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165；及/或氧載蛋白(例如，血基質氧化氮及/或氧結合蛋白(HNOX))，諸如WO 2007/137767、WO 2007/139791、WO 2014/107171及WO 2016/149562中所描述之OMX-302及HNOX蛋白。

免疫治療劑

【0676】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與免疫治療劑組合。可共同投與的實例免疫治療劑包括但不限於阿巴伏單抗(abagovomab)、ABP-980、阿達木單抗(adecatumumab)、阿托珠單抗

(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗、貝伐珠單抗生物類似物、比伐珠單抗(bivatuzumab)、博納吐單抗、本妥昔單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗、CC49、西妥昔單抗、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、昔瓦土單抗(clivatuzumab)、康納木單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達雷妥木單抗、地莫單抗(detumomab)、迪奴圖單抗(dinutuximab)、德珠單抗(drozitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、樂薩妥木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗

(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、瑪帕妥木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫塞妥莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、奈西妥木單抗、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、阿托珠單抗、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那妥珠單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕舒托、帕曲妥單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、里樂木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、司妥昔單抗、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗、土庫珠單抗(tucotuzumab)、尤必昔單抗(ubilituximab)、維托珠單抗、伏司妥珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)及3F8。利妥昔單抗可以用於治療惰性B細胞癌症，其包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL及小淋巴細胞性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學療法劑之組合

尤其有效。

【0677】 例示性治療性抗體可進一步經諸如銦-111、釔-90 (90Y-昔瓦土單抗(90Y-clivatuzumab))或碘-131之放射性同位素粒子標記或與其組合。

【0678】 在一些實施例中，免疫治療劑為抗體-藥物結合物(ADC)。可以共投與之說明性ADC包括但不限於結合藥物之抗體、其片段或靶向上文及本文所列之蛋白質或抗原的抗體模擬物。可以共投與之實例ADC包括但不限於吉妥珠單抗、本妥昔單抗、曲妥珠單抗、伊諾妥珠單抗、格雷巴單抗、阿內圖單抗(anetumab)、米爾唯土西單抗(mirvetuximab)、迪妥昔珠單抗、洛伐妥珠單抗單抗、伐達妥昔單抗(vadastuximab)、拉貝珠單抗、薩西土珠單抗(sacituzumab)、立伐土珠單抗、因杜薩土單抗(indusatumab)、伯拉珠單抗(polatzumab)、匹納土珠單抗(pinatuzumab)考圖昔單抗(coltuximab)、因達西單抗、米拉珠單抗、洛伐妥珠單抗(rovalpituzumab)、ABBV-399、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN529、IMGN853、LOP628、PCA062、MDX-1203(BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A及SYD985。可以共投與之ADC描述於例如Lambert等人，*Adv Ther* (2017) 34:1015-1035及de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14-23中。

【0679】 可以與結合藥物之抗體、其片段或抗體模擬物結合之說明

性治療劑(例如，抗癌劑或抗贅生劑)包括(但不限於)單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E，MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、卡奇黴素、安絲菌素、美登素或其類似物(例如，美坦辛/恩新(DM1)、雷星/索星(DM4))、蒽環黴素(例如，多柔比星、道諾黴素、表柔比星、艾達黴素)、吡咯并苯并二氮呼(PBD) DNA交聯劑SC-DR002 (D6.5)、倍癌黴素、微管抑制劑(MTI) (例如，紫杉烷、長春花生物鹼、埃博黴素)、吡咯并苯并二氮呼(PBD)或其二聚體、倍癌黴素(A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065)及本文所描述之其他抗癌劑或抗贅生劑。

癌症基因療法及細胞療法

【0680】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與癌症基因療法及細胞療法組合。癌症基因療法及細胞療法包括：將正常基因插入癌細胞中，從而取代突變或改變之基因；基因修飾，從而使突變基因沉默；直接殺滅癌細胞之基因途徑，包括輸注經設計以代替患者自身之大部分免疫系統的免疫細胞，從而增強對癌細胞之免疫反應，或活化患者自身之免疫系統(T細胞或自然殺手細胞)以殺滅癌細胞，或尋找並殺滅癌細胞；改變細胞活性之基因途徑，從而進一步改變針對癌症之內源性免疫反應。

細胞療法

【0681】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與一或多種細胞療法組合。說明性細胞療法包括但不限於共投與免疫細胞群中之一或多者。在一些實施例中，免疫細胞為自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、γ δ T細胞、B細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)、顆粒球、先天性淋巴樣細胞、巨核細胞、單核球、巨噬細胞、血小板、胸腺細胞、骨髓細胞及/或樹突狀細

胞(DC)。在一些實施例中，細胞療法需要T細胞療法，例如共投與α/β TCR T細胞、γ/δ TCR T細胞、調節T (Treg)細胞及/或TRuC™ T細胞之群。在一些實施例中，細胞療法需要NK細胞療法，例如共投與NK-92細胞。適當時，細胞療法可能需要向個體共投與自體、同基因型或同種異體細胞。

【0682】在一些實施例中，細胞療法需要共投與經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)之免疫細胞。在特定實施例中，免疫細胞群經工程改造以表現CAR，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。在其他實施例中，免疫細胞群經工程改造以表現T細胞受體(TCR)，該等TCR經工程改造以靶向呈現於腫瘤細胞表面上之腫瘤源性肽。在一個實施例中，經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)之免疫細胞為T細胞。在另一實施例中，經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)或T細胞受體(TCR)之免疫細胞為NK細胞。

【0683】在一些實施例中，關於CAR之結構，CAR包含抗原結合域、跨膜域及胞內信號傳導域。在一些實施例中，胞內域包含初級信號傳導域、共刺激域或初級信號傳導域及共刺激域兩者。在一些實施例中，初級信號傳導域包含選自由以下組成之群之一或多種蛋白質之功能信號傳導域：CD3 ζ、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、共同FcR γ (FCERIG)、FcR β (Fc ε Rlb)、CD79a、CD79b、Fcγ RIIa、DAP10及DAP12 4-1BB/CD137、活化NK細胞受體、免疫球蛋白、B7-H3、BAFFR、BLAME (SLAMF8)、BTLA、CD100 (SEMA4D)、CD103、CD160 (BY55)、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD247、CD27、CD276 (B7-H3)、CD28、CD29、CD3 δ、CD3 ε、CD3 γ、CD30、CD4、CD40、

CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD7、CD84、CD8α、CD8β、CD96(泰克太(Tactile))、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CDS、CEACAM1、CRT AM、細胞介素受體、DAP-10、DNAM1 (CD226)、Fcγ受體、GADS、GITR、HVEM (LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、Ig α (CD79a)、IL-2R β、IL-2R γ、IL-7R α、可誘導T細胞共刺激劑(ICOS)、整合素、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、與CD83結合之配位體、LIGHT、LIGHT、LTBR、Ly9 (CD229)、Ly108)、淋巴細胞功能相關聯抗原-1 (LFA-1；CD1-1a/CD18)、1類MHC分子、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80 (KLRF1)、OX-40、PAG/Cbp、計劃性死亡-1 (PD-1)、PSGL1、SELPLG (CD162)、信號傳導淋巴細胞性活化分子(SLAM蛋白)、SLAM (SLAMF1；CD150；IPO-3)、SLAMF4 (CD244；2B4)、SLAMF6 (NTB-A)、SLAMF7、SLP-76、TNF受體蛋白、TNFR2、TNFSF14、鐸配位體受體、TRANCE/RANKL、VLA1或VLA-6或其片段、截短部分或組合。

【0684】在一些實施例中，共刺激域包含選自由以下組成之群之一或多種蛋白質之功能域：CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、淋巴細胞功能相關聯抗原-1 (LFA-1)、MYD88、B7-H3、與CD83特異性結合之配位體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、

CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A (NCBI基因ID：909)、CD1B (NCBI基因ID：910)、CD1C (NCBI基因ID：911)、CD1D (NCBI基因ID：912)、CD1E (NCBI基因ID：913)、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (CD18、LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46及NKG2D。

【0685】在一些實施例中，跨膜域包含來源於選自由以下組成之群之蛋白質之跨膜域：T細胞受體之α、β或ζ鏈、CD28、CD3 ε、CD3 δ、CD3 γ、CD45、CD4、CD5、CD7、CD8 α、CD8 β、CD9、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CD16、CD18、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS (CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD19、CD19a、IL2R β、IL2R γ、IL7R α、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、ITGB2、ITGB7、CD29、ITGB2 (LFA-1、CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96

(TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D及NKG2C活化NK細胞受體、免疫球蛋白、BTLA、CD247、CD276 (B7-H3)、CD30、CD84、CDS、細胞介素受體、Fc γ受體、GADS、ICAM-1、Ig α (CD79a)、整合素、LAT、與CD83結合之配位體、LIGHT、1類MHC分子、PAG/Cbp、TNFSF14、鐸配位體受體、TRANCE/RANKL或其片段、截短部分或組合。

【0686】在一些實施例中，CAR包含鉸鏈域。鉸鏈域可來源於選自由以下組成之群之蛋白質：CD2、CD3 δ、CD3 ε、CD3 γ、CD4、CD7、CD8.α.、CD8.β.、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B細胞抗原受體複合物相關聯α鏈)、CD79B (B細胞抗原受體複合物相關聯β鏈)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (泰克太)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、

CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ζ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、可誘導T細胞共刺激劑(ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2R β、IL-2R γ、IL-7R α、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83配位體、Fc γ受體、1類MHC分子、2類MHC分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白、細胞介素受體、整合素、活化NK細胞受體或鐸配位體受體、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM或其片段或組合。

【0687】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含免疫療法、免疫刺激性療法、細胞介素療法、趨化因子療法、細胞療法、基因療法及其組合。在一些實施例中，免疫療法包含共投與一或多種抗體或其抗原結合抗體片段，或其抗體-藥物結合物、CD3靶向多特異性分子、CD16靶向多特異性分子或非免疫球蛋白抗原結合域或針對一或多種目標或腫瘤相關聯抗原(TAA)之抗體模擬蛋白。

【0688】 在一些實施例中，TCR或CAR抗原結合域或本文所描述之免疫治療劑(例如單特異性或多特異性抗體或其抗原結合片段或抗體模擬物)結合腫瘤相關聯抗原(TAA)。在一些實施例中，腫瘤相關聯抗原係選自由以下組成之群：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1(亦被

稱作CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319及19A24)；C型凝集素樣分子-1 (CLL-1或CLECLI)；CD33；表皮生長因子受體變異體III (EGFRvlll)；神經節苷脂G2 (GD2)；神經節苷脂GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；神經節苷脂GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer)；GM-CSF受體；TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17、BCMA)；B淋巴細胞黏著分子；Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1(RORI)；腫瘤相關聯醣蛋白72(TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏著分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素-13受體次單元α-2(IL-13Ra2或CD213A2)；間皮素；介白素11受體α(IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21(睾蛋白或PRSS21)；血管內皮生長因子受體2(VEGFR2)；HLAI類抗原A-2 α；HLA抗原；路易斯(Y)抗原；CD24；血小板衍生生長因子受體β(PDGFR-β)；階段特異性胚抗原-4(SSEA-4)；CD20；δ樣3 (DLL3)；葉酸受體α；葉酸受體β、GDNF α 4受體、受體酪胺酸-蛋白激酶、ERBB2(Her2/neu)、細胞表面相關聯之黏蛋白1 (MUC1)；APRIL受體；ADP核糖基環化酶-1；Ephb4酪胺酸激酶受體、DCAMKL1絲胺酸蘇氨酸激酶、天冬氨酸鹽β-羥化酶、表皮成生長因子受體(EGFR)；類神經細胞黏著分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸磷酸酵素(PAP)；經突變之延長因子2(ELF2M)；艾普瑞林B2；纖維母細胞活化蛋白α(FAP)；胰島素樣生長因子1受體(IGF-I受體)、碳酸酐酶IX(CAIX)；蛋白酶體(前體、巨蛋白因子)次單元、β型、9 (LMP2)；醣蛋白100(gp100)；由斷點叢集區域(BCR)及阿貝爾森鼠白血病病毒致癌基因

同源物1 (Abl)組成之致癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；艾普瑞林A型受體2(EphA2)；艾普瑞林A型受體3(EphA3)、海藻糖基GM1；唾液酸基路易斯黏著分子(sLe)；穀氨醯胺轉胺酶5 (TGS5)；高分子量黑素瘤相關聯抗原(HMWMAA)；鄰乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮標記1 (TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記7-相關聯(TEM7R)；前列腺六跨膜上皮抗原I (STEAP1)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體C類第5組，member D (GPRCSD)；IL-15受體(IL-15)；X染色體開放閱讀框架61 (CXORF61)；CD97；CD179a；退行性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH糖基神經醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β 3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (PANX3)；G蛋白偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合物、基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (ORS IE2)；TCRγ候補閱讀框架蛋白(TARP)；威爾姆斯腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1(NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2(LAGE-la)；黑素瘤相關聯抗原1 (MAGE-A1)；黑素瘤相關聯抗原3(MAGE-A3)；黑素瘤相關聯抗原4 (MAGE-A4)；T細胞受體β 2環C；位於染色體12p 上之ETS位移-變異體基因6 (ETV6-AML)；精子蛋白17(SPA17)；X抗原家族，成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑素瘤癌症睪丸抗原-1 (MADCT -1)；黑素瘤癌症睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關聯抗原1；腫瘤蛋白p53(p53)；p53突變體；前列腺蛋白；存活素；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1(PCTA -1或半乳糖凝集素8)；藉由T細胞1辨識之黑素瘤抗原(MelanA或MARTI)；Rat肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)；肉瘤

位移斷點；細胞凋亡之黑素瘤抑制劑(ML-IAP)；ERG(跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因)；N-乙醯基葡糖胺基-轉移酶V(NA17)；成對box蛋白Pax -3 (PAX3)；雄激素受體；細胞週期調節蛋白-A1；細胞週期調節蛋白B1；v-myc禽類髓細胞瘤病病毒致癌基因神經母細胞瘤衍生同源物(MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關聯蛋白2 (TRP -2)；細胞色素P450 1B1 (CYP IBI)；CCCTC-結合因子(鋅指蛋白)-樣 (BORIS或經壓印部位之調節因子之兄弟)，由T細胞3辨識之鱗狀細胞癌抗原(SART3)；成對box蛋白Pax -5 (PAX5)；前頂體素結合蛋白sp32 (OY-TES I)；淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶固定蛋白4 (AKAP -4)；肽聚糖識別蛋白，滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；高級糖化最終產物之受體(RAGE-I)；腎廣泛素1 (RU1)；腎廣泛素2 (RU2)；豆莢蛋白；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酵素；經突變之熱衝擊蛋白質70 -2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白細胞相關聯免疫球蛋白樣受體1 (LAIRI)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白細胞免疫球蛋白樣受體子族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 BST2)；含黏蛋白樣激素受體樣2之EGF樣模組(EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇蛋白聚醣-2 (GPC2)；磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1(IGLL1)。在一些實施例中，目標為呈現於MHC中之腫瘤相關聯抗原之抗原決定基。

【0689】在一些實施例中，腫瘤抗原選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17、BCMA)、CA-

125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖維接合素、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、HER1-HER2組合、HER2-HER3組合、HERV-K、HIV-1包膜醣蛋白gp120、HIV-1包膜醣蛋白gp41、HLA-DR、I類HLA抗原α G、HM1.24、K-Ras GTP酶、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-細胞黏著分子、路易斯Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配位體、NKG2D配位體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶合受體、α胎蛋白(AFP)、血管生成因子、外生同源結合分子(ExoCBM)、致癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、週期蛋白(D 1)、蝶素B2、上皮腫瘤抗原、雌性素受體、胎兒乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白、gp100、B型肝炎表面抗原、艾-巴核抗原1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1)、潛伏性膜蛋白1、分泌型蛋白BARF1、P2X7嘌呤受體、多配體蛋白聚糖-1、κ鏈、κ輕鏈、kdr、λ鏈、活素(livin)、黑素瘤相關聯抗原、間皮素、小鼠雙微體2同源物(MDM2)、黏蛋白16 (MUC16)、突變型p53、突變型ras、壞死抗原、致癌胎兒抗原、ROR2、孕酮受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、肌腱蛋

白、P2-微球蛋白、Fc受體樣5 (FcRL5)。

【0690】細胞療法之實例包括但不限於：AMG-119、艾普塞爾-L (Algenpantucel-L)、ALOFISEL®、西普塞爾-T (Sipuleucel-T)、(BPX-501)、瑞沃塞爾(rivogenlecleucel) (US9089520、WO2016100236)、AU-105、ACTR-087、經活化同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、艾米塞爾-T (Imilecleucel-T)、巴塔塞爾-T (baltaleucel-T)、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、普洛海瑪(ProHema)、經FT-1050治療之骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、SNK-01、NEXI-001、科瑞斯汀(CryoStim)、埃洛斯汀(AlloStim)、經慢病毒轉導之huCART-meso細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-005、LAAP T細胞療法、PD-1基因剔除T細胞療法(食道癌/NSCLC)、抗MUC1 CAR T細胞療法(食道癌/NSCLC)、抗MUC1 CAR T細胞療法+ PD-1基因剔除T細胞療法(食道癌/NSCLC)、抗KRAS G12D mTCR PBL、抗CD123 CAR T細胞療法、抗經突變新抗原TCR T細胞療法、腫瘤溶解物/MUC1/存活素派替威特(PepTivator)負載樹突狀細胞疫苗、自體樹突狀細胞疫苗(轉移性惡性黑素瘤，皮內/靜脈內)、抗LeY-scFv-CD28-ζ CAR T細胞、PRGN-3005、iC9-GD2-CAR-IL-15 T細胞、HSC-100、ATL-DC-101、MIDRIX4-LUNG、MIDRIXNEO、FCR-

001、PLX幹細胞療法、MDR-101、GeniusVac-Mel4、利沙塞爾(ilixadencel)、同種異體間葉幹細胞療法、羅密塞爾L (romyelocel L)、CYNK-001、普洛特蘭斯(ProTrans)、ECT-100、MSCTRAIL、迪蘭塞爾(dilanubicel)、FT-516、ASTVAC-2、E-CEL UVEC、CK-0801、同種異體α/β CD3+ T細胞及CD19+ B細胞耗乏之幹細胞(血液科疾病，TBX-1400、HLCN-061、臍帶源性Hu-PHEC細胞(血液科惡性疾病/再生不良性貧血)、AP-011、阿普塞斯-201 (apceth-201)、阿普塞斯-301 (apceth-301)、SENTI-101、幹細胞療法(胰臟癌)、ICOVIR15-cBiTE、CD33HSC/CD33 CAR-T、PLX-免疫、SUBCUVAX、基於CRISPR同種異體γ-δ T細胞之基因療法(癌症)、基於離體CRISPR同種異體健康供體NK細胞之基因療法(癌症)、基於離體同種異體經誘導多能幹細胞源性NK細胞之基因療法(實體腫瘤)及抗CD20 CAR T細胞療法(非霍奇金氏淋巴瘤)。

用於靶向腫瘤之額外試劑包括(但不限於)：

【0691】α-胎蛋白，諸如ET-1402及AFP-TCR；

【0692】炭疽毒素受體1，諸如抗TEM8 CAR T細胞療法；

【0693】TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17、BCMA)，諸如bb-2121 (ide-cel)、bb-21217、JCARH125、UCART-BCMA、ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、ET-140、P-BCMA-101、AUTO-2 (APRIL-CAR)、JNJ-68284528；

【0694】抗CLL-1抗體，諸如KITE-796。參見，例如PCT/US2017/025573；

【0695】 抗PD-L1-CAR tank細胞療法，諸如KD-045；

【0696】 抗PD-L1 t-haNK，諸如PD-L1 t-haNK；

【0697】 抗CD45抗體，諸如131I-BC8 (lomab-B)；

【0698】 抗HER3抗體，諸如LJM716、GSK2849330；

【0699】 抗CD52抗體，諸如阿侖單抗；

【0700】 APRIL受體調節劑，諸如抗BCMA CAR T細胞療法、Descartes-011；

【0701】 ADP核糖基環化酶1/APRIL受體調節劑，諸如雙抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法；CART-dBCMA；

【0702】 B7同源物6，諸如CAR-NKp30及CAR-B7H6；

【0703】 B淋巴細胞抗原CD19，諸如TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、iso-cel、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel) (KTE-C19、Yescarta®)、KTE-X19、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、T替沙津魯(tisagenlecleucel)-T (CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、表現CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt之T細胞、CD19/4-1BBL保護之CAR T細胞療法(CD19/4-1BBL armored CAR T cell therapy)、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28ζT細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110 抗CD19 CAR T細胞療法(B細胞急性淋巴母細胞白血病，Universiti Kebangsaan Malaysia)；抗CD19 CAR T細胞療法(急性淋巴母細胞白血病/非霍奇金氏淋巴瘤，University Hospital Heidelberg)、抗CD19 CAR T細胞療法(沉默IL-6表現，癌症，

Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology)、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、GC-197 (CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T細胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132 (CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、雙抗CD19/抗CD20CAR T細胞(慢性淋巴細胞性白血病/B細胞淋巴瘤)、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012 (CD19/APRIL)、GC-022 (CD19/CD22)、表現CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt之Tn/mem；UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540；

【0704】同種異體抗CD19 CART細胞，諸如GC-007G；

【0705】表現CD20 CAR之同種異體T細胞，諸如LB-1905；

【0706】APRIL受體調節劑；SLAM家族成員7調節劑、BCMA-CS1 cCAR；

【0707】自體樹突狀細胞腫瘤抗原(ADCTA)，諸如ADCTA-SSI-G；

【0708】B淋巴細胞抗原CD20，諸如ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A；

【0709】B淋巴細胞抗原CD19/B淋巴細胞抗原22，諸如TC-310；

【0710】B淋巴細胞抗原22細胞黏著，諸如UCART-22、JCAR-018 WO2016090190；

【0711】NY-ESO-1調節劑，諸如GSK-3377794、TBI-1301、GSK3537142；

【0712】碳酸酐酶，諸如DC-Ad-GMCAIX；

【0713】凋亡蛋白酶9自殺基因，諸如CaspaCIDe DLI、BPX-

501；

【0714】 CCR5，諸如SB-728；

【0715】 CCR5基因抑制劑/TAT基因/TRIM5基因刺激劑，諸如慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5α/TAR經預轉導之自體CD34-陽性造血祖細胞；

【0716】 CDw123，諸如MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123；

【0717】 CD4，諸如ICG-122；

【0718】 CD5調節劑，諸如CD5.28z CART細胞；

【0719】 抗CD22，諸如抗CD22 CART；

【0720】 抗CD30，諸如TT-11；

【0721】 CD33，諸如CIK-CAR.CD33、CD33CART；

【0722】 雙抗CD33/抗CLL1，諸如LB-1910；

【0723】 CD38，諸如T-007、UCART-38；

【0724】 CD40配位體，諸如BPX-201、MEDI5083；

【0725】 CD56，諸如同種異體CD56陽性CD3陰性自然殺手細胞(骨髓惡性病)；

【0726】 CD19/CD7調節劑，諸如GC-197；

【0727】 T細胞抗原CD7調節劑，諸如抗CD7 CAR T細胞療法(CD7陽性血液惡性病)；

【0728】 CD123調節劑，諸如UniCAR02-T-CD123；

【0729】 抗CD276，諸如抗CD276 CART；

【0730】 CEACAM蛋白5調節劑，諸如MG7-CART；

【0731】 密連蛋白6，諸如CSG-002；

【0732】 密連蛋白18.2，諸如LB-1904；

【0733】 氯毒素，諸如CLTX-CART；

【0734】 EBV靶向，諸如CMD-003；

【0735】 MUC16EGFR，諸如自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞；

【0736】 核酸內切酶，諸如PGN-514、PGN-201；

【0737】 埃-巴二氏病毒(epstein-Barr virus)特異性T淋巴細胞，諸如TT-10；

【0738】 埃-巴二氏核抗原1 (epstein-Barr nuclear antigen 1)/潛伏性膜蛋白1/分泌蛋白BARF1調節劑，諸如TT-10X；

【0739】 Erbb2，諸如CST-102、CIDeCAR；

【0740】 神經節苷脂(GD2)，諸如4SCAR-GD2；

【0741】 γδ T細胞，諸如ICS-200；

【0742】 葉酸水解酶1 (FOLH1、麩胺酸羧肽酶II、PSMA；NCBI基因ID：2346)，諸如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGFβRDN、P-PSMA-101；

【0743】 磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)，諸如TT-16、GLYCAR；

【0744】 血紅蛋白，諸如PGN-236；

【0745】 肝細胞生長因子受體，諸如抗cMet RNA CAR T；

【0746】 HLA I類抗原A-2 α調節劑，諸如FH-MCVA2TCR；

【0747】 HLA I類抗原A-2 α/黑素瘤相關聯抗原4調節劑，諸如ADP-A2M4CD8；

【0748】 HLA抗原調節劑，諸如FIT-001、NeoTCR-P1；

【0749】 人類乳頭狀瘤病毒E7蛋白質，諸如KITE-439。參見，例如PCT/US2015/033129；

【0750】 ICAM-1調節劑，諸如AIC-100；

【0751】 免疫球蛋白γ Fc受體III，諸如ACTR087；

【0752】 IL-12，諸如DC-RTS-IL-12；

【0753】 IL-12促效劑/黏蛋白16，諸如JCAR-020；

【0754】 IL-13 α 2，諸如MB-101；

【0755】 IL-15受體促效劑，諸如PRGN-3006、ALT-803；介白素-15/Fc融合蛋白(例如XmAb24306)；重組介白素-15 (例如AM0015、NIZ-985)；聚乙二醇化IL-15(例如NKTR-255)；

【0756】 IL-2，諸如CST-101；

【0757】 干擾素α配位體，諸如自體腫瘤細胞疫苗 + 全身性CpG-B + IFN-α (癌症)；

【0758】 K-RasGTP酶，諸如抗KRAS G12V mTCR細胞療法；

【0759】 神經細胞黏著分子L1 L1CAM(CD171)，諸如JCAR-023；

【0760】 潛伏性膜蛋白1/潛伏性膜蛋白2，諸如Ad5f35-LMPd1-2轉導之自體樹突狀細胞；

【0761】 MART-1黑素瘤抗原調節劑，諸如諸如經MART-1 F5 TCR工程改造之PBMC；

【0762】 黑素瘤相關聯抗原10，諸如MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR；

【0763】 黑素瘤相關聯抗原3/黑素瘤相關聯抗原6 (MAGE

A3/A6)，諸如KITE-718 (參見例如PCT/US2013/059608)；

【0764】 間皮素，諸如CSG-MESO、TC-210；

【0765】 黏蛋白1調節劑，諸如ICTCAR-052、Tn MUC-1 CAR-T、ICTCAR-053；

【0766】 抗MICA/MICB，諸如CYAD-02；

【0767】 NKG2D，諸如NKR-2；

【0768】 Ntrkr1酪胺酸激酶受體，諸如JCAR-024；

【0769】 PRAMET細胞受體，諸如BPX-701；

【0770】 前列腺幹細胞抗原調節劑，諸如MB-105；

【0771】 迂迴同源物1調節劑，諸如ATCG-427；

【0772】 肽聚糖識別蛋白質調節劑，諸如Tag-7基因修飾之自體腫瘤細胞疫苗；

【0773】 PSMA，諸如PSMA-CAR T細胞療法(豆狀病毒載體，去勢耐藥性前列腺癌)；

【0774】 SLAM家族成員7調節劑，諸如IC9-Luc90-CD828Z；

【0775】 TGF β受體調節劑，諸如DNR.NPC T細胞；

【0776】 T淋巴細胞，諸如TT-12；

【0777】 T淋巴細胞刺激劑，諸如ATL-001；

【0778】 TSH受體調節劑，諸如ICTCAR-051；

【0779】 腫瘤浸潤性淋巴細胞，諸如LN-144、LN-145；及/或

【0780】 威爾姆斯腫瘤蛋白，諸如JTCR-016、WT1-CTL。

fms相關受體酪胺酸激酶3(FLT3)之促效劑

【0781】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下之促效劑

組合：fms相關受體酪胺酸激酶3 (FLT3)；FLK2；STK1；CD135；FLK-2；NCBI基因ID: 2322)。FLT3促效劑之實例包括CDX-301及GS-3583。

MCL1細胞凋亡調節因子、BCL2家族成員(MCL1)抑制劑

【0782】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與BCL2家族成員(MCL1、TM；EAT；MCL1L；MCL1S；Mcl-1；BCL2L3；MCL1-ES；bcl2-L-3；MCL1/EAT；NCBI基因ID：4170)之MCL1細胞凋亡調節因子之抑制劑組合。MCL1抑制劑之實例包括AMG-176、AMG-397、S-64315及AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037及WO2018183418、WO2016033486、WO2019222112及WO2017147410中所描述之彼等MCL1抑制劑。

含細胞介素誘導SH2蛋白質(CISH)抑制劑

【0783】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與含細胞介素誘導SH2蛋白質(CISH；CIS；G18；SOCS；CIS-1；BACTS2；NCBI基因ID: 1154)之抑制劑組合。CISH抑制劑之實例包括WO2017100861、WO2018075664及WO2019213610中所描述之彼等CISH抑制劑。

基因編輯劑

【0784】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與基因編輯劑組合。可以共投與之說明性基因編輯系統包括但不限於CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統(例如，ARCUS)及歸巢巨核酸酶系統。

具有未規定目標之其他藥物

【0785】在一些實施例中，如本文所描述之化合物與以下組合：人類免疫球蛋白(10%液體調配物)、克威特魯(Cuvitru) (人類免疫球蛋白

(20%溶液)、左亞葉酸二鈉、IMSA-101、BMS-986288、IMUNO BGC Moreau RJ、R-OKY-034F、GP-2250、AR-23、左亞葉酸鈣、卟吩姆鈉、RG6160、ABBV-155、CC-99282、具有卡莫司汀之聚苯丙生20、酚瑞淨(Veregen)、釓塞酸二鈉、釓布醇、釓特酸葡甲胺、釓特醇、99mTc-甲氧基異丁基異睛、泊利度胺(pomalidomide)、帕西班尼(pacibanil)及戊柔比星(valrubicin)。

2. 人類免疫缺乏病毒(HIV)

【0786】 在一些實施例中，額外治療劑可為抗HIV劑。在一些情況下，額外治療劑額外治療劑可為HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV衣殼抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物結合物、基因修飾劑、基因編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及工程改造之T細胞受體、TCR-T、自體T細胞療法、工程改造之B細胞)、潛伏期逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶A調節劑、蛋白質二硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3(MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制

劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3結合非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白質抑制劑、HIV POL蛋白質抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激發複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗及其組合。

【0787】 在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白及其組合。

3. B型肝炎病毒

【0788】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、鐸樣受體(TLR)調節劑、干擾素α受體配位體、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎核心抗原(HBcAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (ipi4)抑制劑、親環素抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼醇X受體促效劑、STING促效劑、抗HBV抗體、CCR2趨化因子拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白

調節劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-二氧酶(IDO)路徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素α-1促效劑、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑、基因療法及細胞療法、基因編輯劑、CAR-T細胞療法、TCR-T細胞療法及其他HBV藥物。

【0789】在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下之一或多種使用或組合：化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARPins®、抗pMHC TCR樣抗體、DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物結合物(ADC)、基因修改劑或基因編輯劑(諸如CRISPR Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、歸巢巨核酸酶(例如ARCUS)、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)及TCR-T (工程改造之T細胞受體)劑或其任何組合。

【0790】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與以下之一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合：例如3-二氧酶(IDO)抑制劑、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴細胞衰減因子抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化因子拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白異位調節劑、共價閉合環狀DNA(cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4(ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、

HBV RNA酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或裝配抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、細胞凋亡蛋白家族蛋白抑制劑(IAP)抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫調節劑、吲哚胺-2抑制劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、介白素-2配位體、ipi4抑制劑、離胺酸去甲基酶抑制劑、組蛋白去甲基酶抑制劑、KDM1抑制劑、KDM5抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體子族G成員1抑制劑、淋巴細胞活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Axl調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛膽酸Na+共轉運多肽(NTCP)抑制劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、OX-40受體促效劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸可誘導基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面醣蛋白CD28抑制劑、T細胞表面醣蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素α1配位體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-9促效劑、TLR9促效劑或基因刺激劑、鐸樣受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷

酸還原酶抑制劑及其組合。

B. 例示性組合療法

1. 癌症

淋巴瘤或白血病組合療法

【0791】 一些化學療法劑適用於治療淋巴瘤或白血病。此等試劑包括阿地介白素(aldesleukin)、阿昔迪布(alvocidib)、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10 (antineoplaston A10)、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛(beta alethine)、BMS-345541硼替佐米(BMS-345541bortezomib) (VELCADE®，PS-341)、苔蘚蟲素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯-1H (campath-1H)、卡鉑、卡非佐米(carfilzomib) (Kyprolis®)、雙氯乙基亞硝脲、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及普賴松)、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱(clofarabine)、薑黃素、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼介白素(denileukin diftitox)、地塞米松(dexamethasone)、多烯紫杉醇、海兔毒素10、多柔比星、鹽酸多柔比星、DT-PACE (地塞米松、沙立度胺、順鉑、多柔比星、環磷醯胺及依託泊苷)、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(everolimus) (RAD001)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺及米托蒽醌)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺及利妥昔單抗(rituximab))、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭、夫拉平度(flavopiridol)、氟達拉濱、FR (氟達拉濱及利妥昔單抗)、格爾德黴素(geldanamycin) (17 AAG)、hyperCVAD (超分離環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、甲胺喋呤及阿糖胞

苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、干擾素α-2b、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(lenalidomide) (REVLIMID®，CC-5013)、泊利度胺(pomalidomide) (POMALYST®/IMNOVID®)淋巴激素活化殺手細胞、MCP (米托蒽醌、苯丁酸氮芥及普賴蘇穠)、美法侖、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、黴酚酸酯、奈拉濱(nelarabine)、奧巴克拉(obatoclax) (GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG、Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕博昔布(palbociclib) (PD0332991)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化脂質體鹽酸多柔比星、派瑞弗辛(perifosin)、普賴蘇穠、普賴松、重組flt3配位體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素-11、重組介白素-12、利妥昔單抗、R-CHOP (利妥昔單抗及CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗及CVP)、R-FCM (利妥昔單抗及FCM)、R-ICE (利妥昔單抗及ICE)及R MCP (利妥昔單抗及MCP)、R-羅斯維汀(R-roscovitine) (塞利希布(seliciclib)，CYC202)、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西羅莫司(sirolimus)、苯乙烯碸、他克莫司(tacrolimus)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、替西羅莫司(temsirolimus) (CCl-779)、沙立度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、硫酸長春新鹼、酒石酸氫長春瑞濱、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸或辛二醯、醯苯胺及異羥肟酸)、維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf ®)、維納妥拉(venetoclax) (ABT-199)。

【0792】一種經改良之方法係放射免疫療法，其中單株抗體與放射

性同位素粒子，諸如銦-111、釔-90及碘-131組合。組合療法之實例包括但不限於，碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釔-90布突默單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN®)及BEXXAR®與CHOP。

【0793】 上文所提及之療法可以補充有幹細胞移植或治療或與其組合。治療程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、經活體外治療之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博萊黴素、習知手術、放射線療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

非霍奇金氏淋巴瘤組合療法

【0794】 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，特別言之具有B細胞起源之NHL之治療包括使用單株抗體、標準化學療法方法(例如CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及普賴松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺及米托蒽醌)、MCP (米托蒽醌、苯丁酸氮芥、普賴蘇穠)，所有方法均視情況包括利妥昔單抗(R)及其類似物)、放射免疫療法及其組合，特別言之抗體療法與化學療法之集合。

【0795】 用於治療NHL/B細胞癌症之未經結合單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人類化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配位體(抗TRAIL)、貝伐單抗、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗、SGN-40及抗CD74。

【0796】 用於NHL/B細胞癌症之治療的實驗抗體試劑之實例包括：奧伐木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉

珠單抗及貝伐單抗。

【0797】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法之標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及普賴松)、R-FCM、R-CVP及R MCP。

【0798】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釔-90布突默單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

套細胞淋巴瘤組合療法

【0799】 套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD及FCM。此等方案亦可以補充有單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R及R-FCM。上文所提及之療法中之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0800】 治療MCL之替代性方法為免疫療法。一種免疫療法使用如利妥昔單抗之單株抗體。另一種方法使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於各個患者之腫瘤之基因組成。

【0801】 用於治療MCL之經改良方法為放射免疫療法，其中單株抗體與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)及釔-90布突默單抗泰澤坦(ZEVALIN®)。在另一個實例中，BEXXAR®用於與CHOP依序治療。

【0802】 用於治療MCL之其他方法包括與高劑量化學療法偶合之自體幹細胞移植、投與諸如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)之蛋白酶體抑制劑或投與諸如沙力度胺之抗血管生成劑，尤其與利妥昔單抗組合。

【0803】 另一種治療方法為投與導致Bcl-2蛋白降解且增加癌細胞對

化學療法之敏感性的藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑組合。

【0804】其他治療方法包括投與mTOR抑制劑，其可引起細胞生長之抑制及甚至細胞死亡。非限制性實例為西羅莫司、坦羅莫司(TORISEL®，CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309 (必米力絲(bimiralisib))、沃塔力絲(voxtalisib)、GSK-2126458以及坦羅莫司組合RITUXAN®、VELCADE®或其他化學治療劑。

【0805】已揭示用於MCL之其他最新療法。該等實例包括夫拉平度、帕博昔布(PD0332991)、R-羅斯維汀(塞利希布，CYC202)、苯乙烯基碸、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、替西羅莫司(TORISEL®，CCl-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙立度胺、來那度胺(REVLIMID®，CC-5013)及格爾德黴素(17 AAG)。

瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)組合療法

【0806】用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之治療劑包括阿地介白素、阿侖單抗、阿昔迪布、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤源性HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、硫酸布他卡因、坎帕斯-1H、卡鉑、雙氯乙基亞硝脲、乙酸卡泊芬淨、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼介白素、地塞米松、多烯紫杉醇、海兔毒素10、鹽酸多柔比星、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依泊汀、依帕珠單抗(hLL2-抗CD22人類化抗體)、依託泊苷、依維莫司、非瑞替尼、非格司亭、氟達拉

濱、依魯替尼、異環磷醯胺、銦-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴激素活化殺手細胞、美法侖、美司鈉、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、單株抗體CD19（諸如替沙津魯-T、CART-19、CTL-019)、單株抗體CD20、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧利默森、乙酸奧曲肽、ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化非格司亭、聚乙二醇化脂質體鹽酸多柔比星、噴司他汀、哌立福新(perifosine)、普賴松、重組flt3配位體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素-11、重組介白素-12、利妥昔單抗、沙格司亭、檸檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙立度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、尤洛庫單抗(ulocuplumab)、維托珠單抗(veltuzumab)、硫酸長春新鹼、酒石酸氫長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)、WT1 126-134肽疫苗、WT-1類似物肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人類化依帕珠單抗及其任何組合。

【0807】 用於治療WM之治療程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、經活體外治療之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博萊黴素、習知手術、放射線療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

彌漫性大型B細胞淋巴瘤組合療法

【0808】 用於治療彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松、抗CD20單株抗體、依託泊

苷、博萊黴素、所列用於WM之許多試劑，及其任何組合，諸如ICE及R ICE。

慢性淋巴細胞性白血病組合療法

【0809】 用於治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)之治療劑之實例包括氯芥苯丁酸、環磷醯胺、氟達拉濱、噴司他汀、克拉屈濱、多柔比星、長春新鹼、普賴松、普賴蘇穩、阿侖單抗、所列出的用於WM的諸多試劑，及包括以下常用組合方案之組合化學療法及化學免疫療法：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR及FR。

骨髓纖維化組合療法

【0810】 骨髓纖維化抑制劑包括但不限於刺蝟抑制劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑及酪胺酸激酶抑制劑。刺蝟抑制劑之非限制性實例為薩瑞德吉(saridegib)及維莫德吉(vismodegib)。HDAC抑制劑之實例包括但不限於普拉諾他(pracinostat)及帕比諾他(panobinostat)。酪胺酸激酶抑制劑之非限制性實例為來他替尼、伯舒替尼、伊馬替尼、拉多替尼及卡博替尼。

過度增生性病症組合療法

【0811】 可使用吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇及吉西他濱/白蛋白結合型太平洋紫杉醇與JAK抑制劑及/或PI3Kδ抑制劑來治療過度增生性病症。

膀胱癌組合療法

【0812】 用於治療膀胱癌之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、多西他賽、多柔比星、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他濱、伊多米德(idosfamide)、干擾素α-2b、甲胺喋呤、絲裂黴素、白蛋白結合型太平洋

紫杉醇、太平洋紫杉醇、培美曲塞(pemetrexed)、噻替派、長春鹼及其任何組合。

乳癌組合療法

【0813】用於治療乳癌之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、阿那曲唑、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、多柔比星、表柔比星、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊沙匹隆、拉帕替尼、來曲唑、甲胺喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化多柔比星脂質體、帕妥珠單抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

三陰性乳癌組合療法

【0814】用於治療三陰性乳癌之治療劑包括環磷醯胺、多烯紫杉醇、多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇及其組合。

大腸直腸癌組合療法

【0815】用於治療大腸直腸癌之治療劑包括貝伐單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept)及其任何組合。

去勢抵抗性前列腺癌組合療法

【0816】用於治療去勢抗性前列腺癌之治療劑包括阿比特龍、卡巴他賽、多西他賽、恩雜魯胺、普賴松、西普亮塞-T及其任何組合。

食道及食道胃接合處癌症組合療法

【0817】用於治療食道及食道胃接合處癌症之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西他賽、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其

任何組合。

胃癌組合療法

【0818】 用於治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多烯紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

頭頸癌組合療法

【0819】 用於治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博萊黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西他賽、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、甲胺喋呤、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、長春瑞賓及其任何組合。

肝膽癌組合療法

【0820】 用於治療肝膽癌之治療劑包括卡培他濱、順鉑、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉米他賓(gemecitabine)、奧沙利鉑、索拉非尼及其任何組合。

肝細胞癌組合療法

【0821】 用於治療肝細胞癌之治療劑包括卡培他濱、多柔比星、吉西他濱、索拉非尼及其任何組合。

非小細胞肺癌組合療法

【0822】 用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、貝伐單抗、貝伐單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼、多西他賽、厄洛替尼、依託泊苷、吉西他濱、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、培美曲

塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞賓及其任何組合。

小細胞肺癌組合療法

【0823】 用於治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括苯達莫司汀、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、多柔比星、依託泊苷、吉西他濱、伊匹單抗、伊立替康、納武單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、拓朴替康、長春新鹼、長春瑞賓及其任何組合。

黑素瘤組合療法

【0824】 用於治療黑素瘤癌症之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡鉑、順鉑、克比替尼(cobiemtinib)、達拉非尼、達拉巴嗪(dacrabazine)、IL-2、伊馬替尼、干擾素α-2b、伊匹單抗、亞硝基脲、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、皮利木單抗(pilimumab)、替莫唑胺、曲美替尼、維羅非尼、長春鹼及其任何組合。

卵巢癌組合療法

【0825】 用於治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多烯紫杉醇、多柔比星、依託泊苷、依西美坦、吉西他濱、異環磷醯胺、伊立替康、來曲唑、乙酸亮丙立德、脂質體多柔比星、乙酸甲地孕酮、美法侖、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕佐泮尼(Pazopanib)、培美曲塞、他莫昔芬、拓朴替康、長春瑞濱及其任何組合。

胰臟癌組合療法

【0826】 用於治療胰臟癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合型

太平洋紫杉醇、卡培他濱、順鉑、多西他賽、厄洛替尼、氟嘧啶、吉西他濱、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇及其任何組合。

腎細胞癌組合療法

【0827】 用於治療腎細胞癌之治療劑包括阿西替尼(axitinib)、貝伐珠單抗、卡博替尼、埃羅替尼、依維莫司、樂瓦替尼(levantinib)、納武單抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦羅莫司及其任何組合。

血清半衰期延長之Fc突變

【0828】 在一些實施例中，經導向抗體之Fc區或Fc域包含促進抗結合分子之經延長血清半衰期之胺基酸修飾。已描述延長抗體之半衰期之突變。在一個實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一或兩者之Fc區或Fc域在位置252 (EU編號)處包含甲硫胺酸成酪胺酸取代、在位置254 (EU編號)處包含絲胺酸成蘇胺酸取代且在位置256 (EU編號)處包含蘇胺酸成麩胺酸取代。參見例如美國專利第7,658,921號。此類突變體指定為「YTE突變體」，展現相對於相同抗體之野生型形式，半衰期增加四倍(Dall'Acqua,等人, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006)；Robbie,等人, Antimicrob Agents Chemotherap., 57(12):6147-6153 (2013))。在某些實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者的Fc區或Fc域包含IgG恆定域，其在位置251-257、285-290、308-314、385-389及428-436 (EU編號)處包含一個、兩個、三個或更多個胺基酸殘基之胺基酸取代。可替代地，M428L及N434S (「LS」)取代可以延長多特異性抗原結合分子之藥物動力學半衰期。在其他實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者之Fc區或Fc域包含M428L及N434S取代(EU編號)。在其他實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈

中之一者或兩者之Fc區或Fc域包含T250Q及M428L (EU編號)突變。在其他實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者之Fc區或Fc域包含H433K及N434F (EU編號)突變。

效應增強之Fc突變

【0829】 在一些實施例中，抗體之Fc區或Fc域包含提高效應活性，例如具有經改善之FcγIIIa結合及經延長之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之轉譯後及/或胺基酸修飾。在一些實施例中，抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DE修飾(亦即，根據EU編號之S239D及I332E)。在一些實施例中，抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DEL修飾(亦即根據EU編號之S239D、I332E及A330L)。在一些實施例中，抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DEA修飾(亦即，根據EU編號之S239D、I332E及G236A)。在一些實施例中，抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DEAL修飾(亦即，根據EU編號之S239D、I332E、G236A及A330L)。參見例如美國專利第7,317,091號；第7,662,925號；第8,039,592號；第8,093,357號；第8,093,359號；第8,383,109號；第8,388,955號；第8,735,545；第8,858,937號；第8,937,158；第9,040,041號；第9,353,187號；第10,184,000號及第10,584,176號。提高效應活性，例如具有經改良之FcγIIIa結合及經增加之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之額外胺基酸修飾包括但不限於(EU編號)第一Fc域上之F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、S298A/E333A/K334A或L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A及第二Fc域上之D270E/K326D/A330M/K334E。增加C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)之胺基酸突變包括但不限於(EU編號) S267E/H268F/S324T或K326W/E333S。在例如Wang,等人, *Protein Cell* (2018) 9(1): 63-73；及

Saunders, *Front Immunol.* (2019) 10:1296中綜述增強效應活性之Fc區突變。

【0830】在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段具有例如可經轉譯後引入或經由基因工程改造引入之經修飾醣基化。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段例如在抗體或其抗原結合片段中所存在之醣基化位點處經去海藻糖基化。大多數經批准單株抗體係IgG1同型，其中兩個N鍵聯之雙觸角複合型寡糖結合至Fc區。Fc區藉由其與FcγR家族之白血球受體之相互作用行使ADCC之效應功能。經去岩藻醣基化單株抗體為經工程改造以使得抗體之Fc區中之寡糖不具有任何岩藻醣糖單元的單株抗體。

2. 人類免疫缺乏病毒(HIV)

【0831】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV組合藥物組合。可以與本揭示案之試劑一起使用的組合藥物之實例包括ATRIPLA®(依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱(emtricitabine))；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林(rilpivirine)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替格韋(elvitegravir)、考比西他(cobicistat)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA®(反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及恩曲他濱)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他及埃替格韋)；地瑞那韋(darunavir)、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及考比西他；依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫

定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他及埃替格韋；COMBIVIR®(齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM®(LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA®(ALUVIA®；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；TRIUMEQ®(都魯拉韋(dolutegravir)、阿巴卡韋(abacavir)及拉米夫定)；BIKTARVY(比特雷韋(bictegravir)+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺)、DOVATO、TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋(atazanavir)及考比西他；硫酸阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；地瑞那韋及考比西他；都魯拉韋及利匹韋林；都魯拉韋及鹽酸利匹韋林；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；勞特雷韋(raltegravir)及拉米夫定；多拉韋林(doravirine)、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋二吡呋酯；都魯拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋；洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定；及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林；洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；卡伯格韋(cabotegravir)+利匹韋林；爾必達(elpida)(艾法韋林(elsulfavirine)；VM-1500；VM-1500A)。

【0832】 可以與本揭示案之試劑組合的用於治療HIV之其他藥物之實例包括乙醯嗎喃(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo及VIR-576。

HIV蛋白酶抑制劑

【0833】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV蛋白酶抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋、夫沙那韋(fosamprenavir)、夫沙那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙喹那韋、替拉那韋(tipranavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607及TMC-310911。

HIV反轉錄酶抑制劑

【0834】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與非核苷或非核苷酸抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄

酶抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋定(delavirdine)甲磺酸酯、地拉韋定、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、磨菇多糖、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005及艾法韋林(VM-1500)。

【0835】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir)、阿德福韋二匹酯(adefovir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC® (地達諾新(didanosine)，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿立他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他賓(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮西他賓(zalcitabine)、齊多夫定、羅法福韋艾拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-8583、VM-2500及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0836】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV整合酶抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯

奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、勞特雷韋、都魯拉韋、JTK-351、比特雷韋(bictegravir)、AVX-15567、卡伯格韋(cabotegravir) (長效注射液)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芘二磺酸、T 169、VM-3500及卡伯格韋。

【0837】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168及CX-14442。

HIV進入抑制劑

【0838】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV進入抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合之HIV進入(融合)抑制劑之實例包括森尼韋若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4連接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0839】在一些實施例中，本文所描述之試劑與CCR5抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的CCR5抑制劑之實例包括阿普維若(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、森尼維若、勒羅利姆單抗(leronlimab) (PRO-140)、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非維若(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (海米普(Haimipu))。

【0840】在一些實施例中，本文所描述之試劑與gp41抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的gp41抑制劑之實例包括艾博韋他(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋地改良型生物藥品、恩夫韋地生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體及西夫韋他(sifuvirtide)。

【0841】在一些實施例中，試劑與CD4連接抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的CD4連接抑制劑之實例包括伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0842】在一些實施例中，本文所描述之試劑與gp120抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的gp120抑制劑之實例包括Radha-108(瑞西普托(receptol))3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米藥物、福斯薩維緩血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

【0843】在一些實施例中，本文所描述之試劑與CXCR4抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (海米普)。

【0844】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV成熟抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176、GSK-3640254及GSK-2838232。

潛伏期逆轉劑

【0845】在一些實施例中，本文所描述之試劑與潛伏期逆轉劑(LRA)組合。可與本揭示案之試劑組合的潛伏期逆轉劑之實例包括鐸樣受體(TLR)促效劑(包括TLR7促效劑，例如GS-9620)、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑(諸如萬珂(velcade))、蛋白激酶C(PKC)

活化劑、Smyd2抑制劑、BET-布羅莫域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素、IAP拮抗劑(細胞凋亡蛋白質之抑制劑，諸如APG-1387、LBW-242)、SMAC模擬物(包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406)、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸、或辛二醯基、醯苯胺及異羥肟酸)、NIZ-985、IL-15調節抗體(包括IL-15、IL-15融合蛋白及IL-15受體促效劑)、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B(amphotericin B)及泛素抑制劑，諸如拉格唑拉類似物(largazole analog)、APH-0812及GSK-343。PKC活化劑之實例包括indolactam、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇B及DAG內酯。

組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑

【0846】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與以下之組蛋白脫乙醯基酶之抑制劑組合，例如組蛋白脫乙醯基酶9 (HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734)。HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907 (非米司他)、恩替司他、吉韋司他、莫塞司他、帕比司他、普拉司他、奎西司他(JNJ-26481585)、雷米司他、瑞科司他、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立司他、替諾斯汀、雷米司他、恩替司他。

衣殼抑制劑

【0847】在一些實施例中，本文所描述之試劑與衣殼抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的衣殼抑制劑之實例包括衣殼聚合抑制劑或衣殼破壞化合物、HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑(諸如偶氮二甲醯胺)、HIV

p24衣殼蛋白抑制劑、GS-6207、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列，及此專利(GSK WO2019/087016)中所描述之化合物。

免疫檢查點調節劑

【0848】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑或促效劑組合。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可以積極地調節T細胞或NK細胞活化且防止受感染細胞之免疫逃逸。刺激性免疫檢查點之活化或刺激可以加強免疫檢查點抑制劑在感染性治療劑中之效果。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節T細胞反應(例如綜述於Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110中)。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應(例如，綜述於Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688中)。

【0849】免疫檢查點蛋白或受體之實例包括不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域蛋白2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配位體1 (NCR3LG1、B7H6)；HERV-H LTR相關聯蛋白2 (HHLA2、B7H7)；誘導型T細胞共刺激劑(ICOS、CD278)；誘導型T細胞共刺激劑配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、

OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關聯蛋白(BTLA))；TNFRSF17 (BCMA、CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC I類多肽相關序列A (MICA)；MHC I類多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274、PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域蛋白(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白4 (TIMD4；TIM4)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化蛋白3 (LAG3、CD223)；信號傳導淋巴細胞活化分子家族成員1 (SLAMF1、SLAM、CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9、CD229、SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6、CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7、CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄因子1E (RAET1E；ULBP4)；視黃酸早期轉錄因子1G (RAET1G；ULBP5)；視黃酸早期轉錄因子1L (RAET1L；ULBP6)；淋巴細胞活化蛋白3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1

(KIR、CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2、CD159c、NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3、NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4、NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。

【0850】 在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性T細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274、PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1配位體2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD276 (B7H3)；含有V型域的T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V型免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關聯(BTLA))；含有PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3、CD223)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞

免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激劑(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激劑配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)。參見例如Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110。

【0851】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性NK細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1、

CD94)。在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性NK細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54；及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688。

【0852】在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之蛋白質(例如抗體或其片段或抗體模擬物)抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之小有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑選自由以下組成之群：GS-4224、GS-4416、INCB086550及MAX10181。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0853】可以共投與之CTLA4之抑制劑之實例包括但不限於伊匹單抗、曲美木單抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0854】可以共投與之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括但不限於派姆單抗、納武單抗、賽咪單抗、皮立珠單抗、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (替雷利珠單抗)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利單抗)、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (坎立珠單抗)、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042 (多斯利單抗)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (信迪利單抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0855】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與抗TIGIT抗體，諸如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0856】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如以下中之一或多者之促效劑：TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS，NCBI基因ID：355)、TNFRSF7 (CD27，NCBI基因ID：939)、TNFRSF8 (CD30，NCBI基因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK，NCBI基因ID：8792)、TNFRSF11B (NCBI基因ID：4982)、TNFRSF12A (CD266，NCBI基因ID：51330)、TNFRSF13B (CD267，NCBI基因ID：23495)、TNFRSF13C (CD268，NCBI基因ID：115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269，NCBI基因ID：608)、TNFRSF18 (GITR、CD357，NCBI基因ID：8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID：55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6，NCBI基因ID：27242)及TNFRSF25 (DR3，NCBI基因ID：8718)。

【0857】可以共投與之實例抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368以及WO2016179517、WO2017096179、

WO2017096182、WO2017096281及WO2018089628中所描述之彼等抗體。

【0858】可以共投與之實例抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M及ABBV-428。

【0859】在一些實施例中，共投與抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(CDX-1127)。

【0860】可以共投與之實例抗TNFRSF9 (4-1BB、CD137)抗體包括但不限於烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、AGEN2373及ADG-106。

【0861】可以共投與之實例抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323，及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189及WO2018089628中所描述之彼等抗體。在一些實施例中，共投與共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段。此類抗體描述於例如WO2017096179及WO2018089628中。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0862】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與雙特異性NK細胞接合子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE) (例如，不具有Fc)或針對NK細胞活化受體之雙特異性抗體(例如，具有Fc)組合，該NK細胞活化受體例如CD16A、C型凝集素受體(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H及NKG2F)、自然細胞毒性受體(NKp30、NKp44及NKp46)、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR (其介導抗體依賴型細胞毒性)、SLAM家族受體(例如，2B4、SLAM6及SLAM7)、殺

手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) (KIR-2DS及KIR-3DS)、DNAM-1及CD137 (41BB)。適當時，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可以共投與之說明性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文所描述之一或多種HIV相關聯抗原。BiKE及TriKE描述於例如Felices等人, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54中。三特異性NK細胞接合子(TRiKE)之實例包括OXS-3550及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

吲哚胺-吡咯-2,3-二氧酶(IDO1)抑制劑

【0863】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與吲哚胺2,3-二氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、艾卡哚司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫特、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米司他、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

鐸樣受體(TLR)促效劑

【0864】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與鐸樣受體(TLR)之促效劑組合，例如以下之促效劑：TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)。可以共投與之TLR7促效劑之實例包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620(伏薩莫特(vesatolimod))、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特)、GSK-

2245035、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795及以下中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可以共投與之TLR7/TLR8促效劑為NKTR-262、特拉莫特及BDB-001。可以共投與之TLR8促效劑之實例包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052及以下中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx

Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可以共投與之實例TLR9促效劑包括但不限於AST-008、庫比莫特、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒菲妥莫特(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫特及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他莫特、聚ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。TLR4促效劑之實例包括G-100及GSK-1795091。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0865】在一些實施例中，本文所描述之試劑與干擾素基因刺激劑(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。在一些實施例中，本文所描述之試劑與RIG-I調節劑組合，該調節劑諸如RGT-100或NOD2調節劑，諸如SB-9200及IR-103。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0866】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與抗TIM-3抗體，諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAUNK-2390組合。

【0867】在一些實施例中，本文所描述之抗體或抗原結合片段與抗LAG-3 (淋巴細胞活化)抗體，諸如瑞拉單抗(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385組合。

介白素促效劑

【0868】在一些實施例中，本文所描述之試劑與以下組合：介白素促效劑，諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑；IL-2促效劑之實例，諸如普留淨(阿地介白素，IL-2)；聚乙二醇化IL-2 (例如，NKTR-214)；IL-2之經修飾變異體(例如，THOR-707)、bempeg阿地介白素、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15 Synthorin (聚乙二醇化IL-15)、P-22339及IL-15-PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括CYT-107。

【0869】可以與本揭示案之試劑組合的額外基於免疫之療法之實例包括干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；Flt3促效劑；吉朋(gepon)；諾姆福隆(normferon)；peg干擾素α-2a、peg干擾素α-2b、RPI-MN。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0870】在一些實施例中，本文所描述之試劑與PI3K抑制劑組合。可以與本揭示案之試劑組合之PI3K抑制劑之實例包括艾德昔布、艾培昔布、布帕昔布、CAI乳清酸鹽、考班昔布(copanlisib)、杜維昔布、吉達昔布、來那替尼、帕努昔布(panulisib)、哌立福新、皮克昔布、皮拉昔布(pilaralisib)、普喹替尼甲磺酸酯(puquitinib mesylate)、瑞戈替布、瑞戈替布鈉(rigosertib sodium)、索諾昔布(sonolisib)、泰尼西布、AMG-

319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765及ZSTK-474。

α-4/β-7拮抗劑

【0871】在一些實施例中，本文所描述之試劑與α-4/β-7拮抗劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

靶向HIV之抗體

【0872】可以與本揭示案之試劑組合的HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白之實例包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bNAb(廣泛中和HIV-1抗體)、TMB-360、及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗Nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝源性抗CD18抗體、駱駝源性抗ICAM-1抗體、DCVax-001、靶向gp140之抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組型mAb (PGT-121)、伊巴珠單抗、Immuglo、MB-66。

【0873】各種bNAb為此項技術中已知的且可用於本發明中。實例包括但不限於美國專利第8673307號、第9,493,549號、第9,783,594號、WO2014/063059、WO2012/158948、WO2015/117008及PCT/US2015/41272及WO2017/096221中所描述之彼等，包括抗體

12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195、8ANC196、10-259、10-303、10-410、10- 847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369及10-1074GM。額外實例包括以下中所描述之彼等：Klein等人，*Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz等人，*Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid等人，*Science*, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid等人，*Nature*, 458:636-640 (2009)、Eroshkin等人，*Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014)、Mascola等人，*Immunol Rev.*, 254(l):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81 (其皆結合gp41之MPER)；PG9、PG16、CH01-04 (其皆結合V1V2-聚醣)、2G12 (其結合至外域聚醣)；b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176及8ANC131 (其皆結合至CD4結合位點)。

【0874】可以作為組合療法中之第二治療劑使用的其他廣泛中和抗體全部描述於以下中，例如美國專利第8,673,307號；第9,493,549號；第9,783,594號；及WO 2012/154312；WO2012/158948；WO 2013/086533；WO 2013/142324；WO2014/063059；WO 2014/089152；WO 2015/048462；WO 2015/103549；WO 2015/117008；WO2016/014484；WO 2016/154003；WO 2016/196975；WO 2016/149710；WO2017/096221；WO 2017/133639；WO 2017/133640，其出於所有目的皆以全文引用之方式併入本文中。額外實例包括描述於以下中者：Sajadi等人, Cell. (2018)

173(7):1783-1795；Sajadi等人, J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64；Klein等人, Nature, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz等人, Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid等人, Science, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid等人, Nature, 458:636-640 (2009)、Eroshkin等人, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014)、Mascola等人, Immunol Rev., 254(l):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2及LN01 (其皆結合gp41之MPER)。

【0875】額外抗體之實例包括巴維昔單抗、UB-421、BF520.1、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、GS-9722、DH411-2、BG18、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010 (伊匹單抗)、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010 (伊匹單抗)、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-

00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35O22、ACS202、VRC34及VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2及LN01。

【0876】HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括MGD014、B12BiTe、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

【0877】活體內遞送之bnab之實例諸如AAV8-VRC07；mRNA編碼之抗HIV抗體VRC01；及經工程改造之B細胞編碼之3BNC117 (Hartweger等人, J. Exp. Med. 2019, 1301)。

藥物動力學增強劑

【0878】在一些實施例中，本文所描述之試劑與藥物動力學增強劑組合。可以與本揭示案之試劑組合的藥物動力學增強劑之實例包括考比西他及利托那韋。

額外治療劑

【0879】可以與本揭示案之試劑組合的額外治療劑之實例包括在以下中揭示之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO

2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (賓夕法尼亞大學)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV疫苗

【0880】在一些實施例中，本文所描述之試劑與HIV疫苗組合。可以與本揭示案之試劑組合的HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組次單元蛋白質疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、CD4源性肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗(腺病毒載體，諸如Ad5、Ad26或Ad35)、猴腺病毒(黑猩猩、大猩猩、恆河猴，亦即rhAd)、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗(例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基於柯沙奇病毒之疫苗、基於腸溶性病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、沙狀病毒疫苗(諸如LCMV、皮欽德)、基於雙段式或三段式沙狀病毒之疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草嵌紋病毒載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒之疫苗、基於人類副流行性感冒病毒3 (PIV3)之疫苗、基於痘病毒之疫苗(改良型安卡拉疫苗病毒(MVA)、正痘病毒源性NYVAC及禽痘病毒源性ALVAC (金絲雀痘病毒(canarypox virus))病毒株)；基於鳥痘病毒之疫苗、基於棒狀病毒(rhabdovirus)之疫苗，諸如VSV及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人類CMV (rhCMV)之疫苗、基於α病毒之疫苗(諸如勝利基森林病毒、委內瑞拉馬腦炎病毒

(venezuelan equine encephalitis virus)及辛得比斯病毒(參見Lauer等人, *Clinical and Vaccine Immunology*, 2017, DOI: 10.1128/CVI.00298-16)；基於LNP調配之mRNA之治療性疫苗；及LNP調配之自我複製型RNA/自我擴增型RNA疫苗。

【0881】疫苗之實例包括：rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1次型C疫苗、萊目因(Remune)、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分枝系DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚ICLC輔佐疫苗、TatImmune、GTU-多HIV (FIT-06)、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA嵌合疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001及病毒樣粒子疫苗(諸如假病毒顆粒痘苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C

融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、結合多肽疫苗、樹狀細胞疫苗(諸如DermaVir)、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、i-key/MHC II類抗原決定基混合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分枝系Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71不足之HCMV病媒HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x + 羅米地辛(romidepsin)、變異體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60體之疫苗、PD-201401、env (A, B, C, A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E)蛋白質疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(經GLA-SE輔佐)、HIV p24gag預致敏-增強免疫質體DNA疫苗、基於沙狀病毒病媒之疫苗(Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、UBI HIV gp120、基於mRNA之預防性疫苗及TBL-1203HI。

節育(避孕)組合療法

【0882】在一些實施例中，本文所描述之試劑與節育或避孕方案組合。可以與本揭示案之試劑組合的用於節育(避孕)之治療劑包括乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、脫氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔基雌二醇(ethinyl Estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依託孕烯(etonogestrel)、甲基四氫葉酸(levomefolate)、左炔諾孕酮

(levonorgestrel)、利奈孕酮(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、炔雌醇甲醚(mestranol)、米非司酮(mifepristone)、迷索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、諾孕曲明(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)及其任何組合。

【0883】在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：ATRIPLA®(依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；COMPLERA®(EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD®(埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA®(反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF +FTC)；DESCOVY®(替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY®(替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA®(替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他及埃替格韋)；BIKTARVY(比特雷韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺)；阿德福韋；阿德福韋雙皮酯；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ®(都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；勞特雷韋；勞特雷韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA®(KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR®(齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM®(LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及

拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋及考比西他；地瑞那韋及考比西他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；都魯拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；地瑞那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地白介素；紮西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞西普托)；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定；奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0884】在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一個特定實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在一個額外實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑組合。

【0885】在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋

酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺或半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組合。

【0886】 在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺或半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組合。

【0887】 在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與以下組合：選自由硫酸阿巴卡韋、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組成之群的第一額外治療劑；及選自由安卓西他賓及拉米夫定組成之群的第二額外治療劑。

【0888】 在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥組合物與以下組合：選自由替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組成之群的第一額外治療劑；及第二額外治療劑，其中第二其他治療劑為安卓西他賓。

【0889】 在一些實施例中，本文所揭示的試劑或其醫藥組合物與選自由以下組成之群之第一額外治療劑(避孕劑)組合：乙酸環丙孕酮、脫氧孕烯、地諾孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔基雌二醇、炔諾醇、依託孕烯、甲基四氫葉酸、左炔諾孕酮、利奈孕酮、乙酸甲羥孕酮、炔雌醇甲醚、米非司酮、迷索前列醇、乙酸諾美孕酮、諾孕曲明、炔諾酮、異炔諾酮、諾孕酯、奧美昔芬、乙酸塞孕酮、乙酸烏利司他及其任何組合。

基因療法及細胞療法

【0890】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括但不限於使基因沉默之基因修飾；直接

殺滅經感染細胞之基因途徑；經設計以代替大部分病患自身免疫系統以增強對經感染細胞的免疫反應或活化病患自身免疫系統以殺滅經感染細胞或找到及殺滅經感染細胞的免疫細胞之輸注；改變細胞活性以進一步改變針對感染之內源免疫反應性的基因途徑。樹突狀細胞療法之實例包括AGS-004。CCR5基因編輯劑包括SB-728T。CCR5基因抑制劑包括Cal-1。在一些實施例中，表現C34-CCR5/C34-CXCR4之CD4陽性T細胞與一或多種多特異性抗原結合分子共投與。在一些實施例中，本文所描述之試劑與AGT-103轉導之自體T細胞療法或AAV-eCD4-Ig基因療法共投與。

基因編輯劑

【0891】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與基因編輯劑(例如，靶向HIV之基因編輯劑)組合。在一些實施例中，基因體編輯系統可以選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9複合物、鋅指核酸酶複合物、TALEN複合物、歸巢核酸內切酶複合物及巨核酸酶複合物。說明性的靶向HIV之CRISPR/Cas9系統包括但不限於EBT-101。

CAR-T細胞療法

【0892】 在一些實施例中，本文所描述之試劑可以與工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群共投與，其中該CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上CD4誘導之結合位點、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或其組合。細胞可以為自體的或同種異體的。HIV CAR-T之實例包括VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T

細胞、經基因工程改造以表現CD4 CAR之自體造血幹細胞及C46肽。

TCR-T細胞療法

【0893】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與TCR-T細胞群組合。TCR-T細胞經工程改造以靶向存在於感染病毒之細胞之表面上的HIV源性肽，例如ImmTAV。

B細胞療法

【0894】 在一些實施例中，本文所描述之抗體或抗原結合片段與經遺傳修飾以表現廣譜中和抗體之B細胞群組合，諸如3BNC117 (Hartweger等人, J. Exp. Med. 2019年, 1301, Moffett等人, *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 2019年5月17日)。

3. B型肝炎病毒

【0895】 用於治療HBV之其他藥物的實例包括α-羥基葸酚酮、氨多索韋(amdoxovir)、安奎諾爾、β-羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他賓、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、HH-003、賀普拉肽(hepalatide)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)，BAM-205)、寡苷酸、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝

西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、QL-007索非布韋(QL-007sofosbuvir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、UB-551及ZH-2N，及以下中所揭示之化合物：US20150210682 (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)。

HBV疫苗

【0896】HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗。HBV預防性疫苗之實例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、重組B型肝炎疫苗(肌肉內，Kangtai Biological Products)、重組B型肝炎疫苗(漢遜多形酵母(Hansenual polymorpha yeast)，肌肉內，Hualan Biological Engineering)、重組B型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、CARG-101、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、

Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五價疫苗、LBVD、Infanrix HeXa、YS-HBV-001及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0897】HBV治療性疫苗之實例包括HBsAG-HBIG複合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB(靜脈內)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(εPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2 (HepT細胞)、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L輔佐疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、重組基於VLP之治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050、VVX-001、GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4)、VBI-2601、VTP-300 (ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh預致敏及MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh增強免疫)、MVA-BN及Lm HBV。HBV沙狀病毒疫苗描述於例如WO2017076988及WO2017198726中。

HBV DNA聚合酶抑制劑

【0898】HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(HEPSERA®)、安卓西他賓(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁

烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二匹酯(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋二匹酯、十八烷氧基乙酯、CMX-157、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir exalidex)、拜斯福韋(besifovir)、因提弗(entecavir) (BARACLUDE®)、順丁烯二酸因提弗、替比夫定(telbivudine)(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋(famciclovir)、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。

免疫調節劑

【0899】免疫調節劑之實例包括瑞他莫特、鹽酸艾咪朵爾(imidol hydrochloride)、因加容(ingaron)、德瑪韋(dermaVir)、氯奎寧(plaquenil) (羥氯喹(hydroxychloroquine))、普留淨、羥脲、黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、JNJ-440、WF-10、AB-452、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚伸乙亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、CRV-431、JNJ-0535、TG-1050、ABI-H2158、BMS-936559、GS-9688、RO-7011785、RG-7854、RO-6871765、AIC-649及IR-103。

鐸樣受體(TLR)促效劑

【0900】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與鐸樣受體(TLR)之促效劑組合，例如以下之促效劑：TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因

ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)、TLR11、TLR12及TLR13。

【0901】TLR3調節劑之實例包括瑞他莫特、聚-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。

TLR4促效劑之實例包括G-100及GSK-1795091。

【0902】可以共投與之TLR7促效劑之實例包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620 (伏薩莫特)、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特)、GSK-2245035、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795及以下中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167

(Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。

【0903】 可以共投與之TLR7/TLR8促效劑為NKTR-262、特拉莫特及BDB-001。

【0904】 可以共投與之TLR8促效劑之實例包括但不限於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特、雷西莫特、舒爾戈莫特(selgantolimod) (GS-9688)、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、ZG-170607及以下中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國專利第9670205號(Gilead Sciences, Inc.)、US20160289229 (Gilead Sciences, Inc.)、WO2017/048727 (Gilead Sciences, Inc.)、US20180065938 (Gilead Sciences, Inc.)及US20180086755 (Gilead Sciences, Inc.)。

【0905】 可以共投與之實例TLR9促效劑包括但不限於AST-008、庫比莫特、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托

莫特、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒菲妥莫特(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫特及PUL-042。

【0906】TLR7、TLR8及TLR9調節劑之實例包括以下中所揭示之化合物：WO2017047769 (Teika Seiyaku)、WO2015014815 (Janssen)、WO2018045150 (Gilead Sciences Inc)、WO2018045144 (Gilead Sciences Inc)、WO2015162075 (Roche)、WO2017034986 (University of Kansas)、WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd)、WO2016091698 (Roche)、WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2016180743 (Roche)、WO2018089695 (Dynavax Technologies)、WO2016055553 (Roche)、WO2015168279 (Novartis)、WO2016107536 (Medshine Discovery)、WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical)、WO2017106607 (Merck)、WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma)、WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017046112 (Roche)、WO2018078149 (Roche)、WO2017040233 (3M Co)、WO2016141092 (Gilead Sciences)、WO2018049089 (BristolMyers Squibb)、WO2015057655 (Eisai Co Ltd)、WO2017001307 (Roche)、WO2018005586 (BristolMyers Squibb)、WO201704023 (3M Co)、WO2017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India))、WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2018047081 (Novartis)、WO2016142250 (Roche)、WO2015168269 (Novartis)、WO201804163 (Roche)、WO2018038877 (3M Co)、WO2015057659 (Eisai Co Ltd)、WO2017202704 (Roche)、

WO2018026620 (BristolMyers Squibb)、WO2016029077 (Janus Biotherapeutics)、WO201803143 (Merck)、WO2016096778 (Roche)、WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech)、US09884866 (University of Minnesota)、WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical)、WO2018002319 (Janssen Sciences)、WO2017216054 (Roche)、WO2017202703 (Roche)、WO2017184735 (IFM Therapeutics)、WO2017184746 (IFM Therapeutics)、WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical)、WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical)、WO2015095780 (University of Kansas)、WO2015023958 (University of Kansas)。

【0907】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與TLR7、TLR8或TLR9促效劑共投與。

干擾素α受體配位體

【0908】干擾素α受體配位體之實例包括干擾素α-2b (INTRON A®)、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、聚乙二醇化干擾素α-1b、干擾素α 1b (HAPGEN®)、Veldona、Infradure、羅擾素-A、YPEG-干擾素α-2a (YPEG-rhIFNα-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (干擾素γ)、rSIFN-co (重組超化合物干擾素)、Ypeg干擾素α-2b (YPEG-rhIFNα-2b)、MOR-22、peg干擾素α-2b (PEG-INTRON®)、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON®、干擾素α-n1(HUMOFERON®)、干擾素β-1a (AVONEX®)、Shaferon、干擾素α-2b (Axxo)、Alfaferone、干擾素α-2b (BioGeneric Pharma)、干擾素-α 2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、

Intermax α、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、干擾素α-2b (IFN，Laboratorios Bioprofarma)、α干擾素2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干擾素α 2b (Zydus-Cadila)、干擾素α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、ropeg干擾素α-2b、rHSA-IFN α-2a (重組人血清白蛋白干擾素α 2a融合蛋白)、PEG-INF-α、rHSA-IFN α 2b、重組人干擾素α-(1b、2a、2b)、peg干擾素α-2b (Amega)、peg干擾素α-2a 、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFN α-2b、SFR-9216及Interapo (Interapa)。

玻尿酸酶抑制劑

【0909】 玻尿酸酶抑制劑之實例包括阿斯君默(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

【0910】 HBsAg抑制劑之實例包括AK-074、HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006以及REP-9AC'。

【0911】 HBsAg分泌抑制劑之實例包括BM601、GST-HG-131、AB-452。

細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (ipi4)抑制劑

【0912】 細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (ipi4)抑制劑之實例包括AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹魯密單抗(ipilumimab)、貝拉西普

(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAb、曲美木單抗及JHL-1155。

親環素抑制劑

【0913】親環素抑制劑之實例包括以下中所揭示之化合物：CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175，及US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)及US20130344029 (Gilead Sciences)。

HBV病毒進入抑制劑

【0914】HBV病毒進入抑制劑之實例包括米魯德西B(Myrcludex B)。

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

【0915】靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸的實例包括ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-GSK6-LRx、IONIS-HBV-LRx、GSK-3389404及RG-6004。

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi

【0916】siRNA之實例包括TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA、ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467、AB-729、DCR-HBVS、RG-6084 (PD-L1)、RG-6217、ALN-HBV-02、JNJ-3989 (ARO-HBV)、STSG-0002、ALG-010133、ALG-ASO、LUNAR-HBV及DCR-HBVS (DCR-S219)。

【0917】DNA導向之RNA干擾(ddRNAi)之實例包括BB-HB-331。

核酸內切酶調節劑

【0918】 核酸內切酶調節劑之實例包括PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

【0919】 核糖核苷酸還原酶抑制劑之實例包括曲美多斯(Trimidox)。

非核苷逆轉錄酶抑制劑

【0920】 非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)之實例包括以下中所揭示之化合物：WO2018118826 (Merck)、WO2018080903(Merck)、WO2018119013 (Merck)、WO2017100108 (Idenix)、WO2017027434 (Merck)、WO2017007701 (Merck)、WO2008005555 (Gilead)。

HBV複製抑制劑

【0921】 B型肝炎病毒複製抑制劑之實例包括GP-31502、異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及Xingantie。

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

【0922】 cccDNA抑制劑之實例包括BSBI-25、ccc-R08及CHR-101。

法尼酯X受體促效劑

【0923】 法尼醇x受體促效劑之實例包括例如EYP-001、GS-9674、EDP-305、MET-409、曲匹氟索(Tropifexor)、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297及GS-8670。

額外HBV抗體

【0924】 靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體之實例包括冷維單抗 (lenvervimab) (GC-1102)、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN、VIR-3434及完全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，

Humabs BioMed)。

【0925】 包括單株抗體及多株抗體之HBV抗體之實例包括祖泰特(Zutectra)、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big (B型肝炎超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、易甘替(igantibe)、硫力瓦(Niuliva)、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products)及福韋普(Fovepta)(BT-088)。

【0926】 完全人類單株抗體之實例包括HBC-34。

【0927】 針對HBV病毒肽/主要組織相容複合物(MHC) I類(pMHC)複合物之抗體描述於，例如Sastry等人, J Virol. 2011 Mar;85(5):1935-42及WO2011062562中。

CCR2趨化因子拮抗劑

【0928】 CCR2趨化因子拮抗劑之實例包括丙帕鍺(propagermanium)。

胸腺素促效劑

【0929】 胸腺素促效劑之實例包括胸腺法新(Thymalfasin)，亦即重組胸腺素α 1 (GeneScience)。

細胞介素

【0930】 細胞介素之實例包括重組IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24及西莫介白素。

介白素促效劑

【0931】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與以下組合：介白素

促效劑，諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑；IL-2促效劑之實例，諸如普留淨(阿地介白素，IL-2)；聚乙二醇化IL-2 (例如，NKTR-214)；IL-2之經修飾變異體(例如，THOR-707)、bempeg阿地介白素、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15 Synthorin (聚乙二醇化IL-15)、P-22339及IL-15-PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括CYT-107。

核蛋白調節劑

【0932】核蛋白調節劑可為HBV核心或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包括GS-4882、AB-423、AT-130、ALG-001075、ALG-001024、ALG-000184、EDP-514、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(甲磺酸莫非賽定)、ARB-168786、ARB-880、ARB-1820、GST-HG-141、JNJ-379、JNJ-632、RG-7907、GST-HG-141、HEC-72702、KL-060332、AB-506、ABI-H0731、ABI-H3733、JNJ-440、ABI-H2158、CB-HBV-001及DVR-23。

【0933】衣殼抑制劑之實例包括以下中所揭示之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355

(Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、WO2017198744 (Roche)、US 20170334882 (Novira)、US 20170334898 (Roche)、WO2017202798 (Roche)、WO2017214395 (Enanta)、WO2018001944 (Roche)、WO2018001952 (Roche)、WO2018005881 (Novira)、WO2018005883 (Novira)、WO2018011100 (Roche)、WO2018011160 (Roche)、WO2018011162 (Roche)、WO2018011163 (Roche)、WO2018036941 (Roche)、WO2018043747 (Kyoto Univ)、US20180065929 (Janssen)、WO2016168619 (Indiana University)、WO2016195982 (The Penn State Foundation)、WO2017001655 (Janssen)、WO2017048950 (Assembly Biosciences)、WO2017048954 (Assembly Biosciences)、WO2017048962 (Assembly Biosciences)、US20170121328 (Novira)、US20170121329 (Novira)。

【0934】轉錄抑制劑之實例包括以下中所揭示之化合物：WO2017013046 (Roche)、WO2017016960 (Roche)、WO2017017042 (Roche)、WO2017017043 (Roche)、WO2017061466 (Toyoma chemicals)、WO2016177655 (Roche)、WO2016161268 (Enanta)、WO2017001853 (Redex Pharma)、WO2017211791 (Roche)、WO2017216685 (Novartis)、WO2017216686 (Novartis)、WO2018019297 (Ginkgo Pharma)、WO2018022282 (Newave Pharma)、US20180030053 (Novartis)、WO2018045911 (Zhejiang Pharma)。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0935】在一些實施例中，本文所描述之試劑與干擾素基因刺激劑(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑係選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、STINGVAX、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。在一些實施例中，本文所描述之試劑與RIG-I調節劑組合，該調節劑諸如RGT-100或NOD2調節劑，諸如SB-9200及IR-103。

【0936】STING促效劑之實例包括以下中揭示之化合物：WO 2018065360 (Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH、Germany)、WO 2018009466 (Aduro Biotech)、WO 2017186711 (InvivoGen)、WO 2017161349 (Immune Sensor)、WO 2017106740 (Aduro Biotech)、US 20170158724 (Glaxo Smithkiline)、WO 2017075477 (Aduro Biotech)、US 20170044206 (Merck)、WO 2014179760 (University of California)、WO2018098203 (Janssn)、WO2018118665 (Merck)、WO2018118664 (Merck)、WO2018100558 (Takeda)、WO2018067423 (Merck)、WO2018060323 (Boehringer)。

視黃酸可誘導基因1刺激劑

【0937】視黃酸誘導性基因1刺激劑之實例包括索那吉韋(inarigivir soproxil) (SB-9200)、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198、ORI-7170及RGT-100。

NOD2刺激劑

【0938】 NOD2刺激劑之實例包括索那吉韋(SB-9200)。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0939】 PI3K抑制劑之實例包括艾德昔布、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布、CDZ-173、CLR-457、皮克昔布、來那替尼、瑞戈替布、瑞戈替布鈉、EN-3342、TGR-1202、艾培昔布、杜維昔布、IPI-549、UCB-5857、泰尼昔布、XL-765、吉達昔布、ME-401、VS-5584、考班昔布、乳清酸CAI、哌立福新、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努昔布、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉昔布、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾昔布、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、特納昔布、沃塔昔布及CLR-1401。

免疫檢查點調節劑

【0940】 在一些實施例中，如本文所描述之試劑與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑或促效劑組合。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可以積極地調節T細胞或NK細胞活化且防止受感染細胞之免疫逃逸。刺激性免疫檢查點之活化或刺激可以加強免疫檢查點抑制劑在感染性治療劑中之效果。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節T細胞反應(例如綜述於Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110中)。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應(例如，綜述於Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75及Chiossone等人,

Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688中)。

【0941】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域蛋白2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配位體1 (NCR3LG1、B7H6)；HERV-H LTR相關聯蛋白2 (HHLA2、B7H7)；誘導型T細胞共刺激劑(ICOS、CD278)；誘導型T細胞共刺激劑配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關聯蛋白(BTLA))；TNFRSF17 (BCMA、CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC I類多肽相關序列A (MICA)；MHC I類多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274、PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域蛋白(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋

白及黏蛋白域蛋白4 (TIMD4；TIM4)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴細胞活化蛋白3 (LAG3、CD223)；信號傳導淋巴細胞活化分子家族成員1 (SLAMF1、SLAM、CD150)；淋巴細胞抗原9 (LY9、CD229、SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6、CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7、CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄因子1E (RAET1E；ULBP4)；視黃酸早期轉錄因子1G (RAET1G；ULBP5)；視黃酸早期轉錄因子1L (RAET1L；ULBP6)；淋巴細胞活化蛋白3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2、CD159c、NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3、NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4、NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。

【0942】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性T細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274、PDL1、

PD-L1)；計劃性細胞死亡1配位體2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD276 (B7H3)；含有V型域的T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V型免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴細胞相關聯(BTLA))；含有PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3、CD223)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激劑(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激劑配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)。

參見例如Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110。

【0943】 在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性NK細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1、CD94)。在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性NK細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54；及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688。

【0944】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之蛋白質(例如抗體或其片段或抗體模擬物)抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之小有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑選自由以下組成之群：GS-4224、GS-4416、INCB086550及MAX10181。在一些實施例中，CTLA4之小分

子抑制劑包含BPI-002。

【0945】可以共投與之CTLA4之抑制劑之實例包括但不限於伊匹單抗、曲美木單抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0946】可以共投與之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)抑制劑之實例包括但不限於派姆單抗、納武單抗、賽咪單抗、皮立珠單抗、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、ALN-PDL、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-108、BGB-A317 (替雷利珠單抗)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、GB-226、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、PDR-001、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利單抗)、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (坎立珠單抗)、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306、RO-6084 (PD-L1反義寡核苷酸)、STI-1110、GX-P2、RG-7446、mDX-400、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042 (多斯利單抗)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、MEDI-0680、恩沃利單抗

(envafolimab) (KN-035)、KD-033、KY-1003、IBI-308 (斯迪利單抗)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、MSB-0010718C、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、GNS-1480 (表皮生長因子受體拮抗劑；計劃性細胞死亡配位體1抑制劑)、M-7824 (PD-L1/TGF-β雙功能融合蛋白)及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0947】PD-1抑制劑之實例包括以下中所揭示之化合物：WO2017112730 (Incyte Corp)、WO2017087777(Incyte Corp)、WO2017017624、WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co)、WO201317322 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018119286 (Incyte Corp)、WO2018119266 (Incyte Corp)、WO2018119263(Incyte Corp)、WO2018119236 (Incyte Corp)、WO2018119221(Incyte Corp)、WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co)、WO20161266460(BristolMyers Squibb Co)、WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co)、WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015179615(Eisai Co Ltd ; Eisai Research Institute)、

WO2017066227(BristolMyers Squibb Co)、WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016142852(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd；Individual)、WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co)、WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2017205464 (Incyte Corp)、WO2016019232 (3M Co；Individual；Texas A&M University System)、WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co)、WO2017079669 (Incyte Corp)、WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018044783 (Incyte Corp)、WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co)、WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co)、WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd)、WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2017222976 (Incyte Corp)、WO2017070089 (Incyte Corp)、WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co)、WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018013789 (Incyte Corp)、WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co)、WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co)、WO2011161699

(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015119944 (Incyte Corp；Merck Sharp & Dohme Corp)、WO2017192961 (Incyte Corp)、WO2017106634 (Incyte Corp)、WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018026971 (Arising International)。

【0948】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與抗TIGIT抗體，諸如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0949】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與一或多個TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如以下中之一或多者之促效劑：TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS，NCBI基因ID：355)、TNFRSF7 (CD27，NCBI基因ID：939)、TNFRSF8 (CD30，NCBI基因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK，NCBI基因ID：8792)、TNFRSF11B (NCBI基因ID：4982)、TNFRSF12A (CD266，NCBI基因ID：51330)、TNFRSF13B (CD267，

NCBI基因ID：23495)、TNFRSF13C (CD268，NCBI基因ID：115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269，NCBI基因ID：608)、TNFRSF18 (GITR、CD357，NCBI基因ID：8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID：55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6，NCBI基因ID：27242)及TNFRSF25 (DR3，NCBI基因ID：8718)。

【0950】可以共投與之實例抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、IBI-101及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281及WO2018089628中所描述之彼等抗體。

【0951】可以共投與之實例抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M及ABBV-428。

【0952】在一些實施例中，共投與抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(CDX-1127)。

【0953】可以共投與之實例抗TNFRSF9 (4-1BB、CD137)抗體包括但不限於烏瑞魯單抗、烏圖木單抗(PF-05082566)、AGEN2373及ADG-106。

【0954】可以共投與之實例抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323，及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189及WO2018089628中所描述之彼等抗體。在一些實施例

中，共投與共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段。此類抗體描述於例如WO2017096179及WO2018089628中。

吲哚胺-吡咯-2,3-二氧酶(IDO1)抑制劑

【0955】 在一些實施例中，如本文所描述之試劑與吲哚胺2,3-二氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括但不限於BLV-0801、艾帕斯塔特、雷米司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫特、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916及以下中所揭示之化合物：US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)及WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.)。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0956】 在一些實施例中，如本文所描述之試劑與抗TIM-3抗體，諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAUNK-2390組合。

【0957】 在一些實施例中，本文所描述之抗體或抗原結合片段與抗LAG-3 (淋巴細胞活化)抗體，諸如瑞拉單抗(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385組合。

【0958】 可以與本揭示案之試劑組合的額外基於免疫之療法之實例包括干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；Flt3促效劑；吉朋(gepon)；諾姆福隆(normferon)；peg干擾素α-2a、peg干擾素α-2b、RPI-MN。

細胞凋亡蛋白家族蛋白抑制劑(IAP)

【0959】IAP抑制劑之實例包括APG-1387。

重組型胸腺素α-1

【0960】重組型胸腺素α-1之實例包括NL-004及聚乙二醇化胸腺素α-1。

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0961】BTK抑制劑之實例包括ABBV-105、阿卡替尼(ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼、依魯替尼、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、司培替尼、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025及US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical)及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中所揭示之化合物。

KDM抑制劑

【0962】KDM5抑制劑之實例包括以下中所揭示之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)及WO2014164708 (Quanticel)。

【0963】KDM1抑制劑之實例包括US9186337B2 (Oryzon

Genomics)中所揭示之化合物、GSK-2879552、RG-6016及ORY-2001。

精胺酸酶抑制劑

【0964】精胺酸酶抑制劑之實例包括CB-1158、C-201及雷米司他。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0965】在一些實施例中，如本文所描述之試劑與雙特異性NK細胞接合子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE) (例如，不具有Fc)或針對NK細胞活化受體之雙特異性抗體(例如，具有Fc)組合，該NK細胞活化受體例如CD16A、C型凝集素受體(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H及NKG2F)、自然細胞毒性受體(NKp30、NKp44及NKp46)、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR (其介導抗體依賴型細胞毒性)、SLAM家族受體(例如，2B4、SLAM6及SLAM7)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) (KIR-2DS及KIR-3DS)、DNAM-1及CD137 (41BB)。適當時，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可以共投與之說明性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文所描述之一或多種HBV相關聯抗原。BiKE及TriKE描述於例如Felices等人, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54中。

長效治療

【0966】長效因提弗(皮下積存)、長效替諾福韋(TFD及TAF)植入物(裝置)或皮下積存。長效因提弗之一個實例描述於Exploration of long-acting implant formulations of hepatitis B drug entecavir., Eur J Pharm Sci. 2019 Aug 1;136:104958中；

基因療法及細胞療法

【0967】 在一些實施例中，本文所描述之試劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括但不限於使基因沉默之基因修飾；直接殺滅經感染細胞之基因途徑；經設計以代替大部分病患自身免疫系統以增強對經感染細胞的免疫反應或活化病患自身免疫系統以殺滅經感染細胞或找到及殺滅經感染細胞的免疫細胞之輸注；改變細胞活性以進一步改變針對感染之內源免疫反應性的基因途徑。

基因編輯劑

【0968】 基因體編輯系統係選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及巨核酸酶系統(例如ARCUS系統)；例如經由靶向裂解進行之cccDNA消除及改變B型肝炎病毒(HBV)病毒基因中之一或多者。改變(例如，基因剔除及/或阻斷基因表現)*PreC*、C、*X*、*PreSI*、*PreS2*、S、*P*或*SP*基因係指(1)減少或消除*PreC*、C、*X*、*PreSI*、*PreS2*、S、*P*或*SP*基因表現；(2)干擾前核心蛋白(Precore)、核心蛋白(Core)、X蛋白質、長表面蛋白質、中表面蛋白質、S蛋白質(亦稱為HBs抗原及HBsAg)、聚合酶蛋白及/或B型肝炎剪接蛋白功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol及/或HBSP)；或(3)減少或消除HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol及/或HBSP蛋白之胞內、血清及/或腦實質內含量。*PreC*、C、*X*、*PreSI*、*PreS2*、S、*P*及/或*SP*基因中之一或多個的阻斷基因表現藉由靶向HBV cccDNA及/或整合式HBV DNA內之基因來進行。

基因療法之實例，諸如靶向肝之抗HBV基因療法(使用ARCUS技術)，或使用CRISPR/Cas9基因編輯技術或EBT-106 (LNP遞送之

CRISPR/CasX核酸酶)。

CAR-T細胞療法

【0969】CAR-T細胞療法包括經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群，其中CAR包括HBV抗原結合域。在一些實施例中，抗原結合域為本文所揭示之域。在一些實施例中，抗原結合域不為本文所揭示之域。在一些實施例中，抗原為HBsAg (亦即HbsAg-CART)。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞係CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、NK細胞或其組合。細胞可以為自體的或同種異體的。針對HBV之CART之實例描述於Cytotherapy. 2018 May;20(5):697-705. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02中。

TCR-T細胞療法

【0970】TCR-T細胞療法包括表現HBV特異性T細胞受體之T細胞。TCR-T細胞經工程改造以靶向在經病毒感染之細胞之表面上呈現的HBV衍生肽。針對HBV之TCR的實例描述於Wisskirchen, K.等人 T cell receptor grafting allows virological control of hepatitis B virus infection. J Clin Invest. 2019;129(7):2932-2945中。

【0971】TCR-T細胞療法包括表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR之T細胞。

【0972】TCR-T療法包括針對治療HBV，諸如LTCR-H2-1之TCR-T療法。

【0973】在另一個特定實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；一或兩種選自由以下組成之群的其他治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、

HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的其他治療劑：HBV病毒侵入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0974】 在另一個具體實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑組合：HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARPins®、抗pMHC TCR樣抗體、DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精氨酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0975】 在另一個具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑組合：HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、

siRNA、miRNA基因療法試劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白抑制劑)。

【0976】在特定實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與以下化合物組合：諸如美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第2014/0073642號(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics),美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480(Roche)、美國公開案第2013/0267517號

(Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)、美國公開案第2014/0330015號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0079327號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0217880號(Ono pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics).、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)中所揭示之化合物，及用於治療HBV之其他藥物及其組合。

【0977】在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受

之鹽與5至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與5至10；5至15；5至20；5至25；25至30；20至30；15至30；或10至30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。如本文所揭示之試劑可以任何化合物劑量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文所提供之試劑組合，如同各劑量組合具體且個別地列出一般。

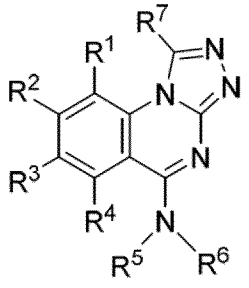
【0978】 在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與100至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與100至150；100至200；100至250；100至300；100至350；150至200；150至250；150至300；150至350；150至400；200至250；200至300；200至350；200至400；250至350；250至400；350至400或300至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與250 mg反丁

烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在一些實施例中，本文所揭示之試劑或其醫藥學上可接受之鹽與150 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。如本文所揭示之試劑可以任何化合物劑量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文所提供之試劑組合，如同各劑量組合具體且個別地列出一般。

VI. 治療方法

【0979】 在一些實施例中，本發明提供抑制有需要個體之DGKα之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。在一些實施例中，本揭示案提供抑制有需要個體之DGKα的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明化合物，例如式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0980】 在一些實施例中，本揭示案提供一種抑制有需要個體之DGKα之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烷基、烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{2e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{2g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{2h}基團取代；

各R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該芳基或雜芳基視情況經1至3個R^{2j}取代；

或者，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{2d}獨立地係-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、-

$N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}鹵烷基；

各R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN或-OH；

各R^{2j}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$、$-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}

基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{3e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{3g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{3h}基團取代；

各R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{3d}獨立地係-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

各R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}及R^{3h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^5係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；

R^{5a}係-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})；

R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；且

R^6係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；

各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-OC(O)R^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$、$-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-S(O)R^{6b}$、$-S(O)_2R^{6b}$、$-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$、$-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$、$-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$、$-P(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$、$-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，該烷基視情況經R^{6f}取代，且該炔基視情況經1至4個R^{6j}取代；

各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6k}取代；

各R^{6k}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6e1}$、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、-

$N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$、$-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$、$-N(R^{6e1})(R^{6e2})$、=O、$-OR^{6e1}$、$-SR^{6e1}$、$-S(O)R^{6e1}$、$-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$、$-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$、$-S(O)_2R^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-SF_5$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$、$-P(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$、$-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$、$-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基、$C_{1-6}$烷基-雜環烷基、雜芳基或$C_{1-6}$烷基-雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6h}取代，且該烷基視情況經1至3個R^{6m}取代；

各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6n}取代；

各R^{6n}係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-CN$、$-C(O)R^{6n1}$、$-C(O)OR^{6n1}$、$-OC(O)R^{6n1}$、$-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$、$-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$、$-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$、$-N(R^{6n1})(R^{6n2})$、=O、$-OH$、$-SR^{6n1}$、$-S(O)R^{6n1}$、$-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$、$-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$、$-S(O)_2R^{6n1}$、$-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$或$-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$；

各R^{6n1}、R^{6n2}及R^{6n3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜

芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6h1}$、$-C(O)OR^{6h1}$、$-OC(O)R^{6h1}$、$-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$、$-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$、$-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$、$-N(R^{6h1})(R^{6h2})$、=O、-OH、$-SR^{6h1}$、$-S(O)R^{6h1}$、$-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$、$-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$、$-S(O)_2R^{6h1}$、$-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、雜環烷基或$C_{1-6}$烷基-(雜環烷基)；

各R^{6h1}、R^{6h2}及R^{6h3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6m}獨立地係鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6m1}$、$-C(O)OR^{6m1}$、$-OC(O)R^{6m1}$、$-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$、$-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$、$-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})(R^{6m2})$、=O、-OH、$-SR^{6m1}$、$-S(O)R^{6m1}$、$-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}$、$-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$、$-S(O)_2R^{6m1}$、$-S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$或$-N(R^{6m3})S(O)_2(R^{6m2})$；

各R^{6m1}、R^{6m2}及R^{6m3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

R^{6f}係-$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；

R^{6f1}、R^{6f2}及R^{6f3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；

各R^{6j}獨立地係C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-$C(O)R^{6j1}$、-$C(O)OR^{6j1}$、-$OC(O)R^{6j1}$、-$C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$、-$OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$、-$C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j1})(R^{6j2})$、=O、-$OR^{6j1}$、-$SR^{6j1}$、-$S(O)R^{6j1}$、-$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})$、-$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}$、-$S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})$、-$S(O)_2R^{6j1}$、-$S(O)_2N(R^{6j1})(R^{6j2})$、-$N(R^{6j1})S(O)_2(R^{6j2})$、-$Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基視情況經1至3個R^{6p}取代；

各R^{6j1}、R^{6j2}及R^{6j3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

各R^{6p}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-$C(O)R^{6p1}$、-$C(O)OR^{6p1}$、-$OC(O)R^{6p1}$、-$C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-$N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$、-$OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-$N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$、-$C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$、-$N(R^{6p1})(R^{6p2})$、=O、-OH、-$SR^{6p1}$、-$S(O)R^{6p1}$、-$S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$、-$S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$、-$S(O)_2R^{6p1}$、-$S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$或-$N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$；

各R^{6p1}、R^{6p2}及R^{6p3}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷

基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)；

或R^5與一個R^{6a} 連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之雜環烷基；

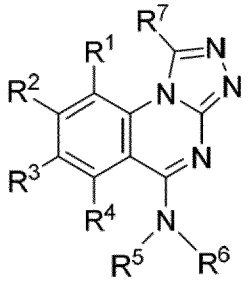
各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^7係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷硫基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN、-OH、$-NH_2$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、雜環烷基或C_{1-6}烷基-(雜環烷基)；

各雜環烷基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的3至20員環；且

各雜芳基係具有1至4個各自獨立地為N、O或S之雜原子的5至18員環；

【0981】 在一些實施例中，本揭示案提供一種抑制有需要個體之DGKα之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^2係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-

NO_2、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-OC(O)R^{2a}、-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-N(R^{2a})C(O)R^{2b}、-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}、-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})、-N(R^{2a})(R^{2b})、-OR^{2a}、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-$S(O)_2R^{2a}$、-$S(O)_2$N(R^{2a})(R^{2b})、-N(R^{2a})$S(O)_2$(R^{2b})、-P(O)(R^{2a})(R^{2b})、-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})、-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{2d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{2e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{2f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{2g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{2h}基團取代；

各R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{2d}獨立地係-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{2d1}及R^{2d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

各R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}及R^{2h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^3係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-

$C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、$C_{3-10}$環烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$環烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、雜環烷基或雜芳基，其中各烯基或炔基獨立地視情況經1至3個R^{3d}基團取代，各環烷基視情況經1至3個R^{3e}基團取代，各芳基視情況經1至3個R^{3f}基團取代，各雜環烷基視情況經1至3個R^{3g}基團取代，且各雜芳基視情況經1至3個R^{3h}基團取代；

各R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

或者，R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}當連接至同一原子時，可與其所連接之原子組合形成雜環烷基；

各R^{3d}獨立地係$-N(R^{3d1})(R^{3d2})$、$-OR^{3d1}$、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{3d1}及R^{3d2}獨立地係氫、C_{1-6}烷基或$-C(O)O-(C_{1-6}$烷基)；

各R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}及R^{3h}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}鹵烷氧基；

R^4係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

R^5係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基、C_{1-6}烷基-(雜環烷基)、雜芳基或C_{1-6}烷基-(雜芳基)，其中該烷基視情況經R^{5a}取代；

R^{5a}係-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})；

R^{5a1}、R^{5a2}及R^{5a3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；且

R^{6}係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-12}芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6a}取代；

各R^{6a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})C(O)R^{6c}、-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-S(O)R^{6b}、-$S(O)_2R^{6b}$、-$S(O)_2$N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})$S(O)_2$(R^{6c})、C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6e}取代，且該烷基視情況經R^{6f}取代；

或R^{5}與一個R^{6a} 連同其所連接之原子形成視情況經1至3個R^{6g}取代之雜環烷基；

各R^{6b}、R^{6c}及R^{6d}獨立地係氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基；

各R^{6e}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羥基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-$S(O)_2R^{6e1}$、-$S(O)_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})$S(O)_2$(R^{6e2})、C_{3-10}環烷基、C_{6-12}芳基、雜環烷基或雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基各自視情況經1至3個R^{6h}取代；

各R^{6e1}、R^{6e2}及R^{6e3}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；

R^{6f}係-$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；

R^{6f1}、R^{6f2}及R^{6f3}各自獨立地係C_{1-6}烷基；

各R^{6g}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基或-CN；

各R^{6h}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、$-C(O)R^{6h1}$、$-C(O)OR^{6h1}$、$-OC(O)R^{6h1}$、$-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$、$-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$、$-N(R^{6h1})(R^{6h2})$、-OH、$-SR^{6h1}$、$-S(O)R^{6h1}$、$-S(O)_2R^{6h1}$、$-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$或$-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$；

各R^{6h1}、R^{6h2}及R^{6h3}獨立地係氫或C_{1-6}烷基；

R^7係氫、C_{1-6}烷基、鹵素、C_{1-6}鹵烷基、-CN或-OH；

各雜環烷基係具有1至4個雜原子之3至10員環，該或該等雜原子各自獨立地為N、O或S；且

各雜芳基係具有1至4個雜原子之5至10員環，該或該等雜原子各自獨立地為N、O或S。

【0982】在一些實施例中，抑制有需要個體之DGKα之方法包含向個體投與治療有效量之化合物，其具有以下表中之化合物的結構：表1A、表1B、表1C、表1D、表1E、表1F、表1G、表1H、表1I、表1J、表2A、表2B、表2C、表2D、表2E、表2F、表2G、表2H、表2I、表2J、表2K、表2L、表3A、表3B、表3C、表3D、表3E、表3F、表3G、表3H、表3I、表3J或表3K，或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。在一些實施例中，抑制有需要個體之DGKα之方法包含向個體投與治療有效量之

具有表3F、表3H、表3I、表3J或表3K中之化合物的結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0983】在一些實施例中，本揭示案提供一種治療有需要個體之癌症之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0984】在一些實施例中，癌症係胰臟癌、膀胱癌、大腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌或結腸癌。在一些實施例中，該癌症為急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia；WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，該癌症為大腦(神經膠瘤)、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、Bannayan-Zonana氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登氏疾病(Cowden disease)、Lhermitte-Duclos氏疾病、乳房、結腸、頭部及頸部、腎臟、肺、肝、黑素瘤、卵巢、胰臟、腺癌、管腺癌、腺鱗狀瘤、腺泡細胞癌、升糖素瘤、胰島素瘤、前列腺、肉瘤或甲狀腺。

【0985】在一些實施例中，該癌症為實體腫瘤、血液癌或轉移性病灶。在一些實施例中，實體腫瘤為肉瘤、纖維母細胞瘤、癌瘤或腺癌。在

一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

【0986】 在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、黑素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、大腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃-食道癌、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴增生性疾病、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、毛細胞白血病、B細胞淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B細胞樣(ABC)彌漫性大型B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)彌漫性大型B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、小型淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤及結外邊緣區淋巴瘤。

【0987】 在一些實施例中，癌症為上皮腫瘤(例如，癌瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、鱗狀上皮內瘤形成)、腺腫瘤(例如，腺癌、腺瘤、腺肌瘤)、間質瘤或軟組織腫瘤(例如，肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、皮膚纖維肉瘤、神經纖維肉瘤、纖維組織細胞瘤、血管肉瘤、血管黏液瘤、平滑肌瘤、軟骨瘤、軟骨肉瘤、肺泡軟部位肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、施皮茨腫瘤(Spitz tumor)、滑膜肉瘤或淋巴瘤。

【0988】 在一些實施例中，癌症為選自由以下組成之群中的或起因於其的組織或器官的實體腫瘤：骨(例如，釉質瘤、動脈瘤樣骨囊腫、血管肉瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、去分化軟骨肉瘤、內生軟骨瘤、上皮樣血管內皮瘤、骨之纖維性結構

不良、骨之巨細胞腫瘤、相關病灶之血管瘤、骨母細胞瘤、骨軟骨瘤、骨肉瘤、骨樣骨瘤、骨瘤、骨膜軟骨瘤、硬纖維瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)；唇及口腔(例如，牙源性成釉細胞瘤、口腔白斑病、口腔鱗狀細胞癌、原發性口腔黏膜黑素瘤)；唾液腺(例如，多形態唾液腺腺瘤、唾液腺腺樣囊性癌、唾液腺黏液表皮樣癌、唾液腺沃辛氏腫瘤(salivary gland Warthin's tumor))；食道(例如，巴雷斯特氏食道症(Barrett's esophagus)、發育不良及腺癌瘤)；胃腸道，其包括胃(例如，胃腺癌、原發性胃淋巴瘤、胃腸道基質瘤(GIST)、轉移性沈積、胃類癌、胃肉瘤、神經內分泌癌、胃原發性鱗狀細胞癌、胃腺棘皮瘤)、腸及平滑肌(例如，靜脈內平滑肌瘤病)、結腸(例如大腸直腸腺癌)、直腸、肛門；胰臟(例如，漿液性腫瘤，其包括微囊腫性或巨囊腫性漿液性囊腺瘤、固體漿液性囊腺瘤、逢希伯蘭道相關聯之漿液性囊性腫瘤(Von Hippel-Landau (VHL)-associated serous cystic neoplasm)、漿液性囊腺癌、黏液性囊性腫瘤(MCN)、管內乳頭狀黏液性腫瘤(IPMN)、管內嗜酸性細胞乳頭狀腫瘤(IOPN)、管內導管腫瘤、囊性腺泡腫瘤(包括腺泡細胞囊腺瘤、腺泡細胞囊腺癌)、胰臟腺癌、創傷性胰管腺癌(包括導管腺癌瘤、腺鱗癌瘤、膠樣癌、髓性癌、肝樣癌、戒環細胞癌、未分化性瘤、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化性瘤、腺泡細胞癌、神經內分泌腫瘤、神經內分泌微腫瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、神經內分泌癌(NEC) (包括小細胞或大細胞NEC)、胰島素瘤、胃泌素瘤、升糖素瘤、產生血清素之NET、生長抑制素瘤、血管活性腸肽瘤、固體假乳頭狀腫瘤(SPN)、胰胚細胞瘤)；膽囊(例如，膽囊及肝外膽管之癌瘤、肝內膽管癌)；神經內分泌(例如，腎上腺皮層瘤、類癌、嗜鉻細胞瘤、垂體腺瘤)；甲狀腺(例如，退行性(未分化)癌、髓性

癌、嗜酸性細胞腫瘤、乳頭狀癌、腺癌瘤)；肝(例如，腺瘤、組合之肝細胞及膽管癌、纖維板層癌、肝母細胞瘤、肝細胞癌、間葉細胞、巢式基質上皮腫瘤、未分化性瘤、肝細胞癌、肝內膽管癌、膽管囊腺癌、上皮樣血管內皮瘤、血管肉瘤胚胎肉瘤、橫紋肌肉瘤、孤立性纖維腫瘤、畸胎瘤、York sac腫瘤、癌肉瘤、桿狀腫瘤)；腎臟(例如，ALK重新佈置之腎細胞癌、難染細胞腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、透明細胞肉瘤、後腎腺瘤、後腎腺纖維瘤、黏液性導管及梭狀細胞瘤、腎瘤、腎母細胞瘤(威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)、乳頭狀腺瘤、乳頭狀腎細胞癌、腎嗜酸性腺瘤、腎細胞癌、丁二酸鹽去氫酶不足之腎細胞癌、收集導管癌)；乳房(例如，侵襲性乳腺管癌，包括但不限於腺泡細胞癌、腺樣囊性癌症、頂漿癌、篩骨狀癌、富糖原/透明細胞、發炎性癌、富脂質癌、髓性癌、化生性癌、微乳頭狀癌、黏液性癌、神經內分泌癌、嗜酸性細胞癌、乳頭狀癌、皮脂癌、分泌乳癌、管狀癌、小葉癌，包括但不限於多形態癌、戒環細胞癌、腹膜(例如，間皮瘤、原發性腹膜癌))；女性性器官組織，包括卵巢(例如，絨毛膜癌、上皮腫瘤、生殖細胞腫瘤、性索基質腫瘤)、輸卵管(例如，漿液性腺癌瘤、黏液性腺癌瘤、子宮內膜樣腺癌瘤、透明細胞腺癌、移行細胞癌、鱗狀細胞癌、未分化性瘤、苗勒氏管腫瘤(mullerian tumor)、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖細胞腫瘤、絨毛膜癌、滋養層腫瘤)、子宮(例如，子宮頸癌、子宮內膜息肉、子宮內膜增生、上皮內癌(EIC)、子宮內膜癌(例如，子宮內膜樣癌、漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌、鱗狀細胞癌、過渡期癌、小細胞癌、未分化性瘤、間葉細胞瘤形成)、平滑肌瘤(例如，子宮內膜基質節結、平滑肌肉瘤、子宮內膜基質肉瘤(ESS)、間葉性腫瘤)、混合上皮及間葉性腫瘤(例如，腺纖維瘤、癌纖

維瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(惡性混合中胚層肉瘤-MMMT))、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性苗勒氏管混合腫瘤(endometrial malignant mullerian mixed tumour)、妊娠期滋養細胞腫瘤(部分水囊狀胎塊、完全水囊胎塊、創傷性水囊胎塊、胎盤部位腫瘤))、外陰、陰道；男性性器官組織，包括前列腺、睪丸(例如，生殖細胞腫瘤、精母細胞型精原細胞瘤)、陽莖；膀胱(例如，鱗狀細胞癌、尿道上皮癌、膀胱尿道上皮癌)；大腦(例如，神經膠質瘤(例如星形細胞瘤，包括非浸潤、低度、退行性神經膠母細胞瘤；寡突神經膠質細胞瘤、室管膜瘤)、脊膜瘤、神經節神經膠質瘤、神經鞘瘤(schwannomas/neurilemmomas)、顱咽管瘤、索脊瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、垂體腫瘤；眼睛(例如，成視網膜細胞瘤、視網膜母細胞瘤、眼球黑素瘤、後葡萄膜黑素瘤、虹膜錯構瘤)；頭部和頸部(例如，鼻咽癌、內淋巴囊腫瘤(Endolymphatic Sac Tumor；ELST)、表皮樣癌、喉癌，包括鱗狀細胞癌(SCC) (例如，聲門癌、上聲門癌、下聲門癌、跨聲門癌)、原位癌、疣狀梭狀細胞及基底樣SCC、未分化性瘤、喉腺癌、腺樣囊性癌症、神經內分泌癌、喉部肉瘤、頭部和頸部副神經節瘤(例如，頸動脈體、頸鼓、迷走神經)；胸腺(例如胸腺瘤)；心(例如賁門黏液瘤)；肺(例如小細胞癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)，包括鱗狀細胞癌(SCC)、腺癌瘤及大細胞癌、類癌(典型或非典型)、癌肉瘤、肺母細胞瘤、巨細胞癌、梭狀細胞癌、胸膜肺母細胞瘤)；淋巴液(例如淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、埃-巴二氏病毒(EBV)相關聯之淋巴增生疾病，包括B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤、大型B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、惰性B細胞淋巴瘤、低級B細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關聯彌漫性大細胞淋巴瘤；原發性滲

出性淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；結外NK/T細胞淋巴瘤、鼻型；外周T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤；濾泡T細胞淋巴瘤；全身T細胞淋巴瘤)、肺淋巴管平滑肌增生症)；中樞神經系統(CNS)(例如神經膠質瘤，包括星形膠質細胞腫瘤(例如，毛細胞型星形細胞瘤、毛細胞黏液型星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤、多形態黃星形細胞瘤、彌漫性星形細胞瘤、肌原纖維性星形細胞瘤、腫大星形細胞瘤、原生質星形細胞瘤、多形性星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤(例如，巨細胞神經膠母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性神經膠母細胞瘤及腦膠質瘤)、少突膠質細胞腫瘤(例如，少突神經膠質瘤、多形性寡樹突狀神經膠質瘤、少突星形細胞腫瘤(例如，寡樹突星狀膠質細胞瘤、多形性寡樹突狀星形細胞瘤)、室管膜腫瘤(例如，下室管膜瘤、黏液乳頭型室管膜瘤、室管膜瘤(例如，細胞、乳頭狀、透明細胞、伸長細胞)、退行性室管膜瘤)、視神經神經膠瘤及非神經膠質瘤(例如，脈絡叢腫瘤、神經元及混合神經元膠質腫瘤、松果體區腫瘤、胚胎腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、垂體腺瘤、顱及椎神經腫瘤、恆性區腫瘤)、神經纖維瘤、脊膜瘤、外周神經鞘腫瘤、外周神經母細胞腫瘤(包括但不限於神經母細胞瘤、成神經節細胞瘤、神經節細胞瘤)、三染色體19室管膜瘤)；神經內分泌組織(例如，副神經節系統，包括腎上腺髓質(嗜鉻細胞瘤)及超腎上腺嗜鉻體((超腎上腺)副神經節瘤)；皮膚(例如，透明細胞汗腺瘤、皮膚良性纖維性組織細胞瘤、圓柱瘤、汗腺瘤、黑素瘤(包括皮膚黑素瘤、黏膜黑素瘤)、毛母質瘤、施皮茨腫瘤)；及軟組織(例如，攻擊性血管黏液瘤、齒槽橫紋肌肉瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、血管纖維瘤、血管瘤樣型纖維性組織細胞瘤、滑膜肉瘤、二相滑膜肉瘤、透明細胞

肉瘤、隆凸性皮膚纖維肉瘤、硬纖維瘤型彈力纖維瘤、小型圓形細胞腫瘤、促結締組織增生小型圓形細胞腫瘤、彈力纖維瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)/原始神經外胚層瘤(PNET)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、椎旁肉瘤、發炎性肌纖維母細胞瘤、bpo母細胞瘤、脂肪瘤、軟骨狀脂肪瘤、bpo肉瘤/惡性脂肪瘤樣腫瘤、bpo肉瘤、黏液bpo肉瘤、纖維黏液肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、惡性肌上皮瘤、軟部位之惡性黑素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮細胞瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤(NRSTS)、軟組織平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、井分化之bpo肉瘤。

【0989】 在一些實施例中，癌症為黑素瘤、胃癌、三套陰性乳癌(TNBC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、直腸腺癌、大腸直腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、尿道上皮膀胱癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、腦脊瘤、腎上腺癌或子宮內膜癌。

【0990】 在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與一或多種額外治療劑。額外治療劑可以包括上文針對組合療法所描述之任何治療劑。在一些實施例中，額外治療劑獨立地為抗腫瘤劑、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、伊匹單抗、化學療法、放射線療法或切除療法。在一些實施例中，額外治療劑獨立地為美羅華、多柔比星、吉西他濱、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗或伊匹單抗。

【0991】 在一些實施例中，該方法包含一或多種額外治療劑，其中該額外治療劑為PD-1/PD-L1抑制劑。

【0992】 在一些實施例中，抗贅生劑為抗微管劑、鉑配位複合物、烷基化劑、抗生素劑、拓樸異構酶II抑制劑、抗代謝物、拓樸異構酶I抑制劑、激素或激素類似物、信號轉導路徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成、抑制劑、免疫治療劑、促凋亡劑、細胞週期信號傳導抑制劑、蛋白酶體抑制劑、癌症代謝抑制劑、抗PD-L1劑、PD-1拮抗劑、免疫調節劑、STING調節化合物、CD39抑制劑、A2a及A2a腺苷拮抗劑、TLR4拮抗劑、ICOS或OX40之抗體。

【0993】 在一些實施例中，化合物或醫藥組合物與一或多種額外治療劑共投與，該一或多種額外治療劑包含鰭相關酪胺酸激酶3(FLT3；CD135)受體、鐸樣受體(TLR)或干擾素基因刺激劑(STING)受體之活化劑或促效劑。

【0994】 在一些實施例中，TLR促效劑或活化劑為TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑或TLR9促效劑。

【0995】 在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑為ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。

【0996】 在一些實施例中，化合物或醫藥組合物與一或多種額外治療劑共投與，該一或多種額外治療劑包含以下之抑制劑或拮抗劑：非受體11型蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPN11或SHP2)，骨髓細胞白血病序列1(MCL1)細胞凋亡調節劑；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1))；二醯基甘油激酶α(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-α)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E或

CD73)；轉型生長因子β1 (TGFB1或TGF)；血基質加氧酶1 (HMOX1、HO-1或HO1)；血管內皮生長因子A (VEGFA或VEGF)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2 HER2、HER2/neu或CD340)；表皮生長因子受體(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1)；ALK受體酪胺酸激酶(ALK、CD246)；聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1或PARP)；細胞週期素依賴性激酶4 (CDK4)；細胞週期素依賴性激酶6 (CDK6)；C-C基元趨化因子受體8 (CCR8、CDw198)；CD274分子(CD274、PDL1或PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1或PD-1)；及/或細胞毒性T淋巴細胞相關聯蛋白4 (CTLA4、CTLA-4、CD152)。

【0997】 在一些實施例中，抑制劑包含抗原結合分子、抗體或其抗原結合片段。

【0998】 在一些實施例中，MCL1抑制劑為AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A1210477、UMI-77或JKY-5-037。

【0999】 在一些實施例中，PTPN11或SHP2抑制劑為TN0155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068及RMC-4630。

【1000】 在一些實施例中，額外治療劑為化學治療劑、抗贅生劑、放射線治療劑或檢查點靶向劑。在一些實施例中，一或多種抗贅生劑或化學治療劑選自由以下組成之群：核苷類似物(例如5-氟尿嘧啶、吉西他濱、阿糖胞苷)、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、卡巴他賽)、鉑配位複合物(順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、菲鉑(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)、賽特鉑(satraplatin)、二環鉑

(dicycloplatin)、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、米鉑(miriplatin))、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑(例如甲胺喋呤、曲美沙特、培美曲塞)、拓樸異構酶抑制劑(例如多柔比星、道諾黴素、放線菌素D、艾尼西德、表柔比星、依託泊苷、伊達比星、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌、索布佐生、拓朴替康、伊立替康、MM-398 (脂質體伊立替康)、沃薩洛辛及GPX-150、阿多比欣、AR-67、瑪韋替尼、AST-2818、阿維替尼(ACEA-0010)、伊洛福芬(MGI-114))、烷基化劑(例如氮芥(例如環磷醯胺、雙氯乙基甲胺、烏拉莫司汀或尿嘧啶氮芥、美法侖、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、苯達莫司汀、替莫唑胺、卡莫司汀)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲菌素)、磺酸烷基酯(例如白消安))或其混合物。

【1001】在一些實施例中，檢查點靶向劑選自由以下組成之群：拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體或促效性抗OX40抗體。

【1002】在一些實施例中，額外治療劑包含一或多種細胞療法。在一些實施例中，細胞療法包含自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)細胞、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)及/或樹突狀細胞(DC)之群中之一或多者。在一些實施例中，細胞療法需要T細胞療法，例如共投與α/β TCR T細胞、γ/δ TCR T細胞、調節T (Treg)細胞及/或TRuC™ T細胞之群。在一些實施例中，細胞療法需要NK細胞療法，例如共投與NK-92細胞。細胞療法可能需要向個體共投與自體、同基因型或同種異體細胞。在一些實施例中，免疫細胞群中之一

或多者包含一或多種嵌合抗原受體(CAR)。

【1003】 在一些實施例中，額外治療劑包含抗體或其抗原結合片段或其抗體-藥物結合物、CD3靶向多特異性分子、CD16靶向多特異性分子、非免疫球蛋白抗原結合分子或抗體模擬蛋白。

【1004】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含免疫療法、免疫刺激性療法、細胞介素療法、趨化因子療法、細胞療法、基因療法及其組合。在一些實施例中，免疫療法包含共投與一或多種抗體或其抗原結合抗體片段，或其抗體-藥物結合物、CD3靶向多特異性分子、CD16靶向多特異性分子或非免疫球蛋白抗原結合域或針對一或多種目標或腫瘤相關聯抗原(TAA)之抗體模擬蛋白。

【1005】 在一些實施例中，本揭示案提供治療有需要個體之HIV或B型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，化合物或醫藥組合物與一或多種額外治療劑共投與。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含疫苗。

【1006】 在一些實施例中，一種用於製造用於治療有需要個體之癌症之藥劑的方法特徵在於，使用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【1007】 在一些實施例中，一種用於製造用於抑制有需要個體之癌轉移之藥劑的方法特徵在於，使用本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【1008】 在一些實施例中，一種用於製造用於治療有需要個體之HIV或B型肝炎病毒感染之藥劑的方法特徵在於，使用本揭示案之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽。

【1009】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途係用於製造供治療個體之癌症用之藥劑。

【1010】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途係用於製造供抑制個體之癌轉移用之藥劑。

【1011】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途係用於製造供治療個體之HIV或B型肝炎感染用之藥劑。

【1012】 在一些實施例中，本揭示案之化合物用於療法。在一些實施例中，化合物用於治療有需要個體之癌症。在一些實施例中，化合物用於抑制有需要個體之癌轉移。在一些實施例中，化合物用於治療有需要個體之HIV或B型肝炎病毒感染。

VII.合成方法

【1013】 **縮寫。**使用某些縮寫及頭字語描述實驗細節。儘管大部分縮寫及頭字語為熟習此項技術者理解，但表4含有許多此等縮寫及頭字語之清單。

表4.縮寫及頭字語之清單.

縮寫	含義
Ac	乙醯基
AcOEt	乙酸乙酯(亦為EtOAc)
ACN	乙腈
Bn	苄基
Boc	三級丁氧基羰基
BOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鏻
BroP	六氟磷酸溴參(二甲胺基)鏻
Bu	丁基
nBuLi	正丁基鋰
$CDCl_3$	氯仿-*d*
dba	二亞苄基丙酮
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷

縮寫	含義
DMSO	二甲亞碸
DMF	二甲基甲醯胺
dppf	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
iBu	異丁基
IPA	異丙醇
iPr	異丙基
LC	液相層析
LDA	二異丙胺基鋰
Me	甲基
m/z	質荷比
MS或ms	質譜
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
Ph	苯基
Ph_3P	三苯膦
prep. HPLC	製備型高效液相層析(亦為prep-HPLC)
RT	室溫
SEM	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基
SEM-Cl	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物
Si管柱	二氧化矽管柱
tBu	三級丁基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
δ	參考殘餘非氘化溶劑峰之百萬分率

一般合成流程

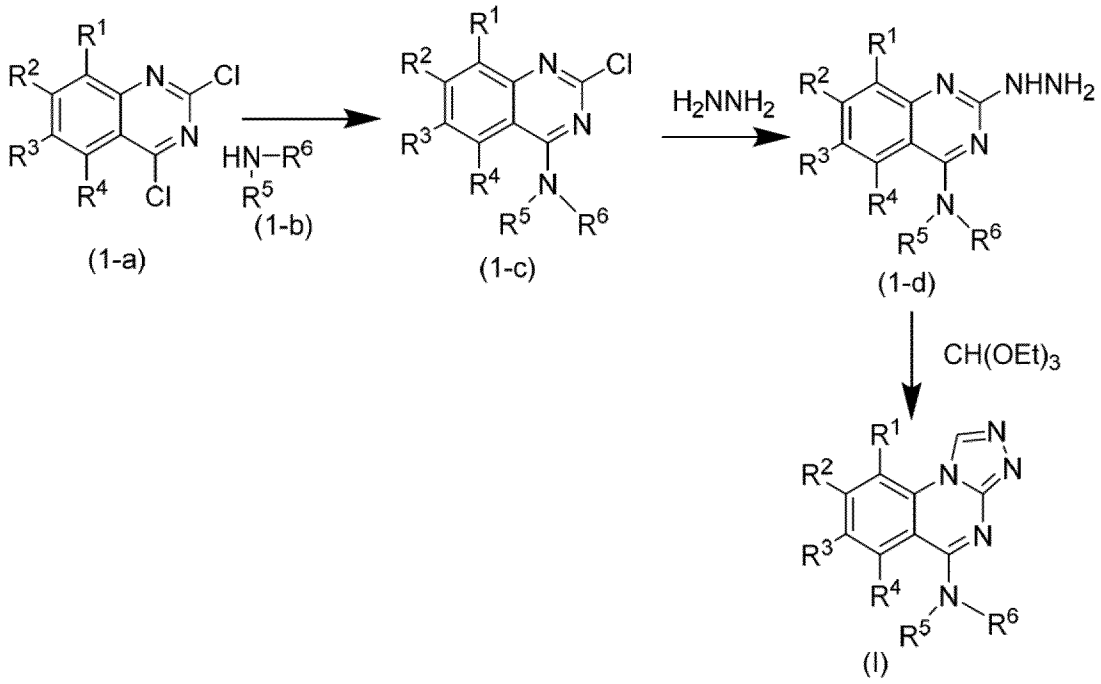
【1014】本發明之式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物可例如根據以下流程製備。在用於製備本發明化合物之方法中之任一種期間，保護所關注分子中之任一種上之敏感性或反應性基團可能為必需的且/或合乎需要的。此可藉助於如諸如T. W. Greene及P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第4版, Wiley, New York 2006之標準著作中所描述之習知保護基來達成。舉例而言，在一些實施例中，保護基包括作為胺基保護基之苯甲氧羰基或三

級丁氧基羰基及/或作為羥基保護基之三級丁基甲基矽基等。保護基可在適宜後續階段使用此項技術中已知之方法來移除。

【1015】 可用於實施例之方法中之例示性化學實體現將參考說明性合成流程關於本文中之其一般製備及後續具體實例來加以描述。業內人士應認識到，為了獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料以使得適當時在有或無保護之情況下經由反應流程攜載最終所需取代基以產生所需產物。可替代地，採用代替最終所需取代基之可經由反應流程攜載且適當時經所需取代基置換之合適基團可能為必需的或合乎需要的。此外，熟習此項技術者應認識到，以下流程中所示之轉換可以與特定側基之官能性相容之任何次序執行。除非另外規定，否則一般流程中所描繪之反應中之各者可在約0℃至所用有機溶劑之回流溫度之溫度下運行。以下流程中所揭示之可變位點中之各者適用於本發明所提供之式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物中之每一官能基。

【1016】 實施例亦關於可用於製備本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法及中間物。

一般合成流程1



【1017】 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物可根據一般合成流程1製備，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6係如上文所描述。

【1018】 根據一般合成流程1，式(1-a)化合物可與式(1-b)化合物在溶劑中反應以生成式(1-c)化合物。經考慮，諸如DMF之任何合適之非反應性溶劑可用於此反應。此反應可在適合於生成所需數量之式(1-c)化合物之時間及溫度下，例如在室溫至100℃範圍內之溫度下及在數分鐘至數小時範圍內之時間，例如在室溫下持續一小時進行。

【1019】 式(1-a)化合物可經購買或易於經由熟習此項技術者已知之方法，諸如J.Med.Chem.2014,57,5141-5156處所描述之方法或類似方法合成。式(1-b)化合物為市售的或可易於由熟習此項技術者根據已知方法製備。

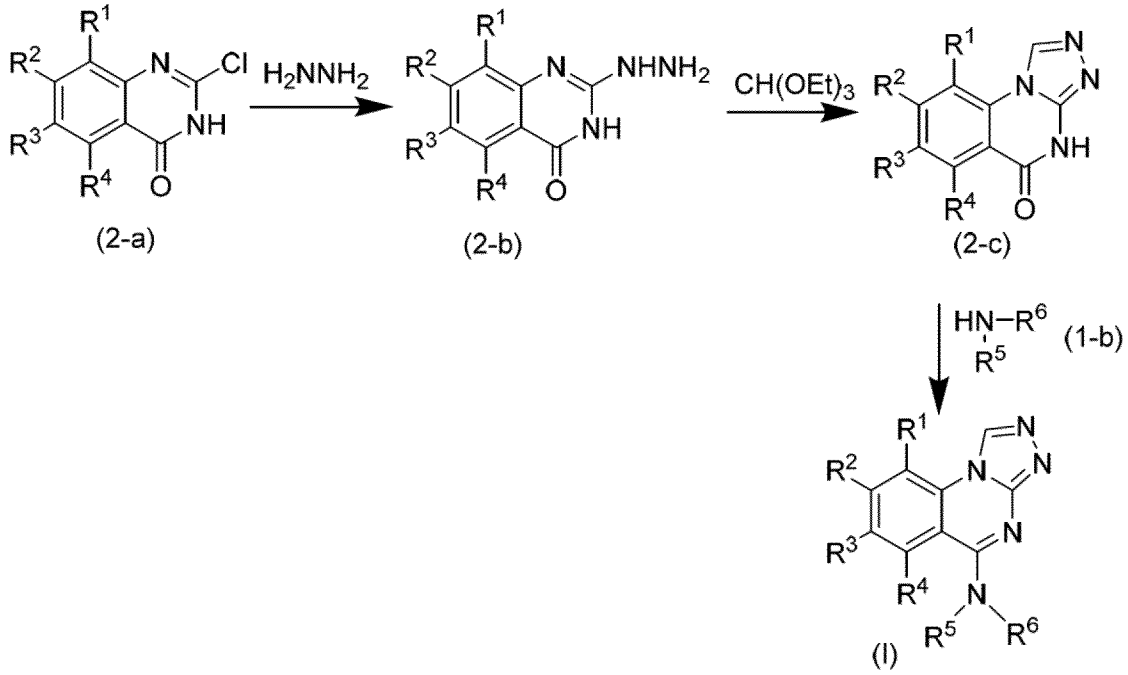
【1020】 式(1-c)化合物可與肼在諸如醇之合適溶劑中組合以生成式(1-d)化合物。合適溶劑可包括非反應性溶劑，且反應可在適合於生成所

需數量之式(1-d)化合物之時間及溫度下，諸如在室溫至100℃範圍內之溫度下及在數分鐘至數小時範圍內之時間進行。舉例而言，反應可在乙醇溶劑中在低於50℃之溫度下進行一小時。

【1021】 可藉由使1至5莫耳當量之原甲酸三乙酯與式(1-d)化合物在適合於生成所需數量之式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物之時間及溫度下反應來使式(1-d)化合物轉化成式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物。舉例而言，式(1-d)化合物可經歷在室溫至120℃範圍內之溫度下，例如在100℃溫度下與原甲酸三乙酯持續數分鐘至數天，諸如一分鐘至一小時之反應。

一般合成流程2

【1022】 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物亦可根據以下一般合成流程2製備：



其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6係如本文所描述。

【1023】 根據一般合成流程2，式(2-a)化合物可與肼在諸如醇之合適非反應性溶劑中組合。反應可在室溫至100℃範圍內之溫度下在足以產生所需數量之式(2-b)化合物之時間，例如在數分鐘至數小時範圍內之時間進行。舉例而言，式(2-b)化合物可適當地在室溫與50℃之間的溫度下持續一小時生成。式(2-a)化合物可以商業方式獲得或可易於由一般熟習此項技術者經由已知方法，諸如經由式(1-a)化合物與鹼在合適溶劑中之反應來製備。

【1024】 式(2-b)化合物可與1至5莫耳當量之原甲酸三乙酯在合適反應條件下組合以產生式(2-c)化合物。舉例而言，用於生成式(2-c)化合物之反應可在室溫至120℃範圍內之溫度下在數分鐘至數天範圍內之時間進行。舉例而言，所需數量之式(2-c)化合物可在100℃反應溫度下持續1分鐘至一小時生成。

【1025】 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、

(IIc-7)或(IIc-8)化合物可根據一般合成流程2，藉由在存在鹼之情況下使用1至5莫耳當量之脫水縮合劑使式(2-c)化合物與1至5莫耳當量之式(1-b)化合物在溶劑中反應來獲得。可使用包括在反應中不具反應性之溶劑之任何合適溶劑。用於此反應之合適溶劑之非限制性實例包括乙腈、NMP、DMF及其類似溶劑。合適脫水縮合劑為熟習此項技術者已知，包括例如但不限於諸如BOP試劑之基於鏻之脫水縮合劑。適用於此反應之例示性鹼包括例如諸如碳酸銫之無機鹼或諸如三乙胺之有機胺。

【1026】 反應可例如使用乙腈溶劑，使用1至5莫耳當量之BroP (六氟磷酸溴參(二甲胺基)鏻)試劑作為脫水縮合劑及1至5莫耳當量之DBU作為鹼在室溫與120℃之間的溫度下進行數分鐘至數天，諸如在50℃下進行1分鐘至一小時。

【1027】 可替代地，式(2-c)化合物向式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物之轉化可在不使用脫水縮合劑之情況下進行。舉例而言，式(2-c)化合物可與1至5莫耳當量之式(1-b)化合物在存在強鹼之情況下在溶劑中反應。諸如基於醚之溶劑或例如THF之任何非反應性溶劑經考慮為適用於反應。合適強鹼之非限制性實例包括諸如n-BuLi之有機鹼。在一些實施例中，可使用1至5莫耳當量之LDA。反應可在-100℃至0℃範圍內之溫度下進行數分鐘至數天。舉例而言，所需數量之式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物可藉由在-78℃溫度下進行此反應1至20小時來生成。

【1028】 另外，在所需位置處具有所需官能基之本發明化合物可藉由以上方法之合適組合或通常在有機合成中進行之程序(例如胺基之烷基化反應、烷硫基向亞碸基或碸基之氧化反應、烷氧基向羥基之轉化反應或其相反轉化反應)來製備。

VIII.實例

【1029】 提供可用於合成所揭示化合物之通常已知之化學合成流程及條件之許多一般參考文獻為可用的(參見例如Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第7版, Wiley-Interscience, 2013)。

【1030】 如本文所描述之化合物可藉由此項技術中已知之手段中之任一種來純化，該等手段包括諸如高效液相層析(HPLC)、製備型薄層層析、急驟管柱層析及離子交換層析之層析手段。可使用包括正相及逆相以及離子樹脂之任何合適固定相。舉例而言，所揭示化合物可經由矽膠層析純化。參見例如Introduction to Modern Liquid Chromatography, 第2版, 編者L. R. Snyder及J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979；及Thin Layer Chromatography, E. Stahl (編), Springer-Verlag, New York, 1969。

【1031】 化合物係使用標準儀器使用法加以表徵。化合物識別係藉由氫核磁共振光譜(^{1}H-NMR)及質譜(MS)進行。除非另外規定，否則^{1}H-NMR係在400 MHz下進行量測。在一些情況下，視化合物及量測條件而定，可能不會清楚地觀測到可交換氫。本文所使用之標識寬(br./broad)係指寬峰信號。除非另外規定，否則HPLC製備型層析係藉由市售ODS管柱在梯度模式中使用水/甲醇(含有甲酸)作為溶離劑來進行。

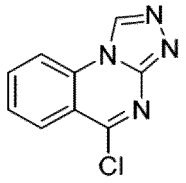
【1032】 本文所提供之實例描述本文所揭示之化合物之合成以及用於製備該等化合物之中間物。應理解，可組合本文所描述之個別步驟。亦應理解，獨立批次之化合物可經組合且隨後繼續用於下一合成步驟中。

【1033】 在以下實例描述中，描述具體實施例。足夠詳細地描述此等實施例以使熟習此項技術者能夠實踐本發明之某些實施例。可利用其他實施例，且可在不脫離本發明之範疇之情況下作出邏輯及其他改變。因此，以下描述並不意欲限制本發明之範疇。

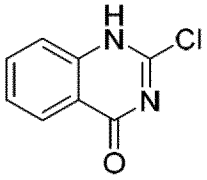
【1034】 本發明化合物之代表性合成描述於以下流程及後續特定實例中。

A. 中間物

中間物1. 5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

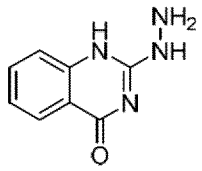


(步驟1)合成2-氯喹唑啉-4(1*H*)-酮



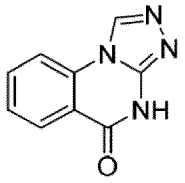
【1035】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(5.0 g，25.12 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加1 M NaOH溶液(50 mL)且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用乙酸酸化至pH ~ 6。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 181.08 [M+H]+。

(步驟2)合成2-肼基喹唑啉-4(1*H*)-酮



【1036】 在室溫下向2-氯喹唑啉-4(1*H*)-酮(4.0 g，22.22 mmol)於EtOH (80 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(3.33 g，66.66 mmol)且將混合物加熱至50℃ 4 h。用石油醚稀釋反應混合物。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 177.13 [M+H]+。

(步驟3)合成[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(中間物2)

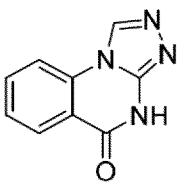


【1037】 將2-肼基喹唑啉-4(1*H*)-酮(4.0 g，22.22 mmol)及甲酸(80 mL)之混合物加熱至100℃ 16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且用乙醇及正己烷洗滌殘餘物。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 10 : 0 - 4 : 6)純化所得固體，得到所需產物。LCMS(m/z) 187.05 [M+H]+。

(步驟4)合成5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

【1038】 將[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.0 g，5.37 mmol)及氧氯化磷(20 mL)之混合物加熱至110℃ 6 h。在減壓下蒸發反應混合物，且在0℃下用飽和碳酸氫鈉溶液中和殘餘物。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 204.93 [M+H]+。

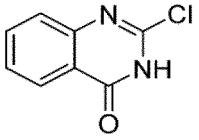
中間物2. [1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮



【1039】 可根據以下途徑可替代地合成[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

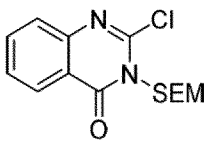
5(4H)-酮(中間物2)。

(步驟1)合成2-氯-4(3H)-喹唑啉酮



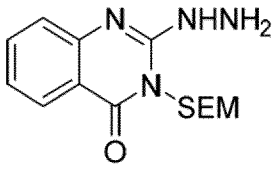
【1040】 將2,4-二氯喹唑啉(5 g，25.1 mmol)於2 M NaOH溶液(60 mL，60 mmol)及THF (60 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5 h。將反應混合物冷卻且用AcOH調節至pH 5。收集經沈澱之固體且用水、EtOH洗滌，得到所需產物。LCMS(m/z) 181.06 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2-氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1041】 將2-氯-4(3H)-喹唑啉酮(3.9 g，21.60 mmol)、SEM-Cl (4.21 ml，23.76 mmol)及K_2CO_3 (3.58 g，25.9 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。粗物質不經純化即用於下一步驟。

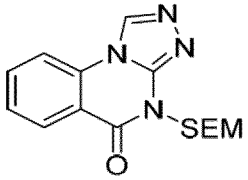
(步驟3)合成2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1042】 將2-氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(170 mg，0.547 mmol)於水合肼(0.5 mL，15.93 mmol)及EtOH (2 mL)之混合物中之溶液在室溫下攪拌1.5 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。粗材料不經純化即用

於下一步驟。LCMS(m/z) 307.18 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5(4*H*)-酮

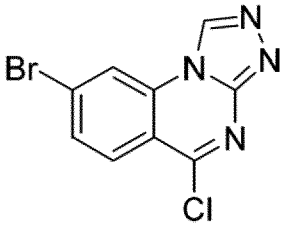


【1043】將所得2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮於三乙氧基甲烷(3 mL)中之溶液在100℃下攪拌隔夜。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 100 : 0 - 0 : 100)純化反應混合物，得到所需產物。

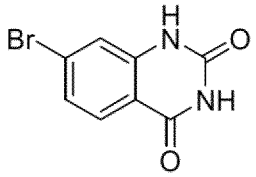
(步驟5)合成[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5(4*H*)-酮

【1044】將4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5(4*H*)-酮(187 mg，0.591 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(2 mL，0.591 mmol)之混合物在室溫下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物。收集所得固體，得到所需產物。LCMS(m/z) 187.11 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.0 Hz, 1H)。

中間物3. 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

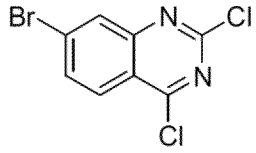


(步驟1)合成7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



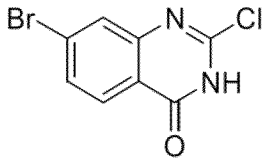
【1045】 將2-胺基-4-溴苯甲酸(20 g，92.59 mmol)及脲(55.55 g，925.92 mmol)之混合物加熱至150℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且攪拌30 min。收集所得固體，且用冰醋酸濕磨且用石油醚洗滌，得到所需產物。LCMS(m/z) 241.06 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成7-溴-2,4-二氯喹唑啉



【1046】 在0℃下向7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(19 g，79.17 mmol)於氧氯化磷(74 mL，791.67 mmol)中之經攪拌溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(19.6 mL，118.75 mmol)，且將混合物加熱至110℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且攪拌30 min。收集所得固體，且用冷水洗滌且在真空下乾燥，獲得所需產物。LCMS(m/z) 277.08 [M+H]+。

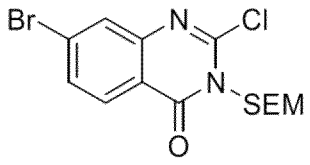
(步驟3)合成7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮



【1047】 在0℃下向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(22.0 g，79.71 mmol)於THF (200 mL)中之經攪拌溶液中添加1 M NaOH (191 mL，191.30 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰醋酸酸化至pH ~ 5。將所得固體過濾且在真空下

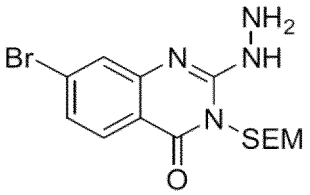
乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 259.17 [M+H]+。

(步驟4)合成7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



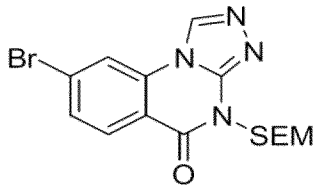
【1048】在0℃下向7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮(14.5 g，56.20 mmol)於DMF (150 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(8.53 g，61.82 mmol)及2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物(10.96 mL，61.82 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。

(步驟5)合成7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-喹唑啉-4(3H)-酮



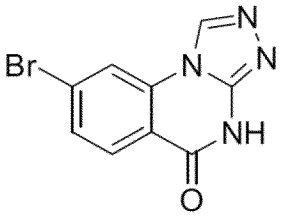
【1049】在0℃下向7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(15 g，38.66 mmol)於EtOH (150 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(386 mL，386.60 mmol，1.0 M於THF中)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 385.40 [M+H]+。

(步驟6)合成8-溴-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮



【1050】 將7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(17 g，44.27 mmol)及原甲酸三乙酯(43.74 mL，265.62 mmol)之混合物加熱至100℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 397.35 [M+H+2, 同位素質量]+。

(步驟7)合成8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5(4*H*)-酮

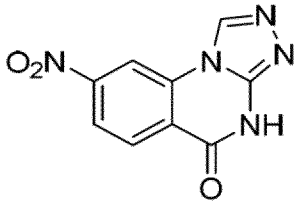


【1051】 在室溫下向8-溴-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.5 g，5.1 mmol)於甲醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.5 mL)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。用二乙醚濕磨所得殘餘物，獲得所需產物。LCMS(m/z) 265.27 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.88 (br. S, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H)。

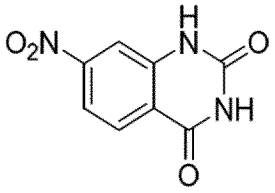
合成8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

【1052】 使8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5(4*H*)-酮(2.0 g，7.57 mmol)於氧氯化磷(15 mL)中之混合物回流6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於甲苯中且蒸發兩次，獲得所需產物：LCMS(m/z) 283.20 [M+H]+。

中間物4. 8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮

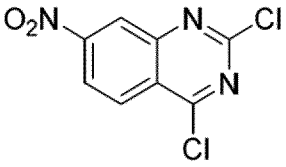


(步驟1)合成7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



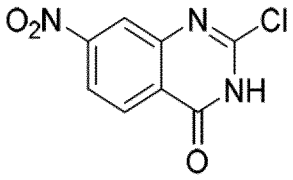
【1053】 將2-胺基-4-硝基苯甲酸(10 g，54.94 mmol)及脲(32.96 g，549.45 mmol)之混合物加熱至150℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且攪拌10 min。收集所得固體且用冰醋酸濕磨，得到所需產物。LCMS(m/z) 208.14 [M+H]+。

(步驟2)合成2,4-二氯-7-硝基喹唑啉



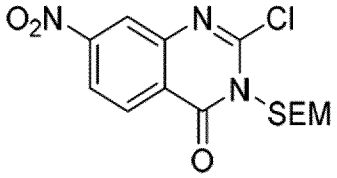
【1054】 在0℃下向7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(10.3 g，49.76 mmol)於氧氯化磷(48 mL，497.58 mmol)及*N, N*-二異丙基乙胺(13 mL，74.64 mmol)中之經攪拌溶液中且將混合物加熱至110℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用碎冰淬滅且攪拌10 min。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 244.11 [M+H]+。

(步驟3)合成2-氯-7-硝基喹唑啉-4(3H)-酮



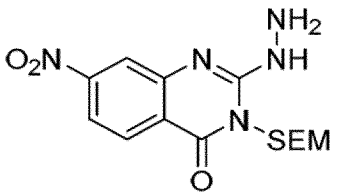
【1055】在0℃下向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(20 g，82.3 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加1 M NaOH溶液(197 mL，197.53 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在0℃下將反應混合物用乙酸酸化至pH ~ 5。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 226.21 [M+H]+。

(步驟4)合成2-氯-7-硝基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



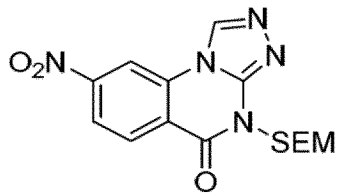
【1056】在0℃下向2-氯-7-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(15.6 g，69.33 mmol)於DMF (160 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(10.54 g，76.27 mmol)及2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物(13.52 mL，76.27 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 356.42 [M+H]+。

(步驟5)合成2-肼基-7-硝基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1057】 在0℃下向2-氯-7-硝基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮5 (粗物質，10 g，28.17 mmol)於EtOH (100 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(281 mL，281.69 mmol，1.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 352.53 [M+H]+。

(步驟6)合成8-硝基-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4*H*)-酮



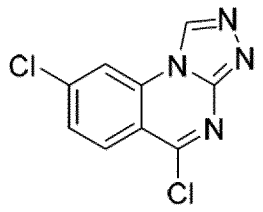
【1058】 將2-肼基-7-硝基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(粗物質，12.0 g，34.19 mmol)及原甲酸三乙酯(34.15 mL，205.13 mmol，6.0 eq.)之混合物加熱至100℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，且將殘餘物用二乙醚洗滌且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 362.40 [M+H]+。

(步驟7)合成8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮

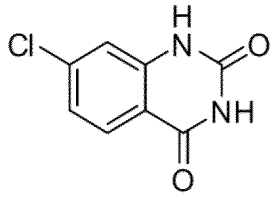
【1059】 在室溫下向8-硝基-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4*H*)-酮(6.3 g，24.14 mmol)於MeOH (60 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(6.09 mL，43.45 mmol)且將混合物在相同溫度下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，且將殘餘物逐次用二乙醚、正戊烷洗滌，且在真空下乾燥，獲得所需產物：LCMS(m/z) 231.9 [M+H]+; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.10 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H),

8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.31 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 1H)。

中間物5. 5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉

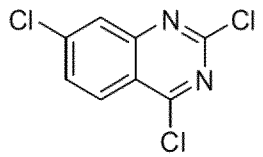


(步驟1)合成7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



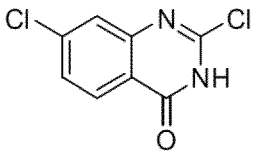
【1060】將2-胺基-4-氯苯甲酸(10 g，58.48 mmol)及脲(35.09 g，584.79 mmol)之混合物在150℃下攪拌16 h。在100℃下用冰冷水稀釋反應混合物。將所得固體過濾，用水洗滌且在真空下乾燥，得到所需產物：LCMS(m/z) 197.13 [M+H]+。

(步驟2)合成2,4,7-三氯喹唑啉



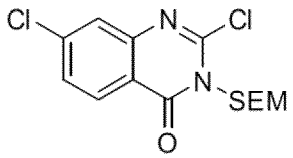
【1061】在0℃下向7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(9.1 g，46.43 mmol)於氧氯化磷(43.39 mL，464.28 mmol)中之溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(12.14 mL，69.64 mmol)且將混合物在110℃下攪拌16 h。用冰冷水稀釋反應混合物，且將所得固體過濾，用水洗滌且在真空下乾燥，得到所需產物。

(步驟3)合成2,7-二氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



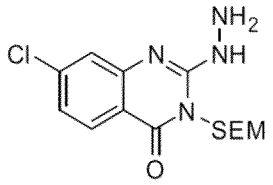
【1062】 在0℃下向2,4,7-三氯喹唑啉(10 g，43.10 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加1 M NaOH溶液(103.45 mL，103.45 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h。在0℃下將反應混合物用乙酸酸化至pH ~ 5。將所得固體過濾，用水、石油醚洗滌且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 215.09 [M+H]+。

(步驟4)合成2,7-二氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1063】 在0℃下向2,7-二氯喹唑啉-4(3*H*)-酮(8.6 g，40 mmol)於DMF (90 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(6.07 g，44 mmol)及2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物(7.80 mL，44 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用冰水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 345.33 [M+H]+。

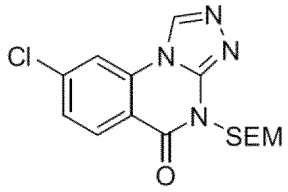
(步驟5)合成7-氯-2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-喹唑啉-4(3H)-酮



【1064】 在0℃下向2,7-二氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(5 g，14.53 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加肼(145 mL，145.35 mmol，1.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。用二乙醚洗滌殘餘物，得到所需

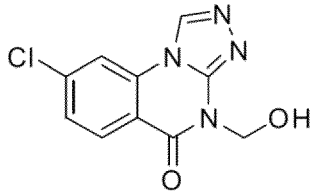
產物。LCMS(m/z) 341.37 [M+H]+。

(步驟6)合成8-氯-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮



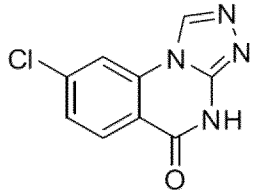
【1065】 將7-氯-2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4.9 g，14.41 mmol)及原甲酸三乙酯(14.39 mL，86.47 mmol)之混合物在100℃下攪拌16 h。將反應混合物用二乙醚稀釋且在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於二乙醚中且蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 351.42 [M+H]+。

(步驟7)合成8-氯-4-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮



【1066】 在0℃下向8-氯-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮7 (2.18 g，6.23 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5.72 mL，74.74 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且蒸發。用二乙醚洗滌所得固體，得到所需產物。

(步驟8)合成8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮



【1067】 在0℃下向8-氯-4-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

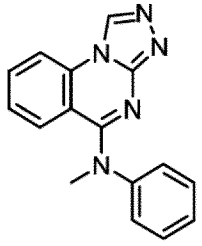
5(4H)-酮(1.8 g，7.2 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.02 mL，14.4 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且將殘餘物溶解於二乙醚中且蒸發。用二乙醚洗滌所得固體，得到所需產物。LCMS(m/z) 221.21 [M+H]+。

(步驟9)合成5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉

【1068】 將8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.2 g，5.45 mmol)於氧氯化磷(15 mL)中之溶液在100℃下攪拌6 h。在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於甲苯中且蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 239.17 [M+H]+。

B. 實例

實例1. N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

【1069】 將N-甲基苯胺(59.2 mg，0.553 mmol)及氫氧化鈉(20 mg，0.500 mmol)添加至2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.502 mmol)之DMF溶液(5 ml)中，且在室溫下攪拌2小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液中且分離有機層。將有機層用飽和氯化銨水溶液洗滌，且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，且用矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯=1:0至4:1)純化殘餘物，得到2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.11 (ddd, J = 8.4, 4.8, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H),

3.56); LCMS(m/z) 270.13 $[M+H]^+$。

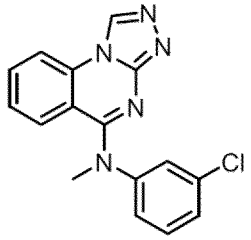
(步驟2)合成2-肼胺基-N-甲基-7-苯基喹唑啉-4-胺

【1070】將2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(135 mmol，0.500 mmol)及單水合肼(75 mg，1.50 mmol)之乙醇溶液(3 ml)在50℃下攪拌一小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，且分離有機層。將有機層用鹽水洗滌，且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到2-肼胺基-N-甲基-7-苯基喹唑啉-4-胺：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 266.13 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1071】將2-肼胺基-N-甲基-7-苯基喹唑啉-4-胺(78 mg，0.294 mmol)及原甲酸三乙酯(1 ml)之混合物在50℃下攪拌一小時。使反應混合物冷卻至室溫且用矽膠管柱層析(氯仿:甲醇=1:0至10:1)純化，得到標題化合物：^{1}H-NMR 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.21 (m, 7H), 3.32 (s, 3H).; LCMS(m/z) 276.1 $[M+H]^+$。

實例2. N-(3-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-肼胺基-喹唑啉-4(3H)-酮

【1072】將2-氯喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg，0.277 mmol)及單水合肼

(41.6 mg，0.831 mmol)之乙醇溶液(2 ml)加熱至50℃且攪拌1.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水且分離有機層。將有機層用鹽水洗滌，且經無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑且獲得2-肼胺基-喹唑啉-4(3H)-酮：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 8.08 - 6.85 (m, 4H); LCMS(m/z) 177.11 $[M+H]^+$。

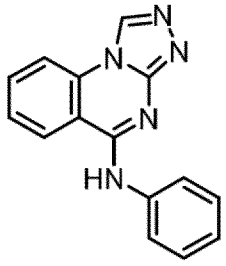
(步驟2)合成[1,2,4]-三唑并-[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮

【1073】 將2-肼胺基-喹唑啉-4(3H)-酮(1.26 g，7.15 mmol)及原甲酸三乙酯(10 ml)之混合物加熱至80℃且攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下蒸發溶劑。用矽膠層析(氯仿:甲醇=1:0至20:1)純化殘餘物，得到[1,2,4]-三唑并-[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 12.80 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.0 Hz, 1H); LCMS(m/z) 187.16 $[M+H]^+$。

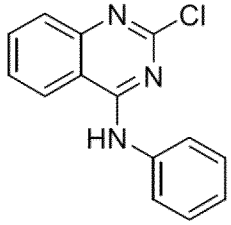
(步驟3)合成N-(3-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1074】 在0℃下將LDA (0.147 ml，0.293 mmol)添加至[1,2,4]-三唑并-[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(30 mg，0.147 mmol)之THF溶液(2 ml)中且攪拌30分鐘。將3-氯-N-甲基苯胺(31.1 mg，0.22 mmol)之THF溶液(31 ml)添加至此溶液中且在室溫下攪拌一小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液中且分離有機層。將有機層用鹽水洗滌，且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑且用製備型HPLC層析純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 9.66 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.5, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.13 $[M+H]^+$。

實例3. N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N-苯基喹唑啉-4-胺

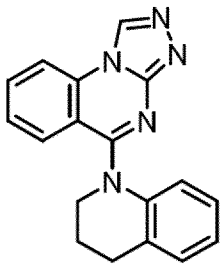


【1075】 向2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.502 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加苯胺(46.8 mg，0.502 mmol)及氫氧化鈉(20.1 mg，0.502 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物用水稀釋，且用AcOEt萃取。在真空中濃縮有機層。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 256.09 $[M+H]^+$。

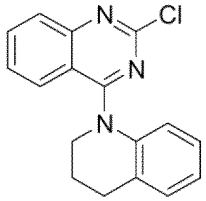
(步驟2)合成N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1076】 使所得2-氯-N-苯基喹唑啉-4-胺(70 mg，0.274 mmol)及甲醯肼(32.9 mg，0.548 mmol)於甲苯(1.37 mL)中之混合物回流2.5天。將反應混合物用MeOH/AcOEt稀釋，在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且蒸發以移除殘餘溶劑。用MeOH懸浮殘餘物，且收集所得固體且洗滌，得到所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H); LCMS(m/z) 262.2 $[M+H]^+$。

實例4. 5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



(步驟1)合成2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)喹唑啉

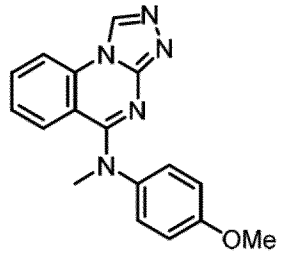


【1077】 向2,4-二氯喹唑啉(150 mg，0.615 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫喹啉(66.9 mg，0.502 mmol)及氫化鈉(22.1 mg，0.553 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 296.08 $[M+H]^+$。

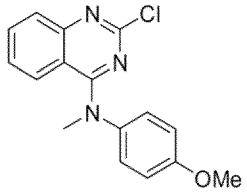
(步驟2)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

【1078】 使所得2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)喹唑啉(50 mg，0.172 mmol)及甲醯肼(20.3 mg，0.338 mmol)於甲苯(0.84 mL)中之混合物回流2.5天。將反應混合物用MeOH/AcOEt稀釋且在真空中濃縮。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H). LCMS(m/z) 302.2 $[M+H]^+$。

實例5. N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺

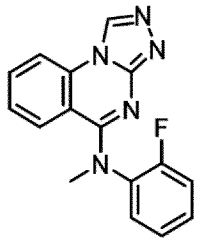


【1079】向2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.502 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加4-甲氧基-N-甲基苯胺(68.9 mg，0.502 mmol)及氫氧化鈉(20.1 mg，0.502 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌0.5 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 300.08 $[M+H]^+$。

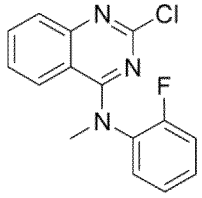
(步驟2)合成N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1080】將所得2-氯-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(71 mg，0.237 mmol)及甲醯肼(21.3 mg，0.355 mmol)於甲苯(1.18 mL)中之混合物攪拌回流2天。將反應混合物用MeOH/AcOEt稀釋，在真空中濃縮。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (d, J = 2.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 306.2 $[M+H]^+$。

實例6. N-(2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N-(2-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺

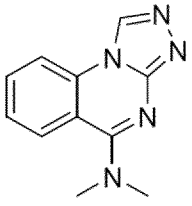


【1081】 向2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.502 mmol)於DMF (2.5 mL)中之懸浮液中添加2-氟-N-甲基苯胺(62.9 mg，0.502 mmol)及氫氧化鈉(20.1 mg，0.502 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 10 : 0 - 6 : 4)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 288.13 [M+H]+。

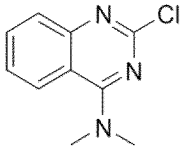
(步驟2)合成N-(2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1082】 使2-氯-N-(2-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(47 mg，0.163 mmol)及甲醯肼(19.62 mg，0.327 mmol)於甲苯(0.82 mL)中之混合物回流2天。將反應混合物用MeOH/AcOEt稀釋，在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且蒸發。藉由prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 6H), 3.63 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.2 [M+H]+。

實例7. N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N,N-二甲基喹唑啉-4-胺

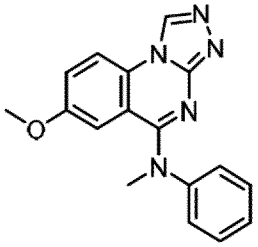


【1083】向2,4-二氯喹唑啉(80 mg，0.402 mmol)於DMF (2.01 ml)中之懸浮液中添加二甲胺(18.12 mg，0.402 mmol)及氫氧化鈉(16.08 mg，0.402 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 208.10 $[M+H]^+$。

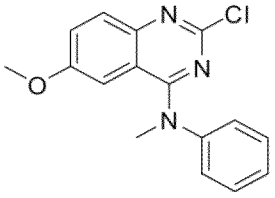
(步驟2)合成N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1084】使2-氯-N,N-二甲基喹唑啉-4-胺(83 mg，0.4 mmol)及甲醯肼(48 mg，0.8 mmol)於甲苯(2 mL)中之混合物回流2天。將反應混合物溶解於MeOH/AcOEt中，且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，且蒸發。藉由prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H). LCMS(m/z) 214.1 [M+H]+。

實例8. 7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-6-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

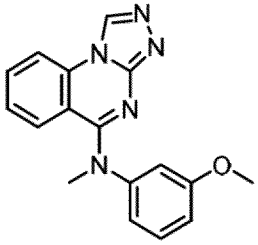


【1085】 向2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉(100 mg，0.437 mmol)於2-丙醇(2.1 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(46.8 mg，0.437 mmol)及NaOH (15.62 mg，0.428 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3天。將反應混合物過濾且用2-丙醇洗滌，得到所需產物。產物不經進一步純化即用於下一步驟：LCMS(m/z) 309.09 [M+H]+。

(步驟2)合成7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1086】 使2-氯-6-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(70 mg，0.234 mmol)及甲醯肼(28.0 mg，0.467 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之混合物回流2天。將反應混合物用MeOH/AcOEt稀釋，在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且蒸發，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d4) δ 9.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.2 [M+H]+。

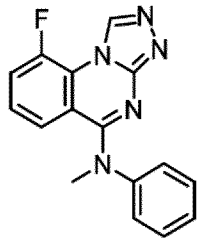
實例9. N-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



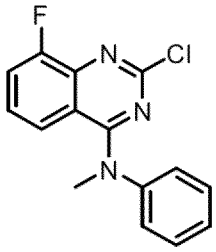
【1087】 在室溫下向[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(50 mg，0.269 mmol)及DBU (0.061 mL，0.403 mmol)於NMP (1 mL)中之混合物中添加BOP (143 mg，0.322 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min。隨後，在室溫下將3-甲氧基-N-甲基苯胺(47.9 mg，0.349 mmol)添加至混合

物中，且繼續在室溫下攪拌3h且隨後在55℃下攪拌隔夜。藉由prep-LCMS (酸性條件)純化反應混合物，獲得粗產物，藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 100 : 0 - 0 : 100，隨後為MeOH)將其純化，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 3H), 6.93 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+。

實例10. 9-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

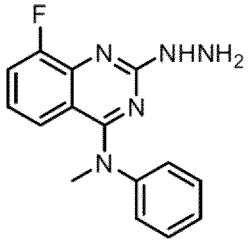


(步驟1)合成2-氯-8-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1088】向2,4-二氯-8-氟喹唑啉(120 mg，0.553 mmol)於2-丙醇(2.7 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(59.3 mg，0.553 mmol)及氫氧化鈉(23 mg，0.55 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物過濾且用2-丙醇洗滌，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 288.08 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成8-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

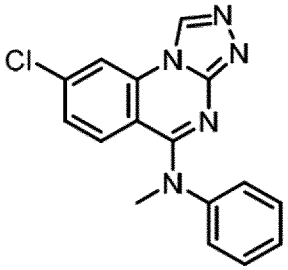


【1089】 在55℃下將2-氯-8-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(63 mg，0.219 mmol)及水合肼(54.8 mg，1.095 mmol)於EtOH (1.1 mL)中之混合物攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 284.18 $[M+H]^+$。

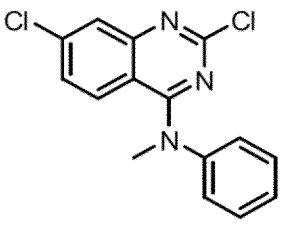
(步驟3)合成9-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1090】 將8-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(61 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(17.26 mg，0.116 mmol)之混合物在70℃下攪拌3 h。將少量AcOH添加至反應混合物中，在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 95 : 5)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.25 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 1.9 Hz, 3H). LCMS(m/z) 294.1 [M+H]+。

實例11. 8-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

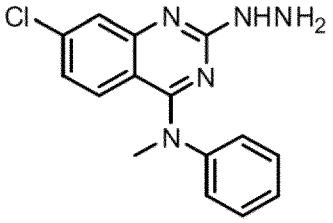


(步驟1)合成2,7-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1091】向2,4,7-三氯喹唑啉(513 mg，2.197 mmol)於DMF (1.1 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(235 mg，2.197 mmol)及氫氧化鈉(111 mg，2.78 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 305.1 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成7-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

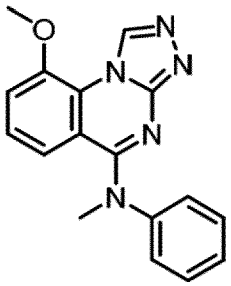


【1092】向2,7-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(572 mg，2.2 mmol)於EtOH (11 mL)中之溶液中添加水合肼(0.11 g，2.2 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 300.13 $[M+H]^+$。

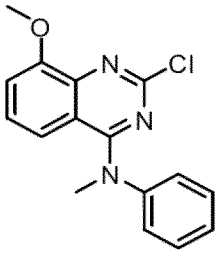
(步驟3)合成8-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1093】將7-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(659 mg，2.2 mmol)及三乙氧基甲烷(324 mg，2.2 mmol)之混合物在100℃下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.45 - 9.40 (m, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.13 (m, 5H), 3.65 (s, 3H). LCMS(m/z) 310.0 [M+H]+。

實例12. 9-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

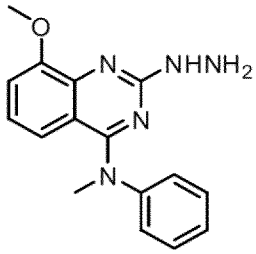


(步驟1)合成2-氯-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1094】 向2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉(100 mg，0.437 mmol)於DMF (2.2 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(46.8 mg，0.437 mmol)及氫氧化鈉(17.46 mg，0.437 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 300.18 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2-肼基-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

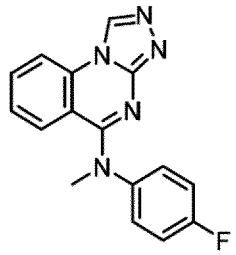


【1095】 向2-氯-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(131 mg，粗物質)於EtOH (2.2 mL)中之溶液中添加水合肼(43.8 mg，0.874 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 296.18 $[M+H]^+$。

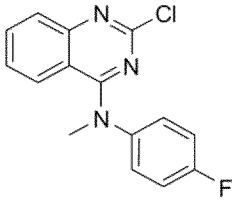
(步驟3)合成9-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1096】 將2-肼基-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(119 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(259 mg，1.748 mmol)以及一滴乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物在90℃下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 9：1梯度)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.51 (s, 1H), 7.44 - 7.16 (m, 6H), 7.08 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+。

實例13. N-(4-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

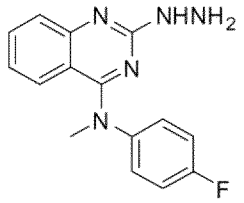


(步驟1)合成2-氯-N-(4-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺



【1097】 向2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.502 mmol)於DMF (0.25 mL)中之懸浮液中添加N-甲基-4-氟苯胺(62.9 mg，0.502 mmol)及氫氧化鈉(20.1 mg，0.502 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 288.03 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-(4-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺

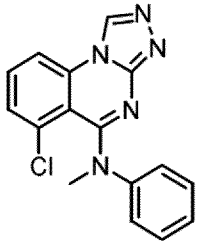


【1098】 向2-氯-N-(4-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(68 mg，粗物質)於EtOH (1.2 mL)中之溶液中添加水合肼(23.66 mg，0.473 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$。

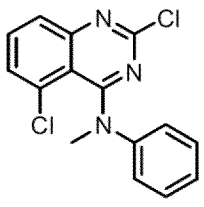
(步驟3)合成N-(4-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1099】 在90℃下N-(4-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(51 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(175 mg，1.182 mmol)以及乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 3.63 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.1 [M+H]+。

實例14. 6-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

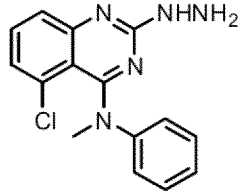


(步驟1)合成2,5-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1100】向2,4,5-三氯喹唑啉(100 mg，0.428 mmol)於2-丙醇(2.1 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(45.9 mg，0.428 mmol)及濃HCl (37%，15.62 mg，0.428 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。收集沈澱物且用2-丙醇洗滌，得到所需產物。LCMS(m/z) 304.08 [M+H]+。

(步驟2)合成5-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

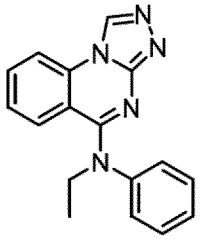


【1101】向2,5-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(61 mg，0.201 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加水合肼(20.08 mg，0.401 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 300.08 [M+H]+。

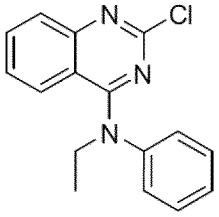
(步驟3)合成6-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1102】將5-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(54 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(29.7 mg，0.201 mmol)以及一滴乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物加熱至90℃ 2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 3.68 (s, 3H). LCMS(m/z) 310.1 [M+H]+。

實例15. N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

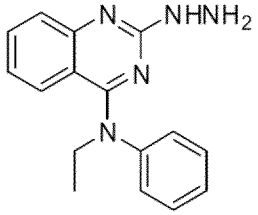


(步驟1)合成2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1103】 向2,4-二氯喹唑啉(200 mg，1.005 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(121 mg，1.005 mmol)及氫氧化鈉(40.2 mg，1.005 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2-肼基-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺



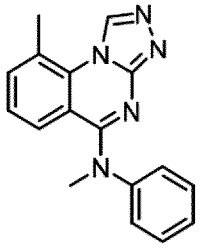
【1104】 向2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺(210 mg，粗物質)於EtOH (3.7 mL)中之溶液中添加水合肼(37 mg，0.74 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 280.18 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

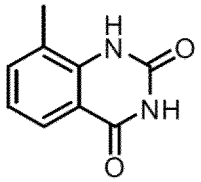
【1105】 在90℃下2-肼基-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺(185 mg，粗

物質)及三乙氧基甲烷(110 mg，0.740 mmol)以及乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

實例16. N,9-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

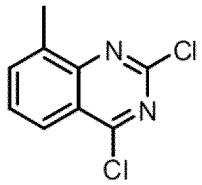


(步驟1)合成8-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



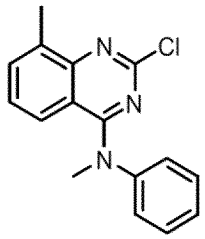
【1106】向2-胺基-3-甲基苯甲酸(500 mg，3.31 mmol)於水(5 mL)中之懸浮液中添加乙酸(0.5 mL)，且將懸浮液加熱至35℃。經1 h之時段將氰酸鉀(268 mg，3.31 mmol)於水(0.5 mL)中之新鮮製備溶液逐滴添加至懸浮液中。將混合物在40℃下攪拌1 h。藉由維持內部溫度低於50℃將NaOH (8 g)逐份添加至反應混合物中，且將混合物進一步攪拌2 h。藉由過濾收集沈澱物，得到所需產物。LCMS(m/z) 177.11 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2,4-二氯-8-甲基喹唑啉



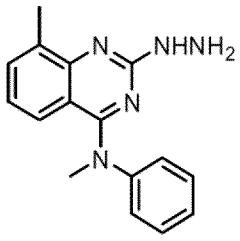
【1107】將8-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(120 mg，0.68 mmol)及磷醯三氯(1521 mg，9.92 mmol)之混合物在100℃下攪拌3 h。在真空中濃縮反應混合物，且生成殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 213.10 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成2-氯-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1108】向2,4-二氯-8-甲基喹唑啉(100 mg，0.469 mmol)於DMF(2.35 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(50.3 mg，0.469 mmol)及氫氧化鈉(18.77 mg，0.469 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 284.8 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成2-肼基-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



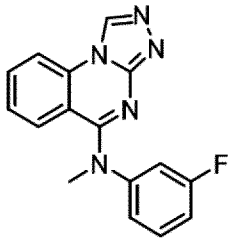
【1109】向2-氯-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(69 mg，0.243 mmol)於EtOH (1.2 mL)中之溶液中添加水合肼(24.35 mg，0.486 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐

次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 280.18 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成N,9-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

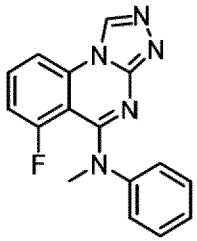
【1110】將2-肼基-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(54 mg，0.192 mmol)及三乙氧基甲烷(108 mg，0.729 mmol)之混合物在90℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (q, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.1 [M+H]+。

實例17. N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

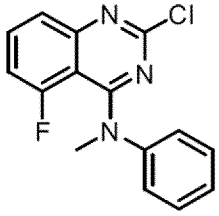


【1111】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(70 mg，0.376 mmol)、BOP (183 mg，0.414 mmol)及DBU (0.068 ml，0.451 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(51.8 mg，0.414 mmol)。將混合物在55℃下攪拌4.5 h。藉由prep-LCMS純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 4H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 3.56 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.1 [M+H]+。

實例18. 6-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

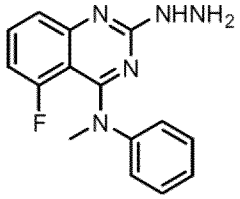


(步驟1)合成2-氯-5-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1112】 向2,4-二氯-5-氟喹唑啉(100 mg，0.461 mmol)於2-丙醇(2.3 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(49.4 mg，0.461 mmol)及一滴濃HCl (37%)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。將反應混合物過濾且用2-丙醇洗滌，得到所需產物。LCMS(m/z) 288.08 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成5-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



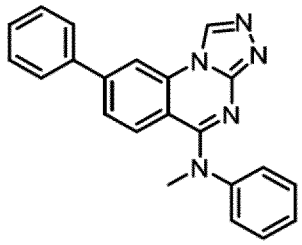
【1113】 向2-氯-5-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(43 mg，0.149 mmol)於乙醇(0.75 mL)中之溶液中添加水合肼(11.22 mg，0.224 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成6-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1114】 5-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(39 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(111 mg，0.747 mmol)以及乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物在90℃下2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管

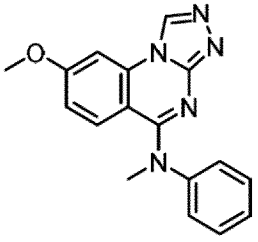
柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 295.1 [M+H]+。

實例19. N-甲基-N,8-二苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

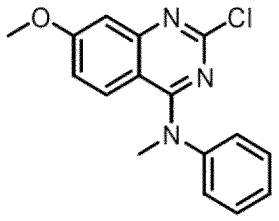


【1115】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (50 mg，0.161 mmol)、苯⊕酸(phenylboronic acid) (49.2 mg，0.404 mmol)、氟化銫(73.6 mg，0.484 mmol)及雙[二三級丁基(4-二甲胺基苯基)膦]鈀(0) (11 mg，0.016 mmol)於二噁烷(0.8 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下處理2 h，隨後在120℃下處理2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0-9:1)純化，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 5H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H). LCMS(m/z) 352.1 [M+H]+。

實例20. 8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

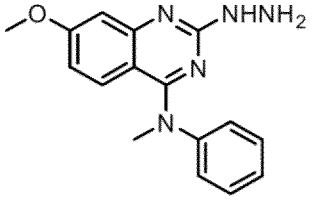


(步驟1)合成2-氯-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1116】 向2,4-二氯-7-甲氧基喹唑啉(100 mg，0.44 mmol)於DMF (7 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(46.7 mg，0.44 mmol)及氫氧化鈉(18.4 mmol，0.46 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h且在60℃下攪拌2 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 300.08 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2-肼基-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



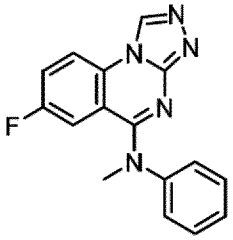
【1117】 向2-氯-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(92 mg，0.340 mmol)於EtOH (1.7 mL)中之溶液中添加水合肼(17.01 mg，0.340 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 296.18 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

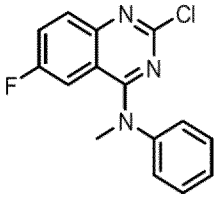
【1118】 2-肼基-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(67 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(201 mg，1.359 mmol)以及乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物在90℃下2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.3,

2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+。

實例21. 7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

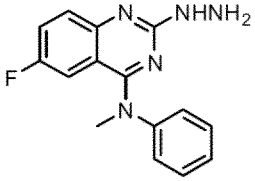


(步驟1)合成2-氯-6-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1119】在室溫下向N-甲基苯胺(148 mg，1.382 mmol)及NaH (60.8 mg，1.521 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2,4-二氯-6-氟喹唑啉(300 mg，1.382 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3.5 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到所需產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 288.08 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

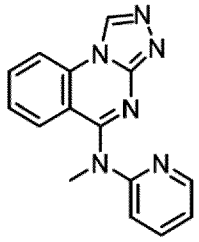


【1120】在室溫下向2-氯-6-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(398 mg，粗物質)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加水合肼(1 mL，20.61 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且過濾，得到所需產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$。

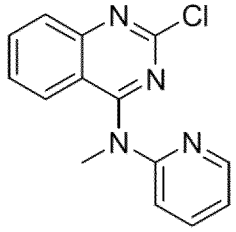
(步驟3)合成7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1121】 將6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(42 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(3 mL)之混合物在100℃下攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫且過濾，獲得粗產物。藉由prep-LCMS純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 9.2, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.2 [M+H]+。

實例22. N-甲基-N-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-*N*-甲基-*N*-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺

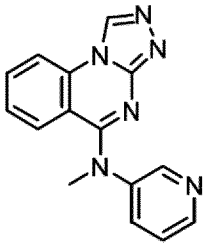


【1122】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，2.51 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.150 g，3.77 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加*N*-甲基吡啶-2-胺(0.407 g，3.77 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(Si管柱，AcOEt:石油醚=3:7 - 1:1)純化殘餘物，得到所需產物。

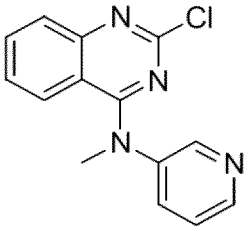
(步驟2)合成*N*-甲基-*N*-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1123】 在室溫下向2-氯-*N*-甲基-*N*-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺(0.1 g，0.37 mmol)於甲苯(2 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.044 g，0.74 mmol)，且將混合物加熱至110℃ 48 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 5.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 277.2 [M+H]+。

實例23. N-甲基-N-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-*N*-甲基-*N*-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺



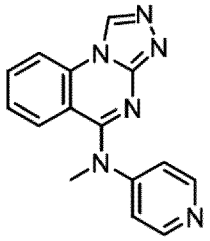
【1124】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，2.51 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.150 g，3.77 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加*N*-甲基吡啶-3-胺(0.407 g，3.77 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(Si管

柱，AcOEt:石油醚=3:7 - 1:1)純化殘餘物，得到所需產物。

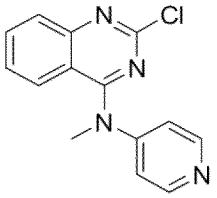
(步驟2)合成*N*-甲基-*N*-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1125】 在室溫下向2-氯-*N*-甲基-*N*-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺(0.120 g，0.44 mmol)於甲苯(4 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.053 g，0.88 mmol)且將混合物加熱至120℃ 48 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.2, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 277.2 [M+H]+。

實例24. N-甲基-N-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-*N*-甲基-*N*-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺



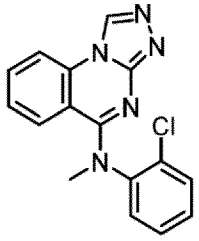
【1126】 在室溫下向2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，2.51 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈉(0.1 g，2.51 mmol)及*N*-甲基吡啶-4-胺(0.271 g，2.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產

物。

(步驟2)合成*N*-甲基-*N*-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1127】 在室溫下向2-氯-*N*-甲基-*N*-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺(0.250 g，0.92 mmol)於甲苯(5 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.111 g，1.85 mmol)，且將混合物加熱至120℃ 48 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.57 - 8.29 (m, 3H), 7.92 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.19 - 6.98 (m, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 277.2 [M+H]+。

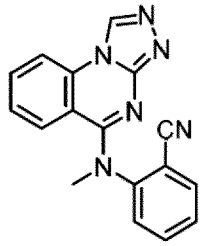
實例25. N-(2-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1128】 在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.269 mmol)、六氟磷酸溴參(二甲胺基)鏻(BrOP) (125 mg，0.322 mmol)及DBU (49.1 mg，0.322 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加2-氯-N-甲基苯胺(41.8 mg，0.295 mmol)。將混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5)純化殘餘物，獲得粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H),

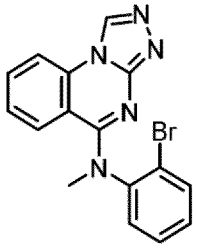
3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.2 [M+H]+。

實例26. N-(2-氰基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1129】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(80 mg，0.430 mmol)、BrOP (200 mg，0.516 mmol)及DBU (79 mg，0.516 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加2-氰基-N-甲基苯胺(56.8 mg，0.430 mmol)。將混合物在80℃下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。隨後，藉由製備型LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 301.2 [M+H]+。

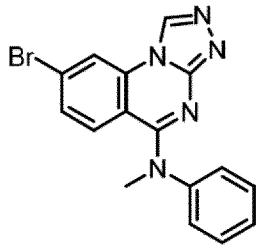
實例27. N-(2-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



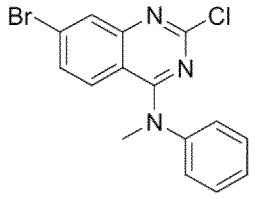
【1130】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.269 mmol)、BrOP (125 mg，0.322 mmol)及DBU (49.1 mg，0.322 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加2-溴-N-甲基苯胺(50 mg，0.269

mmol)。將混合物在80℃下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。隨後，藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 355.6 [M+H]+。

實例28. 8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

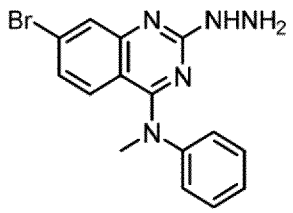


(步驟1)合成7-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1131】在室溫下向N-甲基苯胺(0.327 mL，3.02 mmol)及NaH (121 mg，3.02 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加7-溴-2,4-二氯喹唑啉(800 mg，2.88 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 347.98 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成7-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

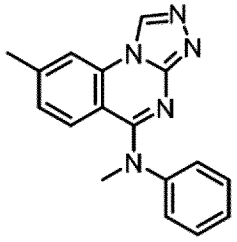


【1132】 將於EtOH (5 mL)中之所得7-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺及水合肼(2 mL)在50℃下攪拌1 h。使反應混合物冷卻至室溫，且隨後用EtOAc稀釋。將溶液逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。粗物質不經純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 344.08 $[M+H]^+$。

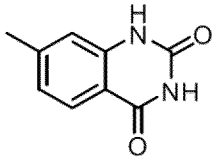
(步驟3)合成8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1133】 將於EtOH (20 mL)中之所得7-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺及三乙氧基甲烷(5 mL)在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 4H), 6.95 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 2.2 Hz, 3H); LCMS(m/z) 355.0 [M+H]+。

實例29. N,8-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



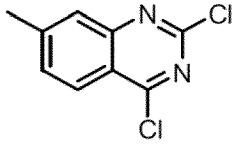
(步驟1)合成7-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



【1134】 向2-胺基-4-甲基苯甲酸(500 mg，3.31 mmol)於水(5mL)中之懸浮液中添加乙酸(0.5 mL)，且將懸浮液加熱至35℃。經1 h之時段將氰酸鉀(268 mg，3.31 mmol)於水(0.5 mL)中之新鮮製備溶液逐滴添加

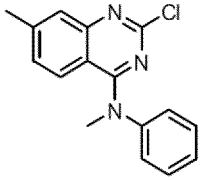
至懸浮液中。將混合物在40℃下攪拌1 h。藉由維持內部溫度低於50℃將NaOH (8 g)逐份添加至反應混合物中，且將混合物進一步攪拌2 h。藉由過濾收集沈澱物，得到所需產物。LCMS(m/z) 177.11 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2,4-二氯-7-甲基喹唑啉



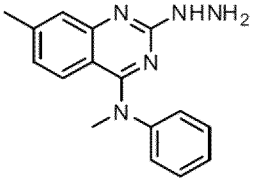
【1135】 將7-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(100 mg，0.568 mmol)及磷醯三氯(435 mg，2.84 mmol)之混合物加熱至100℃ 3 h。在真空中濃縮反應混合物，得到所需產物。LCMS(m/z) 213.05 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成2-氯-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1136】 向2,4-二氯-7-甲基喹唑啉(100 mg，0.47 mmol)於DMF (2.3 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(55.3 mg，0.516 mmol)及氫氧化鈉(18.77 mg，0.469 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用H_2O及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 284.8 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成2-肼基-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



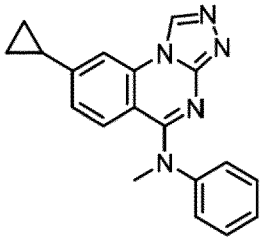
【1137】 向2-氯-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(71 mg，0.25 mmol)於EtOH (1.25 mL)中之溶液中添加水合肼(25.05 mg，0.5 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及

鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 280.18 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成N,8-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1138】將2-肼基-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(68 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(111 mg，0.751 mmol)以及一滴乙酸(12.04 mg，0.201 mmol)之混合物加熱至90℃ 2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由prep-HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

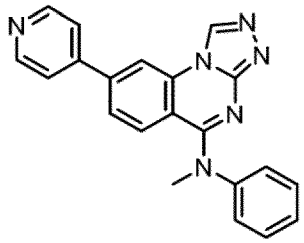
實例30. 8-環丙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1139】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (30.0 mg，0.141 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(1.583 mg，5.65 μmol)及環丙⊕酸(12.13 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 mL)中之混合物在微波反應器中在120℃下處理2 h。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 2H), 0.87 (dt, J = 7.0, 4.7

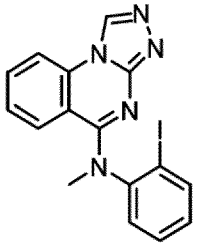
Hz, 2H); LCMS(m/z) 316.0 [M+H]+。

實例31. N-甲基-N-苯基-8-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1140】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (30.0 mg，0.141 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(1.583 mg，5.65 μmol)及吡啶-4-基⊕酸(17.35 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 mL)中之混合物在微波反應器中在120℃下處理2 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.71 - 8.61 (m, 4H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 353.2 [M+H]+。

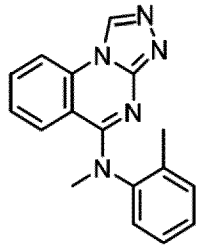
實例32. N-(2-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1141】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(32 mg，0.172 mmol)、BrOP (73.3 mg，0.189 mmol)及DBU (28.7 mg，0.189 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加2-碘基-N-甲基苯胺(40 mg，0.172 mmol)。將混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100：0 - 95：5)純化殘餘物，獲得粗

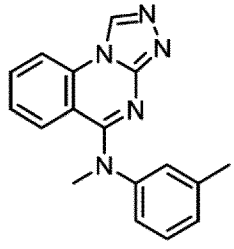
產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 3H), 3.56 (s, 3H); LCMS(m/z) 402.1 [M+H]+。

實例33. N-甲基-N-(鄰甲苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1142】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.269 mmol)、BrOP (115 mg，0.295 mmol)及DBU (45 mg，0.295 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加N,2-二甲基苯胺(32.5 mg，0.269 mmol)。將混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100：0 - 95：5)純化殘餘物，得到粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.17 (dt, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

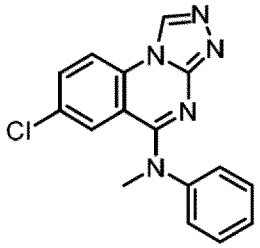
實例34. N-甲基-N-(間甲苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



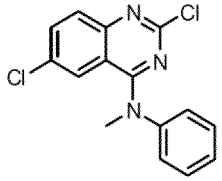
【1143】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，

0.269 mmol)、BrOP (115 mg，0.295 mmol)及DBU (45.0 mg，0.295 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加N,3-二甲基苯胺(32.5 mg，0.269 mmol)。將混合物在50℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100：0 - 95：5)純化殘餘物，得到粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.33 (d, J = 0.8 Hz, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

實例35. 7-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

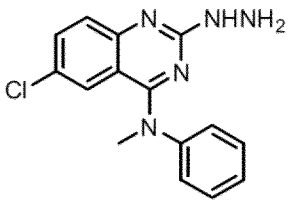


(步驟1)合成2,6-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1144】在室溫下向N-甲基苯胺(138 mg，1.285 mmol)及NaH (56.5 mg，1.413 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2,4,6-三氯喹唑啉(300 mg，1.285 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到所需產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 304.03 [M+H]+。

(步驟2)合成6-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

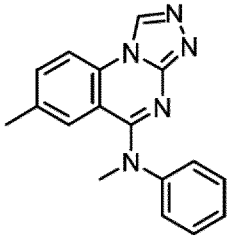


【1145】在室溫下向2,6-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(117 mg，粗物質)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加水合肼(2 mL)。將混合物在50℃下攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。粗產物不經純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 300.08 [M+H]+。

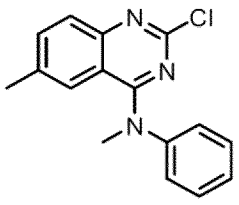
(步驟3)合成7-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1146】將粗6-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺於三乙氧基甲烷中之溶液(5 mL)在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 100 : 0 - 0 : 100，隨後為MeOH)純化殘餘物，得到粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H). LCMS(m/z) 310.1 [M+H]+。

實例36. N,7-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

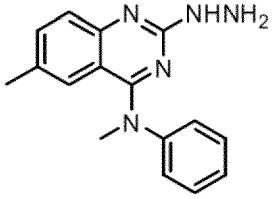


(步驟1)合成2-氯-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1147】在室溫下向N-甲基苯胺(151 mg，1.408 mmol)及NaH (61.9 mg，1.549 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2,4-二氯-6-甲基喹唑啉(300 mg，1.408 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5 h。將反應混合物用水淬滅，且用AcOEt稀釋。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到所需產物。LCMS(m/z) 284.13 [M+H]+。

(步驟2)合成2-肼基-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



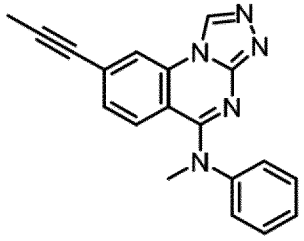
【1148】將2-氯-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(123 mg，0.43 mmol)及水合肼(2 mL)於EtOH (5 mL)中之混合物在50℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到所需產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 280.18 [M+H]+。

(步驟3)合成N,7-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1149】將2-肼基-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(89 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(5 mL)於EtOH (5 mL)中之溶液在100℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5)純化殘餘物，得到粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

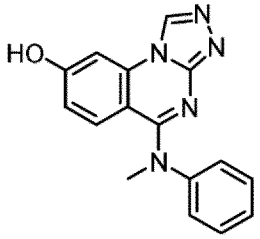
實例37. N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-

胺



【1150】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (30 mg，0.085 mmol)、丙-1-炔(8.48 mg，0.212 mmol)、三乙胺(8.57 mg，0.085 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (3.80 mg，0.017 mmol)、三苯膦(19.99 mg，0.076 mmol)及碘化銅(I) (3.23 mg，0.017 mmol)於二噁烷(0.4 mL)中之混合物在微波反應器中在120℃下處理2 h。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10:0 - 9:1)純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LCMS(m/z) 314.2 [M+H]+。

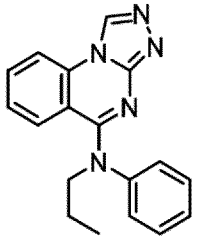
實例38. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-醇



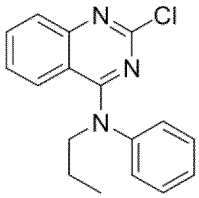
【1151】在室溫下向於1,2-二氯乙烷(1 mL)中之溶液8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例20) (20 mg，0.066 mmol)中添加三溴硼烷(0.197 mL，0.197 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 100：0 - 90：10)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5,

7.1 Hz, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+。

實例39. N-苯基-N-丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

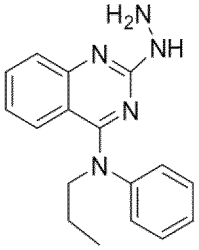


(步驟1)合成2-氯-*N*-苯基-*N*-丙基喹唑啉-4-胺



【1152】 在0℃下向60%氫化鈉(0.12 g，3.01 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加N-丙基苯胺(0.339 g，2.51 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，2.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。用冰水稀釋反應混合物。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS: 298.14 (M+H)。

(步驟2)合成2-肼基-*N*-苯基-*N*-丙基喹唑啉-4-胺

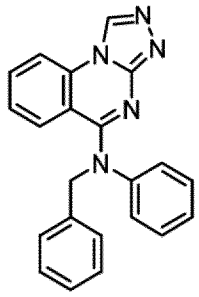


【1153】 在室溫下向2-氯-*N*-苯基-*N*-丙基喹唑啉-4-胺(粗物質，0.2 g，0.67 mmol)於EtOH (5 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(0.067 g，1.34 mmol)且將混合物在50℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，得到所需產物。LCMS: 294.09 (M+H)。

(步驟3)合成*N*-苯基-*N*-丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

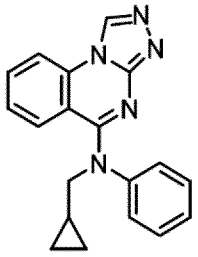
【1154】將2-肼基-*N*-苯基-*N*-丙基喹唑啉-4-胺(粗物質，0.15 g，0.51 mmol)及原甲酸三乙酯(3 mL)之混合物在80℃下攪拌3 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 5H), 4.13 - 3.94 (m, 2H), 1.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304.18 [M+H]+。

實例40. N-苄基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

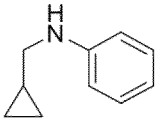


【1155】在0℃下向*N*-苄基苯胺(0.018 g，0.098 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加LDA (0.1 mL，0.2 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02 g，0.098 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.05 (m, 13H), 5.40 (s, 2H); LCMS(m/z) 352.2 [M+H]+。

實例41. N-(環丙基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-(環丙基甲基)苯胺



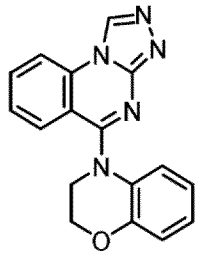
【1156】 在室溫下向苯胺(2.0 g，21.47 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加環丙烷碳醛(3.01 g，42.95 mmol)及催化量之乙酸且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在室溫下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9.10 g，42.95 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。在減壓下蒸發反應混合物，將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 148.31 (M+H)。

(步驟2)合成*N*-(環丙基甲基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

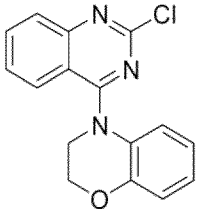
【1157】 在0℃下向*N*-(環丙基甲基)苯胺(粗物質，0.014 g，0.098 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加LDA (0.15 mL，0.20 mmol，1.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌0.5 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02 g，0.098 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用100%乙酸乙酯溶離，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 2H), 0.20 - 0.09 (m, 2H); LCMS(m/z) 316.4 [M+H]+。

實例42. 4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]

噁 咁

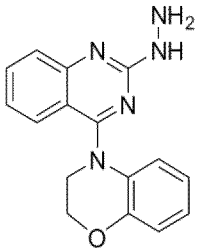


(步驟1)合成4-(2-氯喹唑啉-4-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 咁



【1158】 在0℃下向60%氫化鈉(0.120 g，3.01 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 咁(0.339 g，2.51 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h，接著在0℃下添加2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，2.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌8 h。用冰水淬滅反應混合物。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS: 298.11 (M+H)。

(步驟2)合成4-(2-肼基喹唑啉-4-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 咁

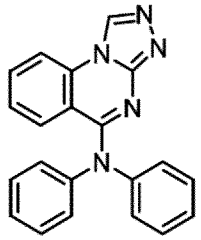


【1159】 在室溫下向4-(2-氯喹唑啉-4-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 咁(0.3 g，1.01 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加水合肼(0.101 mL，2.02 mmol)且將混合物在50℃下攪拌5 h。在減壓下蒸發反應混合物。用正戊烷及二乙醚洗滌殘餘物，得到所需產物。LCMS: 294.18 (M+H)。

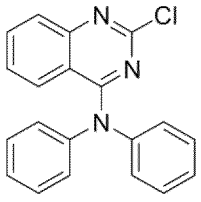
(步驟3)合成4-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 呯

【1160】 將4-(2-肼基喹唑啉-4-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 呯(粗物質，0.2 g，0.68 mmol)及原甲酸三乙酯(0.3 g，2.05 mmol)之混合物在90℃下攪拌2 h。用乙醇稀釋反應混合物且藉由過濾收集所得固體，得到粗產物。藉由prep. HPLC純化粗產物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.4, 5.5, 3.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 304.2。

實例43. N,N-二苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



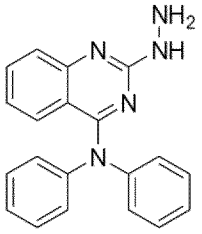
(步驟1)合成2-氯-*N*,*N*-二苯基喹唑啉-4-胺



【1161】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(1.0 g，5.02 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加60%氫化鈉(0.241 g，6.03 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加二苯胺(0.849 g，5.02 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得

到所需產物。LCMS: 332.15 (M+H)。

(步驟2)合成2-肼基-*N*,*N*-二苯基喹唑啉-4-胺

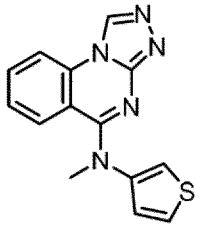


【1162】在室溫下向2-氯-*N*,*N*-二苯基喹唑啉-4-胺(0.3 g，0.90 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加水合肼(0.090 g，1.8 mmol)且將混合物在50℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，得到所需產物。LCMS: 328.23 (M+H)。

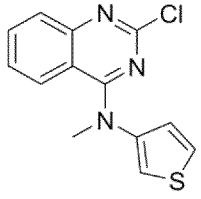
(步驟3)合成N,N-二苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1163】將2-肼基-*N*,*N*-二苯基喹唑啉-4-胺(0.3 g，0.91 mmol)及原甲酸三乙酯(0.407 g，2.75 mmol)之混合物攪拌至80℃ 3 h。在減壓下蒸發反應混合物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 7.29 - 7.10 (m, 6H); LCMS(m/z) 338.3 [M+H]+。

實例44. N-甲基-N-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N-甲基-N-(噻吩-3-基)喹唑啉-4-胺

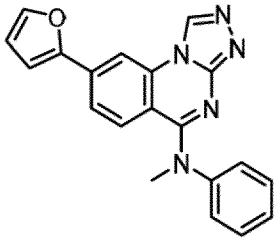


【1164】 在0℃下向N-甲基噻吩-3-胺(0.051 g，0.45 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.018 g，0.45 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加2,4-二氯喹唑啉(0.09 g，0.45 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌12 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層逐次用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用4%甲醇/二氯甲烷溶離，得到所需產物：LCMS(m/z) 276.07 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-甲基-N-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1165】 在室溫下向2-氯-N-甲基-N-(噻吩-3-基)喹唑啉-4-胺(0.030 g，0.11 mmol)於甲苯(3 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.013 g，0.22 mmol)且將混合物加熱至120℃ 72 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 282.1 [M+H]+。

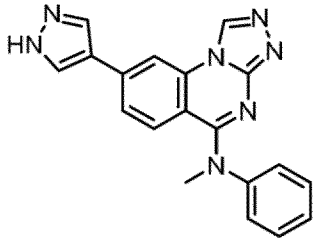
實例45. 8-(呋喃-2-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1166】 將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (30 mg，0.085 mmol)、K_3PO_4 (17.98 mg，0.085 mmol)、

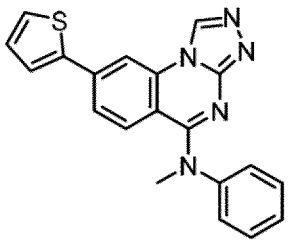
$Pd(OAc)_2$ (3.80 mg，0.017 mmol)、三環己基膦(4.75 mg，0.017 mmol)及呋喃-2-基⊕酸(23.69 mg，0.212 mmol)於二噁烷/水(0.42 mL)中之混合物在100℃下加熱3 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.0。

實例46. N-甲基-N-苯基-8-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



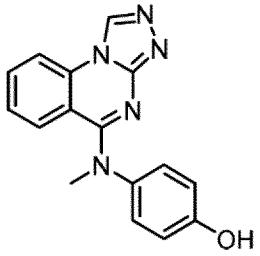
【1167】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (30.0 mg，0.141 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及(1H-吡唑-4-基)⊕酸(15.79 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下處理3 h。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.48 - 7.25 (m, 7H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.2 [M+H]+。

實例47. N-甲基-N-苯基-8-(噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1168】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (23.97 mg，0.113 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及噻吩-2-基⊕酸(18.06 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 ml)中之混合物在120℃下加熱2 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 358.2 [M+H]+。

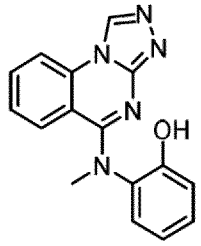
實例48. 4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)酚



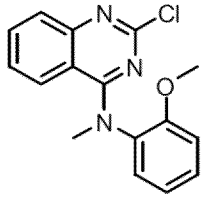
【1169】在室溫下向N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例5) (15 mg，0.049 mmol)於1,2-二氯乙烷(1 mL)中之溶液中添加BBr_3 (0.147 mL，0.147 mmol)。將混合物在50℃下攪拌1.5 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H),

7.22 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.84 - 6.71 (m, 2H), 3.46 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+。

實例49. 2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)酚

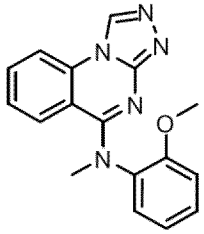


(步驟1)合成2-氯-N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺



【1170】 向2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.502 mmol)於DMF (2.5 mL)中之懸浮液中添加2-甲氧基-N-甲基苯胺(68.9 mg，0.502 mmol)及氫氧化鈉(20.1 mg，0.502 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: 300.18 (M+H)。

(步驟2)合成N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



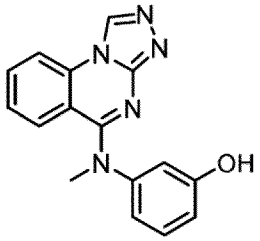
【1171】 將2-氯-N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(59 mg，粗物質)及甲醯肼(23.64 mg，0.394 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物攪拌回流3天。將反應混合物溶解於MeOH/AcOEt中，在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且蒸發，且藉由prep-HPLC純化殘餘物，得到所需產物。

LCMS: 306.13 (M+H)。

(步驟3)合成2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)酚

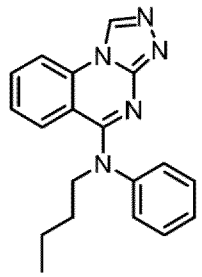
【1172】 在室溫下向N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(15 mg，0.049 mmol)於1,2-二氯乙烷(1 mL)中之溶液中添加BBr_3 (0.147 mL，0.147 mmol)。將混合物在50℃下攪拌1.5 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+。

實例50. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)酚



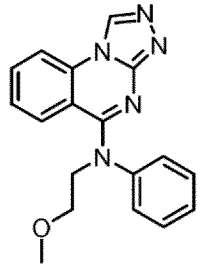
【1173】 在室溫下向N-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例9) (10 mg，0.033 mmol)於1,2-二氯乙烷(1 mL)中之溶液中添加BBr_3 (0.098 mL，0.098 mmol)。將混合物在50℃下攪拌1.5 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 6.67 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+。

實例51. *N*-丁基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

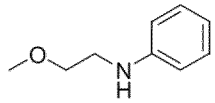


【1174】 在0℃下向*N*-丁基苯胺(0.036 g，0.24 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加LDA (0.24 mL，0.49 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.05 g，0.24 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 5H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 1.70 (ddt, J = 9.4, 7.5, 3.6 Hz, 2H), 1.38 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 318.2 [M+H]+。

實例52. N-(2-甲氧基乙基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-(2-甲氧基乙基)苯胺



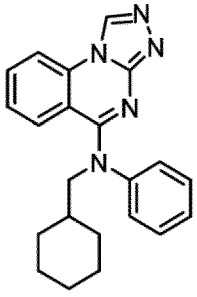
【1175】 在室溫下向苯胺(1.0 g，10.74 mmol)於*N*-甲基2吡咯啶酮(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.48 g，10.74 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(1.18 g，8.59 mmol)且將混合物在80℃下攪拌5 h。將反應混合物用水

稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用20%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 152.13 (M+H)。

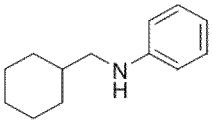
(步驟2)合成*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1176】 在室溫下向*N*-(2-甲氧基乙基)苯胺(0.014 g，0.098 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加LDA (0.1 mL，0.20 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌10 min，接著在室溫下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02 g，0.098 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.28 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 4.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.1 [M+H]+。

實例53. N-(環己基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



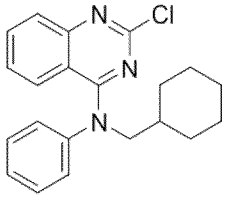
(步驟1)合成*N*-(環己基甲基)苯胺



【1177】 在0℃下向苯胺(2.0 g，21.47 mmol)及環己烷碳醛(2.59 mL，21.47 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物中添加乙酸(5 mL，85.9

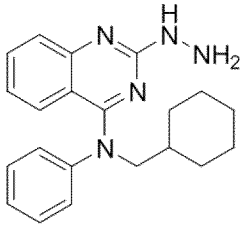
mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(13.66 g，64.42 mmol)且隨後將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析純化，用2%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 190.12 (M+H)。

(步驟2)合成2-氯-*N*-(環己基甲基)-*N*-苯基喹唑啉-4-胺



【1178】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(0.525 g，2.64 mmol)及*N*-(環己基甲基)苯胺(0.501 g，2.64 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加氫氧化鈉(0.211 g，5.28 mmol)且將混合物在室溫下攪拌72 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析純化，用5%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 352.32 (M+H)。

(步驟3)合成*N*-(環己基甲基)-2-肼基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺

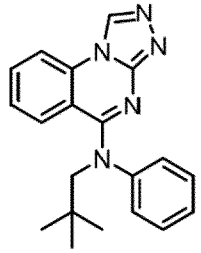


【1179】 在室溫下向2-氯-*N*-(環己基甲基)-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(0.24 g，0.68 mmol)於EtOH (5 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(0.068 g，1.36 mmol)且將混合物在50℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，得到所需產物。LCMS: 348.22 (M+H)。

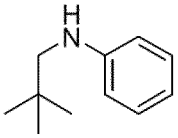
(步驟4)合成N-(環己基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1180】將*N*-(環己基甲基)-2-肼基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(0.215 g，0.62 mmol)及原甲酸三乙酯(2 mL)之混合物在100℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 7H), 3.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.13 (q, J = 10.8 Hz, 5H); LCMS(m/z) 358.3 [M+H]+。

實例54. N-新戊基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-新戊基苯胺



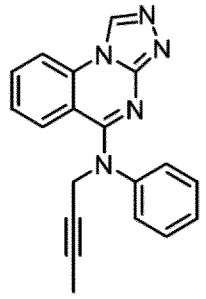
【1181】在0℃下向苯胺(0.5 g，5.37 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加三甲基乙醛(0.508 g，5.91 mmol)及乙酸(1.288 g，21.48 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h，接著在0℃下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.27 g，10.74 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 164.09 (M+H)。

(步驟2)合成*N*-新戊基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

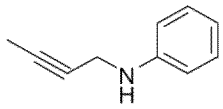
【1182】在0℃下向*N*-新戊基苯胺(0.024 g，0.15 mmol)於THF (2

mL)中之溶液中添加LDA (0.09 mL，0.18 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.025 g，0.12 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用冰水淬滅且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 0.98 (s, 9H); LCMS(m/z) 332.2 [M+H]+。

實例55. N-(丁-2-炔-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

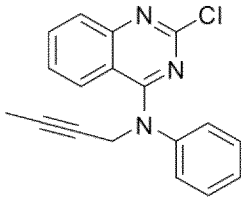


(步驟1)合成*N*-(丁-2-炔-1-基)苯胺



【1183】 在室溫下向苯胺(0.3 g，3.22 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.445 g，3.22 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min，接著在室溫下添加1-溴丁-2-炔(0.385 g，2.90 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用冷水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將合併有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析純化且用30%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 146.09 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成*N*-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-*N*-苯基喹唑啉-4-胺

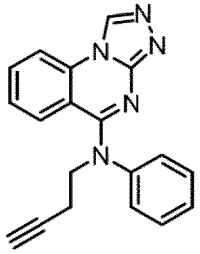


【1184】 在0℃下向*N*-(丁-2-炔-1-基)苯胺(0.131 g，0.9 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加60%氫化鈉(0.036 g，0.90 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在室溫下添加2,4-二氯喹唑啉(0.180 g，0.90 mmol)且隨後將混合物在80℃下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌溶液，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用25%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 308.23 $[M+H]^+$。

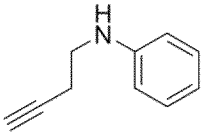
(步驟3)合成*N*-(丁-2-炔-1-基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1185】 在室溫下向*N*-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(0.07 g，0.23 mmol)於甲苯(4 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.027 g，0.46 mmol)且將混合物在回流下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由矽膠管柱層析、接著為prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 5H), 4.80 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 2.3 Hz, 3H). LCMS(m/z) 314.1 [M+H]+。

實例56. *N*-(丁-3-炔-1-基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-(丁-3-炔-1-基)苯胺

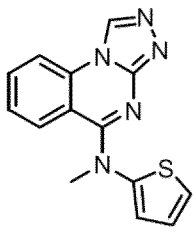


【1186】 在室溫下向苯胺(0.5 g，5.38 mmol)於乙腈(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4-溴丁-1-炔(0.643 g，4.84 mmol)及碳酸鉀(0.742 g，5.38 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 146.09 $[M+H]^+$。

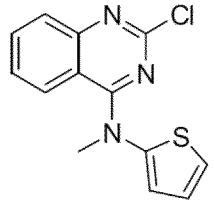
(步驟2)合成*N*-(丁-3-炔-1-基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1187】 在0℃下向*N*-(丁-3-炔-1-基)苯胺(0.021 g，0.15 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加LDA (0.09 mL，0.18 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.025 g，0.12 mmol)，且隨後將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用冰水淬滅且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.15 (m, 7H), 4.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 314.2 [M+H]+。

實例57. N-甲基-N-(噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-N-甲基-N-(噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺

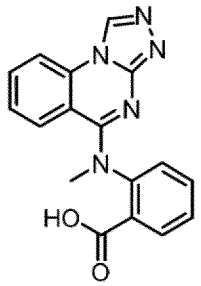


【1188】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(0.280 g，1.40 mmol)於DMF (4 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.056 g，1.40 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加N-甲基噻吩-2-胺鹽酸鹽(0.209 g，1.40 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用15%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 276.04 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-甲基-N-(噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

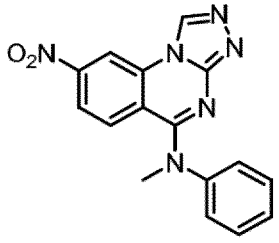
【1189】 在室溫下向2-氯-N-甲基-N-(噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺(0.06 g，0.22 mmol)於甲苯(4 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.026 g，0.44 mmol)且將混合物在回流條件下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用MeOH/ THF稀釋且在減壓下蒸發。將殘餘物用AcOEt稀釋，且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用4%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.03 - 6.89 (m, 2H), 3.57 (s, 3H); LCMS(m/z) 282.1 [M+H]+。

實例58. 2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲酸

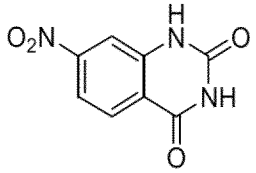


【1190】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(600 mg，3.22 mmol)、BrOP (1376 mg，3.55 mmol)及DBU (589 mg，3.87 mmol)於乙腈(10.0 ml)中之溶液中添加2-(甲胺基)苯甲酸甲酯(0.518 mL，3.55 mmol)。將混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100：0 - 95：5)純化殘餘物，得到粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (q, J = 8.3, 7.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.2 [M+H]+。

實例59. N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



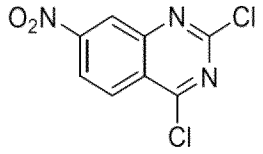
(步驟1)合成7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



【1191】將2-胺基-4-硝基苯甲酸(3.34 g，18.3 mmol)及脲(3.30 g，55 mmol)於NMP (10 mL)中之混合物在160℃下攪拌5.5 h。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。收集所得沈澱物且用水、EtOH洗滌，得到

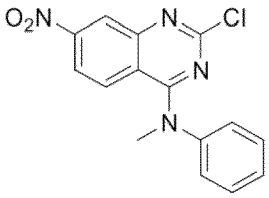
所需產物。LCMS(m/z) 206.01 $[M-H]^+$。

(步驟2)合成2,4-二氯-7-硝基喹唑啉



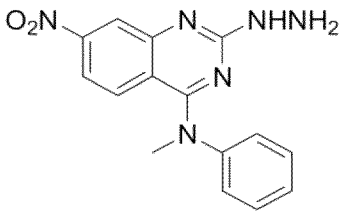
【1192】將7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(500 mg，2.414 mmol)及磷醯三氯(10 mL，2.414 mmol)之混合物在100℃下攪拌6 h。藉由LCMS監測反應(藉由MeOH淬滅)。使反應混合物冷卻至室溫，且慢慢地傾倒於冰上。收集所得固體且乾燥。將所獲得之固體不經進一步純化即用於下一步驟中。

(步驟3)合成2-氯-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1193】向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(1.5 g，6.15 mmol)於DMF(30.7 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(0.659 g，6.15 mmol)及氫化鈉(0.148 g，6.15 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 315.03 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成2-肼基-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺



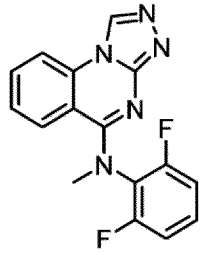
【1194】將於乙醇(19.06 mL)中之所得2-氯-N-甲基-7-硝基-N-苯基

喹唑啉-4-胺(1.2 g，3.81 mmol)及水合肼(0.191 g，3.81 mmol)在室溫下攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 311.08 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1195】將2-肼基-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(800 mg，2.58 mmol)及三乙氧基甲烷(10 mL，2.58 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.56 (s, 3H); LCMS(m/z) 321.2。

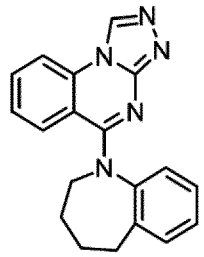
實例60. N-(2,6-二氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



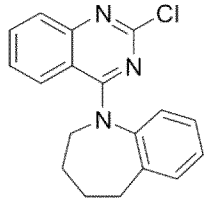
【1196】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.269 mmol)、BrOP (115 mg，0.295 mmol)及DBU (82 mg，0.537 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加2,6-二氟-N-甲基苯胺鹽酸鹽(48.2 mg，0.269 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。隨後，藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.36 (dt, J =

8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (tt, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 312.1 [M+H]+。

實例61. 5-(2,3,4,5-四氫苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

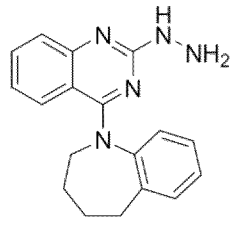


(步驟1)合成1-(2-氯喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*b*]氮呯



【1197】 在室溫下向2,4-二氯喹唑啉(0.15 g，0.75 mmol)及2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*b*]氮呯(0.11 g，0.75 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌混合物中添加氫氧化鈉(0.060 g，1.5 mmol)且隨後將混合物在相同溫度下攪拌16 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS: 310.13 (M+H)。

(步驟2)合成1-(2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*b*]氮呯



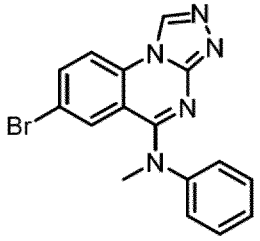
【1198】 在室溫下向1-(2-氯喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*b*]氮呯(粗物質，0.1 g，0.32 mmol)於EtOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(0.032 g，0.65 mmol)且將混合物在70℃下攪拌16 h。將反應混合

物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS: 306.21 (M+H)。

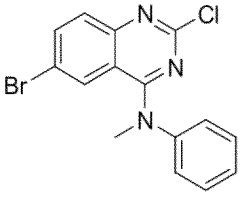
(步驟3)合成5-(2,3,4,5-四氫苯并[*b*]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉

【1199】將1-(2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*b*]氮呯(0.1 g，0.33 mmol)及原甲酸三乙酯(0.145 g，0.99 mmol)之混合物在80℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.03 (m, 3H), 6.89 (ddd, J = 29.0, 8.1, 1.3 Hz, 2H), 4.44 - 3.57 (m, 2H), 3.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.59 (m, 4H); LCMS(m/z) 316.2 [M+H]+。

實例62. 7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



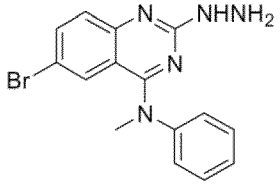
(步驟1)合成6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1200】在室溫下向N-甲基苯胺(38.6 mg，0.360 mmol)及NaH (14.39 mg，0.360 mmol)於DMF (1.8 mL)中之溶液中添加6-溴-2,4-二氯喹唑啉(100 mg，0.360 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合

物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 348.27 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

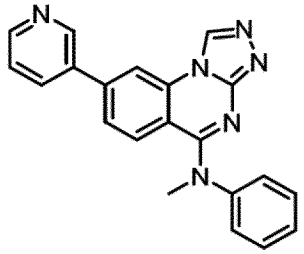


【1201】將於EtOH (3 mL)中之所得6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(134 mg，0.384 mmol)及水合肼(38.5 mg，0.769 mmol)在50℃下攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫，且隨後用EtOAc稀釋。將溶液逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。所得粗材料不經純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 346.10 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1202】將所得6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(136 mg，0.158 mmol)及三乙氧基甲烷(3 mL)在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 6H), 4.99 - 4.77 (m, 3H); LCMS(m/z) 354.1 [M+H]+。

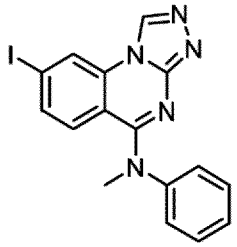
實例63. N-甲基-N-苯基-8-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



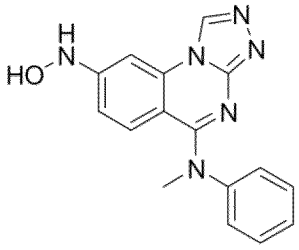
【1203】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (23.97 mg，0.113 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及吡啶-3-基⊕酸(17.35 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 ml)中之混合物在120℃下加熱2 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.21 (m, 4H), 3.64 (d, J = 3.3 Hz, 3H); LCMS(m/z) 353.2 [M+H]+。

實例64. 8-碘基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成8-(羥胺基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



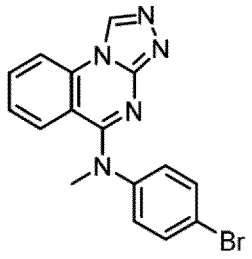
【1204】將N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例59) (30 mg，0.094 mmol)及Pd/C (30 mg，0.282 mmol)於EtOH (3 mL)中之混合物在室溫下在H2氛圍下攪拌3 h。使反應混合物經由矽藻土床過濾且在真空中濃縮，得到所需產物。

(步驟2)合成8-碘基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1205】在室溫下向8-(羥胺基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-

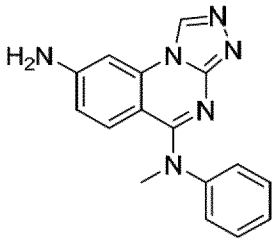
a]喹唑啉-5-胺(25 mg，0.082 mmol)及二碘甲烷(0.033 ml，0.408 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加亞硝酸三級丁酯(0.041 ml，0.343 mmol)。將混合物在60℃下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH =100：0 - 95：5)純化殘餘物，得到粗產物。藉由prep-LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.7 [M+H]+。

實例65. N-(4-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



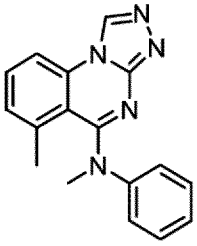
【1206】向N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例1) (30 mg，0.109 mmol)於DMF (0.55 mL)中之溶液中添加NBS (5.82 mg，0.033 mmol)，且將混合物在0℃下攪拌30 min。隨後，向混合物中再添加NBS (5.82 mg，0.033mmol)，且在0℃下攪拌1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 3.63 (s, 3H); LCMS(m/z) 354.3。

實例66. N-5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

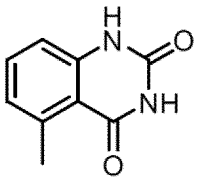


【1207】 將N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例59) (429 mg，1.339 mmol)及Pd/C (20 mg)於乙醇(6.7 mL)中之混合物在60℃下在H2氛圍下攪拌隔夜。藉由過濾移除Pd/C且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化濾液，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.35 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H); LCMS(m/z) 291.2 [M+H]+。

實例67. N,6-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



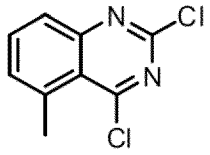
(步驟1)合成5-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



【1208】 向2-胺基-6-甲基苯甲酸(1.5 g，9.92 mmol)於水(10 mL)中之懸浮液中添加乙酸(1 mL)，且將懸浮液加熱至35℃。經1 h之時段向此懸浮液中逐滴添加氰酸鉀(2.012 g，24.81 mmol)於水(2 mL)中之新鮮製備溶液。將混合物在40℃下攪拌1 h。藉由維持內部溫度低於50℃將NaOH (20 g)逐份添加至反應混合物中，且將混合物進一步攪拌2 h。藉由

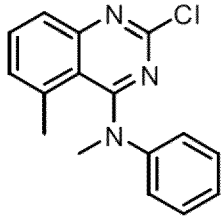
過濾收集沈澱物，得到所需產物。LCMS(m/z) 177.16 [M+H]+。

(步驟2)合成2,4-二氯-5-甲基喹唑啉



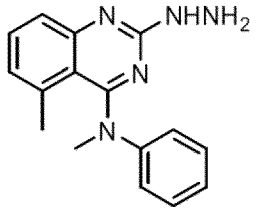
【1209】 將5-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(300 mg，1.703 mmol)於N,N-二甲基苯胺(0.5 mL，1.703 mmol)及$POCl_3$ (3 mL)中之溶液在110 ℃下攪拌3 h。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 100 : 0 - 80 : 20)純化殘餘物，得到所需產物。

(步驟3)合成2-氯-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1210】 在室溫下向N-甲基苯胺(58.1 mg，0.542 mmol)及氫化鈉(21.68 mg，0.542 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加2,4-二氯-5-甲基喹唑啉(105 mg，0.493 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用NH_4Cl(aq)及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 100 : 0 - 90 : 10)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 284.8 [M+H]+。

(步驟4)合成2-肼基-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



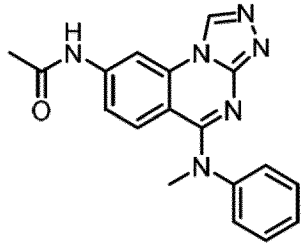
【1211】 將2-氯-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(80 mg，0.282

mmol)於水合肼(1 mL)及EtOH (2 mL)中之溶液在50℃下攪拌1.5 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。殘餘物不經純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 280.23 [M+H]+。

(步驟5)合成N,6-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1212】將粗2-肼基-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺於三乙氧基甲烷中之溶液(1 mL)在100℃下攪拌3 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5)純化殘餘物，獲得粗產物。藉由prep LCMS進一步純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.04 (ddd, J = 8.2, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

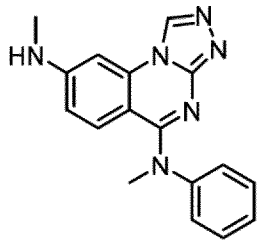
實例68. N-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)乙醯胺



【1213】將N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(實例66) (50 mg，0.172 mmol)及乙醯氯(0.037 mL，0.517 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液在80℃下攪拌4 h。將反應混合物藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 95 : 5)純化且藉由prep-LCMS進一步純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (tt, J = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LCMS(m/z) 333.2

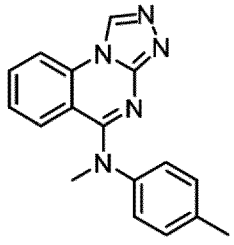
[M+H]+。

實例69. N5,N8-二甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



【1214】在室溫下向N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(實例66) (50 mg，0.172 mmol)及AcOH (0.039 mL，0.689 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加甲醛(0.021 mL，0.775 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min。隨後，在室溫下將$NaCNBH_4$ (64.9 mg，1.033 mmol)添加至混合物中，且將混合物在60℃下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 305.0 [M+H]+。

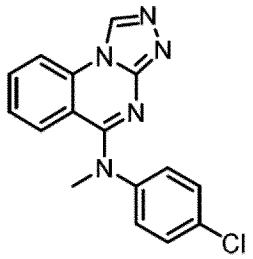
實例70. N-甲基-N-(對甲苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1215】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.269 mmol)、BrOP (115 mg，0.295 mmol)及DBU (49.1 mg，0.322 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加N,4-二甲基苯胺(35.8 mg，0.295

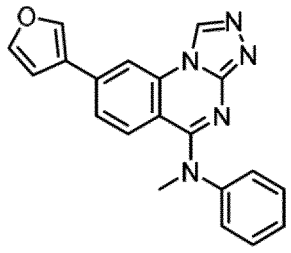
mmol)。將混合物在50℃下攪拌2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。隨後，藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+。

實例71. N-(4-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



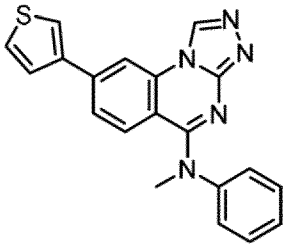
【1216】在室溫下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.269 mmol)、BrOP (115 mg，0.295 mmol)及DBU (49.1 mg，0.322 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加4-氯-N-甲基苯胺(41.8 mg，0.295 mmol)。將混合物在50℃下攪拌2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。隨後，藉由prep-LCMS純化混合物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.16 (ddd, J = 8.4, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 8.5, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 3.63 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.0 [M+H]+。

實例72. 8-(呋喃-3-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1217】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (15 mg，0.042 mmol)、K_3PO_4 (27.0 mg，0.127 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.901 mg，8.47 μmol)、三環己基膦(2.375 mg，8.47 μmol)及3-呋喃⊕酸(13.68 mg，0.040 mmol)於二噁烷/水(0.21 mL)中之混合物在120℃下加熱2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.54 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.35 - 7.14 (m, 5H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.0 [M+H]+。

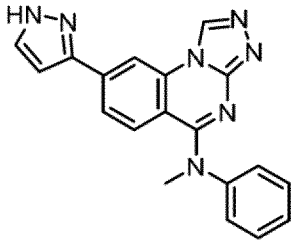
實例73. N-甲基-N-苯基-8-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1218】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (15 mg，0.042 mmol)、K_3PO_4 (27.0 mg，0.127 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.901 mg，8.47 μmol)、三環己基膦(2.375 mg，8.47 μmol)及噻吩-3-基⊕酸(13.55 mg，0.106 mmol)於二噁烷/水(0.21 mL)中之混合物在120℃下加熱2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所

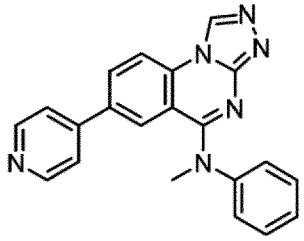
收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 358.1 [M+H]+。

實例74. N-甲基-N-苯基-8-(1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



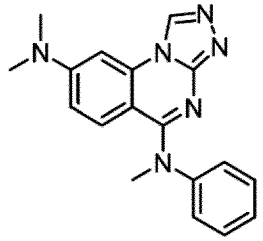
【1219】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (15 mg，0.042 mmol)、K_3PO_4 (27.0 mg，0.127 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.901 mg，8.47 μmol)、三環己基膦(2.375 mg，8.47 μmol)及(1H-吡唑-3-基)⊕酸(11.85 mg，0.106 mmol)於二噁烷/水(0.21 mL)中之混合物在120℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 13.21 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 4H), 6.97 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.0 [M+H]+。

實例75. N-甲基-N-苯基-7-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1220】 將7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例62) (15 mg，0.042 mmol)、K_3PO_4 (27.0 mg，0.127 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.901 mg，8.47 μmol)、三環己基膦(2.375 mg，8.47 μmol)及吡啶-4-基⊕酸(13.01 mg，0.106 mmol)於二噁烷/水(0.21 mL)中之混合物在120℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.49 (s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 353.2 [M+H]+。

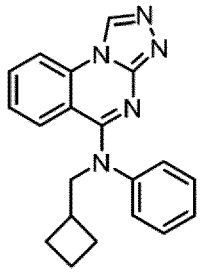
實例76. N5,N8,N8-三甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



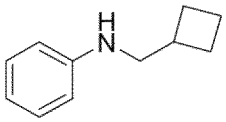
【1221】 在室溫下向N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(實例66) (30 mg，0.103 mmol)及NaH (12.4 mg，0.310 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加MeI (0.039 mL，0.620 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5 h。用水淬滅反應混合物。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH

溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (s, 6H); LCMS(m/z) 319.0 [M+H]+。

實例77. N-(環丁基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

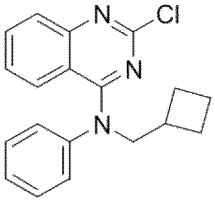


(步驟1)合成*N*-(環丁基甲基)苯胺



【1222】 在0℃下向苯胺(0.2 g，2.15 mmol)及環丁烷碳醛(0.180 g，2.15 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中添加*N, N*-二異丙基乙胺(2.25 mL，12.90 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.338 g，5.38 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 162.08 (M+H)。

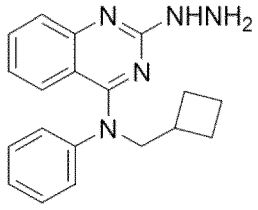
(步驟2)合成2-氯-*N*-(環丁基甲基)-*N*-苯基喹唑啉-4-胺



【1223】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(0.09 g，0.45 mmol)及*N*-(環丁

基甲基)苯胺(0.073 g，0.45 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中添加氫氧化鈉(0.036 g，0.90 mmol)且將混合物在室溫下攪拌72 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析純化且用5%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 324.13 (M+H)。

(步驟3)合成*N*-(環丁基甲基)-2-肼基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺

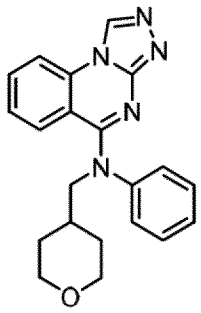


【1224】在室溫下向2-氯-*N*-(環丁基甲基)-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(0.045 g，0.14 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加水合肼(0.014 g，0.28 mmol)且將混合物在50℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，得到所需產物。LCMS: 320.21 (M+H)。

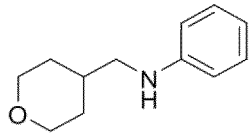
(步驟4)合成*N*-(環丁基甲基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1225】將*N*-(環丁基甲基)-2-肼基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(0.045 g，0.14 mmol)及原甲酸三乙酯(1 mL)之混合物在100℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.12 (m, 7H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H); LCMS(m/z) 330.2 [M+H]+。

實例78. *N*-苯基-*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

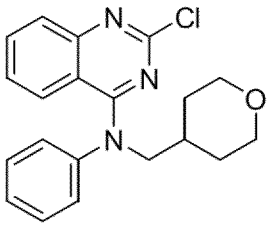


(步驟1)合成*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)苯胺



【1226】 在室溫下向(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺(0.4 g，3.28 mmol)及苯⊕酸(0.754 g，6.56 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物中添加乙酸銅(0.595 g，3.28 mmol)及三乙胺(0.92 mL，6.55 mmol)且將混合物在80℃下攪拌3 h。使反應混合物經由矽藻土床過濾，且將濾液用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用25%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 192.18 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2-氯-*N*-苯基-*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺



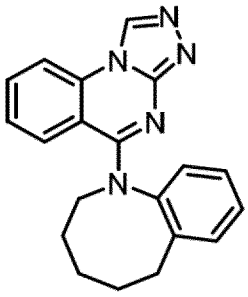
【1227】 在0℃下向*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)苯胺(0.240 g，1.26 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.050 g，1.26 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在室溫下添加2,4-二氯喹唑啉(0.250 g，1.26 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌24 h，隨後加熱至80℃ 2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，

用25%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 354.18 $[M+H]^+$。

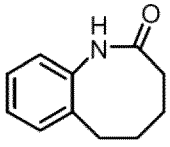
(步驟3)合成*N*-苯基-*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1228】在室溫下向2-氯-*N*-苯基-*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺(0.1 g，0.28 mmol)於甲苯(5 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.034 g，0.56 mmol)且使混合物回流72 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由矽膠管柱層析、接著為製備型HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 7H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.15 (m, 3H), 2.16 (ddd, J = 12.0, 9.2, 5.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 2H); LCMS(m/z) 360.2 [M+H]+。

實例79. 5-(3,4,5,6-四氫苯并[b]吖啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



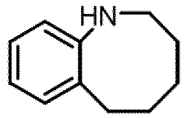
(步驟1)合成3,4,5,6-四氫苯并[b]吖啶-2(1H)-酮



【1229】在室溫下向6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-酮(4 g，25 mmol)於濃HCl (40 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(6.5 g，100 mmol)且將

混合物在室溫下攪拌24 h。將反應混合物用水稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用50%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 176.13 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成1,2,3,4,5,6-六氫苯并[b]吖啶



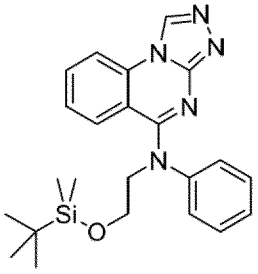
【1230】 在0℃下向3,4,5,6-四氫苯并[b]吖啶-2(1H)-酮(1.2 g，6.85 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之經攪拌溶液中添加LDA (13.7 mL，13.71 mmol，1.0 M於THF中)且將混合物在70℃下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 162.06 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成5-(3,4,5,6-四氫苯并[b]吖啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

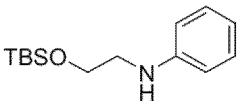
【1231】 在0℃下向1,2,3,4,5,6-六氫苯并[b]吖啶(0.024 g，0.15 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加LDA (0.17 mL，0.17 mmol，1.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.03 g，0.15 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析、接著為prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.6, 3.3, 1.4 Hz,

2H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 4H); LCMS(m/z) 330.2 [M+H]+。

實例80. N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯胺



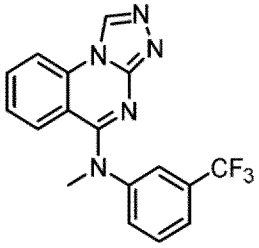
【1232】 在室溫下向2-(苯基胺基)乙-1-醇(0.2 g，1.46 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三級丁基二甲基矽基氯化物(0.219 g，1.46 mmol)及咪唑(0.099 g，1.46 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用20%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 252.50 (M+H)。

(步驟2)合成*N*-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1233】 在0℃下向*N*-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯胺(0.024 g，0.098 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加LDA (0.1 mL，0.2 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02 g，0.098 mmol)，且隨後將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純

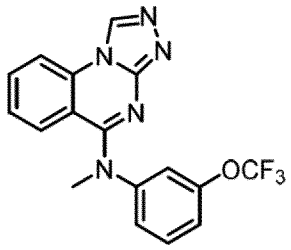
化，用3%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H); LCMS(m/z) 420.2 [M+H]+。

實例81. *N*-甲基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

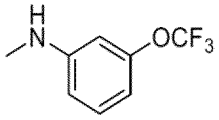


【1234】 在0℃下向*N*-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(0.052 g，0.29 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加LDA (0.22 mL，0.44 mmol，1.5 eq.，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.067 g，0.29 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 344.1 [M+H]+。

實例82. N-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-甲基-3-(三氟甲氧基)苯胺



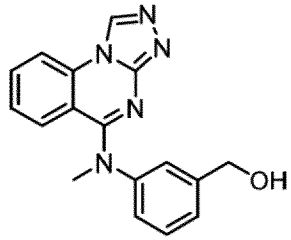
【1235】在0℃下向3-(三氟甲氧基)苯胺(1.0 g，5.64 mmol)於MeOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加37%甲醛(0.254 g，8.47 mmol)及甲醇鈉(1.52 g，28.22 mmol)且將混合物在室溫下攪拌3 h，接著在0℃下添加硼氫化鈉(0.214 g，5.64 mmol)，且將混合物加熱至60℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 192.11(M+H)。

(步驟2)合成*N*-甲基-*N*-(3-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1236】在0℃下向*N*-甲基-3-(三氟甲氧基)苯胺(0.188 g，0.98 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加LDA (0.27 mL，0.54 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1 g，0.49 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用1%甲醇/二氯甲烷溶離且隨後藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ

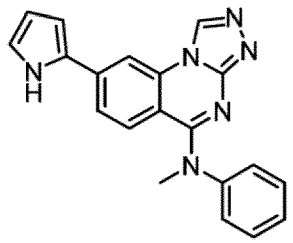
9.67 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (ddt, J = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 360.1 [M+H]+。

實例83. (3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯基)甲醇



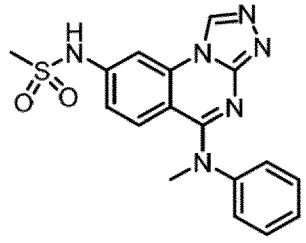
【1237】 在0℃下向N-(3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例104) (0.06 g，0.14 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加氟化四正丁銨(0.041 g，0.16 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將粗化合物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 5H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H); LCMS(m/z) 306.2 [M+H]+。

實例84. N-甲基-N-苯基-8-(1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1238】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (15 mg，0.042 mmol)、K_3PO_4 (27.0 mg，0.127 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.901 mg，8.47 μmol)、三環己基膦(2.375 mg，8.47 μmol)及2-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)-1H-吡咯-1-甲酸三級丁酯(22.34 mg，0.106 mmol)於二噁烷/水(0.21 mL)中之混合物在120℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 3.6, 1.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 341.0 [M+H]+。

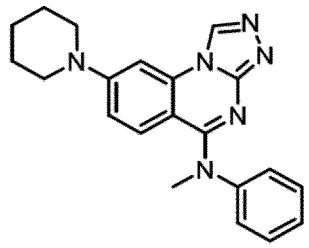
實例85. N-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲磺醯胺



【1239】將N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(實例66) (40 mg，0.138 mmol)、三乙胺(0.192 mL，1.378 mmol)及甲磺醯氯(6 M於1,2-二氯乙烷中，2 mL)之混合物在70℃下攪拌4.5 h。在真空

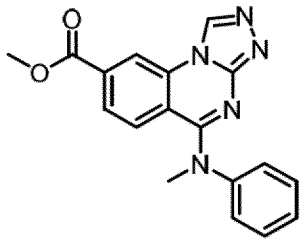
中蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於DMA (2 mL)中，且在室溫下將甲磺醯氯(6 M於1,2-二氯乙烷中，2 mL)添加至溶液中。將混合物在110℃下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由prep-LCMS純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (dt, J = 8.2, 1.8 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); LCMS(m/z) 369.3 [M+H]+。

實例86. N-甲基-N-苯基-8-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



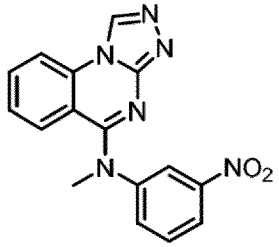
【1240】 將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_2CO_3 (15.61 mg，0.113 mmol)、$Pd(dba)_3$ (0.011 mmol)及哌啶(5.77 mg，0.068 mmol)於DMF (282 μL)中之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 0-20%)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.36 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.15 (m, 4H), 6.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 6H); LCMS(m/z) 359.2 [M+H]+。

實例87. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸甲酯

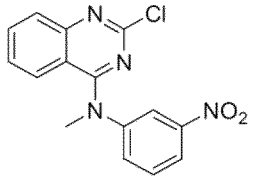


【1241】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (10 mg，0.028 mmol)、Mo(CO)6 (7.45 mg，0.028 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.268 mg，0.0056 mmol)及$Pd(dppf)_2$ (0.0056 mmol)於DMA/MeOH (1:1，0.14 mL)中之混合物在100℃下攪拌2 h。使反應混合物經由矽藻土床用MeOH過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.74 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); LCMS(m/z) 334.2 [M+H]+。

實例88. N-甲基-N-(3-硝基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成2-氯-*N*-甲基-*N*-(3-硝基苯基)喹唑啉-4-胺



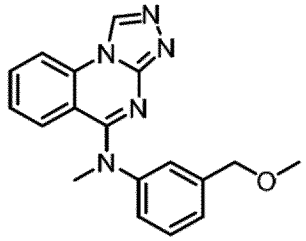
【1242】在0℃下向N-甲基-3-硝基苯胺(0.382 g，2.51 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.120 g，3.01 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，2.51 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成

後，用冰水稀釋反應混合物。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS: 315.10 (M+H)。

(步驟2)合成*N*-甲基-*N*-(3-硝基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1243】 在室溫下向2-氯-*N*-甲基-*N*-(3-硝基苯基)喹唑啉-4-胺(0.1 g，0.32 mmol)於甲苯(4 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.038 g，0.63 mmol)且將混合物加熱至120℃ 72 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物用二乙醚洗滌且藉由prep. HPLC純化，得到所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.63 (s, 3H); LCMS(m/z) 321.1 [M+H]+。

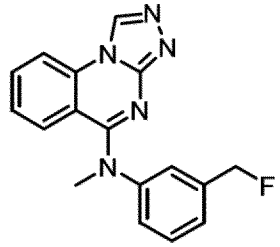
實例89. N-(3-(甲氧基甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1244】 在0℃下向(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯基)甲醇(實例83) (0.03 g，0.098 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加60%氫化鈉(0.005 g，0.12 mmol)且將混合物在室溫下攪拌15 min，接著在0℃下添加碘甲烷(0.007 mL，0.12 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用冷水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化

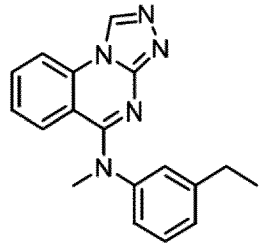
殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.2 [M+H]+。

實例90. N-(3-(氟甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1245】 在-78℃下向(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯基)甲醇(實例83) (0.05 g，0.16 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(0.04 mL，0.33 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅且用二氯甲烷萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (ddd, J = 8.1, 4.4, 1.7 Hz, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 5.37 (d, J = 47.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 308.1 [M+H]+。

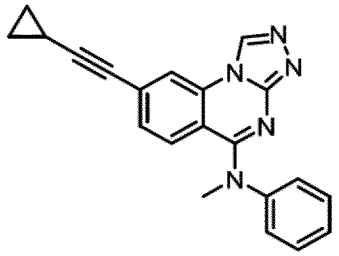
實例91. N-(3-乙基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1246】 在0℃下向3-乙基-N-甲基苯胺(0.066 g，0.49 mmol)於

THF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加LDA (0.18 mL，0.37 mmol，2.0 M於THF中)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。隨後，在0℃下將5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.05 g，0.24 mmol)添加至溶液中，且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.43 - 8.23 (m, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304.2 [M+H]+。

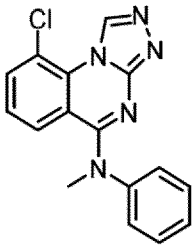
實例92. 8-(環丙基乙炔基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



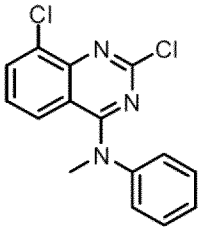
【1247】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、丙-1-炔(0.02 mL，2 mmol，0.1 M THF溶液)、三乙胺(22.85 mg，0.226 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (3.80 mg，0.017 mmol)、三苯膦(19.99 mg，0.076 mmol)及碘化銅(I) (3.23 mg，0.017 mmol)於二噁烷(0.4 mL)中之混合物在微波反應器中在120℃下處理2 h。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 0.48 -

0.35 (m, 2H), 0.20 - 0.10 (m, 2H); LCMS(m/z) 340.3 [M+H]+。

實例93. 9-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

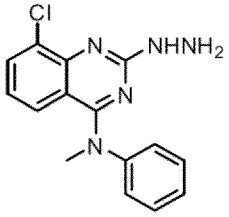


(步驟1)合成2,8-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1248】向2,4,8-三氯喹唑啉(100 mg，0.428 mmol)於DMF (2.1 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(45.9 mg，0.428 mmol)及氫氧化鈉(17.13 mg，0.428 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 303.98 $[M-H]^+$。

(步驟2)合成8-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

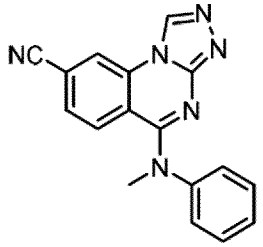


【1249】向2,8-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(61 mg，0.201 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加水合肼(20.08 mg，0.401 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 300.13 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成9-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

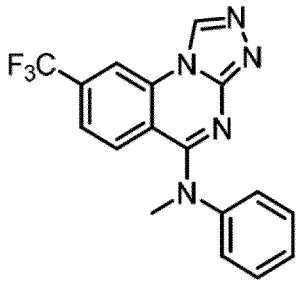
【1250】 將8-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(53 mg，0.177 mmol)及三乙氧基甲烷(52 mg，0.354 mmol)之混合物在100℃下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)、接著為prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR (甲醇-d_4) δ 10.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.13 (m, 5H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.1 [M+H]+。

實例94. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

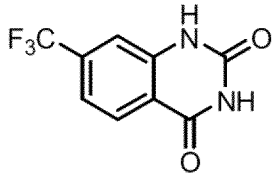


【1251】 向8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (30 mg，0.085 mmol)於DMF (423 μL)中之溶液中添加氰化鋅(19.89 mg，0.169 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (19.57 mg，0.017 mmol)，且將混合物在微波反應器中在100℃下處理2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR (甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 7H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 301.2 [M+H]+。

實例95. N-甲基-N-苯基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

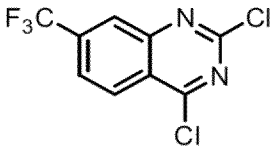


(步驟1)合成7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



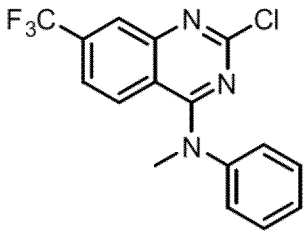
【1252】 將2-胺基-4-氯苯甲酸(5 g，29.1 mmol)及脲(6.13 g，102 mmol)之混合物在200℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且用水稀釋。收集所得固體且用水洗滌，得到所需產物。

(步驟2)合成2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉



【1253】 將7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(500 mg，2.17 mmol)及磷醯三氯(833 mg，5.43 mmol)之混合物在100℃下攪拌6 h。在真空中濃縮反應混合物。將冰水添加至殘餘物中，且收集所得固體且用水洗滌，得到所需產物。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

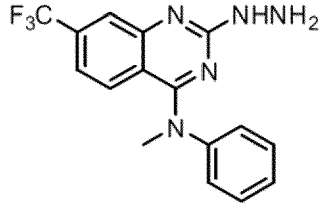
(步驟3)合成2-氯-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺



【1254】 向2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(130 mg，粗物質)於DMF (2.4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(11.68 mg，0.487 mmol)及N-甲基苯胺(52.2 mg，0.487 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。將混合物用

AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 338.03 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成2-肼基-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺

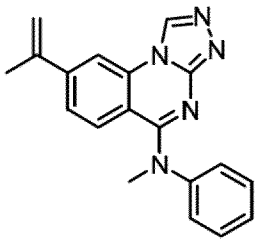


【1255】向2-氯-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(171 mg，粗物質)於EtOH (2.5 mL)中之溶液中添加水合肼(50.7 mg，1.013 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物用於下一步驟中。LCMS(m/z) 334.13 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成N-甲基-N-苯基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

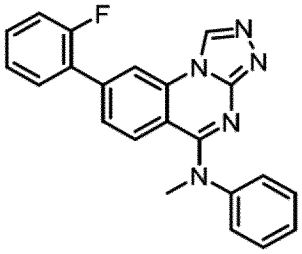
【1256】將2-肼基-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(162 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(224 mg，1.519 mmol)之混合物在90℃下攪拌2 h。在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)及prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.75 (dt, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 3.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 344.2 [M+H]+。

實例96. N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1257】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (25 mg，0.071 mmol)、K_3PO_4 (17.98 mg，0.085 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (7.92 mg，0.035 mmol)、三環己基膦(19.79 mg，0.071 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼喃(11.86 mg，0.071 mmol)於二噁烷/水(0.35 mL)中之混合物在67℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.16 (m, 7H), 5.65 - 5.64 (m, 1H), 5.33 - 5.32 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H); LCMS(m/z) 316.2 [M+H]+。

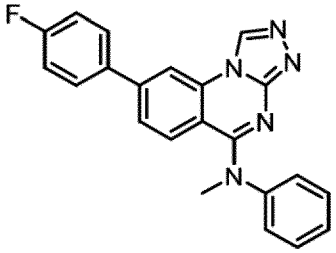
實例97. 8-(2-氟苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1258】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (23.97 mg，0.113 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及(2-氟苯基)⊕酸(15.80 mg，0.113 mmol)於二噁烷/水(0.28 ml)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物

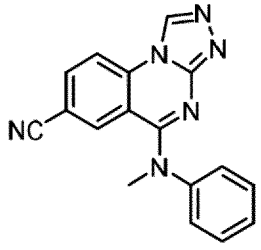
經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.49 (s, 1H), 8.31 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.36 - 7.17 (m, 7H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 370.3 [M+H]+。

實例98. 8-(4-氟苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



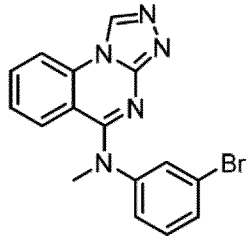
【1259】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (23.97 mg，0.113 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及(4-氟苯基)⊕酸(19.75 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 ml)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 370.3 [M+H]+。

實例99. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

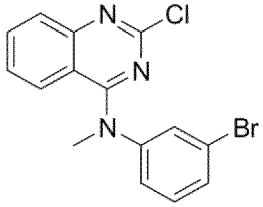


【1260】 將7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例62) (20 mg，0.056 mmol)、氰化鋅(13.26 mg，0.113 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (13.05 mg，0.011 mmol)於二噁烷/水(0.35 mL)中之混合物在80℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 301.2。

實例100. N-(3-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成*N*-(3-溴苯基)-2-氯-*N*-甲基喹唑啉-4-胺

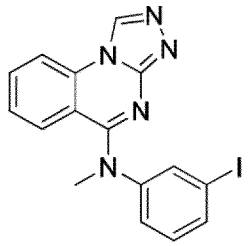


【1261】 在0℃下向2,4-二氯喹唑啉(1.0 g，5.02 mmol)及3-溴-*N*-甲基苯胺(0.96 mL，7.54 mmol)於DMF (15 mL)中之經攪拌混合物中添加氫氧化鈉(0.402 g，10.05 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，用冰水稀釋反應混合物。將所得固體過濾且在真空下乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用19%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 348.34 (M+H)。

(步驟2)合成*N*-(3-溴苯基)-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺

【1262】 在室溫下向*N*-(3-溴苯基)-2-氯-*N*-甲基喹唑啉-4-胺(0.1 g，0.29 mmol)於甲苯(3 mL)中之經攪拌溶液中添加甲醯肼(0.034 g，0.57 mmol)且將混合物加熱至120℃ 78 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物用二乙醚洗滌且藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.5, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (ddt, J = 8.8, 4.0, 2.4 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 354.1 [M+H]+。

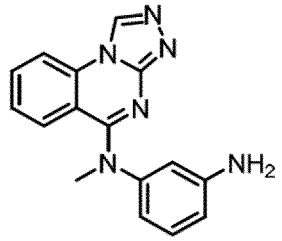
實例101. *N*-(3-碘基苯基)-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺



【1263】 在0℃下向3-碘基-*N*-甲基苯胺(0.228 g，0.98 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加LDA (0.36 mL，0.73 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h。在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1 g，0.49 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，且接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.5, 5.5, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dq, J = 4.8, 1.6, 1.1 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H); LCMS(m/z) 402.0

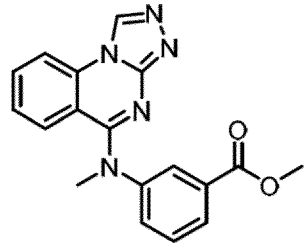
[M+H]+。

實例102. *N*1-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-*N*1-甲基苯-1,3-二胺

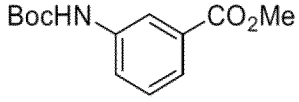


【1264】在室溫下向*N*-甲基-*N*-(3-硝基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺(實例88) (0.350 g，1.09 mmol)於EtOH/水(20 mL，1:1)中之經攪拌溶液中添加鋅(0.715 g，10.94 mmol)及NH_4Cl (0.585 g，10.94 mmol)且將混合物在相同溫度下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用5%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 1H), 6.51 - 6.35 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); LCMS(m/z) 291.2 [M+H]+。

實例103. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲酸甲酯



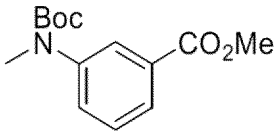
(步驟1)合成甲基-3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯甲酸酯(2)



【1265】在室溫下向甲基-3-胺基苯甲酸酯(10 g，66.14 mmol)於

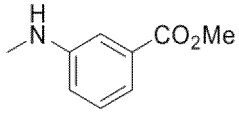
THF/水(60 mL，5:1)中之經攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(11.11 g，132.27 mmol)及二碳酸二三級丁酯(14.42 g，66.14 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將粗化合物藉由矽膠管柱層析純化，用18%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 252.11 [M+H]+。

(步驟2)合成3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)苯甲酸甲酯



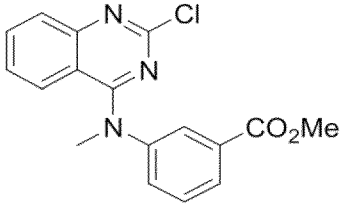
【1266】 在0℃下向甲基-3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯甲酸酯(12.3 g，48.96 mmol)於DMF (120 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(1.95 g，48.96 mmol)及碘甲烷(3.65 mL，58.76 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 266.21 [M+H]+。

(步驟3)合成3-(甲胺基)苯甲酸甲酯



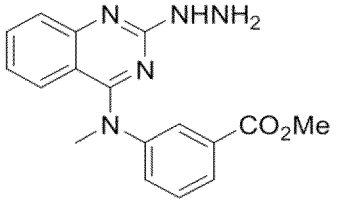
【1267】 在0℃下向3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)苯甲酸甲酯(2.0 g，7.55 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之經攪拌溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(15 mL)且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物傾倒入冰水中，用飽和$NaHCO_3$溶液中和且用二氯甲烷萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 166.46 [M+H]+。

(步驟4)合成3-((2-氯喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)苯甲酸甲酯



【1268】 在0℃下向3-(甲胺基)苯甲酸甲酯(粗物質，0.249 g，1.50 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.048 g，1.21 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加2,4-二氯喹唑啉(0.2 g，1.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌5 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得所需產物。LCMS(m/z) 328.18 [M+H]+。

(步驟5)合成3-((2-肼基喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)苯甲酸甲酯



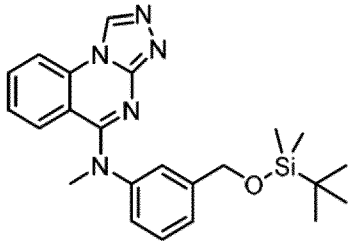
【1269】 在室溫下向3-((2-氯喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)苯甲酸甲酯(0.04 g，0.12 mmol)於乙醇(2 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(0.006 mL，0.12 mmol)且將混合物加熱至50℃ 4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，用石油醚稀釋反應混合物。將所獲得之固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LC-MS: 324.19 (M+H)。

(步驟6)合成3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲酸甲酯

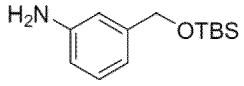
【1270】 將3-((2-肼基喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)苯甲酸甲酯(0.035 g，0.11 mmol)及原甲酸三乙酯(2 mL)之混合物加熱至80℃ 4 h。藉由

TLC監測反應進程。反應完成後，藉由prep. HPLC純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.66 (m, 3H), 7.70 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H); LCMS(m/z) 334.2 [M+H]+。

實例104. N-(3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

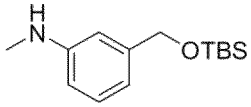


(步驟1)合成3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯胺



【1271】 在0℃下向(3-胺基苯基)甲醇(1.0 g，8.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加咪唑(0.828 g，12.18 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min，接著在0℃下添加三級丁基二甲基矽基氯化物(1.34 g，8.93 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用15%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS: 238.57 (M+H)。

(步驟2)合成3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-甲基苯胺



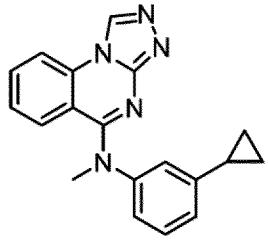
【1272】 在0℃下向3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯胺(0.5 g，2.11 mmol)於MeOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加37%甲醛(0.28 mL，3.16 mmol)及甲醇鈉(0.228 g，4.22 mmol)且將混合物加熱至50℃ 4

h，接著在室溫下添加硼氫化鈉(0.159 g，4.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水淬滅且用二氯甲烷萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用30%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LC-MS: 252.72 (M+H)。

(步驟3)合成N-(3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

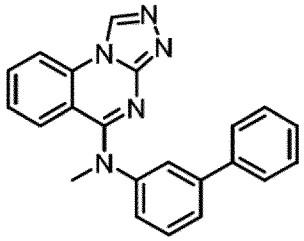
【1273】 在0℃下向3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N-甲基苯胺(0.22 g，0.88 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加LDA (0.65 mL，1.31 mmol，2.0 M於THF中)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.214 g，1.05 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用30%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 1H), 7.79 (ddt, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 24.6, 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 5H), 4.55 (d, J = 87.9 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.35 - 3.25 (m, 9H), -0.05 (d, J = 5.8 Hz, 6H); LCMS(m/z) 420.2 [M+H]+。

實例105. N-(3-環丙基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1274】 在室溫下向N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (0.140 g，0.35 mmol)於甲苯及水之混合物(7.5 mL，4:1)中之經攪拌溶液中添加環丙⊕酸(0.060 g，0.70 mmol)及磷酸鉀(0.222 g，1.05 mmol)且將混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加三環己基膦(0.019 g，0.07 mmol)及乙酸鈀(II) (0.004 g，0.02 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 6.84 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.96 - 1.74 (m, 1H), 1.00 - 0.79 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 2H); LCMS(m/z) 316.2 [M+H]+。

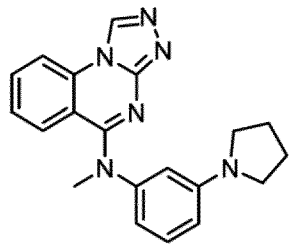
實例106. N-([1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1275】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (0.02 g，0.05 mmol)、碳酸鈉(0.011 g，0.11 mmol)及苯⊕酸(0.008 g，0.07 mmol)於1,4-二噁烷/水(4 mL，1:1)中之經攪拌混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加三苯膦(0.0026 g，0.009 mmol)及乙酸鈀(II) (0.0005 g，0.002 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘

餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.57 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.13 (m, 7H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 352.2 [M+H]+。

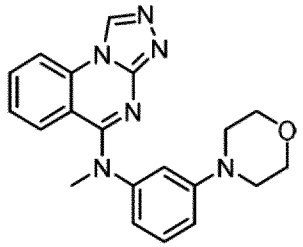
實例107. N-甲基-N-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1276】 在室溫下向N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (0.1 g，0.25 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之經攪拌溶液中添加吡咯啶(0.03 mL，0.37 mmol)及Na*t*OBu (0.048 g，0.49 mmol)，且將混合物用氬氣去氧10 min。在室溫下添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4', 6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) (BrettphosPd-G1，0.04 g，0.05 mmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(RuPhos，0.035 g，0.07 mmol)且將混合物加熱至100℃ 4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發有機層，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用4%甲醇/二氯甲烷溶離，接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.45 - 8.12 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 - 6.10 (m, 3H), 3.53 (s,

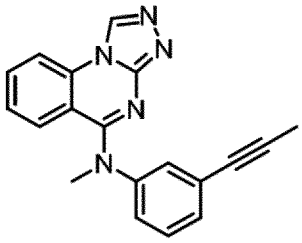
3H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 2.11 - 1.78 (m, 4H); LCMS(m/z) 345.3 [M+H]+。

實例108. N-甲基-N-(3-(N-味啉基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



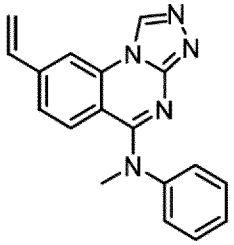
【1277】 在室溫下向N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (0.1 g，0.25 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之經攪拌溶液中添加味啉(0.032 g，0.37 mmol)及三級丁醇鈉(0.048 g，0.49 mmol)且將混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4', 6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) (BrettphosPd-G1，0.04 g，0.05 mmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(RuPhos，0.035 g，0.07 mmol)。將混合物加熱至100℃ 4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發有機層，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.75 - 6.61 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 4H); LCMS(m/z) 361.2 [M+H]+。

實例109. N-甲基-N-(3-(丙-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1278】 在室溫下向N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (0.03 g，0.07 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.01 mL，0.07 mmol)且將混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加乙酸鈀(II) (0.003 g，0.01 mmol)、三苯膦(0.018 g，0.07 mmol)及碘化銅(0.003 g，0.014 mmol)。將混合物用丙-1-炔氣體沖洗10 min，隨後在微波反應器中在120℃下處理1 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發有機層。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.42 - 8.25 (m, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.5, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LCMS(m/z) 314.2 [M+H]+。

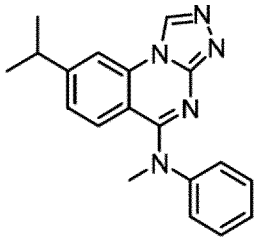
實例110. N-甲基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1279】 將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (50 mg，0.141 mmol)、K_3PO_4 (47.5 mg，0.423 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (32.6 mg，0.028 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼烷(43.5 mg，0.282 mmol)於BuOH (0.71 ml)中之混合物加熱至80℃ 1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗

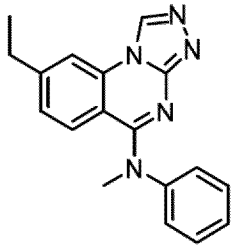
滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.07 (m, 5H), 6.80 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 302.2 [M+H]+。

實例111. 8-異丙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



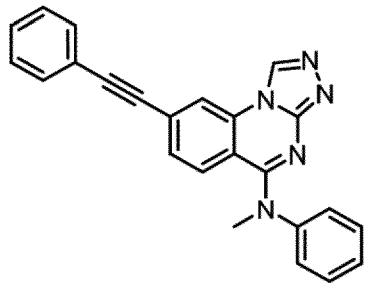
【1280】向N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例96) (20 mg，0.063 mmol)於EtOH (0.32 mL)中之溶液中添加Pd/C (7 mg，0.066 mmol)，且將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌3 h。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物成所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.12 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.01 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LCMS(m/z) 318.2 [M+H]+。

實例112. 8-乙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1281】 向N-甲基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例110) (20 mg，0.066 mmol)於EtOH (0.33 mL)中之溶液中添加Pd/C (7 mg)，且將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌3 h。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.11 (m, 4H), 7.00 (dq, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 1.26 (td, J = 7.7, 0.8 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304.2 [M+H]+。

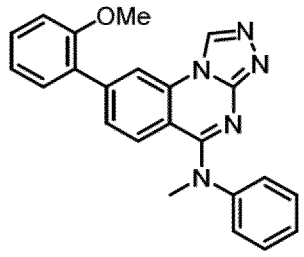
實例113. N-甲基-N-苯基-8-(苯基乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1282】 將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (15 mg，0.042 mmol)、乙炔基苯(6.49 mg，0.064 mmol)及碘化銅(I) (8.07 mg，0.042 mmol)於乙腈(0.21 mL)中之混合物在80℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 0-20%)及prep-HPLC (一般條件)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.33 - 7.13 (m, 5H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 376.3 [M+H]+。

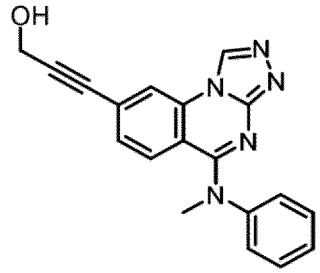
實例114. 8-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

5-胺

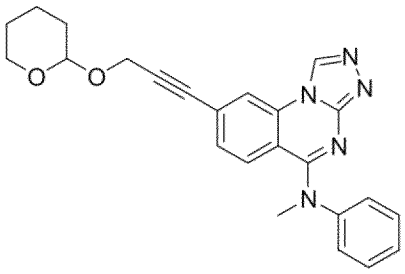


【1283】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (36.0 mg，0.169 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及(2-甲氧基苯基)⊕酸(21.45 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.01 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z)382.3 [M+H]+。

實例115. 3-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-醇



(步驟1)合成N-甲基-N-苯基-8-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

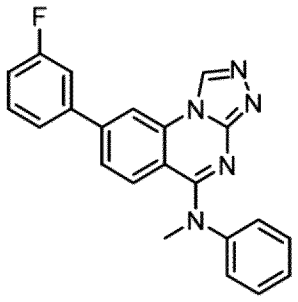


【1284】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (15 mg，0.042 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (6.20 mg，8.47 μmol)、三乙胺(17.14 mg，0.169 mmol)、2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2H-哌喃(17.81 mg，0.127 mmol)及碘化銅(I) (1.613 mg，8.47 μmol)於DMF (0.21 mL)中之混合物在微波反應器中在80℃下處理2 h。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化反應混合物，得到所需產物。LCMS(m/z) 414.28 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成3-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-醇

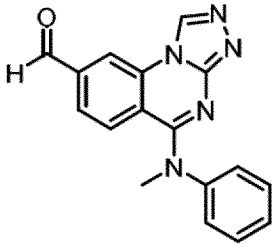
【1285】將N-甲基-N-苯基-8-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(12 mg，0.029 mmol)及2 N HCl水溶液(1 mL)之混合物在室溫下攪拌1 h。用2 N NaOH水溶液中和反應混合物且在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 8 : 2)純化殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.51 (td, J = 10.8, 9.5, 4.3 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 330.2 [M+H]+。

實例116. 8-(3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1286】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4 (23.97 mg，0.113 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.54 mg，0.011 mmol)、三環己基膦(3.17 mg，0.011 mmol)及(4-氟苯基)⊕酸(19.75 mg，0.141 mmol)於二噁烷/水(0.28 ml)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 8H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (tdd, J = 8.3, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS(m/z) 370.3 [M+H]+。

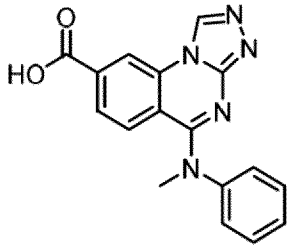
實例117. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



【1287】向N-甲基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例110) (50 mg，0.166 mmol)於丙酮/水(1:1，0.83 mL)中之溶液中添加氧化鋨(VIII) (8.44 mg，0.033 mmol)及過碘酸鈉(42.6 mg，0.199 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH

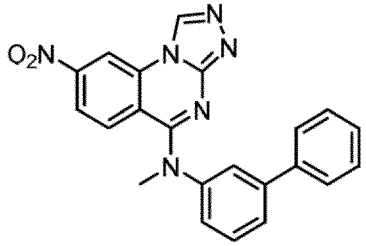
溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。用prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.49 (s, 1H), 7.44 (td, J = 6.9, 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 6H), 5.61 (s, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 304.2 [M+H]+。

實例118. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸

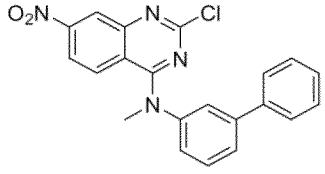


【1288】 將5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈(實例94) (50 mg，0.166 mmol)及硫酸(2 mL，0.166 mmol)之混合物加熱至80℃ 5 h。使反應混合物冷卻至0℃，且用4 N NaOH水溶液中和。在真空中濃縮混合物。將DMSO添加至混合物中，且將所得固體過濾掉。藉由prep-HPLC純化濾液，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.52 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 6H), 3.69 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.2 [M+H]+。

實例119. N-([1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

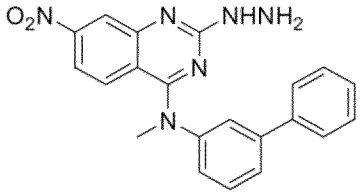


(步驟1)合成N-(聯苯-3-基)-2-氯-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺



【1289】向N-甲基聯苯-4-胺(22.9 mg，0.125 mmol)於DMF (0.62 mL)中之溶液中添加2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(30.5 mg，0.125 mmol)及氫化鈉(3 mg，0.125 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌，且用Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 391.18 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-(聯苯-3-基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺

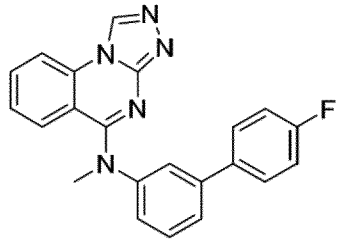


【1290】將N-(聯苯-3-基)-2-氯-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗物質，61 mg，0.156 mmol)及水合肼(15.63 mg，0.312 mmol)於EtOH (0.78 mL)中之混合物在室溫下攪拌至50℃ 2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 387.23 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成N-([1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

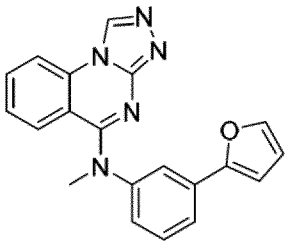
【1291】將N-(聯苯-3-基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗物質，62 mg，0.160 mmol)及三乙氧基甲烷(71.3 mg，0.481 mmol)之混合物在95℃下加熱1 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.33 (m, 9H), 7.17 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 397.3 [M+H]+。

實例120. N-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1292】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、(4-氟苯基)⊕酸(13.08 mg，0.093 mmol)、K_3PO_4 (23.81 mg，0.112 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，7.48 μmol)及三環己基膦(2.097 mg，7.48 μmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 5H), 7.32 (dq, J = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 4H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 370.3 [M+H]+。

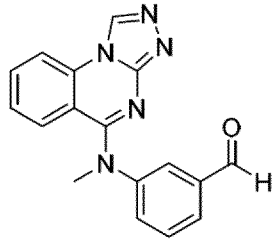
實例121. N-(3-(呋喃-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1293】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、

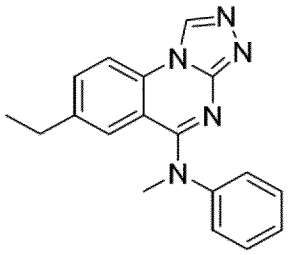
$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.10 mg，0.0075 mmol)及呋喃-2-基⊕酸(6.27 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.2 [M+H]+。

實例122. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲醛

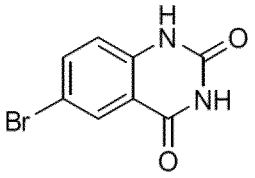


【1294】在室溫下向(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯基)甲醇(實例83) (0.06 g，0.19 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之經攪拌溶液中添加氧化錳(IV) (0.173 g，1.97 mmol)且將混合物在室溫下攪拌24 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾。在減壓下蒸發濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.41 - 8.17 (m, 1H), 7.91 - 7.71 (m, 3H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 304.1 [M+H]+。

實例123. 7-乙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

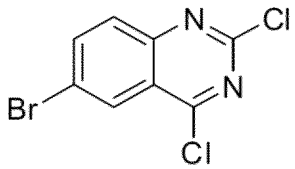


(步驟1)合成6-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



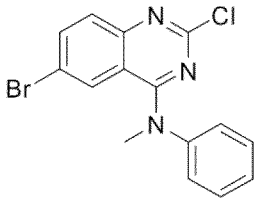
【1295】將2-胺基-5-溴苯甲酸(2.0 g，9.26 mmol)及脲(5.5 g，92.59 mmol)之經攪拌混合物加熱至150℃ 16 h。在冷卻至室溫之後，將反應混合物用冰水稀釋且攪拌5 min。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到粗產物。用冰醋酸濕磨粗化合物，得到所需產物。LCMS(m/z) 241.07 [M+H]+。

(步驟2)合成6-溴-2,4-二氯喹唑啉



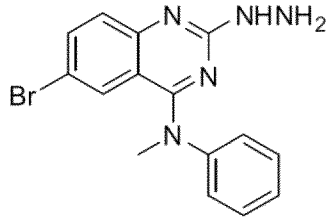
【1296】在0℃下向6-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.7 g，7.08 mmol)於氧氯化磷(6.62 mL，70.83 mmol)中之溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(1.85 mL，10.62 mmol)且將混合物在120℃下攪拌3 h。將反應混合物用冰水稀釋，且收集所得固體。將固體溶解於二氯甲烷中，且用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 277.15 [M+H]+。

(步驟3)合成6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



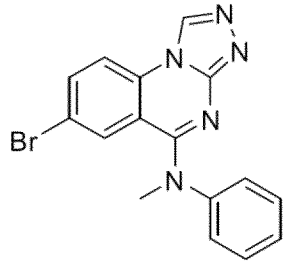
【1297】 在0℃下向N-甲基苯胺(0.2 mL，1.81 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.072 g，1.81 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加6-溴-2,4-二氯喹唑啉(0.5 g，1.81 mmol)。隨後，將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用15%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 348.27 [M+H]+。

(步驟4)合成6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1298】 在室溫下向6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(1 g，2.87 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加水合肼(0.28 mL，5.74 mmol)且將混合物在50℃下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 346.10 [M+H]+。

(步驟5)合成7-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺



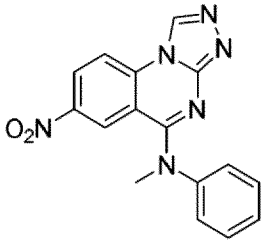
【1299】 將6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.9 g，2.62

mmol)及原甲酸三乙酯(1.3 mL，7.87 mmol)之混合物加熱至100℃ 16 h。將反應混合物用二乙醚稀釋且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到粗產物。用二乙醚洗滌粗化合物，得到所需產物。LCMS(m/z) 354.13 [M+H]+。

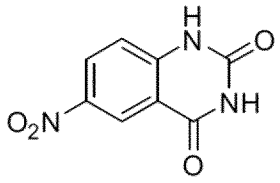
(步驟6)合成7-乙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1300】 在室溫下向7-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺(0.05 g，0.14 mmol)於1,4-二噁烷/水(5 mL，4:1)中之溶液中添加乙炔酸(0.026 g，0.35 mmol)及磷酸鉀(0.090 g，0.42 mmol)且將混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加三環己基膦(0.04 g，0.14 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (0.006 g，0.03 mmol)，且將混合物在微波反應器中在110℃下處理2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗產物。藉由prep. HPLC純化粗化合物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.38 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304.3 [M+H]+。

實例124. N-甲基-7-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

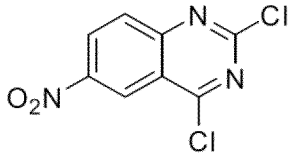


(步驟1)合成6-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



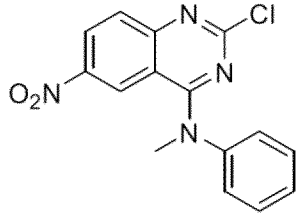
【1301】將2-胺基-5-硝基苯甲酸(4.0 g，21.98 mmol)及脲(13.18 g，219.78 mmol)之混合物加熱至150℃ 16 h。在冷卻至室溫之後，將反應混合物用冰水稀釋，且攪拌5 min。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到粗產物。用冰醋酸濕磨粗化合物，獲得所需產物。LCMS(m/z) 208.06 [M+H]+。

(步驟2)合成2,4-二氯-6-硝基喹唑啉



【1302】在0℃下向6-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.5 g，7.24 mmol)於氧氯化磷(6.94 mL，72.46 mmol)中之溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(1.89 mL，10.87 mmol)且將混合物在120℃下攪拌16 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。

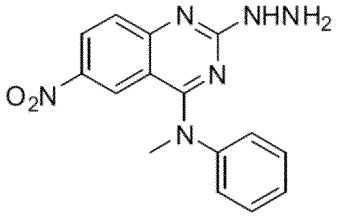
(步驟3)合成2-氯-*N*-甲基-6-硝基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺



【1303】在0℃下向N-甲基苯胺(0.132 g，1.23 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.050 g，1.23 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加2,4-二氯-6-硝基喹唑啉(0.3 g，1.23 mmol)。

隨後，將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用冰水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用20%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 315.15 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成2-肼基-*N*-甲基-6-硝基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺

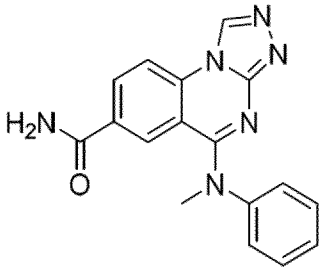


【1304】在室溫下向2-氯-*N*-甲基-6-硝基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺4 (0.38 g，1.21 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加水合肼(0.12 mL，2.42 mmol)且將混合物在50℃下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，得到所需產物。LCMS(m/z) 311.01 $[M+H]^+$。

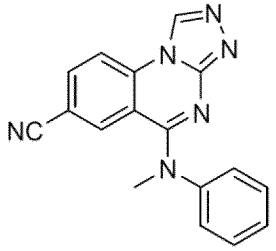
(步驟5)合成N-甲基-7-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1305】將2-肼基-*N*-甲基-6-硝基-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(0.3 g，0.97 mmol)及原甲酸三乙酯(1 mL，5.80 mmol)之混合物在100℃下攪拌16 h。將反應混合物用二乙醚稀釋且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到粗產物。用二乙醚洗滌粗化合物，獲得所需產物：^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 321.1 [M+H]+。

實例125. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醯胺



(步驟1)合成5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲腈



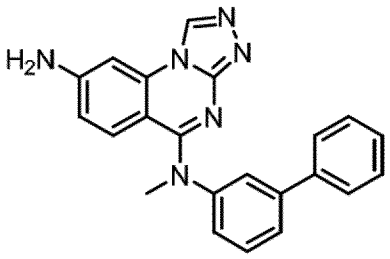
【1306】 在室溫下向7-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺(0.1 g，0.28 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加氰化鋅(0.166 g，1.42 mmol)及鋅粉(0.055 g，0.84 mmol)且將混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加肆(三苯膦)鈀(0) (0.065 g，0.06 mmol)。隨後，將混合物在微波反應器中在110℃下處理2 h。使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。將濾液逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 301.31 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醯胺

【1307】 在0℃下向5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲腈(0.1 g，0.33 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加六水合氯化鎳(ii) (0.031 g，0.13 mmol)及硼氫化鈉(0.177 g，4.66 mmol)且將混合物在室溫下攪拌48 h。將反應混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.63

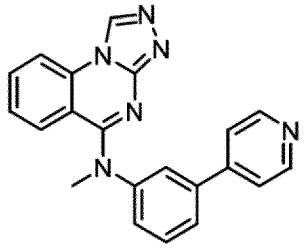
(s, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 319.3 [M+H]+。

實例126. N5-([1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



【1308】 向N-([1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例119) (23 mg，0.058 mmol)於EtOH (0.29 ml)中之溶液中添加Pd/C (6.17 mg)，且將混合物在70℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 5H), 7.43 (ddd, J = 7.7, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.8, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 367.3 [M+H]+。

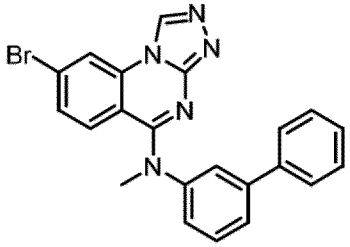
實例127. N-甲基-N-(3-(吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



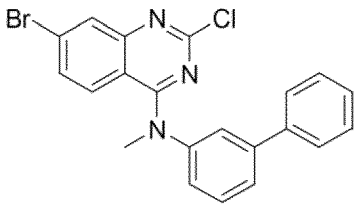
【1309】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、吡啶-4-基⊕酸(4.60 mg，0.037

mmol)、K_3PO_4 (7.94 mg，0.037 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (8.39 mg，0.037 mmol)及三環己基膦(10.48 mg，0.037 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 2H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 353.3 [M+H]+。

實例128. N-([1,1'-聯苯]-3-基)-8-溴-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



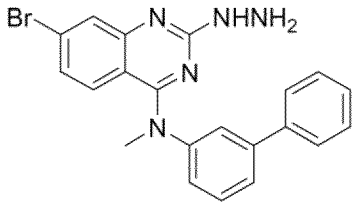
(步驟1)合成N-(聯苯-3-基)-7-溴-2-氯-N-甲基喹唑啉-4-胺



【1310】向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(291 mg，1.049 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加N-甲基聯苯-4-胺(183 mg，0.999 mmol)及氫化鈉(23.96 mg，0.999 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 424.13

$[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-(聯苯-3-基)-7-溴-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺

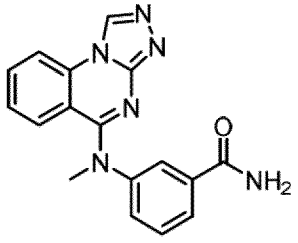


【1311】將N-(聯苯-3-基)-7-溴-2-氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(310 mg，粗物質)及水合肼(73.1 mg，1.460 mmol)於EtOH (3.6 mL)中之混合物在50℃下攪拌3 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 420.18 $[M+H]^+$。

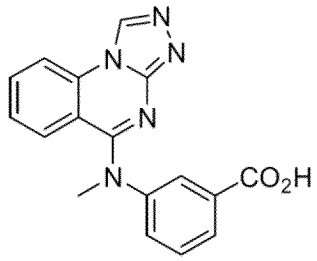
(步驟3)合成N-([1,1'-聯苯]-3-基)-8-溴-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1312】將N-(聯苯-3-基)-7-溴-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(256 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(89 mg，0.603 mmol)之混合物加熱至100℃ 2 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 8H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 432.2/433.2 [M+H]+。

實例129. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲醯胺



(步驟1)合成3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲酸

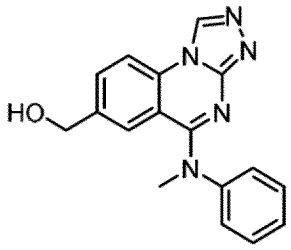


【1313】 在室溫下向3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲酸甲酯(實例103) (0.065 g，0.19 mmol)於THF/水(4 mL，1:1)中之經攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.025 g，0.58 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，且將殘餘物用稀HCl酸化且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，得到所需產物。LCMS: 320.19 (M+H)。

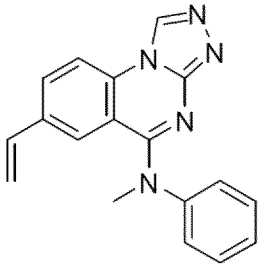
(步驟2)合成3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲醯胺

【1314】 在室溫下向3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲酸(0.040 g，0.12 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中添加1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(0.095 g，0.25 mmol)及N, N-二異丙基乙胺(0.043 mL，0.25 mmol)，接著在0℃下添加含7 N氨之甲醇(12 mL)且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.47 - 8.23 (m, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (brs, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 3.57 (s, 3H); LCMS(m/z) 319.3 [M+H]+。

實例130. (5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-7-基)甲醇

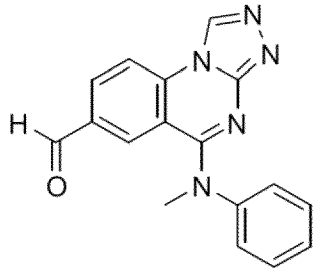


(步驟1)合成N-甲基-N-苯基-7-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1315】 在室溫下向7-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺(0.5 g，1.41 mmol)於正丁醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(0.48 mL，2.82 mmol)且將混合物用氬氣去氧10 min，接著在室溫下添加三級丁醇鉀(0.475 g，4.23 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0) (0.325 g，0.28 mmol)。隨後，將混合物在80℃下攪拌2 h。在減壓下蒸發反應混合物，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%甲醇/二氯甲烷溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 302.21 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醛



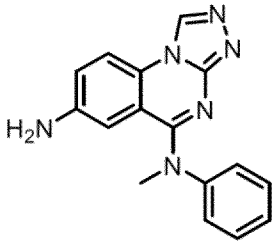
【1316】 在0℃下向N-甲基-N-苯基-7-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.5 g，1.66 mmol)於乙腈/水(15 mL，2:1)中之溶液中添加過碘酸鈉(0.426 g，1.99 mmol)及二水合銥酸鉀(VI) (0.122 g，0.33 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。在減壓下蒸發反應混合物，且將殘

餘物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 304.12 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-7-基)甲醇

【1317】 在0℃下向5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醛(粗物質，0.480 g，1.58 mmol)於MeOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.120 g，3.17 mmol)且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用冷水淬滅且用二氯甲烷萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 5.13 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+。

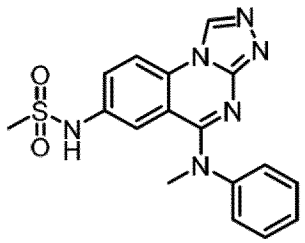
實例131. N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,7-二胺



【1318】 在室溫下向N-甲基-7-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例124) (0.2 g，0.62 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/ C (0.04 g)且將混合物在H_2氛圍下攪拌3 h。使反應混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。在減壓下蒸發濾液，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 8.8,

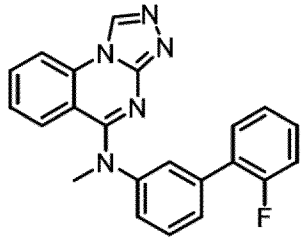
2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 291.1 [M+H]+。

實例132. *N*-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-7-基)甲磺醯胺



【1319】 在0℃下向N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,7-二胺(實例131) (0.08 g，0.27 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.058 mL，0.41 mmol)及甲磺醯氯(0.032 mL，0.41 mmol)且將混合物在室溫下攪拌24 h。將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.94 (brs, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS(m/z) 369.1 [M+H]+。

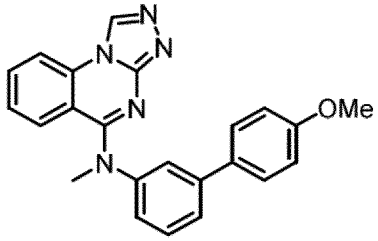
實例133. N-(2'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1320】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-

胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K3PO4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，7.48 μmol)、三環己基膦(2.097 mg，7.48 μmol)及(1H-吡唑-4-基)⊕酸(6.28 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.20 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.08 (m, 4H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 370.3 [M+H]+。

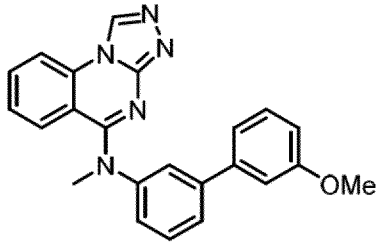
實例134. N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1321】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-甲氧基苯基)⊕酸(8.52 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H),

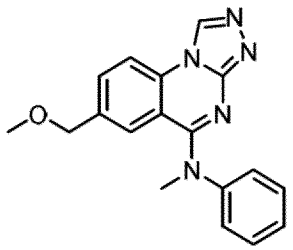
7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 5H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.01 - 6.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 382.3 [M+H]+。

實例135. N-(3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



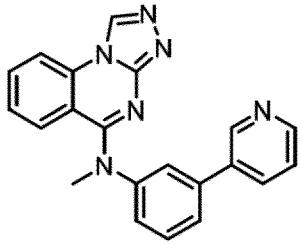
【1322】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及嘧啶-5-基⊕酸(6.95 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.20 ml)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.2, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 382.3 [M+H]+。

實例136. 7-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1323】 在0℃下向(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-7-基)甲醇(實例130) (0.150 g，0.49 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加60%氫化鈉(0.023 g，0.59 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min，接著在0℃下添加碘甲烷(0.036 mL，0.59 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用冷水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.95 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.4 [M+H]+。

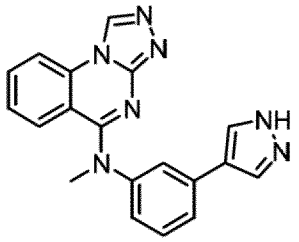
實例137. N-甲基-N-(3-(吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1324】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及嘧啶-5-基⊕酸(6.95 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合

物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (dt, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 353.3 [M+H]+。

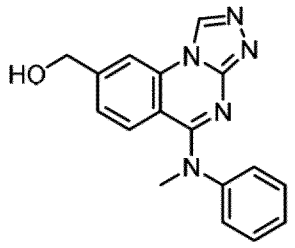
實例138. N-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1325】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K3PO4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(1H-吡唑-4-基)⊕酸(6.28 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.65 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.2, 1.5 Hz, 1H), 7.14

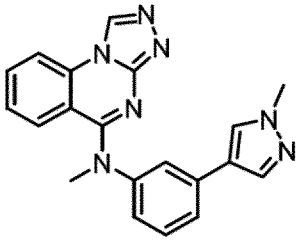
(ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.7, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.3 [M+H]+。

實例139. (5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1326】 向5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(實例117) (89 mg，0.293 mmol)於MeOH (1.48 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (22.20 mg，0.587 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 306.2 [M+H]+。

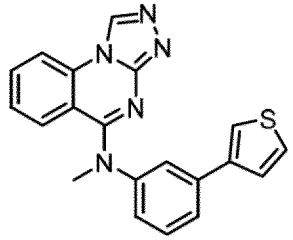
實例140. N-甲基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1327】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075

mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基- 1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(11.67 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.20 ml)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 13.9, 0.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (dt, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 356.3 [M+H]+。

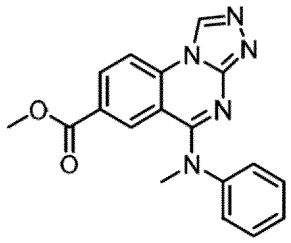
實例141. N-甲基-N-(3-(噻吩-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



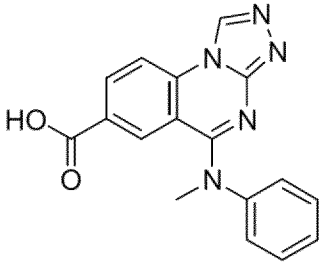
【1328】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K3PO4 (15.87 mg，0.075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)及噻吩-3-基⊕酸(7.18 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 7.85 -

7.79 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.30 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 358.2 [M+H]+。

實例142. 5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酸甲酯



(步驟1)合成5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-7-甲酸



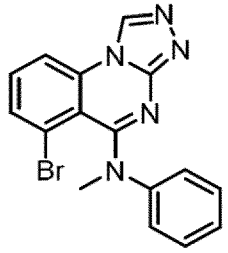
【1329】 在室溫下向5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醛(0.2 g，0.66 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加過硫酸氫鉀(0.405 g，1.32 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用冷水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，得到所需產物。LC-MS: 320.23 (M+H)。

(步驟2)合成5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酸甲酯

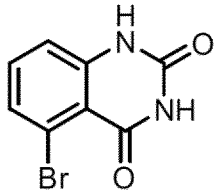
【1330】 在室溫下向5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-7-甲酸(0.15 g，0.47 mmol)於MeOH (6 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之MeOH (1 mL)且將混合物在80℃下攪拌3 h。在減壓下蒸發反應混合物，且藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-

d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H); LCMS(m/z) 334.3 [M+H]+。

實例143. 6-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

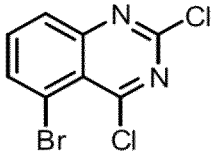


(步驟1)合成5-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



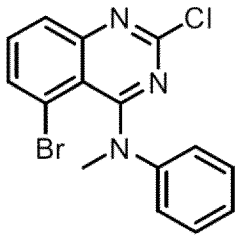
【1331】 將2-胺基-6-溴苯甲酸(5 g，23.14 mmol)及脲(13.88 g，231.37 mmol)之混合物加熱至150℃ 16 h。將反應混合物用冰水稀釋且攪拌30 min。收集所得固體，且將固體用冰醋酸濕磨且用水洗滌且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 241.02 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成5-溴-2,4-二氯喹唑啉



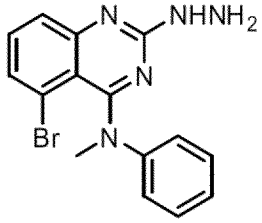
【1332】 在0℃下向5-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(粗物質，3.2 g，13.33 mmol)於氧氯化磷(13 mL，133.33 mmol)中之經攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(3.48 mL，19.99 mmol)且將混合物在110℃下攪拌3 h。將反應混合物用冰水稀釋且攪拌30 min。將所得固體過濾，用水洗滌且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 277.11 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成5-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1333】 在0℃下向N-甲基苯胺(0.892 g，8.33 mmol)於DMF (25 mL)中之經攪拌混合物中添加氫氧化鈉(0.333 g，8.33 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0℃下添加5-溴-2,4-二氯喹唑啉(粗物質，2.3 g，8.33 mmol)。隨後，將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 348.15 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成5-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



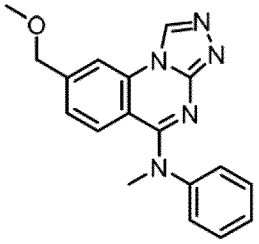
【1334】 在室溫下向5-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.5 g，1.44 mmol)於EtOH (6 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(0.14 mL，2.87 mmol)且將混合物在室溫下攪拌6 h。在減壓下蒸發反應混合物，得到所需產物。LCMS(m/z) 344.36 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成6-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1335】 將5-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.5 g，1.45 mmol)及原甲酸三乙酯(1.45 mL，8.72 mmol)之混合物在100℃下攪拌16 h。將反應混合物用二乙醚稀釋且過濾。在減壓下蒸發濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%甲醇/二氯甲烷溶離且進一步藉由prep.

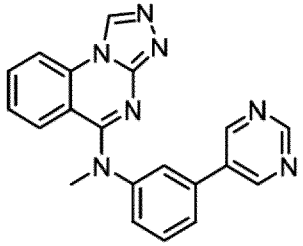
HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 3.51 (s, 3H); LCMS(m/z) 354.27/356.25 [M+H]+。

實例144. 8-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1336】向(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇(實例139) (15 mg，0.049 mmol)於DMF (0.25 mL)中之溶液中添加碘甲烷(8.37 mg，0.059 mmol)及氫化鈉(1.415 mg，0.059 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，且藉由prep-HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.2 [M+H]+。

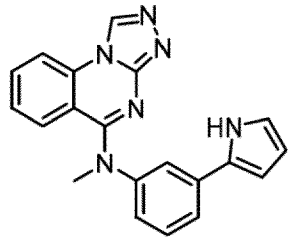
實例145. N-甲基-N-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1337】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-

胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及嘧啶-5-基⊕酸(6.95 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.66 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.80 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J = 3.9, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.30 - 6.19 (m, 1H), 3.61 (s, 3H); LCMS(m/z) 354.3 [M+H]+。

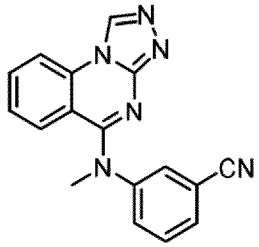
實例146. N-(3-(1H-吡咯-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1338】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K3PO4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(1-(三級丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-基)⊕酸(11.83 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下處理1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離

份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.77 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.78 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 3.9, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.21 (dt, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 341.3 [M+H]+。

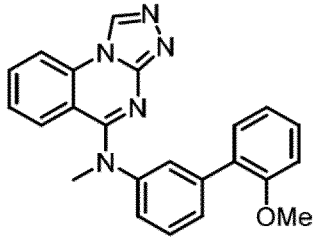
實例147. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)苯甲腈



【1339】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (20 mg，0.050 mmol)、氰化鋅(II) (11.71 mg，0.100 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (11.52 mg，0.010 mmol)於DMF (0.25 mL)中之混合物在微波反應器中在80℃下處理1 h。隨後，添加氰化鋅(II) (11.71 mg，0.100 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (11.52 mg，0.010 mmol)且在微波反應器中在80℃下處理1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。在真空中濃縮殘餘物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (ddd, J = 6.2, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H);

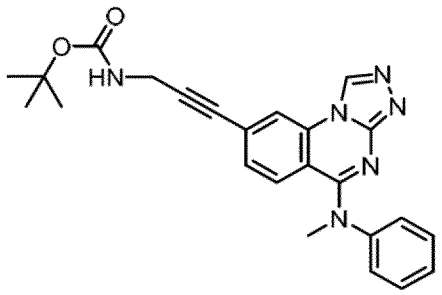
LCMS(m/z) 301.2 / 302.2 [M+H]+。

實例148. N-(2'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



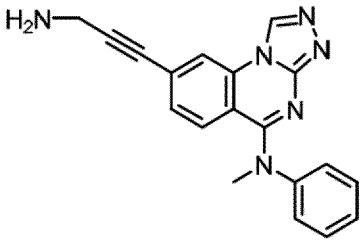
【1340】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(2-甲氧基苯基)⊕酸(8.52 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 382.3 [M+H]+。

實例149. (3-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-基)胺基甲酸三級丁酯



【1341】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (30 mg，0.085 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl$ (12.39 mg，0.017 mmol)、三乙胺(25.7 mg，0.254 mmol)、丙-2-炔-1-基胺基甲酸三級丁酯(26.3 mg，0.169 mmol)及碘化銅(I)(3.23 mg，0.017 mmol)於乙腈(0.42 mL)中之混合物在微波反應器中在80℃下處理2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由prep-HPLC純化濾液，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); LCMS(m/z) 429.4 [M+H]+。

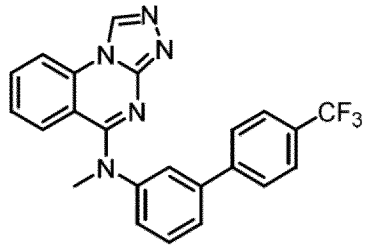
實例150. 8-(3-胺基丙-1-炔-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1342】將(3-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-基)胺基甲酸三級丁酯(實例149) (25 mg，0.058 mmol)及TFA (5 mL)之混合物在室溫下攪拌3 h，隨後在50℃下攪拌隔夜。在真空

中濃縮反應混合物。將4 N HCl (5 mL)添加至殘餘物中且將溶液在室溫下攪拌3 h，隨後在50℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LCMS(m/z) 329.2 [M+H]+。

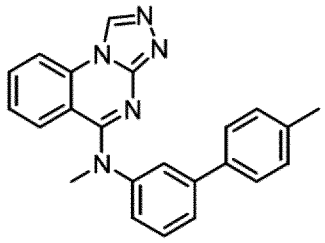
實例151. N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1343】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-(三氟甲基)苯基)⊕酸(10.65 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 5H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H),

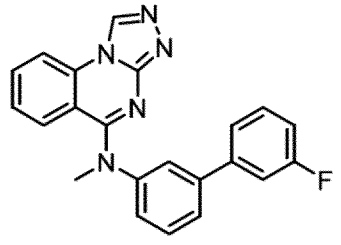
3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.3 [M+H]+。

實例152. N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



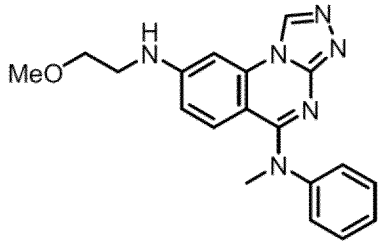
【1344】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及對甲苯⊕酸(7.62 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物加熱至100℃ 1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.19 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS(m/z) 366.3 [M+H]+。

實例153. N-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1345】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-(三氟甲基)苯基)⊕酸(10.65 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H-NMR (甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.06 (tdd, J = 8.5, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 370.3 [M+H]+。

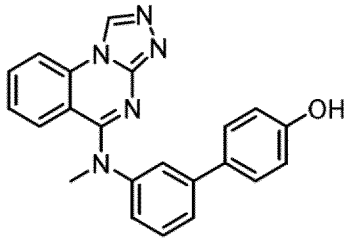
實例154. N8-(2-甲氧基乙基)-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



【1346】 向8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)於乙腈(0.28 mL)中之溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺(4.24 mg，0.056 mmol)、K_2CO_3 (7.80 mg，0.056 mmol)、$Pd(dba)_3$ (0.056 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖　-4,5-二基)雙(二苯基膦) (32.7 mg，0.056 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 :

15)純化，且進一步藉由prep-HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.40 (ddd, J = 9.3, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 5H), 3.41 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H); LCMS(m/z) 349.3 [M+H]+。

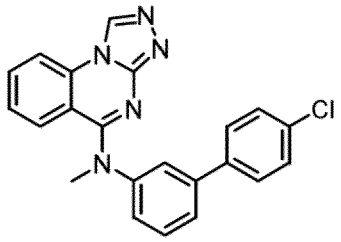
實例155. 3'-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-醇



【1347】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-羥苯基)⊕酸(7.74 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.83 - 6.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 368.3 [M+H]+。

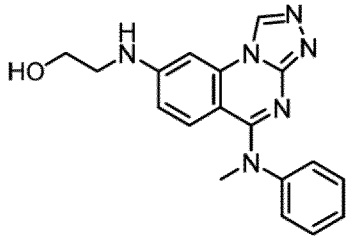
實例156. N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

5-胺



【1348】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-氯苯基)⊕酸(8.77 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.26 - 8.08 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 386.3 [M+H]+。

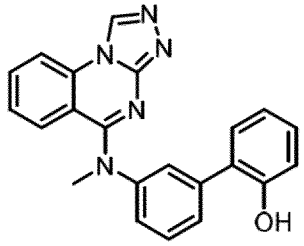
實例157. 2-((5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)胺基)乙醇



【1349】 向8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)於乙腈(0.42 mL)中之溶液中添加2-胺基乙

-1-醇(6.21 mg，0.102 mmol)、K_2CO_3 (17.56 mg，0.127 mmol)及$Pd(dba)_3$ (0.085 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 85：15)純化，且進一步藉由prep-HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 335.3 [M+H]+。

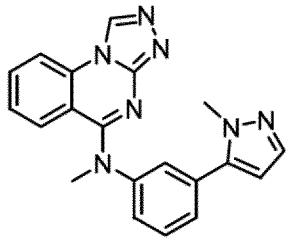
實例158. 3'-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-2-醇



【1350】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(2-羥苯基)⊕酸(7.74 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.05 (m, 4H), 6.87 - 6.82 (m,

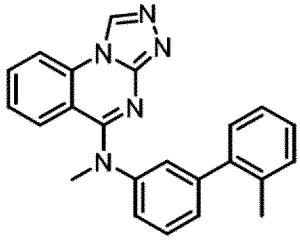
2H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 368.3 [M+H]+。

實例159. N-甲基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



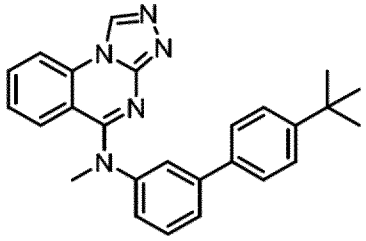
【1351】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(11.67 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.24 - 8.10 (m, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 4H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 356.3 [M+H]+。

實例160. N-甲基-N-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1352】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及鄰甲苯⊕酸(7.62 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 3H), 7.07 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LCMS(m/z) 366.3 [M+H]+。

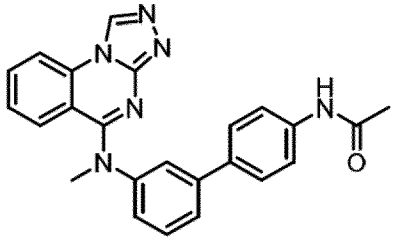
實例161. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1353】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)⊕酸(9.98 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在

真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 6H), 7.29 - 7.11 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS(m/z) 408.3。

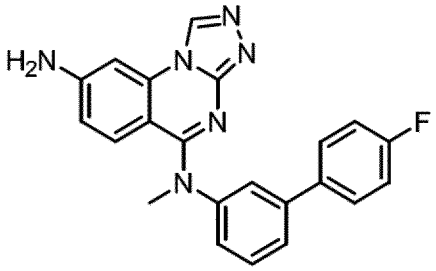
實例162. N-(3'-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



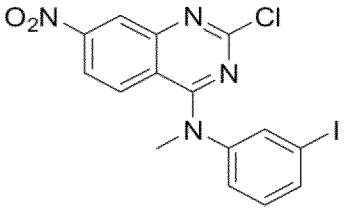
【1354】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (15 mg，0.037 mmol)、K_3PO_4 (15.87 mg，0.075 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.679 mg，0.0075 mmol)、三環己基膦(2.097 mg，0.0075 mmol)及(4-乙醯胺基苯基)⊕酸(9.98 mg，0.056 mmol)於二噁烷/水(0.2 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 100：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.50 (ddd, J = 10.8, 5.8, 3.2 Hz, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS(m/z) 409.3。

實例163. N5-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑

啉-5,8-二胺

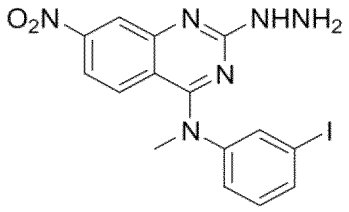


(步驟1)合成2-氯-N-(3-碘基苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺



【1355】向2-氯-7-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(400 mg，1.639 mmol)於DMF (8.2 mL)中之溶液中添加3-碘基-N-甲基苯胺(382 mg，1.639 mmol)及氫化鈉(39.3 mg，1.639 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌0.5 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 440.99 $[M+H]^+$。

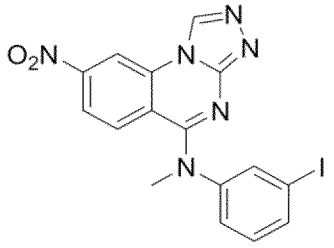
(步驟2)合成2-肼基-N-(3-碘基苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺



【1356】將2-氯-N-(3-碘基苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗物質，256 mg，0.581 mmol)及水合肼(58.2 mg，1.162 mmol)於EtOH (2.9 mL)中之混合物在50℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 437.03 $[M+H]^+$。

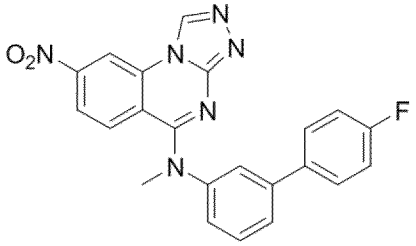
(步驟3)合成N-(3-碘基苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

5-胺



【1357】 將2-肼基-N-(3-碘基苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(208 mg，0.477 mmol)及三乙氧基甲烷(5 mL，0.477 mmol)之混合物加熱至100℃隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 447.04 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成N-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



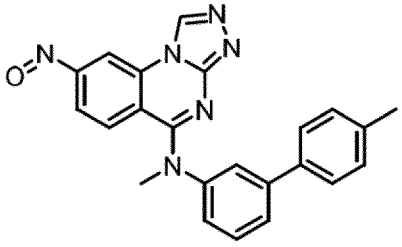
【1358】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(50 mg，0.112 mmol)、三環己基膦(6.28 mg，0.022 mmol)、K_3PO_4 (47.6 mg，0.224 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (5.03 mg，0.022 mmol)及(4-氟苯基)⊕酸(23.52 mg，0.168 mmol)於二噁烷/水(0.56 mL)中之混合物在100℃下攪拌1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。在真空中濃縮濾液。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 415.18 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成N5-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹

唑啉-5,8-二胺

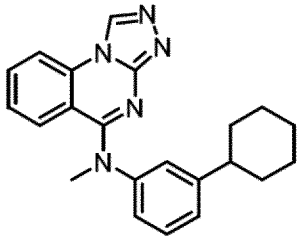
【1359】 將N-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗物質，36 mg)及Pd/C (10 mg)於EtOH (0.43 mL)中之混合物在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 385.3。

實例164. N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-亞硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

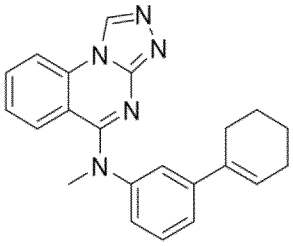


【1360】 向N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例179，步驟1，41.0 mg，粗物質)於EtOH (0.5 mL)中之溶液中添加Pd/C (6 mg)，且將懸浮液在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 6.21 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.14 (m, 3H), 5.96 - 5.90 (m, 3H), 5.86 (ddd, J = 7.7, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 395.3。

實例165. N-(3-環己基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成N-(3-環己烯基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



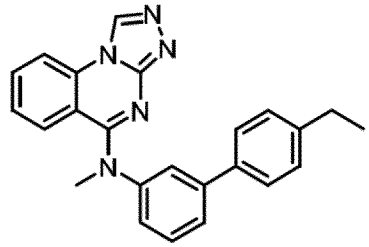
【1361】 將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (20 mg，0.050 mmol)、三環己基膦(2.80 mg，0.010 mmol)、K_3PO_4 (21.16 mg，0.100 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.238 mg，0.010 mmol)及環己-1-烯-1-基⊕酸(9.42 mg，0.075 mmol)於二噁烷/水(0.25 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下處理1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: 356.18(M+H)。

(步驟2)合成N-(3-環己基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1362】 向N-(3-環己烯基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗物質，31 mg，0.087 mmol)於EtOH (0.436 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 mg)，且將混合物在50℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ

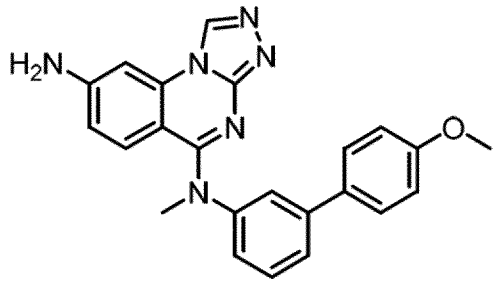
9.39 (s, 1H), 8.09 (ddd, J = 8.4, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (tt, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 6H), 1.37 - 1.28 (m, 4H); LCMS(m/z) 358.3。

實例166. N-(4'-乙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

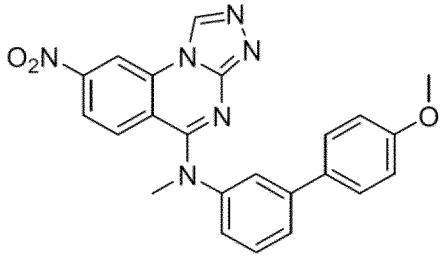


【1363】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例101) (20 mg，0.050 mmol)、三環己基膦(2.80 mg，0.010 mmol)、K_3PO_4 (21.16 mg，0.100 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.238 mg，0.010 mmol)及(4-乙基苯基)⊕酸(11.21 mg，0.075 mmol)於二噁烷/水(0.25 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下處理1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS (m/z) 380.3。

實例167. N5-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



(步驟1)合成N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



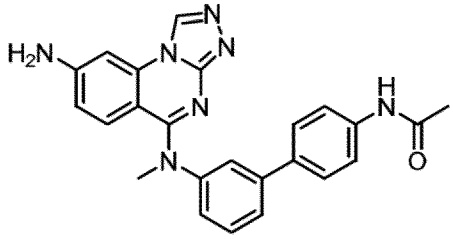
【1364】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺6 (40 mg，0.090 mmol)、三環己基膦(5.03 mg，0.018 mmol)、K_3PO_4 (38.1 mg，0.179 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (4.03 mg，0.018 mmol)及(4-甲氧基苯基)⊕酸(20.43 mg，0.134 mmol)於二噁烷/水(0.45 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下處理1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 427.18 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N5-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

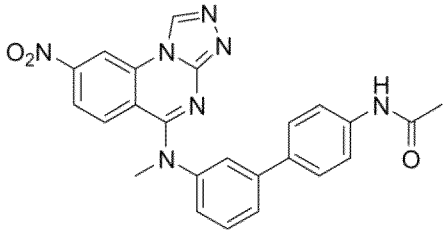
【1365】向N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗物質，24 mg)於EtOH (0.28 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 mg)，且將混合物在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$:

MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 4H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). LCMS(m/z) 397.3。

實例168. N-(3'-((8-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



(步驟1)合成N-(3'-(甲基(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



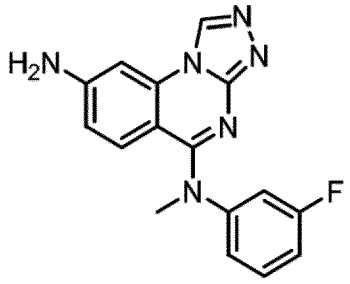
【1366】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(40 mg，0.090 mmol)、三環己基膦(5.03 mg，0.018 mmol)、K_3PO_4 (38.1 mg，0.179 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (4.03 mg，0.018 mmol)及(4-乙醯胺基苯基)⊕酸(24.07 mg，0.134 mmol)於二噁烷/水(0.45 mL)中之混合物加熱至100℃ 1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 454.19 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-(3'-((8-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺

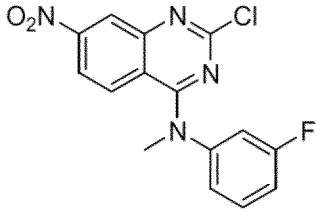
基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺

【1367】 向N-(3'-(甲基(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(30 mg，粗物質)於EtOH (0.33 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 mg)，且將混合物在H_2氛圍下在50℃下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 7.67 - 7.37 (m, 7H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS(m/z) 424.3。

實例169. N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

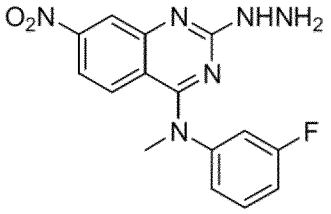


(步驟1)合成2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺



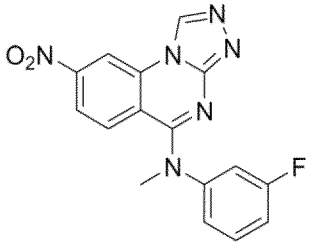
【1368】 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(100 mg，0.41 mmol)於DMF (2.1 mL)中之溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(51.3 mg，0.41 mmol)及氫化鈉(9.83 mg，0.41 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 332.8 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺



【1369】向2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗物質，114 mg，0.343 mmol)於EtOH (1.7 mL)中之溶液中添加水合肼(17.15 mg，0.343 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 328.9 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



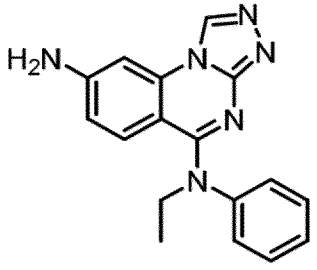
【1370】將N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗物質，101 mg，0.308 mmol)及三乙氧基甲烷(3 mL，0.308 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 339.08 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

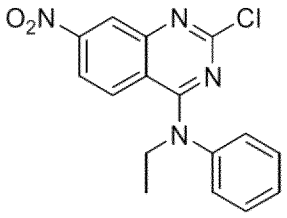
【1371】向N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(66 mg，0.195 mmol)於EtOH (0.98 mL)中之溶液中添加Pd/C (10 mg)，且將懸浮液在H2氛圍下在60℃下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C

之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 5H), 6.42 (dt, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 1.3 Hz, 3H); LCMS(m/z) 309.1 。

實例170. N5-乙基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

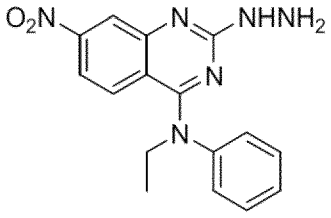


(步驟1)合成2-氯-N-乙基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1372】 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(200 mg，0.820 mmol)於DMF (4.1 mL)中之溶液中添加N-乙基苯胺(99 mg，0.820 mmol)及氫化鈉(19.67 mg，0.820 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 329.08 $[M+H]^+$。

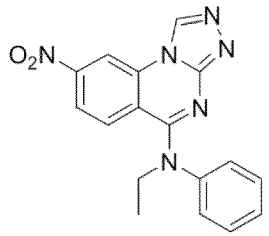
(步驟2)合成N-乙基-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1373】 向2-氯-N-乙基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(粗物質，171 mg，0.52 mmol)於EtOH (2.6 mL)中之溶液中添加水合肼(65.1 mg，1.3

mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。對有機層進行真空濃縮。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 325.08 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成N-乙基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

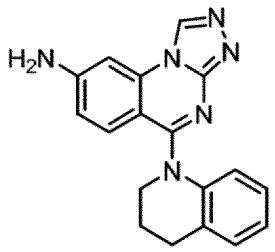


【1374】將N-乙基-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(147 mg，0.453 mmol)及三乙氧基甲烷(5 mL，0.453 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 335.03 $[M+H]^+$。

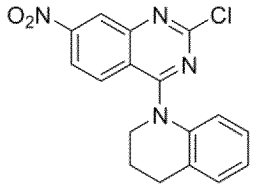
(步驟4)合成N5-乙基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

【1375】向N-乙基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(102 mg，0.305 mmol)於EtOH (1.5 mL)中之溶液中添加Pd/C (15 mg)，且將懸浮液在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 3.72 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 305.2。

實例171. 5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

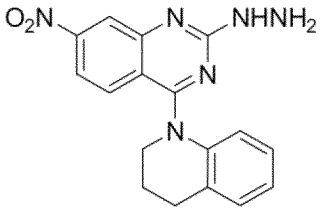


(步驟1)合成2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-硝基喹唑啉



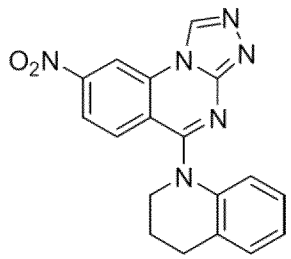
【1376】向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(500 mg，2.049 mmol)於DMF (3.1 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫喹啉(273 mg，2.049 mmol)及氫化鈉(49.2 mg，2.049 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 341.03 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-肼基-7-硝基喹唑啉



【1377】向2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-硝基喹唑啉(462 mg，粗物質)於EtOH (6.8 mL)中之溶液中添加水合肼(136 mg，2.71 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 337.08 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

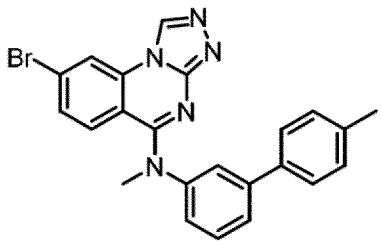


【1378】將4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-肼基-7-硝基喹唑啉(387 mg，1.151 mmol)及三乙氧基甲烷(171 mg，1.151 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物。LCMS(m/z) 347.13 $[M+H]^+$。

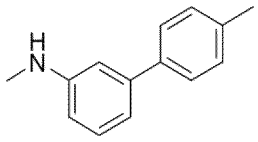
(步驟4)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

【1379】將5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(60 mg，0.173 mmol)及Pd/C (5 mg)於EtOH (0.87 mL)中之混合物在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.14 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (q, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 317.2。

實例172. 8-溴-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成N,4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺

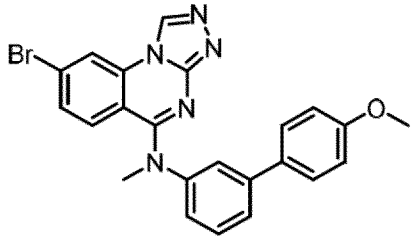


【1380】 在室溫下向3-碘基-N-甲基苯胺(2.0 g，8.58 mmol)及對甲苯⊕酸(2.33 g，17.16 mmol)於1,4-二噁烷/水(30 mL，5:1)中之經攪拌溶液中添加碳酸鈉(1.82 g，171.7 mmol)及二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) (0.630 g，0.86 mmol)，且將混合物加熱至80℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。

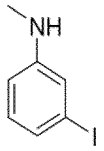
(步驟2)合成8-溴-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1381】 在室溫下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.06 g，0.21 mmol)及N,4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(0.063 g，0.32 mmol)於MeOH (4 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.06 mL，0.42 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水淬滅且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離且進一步藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS(m/z) 444.28/446.26。

實例173. 8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

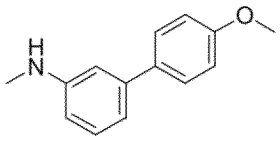


(步驟1)合成3-碘基-N-甲基苯胺



【1382】 在室溫下向3-碘基苯胺(10 g，45.66 mmol)於甲醇(150 mL)中之經攪拌溶液中添加37%甲醛溶液(5.55 mL，68.49 mmol)，接著添加甲醇鈉(4.93 g，91.32 mmol)，且將混合物加熱至60℃ 3 h。隨後，在室溫下將硼氫化鈉(3.45 g，91.32 mmol)添加至溶液中且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 234.08 [M+H]+。

(步驟2)合成4'-甲氧基-*N*-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺



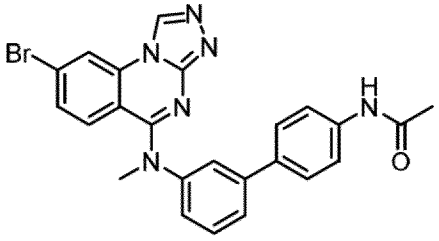
【1383】 在室溫下向3-碘基-N-甲基苯胺(2 g，8.58 mmol)於1,4-二噁烷/水(30 mL，5:1)中之經攪拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)⊕酸(2.61 g，17.17 mmol)、碳酸鈉(1.82 g，171.7 mmol)及二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) (0.630 g，0.86 mmol)，且將混合物加熱至80℃ 3 h。

藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用15%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 214.36 [M+H]+。

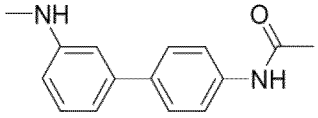
(步驟3)合成8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1384】 在室溫下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.04 g，0.14 mmol)於MeOH (2 mL)中之經攪拌溶液中添加4'-甲氧基-*N*-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(0.039 g，0.18 mmol)及三乙胺(0.03 mL，0.21 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (d, J = 2.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 460.19/462.20。

實例174. N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



(步驟1)合成N-(3'-(甲胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺

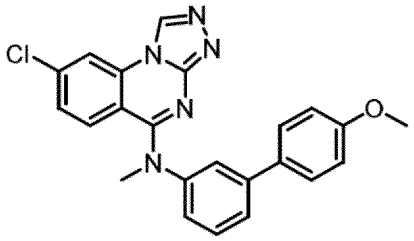


【1385】 在室溫下向3-碘基-N-甲基苯胺(2.0 g，8.58 mmol)及(4-乙醯胺基苯基)⊕酸(3.07 g，17.16 mmol)於1,4-二噁烷/水(30 mL，5:1)中之經攪拌溶液中添加碳酸鈉(1.82 g，171.7 mmol)且將混合物用氬氣脫氣10 min，接著在室溫下添加二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)(0.630 g，0.86 mmol)且將混合物加熱至80℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用20%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 241.17 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺

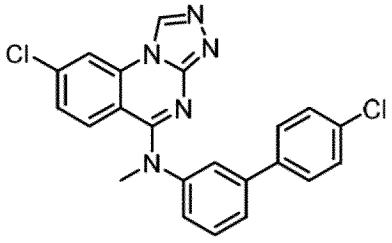
【1386】 在室溫下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.110 g，0.39 mmol)於MeOH (6 mL)中之經攪拌溶液中添加N-(3'-(甲胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(0.140 g，0.58 mmol)及三乙胺(0.109 mL，0.78 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 6H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS(m/z) 486.8/488.8。

實例175. 8-氯-N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1387】 在室溫下向5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉(0.1 g，0.42 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加4'-甲氧基-N-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(0.134 g，0.63 mmol)及氫氧化鈉(0.34 g，0.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.53 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.54 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 416.3。

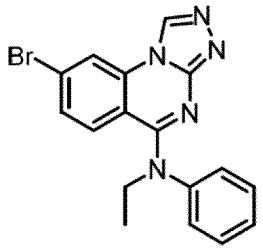
實例176. 8-氯-N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



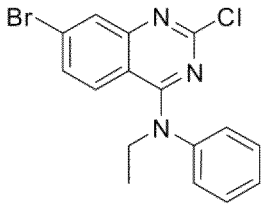
【1388】 在室溫下向5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉(0.150 g，0.63 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加4'-氯-N-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(0.178 g，0.82 mmol)及三乙胺(0.18 mL，1.26 mmol)且將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由

矽膠管柱層析純化，用6%甲醇/二氯甲烷溶離，接著進行prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.2。

實例177. 8-溴-N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

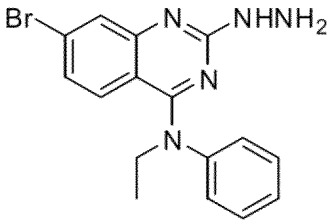


(步驟1)合成7-溴-2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1389】向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(300 mg，1.079 mmol)於DMF (5.4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(25.9 mg，1.079 mmol)及N-乙基苯胺(131 mg，1.079 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 363.7 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成7-溴-N-乙基-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺



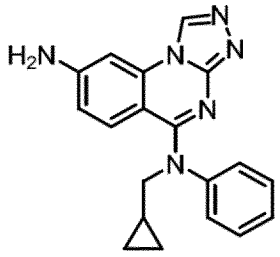
【1390】向7-溴-2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺(234 mg，粗物質)於EtOH (3.2 ml)中之溶液中添加水合肼(64.6 mg，1.290 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水

洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 359.8 $[M+H]^+$。

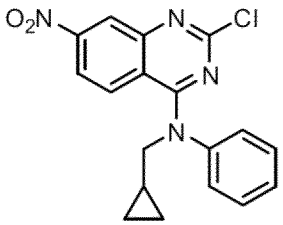
(步驟3)合成8-溴-N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1391】 將7-溴-N-乙基-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺(198 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(7 mL，0.553 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 368.0/380.1。

實例178. N5-(環丙基甲基)-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



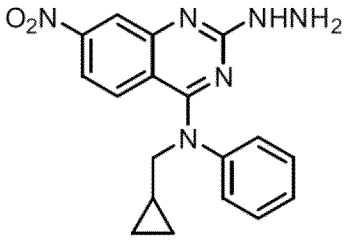
(步驟1)合成2-氯-N-(環丙基甲基)-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1392】 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(250 mg，1.024 mmol)於DMF (5.1 mL)中之溶液中添加N-(環丙基甲基)苯胺(151 mg，1.024 mmol)及氫化鈉(24.58 mg，1.024 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物

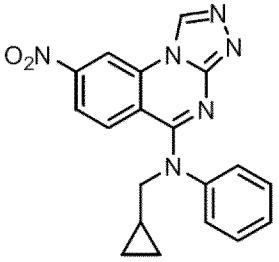
不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 355.18 [M+H]+。

(步驟2)合成N-(環丙基甲基)-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1393】 向2-氯-N-(環丙基甲基)-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(302 mg，粗物質)於EtOH (4.3 mL)中之溶液中添加水合肼(42.6 mg，0.851 mmol)且將混合物在50℃下攪拌30 min。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 351.18 [M+H]+。

(步驟3)合成N-(環丙基甲基)-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



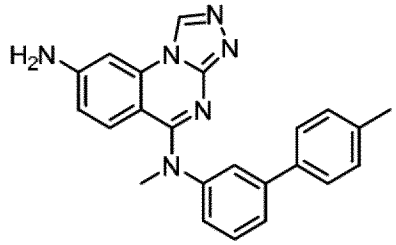
【1394】 將N-(環丙基甲基)-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(238 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(7 mL，0.679 mmol)之混合物在100℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化，得到所需產物。LCMS(m/z) 361.13 [M+H]+。

(步驟4) N5-(環丙基甲基)-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

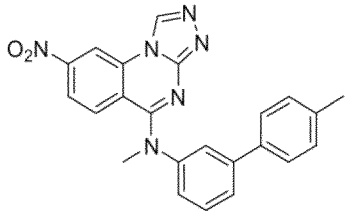
【1395】 向N-(環丙基甲基)-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(212 mg，0.588 mmol)於EtOH (3.1 mL)中之溶液中添加Pd/C

(10 mg)且將懸浮液在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.23 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 6.42 - 6.22 (m, 1H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.29 - 1.02 (m, 1H), 0.43 - 0.37 (m, 2H), 0.19 - 0.10 (m, 2H); LCMS(m/z) 331.1。

實例179. N5-甲基-N5-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



(步驟1)合成N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



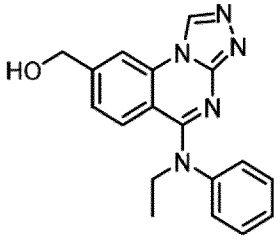
【1396】將N-(3-碘基苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(50 mg，0.112 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (5.03 mg，0.022 mmol)、K_3PO_4 (47.6 mg，0.224 mmol)、三環己基膦(6.28 mg，0.022 mmol)及對甲苯⊕酸(18.28 mg，0.134 mmol)於二噁烷/水(0.56 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 411.1

$[M+H]^+$。

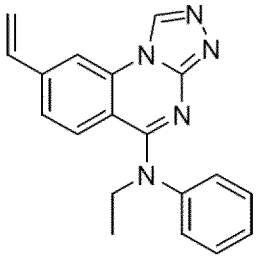
(步驟2)合成N5-甲基-N5-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

【1397】向N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(45 mg，0.110 mmol)於EtOH (0.55 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 mg)，且將懸浮液在H_2氛圍下加熱至60℃隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 80 : 20)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 7.24 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); LCMS(m/z) 381.2。

實例180. (5-(乙基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



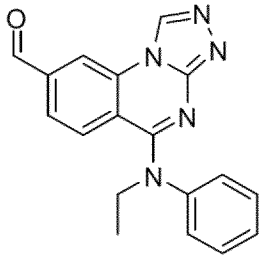
(步驟1)合成N-乙基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1398】將8-溴-N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例177) (300 mg，0.815 mmol)、K_3PO_4 (346 mg，1.629 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (36.6 mg，0.163 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧

硼烷(188 mg，1.222 mmol)及三環己基膦(45.7 mg，0.163 mmol)於二噁烷/水(4.1 mL)中之混合物加熱至100℃ 1 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 316.08 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成5-(乙基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



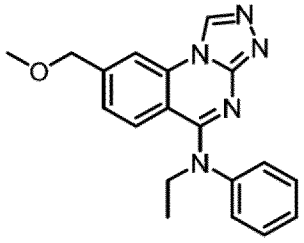
【1399】向N-乙基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(100 mg，0.317 mmol)於丙酮/水(1:1，1.6 mL)中之溶液中添加氧化鋨(VIII)(8.1 mg，0.032 mmol)及過碘酸鈉(81 mg，0.317 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 318.03 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成(5-(乙基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

【1400】向5-(乙基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(98 mg，0.31 mmol)於MeOH (1.5 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (12.90 mg，0.341 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.36 - 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

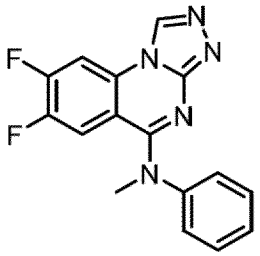
LCMS(m/z) 320.1。

實例181. N-乙基-8-(甲氧基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

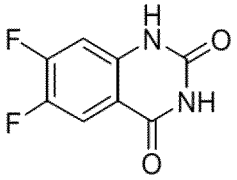


【1401】向(5-(乙基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇(實例180) (50 mg，0.157 mmol)於DMF (0.78 mL)中之溶液中添加碘甲烷(24.44 mg，0.172 mmol)及氫化鈉(4.51 mg，0.188 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR (甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 334.1。

實例182. 7,8-二氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



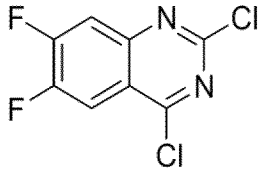
(步驟1)合成6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



【1402】將2-胺基-4,5-二氟苯甲酸(1 g，5.78 mmol)及脲(0.520

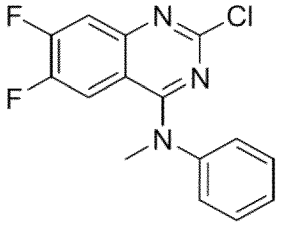
g，8.66 mmol)於NMP (5 mL)中之混合物在150℃下攪拌15 h。將反應混合物傾倒至冰上，且收集所得固體。粗固體不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 199.19 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉



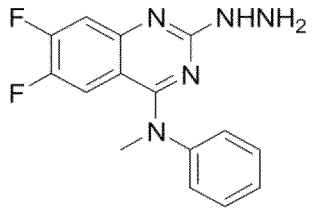
【1403】 將6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.26 g，6.36 mmol)及磷醯三氯(10 mL，6.36 mmol)之混合物在110℃下攪拌2天。將反應混合物慢慢地傾倒入冰水中。收集所得固體，得到所需產物。粗固體不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 235.09 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成2-氯-6,7-二氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1404】 向所得2,4-二氯-6, 7-二氟喹唑啉(450 mg，1.915 mmol)於DMF (9.57 mL)中之溶液中添加氫化鈉(46.0 mg，1.915 mmol)及N-甲基苯胺(215 mg，2.011 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌0.5 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 306.03 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺

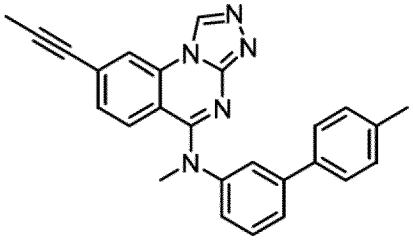


【1405】 在室溫下將水合肼(0.035 g，0.697 mmol)慢慢地添加至所得2-氯-6,7-二氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.71 g，2.32 mmol)於乙醇(11.6 mL)中之經攪拌溶液中。在1 h及2 h之後，將額外份之水合肼(0.035 g × 2，1.394 mmol)慢慢地添加至溶液中，且繼續攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，且隨後逐次用水及鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 302.10 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成7,8-二氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1406】 將所得6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.65 g，2.16 mmol)及原甲酸三乙酯(7 mL，2.18 mmol)之混合物加熱至100℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 312.1。

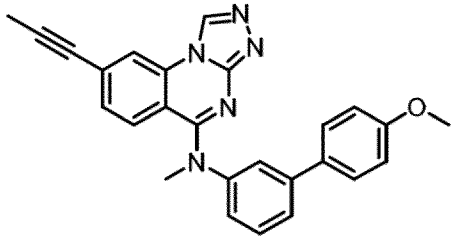
實例183. N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1407】 在室溫下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.150

g，0.34 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之經攪拌且脫氣溶液中添加三乙胺(0.047 mL，0.34 mmol)且將混合物用氬氣脫氣10 min，接著在室溫下添加三苯膦(0.080 g，0.30 mmol)、碘化銅(0.013 g，0.07 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.015 g，0.07 mmol)及1-丙炔(0.13 mL，1.69 mmol)，且將混合物在密封管中加熱至100℃ 4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離且進一步藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 404.2。

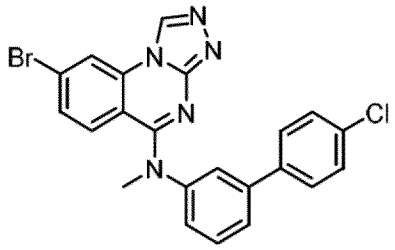
實例184. N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



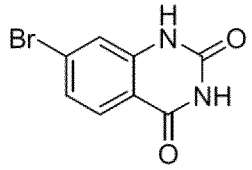
【1408】在室溫下向8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例173) (0.1 g，0.22 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌且脫氣溶液中添加三苯膦(0.051 g，0.19 mmol)、三乙胺(0.03 mL，0.22 mmol)、碘化銅(0.008 g，0.04 mmol)、乙酸鈀(0.010 g，0.04 mmol)及1-丙炔(0.13 mL，2.18 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，

過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.2。

實例185. 8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

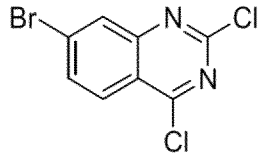


(步驟1)合成7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



【1409】將2-胺基-4-溴苯甲酸(20.0 g，92.59 mmol)及脲(55.55 g，925.92 mmol)之混合物加熱至150℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且攪拌30 min。將所得固體過濾掉且用冰醋酸濕磨。收集所得固體且用石油醚洗滌，得到所需產物。LCMS(m/z) 241.06 $[M+H]^+$。

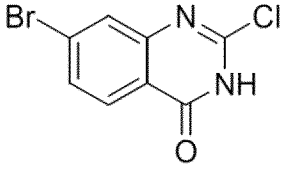
(步驟2)合成7-溴-2,4-二氯喹唑啉



【1410】在0℃下向7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(19.0 g，79.17

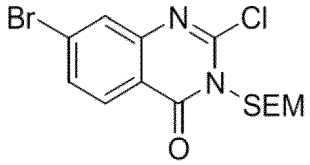
mmol)於氧氯化磷(74 mL，791.67 mmol)中之經攪拌溶液中添加*N, N*-二異丙基乙胺(19.6 mL，118.75 mmol)，且將混合物加熱至110℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋且攪拌30 min。將所得固體過濾掉，用冷水洗滌，且在真空下乾燥，得到呈粗物質形式之所需產物。LCMS(m/z) 279.06 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮



【1411】 在0℃下向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(粗物質，22.0 g，79.71 mmol，粗物質)於四氫呋喃(200 mL)中之經攪拌溶液中添加1 M 氫氧化鈉(191 mL，191.30 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰醋酸酸化至pH ~ 5。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到所需產物。LCMS(m/z) 259.17 $[M+H]^+$。

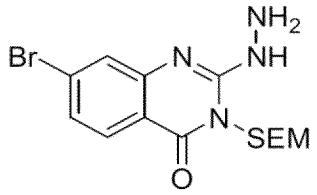
(步驟4)合成7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



【1412】 在0℃下向7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮(14.5 g，56.20 mmol)於*N, N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(8.53 g，61.82 mmol)及2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯化物(10.96 mL，61.82 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。

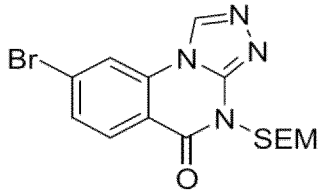
(步驟5)合成7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-

酮



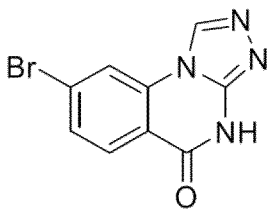
【1413】 在0℃下向7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(15.0 g，38.66 mmol)於乙醇(150 mL)中之經攪拌溶液中添加肼(386 mL，386.60 mmol，1.0 M於四氫呋喃中)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到所需產物。LCMS(m/z) 385.44 $[M+H]^+$。

(步驟6)合成8-溴-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(26)



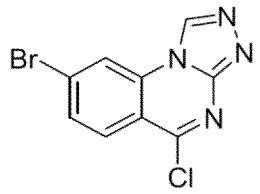
【1414】 將7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(粗物質，17 g，44.27 mmol)及原甲酸三乙酯(43.74 mL，265.62 mmol)之混合物加熱至100℃ 16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，得到粗化合物。用二乙醚濕磨粗化合物且收集，獲得所需產物。LCMS(m/z) 397.35 $[M+H]^+$。

(步驟7)合成8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮



【1415】 在室溫下向8-溴-4-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.5 g，5.10 mmol)於甲醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(1.5 mL)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，得到粗化合物。用二乙醚濕磨粗化合物且收集，獲得所需產物。LCMS(m/z) 265.27 $[M+H]^+$。

(步驟8)合成8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



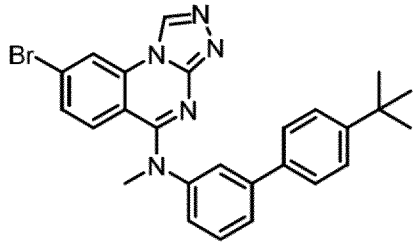
【1416】 將8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(2.0 g，7.57 mmol)於氧氯化磷(15 mL)中之混合物在回流條件下攪拌6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下蒸發反應混合物，得到粗產物。將粗產物溶解於甲苯中且蒸發兩次，獲得所需產物。LCMS(m/z) 283.20 $[M+H]^+$。

(步驟9)合成8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

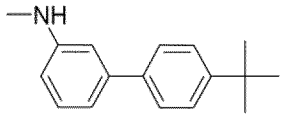
【1417】 在室溫下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1 g，0.35 mmol)於*N, N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4'-氯-N-甲基聯苯-3-胺(0.115 g，0.53 mmol)及碳酸鉀(0.028 g，0.71 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗殘餘物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.67 (d,

J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 464.32/466.34。

實例186. 8-溴-N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



(步驟1)合成4'-(三級丁基)-N-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺



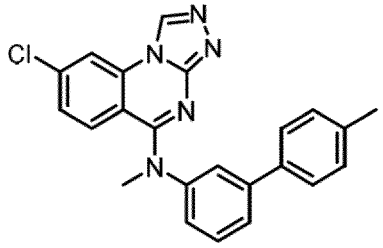
【1418】 在室溫下向3-碘基-N-甲基苯胺(0.8 g，3.43 mmol)於1,4-二噁烷/水(20 mL，3:1)中之經攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)⊕酸(1.22 g，6.87 mmol)、碳酸鈉(0.728 g，6.87 mmol)及二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) (0.250 g，0.34 mmol)，且將混合物加熱至80℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用15%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到所需產物。LCMS(m/z) 240.23 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成8-溴-N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1419】 在0℃下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.5 g，1.77 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加4'-(三級丁基)-N-甲基-

[1,1'-聯苯]-3-胺(0.635 g，2.66 mmol)及碳酸鉀(0.489 g，3.54 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%甲醇/二氯甲烷溶離，接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.29 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS(m/z) 486.14/488.14。

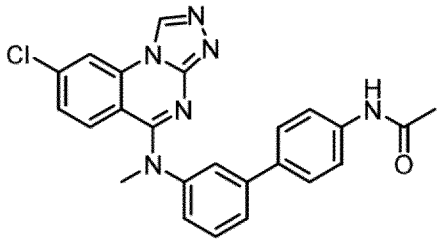
實例187. 8-氯-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1420】在0℃下向N,4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(0.124 g，0.63 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.116 g，0.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min，接著在室溫下添加5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉(0.1 g，0.42 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.24 -

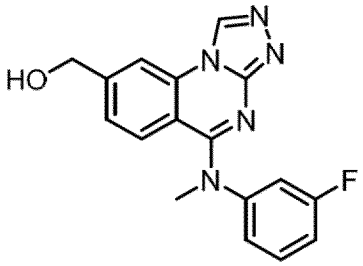
7.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS(m/z) 400.2。

實例188. N-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺

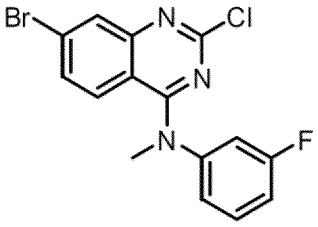


【1421】在0℃下向N-(3'-(甲胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(0.151 g，0.63 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈉(0.033 g，0.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌10 min，接著在室溫下添加5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉(0.1 g，0.42 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 6H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS(m/z) 443.4。

實例189. (5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

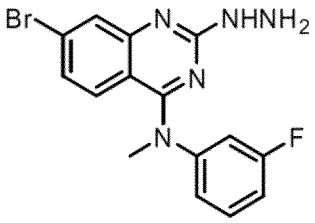


(步驟1)合成7-溴-2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺



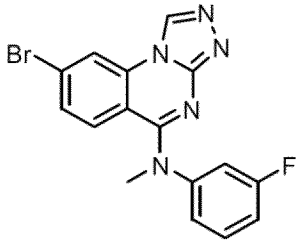
【1422】向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(450 mg，1.619 mmol)於DMF(8.1 mL)中之溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(203 mg，1.619 mmol)及氫化鈉(38.9 mg，1.619 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 367.98 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成7-溴-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺



【1423】向7-溴-2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(387 mg，粗物質)於EtOH (5.3 mL)中之溶液中添加水合肼(52.8 mg，1.056 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 363.18 $[M+H]^+$。

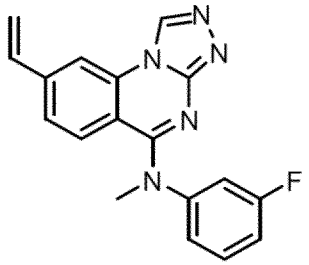
(步驟3)合成8-溴-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1424】將7-溴-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(300 mg，粗物質)及三乙氧基甲烷(10 mL，0.828 mmol)之混合物在100℃下攪

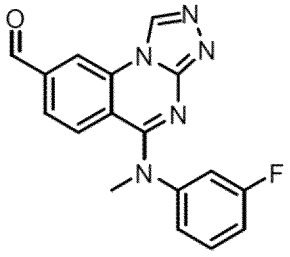
拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物成所需產物。LCMS(m/z) 373.13 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1425】 將8-溴-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(232 mg，0.623 mmol)、K_3PO_4 (265 mg，1.247 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (28.0 mg，0.125 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(144 mg，0.935 mmol)及三環己基膦(35.0 mg，0.125 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 319.9 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



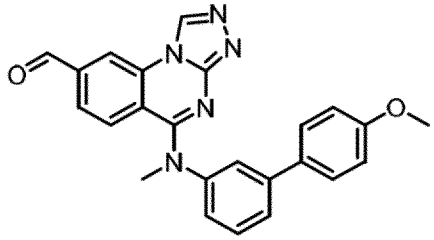
【1426】 向N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(128 mg，0.401 mmol)於丙酮/水(1:1，2 mL)中之溶液中添加氧化鋨(VIII) (0.2 N於BuOH中，0.4 mL，0.080 mmol)及過碘酸鈉(103 mg，0.481 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX

濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。在真空中濃縮殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 322.08 $[M+H]^+$。

(步驟6)合成(5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

【1427】 向5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(粗物質，129 mg，0.4 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaBH4 (16.65 mg，0.440 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 324.1。

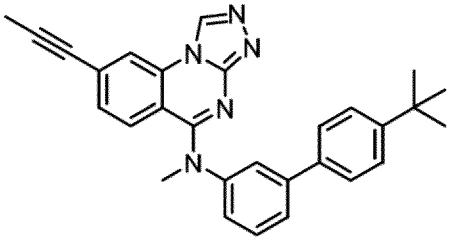
實例190. 5-((4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



【1428】 在0℃下向N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例192) (0.150 g，0.37 mmol)於THF/水(9 mL，2:1)中之經攪拌溶液中添加過碘酸鈉(0.235 g，1.10 mmol)及二水合銨酸鉀(VI) (0.007 g，0.02 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減

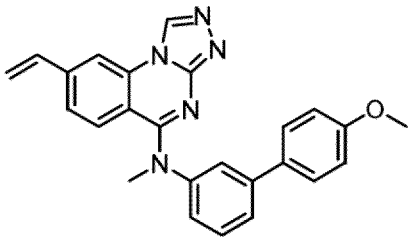
壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 5H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 410.2。

實例191. *N*-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-*N*-甲基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉-5-胺



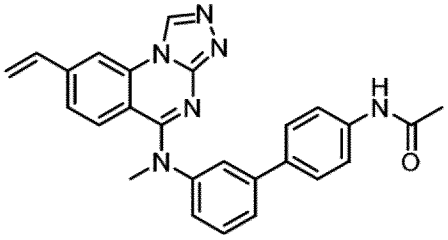
【1429】 在室溫下向8-溴-N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例186) (0.1 g，0.21 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之經脫氣溶液中添加三苯膦(0.048 g，0.18 mmol)、三乙胺(0.029 mL，0.21 mmol)、碘化銅(0.0078 g，0.04 mmol)、乙酸鈀(0.009 g，0.04 mmol)及1-丙炔(0.06 mL，1.03 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS(m/z) 446.3。

實例192. N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1430】 在室溫下向8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例173) (0.1 g，0.22 mmol)於三級丁醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.048 g，0.43 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.025 g，0.02 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(0.05 g，0.33 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.53 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 408.2。

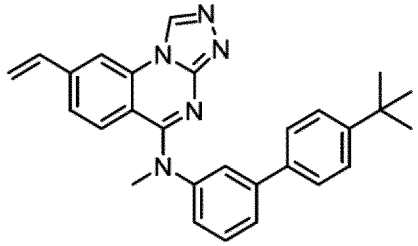
實例193. N-(3'-(甲基(8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



【1431】 在室溫下向N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(實例174) (0.2 g，0.41 mmol)於

DMF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(0.267 g，0.82 mmol)且將混合物用氬氣脫氣10 min，接著在室溫下添加二氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.029 g，0.04 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(0.127 g，0.82 mmol)。將混合物在密封管中加熱至100℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 5H), 7.55 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS(m/z) 435.1。

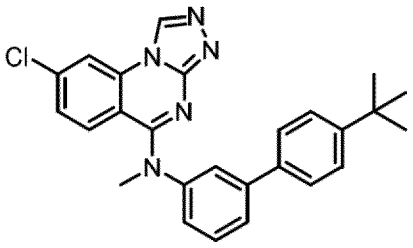
實例194. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1432】 在室溫下向8-溴-N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例186) (0.1 g，0.21 mmol)於三級丁醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.046 g，0.41 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.024 g，0.02 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(0.048 g，0.31 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將

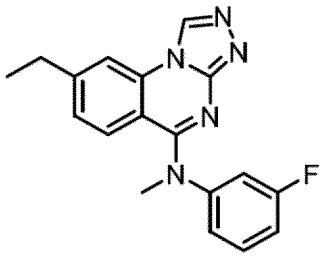
有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS(m/z) 434.3。

實例195. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



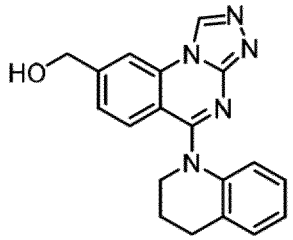
【1433】在室溫下向5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]喹唑啉(0.1 g，0.42 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加4'-(三級丁基)-N-甲基-[1,1'-聯苯]-3-胺(0.150 g，0.63 mmol)及碳酸鉀(0.115 g，0.84 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8%甲醇/二氯甲烷溶離，接著藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.65 - 8.42 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS(m/z) 442.2。

實例196. 8-乙基-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

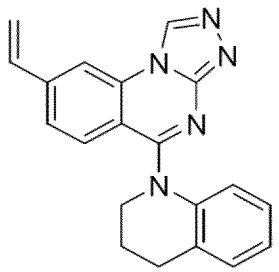


【1434】向N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(128 mg，0.401 mmol)於丙酮/水(1:1，2 mL)中之溶液中添加氧化鋨(VIII)(0.2 N於BuOH中，0.4 mL，0.080 mmol)及過碘酸鈉(103 mg，0.481 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。在真空中濃縮殘餘物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，得到所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 3H); LCMS(m/z) 322.1。

實例197. (5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

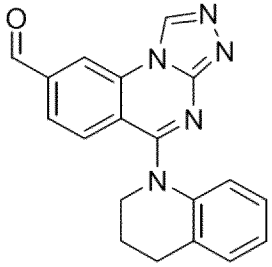


(步驟1)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1435】 將8-溴-5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(實例205) (600 mg，1.578 mmol)、K_3PO_4 (670 mg，3.16 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (70.9 mg，0.316 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(365 mg，2.367 mmol)及三環己基膦(89 mg，0.316 mmol)於二噁烷/水(7.9 mL)中之混合物在100℃下加熱1 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 9：1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 328.13 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛

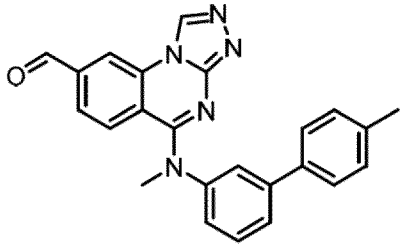


【1436】 向5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(630 mg)於丙酮/水(1:1，9.6 mL)中之溶液中添加氧化鋨(VIII) (98 mg，0.385 mmol)及過碘酸鈉(823 mg，3.85 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，得到呈粗物質形式之所需產物。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 330.08 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成(5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

【1437】 向5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(粗物質，680 mg，2.065 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (86 mg，2.271 mmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.05 (tt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.15 (p, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 332.1。

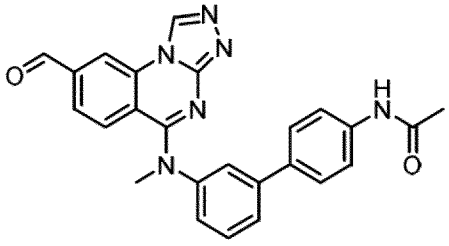
實例198. 5-(甲基(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



【1438】 在0℃下向N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例204) (0.550 g，1.40 mmol)於THF/水(15 mL，2:1)中之經攪拌溶液中添加過碘酸鈉(0.903 g，4.22 mmol)及二水合鋨酸鉀(VI) (0.026 g，0.07 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水淬滅且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.27

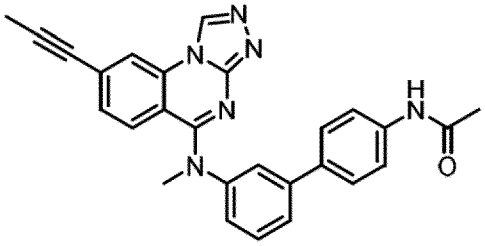
(m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS(m/z) 394.4。

實例199. N-(3'-((8-甲醯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



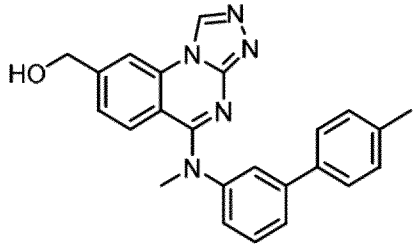
【1439】 在0℃下向N-(3'-(甲基(8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(實例193) (0.080 g，0.18 mmol)於THF/水(6 mL，2:1)中之經攪拌溶液中添加過碘酸鈉(0.118 g，0.55 mmol)及二水合鋨酸鉀(VI) (0.003 g，0.009 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 7H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS(m/z) 437.2。

實例200. N-(3'-(甲基(8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



【1440】 在室溫下向N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(實例174) (0.2 g，0.41 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之經攪拌且脫氣溶液中添加三乙胺(0.057 mL，0.41 mmol)且將混合物用氬氣脫氣10 min，接著在室溫下添加三苯膦(0.097 g，0.37 mmol)、碘化銅(0.015 g，0.08 mmol)、乙酸鈀(0.018 g，0.07 mmol)及1-丙炔(0.15 mL，2.06 mmol)，且將混合物在密封管中加熱至100℃ 3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，使反應混合物經由矽藻土床過濾且用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離且進一步藉由prep. HPLC純化，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.01 (brs, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 6H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS(m/z) 447.2。

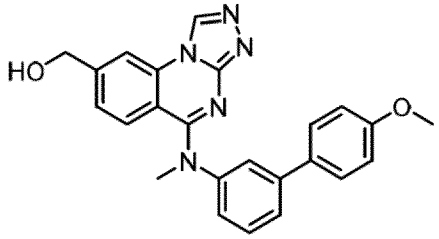
實例201. (5-(甲基(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1441】 在0℃下向5-(甲基(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(實例198) (0.370 g，0.94 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.071 g，1.88 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物

用冰水淬滅且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS(m/z) 396.4。

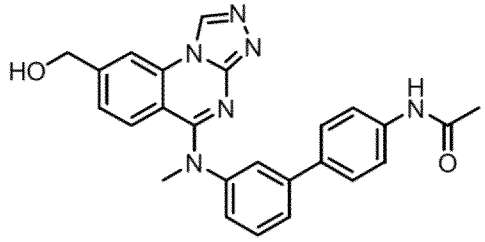
實例202. (5-((4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1442】在0℃下向5-((4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(實例190) (0.1 g，0.24 mmol)於THF/水(5 mL，1:1)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.018 g，0.49 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用8%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 5.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 412.5。

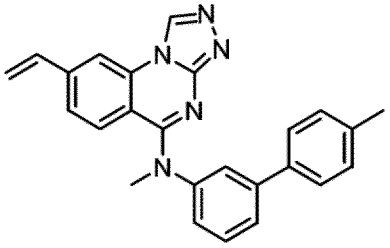
實例203. N-(3'-((8-(羥甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺

基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺



【1443】 在0℃下向N-(3'-((8-甲醯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙醯胺(實例199) (0.220 g，0.50 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.038 g，1.01 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且攪拌幾分鐘。將所得固體過濾且在真空下乾燥。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 6H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS(m/z) 439.2。

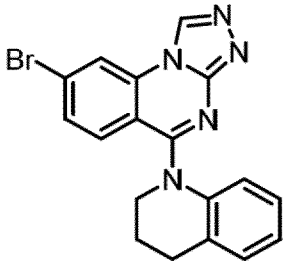
實例204. N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



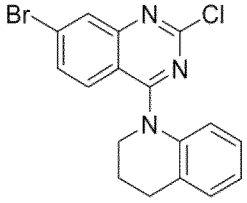
【1444】 在室溫下向8-溴-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例172) (0.3 g，0.68 mmol)於三級丁醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.228 g，2.03 mmol)且將混合物用氬氣脫氣10 min，接著在室溫下添加肆(三苯膦)鈀(0) (0.156 g，

0.13 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(0.208 g，1.35 mmol)，且將混合物在密封管中加熱至80℃ 4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS(m/z) 392.3。

實例205. 8-溴-5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

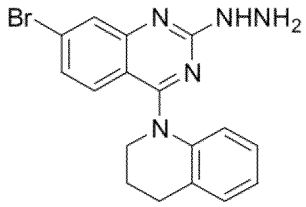


(步驟1)合成7-溴-2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)喹唑啉



【1445】向6-溴-2,4-二氯喹唑啉(2 g，7.20 mmol)於DMF (36 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫喹啉(0.958 g，7.20 mmol)及氫化鈉(0.173 g，7.20 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 376.03 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成7-溴-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉

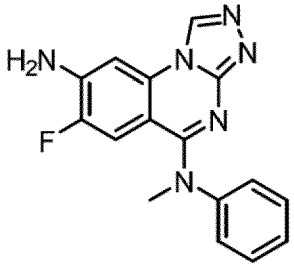


【1446】向7-溴-2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)喹唑啉(1.22 g，3.26 mmol)於EtOH (16.28 mL)中之溶液中添加水合肼(0.326 g，6.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 370.08 [M+H]+。

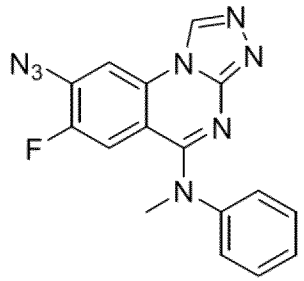
(步驟3)合成8-溴-5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

【1447】將7-溴-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉(粗物質，1.1 g，2.97 mmol)及三乙氧基甲烷(15 mL，2.97 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 380.1/382.1。

實例206. 7-氟-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



(步驟1)合成8-疊氮基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

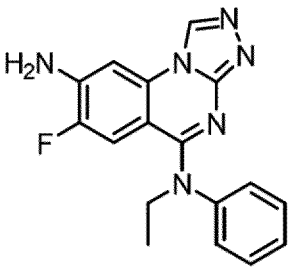


【1448】 向7,8-二氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例182) (20 mg，0.064 mmol)於DMSO (321 μL)中之溶液中添加疊氮化鈉(20.68 mg，0.318 mmol)，且將混合物加熱至90℃ 2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 336.14 $[M+H]^+$。

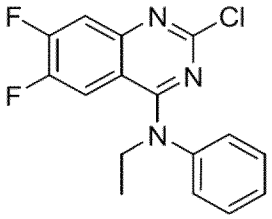
(步驟2)合成7-氟-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

【1449】 將所得8-疊氮基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(80 mg，0.239 mmol)及Pd/C (10 mg)於乙醇(1.2 mL)中之混合物在H_2氛圍下加熱至60℃ 2天。藉由過濾移除Pd/C，且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 0-15%)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 6.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.48 (s, 3H); LCMS(m/z) 309.1。

實例207. N5-乙基-7-氟-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

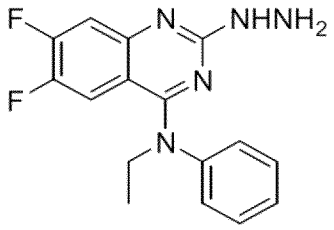


(步驟1)合成2-氯-*N*-乙基-6,7-二氟-*N*-苯基喹唑啉-4-胺



【1450】向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(1.1 g，4.68 mmol)於DMF (23.4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.112 g，4.68 mmol)及N-甲基苯胺(0.567 g，4.68 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌0.5 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 320.14 $[M+H]^+$。

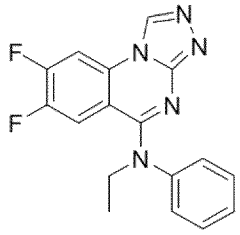
(步驟2)合成N-乙基-6,7-二氟-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1451】在室溫下將水合肼(0.038 g，0.760 mmol)慢慢地添加至2-氯-*N*-乙基-6,7-二氟-*N*-苯基喹唑啉-4-胺(粗物質，0.81 g，2.53 mmol)於乙醇(12.67 mL)中之經攪拌溶液中。在1 h及2 h之後，將額外份之水合肼(0.038 g × 2，1.520 mmol)慢慢地添加至溶液中，且繼續攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

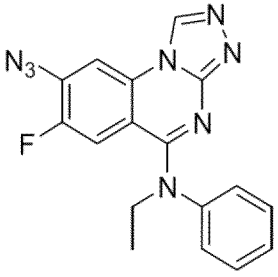
LCMS(m/z) 316.14 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成N-乙基-7,8-二氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1452】將N-乙基-6,7-二氟-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺(粗物質，0.69 g，2.188 mmol)及原甲酸三乙酯(10 mL，2.188 mmol)之混合物加熱至100℃ 3 h。反應完成後，在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 326.14 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成8-疊氮基-N-乙基-7-氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



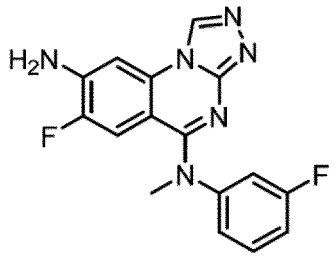
【1453】向N-乙基-7,8-二氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗物質，400 mg，1.23 mmol)於DMSO (6148 μL)中之溶液中添加疊氮化鈉(84 mg，1.291 mmol)，且將混合物加熱至60℃ 2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 349.14 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成N5-乙基-7-氟-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

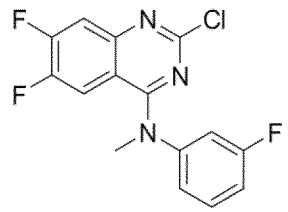
【1454】將8-疊氮基-N-乙基-7-氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹

唑啉-5-胺(粗物質，0.46 g，1.321 mmol)及Pd/C (30 mg)於乙醇(6.6 mL)中之混合物加熱至60℃隔夜。藉由過濾移除Pd/C，且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 13.5, 1.3 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 323.1。

實例208. 7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

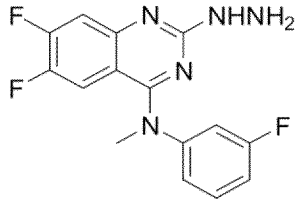


(步驟1)合成2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺



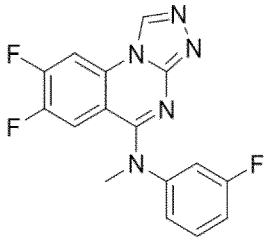
【1455】向2,4-二氯-6, 7-二氟喹唑啉(1.05 g，4.47 mmol)於DMF (22.3 mL)中之溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(0.559 g，4.47 mmol)及氫化鈉(0.107 g，4.47 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，隨後逐次用水及鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 324.04 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺



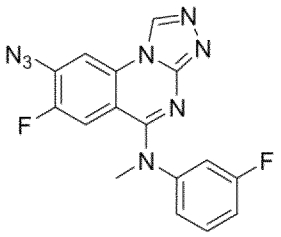
【1456】在室溫下將水合肼(0.118 g，2.354 mmol)慢慢地添加至2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(粗物質，2.54 g，7.85 mmol)於乙醇(39.2 mL)中之經攪拌溶液中。在1 h及2 h之後，將額外份之水合肼(0.118 g × 4.708 mmol)慢慢地添加至溶液中，且繼續攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 320.14 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1457】將6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(粗物質，0.51 g，1.597 mmol)及三乙氧基甲烷(5 mL，1.597 mmol)之混合物在100℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 0-15%)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 330.09 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成8-疊氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

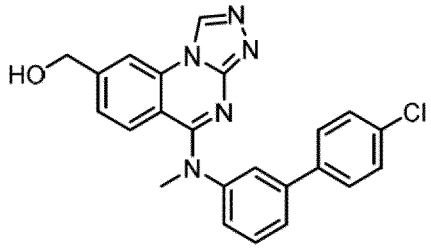


【1458】 向7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.29 g，0.881 mmol)於DMSO (2.94 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.057 g，0.881 mmol)，且將混合物在60℃下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，且隨後逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

(步驟5)合成7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

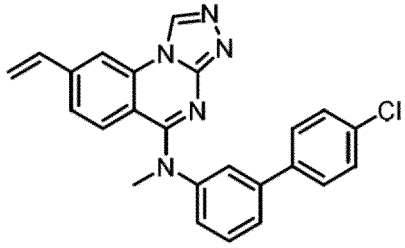
【1459】 向8-疊氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗物質，0.32 g，0.908 mmol)於乙醇(4.54 mL)中之溶液中添加Pd/C (30 mg)，且將懸浮液在60℃下在H_2氣體氛圍下攪拌5 h。藉由過濾移除Pd/C，且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.77 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 327.1。

實例209. (5-((4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1460】 在0℃下向5-((4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(實例211) (0.1 g，0.24 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.018 g，0.48 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗化合物。藉由prep. HPLC純化粗物質，獲得所需化合物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.57 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 416.4。

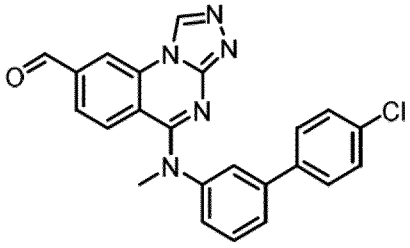
實例210. N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1461】 在室溫下向8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例185) (0.2 g，0.43 mmol)於三級丁醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(0.096 g，0.86 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.049 g，0.04 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼烷(0.099 g，0.65 mmol)，且將混合物加熱至100℃ 6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到粗殘

餘物。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.58 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 412.4。

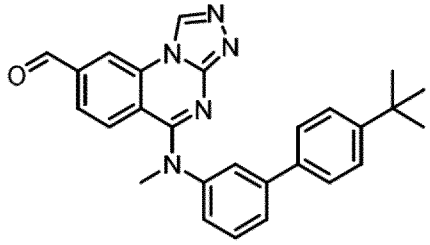
實例211. 5-((4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



【1462】 在0℃下向N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例210) (0.140 g，0.34 mmol)於四氫呋喃/水之混合物(13 mL，10:3)中之經攪拌溶液中添加過碘酸鈉(0.218 g，1.02 mmol)及二水合鋨酸鉀(VI) (0.006 g，0.02 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用冰水稀釋。將所得固體過濾且在真空下乾燥，得到粗殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用6%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 4H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.35 (ddd, J = 7.8, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 414.4。

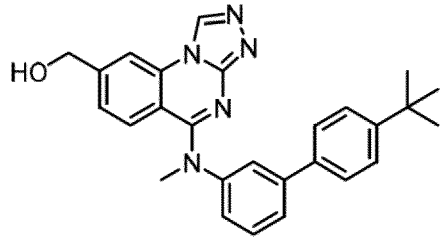
實例212. 5-((4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛



【1463】 在0℃下向N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例194) (0.360 g，0.83 mmol)於THF/水(20 mL，2:1)中之經攪拌溶液中添加過碘酸鈉(0.533 g，2.49 mmol)及二水合鋨酸鉀(VI) (0.015 g，0.04 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，用冰水稀釋反應混合物。將所得固體過濾且在真空下乾燥。藉由prep. HPLC純化粗固體，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LCMS(m/z) 436.3。

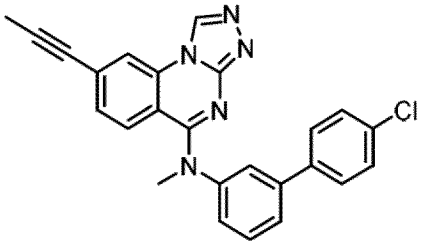
實例213. (5-((4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1464】 在0℃下向5-((4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(實例212) (0.09 g，0.21 mmol)於THF/水(5 mL，1:1)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.015 g，0.41 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4 h。藉由TLC監測反應進程。反應完

成後，將反應混合物用冰水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS(m/z) 438.5。

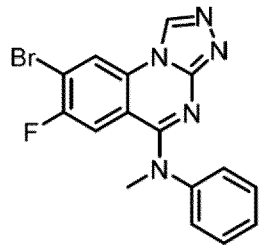
實例214. N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1465】在室溫下向8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例185) (0.1 g，0.21 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌且脫氣溶液中添加三苯膦(0.051 g，0.19 mmol)、三乙胺(0.03 mL，0.21 mmol)、碘化銅(0.008 g，0.04 mmol)、乙酸鈀(0.010 g，0.04 mmol)及1-丙炔(0.13 mL，2.16 mmol)且將混合物加熱至100℃ 6 h。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由prep. HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.57 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.31 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J

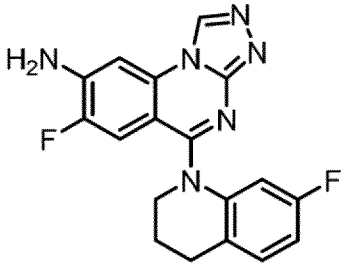
= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 424.4。

實例215. 8-溴-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

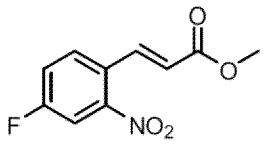


【1466】向7-氟-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(實例206) (25 mg，0.081 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加溴化銅(II) (49.1 mg，0.220 mmol)及亞硝酸三級丁酯(24.75 mg，0.240 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 0-15%)純化所得殘餘物，得到粗產物。藉由使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)進行固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)來純化反應混合物，且濃縮所收集之溶離份，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 6.82 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 374.1/375.2。

實例216. 7-氟-5-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

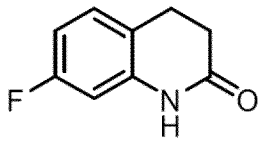


(步驟1)合成3-(4-氟-2-硝基苯基)丙烯酸甲酯



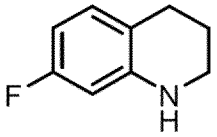
【1467】將4-氟-2-硝基苯胺(200 mg，1.281 mmol)、丙烯酸甲酯(132 mg，1.537 mmol)、亞硝基三級丁酯(145 mg，1.409 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (57.5 mg，0.256 mmol)於MeOH (6.4 mL)中之混合物在60℃下攪拌4 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。

(步驟2)合成7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



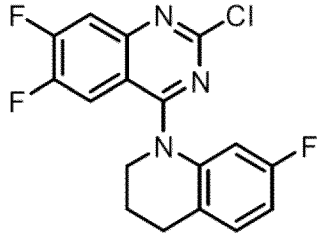
【1468】將3-(4-氟-2-硝基苯基)丙烯酸甲酯(163 mg，0.724 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (163 mg，0.724 mmol)於MeOH (3.6 mL)中之混合物在60℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 166.14 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成7-氟-1,2,3,4-四氫喹啉



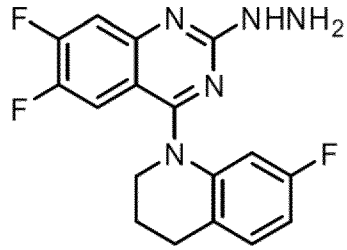
【1469】將7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(97 mg，0.587 mmol)及含BH_3之THF (0.2 M溶液) (12.19 mg，0.881 mmol)於THF (2.9 mL)中之混合物在50℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，得到所需產物：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (ddt, J = 8.4, 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.27 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H)。

(步驟4)合成2-氯-6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)喹唑啉



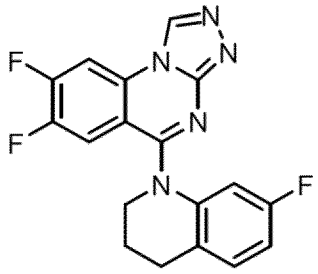
【1470】向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(0.89 g，3.79 mmol)於DMF (18.93 ml)中之溶液中添加7-氟-1,2,3,4-四氫喹啉(0.573 g，3.79 mmol)及氫化鈉(0.091 g，3.79 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 350.14 $[M+H]^+$。

(步驟5)合成6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉



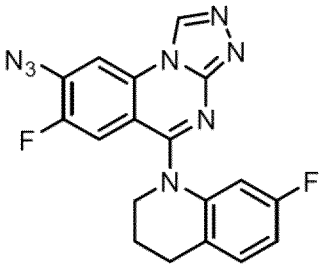
【1471】向2-氯-6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)喹唑啉(0.35 g，粗物質)於EtOH (5 mL)中之溶液中慢慢地添加水合肼(0.015 g，0.3 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。在0.5 h及1 h之後，將額外份之水合肼(0.015 g × 2，0.6 mmol)慢慢地添加至溶液中，且繼續攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 346.14 $[M+H]^+$。

(步驟6)合成7,8-二氟-5-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1472】將6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉(0.21 g，粗物質)及三乙氧基甲烷(10 mL，0.608 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 356.0 [M+H]+。

(步驟7)合成8-疊氮基-7-氟-5-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



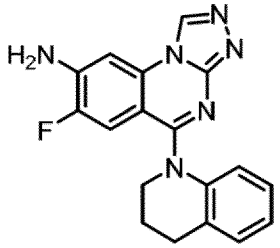
【1473】將7,8-二氟-5-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.141 mmol)及疊氮化鈉(4.57 mg，0.07 mmol)於DMSO (0.35 mL)中之混合物在60℃下攪拌30 min。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 379.19 [M+H]+。

(步驟8)合成7-氟-5-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

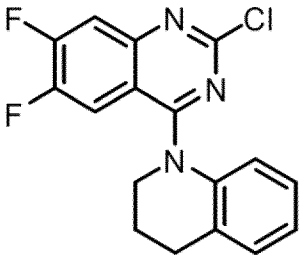
【1474】將8-疊氮基-7-氟-5-(7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(12 mg，0.032 mmol)及Pd/C (3 mg)於EtOH (0.16

mL)中之混合物在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (ddt, J = 8.4, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (p, J = 6.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 353.3。

實例217. 5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

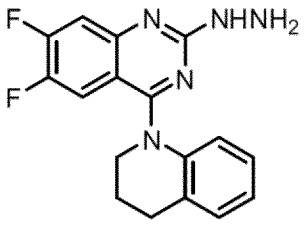


(步驟1)合成2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟喹唑啉



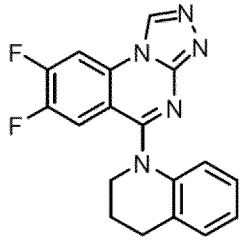
【1475】向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(1.1 g，4.68 mmol)於DMF (23.4 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫喹啉(0.623 g，4.68 mmol)及氫化鈉(0.112 g，4.68 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物。LCMS(m/z) 332.19 $[M+H]^+$。

(步驟2)合成4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-2-肼基喹唑啉



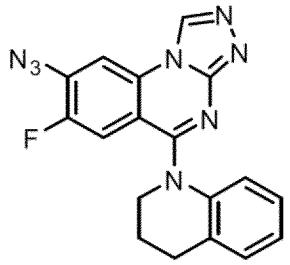
【1476】向2-氯-4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟喹唑啉(0.35 g，1.055 mmol)於EtOH (5.28 mL)中之溶液中添加水合肼(0.017 g，0.351 mmol)，且將混合物攪拌0.5 h。在0.5 h及1 h之後，將額外份之水合肼(0.017 g × 2，0.7 mmol)慢慢地添加至溶液中，且繼續攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 328.14 $[M+H]^+$。

(步驟3)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1477】將4-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-2-肼基喹唑啉(0.21 g，粗物質)及三乙氧基甲烷(3 mL，0.642 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15)純化殘餘物，得到所需產物。LCMS(m/z) 338.18 $[M+H]^+$。

(步驟4)合成8-疊氮基-5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

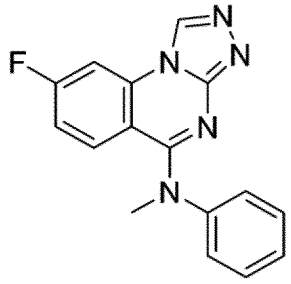


【1478】 將5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(62 mg，0.184 mmol)及疊氮化鈉(12.55 mg，0.193 mmol)於DMSO (0.92 mL)中之混合物在60℃下攪拌1 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 361.19 $[M+H]^+$。

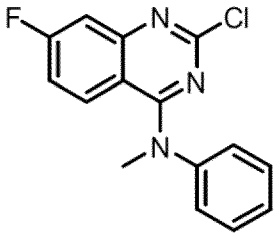
(步驟5)合成5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

【1479】 將8-疊氮基-5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(51 mg，粗物質)及Pd/C (5 mg)於EtOH (0.71 mL)中之混合物在60℃下在H_2氛圍下攪拌隔夜。在藉由過濾移除Pd/C之後，在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 85：15)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.23 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 3H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 335.2。

實例218. 8-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

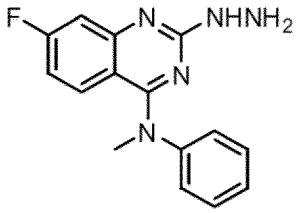


(步驟1)合成2-氯-7-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



【1480】 向2,4-二氯-7-氟喹唑啉(100 mg，0.461 mmol)於2-丙醇(2.3 mL)中之懸浮液中添加N-甲基苯胺(49.4 mg，0.461 mmol)及濃HCl(37%，15.62 mg，0.428 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30 min。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(Si管柱，己烷: AcOEt = 10 : 0 - 6 : 4)純化殘餘物，得到所需產物：LCMS(m/z) 288.08 [M+H]+。

(步驟2)合成7-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺



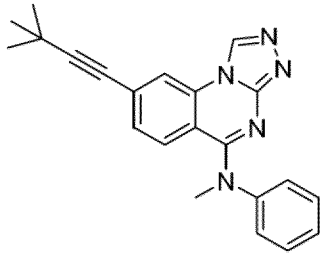
【1481】 向2-氯-7-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(25 mg，0.087 mmol)中添加水合肼(21.75 mg，0.434 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)純化殘餘物，得到所需產物：LCMS(m/z) 284.13 [M+H]+。

(步驟3)合成8-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1482】 將7-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(12 mg，0.042 mmol)及三乙氧基甲烷(18.83 mg，0.127 mmol)之混合物加熱至70℃ 20 min。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1)直接純化反應混合物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 6H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 3.67 (s,

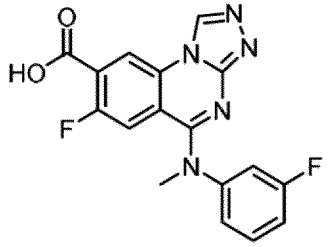
3H); LCMS(m/z) 294.1。

實例219. 8-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

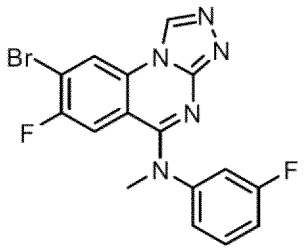


【1483】將8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28) (20 mg，0.056 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (8.26 mg，0.011 mmol)、三乙胺(17.14 mg，0.169 mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(11.60 mg，0.141 mmol)及碘化銅(I)(2.151 mg，0.011 mmol)於乙腈(0.28 mL)中之混合物在微波反應器中在80℃下處理2 h。使用Bond Elut SCX濾筒(Agilent)使反應混合物經受固相萃取(用MeOH洗滌，隨後用NH_3/MeOH溶離)，且在真空中濃縮所收集之溶離份。藉由prep-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 7.55 (m, 7H), 7.14 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (m, 9H); LCMS(m/z) 356.2。

實例220. 7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸

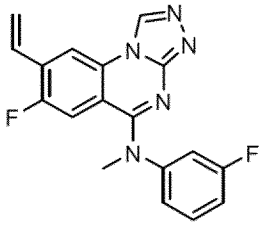


(步驟1)合成8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1484】 向7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(實例208) (315 mg，0.965 mmol)於乙腈(4.8 mL)中之溶液中添加亞硝酸三級丁酯(149 mg，1.448 mmol)及溴化銅(II) (237 mg，1.062 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物過濾，且逐次用AcOEt及MeOH洗滌，且在真空中濃縮濾液。將殘餘物用AcOEt稀釋且逐次用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 390.09 / 392.09 $[M+H]^+$。

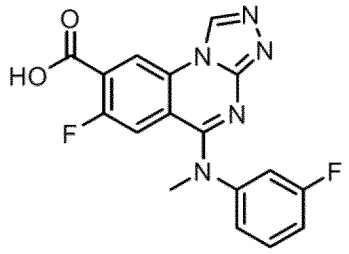
(步驟2)合成7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1485】 將8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(200 mg，粗物質)、K_3PO_4 (109 mg，0.513 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (115 mg，0.513 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(118 mg，0.769 mmol)及三環己基膦(28.7 mg，0.103 mmol)於二噁烷/水(1:1，2.3 mL)中之混合物在100℃下攪拌1.5 h。在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 8：2)純化殘餘物，得到所需產物。

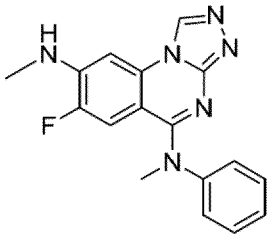
(步驟3)合成7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

8-甲酸



【1486】 將7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(50 mg，0.148 mmol)、氧化鐵(VIII) (0.2 M於BuOH中，0.15 mL，0.030 mmol)及過碘酸鈉(79 mg，0.371 mmol)於丙酮/水(1:1，0.74 mL，比率=1:1)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(Si管柱，$CHCl_3$：MeOH = 10：0 - 8：2)純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 356.2。

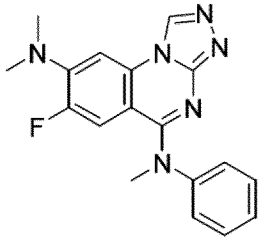
實例221. 7-氟-N5,N8-二甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



【1487】 將實例182 (7.1 mg，23 μmol)及甲胺溶液(9.8 M於甲醇中，1.5 mL，15 mmol)之經劇烈攪拌混合物在微波反應器中加熱至110℃。在30 min之後，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 6.46 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.91

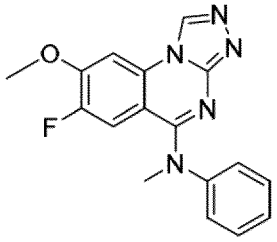
(d, J = 4.7 Hz, 3H); LCMS(m/z) 323.3。

實例222. 7-氟-N5,N8,N8-三甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



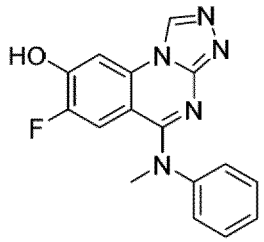
【1488】以與實例221類似之方式合成實例222，不同之處在於使用二甲胺代替甲胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 6.46 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.11 (d, J = 2.4 Hz, 6H); LCMS(m/z) 337.3。

實例223. 7-氟-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



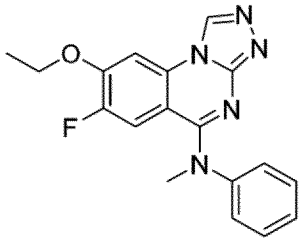
【1489】以與實例221類似之方式使用氨溶液(7.0 M於甲醇中)代替甲胺溶液(9.8 M於甲醇中)合成實例223。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 6.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 324.3。

實例224. 7-氟-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1490】將氫氧化鈉水溶液(2.0 M，3.0 mL，6.0 mmol)經由注射器添加至實例182 (64.5 mg，0.207 mmol)於二甲亞碸(3.0 mL)中之經劇烈攪拌混合物中，且將所得混合物加熱至90℃。在1 h之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 4H), 6.79 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.52 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.3。

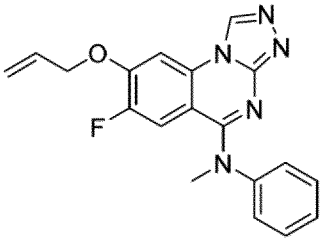
實例225. 8-乙氧基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1491】將碘乙烷(9.1 μL，110 μmol)經由注射器添加至碳酸鉀(15.6 mg，0.113 mmol)及實例224 (7.00 mg，22.6 μmol)於丙酮(0.5 mL)中之經劇烈攪拌混合物中，且將所得混合物加熱至50℃。在90 min之後，使反應混合物冷卻至室溫，且依序添加乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.76 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 338.3。

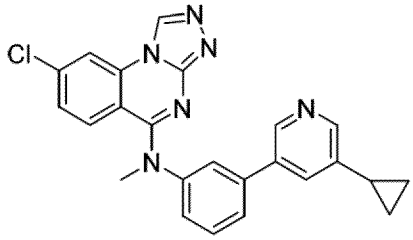
實例226. 8-(烯丙氧基)-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

5-胺



【1492】 以與實例225類似之方式合成實例226，不同之處在於使用3-溴丙-1-烯代替碘乙烷。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.34 (m, 5H), 6.72 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J = 17.4, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (dt, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.7 Hz, 3H); LCMS(m/z) 350.3。

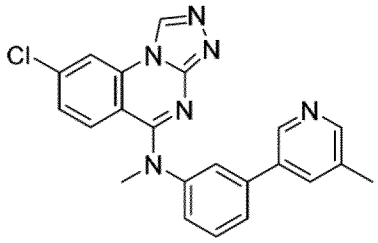
實例227. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1493】 將實例308 (9.5 mg，24.4 μmol)、(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸(6.05 mg，37.1 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (1.73 mg，2.4 μmol)及碳酸鈉水溶液(2.0 M，122 μL，244 μmol)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之經劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.24 (m, 2H), 7.80 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 4.0, 2.2 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J =

22.1, 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.17 - 1.00 (m, 2H), 0.83 (dt, J = 6.6, 4.3 Hz, 2H); LCMS(m/z) 427.3。

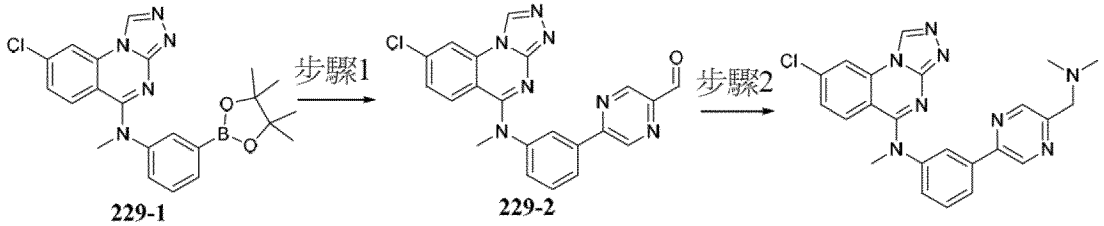
實例228. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1494】以與實例227類似之方式使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)合成實例228。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 - 8.33 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 29.8, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.3。

【1495】根據實例413之第一步驟中所描述之程序由對應溴化物實例308製備化合物229-1。

實例229. 8-氯-N-(3-(5-((二甲胺基)甲基)吡咔-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



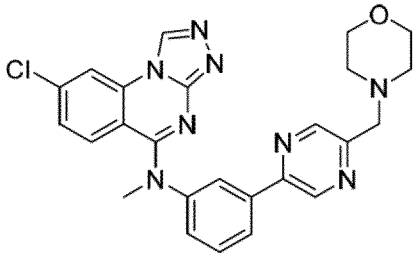
229-1　　229-2

【1496】步驟1：將化合物229-1 (50.0 mg，11.5 μmol)、5-溴吡咔-

2-甲醛(258 mg，1.38 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(43.0 mg，27.3 μmol)及碳酸鈉水溶液(2.0 M，1.1 mL，2.3 mmol)於1,4-二噁烷(3.0 mL)中之經劇烈攪拌混合物加熱至60℃。在90 min之後，將所得混合物依序用乙酸乙酯(15 mL)及水(15 mL)稀釋。將有機層分離，用鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0%至100%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到化合物229-2。

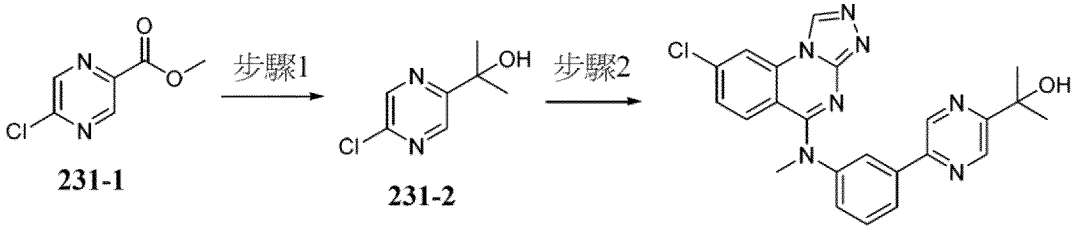
【1497】 步驟2：將二甲胺溶液(2.0 M於四氫呋喃中，140 μL，290 μmol)添加至冰醋酸(16.3 μL，289 μmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(61.2 mg，289 μmol)及化合物229-2 (15.0 mg，36.1 μmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之劇烈攪拌混合物中。將反應混合物加熱至40℃。在10 min之後，在減壓下移除溶劑。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 9.37 - 9.19 (m, 1H), 8.89 - 8.69 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (s, 6H); LCMS(m/z) 445.2。

實例230. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-((N-味啉基)甲基)吡咁-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1498】 以與實例229類似之方式合成實例230，不同之處在於使用淨味啉代替二甲胺溶液。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 9.37 - 9.15 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.13 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.22 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (s, 2H); LCMS(m/z) 487.3。

實例231. 2-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡咔-2-基)丙-2-醇

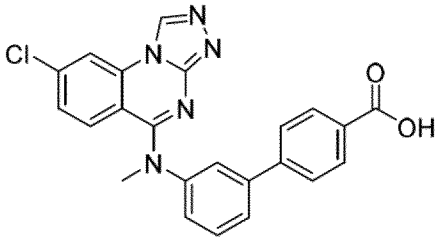


【1499】 步驟1：在0℃下將溴(甲基)鎂(3.0 M於二乙醚中，2.9 mL，8.7 mmol)藉由注射器添加至5-氯吡咔-2-甲酸甲酯(化合物231-1，500 mg，2.90 mmol)於四氫呋喃(12.1 mL)中之經劇烈攪拌混合物中。在1 h之後，將反應物用鹽酸水溶液(2.0 M，18 mL，36 mmol)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。將有機層組合，用鹽水(30 mL)清洗，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0%至30%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物231-2。

【1500】 步驟2：將2-(5-氯吡咔-2-基)丙-2-醇(24.2 mg，140 μmol)添加至於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之含有化合物229-1 (12.2 mg，28.9 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(4.4 mg，2.8 μmol)及碳酸鈉水溶液(2.0 M，70.0 μL，140 μmol)之經劇烈攪拌混合物

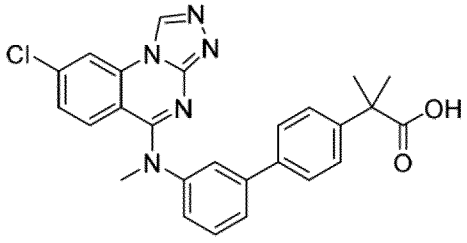
中。將反應物密封且加熱至60℃。在90 min之後，將反應混合物加熱至100℃。在20 min之後，使反應物冷卻至室溫且依序用乙酸乙酯(15 mL)及水(15 mL)稀釋。將有機層分離，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.53 (s, 1H), 8.99 (d, J = 34.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 - 7.12 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); LCMS(m/z) 446.3。

實例232. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸



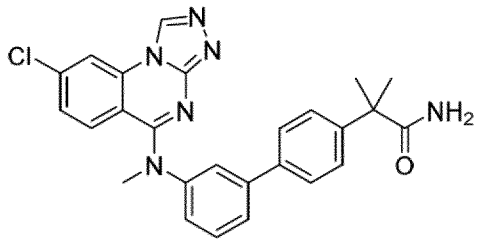
【1501】 以與實例227類似之方式合成實例232，不同之處在於使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.05 (m, 2H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 430.3。

實例233. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙酸



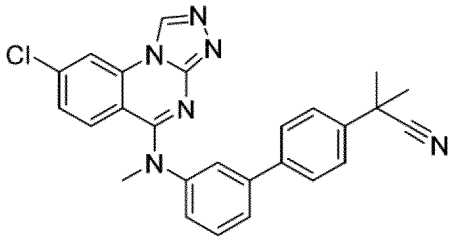
【1502】 以與實例227類似之方式合成實例233，不同之處在於使用2-(4-硼苯基)-2-甲基-丙酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 19.1, 5.0 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); LCMS(m/z) 472.4。

實例234. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙醯胺



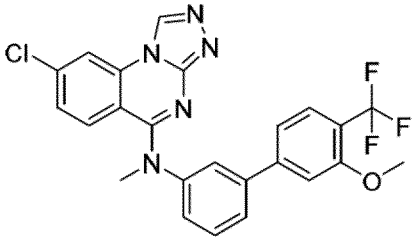
【1503】 將氨溶液(0.4 M於四氫呋喃中，700 μL，300 μmol)添加至3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-*N*,*N*-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(26.4 mg，138 μmol)、*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺(33.7 mg，275 μmol)及實例233 (13.0 mg，27.5 μmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之經劇烈攪拌混合物中，且將所得混合物加熱至40℃。在2 h之後，在減壓下移除溶劑。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 471.3。

實例235. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙腈



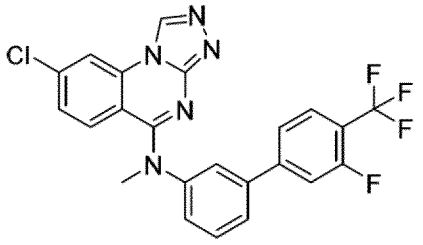
【1504】 以與實例227類似之方式合成實例235，不同之處在於使用[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]⊕酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 5H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.76 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.3。

實例236. 8-氯-N-(3'-甲氧基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



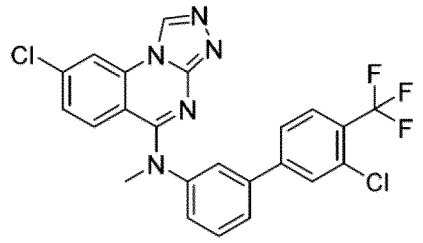
【1505】 以與實例227類似之方式合成實例236，不同之處在於使用[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]⊕酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 484.3。

實例237. 8-氯-N-(3'-氟-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



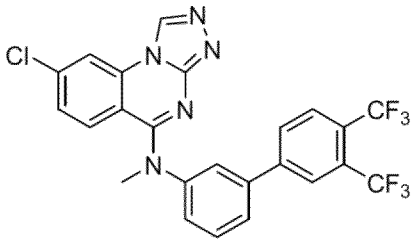
【1506】 以與實例227類似之方式合成實例237，不同之處在於使用[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]⊕酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.49 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 472.3。

實例238. 8-氯-N-(3'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



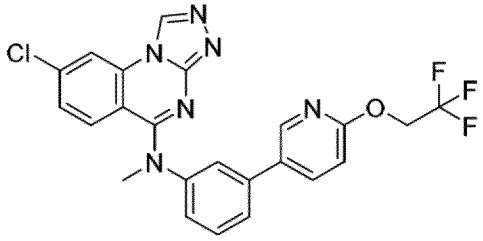
【1507】 以與實例227類似之方式合成實例238，不同之處在於使用[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]⊕酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 4H), 7.73 (dd, J = 20.9, 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 488.3。

實例239. N-(3',4'-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



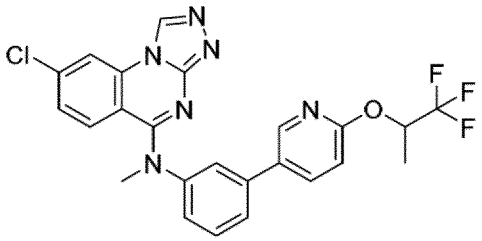
【1508】 以與實例227類似之方式合成實例239，不同之處在於使用[3,4-雙(三氟甲基)苯基]⊕酸代替(5-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 522.3。

實例240. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



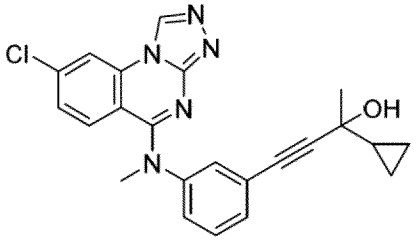
【1509】 在0℃下將氫化鈉(4.3 mg，190 μmol)添加至實例286 (5.00 mg，12.4 μmol)及2,2,2-三氟乙醇(13.3 μL，185 μmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之經劇烈攪拌混合物中。將反應混合物加熱至45℃。在50 min之後，使反應混合物冷卻至室溫。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.96 (s, 2H); LCMS(m/z) 485.3。

實例241. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1510】以與實例240類似之方式合成實例241，不同之處在於使用1,1,1-三氟丙-2-醇代替2,2,2-三氟乙醇。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 5.88 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 499.3。

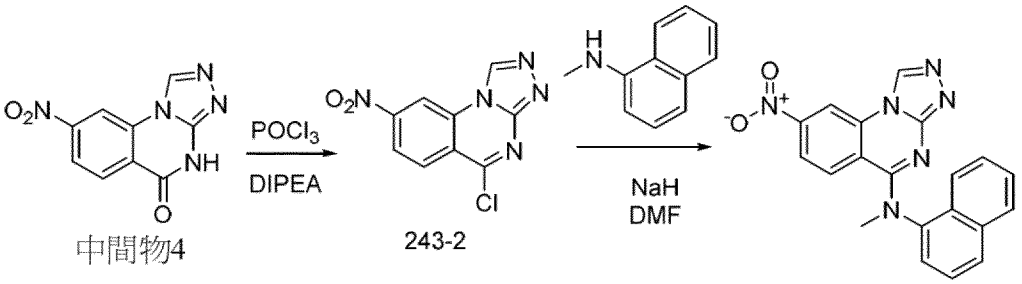
實例242. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-2-環丙基丁-3-炔-2-醇



【1511】將2-環丙基丁-3-炔-2-醇(75 wt%純度，44 μL，240 μmol)添加至實例308 (18.5 mg，47.6 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (12.2 mg，16.7 μmol)、三乙胺(166 μL，1.19 mmol)及溴化鋅(53.6 mg，238 mmol)於1-甲基吡咯啶-2-酮(0.5 mL)中之經劇烈攪拌混合物中。將反應混合物密封且加熱至110℃。在10 min之後，使反應混合物冷卻至室溫。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化混

合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 - 7.22 (m, 5H), 3.68 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.25 - 1.07 (m, 2H), 0.49 (q, J = 5.5, 4.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 418.1。

實例243. N-甲基-N-(萘-1-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

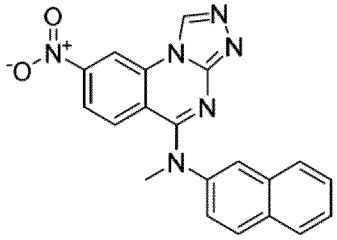


中間物4　　243-2

【1512】 合成5-氯-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(化合物243-2)：將8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(中間物4，1.0 g，4.33 mmol)及磷醯三氯(13.3 g，86 mmol)之混合物在100℃下攪拌6 h。藉由LCMS監測反應。使反應混合物冷卻至室溫，隨後在減壓下蒸發。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

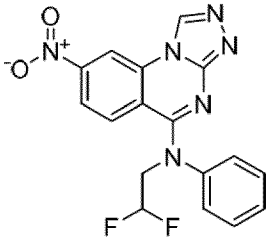
【1513】 合成N-甲基-N-(萘-1-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：在室溫下向粗5-氯-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50 mg，0.20 mmol)於DMF (5 ml)中之溶液中添加N-甲基萘-1-胺(22 mg，0.14 mmol)及氫化鈉(5.6 mg，0.14 mmol)。將混合物攪拌1 h。將混合物用AcOEt稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮有機層。在逆相層析ACN/水15%-95% 0.1% TFA下純化所得殘餘物15 min，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.83 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.24 - 8.03 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); LCMS(m/z) 371.3。

實例244. N-甲基-N-(萘-2-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



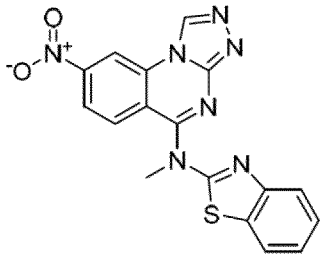
【1514】以與實例243類似之方式合成實例244，不同之處在於使用N-甲基萘-2-胺代替N-甲基萘-1-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.34 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); LCMS(m/z) 371.3。

實例245. N-(2,2-二氟乙基)-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



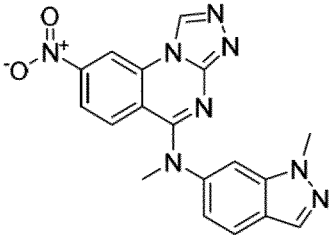
【1515】以與實例243類似之方式合成實例245，不同之處在於使用N-(2,2-二氟乙基)苯胺代替N-甲基萘-1-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.0-3.8 (m, 3H); LCMS(m/z) 371.3。

實例246. N-甲基-N-(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺



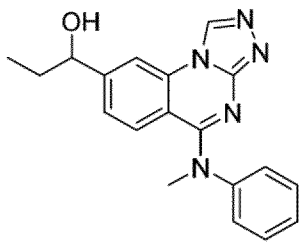
【1516】以與實例243類似之方式合成實例246，不同之處在於使用N-甲基苯并[d]噻唑-2-胺代替N-甲基萘-1-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 378.2。

實例247. N-甲基-N-(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺



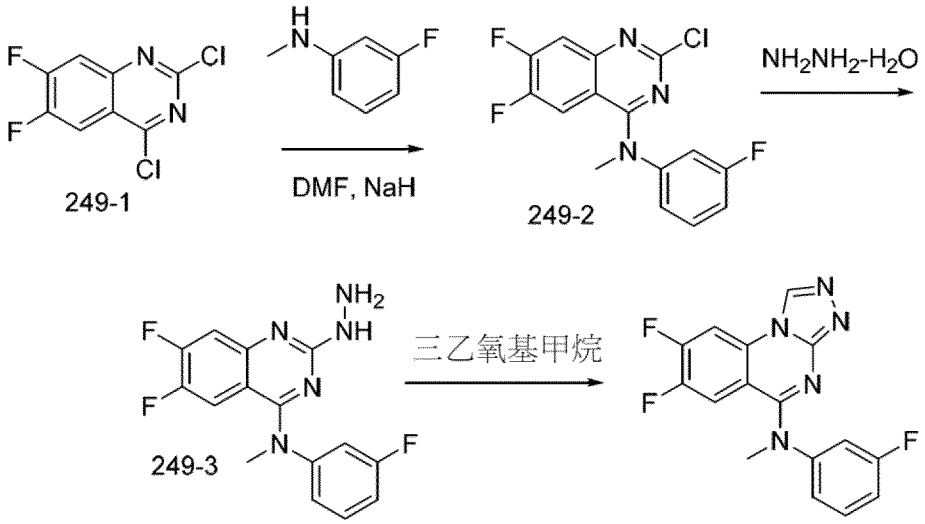
【1517】以與實例243類似之方式合成實例247，不同之處在於使用N,1-二甲基-1H-吲唑-6-胺代替N-甲基萘-1-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 3H); LCMS(m/z) 375.2。

實例248. 1-(5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-1-醇



【1518】將燒瓶抽空且饋料有氮氣。在添加THF (6 mL)及5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(實例117，25 mg，0.082 mmol)作為溶液之後，將混合物在冰水浴中保持在0℃下。隨後，添加EtMgBr (1.0 M，0.082 mmol)，將混合物進一步在室溫下攪拌24 h，且隨後添加水及DCM。逐次用水及鹽水洗滌有機層。使有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。使粗產物經受逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA 15 min，獲得呈異構體混合物形式之標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 334.3。

實例249. 7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



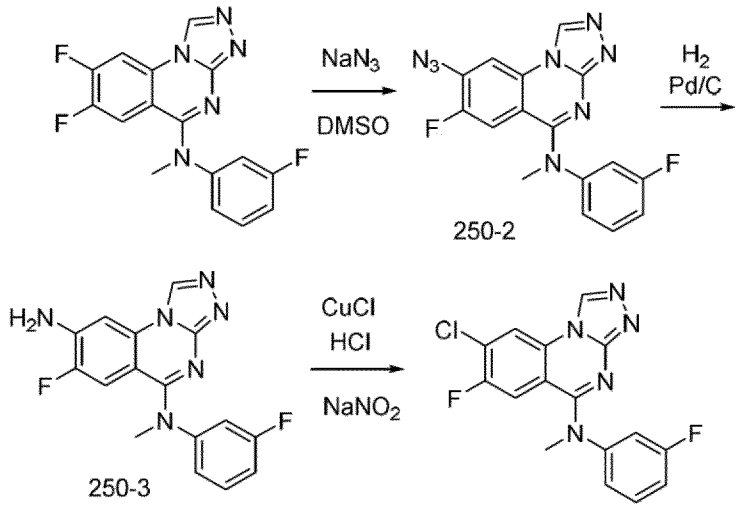
【1519】合成2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-2)：向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(化合物249-1，3 g，12.8 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(1.76 g，14 mmol)及氫化鈉(587 mg，14.7 mmol)，隨後將混合物在室溫下攪拌1 h。將水添加至反

應混合物中且過濾混合物。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1520】 合成6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-3)：在室溫下將水合肼(0.018 g，0.23 mmol)慢慢地添加至粗2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-2，254 mg，0.78 mmol)於乙醇(4 ml)中之經攪拌溶液中。將混合物用DCM稀釋，且隨後逐次用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1521】 合成7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將粗6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-3) (340 mg，1.06 mmol)及三乙氧基甲烷(789 mg，5.32 mmol)之混合物在100℃下攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物。對殘餘物進行逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 330.3。

實例250. 8-氯-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



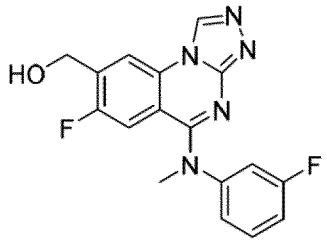
【1522】 合成8-疊氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物250-2)：向7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例249，2.4 g，7.71 mmol)於DMSO (10 ml)中之溶液中添加疊氮化鈉(2.5 g，38.8 mmol)，且將混合物在100℃下攪拌2 h。將反應混合物用DCM稀釋，且隨後逐次用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1523】 合成7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(化合物250-3)：向粗8-疊氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(2) (0.6 g，1.7 mmol)於乙醇(5 ml)中之溶液中添加Pd/C且將懸浮液在室溫下在氫氣氛圍下攪拌5 h。藉由過濾移除Pd/C，且在真空中濃縮濾液。粗產物用於下一步驟中。

【1524】 合成8-氯-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：在0℃下將亞硝酸鈉(23.3 mg，0.33 mmol)於水(2ml)中之溶液逐滴添加至7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(100 mg，0.306 mmol)於鹽酸(37% w/v，4 ml)中之經攪拌懸浮液中。將溶液在0℃下攪拌30 min且隨後分批添加至氯化銅(I) (48 mg，

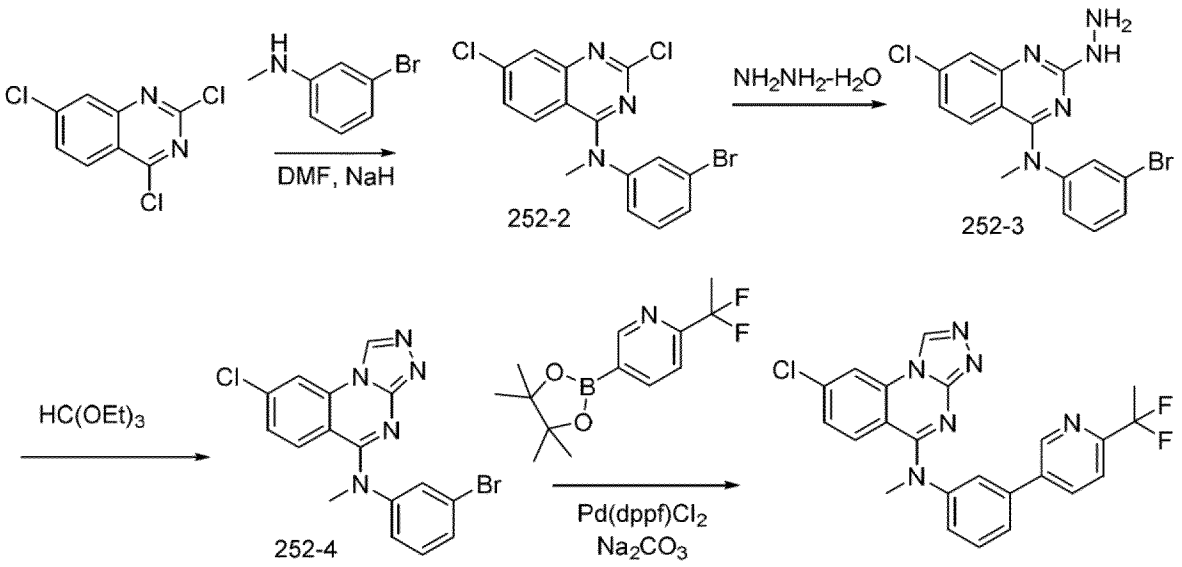
0.33 mmol)於鹽酸(37% w/v，2 ml)中之經攪拌沸騰溶液中。使經攪拌混合物再沸騰15 min且使其冷卻隔夜。添加水，且將產物萃取至DCM中。將醚合物萃取物用水、10% w/v氫氧化鈉溶液洗滌且隨後經$MgSO_4$乾燥。在真空中移除溶劑。藉由逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化殘餘物15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.22 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.8, 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 346。

實例251. (7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1525】向甲硫甲基對甲苯基碸(131 mg，0.6 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加60%氫化鈉(24 mg，0.6 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌1 h，接著添加7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例249，100 mg，0.30 mmol)。隨後，在室溫下進行反應24 h且藉由添加5 ml 10% HCl進行淬滅。向混合物中添加DCM及水。隨後，將有機相用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮至乾。對殘餘物進行逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.71 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.18 (m, 3H), 6.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.2。

實例252. 8-氯-N-(3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1526】 合成N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物252-2)：向2,4,7-三氯喹唑啉(1 g，4.28 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(837 mg，4.5 mmol)及氫化鈉(965 mg，24.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24 h。將水添加至反應混合物中且過濾混合物。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

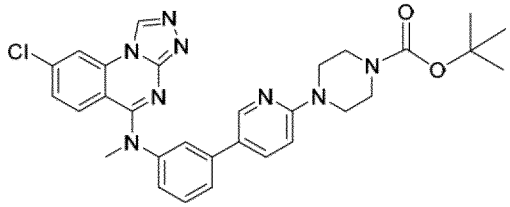
【1527】 合成N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物252-3)：將水合肼(2.8 g，56.4 mmol)慢慢地添加至粗N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(252-2) (800 mg，2.1 mmol)於乙醇(6 ml)及THF (1 ml)中之經攪拌溶液中。將混合物在室溫下攪拌4小時。使混合物蒸發且隨後溶解於DCM中且隨後逐次用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1528】 合成N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物252-4)：將粗N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-

胺(252-3) (550 mg，1.45 mmol)及三乙氧基甲烷(3.2 g，21 mmol)之混合物在100℃下攪拌4 h。將己烷添加至反應混合物中以沈澱粗產物，其用於下一步驟中。

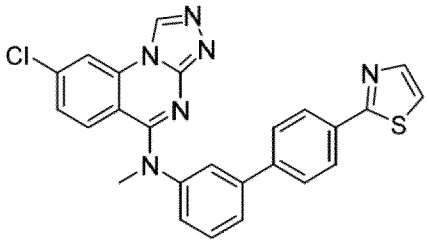
【1529】 合成8-氯-N-(3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(252-4，20 mg，0.05 mmol)及2-(1,1-二氟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶(15 mg，0.056 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg，0.01 mmol)及2 ml飽和Na_2CO_3水溶液。將混合物在90℃下攪拌10 min。對殘餘物進行逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.74 (d, J = 24.2 Hz, 3H), 7.64 - 7.34 (m, 2H), 7.26-7.3 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.06 (t, J = 18.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 451.4。

實例253. 4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯



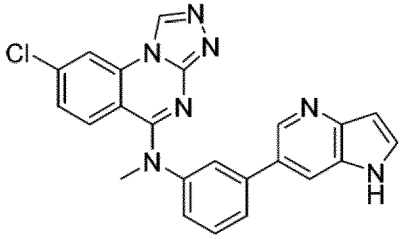
【1530】 以與實例252類似之方式製備實例253。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 7H), 3.65 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 4H), 1.49 (d, J = 20.5 Hz, 9H); LCMS(m/z) 571.3。

實例254. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(噻唑-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



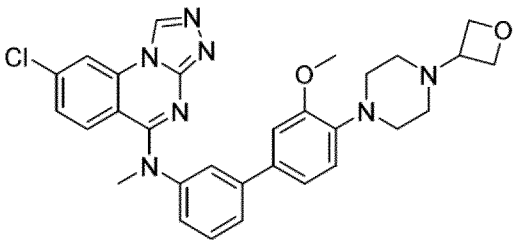
【1531】以與實例252類似之方式製備實例254。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 4H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 9.5 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 469.3。

實例255. N-(3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



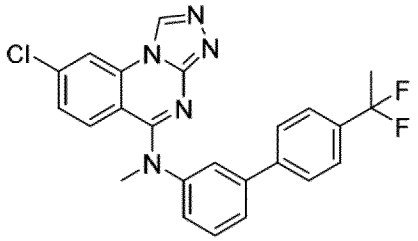
【1532】以與實例252類似之方式製備實例255。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LCMS(m/z) 426.2。

實例256. 8-氯-N-(3'-甲氧基-4'-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



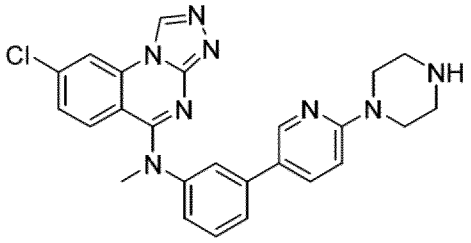
【1533】以與實例252類似之方式製備實例256。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 4.50 (tt, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.86 (s, 4H), 3.31 (d, J = 1.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 556.4。

實例257. 8-氯-N-(4'-(1,1-二氟乙基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



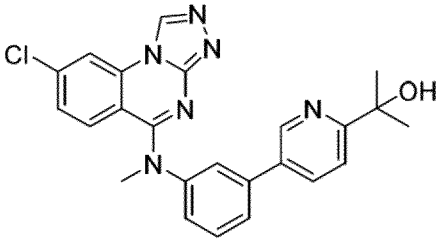
【1534】以與實例252類似之方式製備實例257。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.97 (d, J = 36.2 Hz, 3H); LCMS(m/z) 450.3。

實例258. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌啡-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



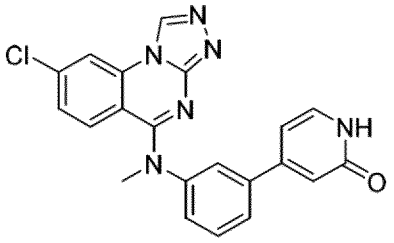
【1535】 向4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(實例253, 20 mg，0.05 mmol)於DCM (5 ml)中之溶液中添加TFA (2 ml)且隨後在室溫下攪拌2小時。使殘餘物在減壓下蒸發且隨後藉由逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (s, 8H); LCMS(m/z) 471.3。

實例259. 2-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇



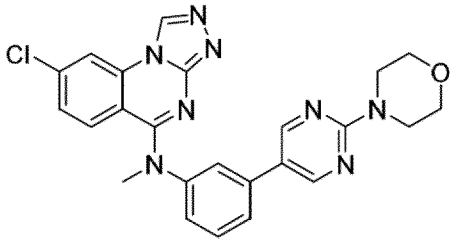
【1536】 以與實例252類似之方式製備實例259。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.67 (s, 5H); LCMS(m/z) 445.3。

實例260. 2-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇



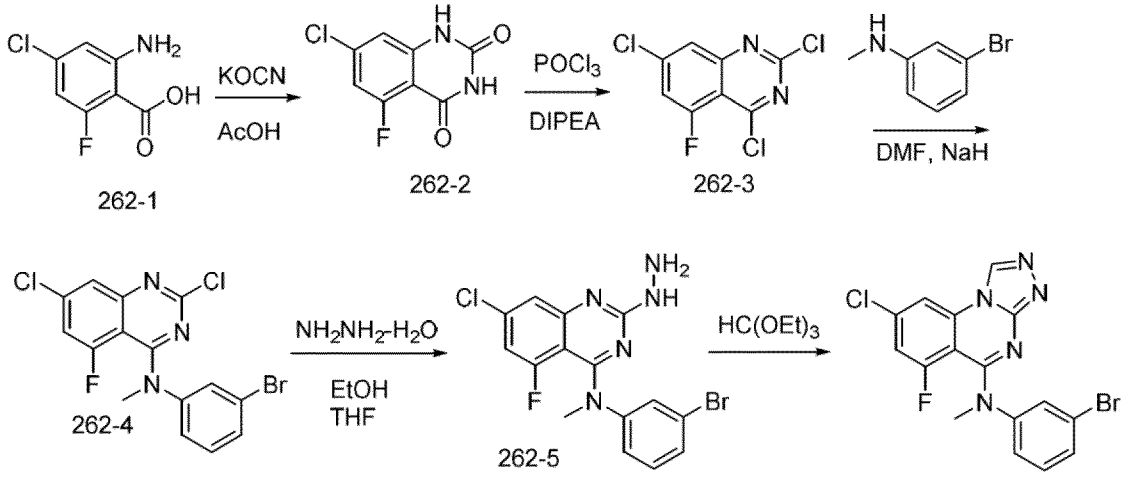
【1537】以與實例252類似之方式製備實例260。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.50 (tt, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); LCMS(m/z) 403.3。

實例261. 8-氯-N-甲基-N-(3-(2-(N-味啉基)嘧啶-5-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1538】以與實例252類似之方式製備實例261。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 7H), 3.65 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 4H); LCMS(m/z) 473.2。

實例262. N-(3-溴苯基)-8-氯-6-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1539】 合成7-氯-5-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(化合物262-2)：向溶解於乙酸(20 ml)中之2-胺基-4-氯-6-氟苯甲酸(5.0 g，26.4 mmol)之溶液中添加溶解於10 ml水中之KOCN (3.2 g，39.6 mmol)且隨後在室溫下攪拌5小時。添加另一份KOCN (640 mg，7.9 mmol)且將混合物再攪拌5小時。將飽和$NaHCO_3$水溶液慢慢地添加至混合物中，且將固體過濾掉。

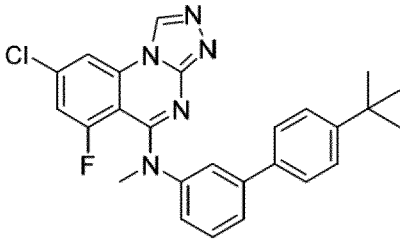
【1540】 合成2,4,7-三氯-5-氟喹唑啉(化合物262-3)：將7-氯-5-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(化合物262-2，1.3 g，6.06 mmol)、磷醯三氯(2.3 g，15.1 mmol)及DIPEA (2.2 ml，12.12 mmol)之混合物在100℃下攪拌1 h。藉由LCMS監測反應。使反應混合物冷卻至室溫，在減壓下蒸發。在正相層析Hex:EtOAc 1:2中純化殘餘物。使適當溶離份蒸發且用於下一步驟中。

【1541】 合成N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-4)：將3-溴-N-甲基苯胺(160 mg，0.86 mmol)及氫化鈉(109 mg，2.7 mmol)於DMF中之溶液在室溫下攪拌30 min。向此混合物中添加2,4,7-三氯-5-氟喹唑啉(化合物262-3，173 mg，0.68 mmol)且將混合物在室溫下攪拌24 h。將水及DCM添加至混合物中且使有機相經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。粗產物用於下一步驟中。

【1542】 合成N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-5)：在室溫下將水合肼(1 g，20.2 mmol)慢慢地添加至粗N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-4) (300 mg，0.74 mmol)於6 ml乙醇及1 ml THF中之經攪拌溶液中。使混合物在減壓下蒸發且用DCM溶解且隨後逐次用水及鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

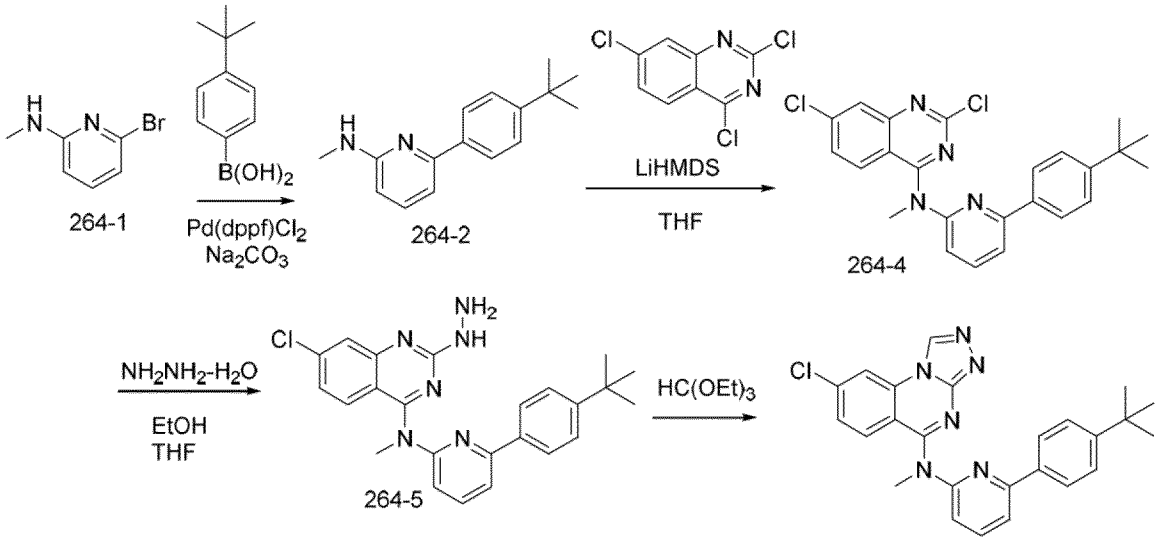
【1543】 合成N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將粗N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-5) (200 mg，0.5 mmol)及三乙氧基甲烷(1.4 g，10 mmol)之混合物在95 ℃下攪拌4 h。使殘餘物在減壓下蒸發且隨後進行逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化15 min，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 408.2。

實例263. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-6-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1544】 以與實例252類似之方式製備實例263，不同之處在於使用實例262代替化合物252-4及(4-(三級丁基)苯基)⊕酸代替2-(1,1-二氟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4。

實例264. N-(6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

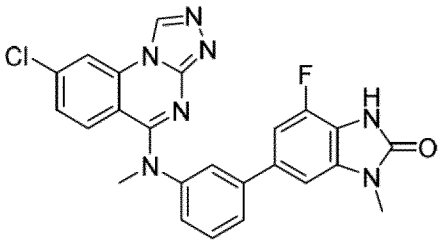


【1545】 用於製備6-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基吡啶-2-胺(化合物264-2)之合成途徑類似於用於製備實例252之合成途徑。

【1546】 合成N-(6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物264-4)：在-20℃下向2,4,7-三氯喹唑啉(173 mg，0.68 mmol)於THF (5 ml)中之溶液中添加6-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基吡啶-2-胺(160 mg，0.86 mmol)及含LiHMDS之THF (1 M，0.3 ml，0.32 mmol)。將混合物在-20℃下攪拌2小時。將水及DCM添加至混合物中且使有機相經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。固體用於下一步驟中。

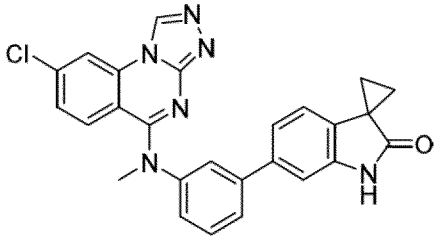
【1547】 用於製備化合物264-5及標題化合物之合成途徑類似於實例252製備中所描述之合成途徑。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 443.4。

實例265. 6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-4-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



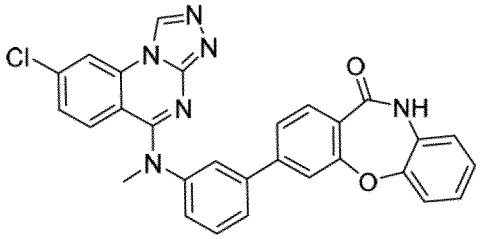
【1548】以與實例252類似之方式製備實例265。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 3H); LCMS(m/z) 474.4。

實例266. 6'-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮



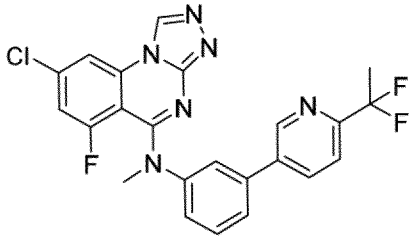
【1549】以與實例252類似之方式製備實例266。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.78 - 1.53 (m, 4H); LCMS(m/z) 467.2。

實例267. 3-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)二苯并[b,f][1,4]噁氮呯-11(10H)-酮



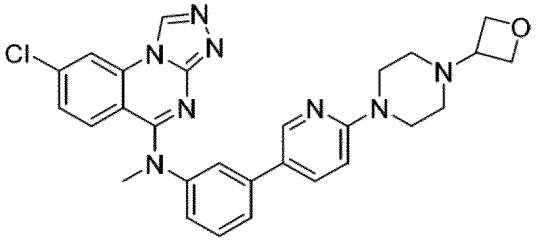
【1550】以與實例252類似之方式製備實例267。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 3H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 3H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 519.4。

實例268. 8-氯-N-(3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-6-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



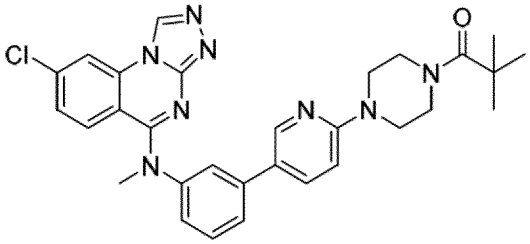
【1551】以與實例252類似之方式製備實例268。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 23.4, 9.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.17 - 1.78 (m, 3H); LCMS(m/z) 469.4。

實例269. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1552】 在室溫下向8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌啡-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例258，20 mg，0.04 mmol)及氧雜環丁烷-3-酮(10 mg，0.15 mmol)於THF (5 ml)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(40 mg，0.19 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將水及DCM添加至混合物中且使有機相經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。藉由逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化粗產物15 min，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.58 - 8.36 (m, 2H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.82 - 7.56 (m, 3H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 4.40 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 8H); LCMS(m/z) 527.3。

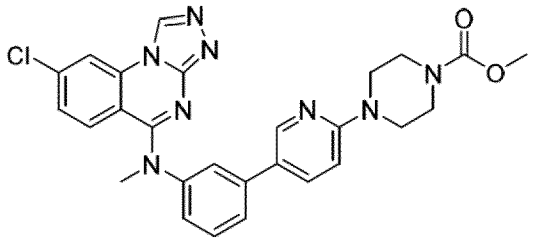
實例270. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)哌啡-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮



【1553】 在室溫下將8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌啡-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例258，20 mg，0.04 mmol)及三甲基乙酸酐(10 mg，0.15 mmol)於吡啶(5 ml)中之溶液攪拌24小時。使反應混合物蒸發且隨後在逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA中純化15 min，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.3

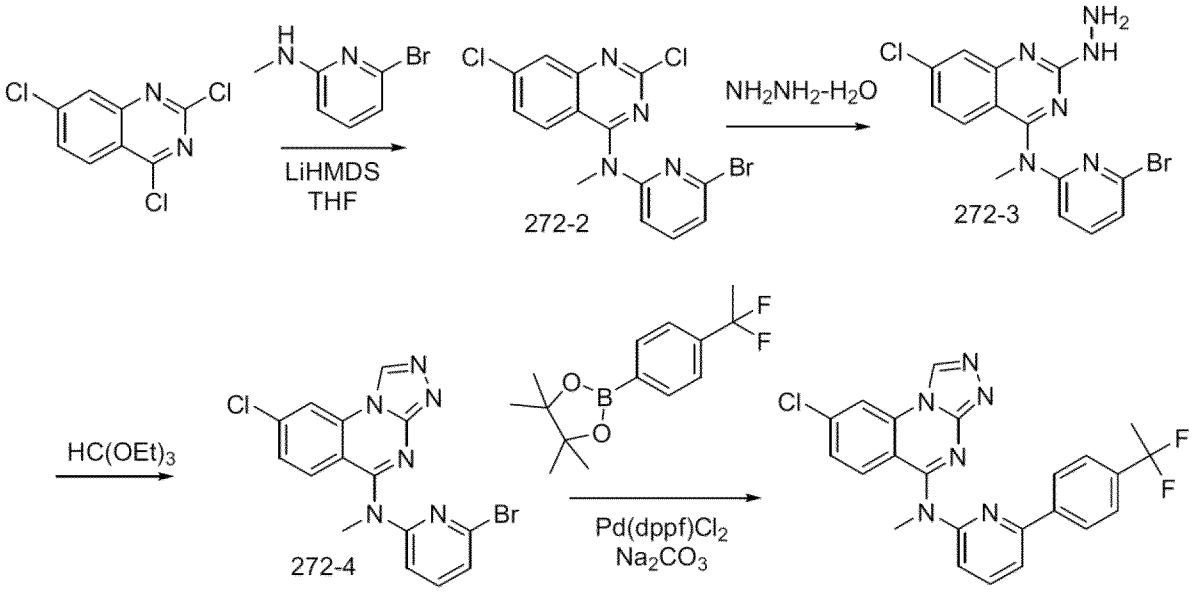
Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.9 Hz, 7H), 3.74 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 4H), 1.34 (s, 9H); LCMS(m/z) 555.4。

實例271. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)哌啉-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮



【1554】 以與實例270製備類似之程序製備實例271。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 8H); LCMS(m/z) 529.4。

實例272. 8-氯-N-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)吡啶-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



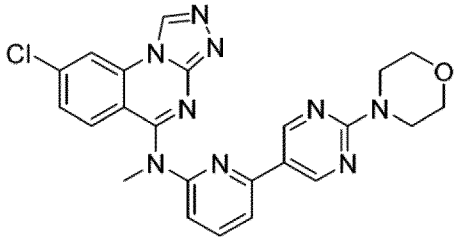
【1555】 合成N-(6-溴吡啶-2-基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合

物272-2)：在-20℃下向2,4,7-三氯喹唑啉(280 mg，1.2 mmol)於THF (5 ml)中之溶液中添加6-溴-N-甲基吡啶-2-胺(234 mg，1.25 mmol)及含LiHMDS之THF (1.0 M，1.6 ml，1.2 mmol)。將混合物在-20℃下攪拌2小時。將水及DCM添加至混合物中且使有機相經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1556】 經由與所描述之用於合成實例249之程序類似之程序達成化合物272-3及272-4合成。

【1557】 經由實例252中所描述之類似程序達成8-氯-N-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)吡啶-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺合成之最終步驟。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.04 - 1.76 (m, 3H); LCMS(m/z) 451.4。

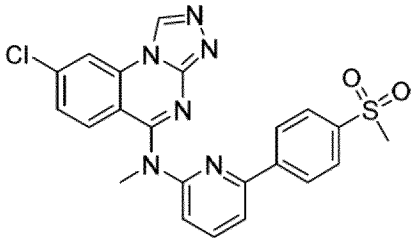
實例273. 8-氯-N-甲基-N-(6-(2-(N-味啉基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1558】 以與針對實例272所描述之方式類似之方式合成實例273。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.13 (m, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 11H); LCMS(m/z) 474.4。

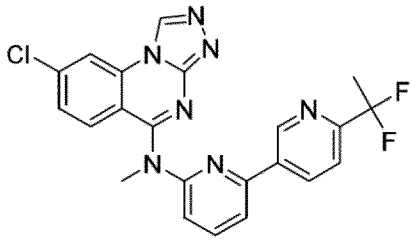
實例274. 8-氯-N-甲基-N-(6-(4-(甲基磺醯基)苯基)吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



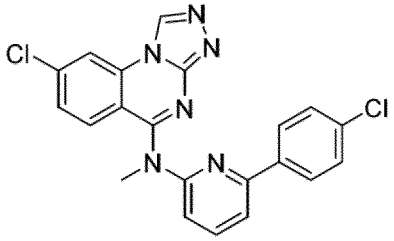
【1559】 以與針對實例272所描述之方式類似之方式合成實例274。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.4 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.17 - 6.95 (m, 9H), 3.14 (s, 6H); LCMS(m/z) 465.3。

實例275. 8-氯-N-(6'-(1,1-二氟乙基)-[2,3'-聯吡啶]-6-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1560】 以與針對實例272所描述之方式類似之方式合成實例275。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 6.74 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.24 - 1.73 (m, 3H); LCMS(m/z) 452.3。

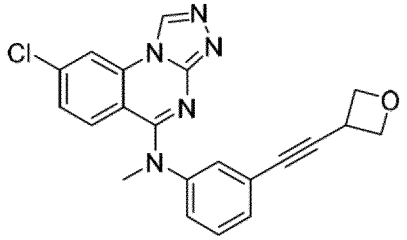
實例276. 8-氯-N-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1561】 以與針對實例272所描述之方式類似之方式合成實例276。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.02 (s, 1H),

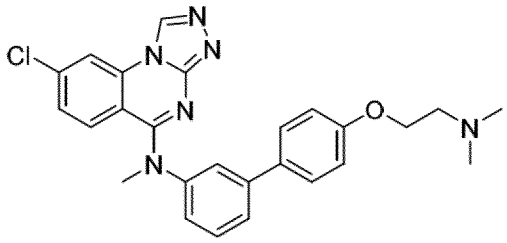
7.83 (s, 1H), 7.67 - 7.01 (m, 6H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 421.3。

實例277. 8-氯-N-甲基-N-(3-(氧雜環丁烷-3-基乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



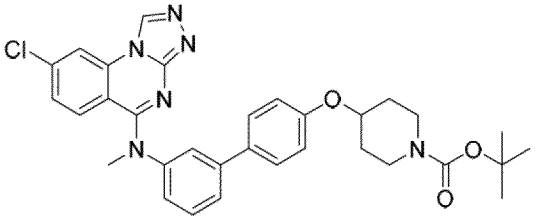
【1562】使具有攪拌棒之小瓶裝填有N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，50 mg，0.13 mmol)、3-乙炔基氧雜環丁烷(21 mg，0.26 mmol)、$Pd(PPh_3)Cl_2$ (0.9 mg，0.0013 mmol)及CuI (1.2 mg，0.0064 mmol)。隨後，使小瓶裝填有DMF (2.0 mL)及DIPEA (0.045 mL，0.26 mmol)且用氮氣使懸浮液起泡5分鐘。將反應物加熱至100℃ 24小時，此時LC/MS指示不完全轉化。添加另一份炔烴、Pd、CuI及DIPEA且將反應物再加熱24小時。LC/MS指示近乎完全轉化，且使反應物經由矽藻土塞過濾且用EtOAc溶離。將濾液蒸發成殘餘物，藉由正相急驟層析使用3:1 EtOAc:EtOH/庚烷將殘餘物純化。進一步經由prep-HPLC純化粗產物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H), 4.12 (ddd, J = 15.6, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.1。

實例278. 8-氯-N-(4'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1563】使具有攪拌棒之小瓶裝填有N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，30 mg，0.077 mmol)、N,N-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯氧基]乙胺(45 mg，0.15 mmol)及(dtbpf)$PdCl_2$ (2.7 mg，0.004 mmol)。隨後，將小瓶用氮氣沖刷且裝填有二噁烷(1.0 mL)及以氮氣充氣之2 M Na_2CO_3水溶液(0.2 mL)。使反應物升溫至50℃且經由LC/MS監測。一旦完成(約18小時)，則使反應物經由矽藻土塞過濾且用EtOAc溶離。隨後，蒸發濾液，且經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 4H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 473.2。

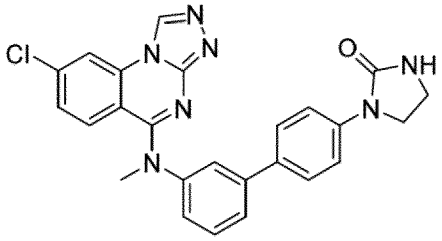
實例279. 4-((3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【1564】根據與針對實例278所描述之程序類似之程序合成實例279。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

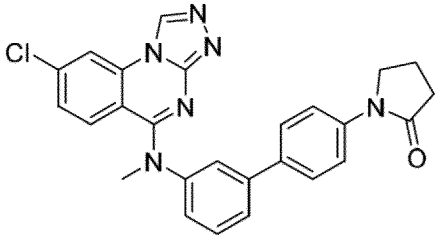
7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 5H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 585.2。

實例280. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)咪唑啶-2-酮



【1565】根據與針對實例278所描述之程序類似之程序合成實例280。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 2H); LCMS(m/z) 470.1。

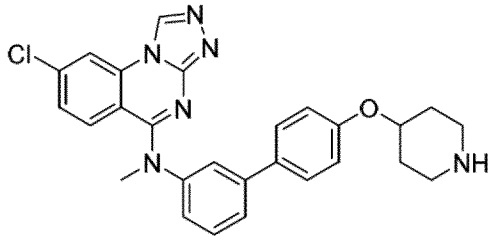
實例281. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)吡咯啶-2-酮



【1566】使具有攪拌輪葉之微波反應小瓶(0.5-2 mL)裝填有1-(4-溴苯基)吡咯啶-2-酮(15 mg，0.064 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(20 mg，0.077 mmol)、$Pd(PPh_3)Cl_2$ (4.5 mg，0.0064 mmol)及KOAc (19 mg，

0.19 mmol)。隨後，將小瓶用氮氣沖刷且裝填有二噁烷(1.0 mL)。在120℃下照射反應物(Biotage Initiator)直至經由LC/MS觀測到完全轉化成中間物硼酸鹽為止(通常為45-90分鐘)。隨後，添加N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25 mg，0.064 mmol)及以氮氣充氣之2 M Na_2CO_3水溶液(0.16 mL)且將反應物加熱至100℃直至經由LC/MS觀測到完全轉化為止(通常為15-60分鐘)。隨後，使反應物經由矽藻土塞過濾且用EtOAc溶離。蒸發濾液，且經由prep-HPLC純化殘餘物，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 3H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H); LCMS(m/z) 469.1。

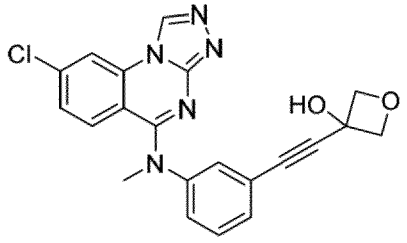
實例282. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(哌啶-4-基氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1567】向4-[4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(實例279，98 mg，0.15 mL)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.23 mL，3.0 mmol)。在3小時之後，蒸發反應物。經由prep-HPLC純化所得殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J =

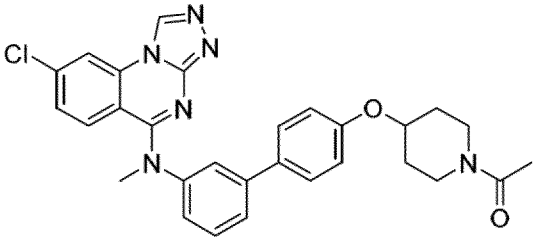
9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 485.2。

實例283. 3-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)氧雜環丁烷-3-醇



【1568】 以與針對實例277所描述之程序類似之程序合成實例283。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1。

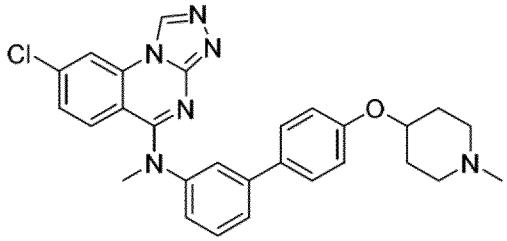
實例284. 1-(4-((3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙-1-酮



【1569】 用乙酸酐(0.017 mmol)處理8-氯-N-甲基-N-[3-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例282，10 mg，0.017 mmol)於DCM (0.75 mL)中之懸浮液且在周圍溫度下攪拌。在2小時之後，添加三乙胺(0.002 mL，0.017 mmol)且將溶液再攪拌一小時，此時

LC/MS指示完全轉化。蒸發反應物，且經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 1H); LCMS(m/z) 527.2。

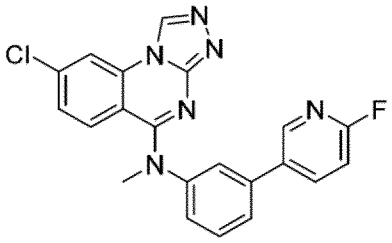
實例285. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1570】用甲醛(0.005 mL，0.063 mmol)處理8-氯-N-甲基-N-[3-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例282，15 mg，0.025 mmol)於DCM (1.0 mL)中之懸浮液且在周圍溫度下攪拌5分鐘。隨後，添加$Na(OAc)_3BH$ (5.8 mg，0.028 mmol)且將溶液在周圍溫度下攪拌3小時。添加第二份硼氫化物，且將反應物再攪拌45分鐘以影響完全轉化。蒸發反應物，且經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.81 - 4.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 10.1, 4.8 Hz, 3H), 2.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H),

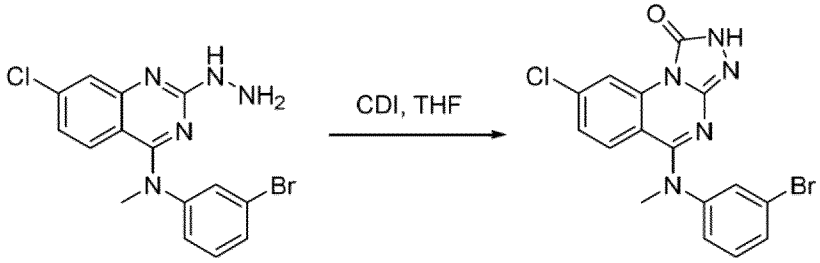
1.95 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 1H); LCMS(m/z) 499.2。

實例286. 8-氯-N-(3-(6-氟吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1571】以與針對實例278所描述之程序類似之程序合成實例286。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 405.1。

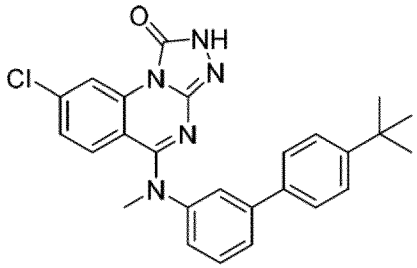
實例287. 5-((3-溴苯基)(甲基)胺基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1(2H)-酮



【1572】將N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基-喹唑啉-4-胺(216 mg，0.46 mmol)及羰基二咪唑(CDI，89 mg，0.55 mmol)於THF (4 mL)中之溶液在周圍溫度下攪拌90分鐘。隨後，蒸發溶液，且藉由急驟層析使用10% MeOH/DCM純化生成殘餘物。進一步經由prep-HPLC純化一部分，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.45 (s,

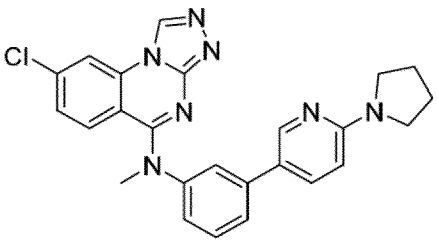
3H); LCMS(m/z) 406.0/404.0。

實例288. 5-((4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1(2H)-酮



【1573】使具有攪拌棒之小瓶裝填有5-(3-溴-N-甲基-苯胺基)-8-氯-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-酮(實例287，36 mg，0.079 mmol)、4-三級丁基苯⊕酸(15 mg，0.083 mmol)及$Pd(PPh_3)Cl_2$ (5.5 mg，0.008 mmol)。隨後，將小瓶用氮氣沖刷且裝填有二噁烷(1.0 mL)及以氮氣充氣之2 M Na_2CO_3水溶液(0.08 mL)。將反應物加熱至100℃ 18小時，此時LC/MS指示部分轉化。添加另一份⊕酸、催化劑及鹼且將反應物再加熱4.5小時，此時LC/MS指示近乎完全轉化。使反應物經由矽藻土塞過濾且用EtOAc溶離。蒸發濾液，且經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LCMS(m/z) 458.2。

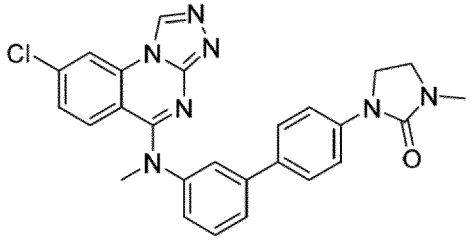
實例289. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1574】用吡咯啶(0.005 mL，0.055 mmol)處理8-氯-N-[3-(6-氟-3-

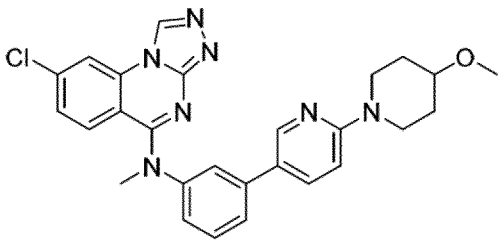
吡啶基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例286，16.5 mg，0.037 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液且使反應物升溫至80℃。在18小時之後，LC/MS指示部分轉化。添加吡咯啶(0.002 mL，0.028 mmol)且將反應物再加熱5小時。隨後，將反應物用EtOAc稀釋且用飽和鹽水洗滌一次。隨後，使有機相經由矽藻土塞過濾，蒸發，且經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 2.06 - 1.95 (m, 4H); LCMS(m/z) 456.1。

實例290. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基咪唑啶-2-酮



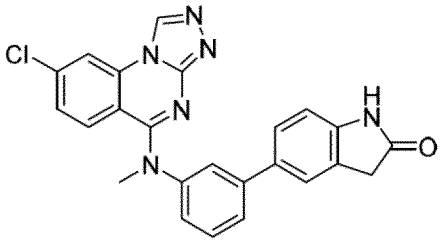
【1575】根據針對實例281所描述之一般途徑合成實例290。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); LCMS(m/z) 484.2。

實例291. 8-氯-N-(3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1576】用$NaHCO_3$ (19 mg，0.22 mmol)及4-甲氧基-哌啶(0.009 mL，0.078 mmol)處理8-氯-N-[3-(6-氟-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例286，20 mg，0.045 mmol)於DMSO (0.75 mL)中之溶液。將反應物在100℃下加熱3.5小時且再在130℃下加熱18小時。隨後，將反應物過濾且經由prep-HPLC純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 13.4, 4.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H); LCMS(m/z) 500.2。

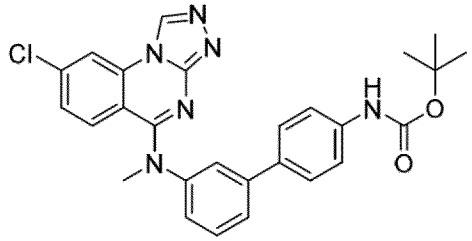
實例292. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吲哚啉-2-酮



【1577】根據針對實例278所描述之一般途徑合成實例292。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.51

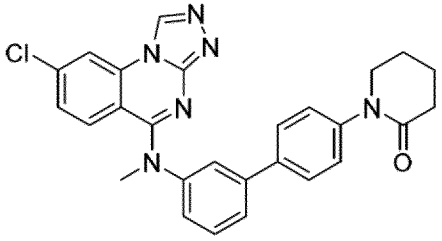
(m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 2H); LCMS(m/z) 441.1。

實例293. (3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基甲酸三級丁酯



【1578】根據針對實例278所描述之一般途徑合成實例293。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 5H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LCMS(m/z) 501.2。

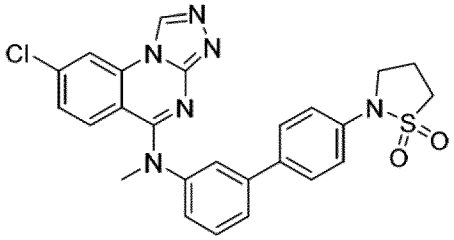
實例294. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)哌啶-2-酮



【1579】根據針對實例281所描述之一般途徑合成實例294。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 1.91

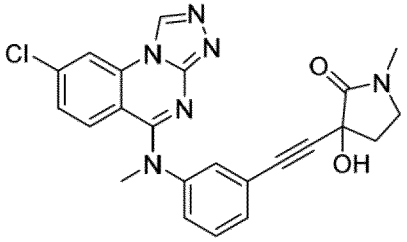
- 1.80 (m, 4H); LCMS(m/z) 483.2。

實例295. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)哌啶2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)異噻唑啶1,1-二氧化物



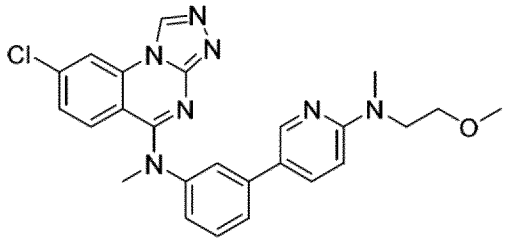
【1580】根據針對實例278所描述之一般途徑合成實例295。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 3.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (p, J = 6.9 Hz, 2H); LCMS(m/z) 505.1。

實例296. 3-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮



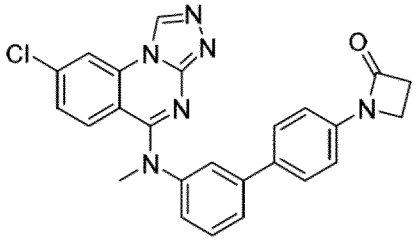
【1581】根據針對實例277所描述之一般途徑合成實例296。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 5H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H); LCMS(m/z) 447.1。

實例297. 8-氯-N-(3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



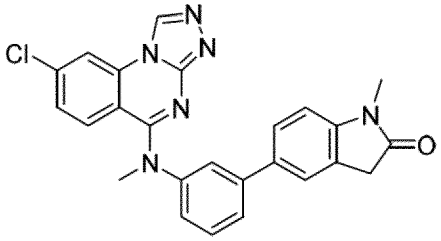
【1582】根據針對實例291所描述之一般途徑合成實例297。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (s, 3H); LCMS(m/z) 474.2。

實例298. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氮雜環丁-2-酮



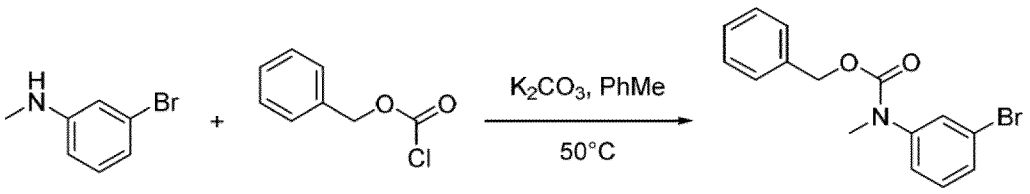
【1583】根據針對實例281所描述之一般途徑合成實例298。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 455.1。

實例299. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-1-甲基吲哚啉-2-酮

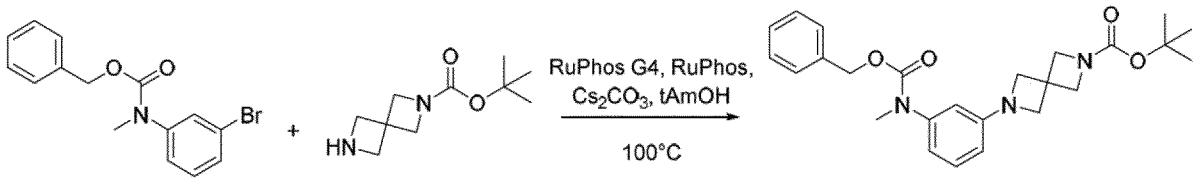


【1584】根據針對實例278所描述之一般途徑合成實例299。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 455.1。

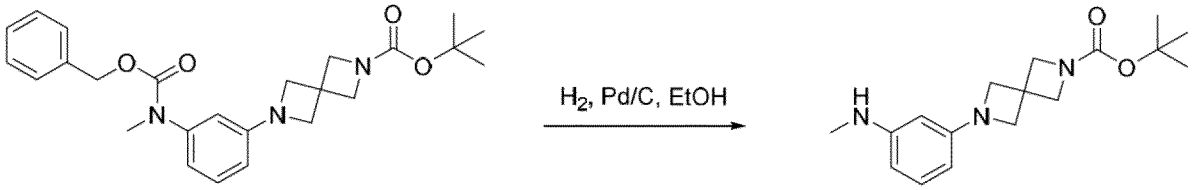
實例300. 6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯



【1585】合成N-(3-溴苯基)-N-甲基-胺基甲酸苄酯：用碳酸鉀(743 mg，5.4 mmol)及氯甲酸苄酯(0.66 mL，4.7 mmol)處理3-溴-N-甲基苯胺(500 mg，2.7 mmol)於甲苯(13 mL)中之溶液。使反應物升溫至50℃且攪拌16小時。隨後，將反應物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc萃取水溶液一次，且將合併有機物用鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。將有機物過濾，蒸發，且經由正相急驟層析使用30% EtOAc/己烷純化生成殘餘物。ES/MS m/z: 322.0/320.1。

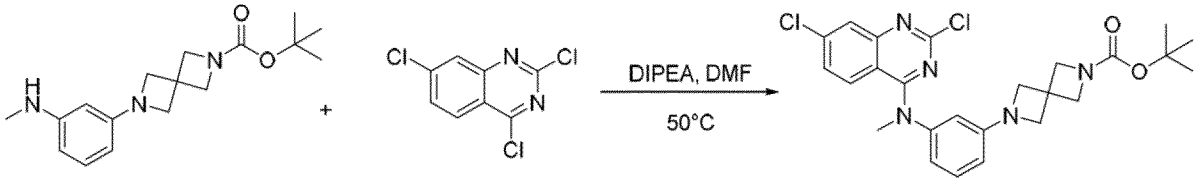


【1586】 合成6-[3-[苄基氧基羰基(甲基)胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯：使具有攪拌棒之小瓶裝填有2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(650 mg，3.3 mmol)、RuPhos Pd Gen 4 (93 mg，0.11 mmol)、RuPhos (98 mg，0.22 mmol)及Cs_2CO_3 (1780 mg，5.5 mmol)。隨後，將小瓶用氮氣沖刷且裝填有N-(3-溴苯基)-N-甲基-胺基甲酸苄酯(700 mg，2.2 mmol)作為於三級戊醇中之溶液(8 mL)。使反應物升溫至100℃ 2.5小時且隨後經由矽藻土塞過濾。用EtOAc溶離產物且隨後蒸發濾液。經由正相急驟層析使用50% EtOAc/己烷純化粗材料，得到經純化產物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.31 (d, *J* = 3.7 Hz, 5H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.35 - 6.27 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ES/MS m/z: 438.4。

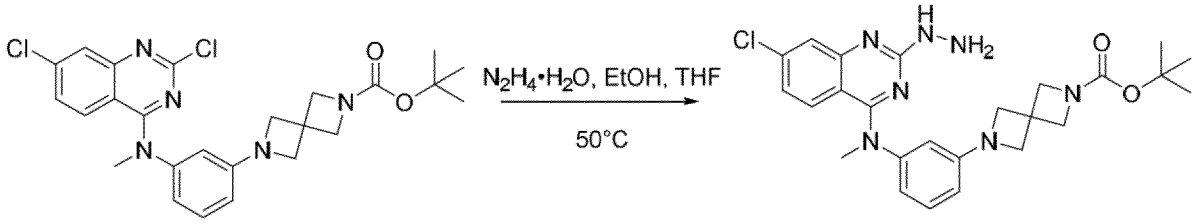


【1587】 合成6-[3-(甲胺基)苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯：將10% Pd/C (100 mg)添加至經氮氣沖刷之小瓶中且用EtOH (5 mL)潤濕。隨後，添加6-[3-[苄基氧基羰基(甲基)胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(809 mg，1.66 mmol)及EtOH (37 mL)。用氮氣沖洗頂空且隨後經由氣球添加氫氣。將混合物在周圍溫度下快速地攪拌2小時，之後將催化劑過濾掉。蒸發濾液，得到產物：^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.91 (ddd, J = 8.0, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 7.9, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.83 (s, 4H), 1.38 (s, 9H); ES/MS m/z: 304.3。

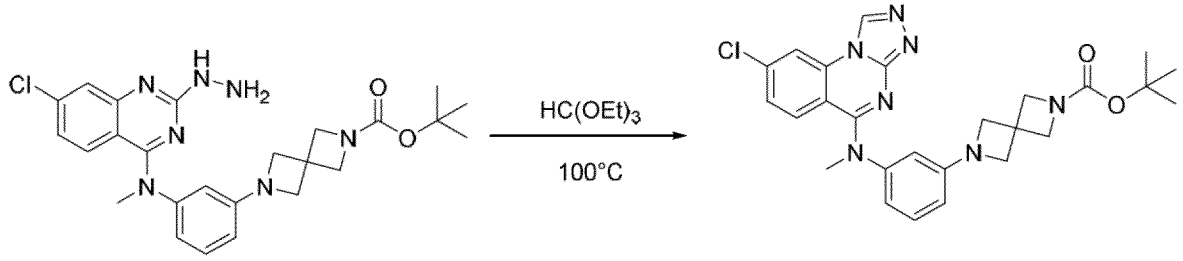


【1588】 合成6-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯：用DIPEA (0.34 mL，2.0 mmol)處理6-[3-(甲胺基)苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(239 mg，0.79 mmol)及2,4,7-三氯喹唑啉(184 mg，0.79 mmol)於DMF (2.0 m)中之溶液且升溫至50℃。在45分鐘之後，使反應物冷卻且用水稀釋。用EtOAc萃取混合物三次，且使合併有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。經由正相急驟層析使用40% EtOAc/己烷純化殘餘物，得到產物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.91 (s, 4H), 3.51 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ES/MS m/z: 502.2/500.3。



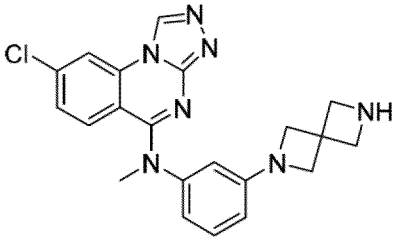
【1589】 合成6-[3-[(7-氯-2-肼基-喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯：用水合肼(0.31 mL，6.3 mmol)處理6-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-

甲酸三級丁酯(331 mg，0.63 mmol)於EtOH (14 ml)及THF (6.9 ml)中之溶液。將此物質在周圍溫度下攪拌90分鐘且隨後升溫至50℃ 21小時。蒸發揮發物，且用庚烷濕磨殘餘物，得到產物：ES/MS m/z: 496.4。



【1590】 合成6-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯：將6-[3-[(7-氯-2-肼基-喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(312 mg，0.63 mmol)懸浮於原甲酸三乙酯(5.0 mL，30 mmol)中且加熱至100℃ 1小時。蒸發揮發物。經由正相急驟層析使用80% (3:1 EtOAc:EtOH)/庚烷純化殘餘物，得到產物。經由prep-HPLC純化小部分，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.38 (m, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 506.2。

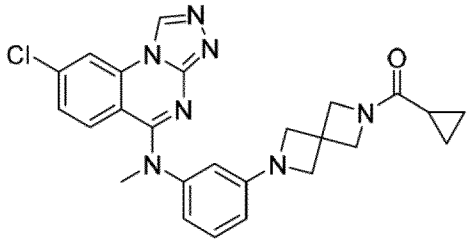
實例301. N-(3-(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1591】 用85%磷酸水溶液(0.029 mL，0.43 mmol)處理6-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-

2-甲酸三級丁酯(實例300，80 mg，0.14 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液且在周圍溫度下攪拌。在30分鐘之後，蒸發反應物，且經由prep-HPLC純化殘餘物，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 6.43 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.53 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1。

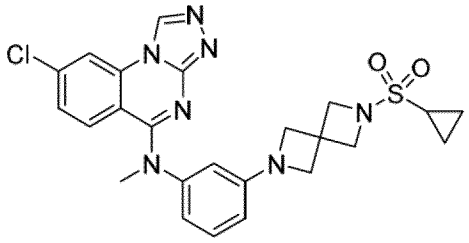
實例302. (6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)(環丙基)甲酮



【1592】用環丙烷羧酸氯(0.003 mL，0.028 mmol)及TEA (0.010 mL，0.068 mmol)處理8-氯-N-[3-(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例301，13 mg，0.023 mmol)於DCM (1.0 mL)中之懸浮液。將混合物在周圍溫度下攪拌80分鐘且隨後蒸發。經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 - 6.46 (m, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 0.74 - 0.63 (m, 4H); LCMS(m/z) 474.2。

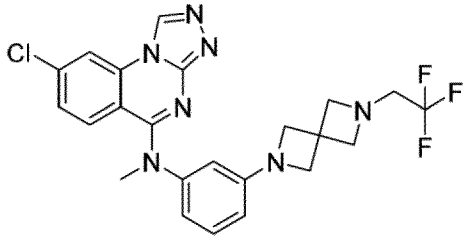
實例303. 8-氯-N-(3-(6-(環丙基磺醯基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)苯基)-N-

甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1593】用環丙磺醯氯(0.003 mL，0.031 mmol)及TEA (0.011 mL，0.078 mmol)處理8-氯-N-[3-(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例301，15 mg，0.026 mmol)於DCM (1.2 mL)中之懸浮液。將混合物在周圍溫度下攪拌90分鐘且隨後蒸發。經由prep-HPLC純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H); LCMS(m/z) 510.2。

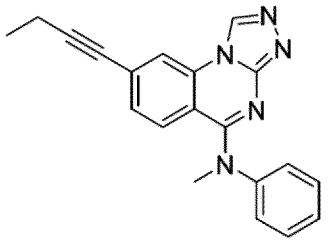
實例304. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1594】用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.004 mL，0.026 mmol)及DIPEA (0.011 mL，0.066 mmol)處理8-氯-N-[3-(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(13 mg，0.022 mmol)於ACN (1.0 mL)中之溶液。將混合物在周圍溫度下攪拌2小時且隨後蒸發。經由prep-HPLC純化殘餘物，得到產物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ

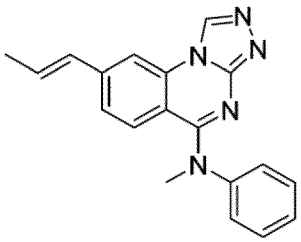
9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.42 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.66 (s, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.23 (q, J = 9.8 Hz, 2H); LCMS(m/z) 488.1。

實例305. 8-(丁-1-炔-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



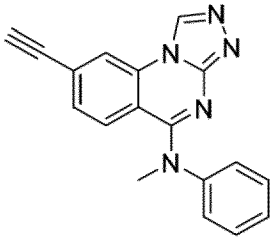
【1595】將8-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28，10.0 mg，28.2 μmol)、丁-1-炔(36.7 mg，678 μmol)、三乙胺(100 μL，717 μmol)、碘化銅(I) (5.4 mg，28 μmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.1 mg，19 μmol)、參(二亞苄基丙酮)鈀(0) (5.2 mg，5.7 μmol)及1-甲基吡咯啶-2-酮(0.5 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至75℃。在4 h之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 7H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.49 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 328.3。

實例306. (E)-N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



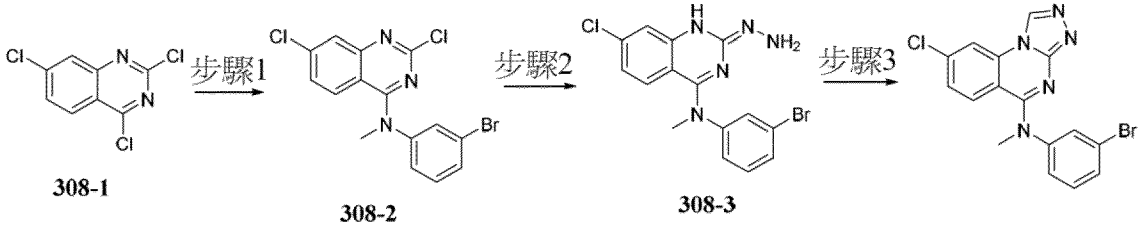
【1596】 將8-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28，10.0 mg，28.2 μmol)、反式1-丙烯基三氟硼酸鉀(16.7 mg，113 μmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (4.4 mg，5.7 μmol)及1,4-二噁烷(0.5 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在10 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dq, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 15.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 316.3。

實例307. 8-乙炔基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1597】 以與實例306類似之方式合成實例307，不同之處在於使用乙炔基三氟硼酸鉀代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 - 7.24 (m, 8H), 4.07 (s, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 300.3。

實例308. N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



308-1　308-2　308-3

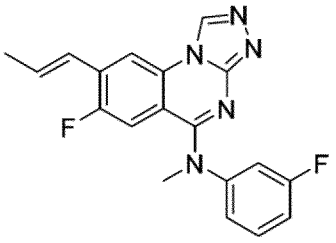
【1598】 步驟1：在0℃下將氫化鈉(60% wt分散液於礦物油中，382 mg，9.97 mmol)添加至2,4,7-三氯喹唑啉(化合物308-1，1.94 g，8.31 mmol)及3-溴-*N*-甲基苯胺(1.11 mL，8.72 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之經劇烈攪拌混合物中。在60 min之後，添加氫化鈉(60% wt分散液於礦物油中，260 mg，6.79 mmol)。在2 h之後，將所得混合物傾倒入飽和氯化銨水溶液(50 mL)、鹽水(5100 mL)及冰(75 g)之混合物中，且使所得懸浮液劇烈旋流直至所有冰融化為止。過濾所得懸浮液，且依序用冰冷水(2 × 25 mL)及己烷(25 mL)洗滌濾餅，得到化合物308-2。

【1599】 步驟2：在室溫下將單水合肼(3.22 mL，66.5 mmol)經由注射器添加至308-2 (3.18 g，8.31 mmol)於乙醇(60 mL)及四氫呋喃(40 mL)中之經劇烈攪拌溶液中。在35 min之後，經由注射器添加單水合肼(6.00 mL，123 mmol)。在19 h之後，依序添加水(100 mL)、鹽水(100 mL)、乙酸乙酯(150 mL)及四氫呋喃(75 mL)。攪動雙相混合物，且分離各層。用乙酸乙酯(200 mL)及四氫呋喃(100 mL)之混合物萃取水層。將合併有機層用水(235 mL)及鹽水(115 mL)之混合物洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到化合物308-3。

【1600】 步驟3：將化合物308-3 (3.15 g，8.31 mmol)及原甲酸三乙酯(60 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至120℃。在212 min之後，將所得混合物加熱至150℃。在90 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮直至所得懸浮液體積為約10 mL為止。添加己烷(70 mL)，且濕磨所得粗材料。使所得懸浮液冷卻至0℃。在20 min之後，過濾所得懸浮液，且依序用己烷及二乙醚(4:1 v:v，60 mL)及己烷(75 mL)之混合物洗滌濾餅且在減壓下乾燥，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

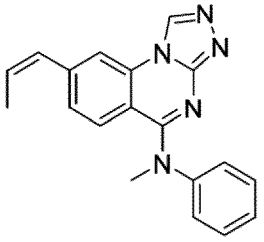
d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 3.54 (s, 3H); LCMS(m/z) 388.1。

實例309. (E)-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-(丙-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1601】 以與實例306類似之方式合成實例309，不同之處在於使用8-溴-7-氟-*N*-(3-氟苯基)-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例215)代替8-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28)且使用乙炔基三氟硼酸鉀代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (tdd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.86 (dq, J = 15.9, 6.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 3H); LCMS(m/z) 352.3。

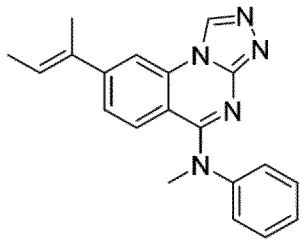
實例310. (Z)-N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1602】 以與實例306類似之方式合成實例310，不同之處在於使用

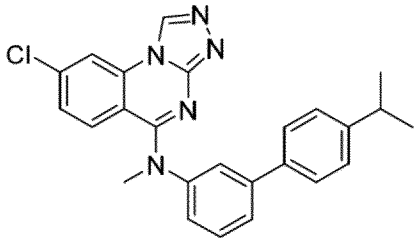
順式-1-丙烯-1-基⊕酸代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (dq, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 316.3。

實例311. (E)-8-(丁-2-烯-2-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1603】以與實例306類似之方式合成實例311，不同之處在於使用(2Z)-2-丁烯-2-基三氟硼酸鉀代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.86 (dq, J = 6.9, 1.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 330.3。

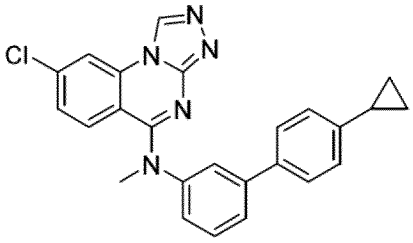
實例312. 8-氯-N-(4'-異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1604】將實例308 (5.0 mg，13 μmol)、(4-異丙基苯基)⊕酸(8.4 mg，52 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (1.9 mg，2.6

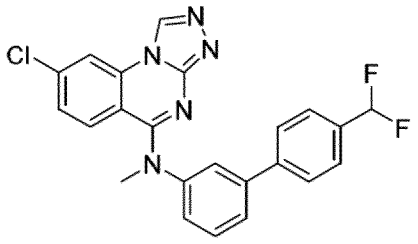
μmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M，97 μL，190 μmol)及1,4-二噁烷(0.5 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 4H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.08 - 2.75 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LCMS(m/z) 428.3。

實例313. 8-氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



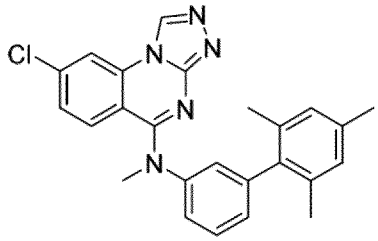
【1605】 以與實例312類似之方式合成實例313，不同之處在於使用(4-環丙基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.77 - 0.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 426.3。

實例314. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



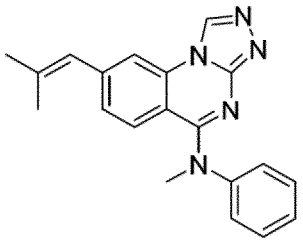
【1606】 以與實例312類似之方式合成實例314，不同之處在於使用[4-(二氟甲基)苯基]⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 13.3, 7.8 Hz, 3H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 436.3。

實例315. 8-氯-N-甲基-N-(2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



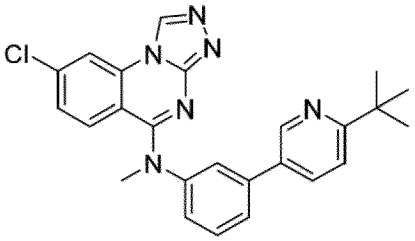
【1607】 以與實例312類似之方式合成實例315，不同之處在於使用(2,4,6-三甲基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (s, 6H); LCMS(m/z) 428.3。

實例316. N-甲基-8-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1608】 以與實例306類似之方式合成實例316，不同之處在於使用4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧硼喃代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.97 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 330.3。

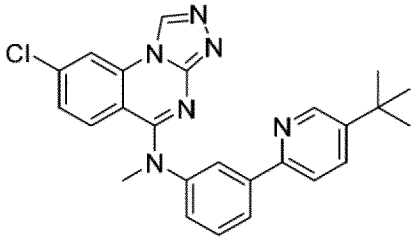
實例317. N-(3-(6-(三級丁基)吡啶-3-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1609】 以與實例337類似之方式合成實例317，不同之處在於使用5-溴-2-三級丁基-吡啶代替2-溴-5-環丙基吡咁且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 443.3。

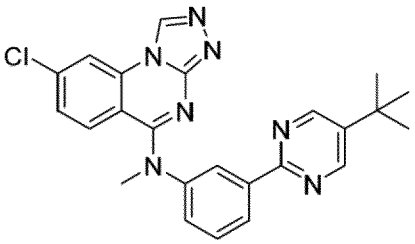
實例318. N-(3-(5-(三級丁基)吡啶-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1610】 以與實例337類似之方式合成實例318，不同之處在於使用5-三級丁基-2-氯-吡啶代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); LCMS(m/z) 443.3。

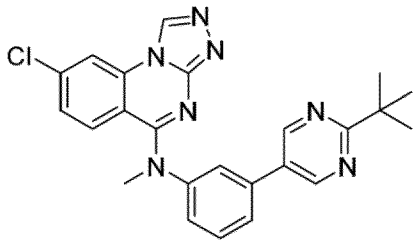
實例319. N-(3-(5-(三級丁基)嘧啶-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1611】 以與實例337類似之方式合成實例319，不同之處在於使用2-溴-5-三級丁基-嘧啶代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 3H), 7.64 - 7.41 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z)

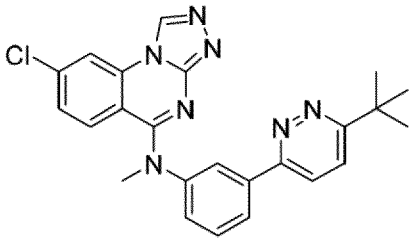
444.3。

實例320. N-(3-(2-(三級丁基)嘧啶-5-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1612】以與實例337類似之方式合成實例320，不同之處在於使用5-溴-2-三級丁基-嘧啶代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3。

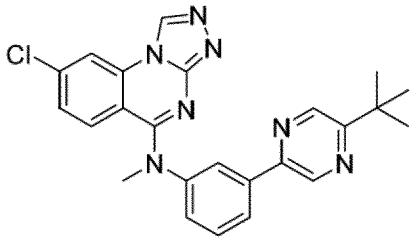
實例321. N-(3-(6-(三級丁基)嗒啡-3-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1613】以與實例337類似之方式合成實例321，不同之處在於使用3-溴-6-三級丁基-嗒啡代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m,

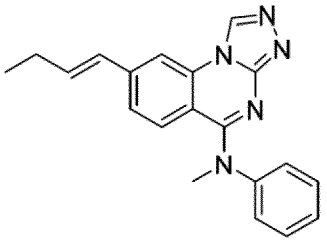
1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3。

實例322. N-(3-(5-(三級丁基)吡啡-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1614】以與實例337類似之方式合成實例322，不同之處在於使用2-三級丁基-5-氯-吡啡代替2-溴-5-環丙基吡啡且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3。

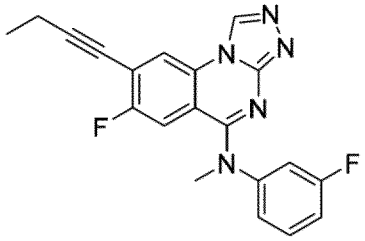
實例323. (E)-8-(丁-1-烯-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1615】以與實例306類似之方式合成實例323，不同之處在於使用[(*E*)-丁-1-烯基]⊕酸代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz,

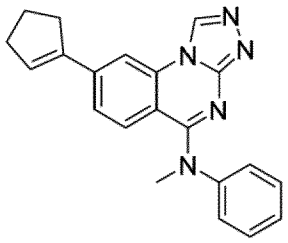
丙酮-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.31 (pd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 330.3。

實例324. 8-(丁-1-炔-1-基)-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1616】以與實例305類似之方式合成實例324，不同之處在於使用8-溴-7-氟-*N*-(3-氟苯基)-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例215)代替8-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 364.3。

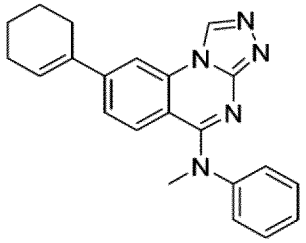
實例325. 8-(環戊-1-烯-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1617】以與實例306類似之方式合成實例325，不同之處在於使用

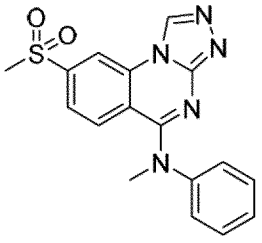
環戊烯-1-基⊕酸代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.48 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 2H); LCMS(m/z) 342.3。

實例326. 8-(環己-1-烯-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1618】 以與實例306類似之方式合成實例326，不同之處在於使用環己烯-1-基⊕酸代替反式1-丙烯基三氟硼酸鉀。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (td, J = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H); LCMS(m/z) 356.3。

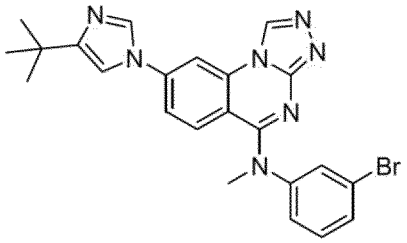
實例327. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1619】 將8-溴-*N*-甲基-*N*-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例28，10.0 mg，28.2 μmol)、甲亞磺酸鈉(28.8 mg，282 μmol)、碘

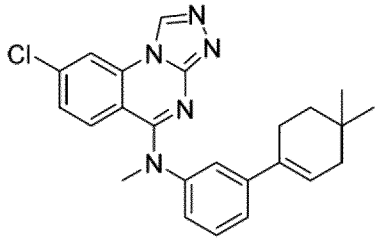
化銅(I)(53.8 mg，282 μmol)及1-甲基吡咯啶-2-酮(0.5 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至140℃。在60 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (s, 3H); LCMS(m/z) 354.3。

實例328. N-(3-溴苯基)-8-(4-(三級丁基)-1H-咪唑-1-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



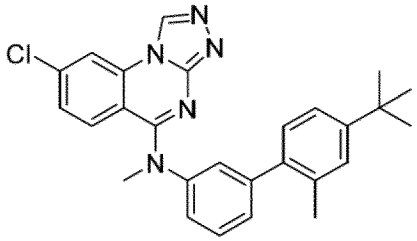
【1620】將實例308 (10.0 mg，25.7 μmol)、4-(三級丁基)-1*H*-咪唑(9.6 mg，77 μmol)、碘化銅(I) (2.5 mg，13 μmol)、碳酸鉀(17.9 mg，129 μmol)、L-脯胺酸(3.0 mg，26 μmol)及二甲亞碸(0.7 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至90℃。在30 min之後，將所得混合物加熱至120℃。在13.5 h之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); LCMS(m/z) 476.3。

實例329. 8-氯-N-(4',4'-二甲基-2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



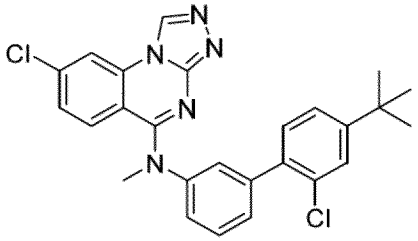
【1621】 以與實例312類似之方式合成實例329，不同之處在於使用(4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H); LCMS(m/z) 476.3。

實例330. N-(4'-(三級丁基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



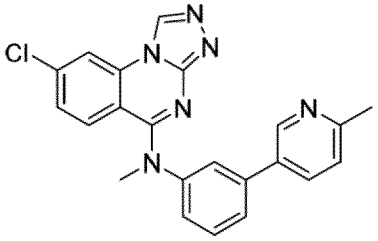
【1622】 以與實例337類似之方式合成實例330，不同之處在於使用三氟甲磺酸4-(三級丁基)-2-甲基苯酯代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 - 7.14 (m, 8H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS(m/z) 456.4。

實例331. N-(4'-(三級丁基)-2'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1623】 以與實例337類似之方式合成實例331，不同之處在於使用三氟甲磺酸4-(三級丁基)-2-氯苯酯代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 6H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); LCMS(m/z) 476.3。

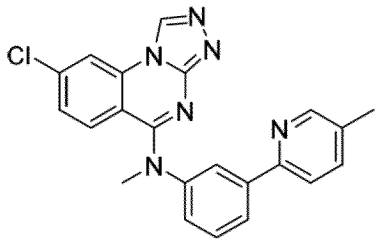
實例332. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1624】 以與實例337類似之方式合成實例332，不同之處在於使用5-溴-2-甲基吡啶代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.2。

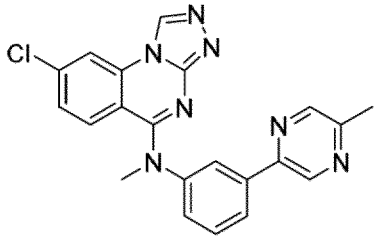
實例333. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

喹唑啉-5-胺



【1625】以與實例337類似之方式合成實例333，不同之處在於使用2-溴-5-甲基吡啶代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.2。

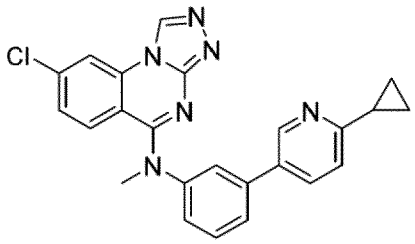
實例334. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-甲基吡啉-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1626】以與實例337類似之方式合成實例334，不同之處在於使用2-溴-5-甲基吡啉代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 2H), 7.70 - 7.41 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 (s, 3H);

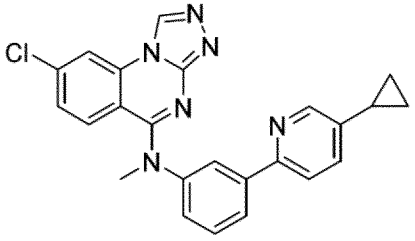
LCMS(m/z) 402.2。

實例335. 8-氯-N-(3-(6-環丙基吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1627】 以與實例312類似之方式合成實例335，不同之處在於使用2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 3.79 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 427.3.

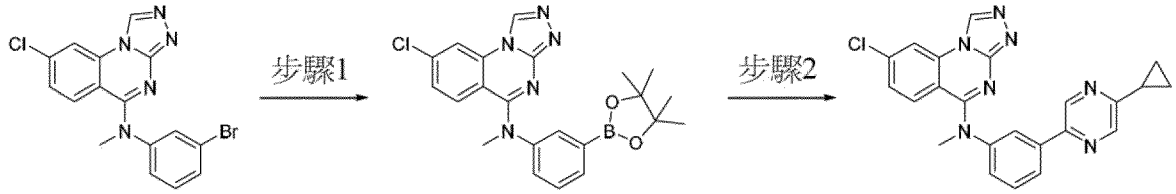
實例336. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1628】 以與實例337類似之方式合成實例336，不同之處在於使用2-溴-5-環丙基吡啶代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m,

2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.03 - 1.52 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.84 - 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 427.3。

實例337. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啉-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



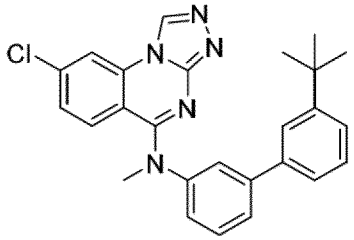
337-1

【1629】步驟1：將實例308 (300 mg，772 μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃) (216 mg，849 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (28.2 mg，38.6 μmol)、乙酸鉀(379 mg，3.86 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至110℃。在20 min之後，使所得混合物冷卻至室溫。依序添加矽膠(12 g)及乙酸乙酯(75 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到化合物337-1。

【1630】步驟2：將化合物313-1 (60.0 mg，138 μmol)、2-溴-5-環丙基吡啉(41.1 mg，207 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (10.1 mg，13.8 μmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M，689 μL，1.38 mmol)及1,4-二噁烷(0.5 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至120℃。在35 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.03

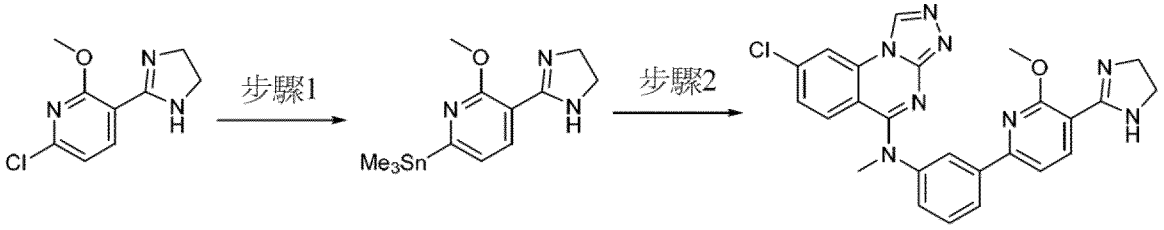
(m, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 4H); LCMS(m/z) 428.3。

實例338. N-(3'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1631】以與實例312類似之方式合成實例338，不同之處在於使用(3-三級丁基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 442.3。

實例339. 8-氯-N-(3-(5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



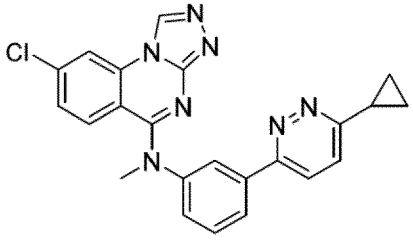
339-1

【1632】步驟1：將6-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶(500 mg，2.36 mmol)、六甲基二錫(967 mg，2.95 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (86.4 mg，118 μmol)及甲苯(10 mL)之經攪拌混合物加熱至115℃。在17 h之後，使所得混合物冷卻至室溫且經由矽膠

急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到化合物339-1。

【1633】步驟2：將實例308 (10.0 mg，25.7 μmol)、339-1 (13.1 mg，38.6 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (3.8 mg，5.2 μmol)、氟化銫(39.1 mg，257 μmol)及1,4-二噁烷(1.0 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至105℃。在7 min之後，將所得混合物加熱至120℃。在3 h之後，使所得混合物冷卻至80℃。在13 h之後，使所得混合物冷卻至室溫且經由Celite®過濾。用二氯甲烷萃取濾餅，且在減壓下濃縮合併濾液。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.27 (m, 1H), 7.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.11 (s, 4H), 3.88 (s, 3H); LCMS(m/z) 485.3。

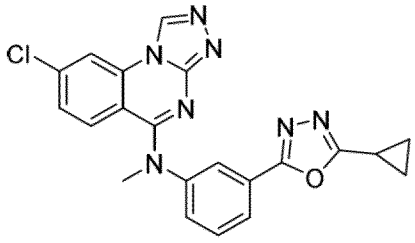
實例340. 8-氯-N-(3-(6-環丙基嗒吡-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1634】以與實例337類似之方式合成實例340，不同之處在於使用3-溴-6-環丙基嗒吡代替2-溴-5-環丙基吡啶且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.9

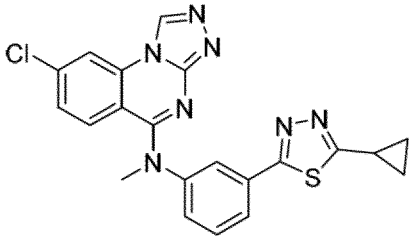
Hz, 1H), 7.88 - 6.99 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.33 - 0.94 (m, 4H); LCMS(m/z) 428.3。

實例341. 8-氯-N-(3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1635】以與實例337類似之方式合成實例341，不同之處在於使用2-溴-5-環丙基-1,3,4-噁二唑代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.50 - 2.19 (m, 1H), 1.41 - 0.79 (m, 4H); LCMS(m/z) 418.2。

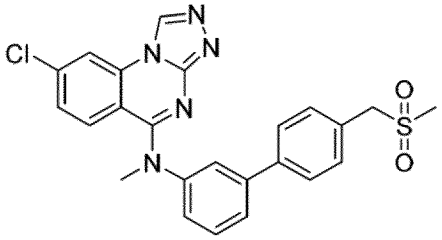
實例342. 8-氯-N-(3-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1636】以與實例337類似之方式合成實例342，不同之處在於使用2-溴-5-環丙基-1,3,4-噻二唑代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-

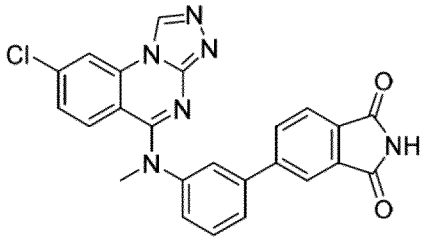
雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.54 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H); LCMS(m/z) 434.2。

實例343. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((甲基磺醯基)甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



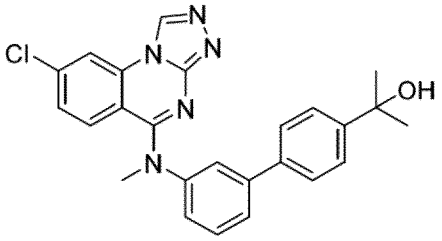
【1637】以與實例337類似之方式合成實例343，不同之處在於使用1-溴-4-((甲基磺醯基)甲基)苯代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.42 (m, 8H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.88 (s, 3H); LCMS(m/z) 478.2。

實例344. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮



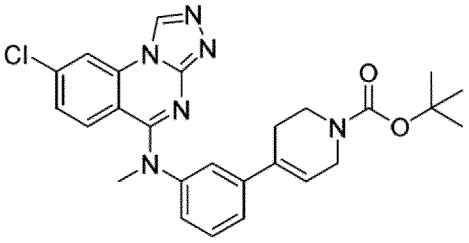
【1638】 以與實例312類似之方式合成實例344，不同之處在於使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.95 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 455.3。

實例345. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-醇



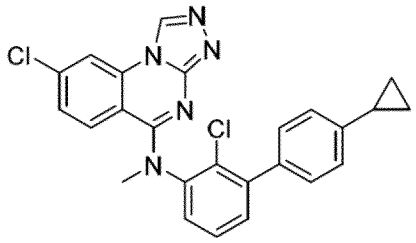
【1639】 以與實例312類似之方式合成實例345，不同之處在於使用(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.39 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.56 (s, 6H); LCMS(m/z) 444.3。

實例346. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯



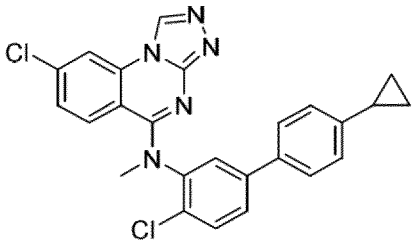
【1640】 以與實例312類似之方式合成實例346，不同之處在於使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 2H), 1.46 (d, J = 3.1 Hz, 9H); LCMS(m/z) 491.2。

實例347. 8-氯-N-(2-氯-4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1641】 以與實例312類似之方式合成實例347，不同之處在於使用化合物349-3代替實例308且使用(4-環丙基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.30 - 1.80 (m, 1H), 1.18 - 0.58 (m, 4H); LCMS(m/z) 460.3。

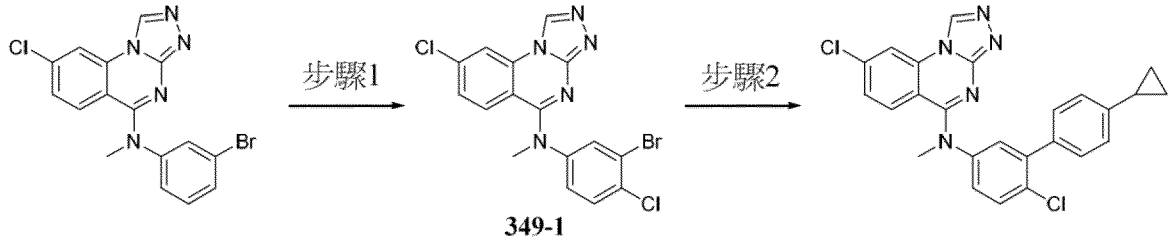
實例348. 8-氯-N-(4-氯-4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



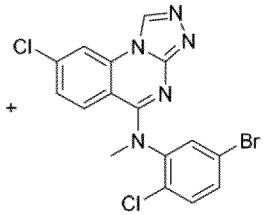
【1642】 以與實例312類似之方式合成實例348，不同之處在於使用

化合物349-2代替實例308且使用(4-環丙基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.28 - 1.79 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 2H), 0.80 - 0.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 460.3。

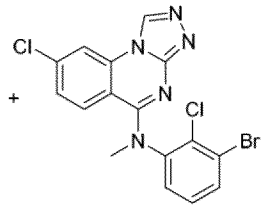
實例349. 8-氯-N-(6-氯-4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



349-1



349-2



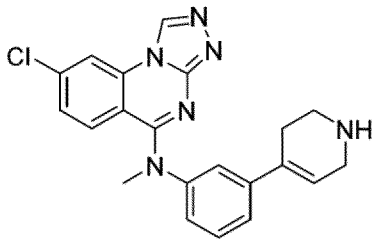
349-3

【1643】 步驟1：在0℃下將2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(10.8 mg，51.5 μmol)添加至實例308 (20.0 mg，51.5 μmol)於乙腈(0.8 mL)及氯仿(0.5 mL)中之經攪拌溶液中。在5 min之後，使所得混合物升溫至室溫。在25 min之後，經由注射器添加氯化氫溶液(4.0 M於1,4-二噁烷中，12.9 μL，52 μmol)。在95 min之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製

備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到化合物349-1、349-2及349-3。

【1644】步驟2：以與實例312類似之方式合成實例349，不同之處在於使用化合物349-1代替實例308且使用(4-環丙基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.76 - 0.60 (m, 2H); LCMS(m/z) 460.3。

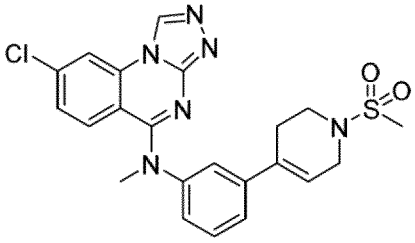
實例350. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1645】在室溫下將三氟乙酸(1.0 mL)經由注射器添加至實例346 (61.5 mg，125 μmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之經攪拌溶液中。在20 min之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.23 (dt, J = 3.9, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 391.2。

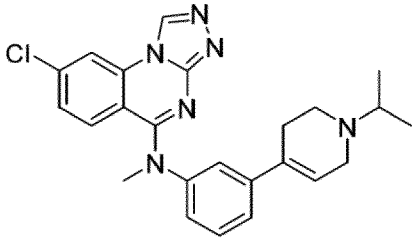
實例351. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-(甲基磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1646】在室溫下將甲磺醯氯(5.0 μL，64 μmol)經由注射器添加至實例350 (5.0 mg，13 μmol)及三乙胺(35.7 μL，256 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌混合物中。在20 min之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 3.91 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 2H); LCMS(m/z) 469.3。

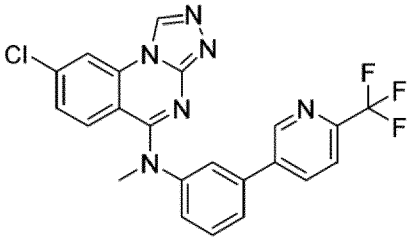
實例352. 8-氯-N-(3-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1647】在室溫下將三乙醯氧基硼氫化鈉(54.0 mg，256 μmol)添加至實例350 (5.0 mg，13 μmol)、丙酮(18.9 μL，256 μmol)、三乙胺(17.8 μL，128 μmol)及乙酸(7.3 μL，128 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌混合物中，且將所得混合物加熱至45℃。在150 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸

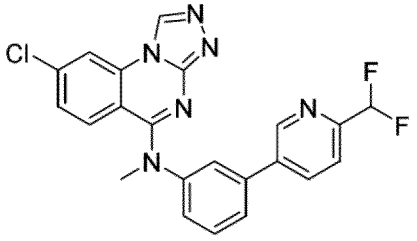
之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.28 - 6.20 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS(m/z) 433.2。

實例353. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



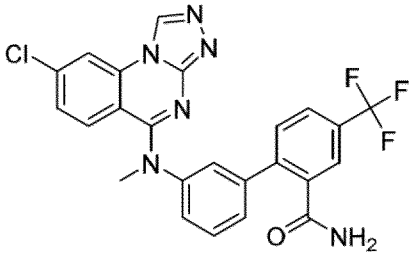
【1648】 以與實例312類似之方式合成實例353，不同之處在於使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 455.3。

實例354. 8-氯-N-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



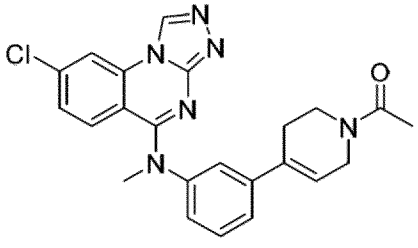
【1649】 以與實例312類似之方式合成實例354，不同之處在於使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2-(二氟甲基)吡啶代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); LCMS(m/z) 437.3。

實例355. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-甲醯胺



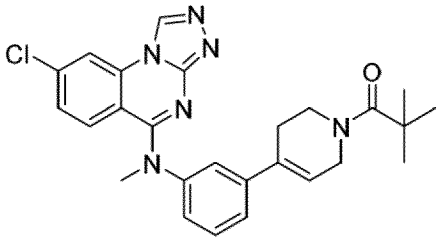
【1650】 以與實例312類似之方式合成實例355，不同之處在於使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲腈代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.41 (m, 4H), 7.43 - 7.18 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 497.3。

實例356. 1-(4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



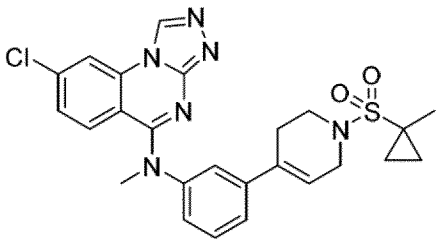
【1651】在室溫下將乙酸酐(9.6 μL，100 μmol)經由注射器添加至實例350 (4.0 mg，10 μmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(28.5 μL，164 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌混合物中。在10 min之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 6.28 - 6.14 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H); LCMS(m/z) 433.3。

實例357. 1-(4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮



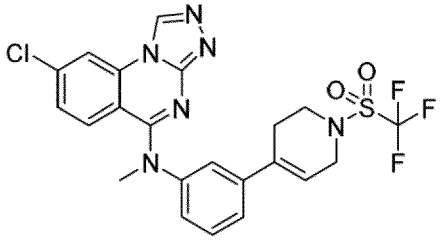
【1652】在室溫下將三甲基乙酸酐(12.6 μL，62.1 μmol)經由注射器添加至實例350 (4.0 mg，10 μmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(28.5 μL，164 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌混合物中。在20 min之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.25 (tt, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.54 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); LCMS(m/z) 475.3。

實例358. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-((1-甲基環丙基)磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1653】 在室溫下將1-甲基環丙烷-1-磺醯氯(16.0 mg，104 μmol)添加至實例350 (4.0 mg，10 μmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(28.5 μL，164 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌混合物中。在23 min之後，將所得混合物加熱至60℃。在30 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 6.28 - 6.16 (m, 1H), 4.04 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 0.91 - 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 509.3。

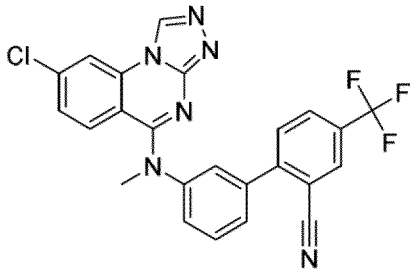
實例359. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-((三氟甲基)磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1654】 在-78℃下將三氟甲磺酸酐(2.6 μL，15 μmol)經由注射器添加至實例350 (4.0 mg，10 μmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(28.5 μL，164 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌混合物中。在10 min之後，添加水

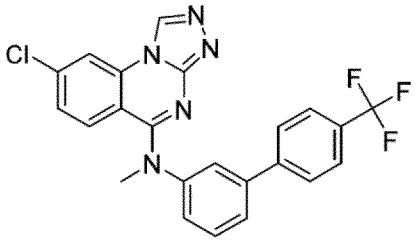
(0.1 mL)，且使所得混合物升溫至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.69 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 - 2.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 523.2。

實例360. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



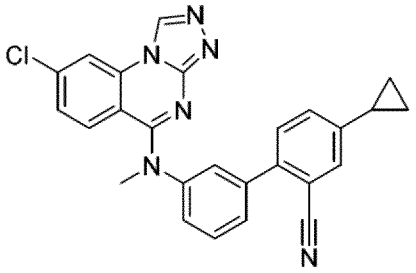
【1655】將實例308 (5.0 mg，13 μmol)、(2-氰基-4-(三氟甲基)苯基)⊕酸(4.2 mg，19 μmol)、氟化銫(19.5 mg，129 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (1.0 mg，1.4 μmol)及1,4-二噁烷之經劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在14 min之後，將所得混合物加熱至120℃。在50 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.36 - 8.17 (m, 2H), 8.17 - 7.99 (m, 1H), 7.84 - 7.60 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 479.3。

實例361. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



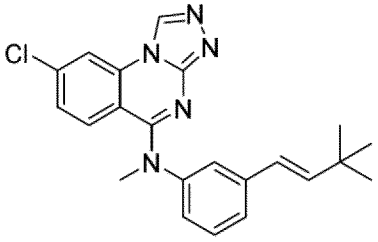
【1656】 以與實例312類似之方式合成實例361，不同之處在於使用[4-(三氟甲基)苯基]⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3。

實例362. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-4-環丙基-[1,1'-聯苯]-2-甲腈



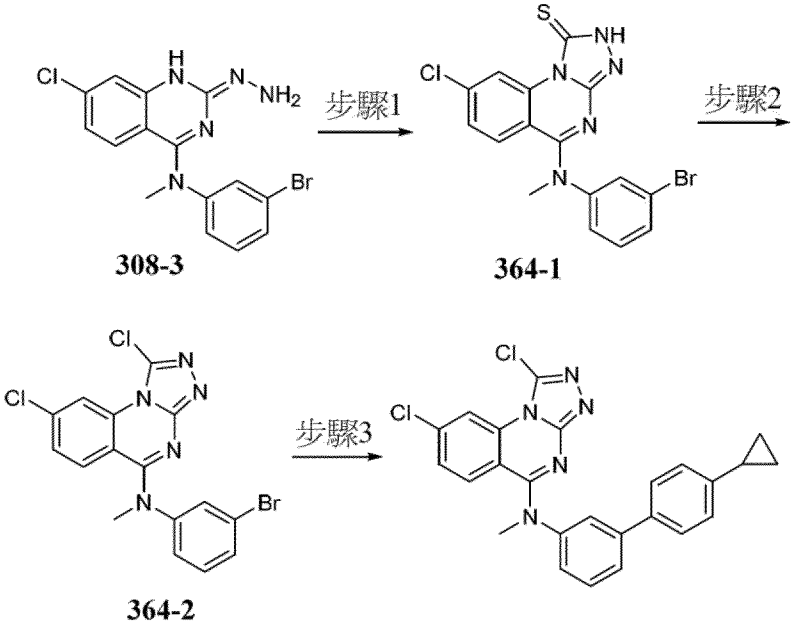
【1657】 以與實例312類似之方式合成實例362，不同之處在於使用5-環丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲腈代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.25 - 0.94 (m, 2H), 0.80 (dt, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 451.3。

實例363. (E)-8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-烯-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1658】 以與實例312類似之方式合成實例363，不同之處在於使用[(*E*)-3,3-二甲基丁-1-烯基]⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.10 (s, 9H); LCMS(m/z) 392.3。

實例364. 1,8-二氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



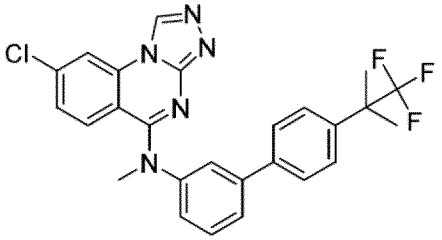
【1659】 步驟1：將化合物308-3 (1.00 g，2.64 mmol)、二硫化碳(1.36 mL，22.7 mmol)及吡啶(13.6 mL，169 mmol)之經劇烈攪拌混合物加熱至110℃。在17 h之後，將所得混合物傾倒入冰(75 g)、水(25 mL)及飽和氯化銨水溶液(40 mL)之混合物中，且使所得懸浮液旋流直至所有冰

融化為止。過濾所得懸浮液，且將濾餅依序用水(50 mL)及己烷(30 mL)洗滌且在減壓下乾燥，得到化合物364-1。

【1660】 步驟2：將化合物364-1 (98.0 mg，233 μmol)及磷醯三氯(2.3 mL)之經攪拌混合物加熱至110℃。在19 min之後，將所得混合物加熱至120℃。在17 h之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到化合物364-2。

【1661】 步驟3：將化合物364-2 (21.2 mg，50.1 μmol)、(4-環丙基苯基)⊕酸(16.2 mg，100 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (3.7 mg，5.0 μmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M，250 μL，500 μmol)及1,4-二噁烷(0.5 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至90℃。在25 min之後，使所得混合物冷卻至室溫。經由注射器添加乙酸(0.4 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 2H); LCMS(m/z) 460.3。

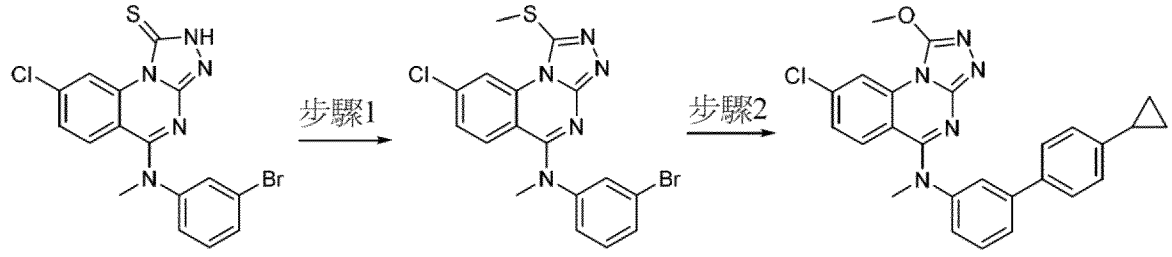
實例365. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1662】 以與實例312類似之方式合成實例365，不同之處在於使用4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-1,3,2-二氧硼烷代

替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 5H), 7.38 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.62 (s, 6H); LCMS(m/z) 496.3。

實例366. 8-氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1-甲氧基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



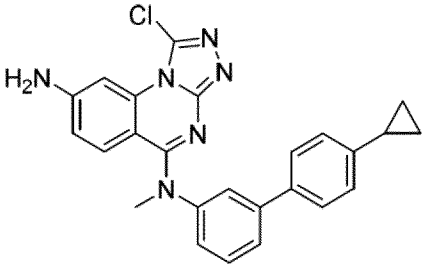
364-1 **366-1**

【1663】步驟1：在室溫下將氫氧化鈉水溶液(2.0 M，360 μL，720 μmol)經由注射器添加至化合物364-1 (316 mg，631 μmol)於乙醇(9.0 mL)及四氫呋喃(3.0 mL)中之經攪拌溶液中。在5 min之後，使所得混合物冷卻至0℃，且經由注射器添加碘甲烷(78.8 μL，1.26 mmol)。在90 min之後，依序添加檸檬酸(200 mg)、水(60 mL)、乙酸乙酯(120 mL)及鹽水(40 mL)。攪動所得雙相混合物，且分離各層。使有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物366-1。

【1664】步驟2：在室溫下將3-氯過氧苯甲酸(77% wt，6.0 mg，27 μmol)添加至化合物366-1 (5.0 mg，12 μmol)於甲醇(1.0 mL)中之經攪拌溶液中。在25 min之後，添加3-氯過氧苯甲酸(77% wt，8.0 mg，36 μmol)。在29 min之後，將所得混合物加熱至60℃。在30 min之後，將所得混合物加熱至70℃。在80 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且經由

注射器添加三乙胺(16.0 μL，115 μmol)。在2 min之後，經由注射器添加甲醇鈉溶液(25% wt於甲醇中，78.9 μL，350 μmol)。在35 min之後，依序添加飽和氯化銨水溶液(1.0 mL)及乙酸乙酯(50 mL)。將有機層依序用水(25 mL)及水與鹽水之混合物(1:1 v:v，25 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(0.5 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物。依序添加(4-環丙基苯基)⊕酸(2.8 mg，17 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (.8 mg，1 μmol)及碳酸鈉水溶液(2.0 M，58 μL，120 μmol)，且將所得混合物加熱至100℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫。經由注射器添加乙酸(0.1 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.42 (m, 6H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.07 - 0.89 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.3。

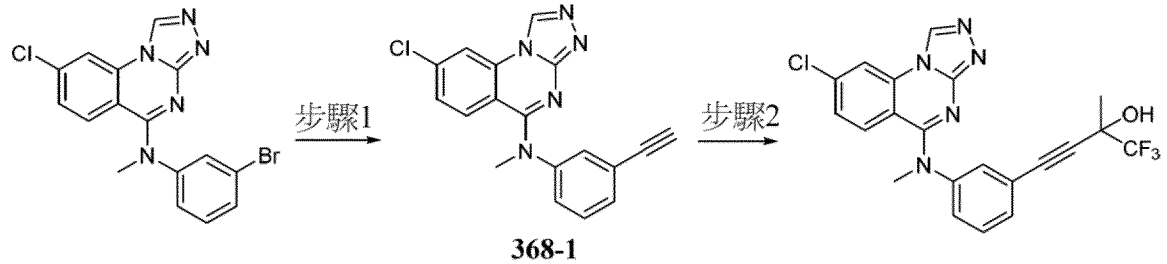
實例367. 1-氯-N5-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



【1665】將化合物364-2 (20.0 mg，47.3 μmol)、疊氮化鈉(38.3 mg，589 μmol)及二甲亞碸(0.7 mL)之經攪拌混合物加熱至80℃。在44 min之後，將所得混合物加熱至95℃。在30 min之後，使所得混合物冷卻

至室溫，且依序添加乙酸(33.8 μL，591 μmol)、三甲基膦溶液(1.0 M於四氫呋喃中，615 μL，620 μmol)及水(0.5 mL)。在75 min之後，依序添加乙酸乙酯(30 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)。將有機層依序用水(50 mL)及水與鹽水之混合物(6:1 v:v，50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(1.3 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物。依序添加(4-環丙基苯基)⊕酸(15.3 mg，94.5 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (2.1 mg，2.8 μmol)及碳酸鈉水溶液(2.0 M，180 μL，360 μmol)，且將所得混合物加熱至100 ℃。在35 min之後，使所得混合物冷卻至室溫。經由注射器添加乙酸(0.1 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 3H), 0.72 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 441.3。

實例368. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇



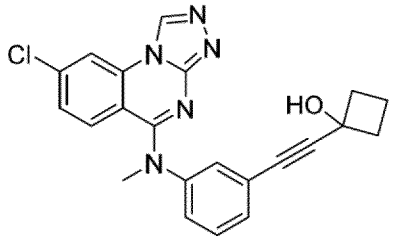
368-1

【1666】步驟1：將實例308 (38.6 mg，99.3 μmol)、三甲基((三丁基錫烷基)乙炔基)矽烷(55.5 μL，149 μmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (7.3 mg，9.9 μmol)於1-甲基吡咯啶-2-酮(2.0 mL)中之經攪

拌混合物加熱至110℃。在20 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且依序添加甲醇(2.0 mL)及碳酸鉀(207 mg，1.49 mmol)。在20 min之後，藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化所得混合物，得到化合物368-1。

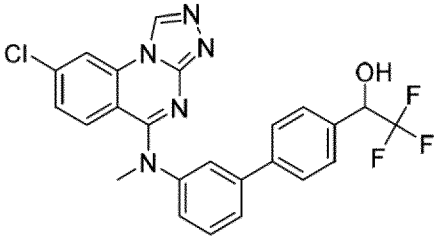
【1667】 步驟2：在-20℃下將雙(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.0 M於四氫呋喃中，150 μL，150 μmol)經由注射器添加至化合物368-1 (5.0 mg，15 μmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之經攪拌溶液中。在10 min之後，經由注射器添加1,1,1-三氟丙酮(26.8 μL，300 μmol)。在10 min之後，經由注射器添加三氟乙酸(0.1 mL)，且使所得混合物升溫至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (br-s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 446.3。

實例369. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)環丁-1-醇



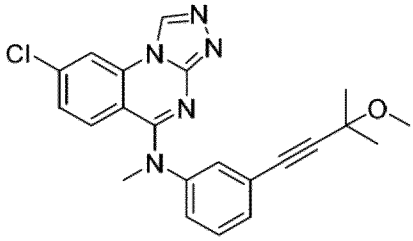
【1668】 以與實例368類似之方式合成實例369，不同之處在於使用環丁酮代替1,1,1-三氟丙酮。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.50 - 1.69 (m, 8H); LCMS(m/z) 446.3。

實例370. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇



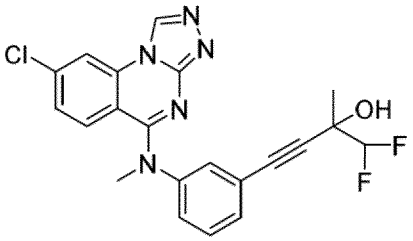
【1669】以與實例312類似之方式合成實例370，不同之處在於使用2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)乙-1-醇代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 6H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (br-s, 1H), 5.27 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 484.3。

實例371. 8-氯-N-(3-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



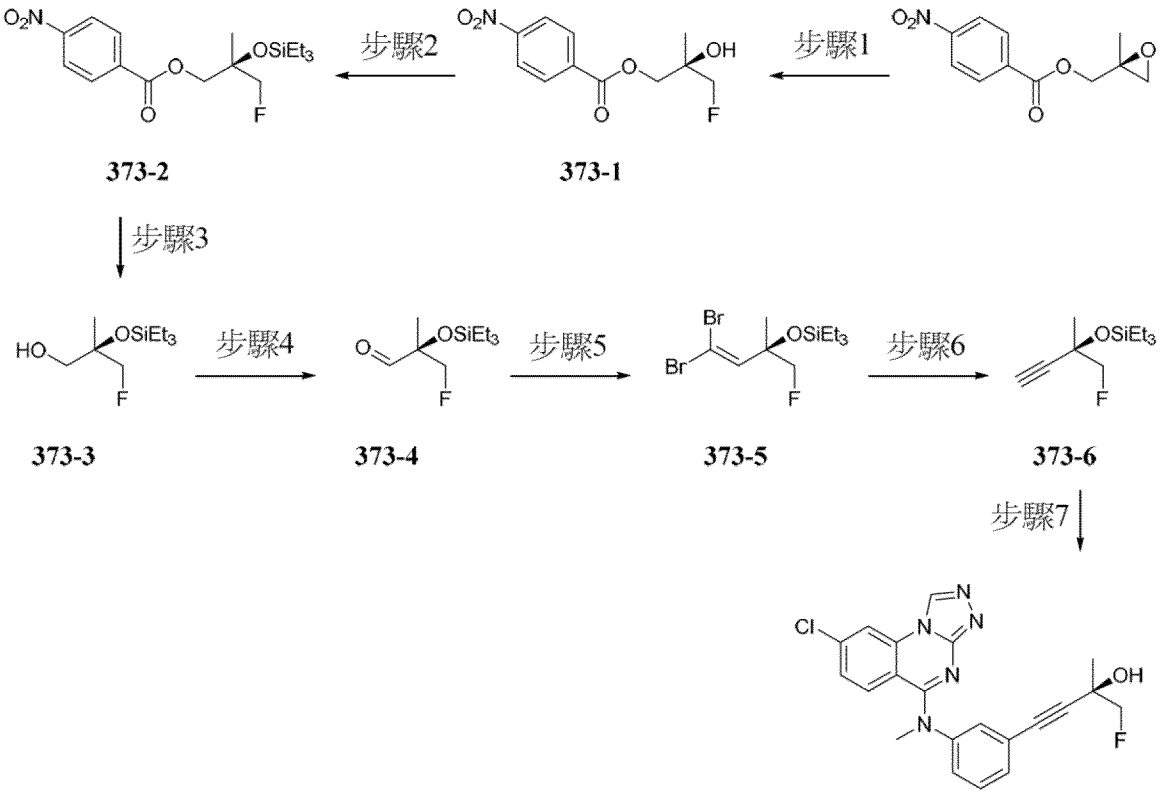
【1670】以與實例376類似之方式合成實例371，不同之處在於使用實例308代替化合物364-2且使用3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); LCMS(m/z) 406.2。

實例372. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-1,1-二氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1671】 以與實例376類似之方式合成實例372，不同之處在於使用實例308代替化合物364-2且使用1,1-二氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 5.84 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.54 (t, J = 1.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 428.3。

實例373. (R)-4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-1-氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1672】 步驟1：將4-硝基苯甲酸(*S*)-(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲酯(4.00 g，16.9 mmol)及三氫氟化三乙胺(6.87 mL，42.2 mmol)之經攪拌異質混合物加熱至80℃。在混合物變得均質之後，將混合物加熱至120℃。在90

min之後，使所得混合物冷卻至室溫且添加水。用乙酸乙酯萃取水層兩次。將碳酸氫鈉水溶液(1.0 M)添加至合併有機層中，且劇烈地攪拌所得混合物。在15分鐘之後，使所得混合物經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物373-1。

【1673】步驟2：在-78℃下將三氟甲磺酸三乙基矽酯(3.82 mL，16.9 mmol)經由注射器添加至化合物373-1 (2.90 g，11.3 mmol)及2,6-二甲基吡啶(3.94 mL，33.8 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之經攪拌混合物中，且使所得混合物升溫至0℃。在60 min之後，使所得混合物升溫至室溫，且用碳酸氫鈉水溶液(1.0 M，50 mL)洗滌有機層。用二氯甲烷(20 mL)萃取水層，且用乙酸水溶液(20% v，50 mL)洗滌合併有機層，且用二氯甲烷(10 mL)萃取水層。將合併有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(10%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物373-2。

【1674】步驟3：在-78℃下將氫化二異丁基鋁溶液(1.0 M於己烷中，23.6 mL，24 mmol)經由注射器逐滴添加至化合物373-2 (3.48 g，9.37 mmol)於二氯甲烷(30 mL)及己烷(10 mL)中之經攪拌溶液中。在60 min之後，慢慢地添加飽和酒石酸鉀鈉水溶液(50 mL)，且使所得混合物升溫至0℃。在45 min之後，添加Celite®，且過濾所得懸浮液。用二氯甲烷萃取濾餅，且用二氯甲烷萃取合併濾液水層。使合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至10%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物373-3。

【1675】步驟4：在室溫下將1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并

碘氧雜環戊-3-(1*H*)-酮(1.76 g，4.16 mmol)添加至化合物373-3 (840 mg，3.78 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之經攪拌溶液中。在90 min之後，在減壓下濃縮所得混合物，且用己烷(10 mL)濕磨殘餘物。過濾所得懸浮液，且用己烷萃取濾餅。依序用水(10 mL)及碳酸氫鈉水溶液(1.0 M)洗滌合併濾液。使有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到化合物373-4。

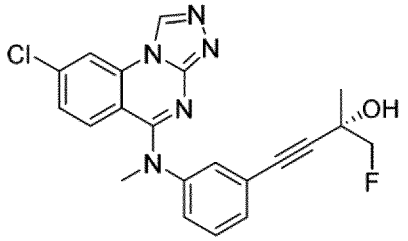
【1676】 步驟5：在室溫下將四溴化碳(3.76 g，11.3 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液添加至化合物373-4 (832 mg，3.78 mmol)及三苯膦(5.94 g，22.7 mmol)於甲苯(30 mL)中之經攪拌混合物中。在90 min之後，過濾所得非均質混合物，且用己烷萃取濾餅。在減壓下濃縮合併濾液。將殘餘物溶解於己烷中，且經由二氧化矽塞過濾所得混合物。用己烷(100 mL)萃取濾餅，且在減壓下濃縮合併濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(己烷)純化殘餘物，得到化合物373-5。

【1677】 步驟6：在0℃下將溴化乙基鎂溶液(3.0 M於二乙醚中，3.80 mL，11 mmol)經由注射器逐滴添加至化合物373-5 (1.10 g，2.92 mmol)於2-甲基四氫呋喃(12 mL)中之經攪拌溶液中。在2 h之後，依序添加氯化銨水溶液(4.0 M，20 mL)及2-甲基四氫呋喃(10 mL)。攪動所得雙相混合物，且分離各層。用2-甲基四氫呋喃萃取水層，且使合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(戊烷)純化殘餘物，得到化合物373-6。

【1678】 步驟7：將實例308 (5.0 mg，13 μmol)、化合物373-6 (8.4 mg，39 μmol)、溴化鋅(II) (14.5 mg，64.3 μmol)、三乙胺(35.9 μL，257 μmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (2.8 mg，3.9 μmol)於1-甲

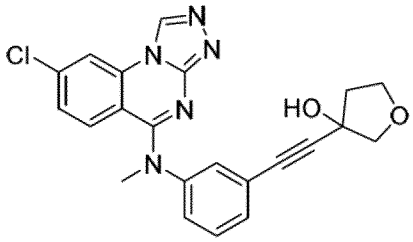
基吡咯啶-2-酮(0.9 mL)中之經劇烈攪拌混合物加熱至110℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且經由注射器添加三氫氟化三乙胺(69.2 μL，425 μmol)。在20 min之後，添加硼酸(40.0 mg，647 μmol)。在5 min之後，藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化所得混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (tdd, J = 8.9, 4.3, 1.8 Hz, 3H), 4.36 (d, J = 47.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.52 (d, J = 2.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 410.3。

實例374. (S)-4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-1-氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇



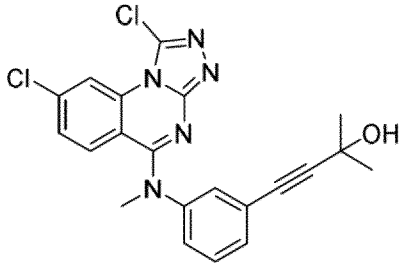
【1679】以與實例373類似之方式合成實例374，不同之處在於使用4-硝基苯甲酸(*R*)-(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲酯代替4-硝基苯甲酸(*S*)-(2-甲基環氧乙烷-2-基)甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 4.36 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.52 (d, J = 2.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 410.3。

實例375. 3-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇



【1680】將實例308 (5.0 mg，13 μmol)、3-((三甲基矽基)乙炔基)四氫呋喃-3-醇(10 mg，54.3 μmol)、溴化鋅(II) (14.5 mg，64.3 μmol)、三乙胺(35.9 μL，257 μmol)、氟化銫(19.7 mg，130 μmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (2.8 mg，3.9 μmol)於1-甲基吡咯啶-2-酮(0.9 mL)中之經劇烈攪拌混合物加熱至110℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化所得混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 4.10 - 3.64 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 2H); LCMS(m/z) 420.3。

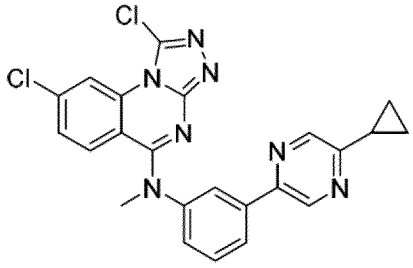
實例376. 4-(3-((1,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1681】將化合物364-2 (10.0 mg，23.6 μmol)、2-甲基丁-3-炔-2-醇(6.9 μL，71 μmol)、溴化鋅(II) (26.6 mg，118 μmol)、三乙胺(65.9 μL，473 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (5.2 mg，7.1 μmol)及1-甲基吡咯啶-2-酮(0.9 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至110℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-

d_6) δ 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 426.2。

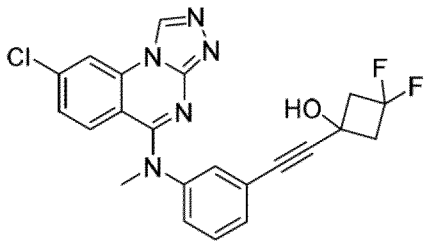
實例377. 1,8-二氯-N-(3-(5-環丙基吡啡-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1682】將化合物364-2 (14.0 mg，33.1 μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (10.1 mg，39.7 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (3.6 mg，5.0 μmol)、乙酸鉀(32.5 mg，331 mmol)及1,4-二噁烷(1.0 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至115℃。在10 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且依序添加,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (4.2 mg，17 μmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (1.8 mg，2.5 μmol)。將所得混合物加熱至125℃。在47 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且依序添加2-溴-5-環丙基吡啡(32.9 mg，165 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (2.4 mg，3.3 μmol)及碳酸鈉水溶液(2.0 M，165 μL，330 μmol)。將所得混合物加熱至110℃。在40 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s,

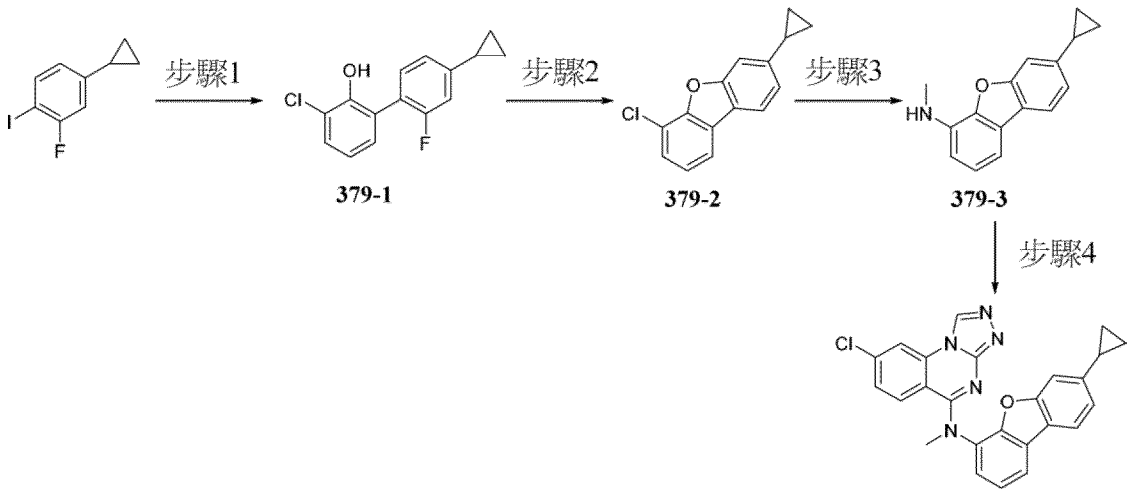
3H), 2.35 - 1.88 (m, 1H), 1.18 - 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 462.3。

實例378. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)-3,3-二氟環丁-1-醇



【1683】 在0℃下將雙(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.0 M於四氫呋喃中，193 μL，190 μmol)經由注射器添加至1-乙炔基-3,3-二氟環丁-1-醇(8.5 mg，64 μmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之經攪拌溶液中。在10 min之後，經由注射器添加氯化三丁基錫(41.9 μL，154 μmol)。在1 min之後，使所得混合物升溫至室溫。在25 min之後，依序添加二乙醚(30 mL)及飽和氯化銨水溶液(5 mL)，且將有機層用水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於1-甲基吡咯啶-2-酮(0.9 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物。依序添加實例308 (5.0 mg，13 μmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (2.8 mg，3.9 μmol)，且將所得混合物加熱至120℃。在25 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.69 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.1。

實例379. 8-氯-N-(7-環丙基二苯并[b,d]呋喃-4-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1684】 步驟1：將4-環丙基-2-氟-1-碘基苯(250 mg，954 μmol)、(3-氯-2-羥苯基)硼酸(164 mg，954 μmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (33.1 mg，28.6 μmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M，1.43 mL，2.9 mmol)及四氫呋喃(2.4 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至75℃。在16 h之後，使所得混合物冷卻至室溫，且依序添加乙酸乙酯(60 mL)及檸檬酸水溶液(10% wt，5 mL)。將有機層用水及鹽水之混合物(2:1 v:v，50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物379-1。

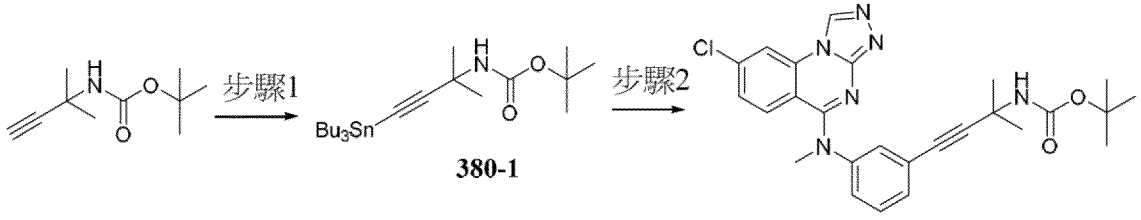
【1685】 步驟2：將化合物379-1 (240 mg，914 μml)及碳酸鉀(158 mg，1.13 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在69 min之後，將所得混合物加熱至140℃。在125 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且依序添加乙酸乙酯(20 mL)、二乙醚(100 mL)及飽和氯化銨水溶液(5 mL)。將有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至5%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物379-2。

【1686】 步驟3：將化合物379-2 (100 mg，412 μmol)、甲胺溶液(2.0 M於四氫呋喃中，412 μL，820 μmol)、三級丁醇鈉溶液(2.0 M於四

氫呋喃中，278 μL，560 μmol)及甲磺酸[(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'- 三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-(甲胺基)-1,1' -聯苯)]鈀(II) (19.0 mg，20.6 μmol)於三級丁醇(1.0 mL)中之經劇烈攪拌混合物加熱至65℃。在15 min之後，使所得混合物冷卻至室溫，且依序添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)及乙酸乙酯(60 mL)。將有機層用水及鹽水之混合物(1:1 v:v，50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物379-3。

【1687】 步驟4：在0℃下將雙(三甲基矽基)胺基鈉溶液(1.0 M於四氫呋喃中，62.1 μL，120 μmol)經由注射器添加至化合物379-3 (27.0 mg，113 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之經攪拌溶液中。在5秒之後，經由注射器添加中間物5 (13.4 mg，56.5 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)及四氫呋喃(0.3 mL)中之溶液。在1 min之後，使所得混合物升溫至室溫。在15 min之後，添加乙酸(0.1 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.18 - 1.95 (m, 1H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.89 - 0.76 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.2。

實例380. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

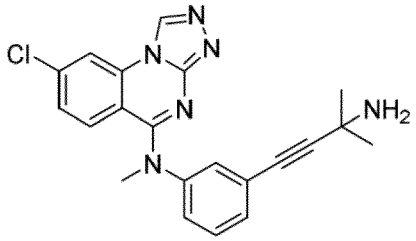


380-1

【1688】步驟1：在-78℃下經1 min將正丁基鋰溶液(2.2 M於庚烷中，1.27 mL，2.8 mmol)經由注射器添加至(2-甲基丁-3-炔-2-基)胺基甲酸三級丁酯(252 mg，1.38 mmol)於四氫呋喃(6.0 mL)中之經攪拌溶液中，且使所得混合物升溫至0℃。在15 min之後，經由注射器添加氯化三丁基錫(747 μL，2.75 μmol)。在20 min之後，使所得混合物升溫至室溫。在90 min之後，依序添加二乙醚(50 mL)及飽和氯化銨水溶液(10 mL)。將有機層依序用水(30 mL)及水與鹽水之混合物(1:1 v:v，30 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮，得到化合物380-1。

【1689】步驟2：以與實例385類似之方式合成實例380，不同之處在於使用化合物380-1代替化合物385-3。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); LCMS(m/z) 491.3。

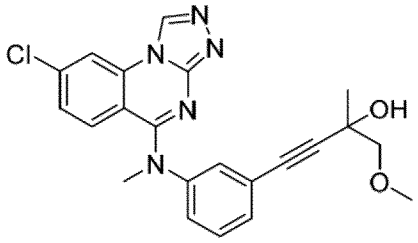
實例381. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1690】以與實例350類似之方式合成實例381，不同之處在於以實例380為起始物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.71 (s, 6H); LCMS(m/z) 391.2。

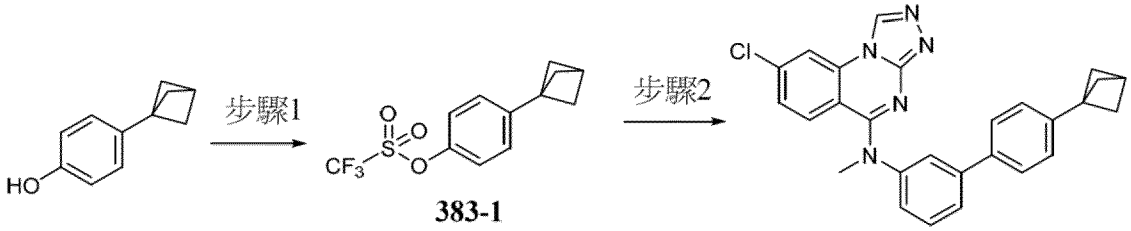
實例382. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-

胺



【1691】以與實例376類似之方式合成實例382，不同之處在於使用實例308代替化合物364-2且使用1-甲氧基-2-甲基丁-3-炔-2-醇代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); LCMS(m/z) 422.2。

實例383. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

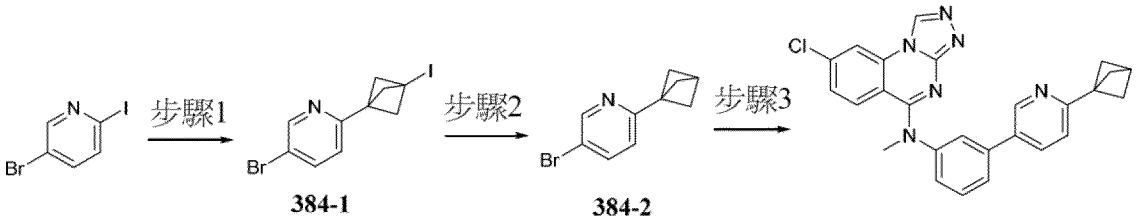


【1692】步驟1：在0℃下經3 min將三氟甲磺酸酐(257 μL，1.53 mmol)經由注射器添加至4-(雙環[1.1.1]戊-1-基)酚(122 mg，763 μmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(532 μL，3.05 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之經攪拌混合物中。在20 min之後，藉由矽膠急驟管柱層析(己烷)純化所得混合物，得到化合物383-1。

【1693】步驟2：以與實例337類似之方式使用化合物383-1代替2-溴-5-環丙基吡啉合成實例383。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m,

5H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.10 (s, 6H); LCMS(m/z) 452.3。

實例384. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



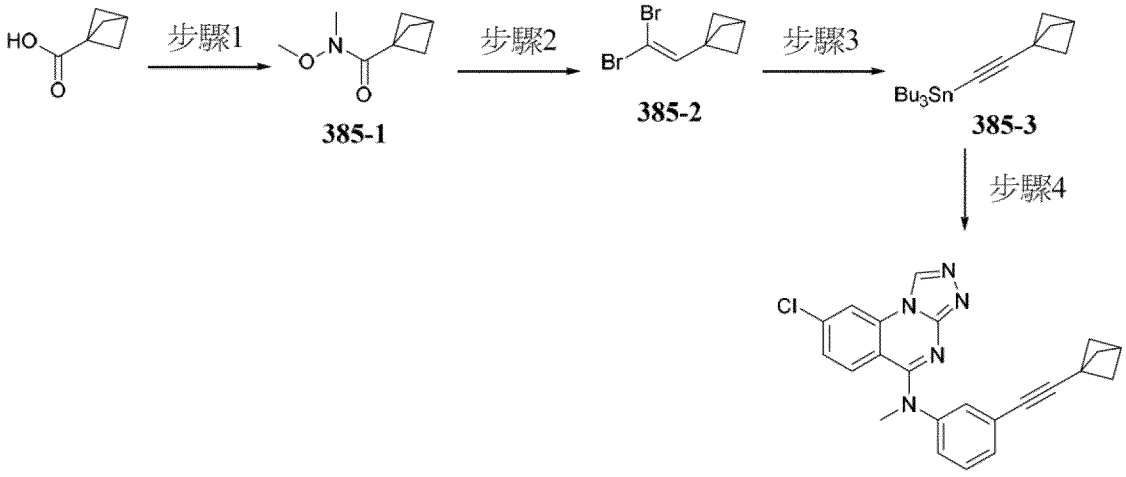
【1694】步驟1：使5-溴-2-碘基吡啶(500 mg，1.76 mmol)、三環[1.1.1.0^{1,3}]戊烷溶液(0.77 M於二乙醚中，4.55 mL，3.5 mmol)、六氟磷酸[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-*N*1,*N*1']雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-*N*]苯基-C]銥(III) (49.4 mg，44.0 μmol)及三甲基乙腈(11.7 mL)之混合物經由三次凍融泵循環(其中僅在-78℃下施加減壓)脫氣，置於氬氣氛圍下，且在室溫下攪拌。將所得混合物用藍光照射16 h且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(二氯甲烷)純化殘餘物，得到化合物384-1。

【1695】步驟2：在-78℃下將三乙基硼烷溶液(1.0 M於己烷中，80.4 μL，80 μmol)經由注射器添加至化合物384-1 (281 mg，804 μmol)及三丁基錫烷(237 μL，884 μmol)於四氫呋喃中之經攪拌混合物中。在15 min之後，使所得混合物升溫至室溫，劇烈地攪拌，且敞開在空氣中。在120 min之後，依序添加硫代硫酸鈉水溶液(1.0 M，5 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及水(30 mL)。用二乙醚(60 mL)萃取水層，且使有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且藉由矽膠急驟管柱層析(0至90%二氯甲烷/己烷)純化，得到化合物384-2。

【1696】步驟3：以與實例337類似之方式使用化合物384-2代替2-

溴-5-環丙基吡咔合成實例384。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.16 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.3。

實例385. N-甲基-8-(甲基磺醯基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1697】 步驟1：在室溫下將3-(((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽(573 mg，2.99 mmol)添加至雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(223 mg，1.99 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之經攪拌溶液中。在5 min之後，依序添加1-羥基苯并三唑(53.8 mg，398 μmol)、*N*,*O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(389 mg，3.98 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.21 mL，6.97 mmol)。在63 h之後，藉由矽膠急驟管柱層析(0至65%二乙醚/己烷)純化所得混合物，得到化合物385-1。

【1698】 步驟2：在-78℃下經2 min將氫化二異丁基鋁溶液(1.0 M於

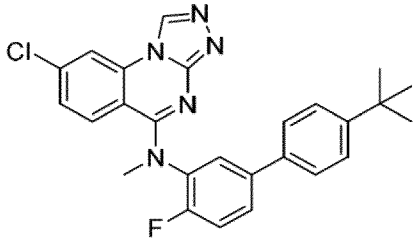
二氯甲烷中，2.32 mL，2.3 mmol)經由注射器添加至化合物385-1 (266 mg，1.72 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之經攪拌溶液中。在85 min之後，使所得混合物升溫至0℃。在17 min之後，使所得混合物升溫至室溫，且經由注射器添加氫化二異丁基鋁溶液(1.0 M於二氯甲烷中，1.80 mL，1.8 mmol)。在273 min之後，使所得混合物冷卻至0℃，且依序添加水(2.0 mL)及氯化氫水溶液(2.0 M，3.0 mL)。使所得混合物升溫至室溫，且添加水(15 mL)。經由Celite®過濾所得混合物，且用二氯甲烷(25 mL)萃取濾餅。攪動合併濾液，且分離各層。用二氯甲烷(25 mL)萃取水層，且使合併有機層經無水硫酸鎂乾燥且經由Celite®過濾。將三苯膦(3.69 g，14.1 mmol)添加至濾液中，且攪拌所得混合物且冷卻至0℃。添加四溴化碳(2.28 g，6.87 mmol)，且使所得混合物升溫至室溫。在12 h之後，在減壓下濃縮所得混合物至約60 mL體積。將混合物用己烷及二乙醚之混合物(10:1 v:v，60 mL)徹底濕磨，且過濾。用己烷(60 mL)萃取濾餅，且在減壓下濃縮合併濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(己烷)純化殘餘物，得到化合物385-2。

【1699】步驟3：在-78℃下經1 min將正丁基鋰溶液(2.7 M於庚烷中，83.5 μL，230 μmol)經由注射器添加至化合物385-2 (7.1 mg，28.2 μmol)於四氫呋喃(3.0 mL)中之經攪拌溶液中。在60 min之後，使所得混合物升溫至0℃。在45 min之後，經由注射器添加氯化三丁基錫(61.2 μL，225 μmol)，且使所得混合物升溫至室溫。在45 min之後，依序添加二乙醚(40 mL)、己烷(20 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)。將有機層用無水硫酸鎂洗滌，過濾，且在減壓下濃縮，得到化合物385-3。

【1700】步驟4：將實例308 (5.0 mg，13 μmol)、化合物385-3

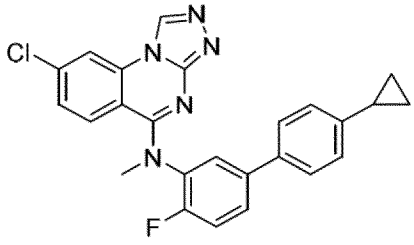
(16.0 mg，41.9 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (2.8 mg，3.9 μmol)及1-甲基吡咯啶-2-酮(0.9 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至110℃。在12 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到經部分純化產物，藉由矽膠急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷至0至10%甲醇/二氯甲烷)將其進一步純化，且另外藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.13 (s, 6H); LCMS(m/z) 400.2。

實例386. N-(4'-(三級丁基)-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



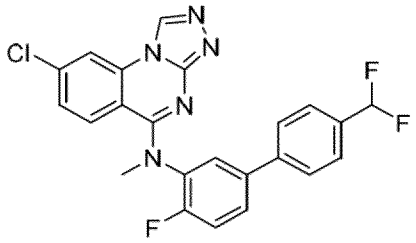
【1701】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 6.9, 3.3, 1.2 Hz, 2H), 7.68 - 7.28 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4。

實例387. 8-氯-N-(4'-環丙基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



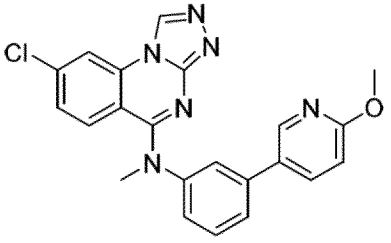
【1702】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.34 (m, 7H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.94 (tt, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.06 - 0.91 (m, 2H), 0.72 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.4。

實例388. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1703】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 1H), 7.88 (ddd, J = 10.5, 7.3, 3.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 - 7.38 (m, 3H), 6.82 (t, J = 56.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3。

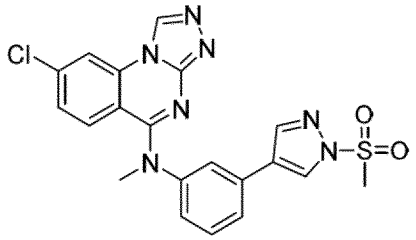
實例389. 8-氯-N-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1704】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.59 (m, 3H), 7.54 - 7.23

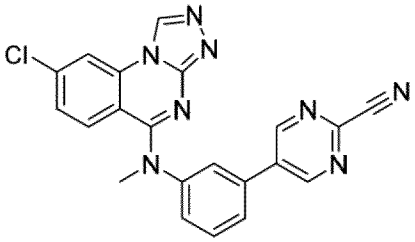
(m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 417.3。

實例390. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



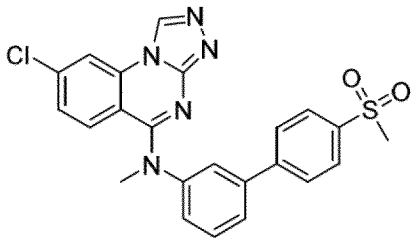
【1705】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.25 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.1。

實例391. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)嘧啶-2-甲腈



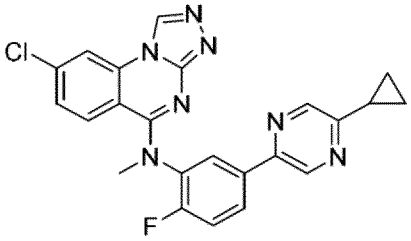
【1706】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); LCMS(m/z) 413.3。

實例392. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(甲基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



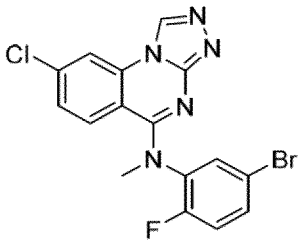
【1707】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.85 - 7.60 (m, 3H), 7.55 - 7.20 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 464.3。

實例393. 8-氯-N-(5-(5-環丙基吡啉-2-基)-2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



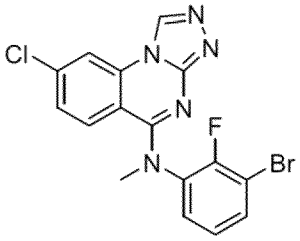
【1708】根據針對實例413所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.43 - 8.18 (m, 2H), 7.70 - 7.31 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (ddd, J = 8.0, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 1.23 - 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 446.3。

實例394. N-(5-溴-2-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



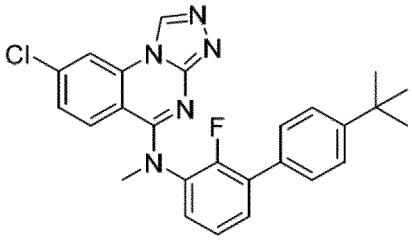
【1709】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.8, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 3H), 3.33 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.3。

實例395. N-(3-溴-2-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1710】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.2。

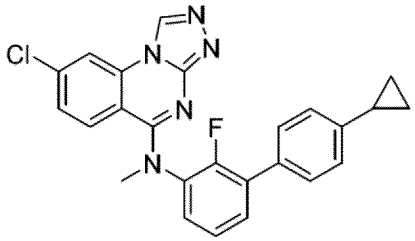
實例396. N-(4'-(三級丁基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1711】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 - 7.37 (m, 9H), 3.77 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4。

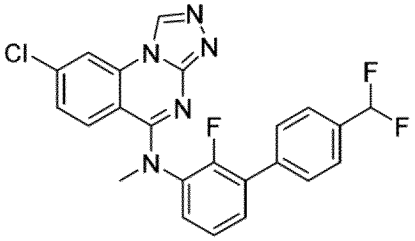
實例397. 8-氯-N-(4'-環丙基-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



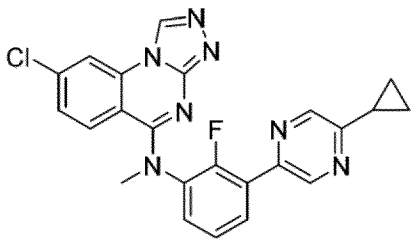
【1712】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.34 (m, 7H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.94 (tt, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.06 - 0.91 (m, 2H), 0.72 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.4。

實例398. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



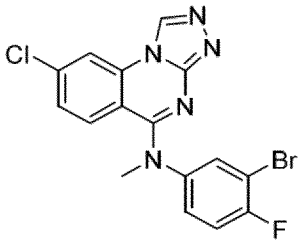
【1713】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.38 (m, 9H), 6.84 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3。

實例399. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啉-2-基)-2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



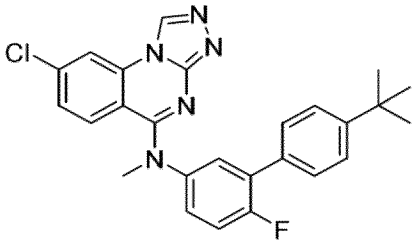
【1714】根據針對實例413所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 1H), 7.64 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.14 (ddt, J = 15.1, 5.0, 2.7 Hz, 4H); LCMS(m/z) 446.3。

實例400. N-(3-溴-4-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



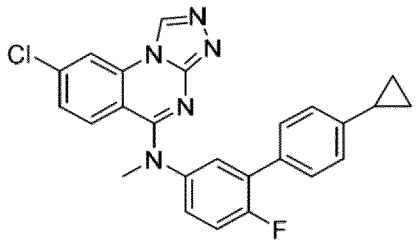
【1715】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.37 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.2。

實例401. N-(4'-(三級丁基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



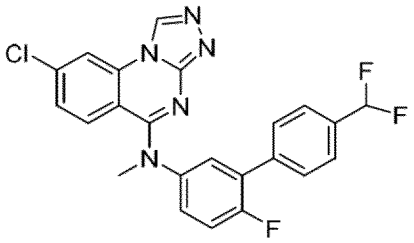
【1716】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.08 (m, 9H), 3.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4。

實例402. 8-氯-N-(4'-環丙基-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



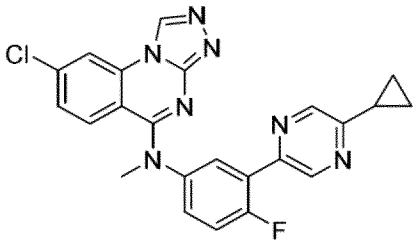
【1717】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.05 (m, 9H), 3.70 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.10 - 0.66 (m, 4H); LCMS(m/z) 444.4。

實例403. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



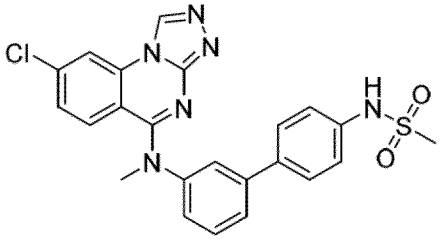
【1718】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.30 (m, 9H), 6.83 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3。

實例404. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啉-2-基)-4-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



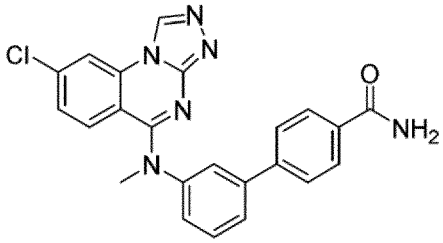
【1719】根據針對實例413所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 1H), 7.61 - 7.26 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (tt, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 1.14 (tt, J = 7.8, 2.8 Hz, 4H); LCMS(m/z) 446.3。

實例405. N-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)甲磺醯胺



【1720】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.23 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); LCMS(m/z) 479.3。

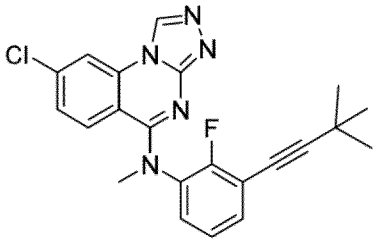
實例406. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醯胺



【1721】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz,

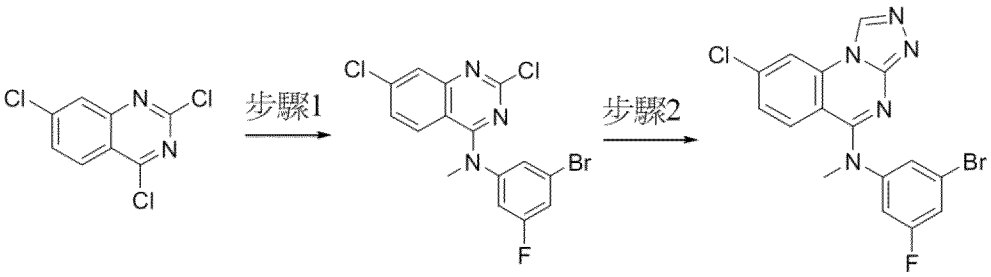
1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); LCMS(m/z) 429.3。

實例407. 8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1722】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 408.3。

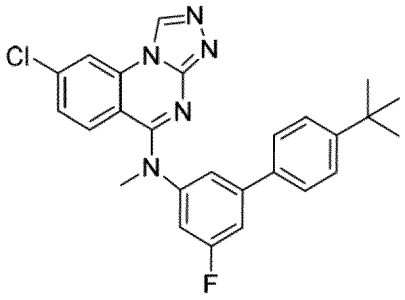
實例408. N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺



【1723】步驟1：在0℃下向2,4,7-三氯喹唑啉(400 mg，1.71 mmol)及3-溴-5-氟-N-甲基苯胺(447 mg，2.19 mmol，1.28當量)於DMF (5 mL)中之溶液中一次性添加氫化鈉(60%分散液於礦物油中，51 mg，2.19 mmol，1.28當量)。移除冰浴，且將混合物在室溫下攪拌2 h。完成後，使反應混合物冷卻至0℃且藉由慢慢地添加飽和氯化銨水溶液來淬滅。藉由過濾收集材料，用水、己烷及己烷/醚(2:1)洗滌以移除所有雜質。隨後，在高真空下進一步乾燥殘餘物，獲得N-(3-溴-5-氟苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺。

【1724】 步驟2：向N-(3-溴-5-氟苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(1.71 mmol)於THF (15 mL)/乙醇(10 mL)中之溶液中添加單水合肼(1.7 ml，34.3 mmol，20當量)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，將乙酸乙酯及水添加至混合物中。用乙酸乙酯(×2)萃取水層。將合併有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。向粗物質(1.71 mmol)中添加原甲酸三乙酯(12 ml，74.3 mmol，43.4當量)且將混合物加熱至100℃且攪拌30 min。完成後，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至最小體積(<1 ml)。將殘餘物用己烷濕磨且音波處理幾分鐘。藉由過濾收集殘餘物，用己烷: 醚(5:1)洗滌且在高真空下乾燥，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.2。

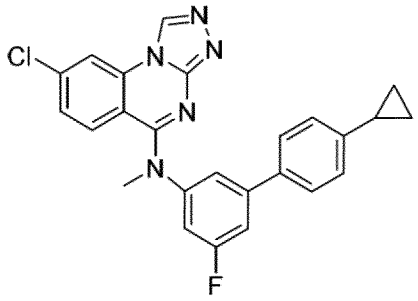
實例409. N-(4'-(三級丁基)-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1725】 將N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例408，25 mg，61.5 μmol)、(4-三級丁基苯基)⊕酸(11 mg，61.5 μmol，1.0當量)溶解於二甲基甲醯胺(1 ml)及水(0.1 ml)中。添加碳酸鉀(21 mg，154 μmol，2.5當量)及肆(三苯膦)鈀(0) (14 mg，12.3 μmol，20 mol%)。將混合物用氬氣沖洗且隨後加熱至84℃。完成時，將乙酸乙酯及水添加至混合物中。在真空中濃縮有機層。藉由逆相HPLC(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化

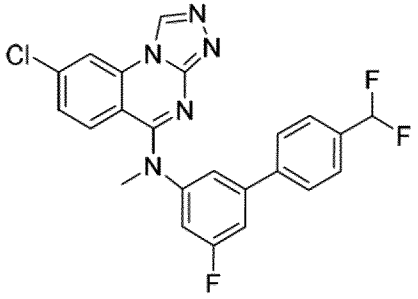
合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 5H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 7.13 (dt, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4。

實例410. 8-氯-N-(4'-環丙基-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1726】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 14.6, 8.7 Hz, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 0.78 - 0.62 (m, 2H); LCMS(m/z) 444.4。

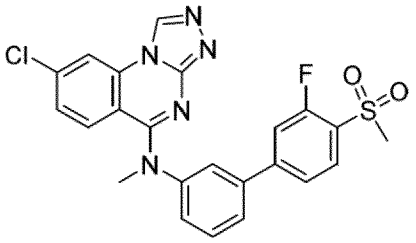
實例411. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1727】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LCMS(m/z)

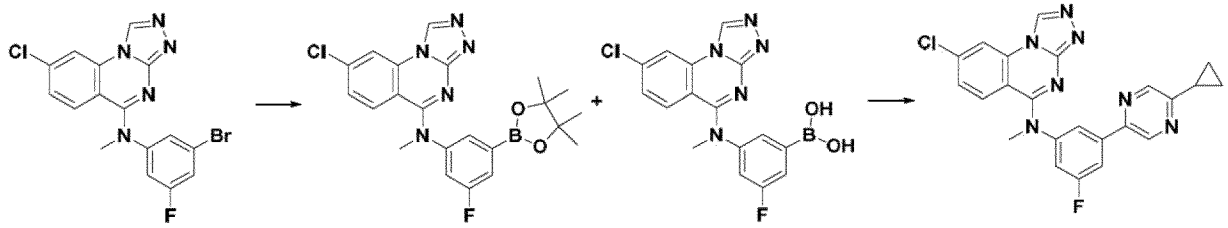
454.3。

實例412. 8-氯-N-(3'-氟-4'-(甲基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1728】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); LCMS(m/z) 482.2。

實例413. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啉-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

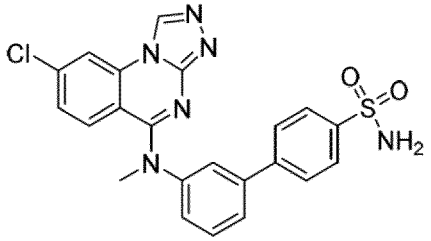


【1729】向N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例408，60 mg，148 μmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(41 mg，162 μmol，1.1當量)於1,4-二噁烷(2 ml)中之混合物中添加乙酸鉀(72 mg，738 μmol，5.0當量)、二氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (5.4 mg，7.38 μmol，5 mol%)。將混合物用氬氣沖洗且隨後加熱至110℃。完成後，使混合物冷卻至室溫，添加矽膠(250 mg)及乙酸乙酯，且將混合物濃縮至乾。將粗物質乾燥負載至矽膠管柱且用0-20%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得8-

氯-N-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基) 苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及其對應⊕酸之混合物。

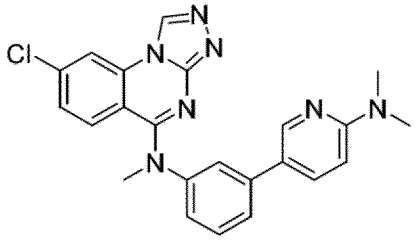
【1730】 向於1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.1 ml)中之以上混合物(148 μmol)中添加2-溴-5-環丙基吡啉(44 mg，221 μmol，1.5當量)、碳酸鉀(72 mg，516 μmol，3.5當量)及二氯化雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (12 mg，14.8 μmol，10 mol%)。將混合物用氬氣沖洗且隨後加熱至120℃。完成時，經由短Celite®床過濾混合物，用乙酸乙酯清洗Celite®，在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於甲醇(3 ml)及三氟乙酸(0.2 ml)中，且藉由逆相HPLC(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.49 - 7.24 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.12 (ddt, J = 14.5, 5.0, 2.7 Hz, 4H); LCMS(m/z) 446.3。

實例414. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-磺醯胺



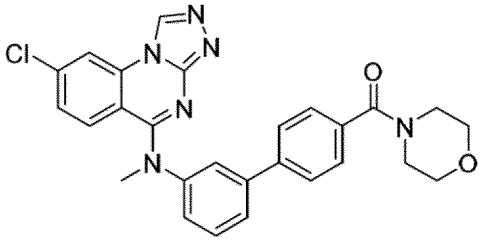
【1731】 根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 - 7.77 (m, 4H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 465.3。

實例415. 8-氯-N-(3-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



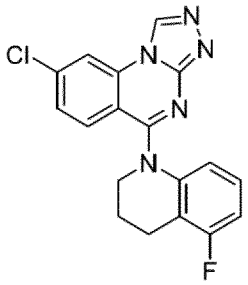
【1732】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 3.2, 1.9 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.33 (s, 6H); LCMS(m/z) 430.3。

實例416. (3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)(N-味啉基)甲酮



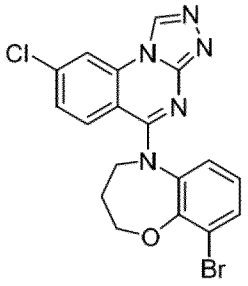
【1733】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 4H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.38 (m, 8H); LCMS(m/z) 499.3。

實例417. 8-氯-5-(5-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



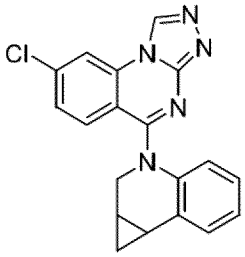
【1734】根據針對實例498所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 6.93 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 6.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 354.3。

實例418. 9-溴-5-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



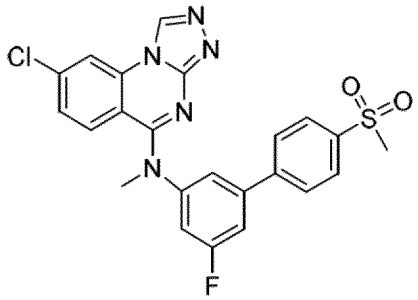
【1735】根據針對實例498所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 6.95 (m, 3H), 4.50-4.29 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 2H); LCMS(m/z) 430.4。

實例419. 8-氯-5-(1,1a,2,7b-四氫-3H-環丙[c]喹啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



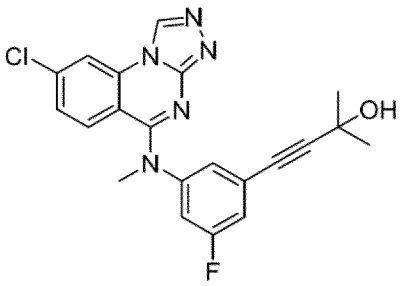
【1736】根據針對實例498所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.6, 1.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 12.7, 2.0 Hz, 1H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.16 (dp, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 2H); LCMS(m/z) 348.3。

實例420. 8-氯-N-(5-氟-4'-(甲基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



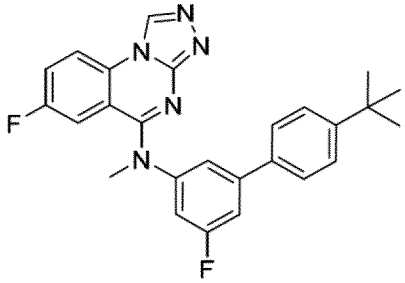
【1737】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (s, 3H); LCMS(m/z) 482.3。

實例421. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1738】將N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(20 mg，49.2 μmol)、2-甲基丁-3-炔-2-醇(12 mg，148 μmol，3.0當量)溶解於N-甲基-2-吡咯啶酮(1 ml)中。添加溴化鋅(55 mg，246 μmol，5.0當量)、二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (11 mg，14.8 μmol，30 mol%)及三乙胺(0.14 ml，984 μmol，20.0當量)。將混合物在110℃下加熱10分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及水添加至混合物中。在真空中濃縮有機層。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (s, 6H); LCMS(m/z) 410.2。

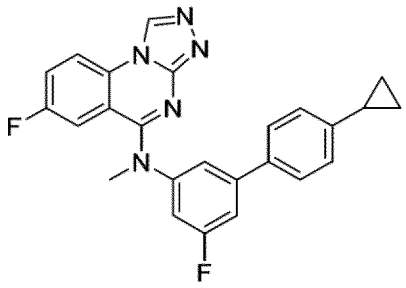
實例422. N-(4'-(三級丁基)-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1739】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 6H), 7.35 - 7.23 (m,

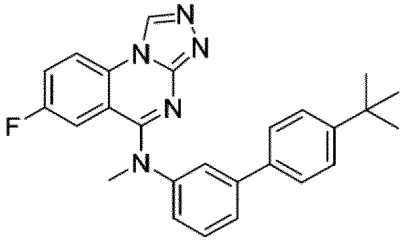
1H), 7.03 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.4。

實例423. N-(4'-環丙基-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



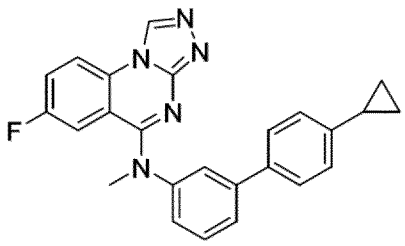
【1740】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 6H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.79 - 0.68 (m, 2H); LCMS(m/z) 428.3。

實例424. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



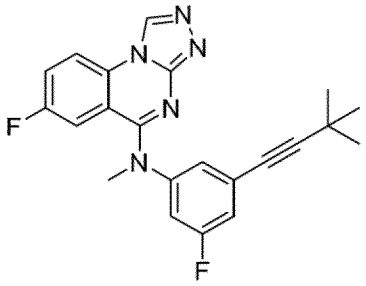
【1741】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.33 (m, 8H), 6.88 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 426.3。

實例425. N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



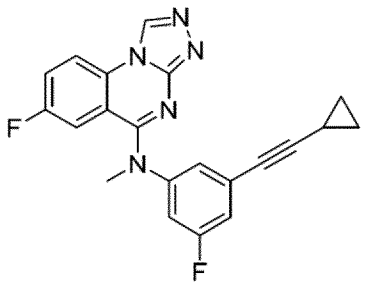
【1742】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.38 (m, 9H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.82 - 0.67 (m, 2H); LCMS(m/z) 410.4。

實例426. N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



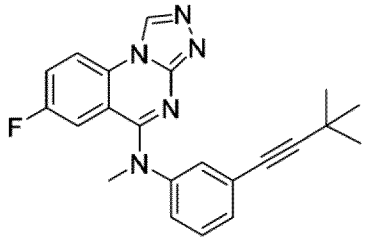
【1743】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.15 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS(m/z) 392.4。

實例427. N-(3-(環丙基乙炔基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



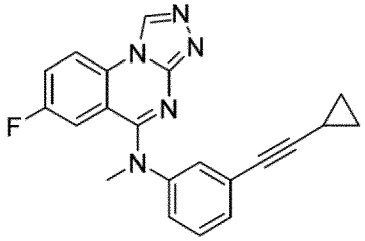
【1744】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 10.0, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 0.91 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H), 0.85 - 0.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 376.3。

實例428. N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



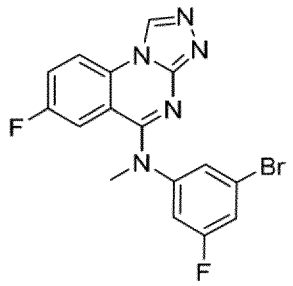
【1745】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 4H), 6.83 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS(m/z) 374.3。

實例429. N-(3-(環丙基乙炔基)苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



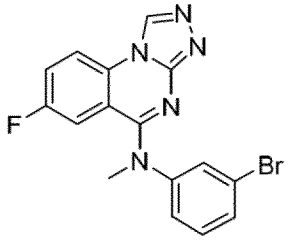
【1746】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.32 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.48 (ddd, J = 8.2, 5.0, 3.3 Hz, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.76 (dt, J = 4.9, 3.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 358.3。

實例430. N-(3-溴-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1747】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.2。

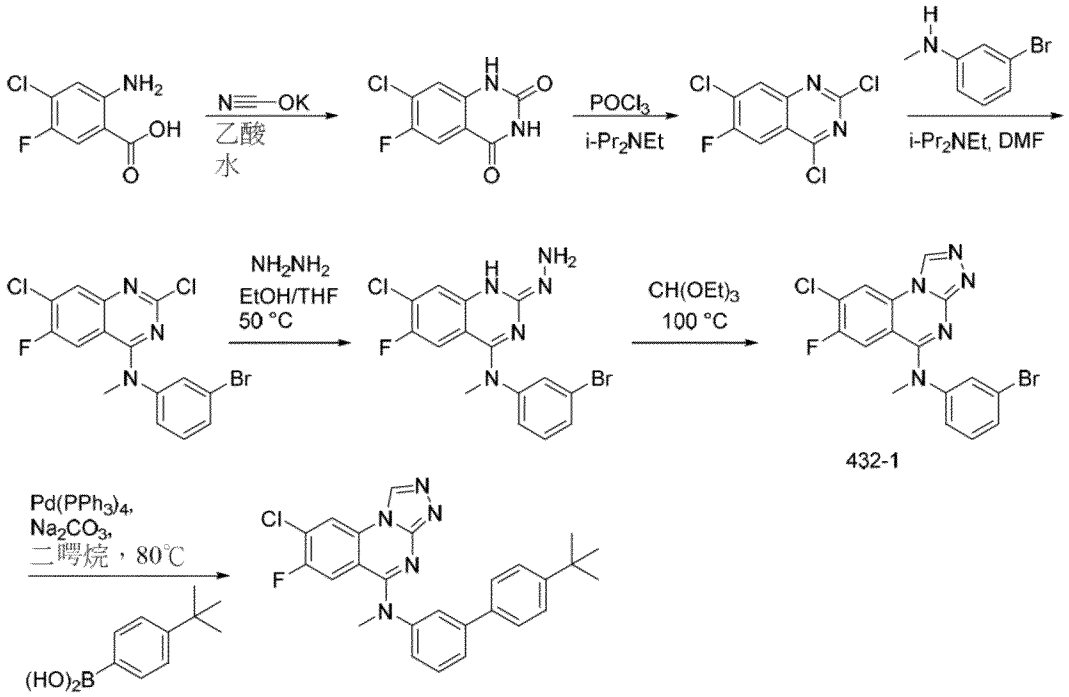
實例431. N-(3-溴苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1748】根據針對實例409所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (tq, J = 3.1, 1.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); LCMS(m/z)

372.2。

實例432. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



432-1

【1749】 合成7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮：將2-胺基-4-氯-5-氟苯甲酸(10 g，51.7 mmol)溶解於AcOH (100 ml)中且用氰酸鉀(8.7 g，103 mmol)於水(100 ml)中之溶液慢慢地處理。在室溫下攪拌24 h之後，添加水(500 ml)。藉由過濾收集所得沈澱物且用水洗滌。將生成材料懸浮於MeOH (500 ml)中且添加3 N NaOH (110 mL)。將懸浮液在室溫下攪拌12 h，此時之後，用6 N HCl將反應混合物調節pH至~3。藉由過濾收集生成材料，用水(100 ml)洗滌，且在高真空下乾燥，獲得所需產物：MS (m/z) 215.0 $[M+H]^+$。

【1750】 合成2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉：在室溫下向7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1 g，4.66 mmol)及DIPEA (1.51 mL，8.68 mmol)之混合物中逐滴添加磷醯氯(3.25 mL，34.9 mmol)且將混合物攪拌5 min且隨後在100℃下加熱3小時。隨後，將混合物小心地傾倒於碎冰上且劇烈地

攪拌直至懸浮液形成為止。向此混合物中添加DCM且轉移至分液漏斗。用DCM (×2)萃取水層，且將合併有機層用10%檸檬酸溶液(水性)洗滌，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑且在減壓下乾燥，得到2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉：MS (m/z) 252.4 $[M+H]^+$。

【1751】 合成*N*-(3-溴苯基)-2,7-二氯-6-氟-N-甲基喹唑啉-4-胺：在室溫下向2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉(860 mg，3.42 mmol)及3-溴-*N*-甲基苯胺(636 mg，3.42mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.52 mL，8.55 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。完成後，將反應物傾倒入水中且轉移至分液漏斗且用EA (×3)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。將殘餘物懸浮於庚烷中，過濾且進一步在真空中乾燥，獲得所需產物：MS (m/z) 402.0 $[M+H]^+$。

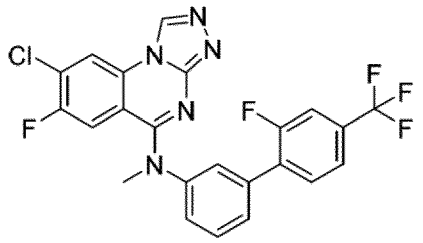
【1752】 合成*(E)*-N-(3-溴苯基)-7-氯-6-氟-2-亞肼基-N-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺：在0℃下向N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-6-氟-N-甲基喹唑啉-4-胺(1470 mg，3.67 mmol)於THF (20 mL)及乙醇(20 mL)中之溶液中添加肼(1470 mg，39.5 mmol)。將生成混合物在室溫下攪拌30 min。完成後，將反應物在減壓下濃縮且在真空中乾燥，獲得產物：MS (m/z) 398.0 $[M+H]^+$。

【1753】 合成*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將*(E)*-N-(3-溴苯基)-7-氯-6-氟-2-亞肼基-N-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺(1400 mg，3.53 mmol)及原甲酸三乙酯(6.27 g，42.4 mmol)之溶液加熱至100℃ 1 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物。藉由過濾收集所得材料，用庚烷:

醚(1:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得化合物432-1。

【1754】 合成N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：向N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物432-1，25.0 mg，0.062 mmol)於二噁烷(1.0 mL)中之溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)⊕酸(24.2 mg，0.14mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (2.16 mg，1.9 μmmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性) (0.154 mL，0.307mmol)，且將混合物用氮氣沖洗且在80℃下加熱20 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 4.3, 2.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 6.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.2。

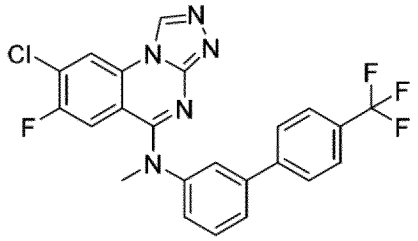
實例433. 8-氯-7-氟-N-[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1755】 根據針對實例432合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.55 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.8

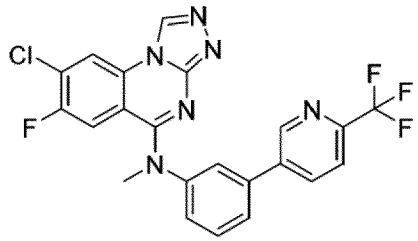
Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 490.1。

實例434. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1756】根據針對實例432合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(三氟甲基)苯基]⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 7H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 472.1。

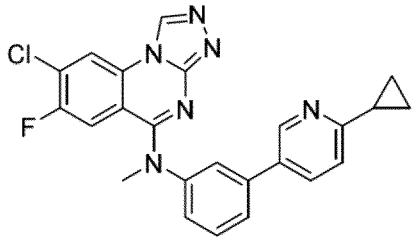
實例435. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1757】向*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物432-1，25 mg，0.062 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]⊕酸(24.6 mg，0.13 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (2.54 mg，3.07 μmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性) (0.154 mL，0.307mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在80℃下加熱20 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經

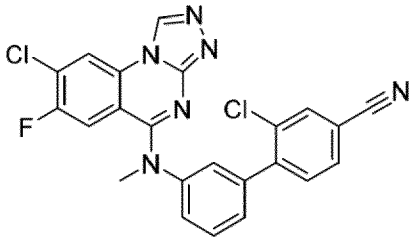
由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 473.1。

實例436. 8-氯-N-[3-(6-環丙基-3-吡啶基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



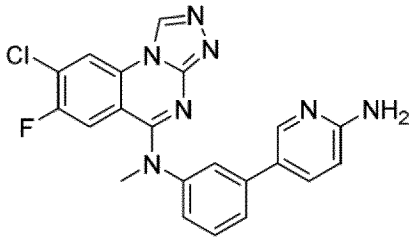
【1758】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(6-環丙基-3-吡啶基)⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.95 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 445.1。

實例437. 3-氯-4-[3-[(8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]苯甲腈



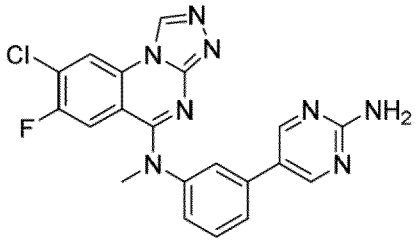
【1759】 根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(2-氯-4-氰基-苯基)⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.53 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 463.0。

實例438. N-[3-(6-胺基-3-吡啶基)苯基]-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



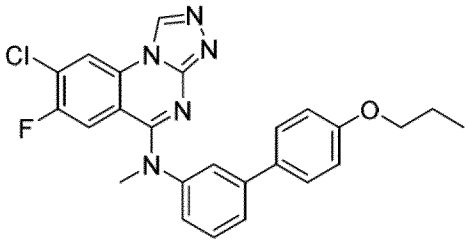
【1760】 根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.1。

實例439. N-[3-(2-胺基嘧啶-5-基)苯基]-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



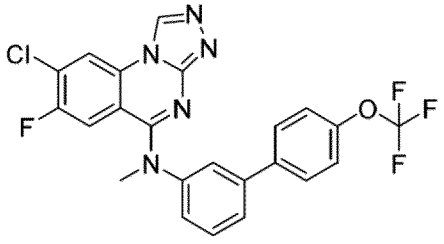
【1761】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)嘧啶-2-胺為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 421.1。

實例440. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-(4-丙氧基苯基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



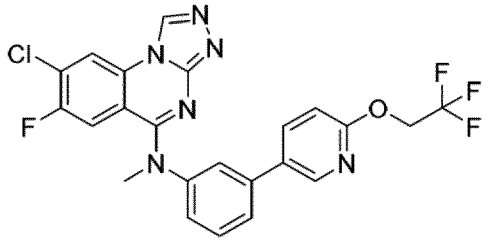
【1762】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(4-丙氧基苯基)⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 462.1。

實例441. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



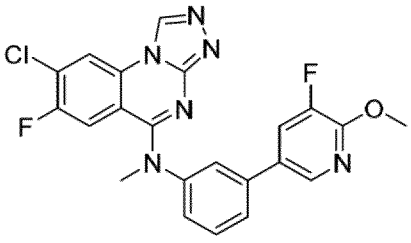
【1763】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及[4-(三氟甲氧基)苯基]⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 3H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.03 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 488.1。

實例442. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



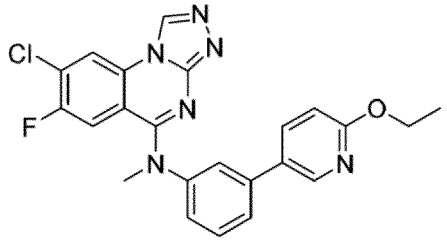
【1764】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 12.0, 9.7 Hz, 2H), 5.03 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 503.1。

實例443. 8-氯-7-氟-N-[3-(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



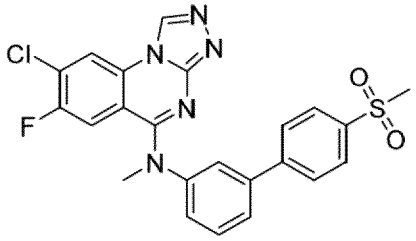
【1765】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 453.1。

實例444. 8-氯-N-[3-(6-乙氧基-3-吡啶基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



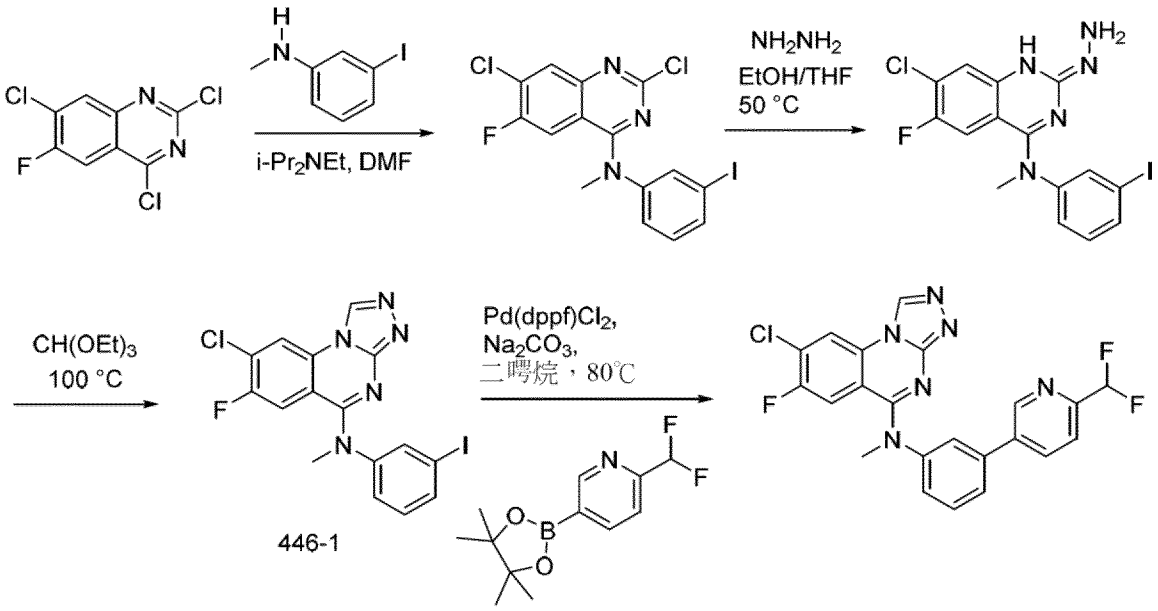
【1766】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及2-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 449.1。

實例445. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-(4-甲基磺醯基苯基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1767】 根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(4-甲基磺醯基苯基)⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 4H), 7.86 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 3H); LCMS(m/z) 482.2。

實例446. 8-氯-N-[3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1768】 合成2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺：在室溫下向2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉760 mg，3.02 mmol)及3-碘基-*N*-甲基苯胺(704 mg，3.02mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.35

mL，7.56 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。完成後，將反應物傾倒入水中且轉移至分液漏斗且用EA (×3)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。將殘餘物懸浮於庚烷中，過濾且進一步在真空中乾燥，獲得所需化合物：MS (m/z) 449.0 $[M+H]^+$。

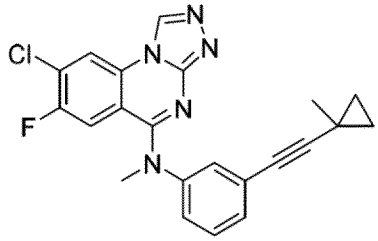
【1769】 合成*(E)*-N-(3-碘基苯基)-7-氯-6-氟-2-亞肼基-N-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺：在0℃下向2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(653 mg，1.46 mmol)於THF (10 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加肼(503 mg，15.7 mmol)。將生成混合物在室溫下攪拌30 min。完成後，將反應物在減壓下濃縮且在真空中乾燥，獲得產物：MS (m/z) 444.0 $[M+H]^+$。

【1770】 合成*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)：將*(E)*-N-(3-碘基苯基)-7-氯-6-氟-2-亞肼基-N-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺(647 mg，1.46 mmol)及原甲酸三乙酯(2.59 g，17.5 mmol)之溶液加熱至100℃ 1 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物。藉由過濾收集所得材料，用庚烷:醚(1:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物：MS (m/z) 454.0 $[M+H]^+$。

【1771】 根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶為起始物製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.83

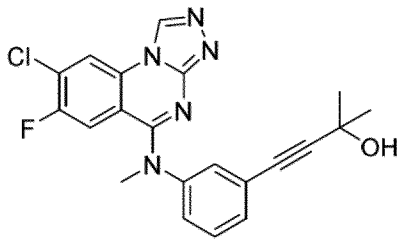
(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 7.17 - 6.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 455.1。

實例447. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



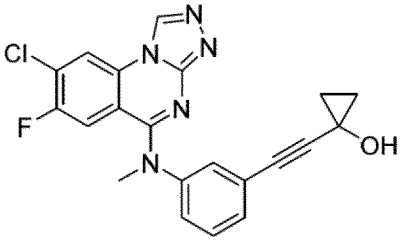
【1772】 向*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1，25 mg，0.055 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加1-乙炔基-1-甲基-環丙烷(5.3 mg，0.07 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.55 mg，2.2 μmol)、CuI (0.3 mg，0.03 mmol)及三乙胺(0.7 mL，5.51 mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在84℃下加熱10 min。完成後，將混合物分配於EA (20 mL)與水(20 mL)之間，將有機物分離且經Na_2SO_4乾燥。生成物在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.92 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.77 - 0.57 (m, 2H); LCMS(m/z) 406.1。

實例448. 4-[3-[(8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇



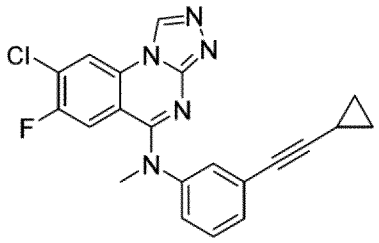
【1773】 根據針對實例447合成呈現之方法以*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)及2-甲基丁-3-炔-2-醇為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); LCMS(m/z) 410.1。

實例449. 1-[2-[3-[(8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]乙炔基]環丙醇



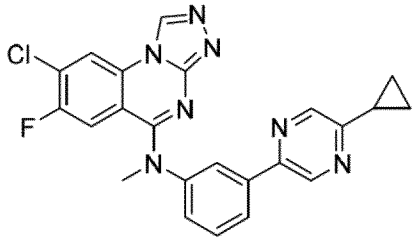
【1774】 根據針對實例447合成呈現之方法以*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)及1-乙炔基環丙醇為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 6.98 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 3H), 0.97 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 0.94 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H); LCMS(m/z) 408.1。

實例450. 8-氯-N-[3-(2-環丙基乙炔基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1775】 根據針對實例447合成呈現之方法以*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)及乙炔基環丙烷為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.52 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 2H), 0.72 (dq, J = 5.0, 3.9 Hz, 2H); LCMS(m/z) 392.1。

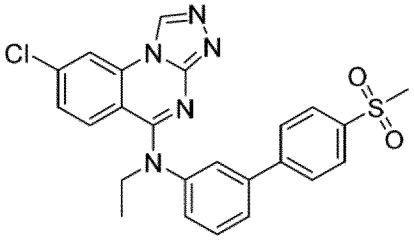
實例451. 8-氯-N-[3-(5-環丙基吡啡-2-基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1776】 根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)及2-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啡為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.24 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.07 (dt, J = 8.0, 3.1 Hz, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H); LCMS(m/z) 446.1。

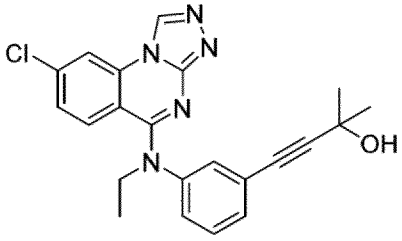
實例452. 8-氯-N-乙基-N-[3-(4-甲基磺醯基苯基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-

a]喹唑啉-5-胺



【1777】 根據針對實例455合成呈現之方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及(4-甲基磺醯基苯基)⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 4H), 7.83 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 478.1。

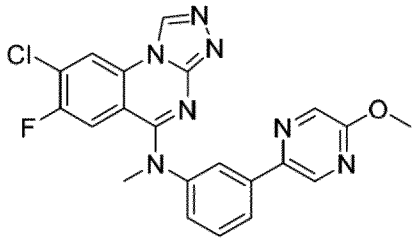
實例453. 4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-乙基-胺基]苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇



【1778】 向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物455-1，25 mg，0.62 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(52 mg，0.06 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (5.13 mg，6.2 μmol)、二溴鋅(70 mg，0.31 mmol)及Et_3N (0.173 mL，1.24 mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在100℃下加熱10 min。完成後，將反應物傾倒入水中且轉移至分液漏斗且用EA (×3)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經

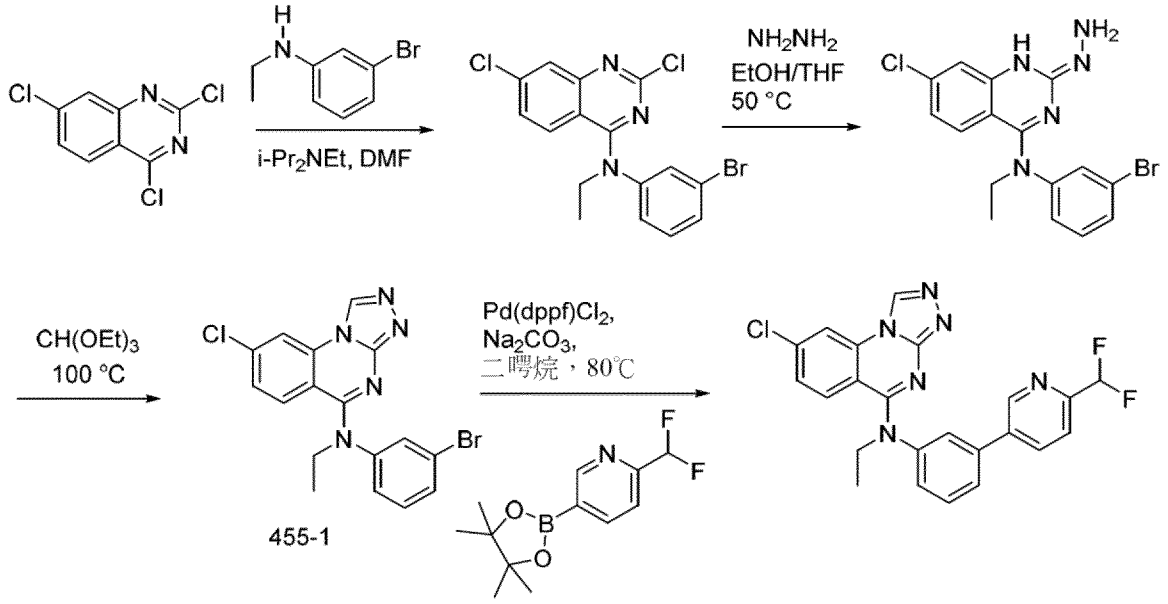
Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 406.1。

實例454. 8-氯-7-氟-N-[3-(5-甲氧基吡啡-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1779】根據針對實例435合成呈現之方法以*N*-(3-碘基苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啡為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.95 - 8.73 (m, 2H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.13 - 6.91 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 436.1。

實例455. 8-氯-N-[3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]苯基]-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1780】 合成*N*-(3-溴苯基)-2,6,7-三氯-*N*-乙基-喹唑啉-4-胺：在室溫下向2,4,7-三氯喹唑啉(1000 mg，4.28 mmol)及3-溴-*N*-乙基苯胺(998 mg，4.99 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.91 mL，10.7 mmol)。將所得混合物在40℃下攪拌2小時。完成後，將反應物傾倒入水中且轉移至分液漏斗且用EA (×3)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。藉由矽膠管柱層析使用0-30% EA/己烷作為溶離劑純化粗殘餘物，獲得所需產物：MS (m/z) 398.0 $[M+H]^+$。

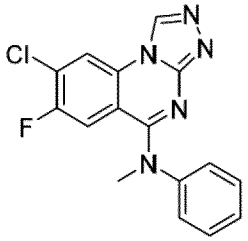
【1781】 合成*N*-(3-溴苯基)-7-氯-N-乙基-2-肼基-喹唑啉-4-胺：在0℃下向N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-乙基-喹唑啉-4-胺(511 mg，1.29 mmol)於THF (10 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加肼(412 mg，12.9 mmol)。將生成混合物在室溫下攪拌30 min。完成後，將反應物傾倒入水中且轉移至分液漏斗且用DCM (×3)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗產物：MS (m/z) 393.0 $[M+H]^+$。

【1782】 合成*N*-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物455-1)：將N-(3-溴苯基)-7-氯-N-乙基-2-肼基-喹唑啉-4-胺

(450 mg，1.15 mmol)及原甲酸三乙酯(2.04 g，13.8 mmol)之溶液加熱至100℃ 1 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物，且藉由過濾收集材料，用庚烷:醚(1:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得所需產物：MS (m/z) 403.0 $[M+H]^+$。

【1783】 向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25 mg，0.062 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶(15.8 mg，0.06 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.57 mg，3.1 μmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性) (0.154 mL，0.307mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在80℃下加熱20 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 16.7, 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 451.1。

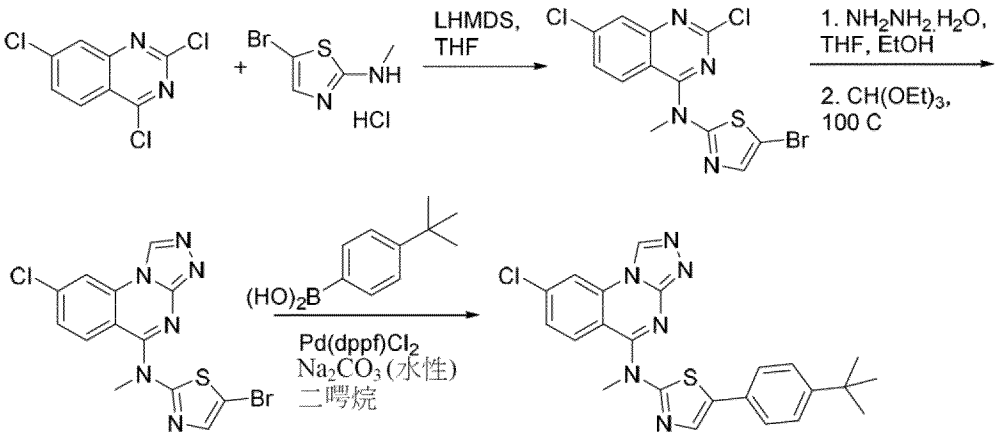
實例456. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1784】 根據針對實例11所描述之一般程序合成標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.7 Hz, 1H),

7.47-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H); LCMS(m/z) 328.1。

實例457. 5-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺



【1785】向冷卻至-20℃之2,4,7-三氯喹唑啉(124 mg，0.526 mmol)及5-溴-N-甲基噻唑-2-胺鹽酸鹽(130.0 mg，0.565 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加1莫耳濃度之含雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃溶液(1.55 mL，1.55 mmol)。將反應物在-20℃下攪拌一小時，隨後分配於二氯甲烷與水之間。將水相萃取至二氯甲烷中，使合併有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，獲得186 mg 5-溴-*N*-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺，其不經進一步純化即繼續使用。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 4.08 (s, 3H)。

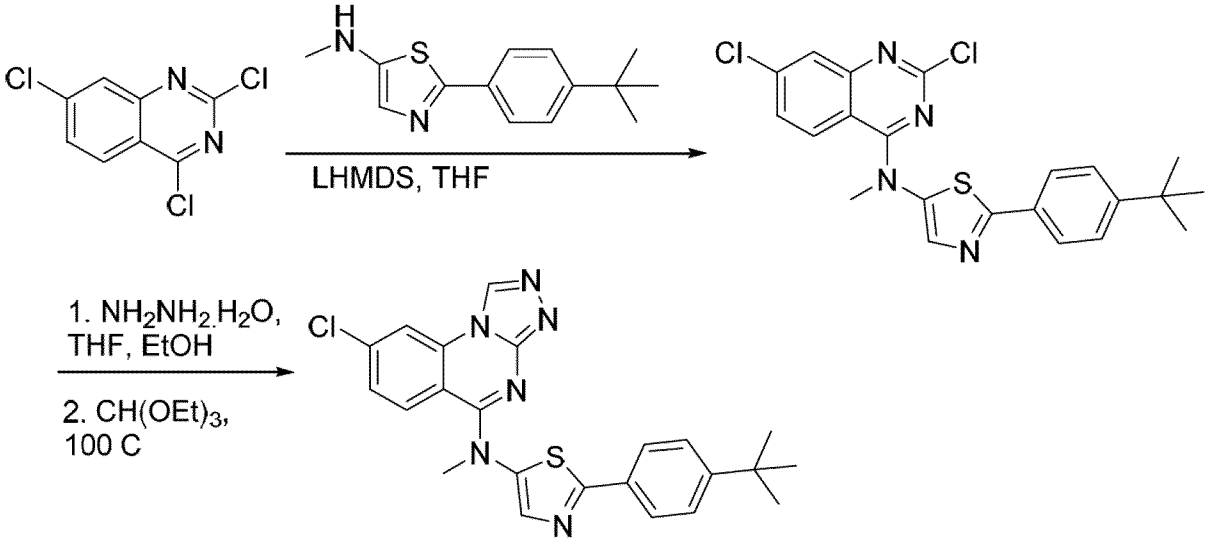
【1786】向5-溴-*N*-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺(186 mg，0.477 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及乙醇(0.8 mL)中之溶液中添加水合肼(0.25 mL，5.14 mmol)且將混合物攪拌30分鐘。將反應混合物用水稀釋，隨後萃取至二氯甲烷中。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在

減壓下濃縮，獲得粗5-溴-*N*-(7-氯-2-肼基喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺，其不經進一步純化即繼續使用。

【1787】 將粗5-溴-*N*-(7-氯-2-肼基喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺(最多0.477 mmol)及原甲酸三乙酯(2.00 mL，12.0 mmol)之懸浮液在100℃下攪拌90分鐘，此時使反應混合物冷卻至室溫且將己烷添加至沈澱物固體中，藉由過濾及己烷濕磨收集固體。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯:己烷)純化所收集之固體，獲得5-溴-*N*-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺。

【1788】 將5-溴-*N*-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-*N*-甲基噻唑-2-胺(24.0 mg，0.0607 mmol)、(4-三級丁基苯基)⊕酸(22.0 mg，0.124 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(11.0 mg，0.0153 mmol)於二噁烷(1 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(0.1 mL)中之溶液在90℃下攪拌18小時，且隨後在120℃下再攪拌3.5小時。將反應混合物在減壓下濃縮，溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺中，通過注射器過濾器，且藉由製備型HPLC (10%-100%乙腈水溶液，0.1% TFA緩衝劑)純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 449.3。

實例458. 2-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-*N*-甲基噻唑-5-胺



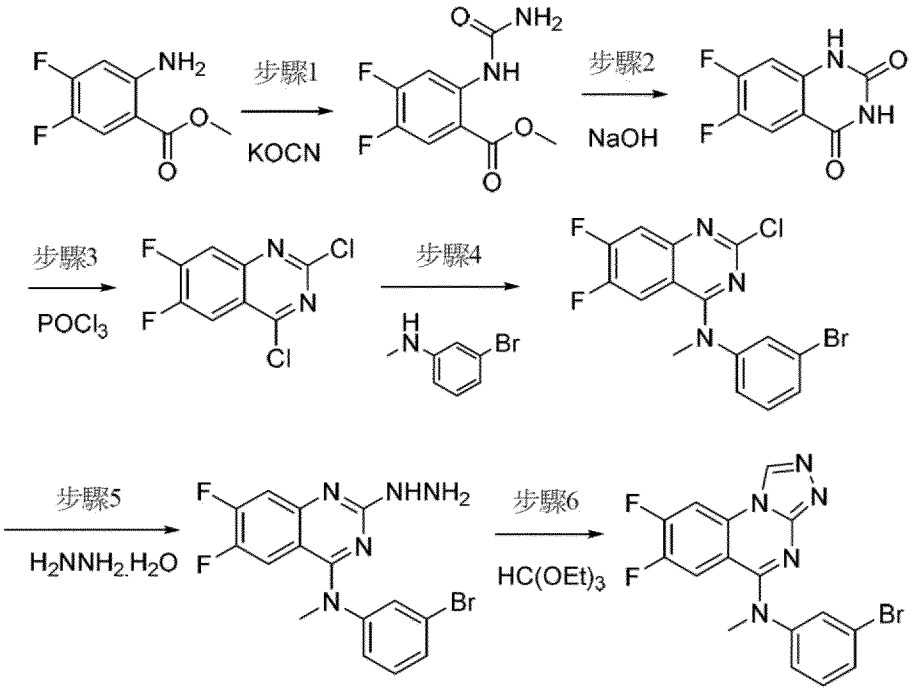
【1789】 向冷卻至-20℃之2,4,7-三氯喹唑啉(34 mg，0.114 mmol)及2-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-甲基噻唑-5-胺(35.7 mg，0.145 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加1莫耳濃度之含雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃溶液(0.3 mL，0.3 mmol)。將反應物在-20℃下攪拌30分鐘，隨後分配於二氯甲烷與水之間。將水相萃取至二氯甲烷中，使合併有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且藉由矽膠層析(0-20%乙酸乙酯:己烷)純化，獲得2-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【1790】 向2-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-5-胺(28 mg，0.063 mmol)於四氫呋喃(1.6 mL)及乙醇(0.8 mL)中之溶液中添加水合肼(0.05 mL，1.03 mmol)且將混合物攪拌2小時，此時添加額外水合肼(0.05 mL，1.03 mmol)且繼續攪拌18小時。將反應混合物用水稀釋，隨後萃取至二氯甲烷中。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗2-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-(7-氯-2-肼基喹唑啉-4-

基)-*N*-甲基噻唑-5-胺，其不經進一步純化即繼續使用。

【1791】 將粗2-(4-(三級丁基)苯基)-*N*-(7-氯-2-肼基喹唑啉-4-基)-*N*-甲基噻唑-5-胺(最多0.063 mmol)及原甲酸三乙酯(1.00 mL，6.0 mmol)之懸浮液在100℃下攪拌90分鐘，此時使反應混合物冷卻至室溫且將己烷添加至沈澱物材料中，藉由過濾及己烷濕磨收集材料。藉由製備型HPLC(10%-100%乙腈水溶液，0.1% TFA緩衝劑)純化粗材料，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (dd, J = 12.2, 7.2 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 449.3。

實例459. N-(3-溴苯基)-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1792】 步驟1：合成4,5-二氟-2-脲基-苯甲酸甲酯：將2-胺基-4,5-二氟-苯甲酸甲酯(52.2 g，273 mmol)溶解於乙酸(350 mL)中且用氰酸鉀(46.2 g，547 mmol)於水(150 mL)中之溶液慢慢地處理。在室溫下攪拌20

小時且隨後在60℃下攪拌2小時之後，將350 mL水添加至反應混合物中。藉由過濾收集所得沈澱物且用水洗滌。沈澱物直接用於下一步驟中。

【1793】 步驟2：合成6, 7-二氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮：向上文所獲得之材料於甲醇(500 mL)中之懸浮液中添加109 mL 3 N氫氧化鈉水溶液。將懸浮液在室溫下劇烈地攪拌20小時。在劇烈攪拌情況下慢慢地添加165 mL 2 N HCl水溶液以調節pH至~3。藉由過濾收集固體，接著用水(50 mL)洗滌。濃縮濾液以移除大部分有機溶劑。藉由過濾收集沈澱物。將兩個批料組合且在凍乾機上乾燥24 h，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H)。

【1794】 步驟3：合成2,4-二氯-6,7-二氟-喹唑啉：在1.0公升雙頸圓底燒瓶中將6,7-二氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(9.4 g，47.4 mmol)添加至甲苯(150 mL)中。用$POCl_3$ (10.2 mL，109 mmol)處理混合物。將混合物在室溫下攪拌10 min且隨後升溫至55℃。添加三丙胺(19 mL，99.6 mmol)。在55℃下攪拌10 min之後，將混合物在105℃下加熱4小時。在冷卻至室溫時，將溶液慢慢地傾倒至300 mL水(具有2 mL 1 N HCl水溶液)中，同時攪拌，接著用甲苯(200 ml)稀釋。在攪拌30 min之後，移除水層。過濾有機層(具有碎布層)且用甲苯(50 mL)及水(40 mL)洗滌濾餅。分離兩層濾液，用水(200 mL × 2)及鹽水(200 mL)洗滌有機層直至pH >3為止。使其經$MgSO_4$乾燥且濃縮至乾，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.05 (dd, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H)。

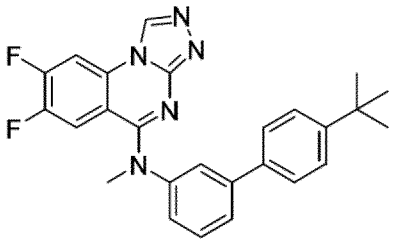
【1795】 步驟4：合成N-(3-溴苯基)-2-氯-6,7-二氟-N-甲基-喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-溴-N-甲基苯胺(1.6 mL，12.5 mmol)及2,4-二氯-6,7-

二氟-喹唑啉(2.68 g，11.4 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NaH (60%純度) (547 mg，13.7 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時。將混合物用冰冷飽和NH_4Cl水溶液(40 mL)淬滅，用EtOAc (150 mL)稀釋且用水(100 mL)洗滌。藉由過濾收集在水層與有機層之間形成之作為所需產物之沈澱物。將有機層進一步用鹽水(50 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由管柱層析使用0-35% EtOAc/己烷純化所得殘餘物，獲得所需產物。組合兩批產物：$[M+H]^+$= 384.2。

【1796】 步驟5：合成N-(3-溴苯基)-6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-喹唑啉-4-胺：將來自步驟4之所得產物(1.94 g，5.0 mmol)添加至EtOH (21 mL)及THF (5 mL)中。分幾批慢慢地添加單水合肼(7.5 ml，150 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜直至反應即將完成為止。用EtOAc稀釋反應混合物。將溶液逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。粗物質不經純化即用於下一步驟中。$[M+H]^+$= 380.2。

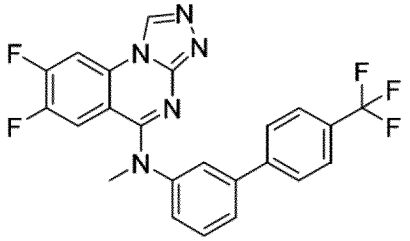
【1797】 步驟6：向來自上文之所得粗物質中添加原甲酸三乙酯(4 ml)。將混合物在100℃下攪拌16 h。在真空中濃縮混合物且將EtOAc (100 mL)添加至所得殘餘物中。將溶液逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析使用0-10% MeOH/DCM純化粗物質，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m,1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.2。

實例460. N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1798】 向N-(3-溴苯基)-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例459，100 mg，0.256 mmol)、(4-三級丁基苯基)⊕酸(91 mg，0.51 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (30 mg，26 μmol)之混合物中添加DME (3mL)及2 M碳酸鈉水溶液(0.26 mL)。在脫氣且再填充有氮氣幾次之後，將反應混合物在80℃下加熱6 h。在冷卻至室溫之後，添加水及EtOAc。分離兩層且乾燥且濃縮有機層。藉由管柱層析使用60-100% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.36 (s,1H), 8.32 - 8.20 (m, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.4。

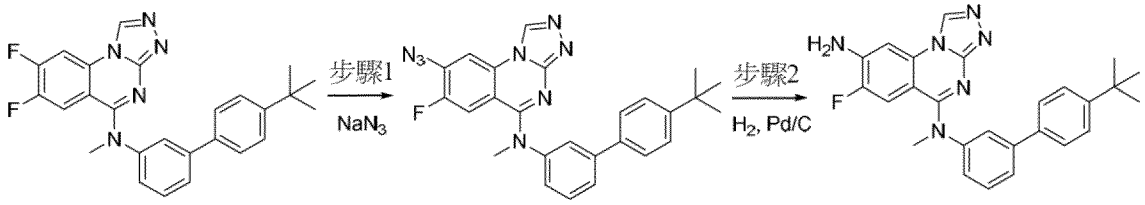
實例461. 7,8-二氟-N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1799】 根據實例460中所描述之程序製備實例461。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 5H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 456.3。

實例462. N5-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-氟-N5-甲基-[1,2,4]三唑

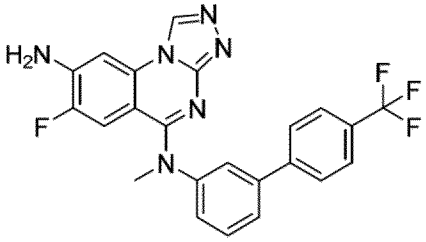
并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



【1800】步驟1：合成8-疊氮基-N-[3-(4-三級丁基苯基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-[3-(4-三級丁基苯基)苯基]-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例460，175 g，0.40 mmol)、疊氮化鈉(129 mg，1.98 mmol)於DMSO (3 mL)中之混合物在90℃下加熱4 h。向混合物中添加EtOAc (100 mL)且用水及鹽水洗滌溶液。乾燥且濃縮有機層，獲得粗產物，其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$= 467.1。

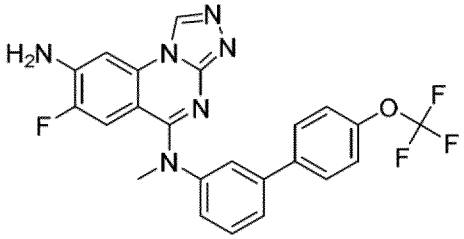
【1801】步驟2：合成N5-[3-(4-三級丁基苯基)苯基]-7-氟-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺：向步驟1之產物中添加EtOH/EtOAc (3/3mL)及10% Pd/C (20 mg)。使反應混合物脫氣且再裝填有氫氣(氣體袋)幾次。隨後，將其在氫氣下攪拌隔夜。將Pd/C過濾掉。濃縮濾液且藉由管柱層析使用5%-10% MeOH/DCM純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.09 (s,1H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.46 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 13.1, 1.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 441.4。

實例463. 7-氟-N5-甲基-N5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



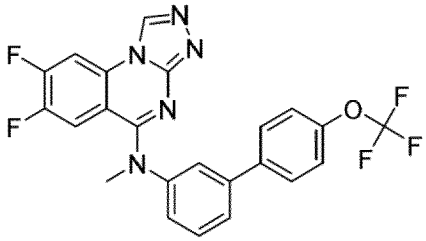
【1802】根據實例462中所描述之程序以實例461為起始物製備實例463。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.14 (s, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.62 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS(m/z) 453.3。

實例464. 7-氟-N5-甲基-N5-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺



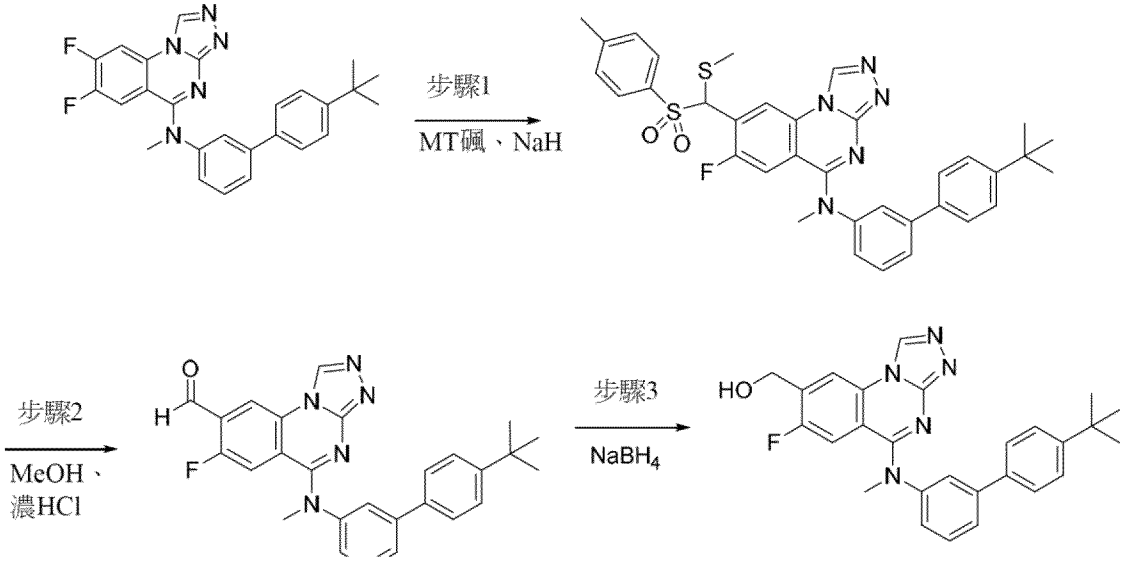
【1803】根據實例462中所描述之程序以實例465為起始物製備實例464。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.78 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 469.3。

實例465. 7,8-二氟-N-甲基-N-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1804】 根據實例460中所描述之程序製備實例465。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.99 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 11.7, 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 472.3。

實例466. (5-((4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



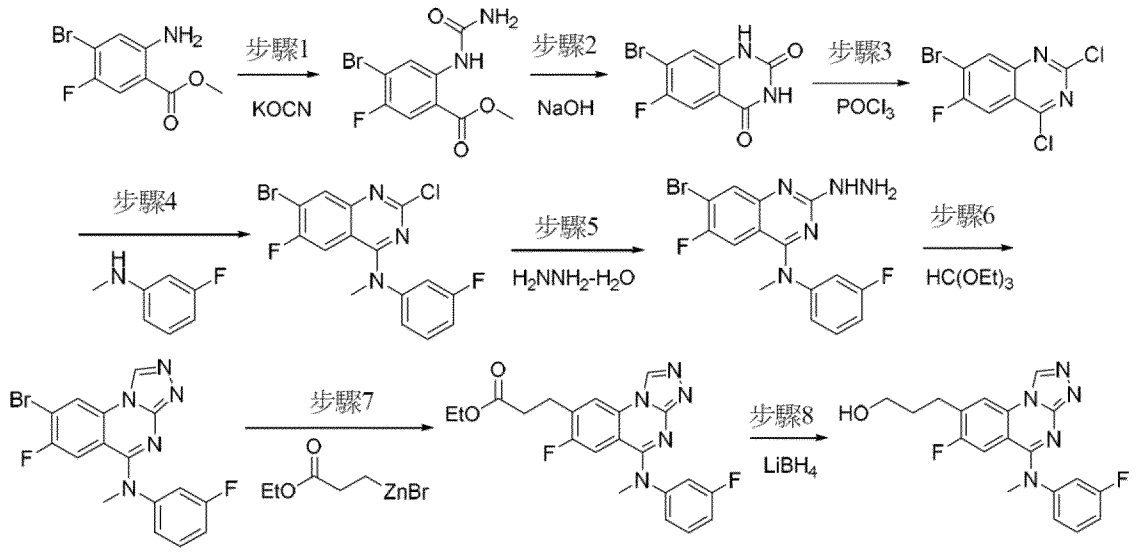
【1805】 步驟1：合成N-(4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-氟-N-甲基-8-((甲硫基)(甲苯磺醯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-[3-(4-三級丁基苯基)苯基]-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例460，167 mg，0.38 mmol)及1-甲基-4-甲基硫基甲基磺醯基)苯(163 mg，0.75 mmol)溶解於DMF (6 mL)中。添加氫化鈉(60%，45 mg，1.13 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h直至完成為止。將混合物傾倒入冰冷飽和NH_4Cl溶液中且用EtOAc (100 ml)稀釋。將有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用80%-100% EtOAc/己烷純化粗殘餘物，得到所需產物：$[M+H]^+$= 640.1。

【1806】 步驟2：合成5-((4'-(三級丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺

基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛：在20 ml反應管中將來自上文步驟1之產物溶解於MeOH (4 mL)中，添加濃HCl (12 N) (1 mL)。將反應管密封且在90℃下加熱18 h。添加THF (5 mL)且濃縮混合物。重複THF添加及蒸發四次，獲得所需醛：$[M+H]^+$= 454.4。

【1807】步驟3：合成N-[3-(4-三級丁基苯基)苯基]-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將上文所獲得之步驟2之產物溶解於THF (6 mL)及水(0.2 mL)中。添加5 eq $NaBH_4$且將反應混合物在室溫下攪拌4 h。添加5 mL飽和$NaHCO_3$水溶液。用EtOAc (30 mL)及DCM/EtOH (5/1，30 mL × 2)萃取反應混合物。將有機層組合、乾燥且濃縮。藉由RP-HPLC純化殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 456.4。

實例467. 3-[7-氟-5-(3-氟-N-甲基-苯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基]丙-1-醇



【1808】 步驟1：合成4-溴-5-氟-2-脲基-苯甲酸甲酯：將2-胺基-4-溴-5-氟-苯甲酸甲酯(20.0 g，79.0 mmol)溶解於乙酸(200 mL)中且用氰酸鉀(13.4 g，158 mmol)於水(40 mL)中之溶液慢慢地處理。在室溫下攪拌20 h且隨後在60℃下攪拌2 h之後，將250 mL水添加至反應混合物中。藉由過濾收集所得材料且用水洗滌。其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$= 290.77。

【1809】 步驟2：合成7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮：向上文所獲得之步驟1之產物於甲醇(300 mL)中之懸浮液中添加95 mL 1 N氫氧化鈉水溶液。將懸浮液在室溫下劇烈地攪拌16 h。在劇烈攪拌情況下慢慢地添加49 mL 2 N HCl水溶液以調節pH至~3。藉由過濾收集材料，接著用水(50 mL)洗滌。濃縮濾液以移除大部分有機溶劑。藉由過濾收集沈澱物。將兩個批料組合且在真空烘箱中乾燥，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 7.77 (*d*, *J* = 34.5, 1H), 7.44 (*d*, *J* = 5.6 Hz, 1H)。

【1810】 步驟3：合成7-溴-2,4-二氯-6-氟-喹唑啉：在1公升雙頸圓底燒瓶中將7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(6.4 g，24.7 mmol)添加至甲苯(100 mL)中。用$POCl_3$ (5.3 mL，56.8 mmol)處理混合物。將混合物在室溫下攪拌10 min且隨後升溫至55℃。添加三丙胺(9.9 mL，51.9 mmol)。在55℃下攪拌10 min之後，將反應混合物在105℃下加熱5小時。在冷卻至室溫時，將溶液慢慢地傾倒至200 mL水(具有2 mL 1 N HCl水溶液)中，同時攪拌，接著用甲苯(200 ml)稀釋。在攪拌30 min之後，移除水層。過濾有機層(具有碎布層)且用甲苯(50 mL)及水(40 mL)洗滌濾餅。分離兩層濾液，用水(200 mL × 2)及鹽水(200 mL)洗滌有機層直至pH >3為

止。使其經$MgSO_4$乾燥且濃縮至乾，獲得所需產物：^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H)。

【1811】 步驟4：合成7-溴-2-氯-6-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-氟-N-甲基苯胺(1.76 mL，15.6 mmol)及7-溴-2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(4.2 g，14.2 mmol)於DMF (78 mL)中之溶液中添加NaH (60%純度) (738 mg，18.5 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物用冰冷飽和NH_4Cl水溶液(40 mL)淬滅，用AcOEt (200 mL)稀釋且用水(100 mL)洗滌。將有機層進一步用鹽水(50 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。使所得殘餘物再裝填有EtOAc (30 mL)且藉由過濾收集作為所需產物之所得沈澱物。藉由管柱層析使用0-40% EtOAc/己烷純化濾液，獲得所需產物。組合兩批產物：$[M+H]^+$= 384.3。

【1812】 步驟5：合成7-溴-N-(3-氟苯基)-6-氟-2-肼基-N-甲基-喹唑啉-4-胺：將來自步驟4之產物(3.8 g，5.0 mmol)添加至EtOH (44 mL)及THF (11 mL)中。分幾批慢慢地添加單水合肼(7.5 ml)且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜直至反應即將完成為止。基於LC/MS，藉由過濾收集作為所需產物之所得沈澱物。將濾液用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。將粗物質與沈澱物批料組合且不經純化即用於下一步驟中。$[M+H]^+$= 380.2。

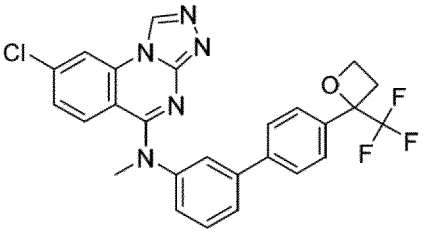
【1813】 步驟6：合成8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：向獲自上文之步驟5之所得產物中添加原甲酸三乙酯(33 ml)。將反應混合物在100℃下攪拌16 h。在真空中濃縮反應混合物且將EtOAc (100 mL)添加至所得殘餘物中。將溶液逐次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析使用5%-10%

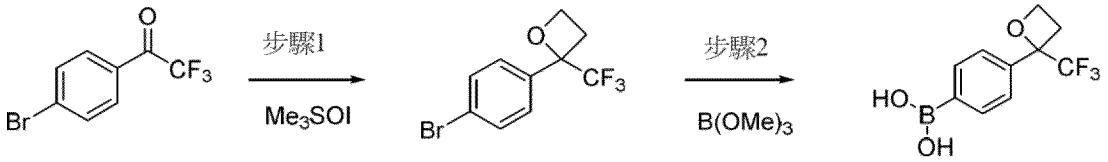
MeOH/DCM純化粗物質，獲得所需產物。$[M+H]^+$= 390.2。

【1814】 步驟7：合成3-[7-氟-5-(3-氟-N-甲基-苯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基]丙酸乙酯：將8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(90 mg，0.23 mmol)、$Pd(dba)_2$ (13 mg，0.023 mmol)、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二三級丁基膦基)二茂鐵(16 mg，0.023 mmol)添加至100 mL燒瓶中。使混合物脫氣且再填充有氮氣幾次且隨後添加THF (4 mL)，接著添加溴-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)鋅試劑(0.5 M於THF中，0.92 mL)。將混合物在室溫下攪拌15 min且反應即將完成。添加10 mL飽和NH_4Cl水溶液以淬滅反應。添加60 mL EtOAc及20 mL水。分離兩層。將有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且藉由管柱層析使用EtOAc純化粗物質，獲得所需酯：$[M+H]^+$= 412.3。

【1815】 步驟8：向於THF (4 mL)中之上文所獲得之酯(36 mg，0.088 mmol)中添加$LiBH_4$ (4 mg，0.18 mmol)及0.2 mL MeOH。將反應混合物在室溫下攪拌18 h直至完成為止。添加10 mL飽和NH_4Cl水溶液以淬滅反應。將混合物用60 mL EtOAc稀釋且用水(20 mL)洗滌。將有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且藉由RP-HPLC純化粗物質，獲得標題化合物：^1H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H); LCMS(m/z) 370.3。

實例468. 8-氯-N-甲基-N-[3-[4-[2-(三氟甲基)氧雜環丁烷-2-基]苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺





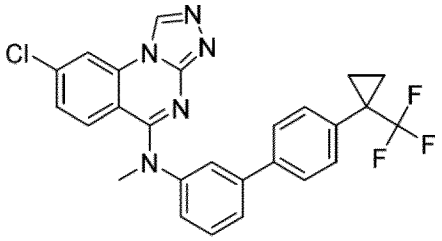
【1816】 步驟1：合成2-(4-溴苯基)-2-(三氟甲基)氧雜環丁烷：向含有於DMSO (40 mL)中之三級丁醇鉀(3.30 g，29.3 mmol)之圓底燒瓶中添加三甲基氧化銻碘(6.45 g，29.3 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌20 min。將4-溴-三氟苯乙酮(2.6 g，9.76 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液逐滴添加至反應物中，且將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。將粗反應混合物分配於二乙醚與鹽水之間。將有機層分離，用鹽水再洗滌一次，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析使用0-50% EtOAc/己烷純化粗產物，獲得對應三氟甲基氧雜環丁烷：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.89 (m, 1H)。

【1817】 步驟2：合成(4-(2-(三氟甲基)氧雜環丁烷-2-基)苯基)⊕酸：在-78℃下向於THF (15 mL)中之上文步驟1之三氟甲基氧雜環丁烷(1.5 g，5.07 mmol)中添加含1.6 M丁基鋰之己烷(3.5 mL，5.58 mmol)。在攪拌一小時之後，添加硼酸三甲酯(0.87 mL，7.6 mmol)。在升溫至室溫之後，在真空中移除THF。將殘餘物溶於水中且用醚萃取以移除非極性雜質。將水層酸化且用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和氯化鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾。進一步藉由管柱使用20%-80% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得所需苯⊕酸：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.31 (d, J

= 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.89 (m, , 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 19.5, 10.0 Hz, 1H)。

【1818】 將N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，80 mg，0.20 mmol)、[4-[2-(三氟甲基)氧雜環丁烷-2-基]苯基]⊕酸(76 mg，0.31 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (24 mg，0.02 mmol)添加至二噁烷(3 mL)中且添加2 M碳酸鈉水溶液(0.2 mL)。使混合物脫氣且再填充有N_2幾次。將混合物在80℃下加熱90 min。在冷卻至室溫之後，添加水及EtOAc。分離兩層，且將有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用80%-100% EtOAc/己烷純化粗材料，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H); LCMS(m/z) 510.3。

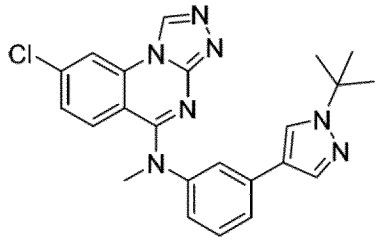
實例469. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(1-(三氟甲基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1819】 使用針對實例468所描述之方法用對應⊕酸或酯合成實例469。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m,

3H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (m,1H), 7.33 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.12 - 1.10 (m, 1H); LCMS(m/z) 494.3。

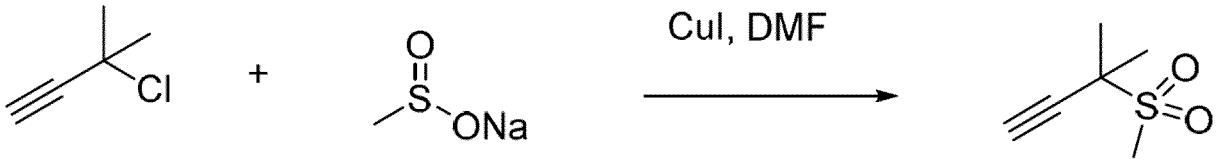
實例470. N-(3-(1-(三級丁基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1820】使用針對實例468所描述之方法用對應⊕酸或酯合成實例470。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.61 (s, 9H); LCMS(m/z) 432.3。

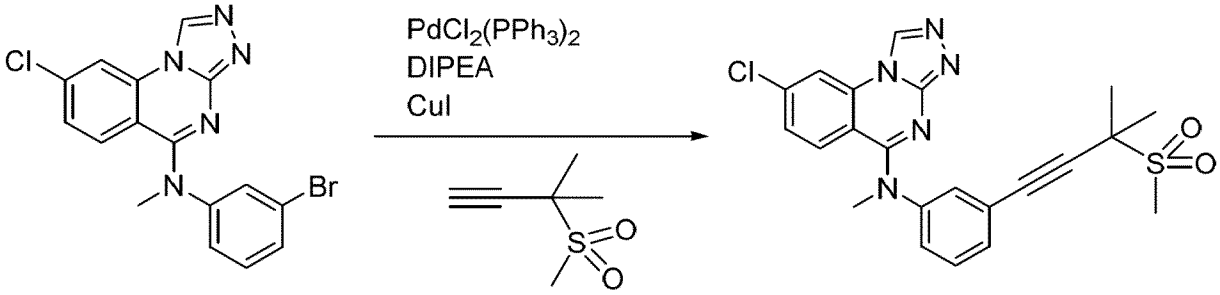
實例471. 8-氯-N-甲基-N-[3-(3-甲基-3-甲基磺醯基-丁-1-炔基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

【1821】合成3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔



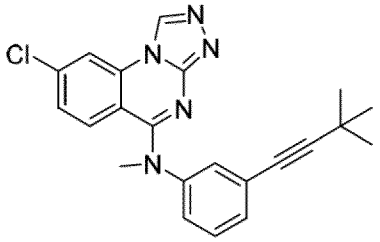
【1822】向甲亞磺酸鈉(8.96 g，83.4 mmol)、碘化銅(I) (1.39 g，7.3 mmol)於DMF (25 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加3-氯-3-甲基丁-1-炔(8.2 mL，73.1 mmol)。將所得反應混合物在40℃下加熱20 h。在冷卻至室溫時，將反應混合物用EtOAc (300 ml)稀釋，用水(100 ml)及鹽水(100 ml)洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用10%-60% EtOAc/己烷純

化粗物質，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.06 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 1.69 (s, 6H)。



【1823】 使N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，30 mg，0.077 mmol)、3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔(23 mg，0.154 mmol)、DIPEA (27 μL，0.154 mmol)、CuI (3 mg，0.015 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (5.4 mg，8 μmol)於DMF (2 mL)中之混合物脫氣且再填充有氮氣幾次，且隨後將其在100℃下加熱隔夜。將反應混合物用EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥，且濃縮。藉由管柱層析使用20%-100% (EtOAc/EtOH 3/1)/己烷純化粗物質，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.71 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.1。

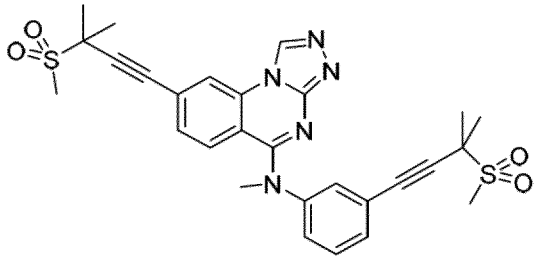
實例472. 8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1824】 根據針對實例471所描述之方法用實例308及對應炔烴製備

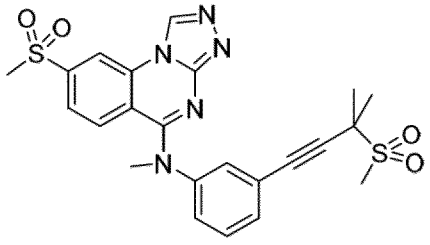
實例472。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 5.7, 2.1 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS(m/z) 390.3。

實例473. N-甲基-8-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)-N-(3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1825】由實例471中所描述之薗頭反應(Sonogashira reaction)將實例473分離為額外產物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m,1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 1.80 (s, 6H), 1.67 (s, 6H); LCMS(m/z) 564.1。

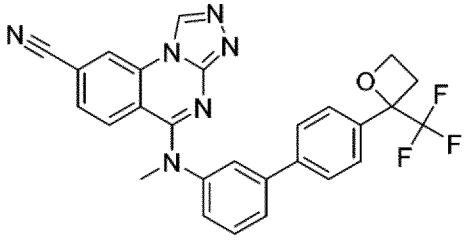
實例474. N-甲基-N-(3-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)苯基)-8-(甲基磺醯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1826】由實例471中所描述之薗頭反應將實例474分離為額外產物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 4H), 7.48 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.71 (s, 6H);

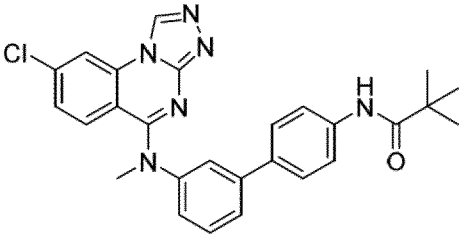
LCMS(m/z) 498.1。

實例475. 5-(甲基(4'-(2-(三氟甲基)氧雜環丁烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈



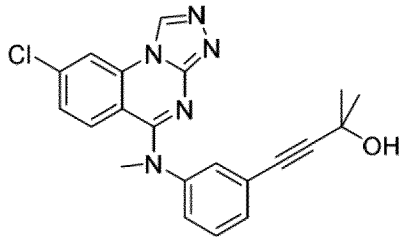
【1827】在THF/水(1 mL/1 mL)中添加8-氯-N-甲基-N-[3-[4-[2-(三氟甲基)氧雜環丁烷-2-基]苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例468，18 mg，0.035mmol)、$K_4Fe(CN)_6.3H_2O$ (4 mg，9 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (1 mg，4 μmol)、XPhos (3 mg，7 μmol)、K_2CO_3 (1 mg，9 μmol)。使反應混合物脫氣且再填充有氮氣幾次。將其在120℃下加熱10 h。在冷卻至室溫之後，添加水及EtOAc。分離兩層，將有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用50%-100% EtOH/ EtOAc (1/3)/己烷純化粗殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H); LCMS(m/z) 510.3。

實例476. N-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)三甲基乙醯胺



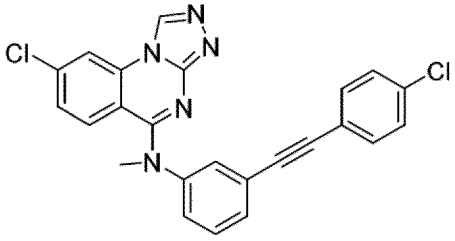
【1828】 根據針對實例468所描述之方法使用實例308及對應⊕酸或酯製備實例476。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (m,1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS(m/z) 485.4。

實例477. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1829】 根據針對實例471所描述之方法用實例308及對應炔烴製備實例477。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.1, 1.2 Hz,1H), 3.78 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LCMS(m/z) 392.2。

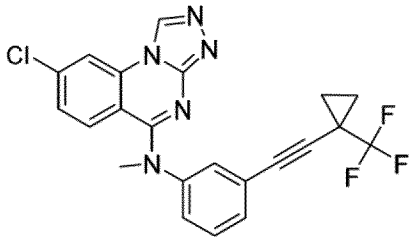
實例478. 8-氯-N-(3-((4-氯苯基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1830】 根據針對實例471所描述之方法用實例308及對應炔烴製備實例478。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6

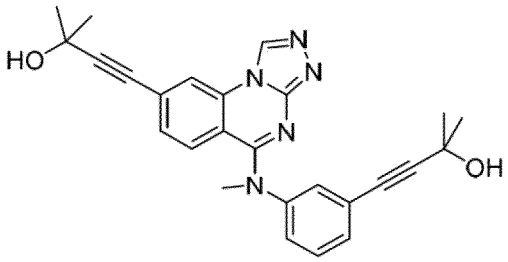
Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS(m/z) 444.3。

實例479. 8-氯-N-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



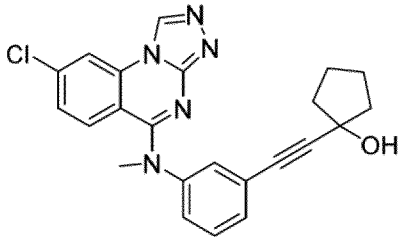
【1831】根據針對實例471所描述之方法用實例308及對應炔烴製備實例479。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 3.2 Hz, 2H); LCMS(m/z) 442.3。

實例480. 4-(3-((8-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



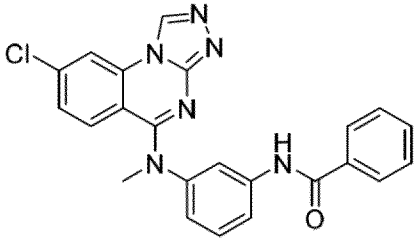
【1832】根據針對實例471所描述之方法用實例308及對應炔烴製備實例480。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz,1H), 3.79 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); LCMS(m/z) 440.3。

實例481. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)環戊-1-醇



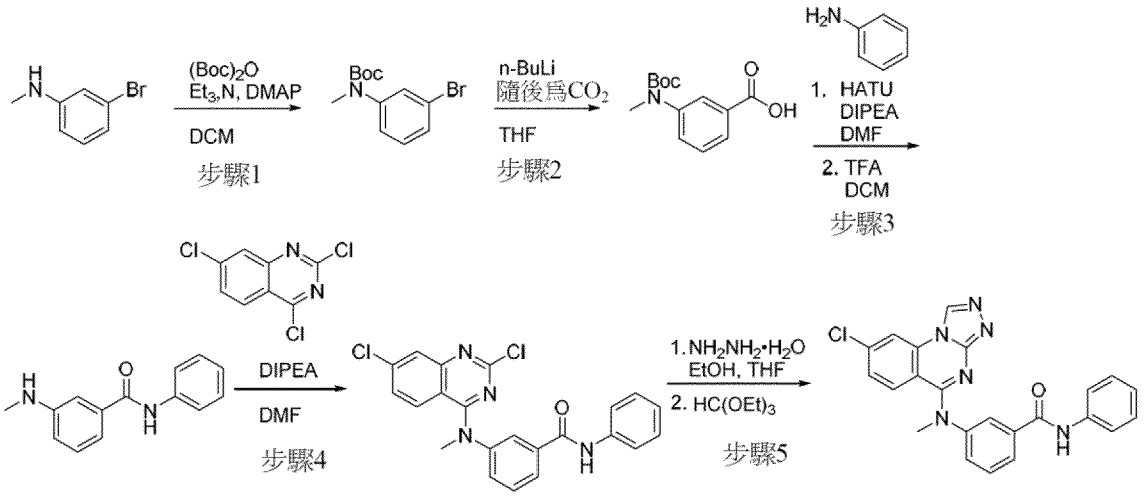
【1833】根據針對實例471所描述之方法用實例308及對應炔烴製備實例481。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 5H), 1.65 (s, 2H), 1.21 (m, 1H); LCMS(m/z) 418.2。

實例482. N-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)苯甲醯胺



【1834】根據針對實例483所描述之方法製備實例482，不同之處在於以(3-胺基苯基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯及苯甲酸代替苯胺及3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)苯甲酸為起始。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 429.1。

實例483. 3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-N-苯基苯甲醯胺



【1835】 **步驟1**：N-(3-溴苯基)-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯：向3-溴-N-甲基-苯胺(4.00 g，21.5 mmol)及二碳酸二三級丁酯(5.16 g，23.6 mmol)於DCM中之溶液中添加三乙胺(12 mL，86.0 mmol)及4-二甲胺基吡啶(5.25 g，4.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌24 h，隨後傾倒入水中且用乙酸乙酯(各約150 mL)萃取兩次。將有機層組合且用0.5 N HCl、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-10% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得N-(3-溴苯基)-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯。

【1836】 **步驟2**：3-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]苯甲酸：將N-(3-溴苯基)-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.25 g，4.37 mmol)於THF (50 mL)中之溶液以氮氣充氣15 min且冷卻至-78℃，接著添加*n*-BuLi (3.49 mL，2.50 M，8.74 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌1 h，此時使二氧化碳起泡通過反應混合物且使溶液使升溫至室溫。一旦反應混合物達到室溫，則中斷二氧化碳添加且將溶液傾倒入水中。在添加1 N NaOH之情況下使所得水性混合物變為鹼性且用二氯甲烷洗滌。隨後，將水層用1 N HCl酸化至pH 3且用乙酸乙酯(各約75 mL)萃取兩次。將有機層組合，用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用10%-

100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得3-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]苯甲酸。

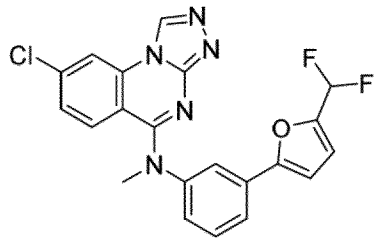
【1837】 **步驟3**：3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺：向3-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]苯甲酸(62.8 mg，0.250 mmol)及苯胺(34.2 μL，0.375 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加HATU (190 mg，0.500 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(131 μL，0.750 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌3.5 h，隨後傾倒入水中且用乙酸乙酯萃取，用1 N HCl洗滌，隨後用水、接著為鹽水洗滌兩次，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶於二氯甲烷(4 mL)中，接著添加三氟乙酸(0.5 mL)。將所得溶液攪拌16 h，隨後傾倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用飽和碳酸氫鈉水溶液、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。

【1838】 **步驟4**：N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]苯甲醯胺：向N-[3-(甲胺基)苯基]苯甲醯胺(15 mg，66.3 μmol)及2,4,7-三氯喹唑啉(23.2 mg，99.4 μmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(29 μL，0.166 mmol)。將所得溶液加熱至40℃ 1 h，隨後傾倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用水、隨後為鹽水洗滌兩次，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]苯甲醯胺。

【1839】 **步驟5**：N-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]苯甲醯胺：向N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]苯甲醯胺(17.6 mg，39.5 μmol)於乙醇(2.2 mL)及THF (1.2 mL)中之溶液中添加水合肼(19.2 μL，0.395 mmol)。將所得溶液在40℃下攪拌16

h，隨後在減壓下濃縮。隨後，將粗材料溶於原甲酸三乙酯(0.66 mL)中且加熱至100℃ 1 h，隨後冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 429.1。

實例484. 8-氯-N-(3-(5-(二氟甲基)呋喃-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



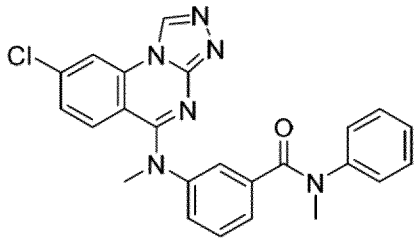
【1840】 N-[3-(5-甲醯基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯：向N-(3-溴苯基)-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(560 mg，1.96 mmol)及(5-甲醯基-2-呋喃基)⊕酸(411 mg，2.94 mmol)於1,4-二噁烷(19 mL)中之溶液中添加碳酸鈉水溶液(9.8 mL，2 N，19.6 mmol)及XPhos Pd G3 (73.6 mg，97.8 μmol)。將混合物加熱至100℃ 1.5 h，隨後冷卻至室溫，經由Celite®過濾，用乙酸乙酯稀釋，用水、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得N-[3-(5-甲醯基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯。

【1841】 3-[5-(二氟甲基)-2-呋喃基]-N-甲基-苯胺：向N-[3-(5-甲醯基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(150 mg，0.498 mmol)於

DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌1.5 h，隨後傾倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將所得粗物質溶於DCM (4 mL)中，接著添加三氟化二乙基胺基硫(0.257 mL，1.95 mmol)且將所得溶液在室溫下攪拌24 h，隨後傾倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取，用水、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得3-[5-(二氟甲基)-2-呋喃基]-N-甲基-苯胺。

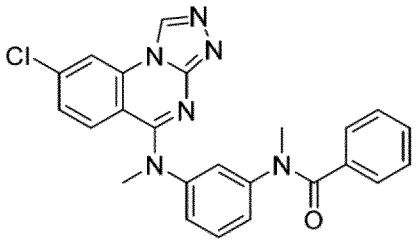
【1842】 藉由針對實例483所描述之方法製備實例484，不同之處在於使用3-[5-(二氟甲基)-2-呋喃基]-N-甲基-苯胺代替3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 6.98 (m, 4H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 426.1。

實例485. 3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-N-甲基-N-苯基苯甲醯胺



【1843】 根據針對實例483所描述之方法製備實例485，不同之處在於使用N-甲基苯胺代替苯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 6H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); LCMS(m/z) 443.1。

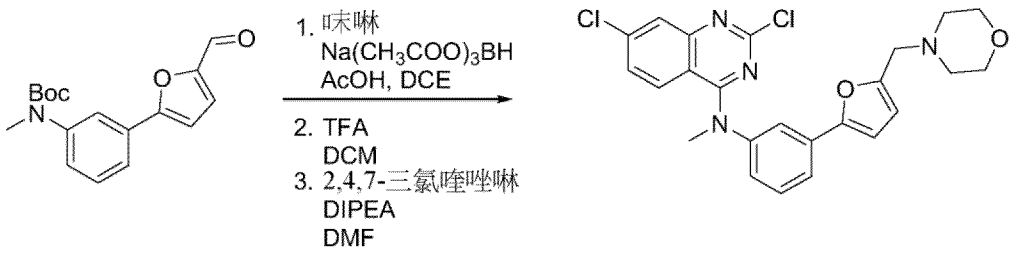
實例486. N-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-N-甲基苯甲醯胺



【1844】 N-甲基-N-[3-(甲胺基)苯基]苯甲醯胺：向苯甲酸(100 mg，0.819 mmol)及N,N'-二甲基苯-1,3-二胺(0.210 mL，1.64 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (544 mg，1.43 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.374 mL，2.15 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h，隨後傾倒入水中且用乙酸乙酯萃取，用1 N HCl洗滌，隨後用水、接著為鹽水洗滌兩次，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得N-甲基-N-[3-(甲胺基)苯基]苯甲醯胺。

【1845】 根據針對實例483所描述之方法製備實例486，不同之處在於使用N-甲基-N-[3-(甲胺基)苯基]苯甲醯胺代替3-(甲胺基)-N-苯基苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 9H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); LCMS(m/z) 443.1。

實例487. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-((N-味啉基)甲基)呋喃-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

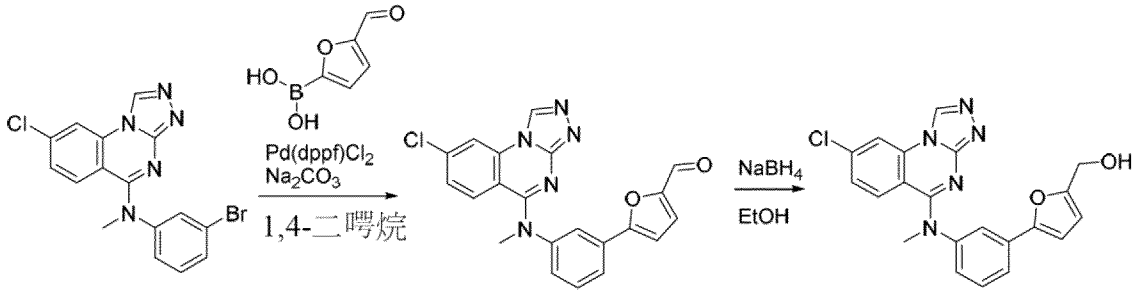


【1846】 2,7-二氯-N-甲基-N-[3-[5-((N-味啉基)甲基)-2-呋喃基]苯基]喹唑啉-4-胺：向N-[3-(5-甲醯基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.133 mmol)、味啉(23 μL，0.265 mmol)及乙酸(38 μL)於1,2-二氯乙烷(1.5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(56.3 mg，0.265 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h，隨後傾倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，隨後在減壓下濃縮。將所得粗材料溶於DCM (4 mL)中，接著添加三氟乙酸(0.5 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌30 min，隨後傾倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將所得粗材料與於DMF (1.5 mL)中之2,4,7-三氯喹唑啉(46.6 mg，0.200 mmol)組合，接著添加N,N-二異丙基乙胺(58 μL，0.333 mmol)。將反應混合物加熱至40℃ 2 h，隨後傾倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用水、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得2,7-二氯-N-甲基-N-[3-[5-((N-味啉基)甲基)-2-呋喃基]苯基]喹唑啉-4-胺。

【1847】 根據針對實例483所描述之方法製備實例487，不同之處在於使用2,7-二氯-N-甲基-N-[3-[5-((N-味啉基)甲基)-2-呋喃基]苯基]喹唑啉-4-胺代替N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-胺基]苯基]苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H),

7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.37 - 3.03 (m, 4H); LCMS(m/z) 475.1。

實例488. [5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2-呋喃基]甲醇

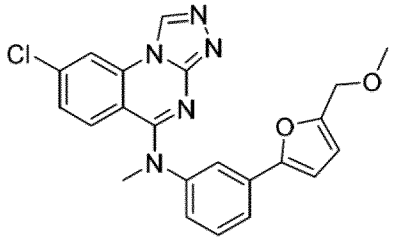


【1848】 5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]呋喃-2-甲醛：向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，100 mg，0.257 mmol)及(5-甲醯基-2-呋喃基)⊕酸(39.6 mg，0.283 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(21.3 mg，25.7 μmol)及碳酸鈉水溶液(0.643 mL，2 M，1.29 mmol)。將所得溶液加熱至100℃ 1 h，隨後經由Celite®過濾，用乙酸乙酯稀釋，用水、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]呋喃-2-甲醛。

【1849】 [5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2-呋喃基]甲醇：在0℃下向5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]呋喃-2-甲醛(45 mg，0.111 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(5 mg，0.134 mmol)。在20 min之後，在此溫度下將反應混合物用水淬滅且在減壓下濃縮。將所得粗材料溶於乙酸乙酯中，

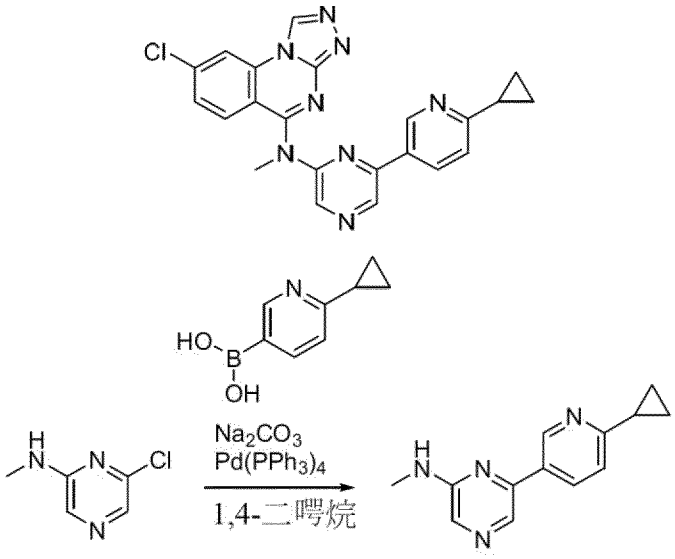
用水、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1。

實例489. 8-氯-N-[3-[5-(甲氧基甲基)-2-呋喃基]苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1850】8-氯-N-[3-[5-(甲氧基甲基)-2-呋喃基]苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：在0℃下向[5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2-呋喃基]甲醇(25 mg，61.6 μmol)及碘甲烷(37.5 μL，0.616 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加NaH (3.4 mg，60 wt%於礦物油中，92.4 μmol)。隨後，使反應混合物升溫至室溫且在此溫度下攪拌3 h。隨後，將反應混合物用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、隨後為鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由逆相HPLC純化，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.1。

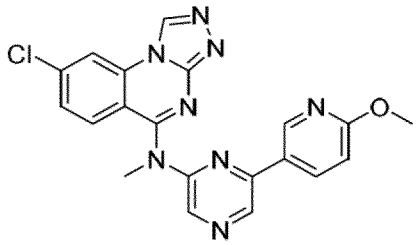
實例490. 8-氯-N-(6-(6-環丙基吡啶-3-基)吡啡-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1851】 6-(6-環丙基-3-吡啶基)-N-甲基-吡啡-2-胺：向6-氯-N-甲基-吡啡-2-胺(57.3 mg，0.399 mmol)及(6-環丙基-3-吡啶基)⊕酸(50 mg，0.307 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (35.5 mg，30.7 μmol)及碳酸鈉水溶液(0.46 mL，2 N，0.920 mmol)。將所得溶液加熱至90℃ 2 h，隨後冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得6-(6-環丙基-3-吡啶基)-N-甲基-吡啡-2-胺。

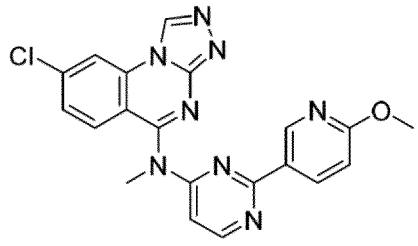
【1852】 根據針對實例483所描述之方法製備實例490，不同之處在於使用6-(6-環丙基-3-吡啶基)-N-甲基-吡啡-2-胺代替3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.96 - 8.89 (m, 2H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 4H); LCMS(m/z) 429.1。

實例491. 8-氯-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啡-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1853】根據針對實例490所描述之鈴木偶合程序(Suzuki coupling procedure)製備6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基吡啡-2-胺，不同之處在於使用6-氯-N-甲基吡啡-2-胺及(6-甲氧基吡啶-3-基)⊕酸。根據針對實例483所描述之方法製備實例491，不同之處在於使用6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基吡啡-2-胺代替3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); LCMS(m/z) 419.1。

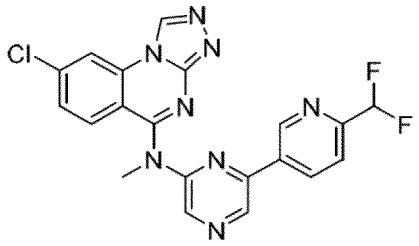
實例492. 8-氯-N-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1854】根據針對實例490所描述之鈴木偶合程序製備2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺，不同之處在於使用2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺及(6-甲氧基吡啶-3-基)⊕酸。根據針對實例483所描述之方法製備實例492，不同之處在於使用2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺代替3-

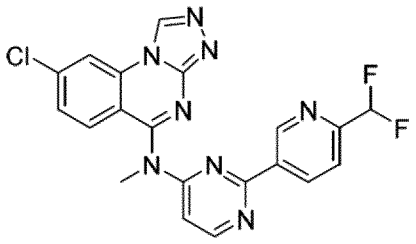
(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 419.1。

實例493. 8-氯-N-(6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)吡啡-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



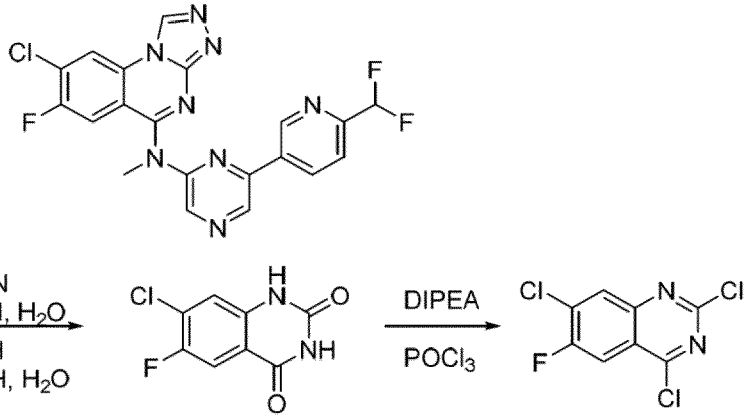
【1855】 根據實例490之方法製備6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基吡啡-2-胺，不同之處在於使用2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶代替(6-環丙基-3-吡啶基)⊕酸。根據實例483中所描述之方法製備實例493，不同之處在於使用6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基吡啡-2-胺代替3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 439.1。

實例494. 8-氯-N-(2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1856】 根據實例490之方法製備2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺，不同之處在於使用2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶及2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺代替(6-環丙基-3-吡啶基)⊕酸及6-氯-N-甲基-吡咔-2-胺。根據實例483中所描述之方法製備實例494，不同之處在於使用2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺代替3-(甲胺基)-N-苯基-苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 6.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 439.1。

實例495. 8-氯-N-(6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)吡咔-2-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



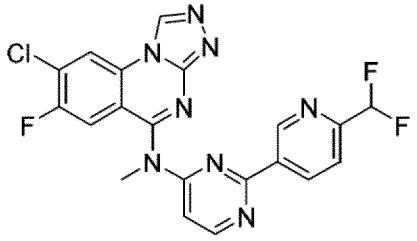
【1857】 7-氯-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮：將氰酸鉀(8.74 g，103 mmol)於水(40 mL)中之溶液慢慢地添加至2-胺基-4-氯-5-氟-苯甲酸(10 g，51.7 mmol)於乙酸(200 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌24 h，隨後傾倒入水(500 mL)中。隨後，藉由過濾收集沈澱物且添加至

MeOH (300 mL)中，接著添加氫氧化鈉水溶液(25.8 mL，4 M，103 mmol)。隨後，將所得混合物在室溫下攪拌16 h，隨後用1N HCl酸化至pH 3，且藉由過濾收集沈澱物且在真空中乾燥，獲得7-氯-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮。

【1858】 2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉：將7-氯-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(1 g，4.66 mmol)溶解於$POCl_3$ (3.25 mL，35 mmol)中，接著添加N,N-二異丙基乙胺(1.51 mL，8.68 mmol)。將所得溶液加熱至100℃ 1 h，隨後小心地傾倒入水(500 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，隨後溶解於二氯甲烷中且用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。隨後，進一步在真空中乾燥所得粗材料，獲得2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉。

【1859】 根據實例483之方法製備實例495，不同之處在於使用2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉及6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基吡咔-2-胺代替2,4,7-三氯喹唑啉及N-[3-(甲胺基)苯基]苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 457.1。

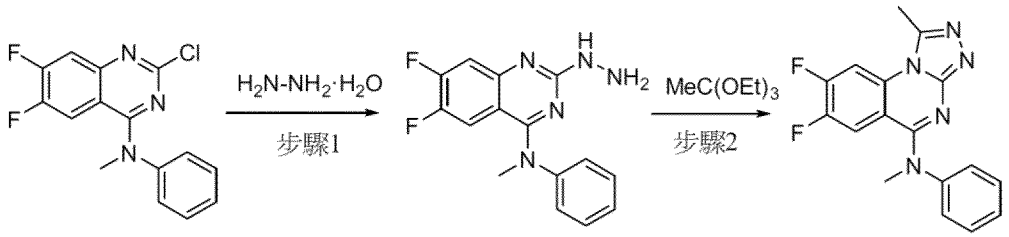
實例496. 8-氯-N-(2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1860】 根據實例483之方法製備實例496，不同之處在於使用

2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉及2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺代替2,4,7-三氯喹唑啉及N-[3-(甲胺基)苯基]苯甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.63 - 8.56 (m, 2H), 8.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 6.85 (m, 2H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 457.1。

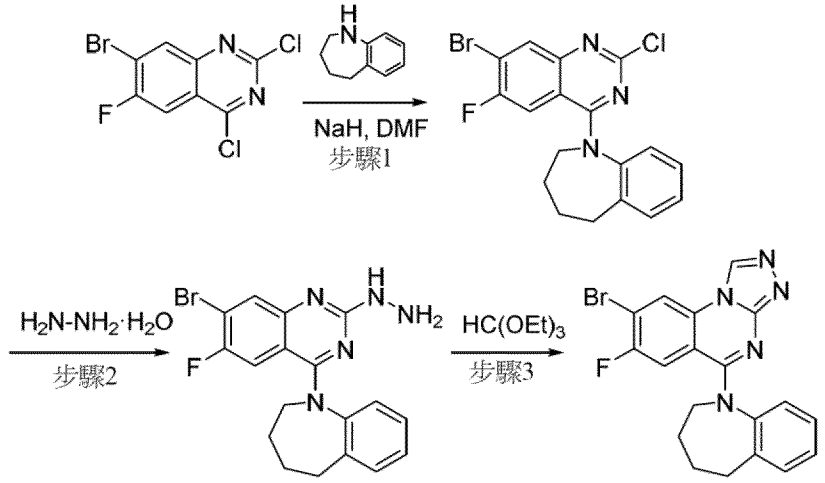
實例497. 7,8-二氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1861】步驟1：製備6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺：在室溫下用水合肼(1092 mg，38.1 eq)處理2-氯-6,7-二氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(174.7 mg，0.571 mmol)於乙醇(4 mL)及THF (1 mL)中之溶液20 h。過濾所得懸浮液。收集濾液，得到6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{15}H_{13}F_2N_5$之[M+H]+計算值: 302.11 (M+1), 實驗值: 302.20 (M+1)。

【1862】步驟2：製備7,8-二氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：攪拌6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(30.0 mg，0.0996 mmol)於原甲酸三乙酯(80.0 mg，0.498 mmol，5當量)中之溶液且在100℃下加熱19 h。過濾所得懸浮液。收集濾液，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (dd, J = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 3H), 7.15 (dd, J = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.93 (s, 3H); LCMS(m/z) 326.2。

實例498. 1-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼



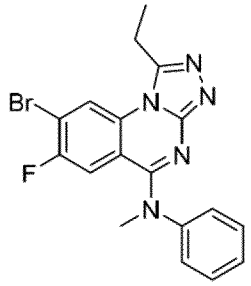
【1863】步驟1：製備1-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯：在室溫下用於DMF (5 mL)中之氫化鈉(155.4 mg，4.1 mmol，2.4當量)處理7-溴-2,4-二氯-6-氟喹唑啉(500 mg，1.69 mmol)、2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呯(249 mg，1.69 mmol，1當量) 3 h。向混合物中添加水(30 mL)，接著用EtOAc (30 mL，×3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除有機溶劑，得到粗產物，此粗產物不經進一步純化即用於後一步驟。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{19}H_{17}BrFN_5$之[M+H]+計算值: 406.00 (M-1+1), 408.00 (M+1+1), 實驗值: 406.19 (M-1+1), 408.14 (M+1+1)。

【1864】步驟2：製備1-(7-溴-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯：在55℃下用水合肼(1675 mg，27 eq.)處理於乙醇(15 mL)及THF (4 mL)中之1-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯(506 mg，來自步驟1) 16 h。向混合物中添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL，×3)萃取整體。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除有機溶劑，得到粗產物。藉由製備型逆相高效液相層析純化粗產物，得到1-(7-溴-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{18}H_{17}BrFN_5$之[M+H]+計算值: 402.07

(M-1+1), 404.06 (M+1+1), 實驗值: 402.23 (M-1+1), 404.19 (M+1+1)。

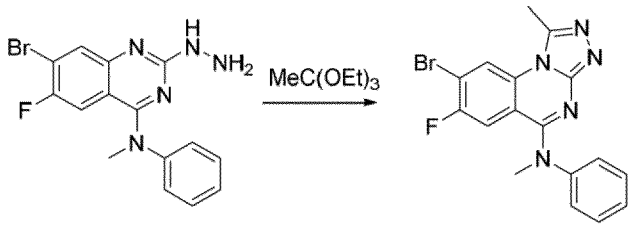
【1865】 步驟3：製備8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將1-(7-溴-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼(來自步驟1)於原甲酸三乙酯(427 mg，2.88 mmol，5 eq)中之溶液在100℃下加熱3 h。藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 2.44 - 1.25 (m, 4H); LCMS(m/z) 412.2/414.2。

實例499. 8-溴-1-乙基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



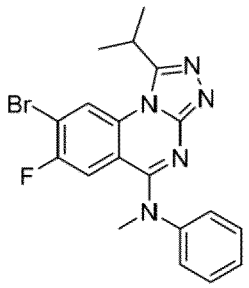
【1866】 以與實例500類似之方式合成實例499，不同之處在於使用1,1,1-三甲氧基丙烷代替1,1,1-三乙氧基乙烷。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS(m/z) 400.3/402.2。

實例500. 8-溴-7-氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



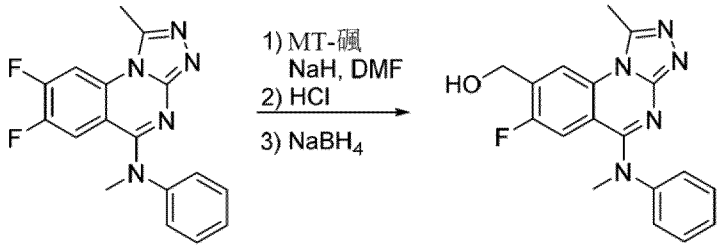
【1867】 攪拌7-溴-6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(20.0 mg，0.0552 mmol)於1,1,1-三乙氧基乙烷(74.1 mg，0.457 mmol，8.3當量)中之溶液且在100℃下加熱1 h。過濾所得懸浮液。收集濾液，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 3H), 7.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); LCMS(m/z) 386.2/388.1。

實例501. 8-溴-7-氟-1-異丙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1868】 以與實例500類似之方式合成實例501，不同之處在於使用1,1,1-三甲氧基-2-甲基丙烷代替1,1,1-三乙氧基乙烷。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.82 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS(m/z) 414.2/416.2。

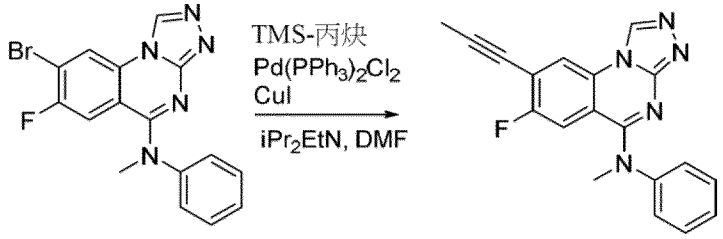
實例502. (7-氟-1-甲基-5-(甲基(苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



【1869】 在室溫下用氫化鈉(60%於礦物油中，10 mg)處理7,8-二氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例497，15.0 mg，0.0461 mmol)及1-甲基-4-(甲基硫基甲基磺醯基)苯(MT碸，20 mg，0.092 mmol，2當量)於DMF (2 mL)中之溶液1 h。向反應混合物中添加TFA (0.3 mL)。將反應混合物直接注射至製備型逆相高效液相層析(Phenomenex Luna C18管柱，5%至100%梯度乙腈水溶液及0.1% TFA)中，得到7-氟-N,1-二甲基-8-((甲硫基)(甲苯磺醯基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{26}H_{24}FN_5O_2S_2$之[M+H]+計算值: 522.14 (M+1), 實驗值: 522.02 (M+1)。

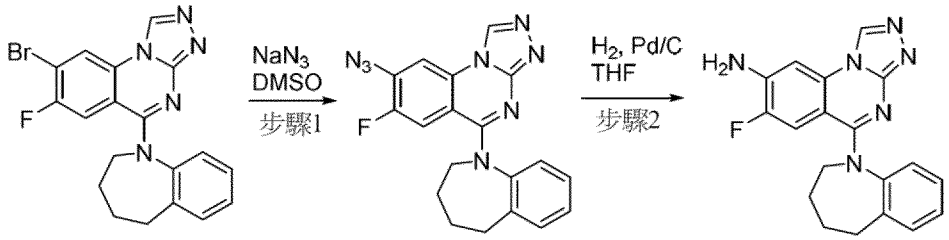
【1870】 將7-氟-N,1-二甲基-8-((甲硫基)(甲苯磺醯基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺溶解於MeOH (3 mL)及12N HCl (1 mL)中、攪拌且在80℃下加熱16.5 h。向混合物中添加THF (20 mL)且在減壓下移除溶劑。重複此步驟三次以自系統移除MeOH (藉由LCMS觀測醛及其水合物)。將殘餘物溶解於THF (2 mL)及水(1 mL)中。向混合物中添加硼氫化鈉(過量)且將混合物在室溫下攪拌10 min。向混合物中添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL，×3)萃取整體。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。將水層濃縮至~2 mL。藉由製備型逆相高效液相層析純化水層，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 338.3。

實例503. 7-氟-N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1871】將8-溴-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(20 mg，0.539 mmol)、三甲基(丙-2-炔基)矽烷(12.1 mg，0.108 mmol，2當量)、DIPEA (13.9 mg，0.108 mmol，2當量)、CuI (2.1 mg，0.108 mmol，0.2當量)及氯化雙(三苯膦)鈀(3.8 mg，0.0539 mmol，0.1當量)在氮氣氛圍下在DMF (2 mL)中在80℃下加熱1 h，在100℃下加熱1 h且隨後在150℃下加熱1 h。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 6.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS(m/z) 332.2。

實例504. 7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

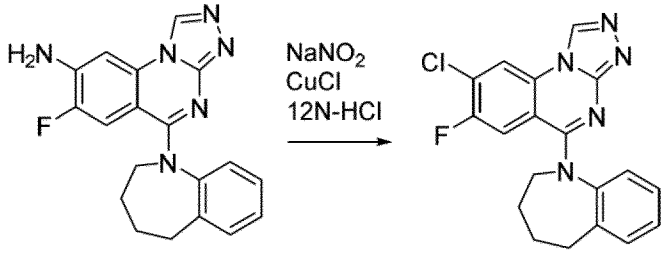


【1872】步驟1：製備8-疊氮基-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：在100℃下用於DMSO (1 mL)中之疊氮化鈉(23.8 mg，0.366 mmol，5當量)處理8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(實例498，30.0 mg，

0.728 mmol) 60 min。向混合物中添加水(30 mL)，接著用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除有機溶劑，得到粗產物。此粗產物不經進一步純化即用於後一步驟。8-疊氮基-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{19}H_{15}FN_8$之[M+H]+計算值: 375.14 (M+1), 實驗值: 375.02 (M+1)。

【1873】 步驟2：製備7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺：在氫氣氛圍下在室溫下用於THF (2 mL)中之10%鈀碳(15.2 mg)處理8-疊氮基-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(35.5 mg，0.0948 mmol) 30 min。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.13 (s, 0H), 2.95 (s, 2H), 1.97 (d, J = 29.4 Hz, 4H), 1.63 (s, 2H); LCMS(m/z) 349.2。

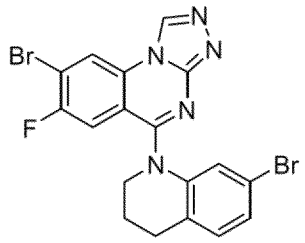
實例505. 8-氯-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1874】 將7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(實例504，15.7 mg，0.0451 mmol)溶解於12 N HCl (1 mL)中。在0℃下向溶液中添加於水(1 mL)中之亞硝酸鈉(4.7 mg，

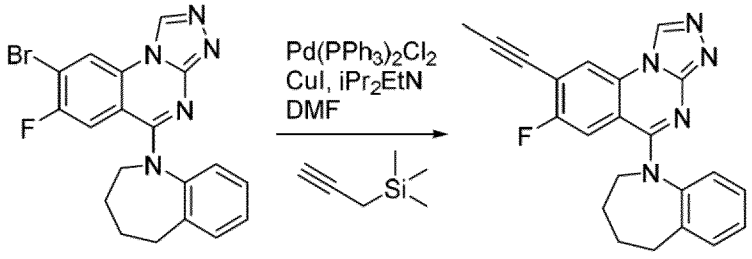
0.0676 mmol，1.5當量)且將混合物在相同溫度下攪拌1 h。向反應混合物中添加Cu(I)Cl (6.6 mg，0.0676 mmol，1.5當量)於12N HCl (1 mL)中之溶液。且隨後使反應溫度升高至100℃且將混合物在相同溫度下攪拌10 min。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.52 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.06 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 1.68 (s, 1H); LCMS(m/z) 350.4。

實例506. 8-溴-5-(7-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



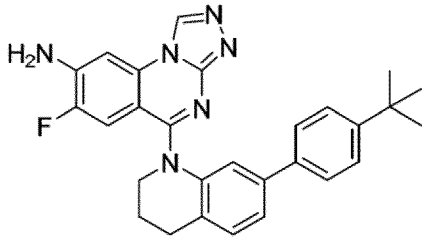
【1875】根據針對實例498所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 (p, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 478.1。

實例507. 7-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



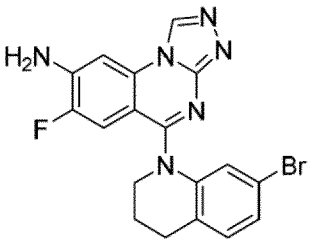
【1876】將8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(實例498，38.2 mg，0.0929 mmol)、三甲基(丙-2-炔基)矽烷(20.9 mg，0.186 mmol，2當量)、DIPEA (24.0 mg，0.186 mmol，2當量)、CuI (3.5 mg，0.186 mmol，0.2當量)及氯化雙(三苯膦)鈀(6.5 mg，0.0539 mmol，0.1當量)在氮氣氛圍下在DMF (2 mL)中在100℃下加熱15.5 h。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.67 (br s, 1H), 1.30 (br d, J = 5.1 Hz, 1H); LCMS(m/z) 372.3。

實例508. 5-(7-(4-(三級丁基)苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



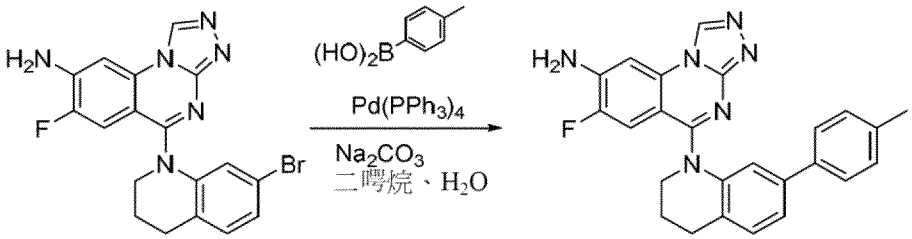
【1877】以與實例510類似之方式合成實例508，不同之處在於使用(4-(三級丁基)苯基)⊕酸代替對甲苯⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 467.4。

實例509. 5-(7-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1878】根據實例504中所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (p, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 413.2/415.2。

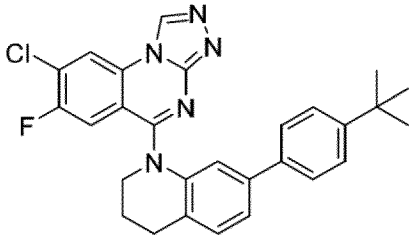
實例510. 7-氟-5-(7-(對甲苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1879】將5-(7-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(實例509，7.2 mg，0.0174 mmol)、對甲苯⊕酸(4.7 mg，0.0348 mmol，2當量)、肆(三苯膦)鈀(0) (4.0 mg，0.00348 mmol，0.2當量)及2M-Na2CO3 (0.5 mL)在氮氣氛圍下在1,4-二噁烷(2 mL)中在100℃下加熱30 min。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物。隨後，藉由矽膠管柱層析(梯度0%至20% MeOH/CH_2Cl_2)再純化產物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H),

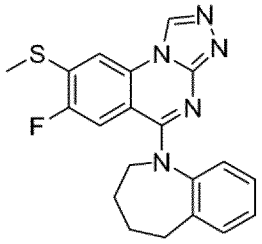
2.30 (s, 3H), 2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 425.3。

實例511. 5-(7-(4-(三級丁基)苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



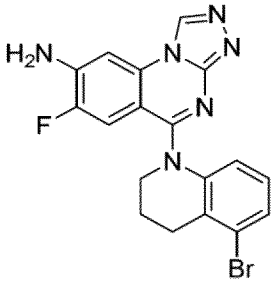
【1880】 將5-(7-(4-(三級丁基)苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(實例508，5.0 mg，0.0107 mmol)溶解於12 N HCl (1 mL)中。在0℃下向溶液中添加於水(1 mL)中之亞硝酸鈉(1.1 mg，0.0161 mmol，1.5當量)且將反應混合物在相同溫度下攪拌30 min。向反應混合物中添加Cu(I)Cl (1.6 mg，0.0161 mmol，1.5當量)於12 N HCl (1 mL)中之溶液。且隨後使反應溫度升高至100℃且將混合物在相同溫度下攪拌10 min。向混合物中添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL，×3)萃取整體。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除有機溶劑，得到粗混合物。藉由製備型逆相高效液相層析純化粗混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.20 (m, 6H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 2.20 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H); LCMS(m/z) 486.4。

實例512. 7-氟-8-(甲硫基)-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1881】在室溫下用氫化鈉(60%於礦物油中，10 mg)處理於DMF (2 mL)中之8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(實例498)及1-甲基-4-(甲基硫基甲基磺醯基)苯(MT碸，15.7 mg，0.0728 mmol，2當量) 1.5 h。將反應混合物直接注射至製備型逆相高效液相層析中，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.02 - 1.71 (m, 4H), 1.28 (d, J = 19.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 380.3。

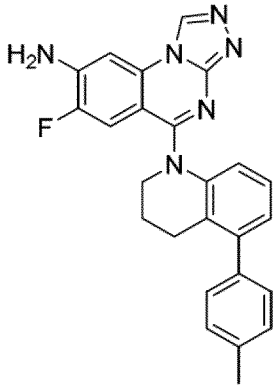
實例513. 5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1882】根據實例504中所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.7

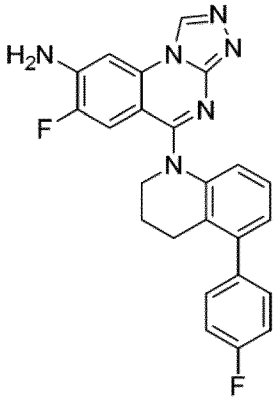
Hz, 2H), 2.17 (p, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 413.2/415.2。

實例514. 7-氟-5-(5-(對甲苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1883】根據實例510之方法合成實例514，不同之處在於使用實例513代替實例509。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 5H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H); LCMS(m/z) 425.4。

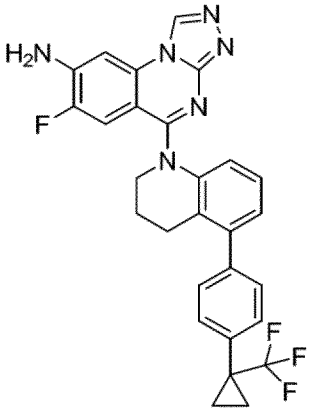
實例515. 7-氟-5-(5-(4-氟苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1884】根據實例510之方法合成實例515，不同之處在於使用實例513及(4-氟苯基)⊕酸代替實例509及對甲苯⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz,

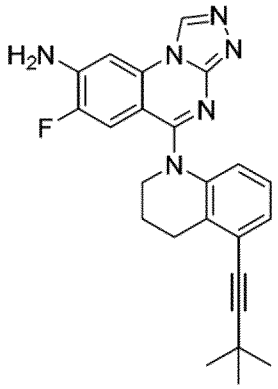
1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 4H); LCMS(m/z) 429.3。

實例516. 7-氟-5-(5-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



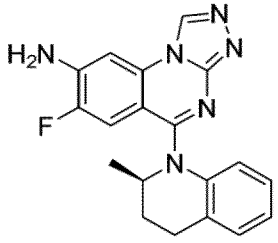
【1885】根據實例510之方法合成實例516，不同之處在於使用實例513及4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)-1,3,2-二氧硼喃代替實例509及對甲苯⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H); LCMS(m/z) 519.4。

實例517. 5-(5-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



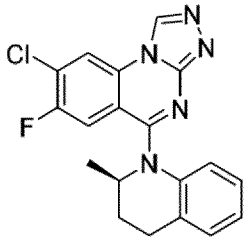
【1886】根據實例522之方法製備實例517，不同之處在於使用3,3-二甲基丁-1-炔代替乙炔基環丙烷。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS(m/z) 415.4。

實例518. (R)-7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



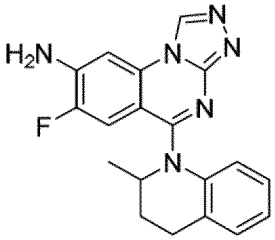
【1887】根據實例504中所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.00 - 2.75 (m, 2H), 2.53 (dq, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.64 (ddt, J = 13.7, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 349.2。

實例519. (R)-8-氯-7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



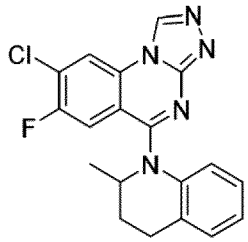
【1888】根據實例505中所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 4H); LCMS(m/z) 368.2。

實例520. 7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1889】根據實例504中所描述之程序製備標題化合物。LCMS(m/z) 349.3。

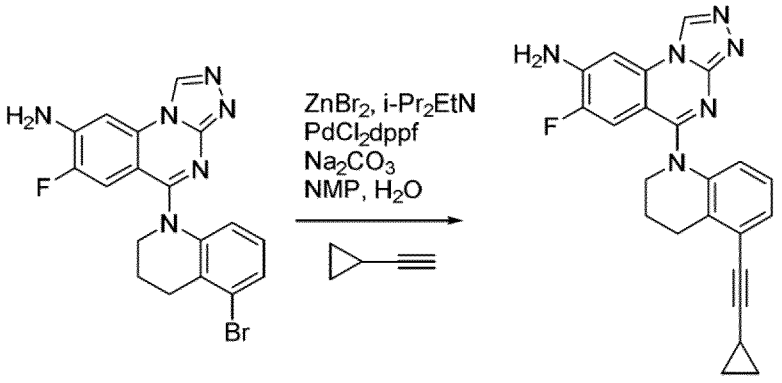
實例521. 8-氯-7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1890】根據實例505中所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J =

7.5 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.17 (dt, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 2H), 2.67 (ddt, J = 13.3, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 1.62 (ddt, J = 12.7, 9.6, 6.1 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 368.2。

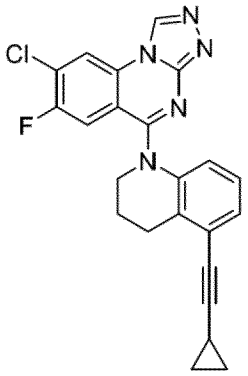
實例522. 5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1891】將5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(實例513，35.0 mg，0.0847 mmol)、乙炔基環丙烷(56.0 mg，0.847 mmol，10當量)、DIPEA (219.0 mg，1.69 mmol，20當量)、溴化鋅(191.0 mg，0.847 mmol，10當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (6.3 mg，0.00847 mmol，0.1當量)在氮氣氛圍下在NMP (2 mL)中在100℃下加熱30 min，在120℃下加熱1 h且在120℃下加熱1 h。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.15 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.56 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.95 (dt, J = 8.2,

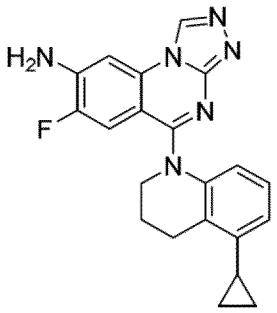
3.2 Hz, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 399.3。

實例523. 5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



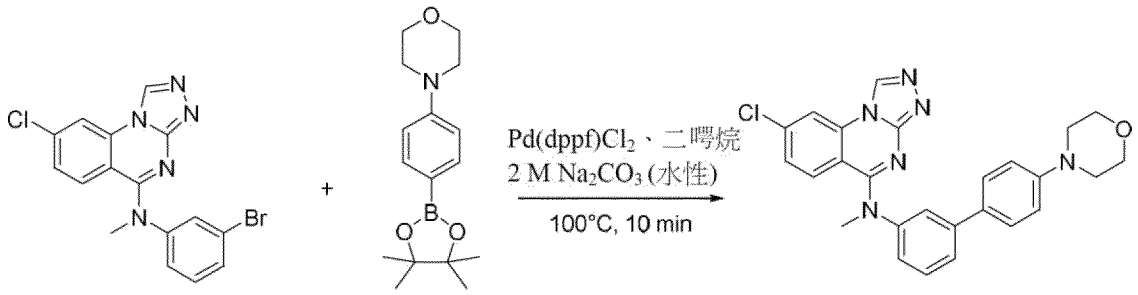
【1892】將5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(實例522，6.5 mg，0.0163 mmol)、氯化銅(I) (2.4 mg，0.0245 mmol，1.5當量)溶解於乙腈(0.5 mL)中。向混合物中添加亞硝酸三級丁酯(2.5 mg，0.0245 mmol，1.5當量)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。因為在室溫下40 min之後反應未完成，故添加額外試劑[氯化銅(I) (4.8 mg，3.0當量)及亞硝酸三級丁酯(5.0 mg，3.0當量)]。將反應混合物在室溫下攪拌1 h 20 min。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.57 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.09 - 0.90 (m, 2H), 0.89 - 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 418.3。

實例524. 5-(5-環丙基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺



【1893】 將5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(實例513，35.0 mg，0.0847 mmol)、環丙⊕酸(43.6 mg，0.508 mmol，6當量)、二乙醯氧基鈀(3.8 mg，0.0169 mmol，0.2當量)、三環己基磷烷(19 mg，0.0678 mmol，0.8當量)及雙鉀氧基磷醯氧基鉀(162 mg，0.762 mmol，9當量)在氮氣氛圍下在1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)中在100℃下加熱21 h。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.91 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.80 - 0.63 (m, 2H); LCMS(m/z) 375.2。

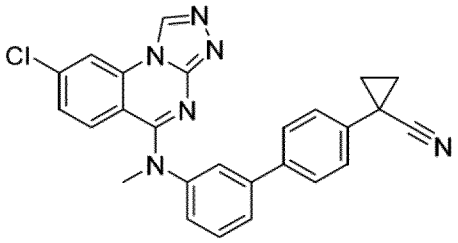
實例525. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(N-味啉基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1894】 向*N*-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-

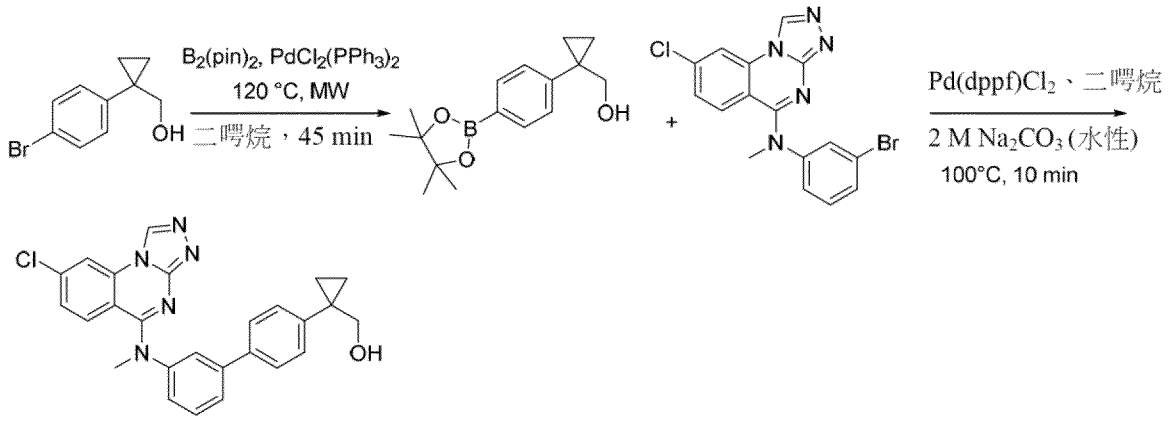
5-胺(實例308，35.0 mg，0.090 mmol)於二噁烷(1.0 mL)中之溶液中添加4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)味啉(26.0 mg，0.09 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.72 mg，4.5 μmmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性)(47.7 mg，0.450 mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在100℃下加熱15 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 4H); LCMS(m/z) 471.1。

實例526. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷-1-甲腈



【1895】根據實例525之方法製備實例526。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 451.1。

實例527. (1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙基)甲醇

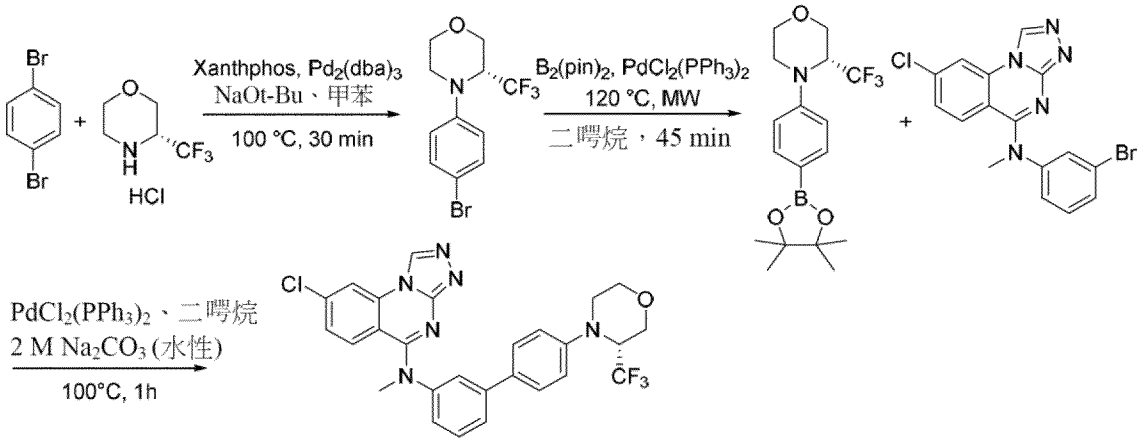


【1896】 合成(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)環丙基)甲醇：使配有攪拌棒之微波小瓶裝填有(1-(4-溴苯基)環丙基)甲醇(60.0 mg，0.264 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(80.5 mg，0.317 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (9.27 mg，0.013 mmol)、KOAc (77.8 mg，0.793 mmol)及二噁烷(1 mL)。將小瓶用氮氣沖洗，密封且在120℃下照射混合物45 min。隨後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，在減壓下濃縮且不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 297.1 $[M+Na]^+$。

【1897】 合成(1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙基)甲醇：向*N*-(3-溴苯基)-8-氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，103 mg，0.264 mmol)於二噁烷(2.6 mL)中之溶液中添加(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)環丙基)甲醇(72.4 mg，0.264 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (10.9 mg，0.013 mmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性) (140 mg，1.32 mmol)且將混合物用氮氣沖洗且隨後在100℃下加熱10 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s,

2H), 3.54 (s, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.2。

實例528. (*R*)-8-氯-*N*-甲基-*N*-(4'-(3-(三氟甲基) N-味啉基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



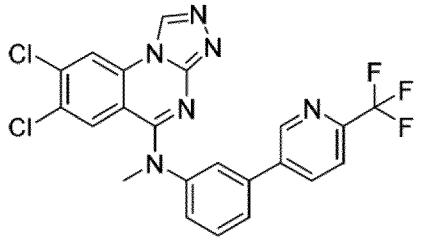
【1898】合成(*R*)-4-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)味啉：將1,4-二溴苯(200 mg，0.848 mmol)、(*R*)-3-(三氟甲基)味啉鹽酸鹽(171 mg，0.890 mmol)、三級丁醇鈉(204 mg，2.12 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (38.8 mg，0.042 mmol)於甲苯(1.00 mL)中之溶液用氮氣沖洗且在90℃下加熱30 min。完成後，將反應物用EA稀釋，經由Celite®過濾且在減壓下濃縮。用矽膠層析用EA/己烷0-100%溶離來純化粗產物。MS (m/z) 310.1 $[M+H]^+$。

【1899】合成(*R*)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)味啉：使配有攪拌棒之微波小瓶裝填有(*R*)-4-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)味啉(30.0 mg，0.097 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(29.5 mg，0.116 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.40 mg，0.0048 mmol)、KOAc (28.5 mg，0.290 mmol)及二噁烷(1 mL)。將小瓶用氮氣沖洗，密封且在120℃下照射反應混合物45 min。隨後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，在減壓下濃縮且不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 358.2 $[M+H]^+$。

【1900】合成(*R*)-8-氯-*N*-甲基-*N*-(4'-(3-(三氟甲基) N-味啉基)-

[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：使微波小瓶裝填有*N*-(3-溴苯基)-8-氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(37.6 mg，0.097 mmol)、(*R*)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)味啉(34.6 mg，0.097 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.40 mg，0.0048 mmol)、2 M Na_2CO_3溶液(水性) (51.3 mg，0.484 mmol)及二噁烷(1.0 mL)。將混合物用氮氣沖洗，密封且在100℃下照射1小時。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 539.2。

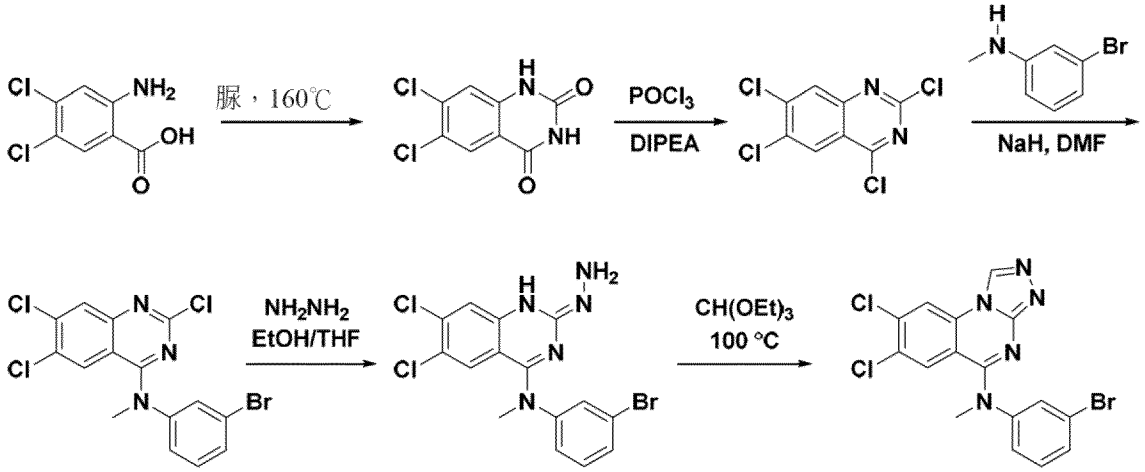
實例529. 7,8-二氯-*N*-甲基-*N*-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1901】 合成7,8-二氯-*N*-甲基-*N*-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例528合成呈現之方法以實例530及[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]⊕酸為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 489。

實例530. *N*-(3-溴苯基)-7,8-二氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1902】 合成6,7-二氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮：將脲(2.86 g，47.6 mmol)及2-胺基-4,5-二氯苯甲酸(1.00 g，4.76 mmol)之混合物在160℃下加熱18小時。使混合物冷卻至100℃且添加水以使材料懸浮且繼續再加熱10 min。將生成混合物過濾且轉移至燒瓶。添加0.5 N NaOH溶液(水性)直至懸浮液形成為止，且將混合物在100℃下加熱10 min。隨後，使反應物冷卻至室溫，且用HCl (濃)將pH調節至pH 2且過濾混合物。將所得殘餘物用水:MeOH (1:1) (60 mL)洗滌且在真空中乾燥，得到產物：MS (m/z) 230.9 $[M+H]^+$。

【1903】 合成2,4,6,7-四氯喹唑啉：在室溫下向6,7-二氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(467 mg，1.98 mmol)及DIPEA (538 mg，4.16 mmol)中之混合物中逐滴添加磷醯氯(3.84 g，25.1 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5 min且隨後在107℃下加熱3小時。隨後，將混合物小心地傾倒於碎冰

上且劇烈地攪拌直至懸浮液形成為止。向此混合物中添加DCM且轉移至分液漏斗。用DCM (×2)萃取水層，且將合併有機層用10%檸檬酸溶液(水性)洗滌，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，得到所需中間物。

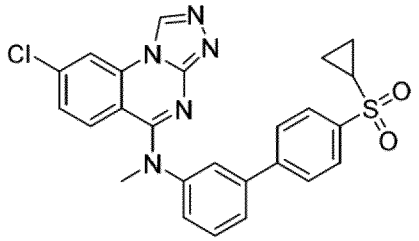
【1904】 合成*N*-(3-溴苯基)-2,6,7-三氯-*N*-甲基喹唑啉-4-胺：在0℃下向2,4,6,7-四氯喹唑啉(451 mg，1.68 mmol)及3-溴-*N*-甲基苯胺(329 mg，1.77 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (148 mg，3.87 mmol)。移除冷浴，且將混合物在室溫下攪拌2小時。完成後，使反應物冷卻至0℃且慢慢地添加飽和NH_4Cl溶液(水性)。將反應物轉移至分液漏斗且用EA (×3)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，獲得粗產物，使粗產物懸浮於庚烷中，過濾且進一步在真空中乾燥，獲得所指示之中間物：MS (m/z) 416.1 $[M+H]^+$。

【1905】 合成(*E*)-*N*-(3-溴苯基)-6,7-二氯-2-亞肼基-*N*-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺：向*N*-(3-溴苯基)-2,6,7-三氯-*N*-甲基喹唑啉-4-胺(236 mg，0.565 mmol)於THF (5.60 mL)及乙醇(9.40 mL)中之溶液中添加單水合肼(141 mg，2.81 mmol)且將混合物在50℃下攪拌1小時。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮且在真空中乾燥，獲得中間物。MS (m/z) 414.1 $[M+H]^+$。

【1906】 合成*N*-(3-溴苯基)-7,8-二氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將(*E*)-*N*-(3-溴苯基)-6,7-二氯-2-亞肼基-*N*-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺(234 mg，0.566 mmol)及原甲酸三乙酯(1.65 g，11.1 mmol)之溶液加熱至100℃ 30 min。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃

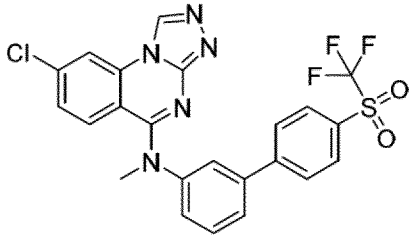
縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集材料，用庚烷:醚(3:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得經部分純化產物。將粗材料溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 422.1。

實例531. 8-氯-N-(4'-(環丙基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1907】根據實例525之方法製備實例531。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 10.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 490.1。

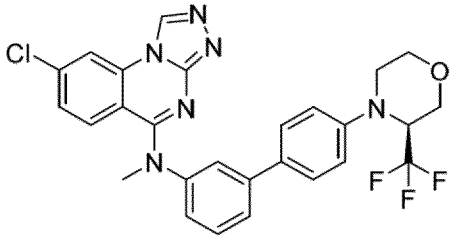
實例532. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((三氟甲基)磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1908】根據實例525之方法製備實例532。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz,

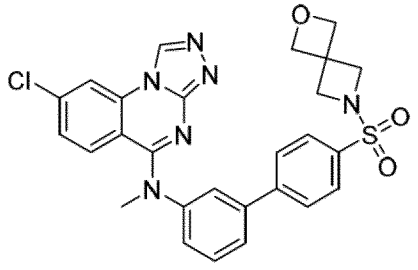
2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS(m/z) 518.1。

實例533. (*S*)-8-氯-N-甲基-N-(4'-(3-(三氟甲基) N-味啉基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



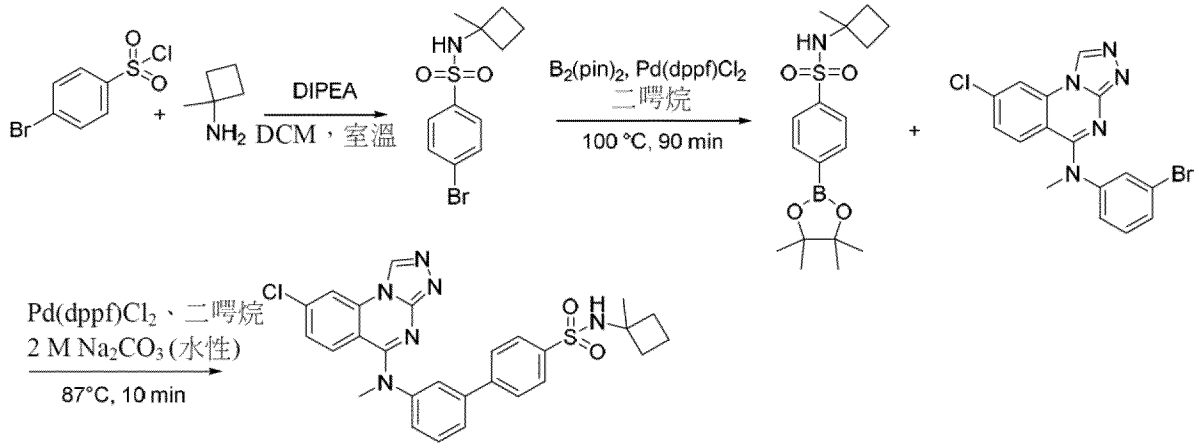
【1909】合成(*S*)-8-氯-N-甲基-N-(4'-(3-(三氟甲基) N-味啉基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例528合成呈現之方法製備標題化合物，不同之處在於以(*S*)-3-(三氟甲基)味啉為起始物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (td, J = 12.9, 12.5, 6.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 16.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 540.2。

實例534. N-(4'-((2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1910】根據實例525之方法製備實例534。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.61 (s, 3H); LCMS(m/z) 547.1。

實例535. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-*N*-(1-甲基環丁基)-[1,1'-聯苯]-4-磺醯胺



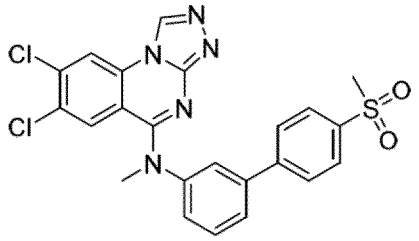
【1911】合成4-溴-*N*-(1-甲基環丁基)苯磺醯胺：在惰性氛圍下在室溫下向4-溴苯磺醯氯(200 mg，0.783 mmol)、1-甲基環丁胺(80.0 mg，0.939 mmol)於DCM (3.10 mL)中之懸浮液中添加DIPEA (202 mg，1.57 mmol)。將反應物攪拌18小時且隨後在減壓下濃縮。用矽膠層析用EA/己烷0-25%溶離來純化粗殘餘物，獲得所需磺醯胺。MS (m/z) 303.5 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。

【1912】合成*N*-(1-甲基環丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺：將4-溴-*N*-(1-甲基環丁基)苯磺醯胺(52.0 mg，0.171 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(52.1 mg，0.205 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.79

mg，0.0034 mmol)、KOAc (50.3 mg，0.513 mmol)及二噁烷(1.10 mL)之溶液用氮氣沖洗且在100℃下加熱90 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，在減壓下濃縮且不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 352.2 $[M+H]^+$。

【1913】 合成3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-*N*-(1-甲基環丁基)-[1,1'-聯苯]-4-磺醯胺：向*N*-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，30.0 mg，0.077 mmol)於二噁烷(0.7 mL)中之溶液中添加*N*-(1-甲基環丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯磺醯胺(29.8 mg，0.085 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.19 mg，3.90 μmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性) (40.9 mg，0.386 mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在87℃下加熱10 min。完成後，添加EA，且經由Celite®過濾混合物，且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 5H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 3H); LCMS(m/z) 533.1。

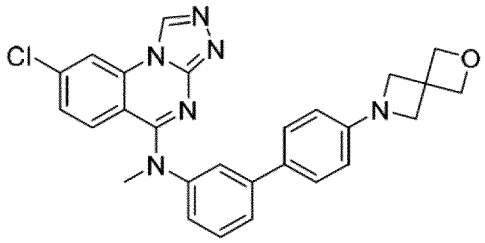
實例536. 7,8-二氯-N-甲基-N-(4'-(甲基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1914】 合成7,8-二氯-N-甲基-N-(4'-(甲基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-

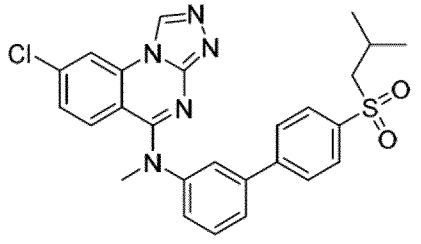
基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例528合成呈現之方法以實例530及4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3,2-二氧硼烷為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 3H); LCMS(m/z) 498。

實例537. *N*-(4'-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



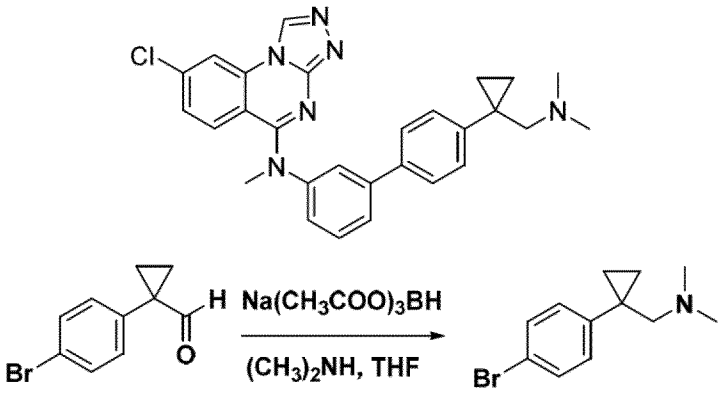
【1915】 合成*N*-(4'-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例528合成呈現之方法製備標題化合物，不同之處在於以2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷為起始物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 3.98 (s, 4H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 483.2。

實例538. 8-氯-N-(4'-(異丁基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1916】 合成8-氯-N-(4'-(異丁基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例525合成呈現之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS(m/z) 506.1。

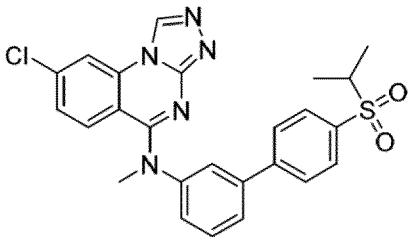
實例539. 8-氯-N-(4'-(1-((二甲胺基)甲基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1917】 合成1-(1-(4-溴苯基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺：向1-(4-溴-苯基)-環丙烷碳醛(176 mg，0.782 mmol)於THF (6.0 mL)中之溶液中添加含二甲胺之THF (2 M，0.938 mmol)、冰醋酸(56.3 mg，0.938 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(199 mg，0.938 mmol)之溶液。將混合物在室溫下攪拌48小時，用碳酸氫鈉水溶液淬滅且用EA萃取兩次。使合併有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將粗產物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得所需胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 1.02 (m, 4H); MS (m/z) 254.1 $[M+H]^+$。

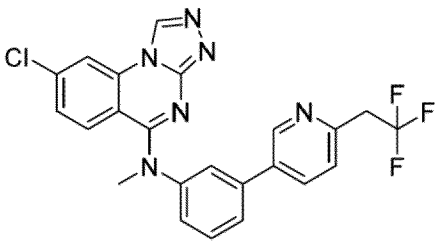
【1918】 合成8-氯-N-(4'-(1-((二甲胺基)甲基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例535合成呈現之方法以1-(1-(4-溴苯基)環丙基)-*N*,*N*-二甲基甲胺為起始物製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 4H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.03 (m, 4H); LCMS(m/z) 483.1。

實例540. 8-氯-N-(4'-(異丙基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



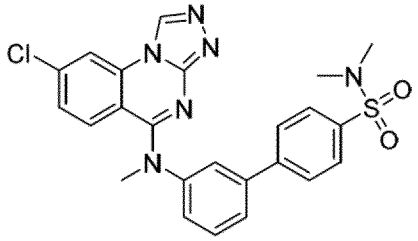
【1919】 合成8-氯-N-(4'-(異丙基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：根據針對實例525合成呈現之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LCMS(m/z) 492.1。

實例541. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



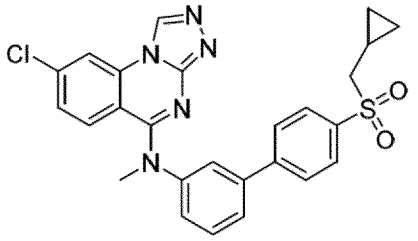
【1920】根據實例525之方法製備實例541。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 469.1。

實例542. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-N,N-二甲基-[1,1'-聯苯]-4-磺醯胺



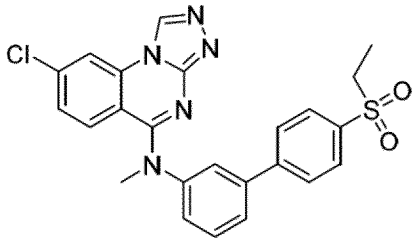
【1921】根據實例525之方法製備實例542。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 3H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (s, 6H); LCMS(m/z) 493.1。

實例543. 8-氯-N-(4'-((環丙基甲基)磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



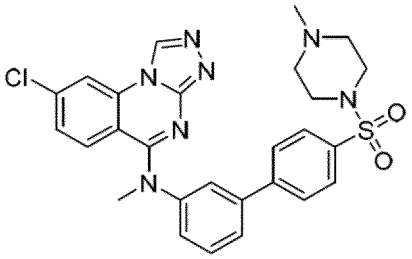
【1922】根據實例525之方法製備實例543。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.45 (q, J = 6.0, 5.3 Hz, 2H), 0.13 (d, J = 6.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 504.1。

實例544. 8-氯-N-(4'-(乙基磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



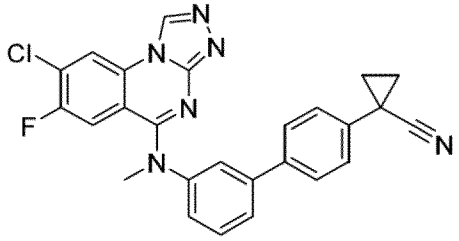
【1923】根據實例525之方法製備實例544。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 478.1。

實例545. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((4-甲基哌啡-1-基)磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



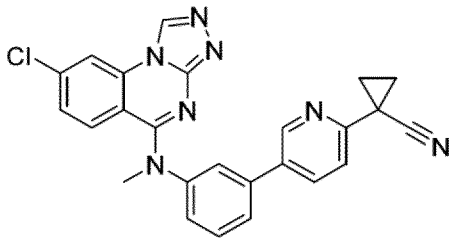
【1924】根據實例525之方法製備實例545。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 - 8.61 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 548.1。

實例546. 1-(3'-((8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷-1-甲腈



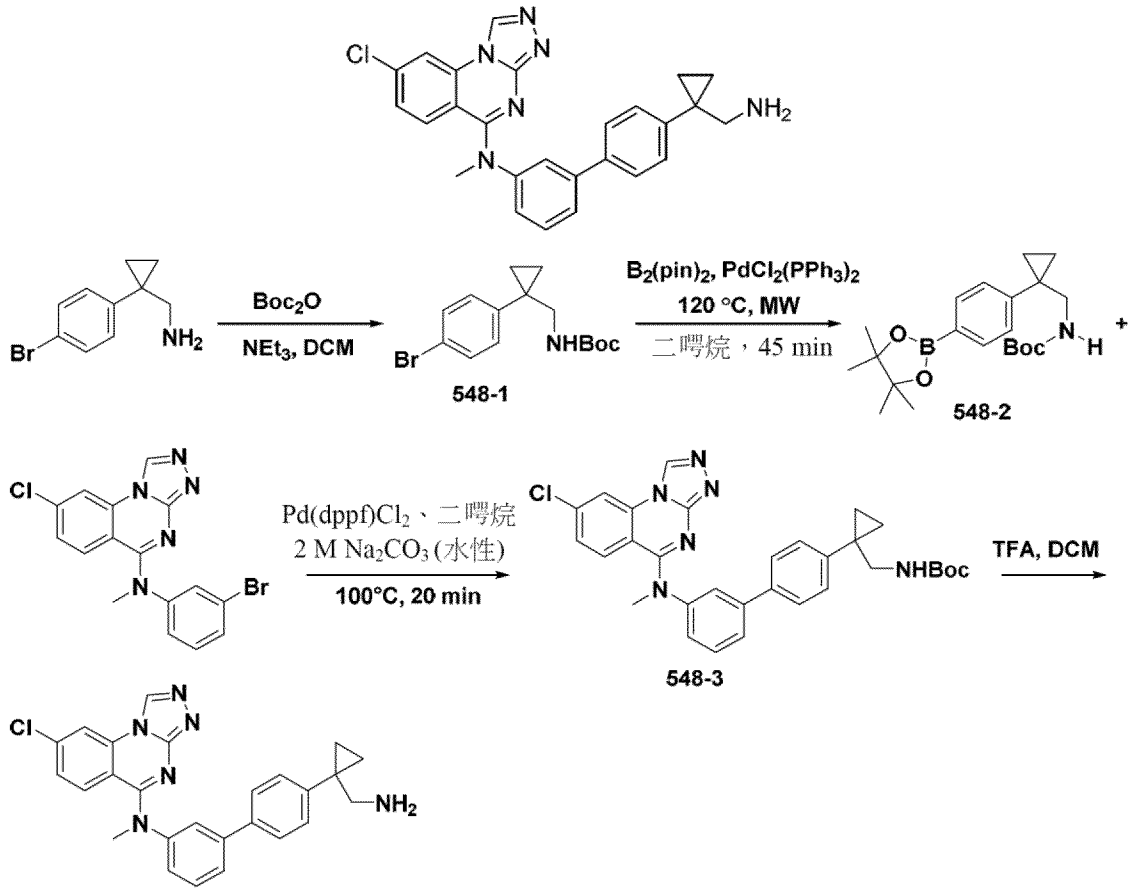
【1925】根據實例525中所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 469.1。

實例547. 1-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)環丙烷-1-甲腈



【1926】 合成1-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)環丙烷-1-甲腈：根據針對實例527合成呈現之方法製備標題化合物，不同之處在於以1-(5-溴吡啶-2-基)環丙烷-1-甲腈為起始物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.79 - 8.76 (m, 1H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (q, J = 4.9, 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 452.1。

實例548. N-(4'-(1-(胺基甲基)環丙基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1927】 合成胺基甲酸三級丁基-4-溴苯乙酯(中間物**548-1**)：在0℃下向2-(4-溴苯基)乙胺(300 mg，1.33 mmol)於DCM (7.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(161 mg，1.59 mmol)及二碳酸二三級丁酯(347 mg，1.59 mmol)。使混合物逐漸升溫至室溫且攪拌18小時。在減壓下濃縮反應混合物且使用矽膠層析用EA/己烷0-100%溶離來純化粗產物，獲得中間物胺基甲酸酯。MS (m/z) 350.1 $[M+Na]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.83 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 0.69 (q, J = 4.4 Hz, 2H)。

【1928】 合成((1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2基)苯基)環丙基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(中間物**548-2**)：使配有攪拌棒之微波小瓶裝填有胺基甲酸三級丁基-4-溴苯乙酯(50.0 mg，0.153 mmol)、雙(頻哪醇根

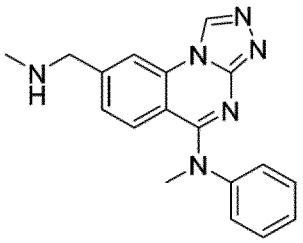
基)二硼(46.7 mg，0.184 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (11.9 mg，0.017 mmol)、KOAc (45.1 mg，0.460 mmol)及二噁烷(2.0 mL)。將小瓶用氮氣沖洗，密封且在120℃下照射反應混合物45 min。隨後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，在減壓下濃縮且不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z) 396.3 $[M+Na]^+$。

【1929】合成((1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(中間物**548-3**)：向*N*-(3-溴苯基)-8-氯-*N*-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例308，59.0 mg，0.152 mmol)於二噁烷(1.7 mL)中之溶液中添加((1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2基)苯基)環丙基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(57.8 mg，0.155 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (6.28 mg，7.59 μmol)及2 M Na_2CO_3溶液(水性) (80.4 mg，0.759 mmol)且將混合物用氮氣沖洗且在100℃下加熱20 min。完成後，將混合物用EA稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。使用二氧化矽層析用EA/己烷0-100%、接著為MeOH/EA 0-35%溶離來純化粗產物，獲得所需中間物。MS (m/z) 554.2 $[M+H]^+$。

【1930】在室溫下向((1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(77.0 mg，0.139 mmol)於DCM (1.4 mL)中之溶液中添加TFA (347 mg，6.94 mmol)且將混合物攪拌20 min。完成後，在減壓下濃縮反應混合物且將粗殘餘物溶解於DMSO中且經由逆相HPLC純化，獲得標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* =

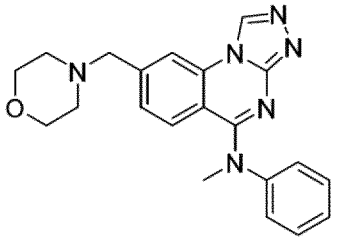
8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H); LCMS(m/z) 455.2。

實例549. N-甲基-8-((甲胺基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



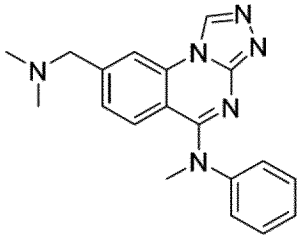
【1931】將異丙醇鈦(IV) (0.39 ml，1.45 mmol)逐滴添加至含2 M二甲胺之甲醇市售溶液(0.14 ml，1.9 mmol)中，接著添加醛實例117 (200 mg，0.6 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌4.5 h，此後添加硼氫化鈉(48 mg，1.3 mmol)且進一步將所得混合物再攪拌1.5 h之時段。隨後，藉由添加水來淬滅反應物，將所得無機沈澱物過濾，用二乙醚洗滌，且用二乙醚萃取水性濾液。對合併醚萃取物進行$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到N-甲基-8-((甲胺基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d+) δ 9.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 319.2。

實例550. N-甲基-8-((N-味啉基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



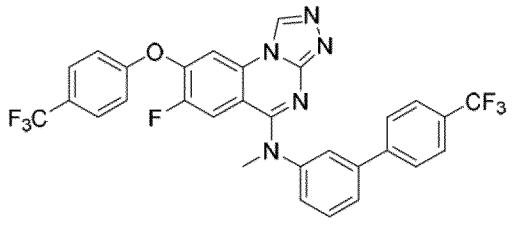
【1932】根據針對實例549所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.27 - 3.13 (m, 4H); LCMS(m/z) 375.1。

實例551. 8-((二甲胺基)甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



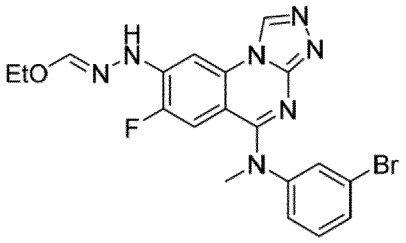
【1933】根據針對實例549所描述之一般程序合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 24.2, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 43.9 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H); LCMS(m/z) 333.2。

實例552. 7-氟-N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



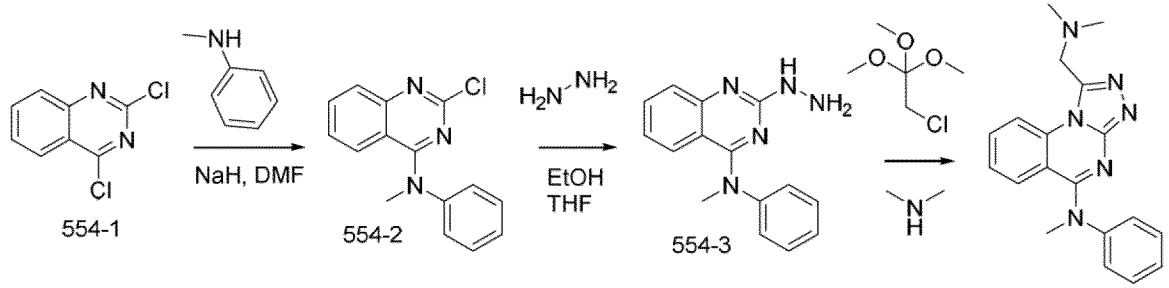
【1934】 在實例465合成期間將標題化合物與粗產物混合物分離。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.09 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 9H), 7.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 598.4。

實例553. (E)-N-(5-((3-溴苯基)(甲基)胺基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲亞胂酸乙酯



【1935】 在實例459合成期間將標題化合物與粗產物混合物分離。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.76 - 8.61 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 458.2。

實例554. 1-((二甲胺基)甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



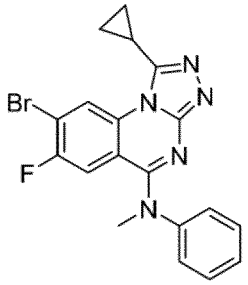
【1936】 合成2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(554-2)：向2,4-二氯喹唑啉(中間物554-1，4 g，20.1 mmol)於DMF (20 ml)中之溶液中添加

N-甲基苯胺(2.58 g，24.1 mmol)及氫化鈉(965 mg，24.1 mmol)，隨後將混合物在室溫下攪拌1 h。將水添加至反應混合物中且過濾生成混合物。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【1937】 合成2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(554-3)：將水合肼(817 mg，16.3 mmol)慢慢地添加至粗2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(中間物554-2，2.2 g，8.16 mmol)於乙醇及THF 2:1溶液(10 ml)中之經攪拌溶液中。將混合物在60℃下加熱18小時。將混合物用DCM稀釋，且隨後逐次用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮有機層。所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

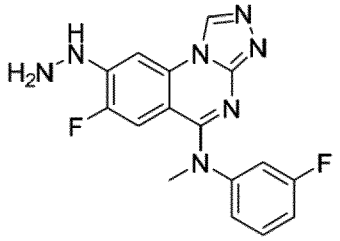
【1938】 將2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.7 g，10.9 mmol)及粗2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(中間物554-3，20 mg，0.08 mmol)之溶液在100℃下攪拌24 h。在真空中濃縮混合物，且隨後溶解於含2 N二甲胺之THF溶液(2 ml)中且在室溫下再攪拌24小時。在真空中濃縮混合物且隨後藉由逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化殘餘物15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (s, 6H); LCMS(m/z) 333.2。

實例555. 8-溴-1-環丙基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



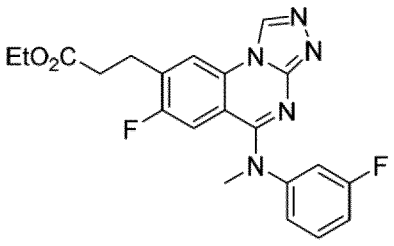
【1939】以與實例500類似之方式合成實例555，不同之處在於使用三甲氧基甲基環丙烷代替1,1,1-三乙氧基乙烷。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{19}H_{17}BrFN_5$之[M+H]+計算值: 412.05 (M-1+1), 414.05 (M+1+1), 實驗值: 412.22 (M-1+1), 414.17 (M+1+1)。

實例556. 7-氟-N-(3-氟苯基)-8-肼基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



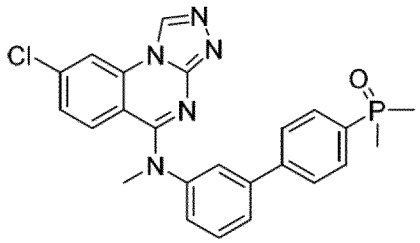
【1940】將水合肼(304 mg，6 mmol)慢慢地添加至粗7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例249，20 mg，0.06 mmol)於乙醇及THF 2:1溶液(5 ml)中之經攪拌溶液中。將混合物在100℃下加熱24小時。將混合物用DCM稀釋，且隨後逐次用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。在真空中濃縮混合物且隨後藉由逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化殘餘物15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (tt, J = 8.9, 4.0 Hz, 3H), 6.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.1。

實例557. 3-(7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙酸乙酯



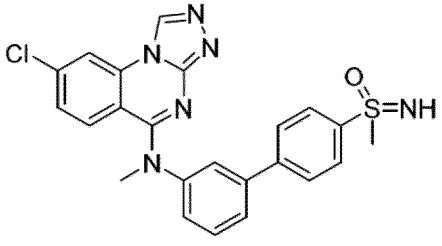
【1941】 在實例467合成之步驟7中分離標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 412.3。

實例558. (3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)二甲基膦氧化物



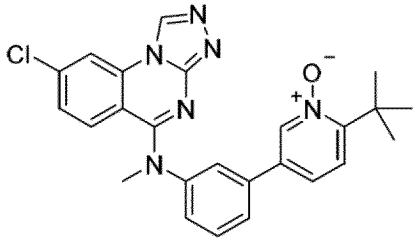
【1942】 以與針對實例337所描述之方式類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用(4-溴苯基)二甲基膦氧化物代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 5H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.71 (d, J = 13.3 Hz, 6H); LCMS(m/z) 462.2。

實例559. (3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)(亞胺基)(甲基)-l6-硫酮



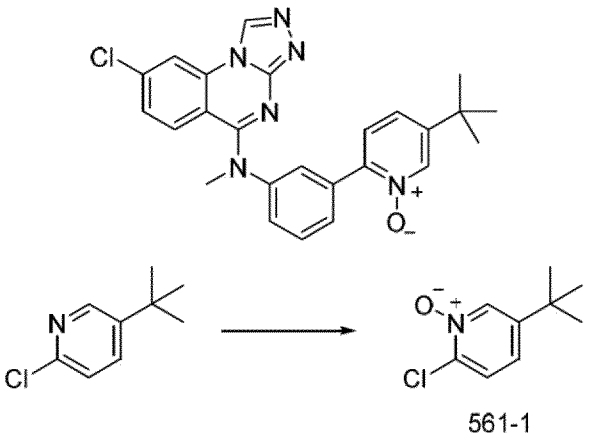
【1943】以與針對實例337所描述之方式類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用(4-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-λ^6-硫酮代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 463.2。

實例560. 2-(三級丁基)-5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶1-氧化物



【1944】以與針對實例337所描述之方式類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-溴-2-(三級丁基)吡啶1-氧化物代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.43 (m, 7H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); LCMS(m/z) 459.3。

實例561. 5-(三級丁基)-2-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶1-氧化物

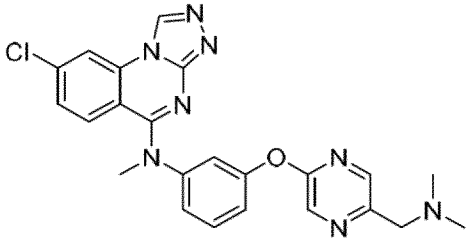


561-1

【1945】 在室溫下將3-氯過氧苯甲酸(77% wt，109 mg，485 μmol)添加至5-(三級丁基)-2-氯吡啶(30.0 mg，177 μmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之經攪拌溶液中。在19 h之後，藉由矽膠急驟管柱層析(己烷)純化所得混合物，得到中間物561-1。

【1946】 以與針對實例337所描述之方式類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用中間物561-1代替2-溴-5-環丙基吡啉且使用氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)代替[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 459.3。

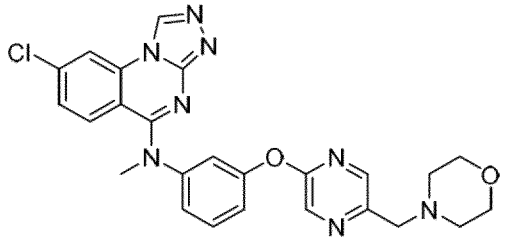
實例563. 8-氯-N-(3-((5-((二甲胺基)甲基)吡啉-2-基)氧基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1947】 在實例229合成中將標題化合物與粗產物混合物分離。^{1}H

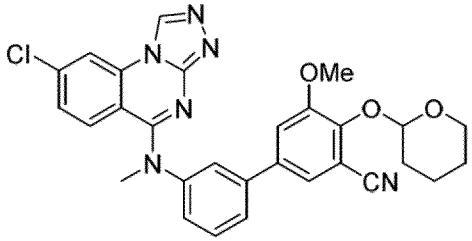
NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (s, 6H); LCMS(m/z) 461.3。

實例564. 8-氯-N-甲基-N-(3-((5-((N-味啉基)甲基)吡咁-2-基)氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1948】在實例230合成中將標題化合物與粗產物混合物分離。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (m, 4H); LCMS(m/z) 503.3。

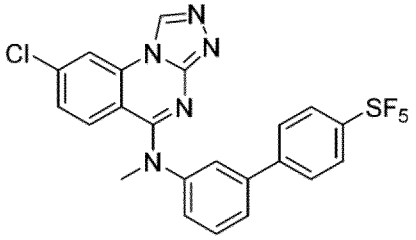
實例565. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-5-甲氧基-4-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲腈



【1949】以與針對實例252所描述之方式類似之方式合成標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.01

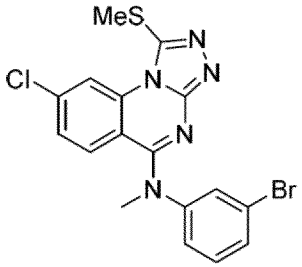
(m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 6H); LCMS(m/z) 541.3。

實例566. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(五氟-l6-硫烷基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



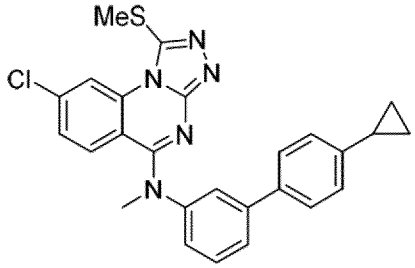
【1950】以與實例312類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用(4-(五氟-λ^6-硫基)苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d$_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 3.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H); LCMS(m/z) 512.3。

實例567. N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-1-(甲硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



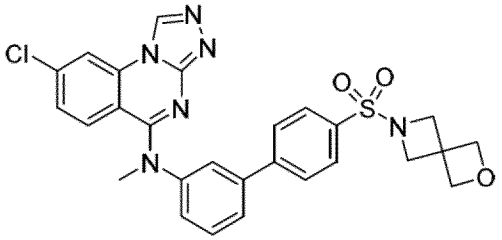
【1951】如針對中間物366-1所描述製備標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d$_6$) δ 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); LCMS(m/z) 434.3。

實例569. 8-氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-甲基-1-(甲硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



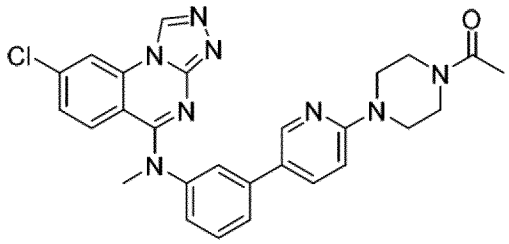
【1952】以與實例312類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用(4-環丙基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸且使用中間物366-1代替實例308。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H); LCMS(m/z) 472.3。

實例570. N-(4'-((2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚-6-基)磺醯基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



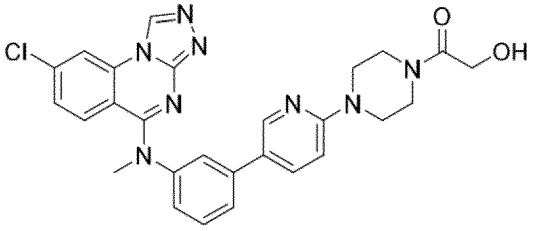
【1953】根據針對實例535所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.61 (s, 3H); LCMS(m/z) 547.1。

實例571. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)哌啉-1-基)乙-1-酮



【1954】將8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌啡-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例258，20 mg，0.04 mmol)、DIPEA (52.2 mg，0.4 mmol)、乙酸(7 mg，0.12 mmol)及HATU (32 mg，0.08 mmol)於DMF (5 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。用DCM萃取產物。蒸發有機層且隨後藉由逆相層析ACN/水15%-95%及0.1% TFA純化殘餘物15 min，產生標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 7.85 - 7.63 (m, 3H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.73 (m, 8H), 2.18 (s, 3H); LCMS(m/z) 513.4。

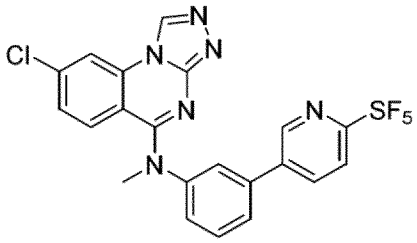
實例572. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)哌啡-1-基)-2-羥基乙-1-酮



【1955】藉由與用於製備實例571之程序類似之程序獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.15 (m, 2H), 7.86 - 7.61 (m, 3H), 7.52 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 3H), 4.31 (s, 3H), 3.99 - 3.56 (m, 11H); LCMS(m/z) 529.5。

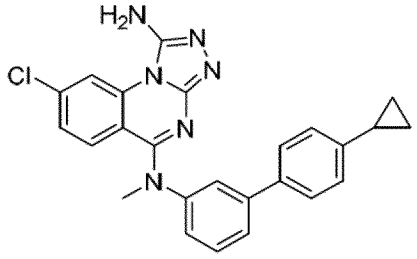
實例573. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(五氟-l6-硫烷基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



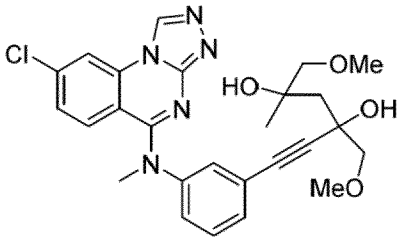
【1956】以與實例337類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-溴-2-(五氟-λ^6-硫基)吡啶代替2-溴-5-環丙基吡啉。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 513.3。

實例574. 8-氯-N5-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1,5-二胺



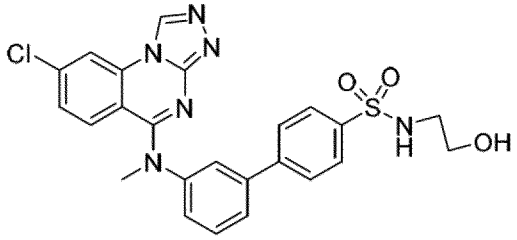
【1957】根據針對實例367所描述之一般程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H); LCMS(m/z) 441.3。

實例575. 6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)-1-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-2-甲基己-5-炔-2,4-二醇



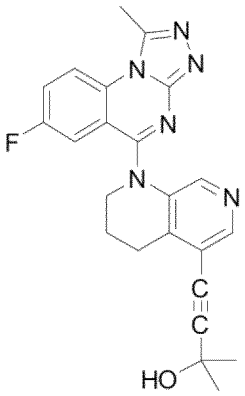
【1958】以與實例376類似之方式使用實例308代替中間物364-2且使用1-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-2-甲基己-5-炔-2,4-二醇代替2-甲基丁-3-炔-2-醇合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.19 (m, 6H), 4.10 - 3.21 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 510.2。

實例576. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-N-(2-羥基乙基)-[1,1'-聯苯]-4-磺醯胺



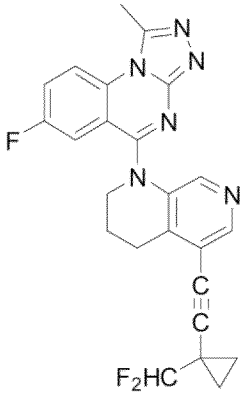
【1959】根據針對實例525所描述之一般程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 3H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 509.1。

實例577. 4-(1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫-1,7-啶啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1960】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 2H), 1.53 (s, 6H); LCMS(m/z) 417.7[M+H]$^+$。

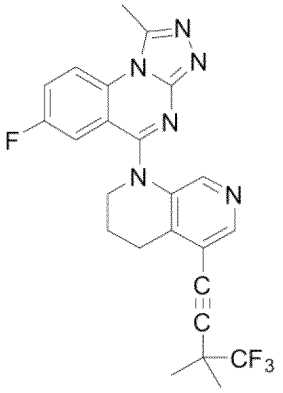
實例578. 5-(5-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1961】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

喹唑啉-5-胺，且使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.29 (dq, J = 7.8, 2.7 Hz, 4H); LCMS(m/z) 469.6[M+H]$^+$。

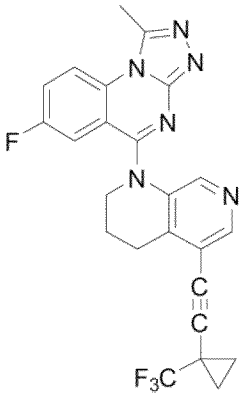
實例579. 7-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1962】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺，且使用4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H). LCMS(m/z) 469.6[M+H]$^+$。

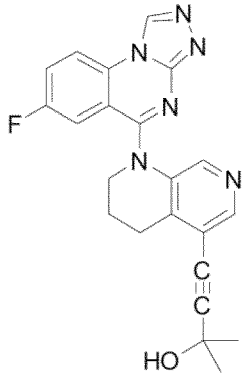
實例580. 7-氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-1,7-

嗪啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1963】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-嗪啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺，且使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 9.4, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H). LCMS(m/z) 467.7[M+H]$^+$。

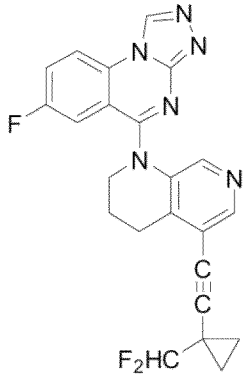
實例581. 4-(1-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫-1,7-嗪啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【1964】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於

使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (ddd, J = 9.2, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.17 - 3.88 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H). LCMS(m/z) 403.6[M+H]$^+$。

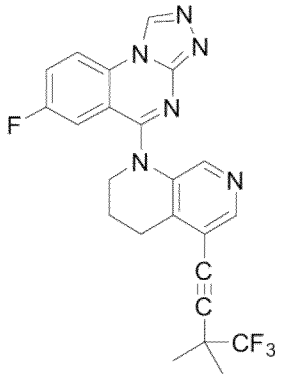
實例582. 5-(5-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1965】 以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺，且使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.40 - 1.19 (m, 4H); LCMS(m/z) 435.7[M+H]$^+$。

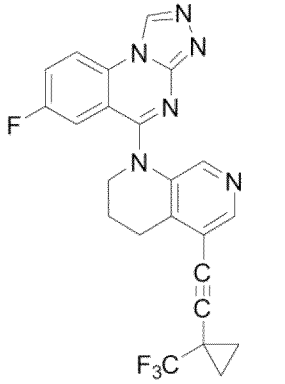
實例583. 7-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-1,7-萘

啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1966】以與實例584類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺，且使用4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.01 (m, 2H), 1.57 (s, 6H); LCMS(m/z) 455.6[M+H]$^+$。

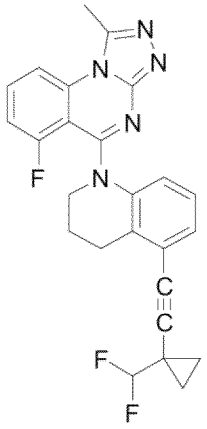
實例584. 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1967】以與實例585類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑

啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺，且使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (ddd, J = 9.1, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.63 - 1.36 (m, 4H); LCMS(m/z) 453.6[M+H]$^+$。

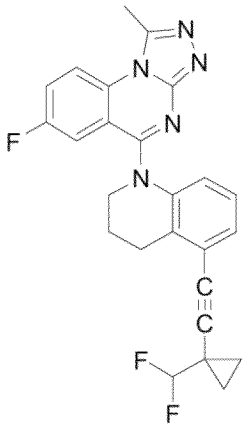
實例585. 5-(5-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【1968】 以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺，且使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.26-3.96 (m, 2H), 3.0-2.7(m, 5H), 2.29 - 1.80 (m, 2H), 1.38 - 1.14 (m, 4H); LCMS(m/z) 448.3[M+H]$^+$。

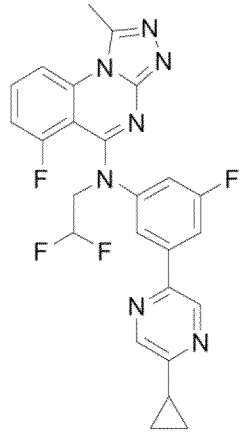
實例586. 5-(5-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-

氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



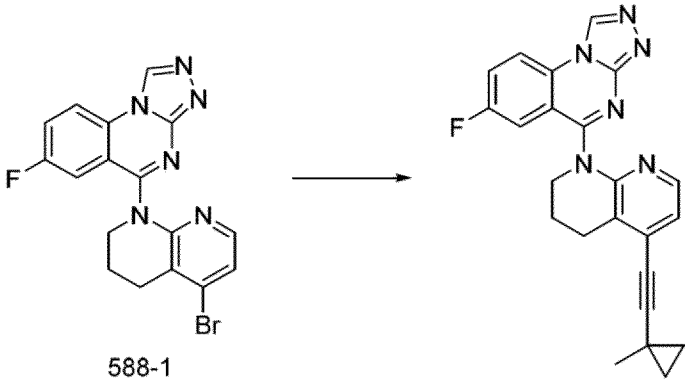
【1969】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺，且使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.26 (dt, J = 10.1, 2.8 Hz, 4H). LCMS(m/z) 448.3[M+H]$^{+}$。

實例587. N-(3-(5-環丙基吡啉-2-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1970】 以與實例591類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 6.91 (m, 2H), 6.80 - 6.36 (m, 1H), 4.89 - 4.62 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.23 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.18 - 1.00 (m, 2H), 0.96 (dt, J = 4.6, 3.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 491.1[M+H]$^+$。

實例588. 7-氟-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-1,8-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

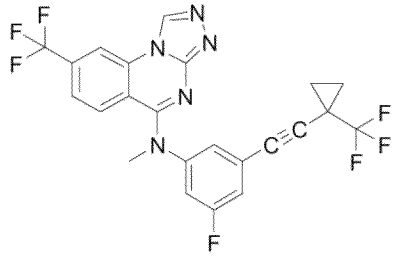


【1971】 以與實例498類似之方式合成化合物588-1 (5-(5-溴-3,4-二氫-1,8-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉)，不同之處在於使用2,4-二氯-6-氟喹唑啉代替7-溴-2,4-二氯-6-氟喹唑啉，且使用5-溴-1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶代替2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯。

【1972】 以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-(5-溴-3,4-二氫-1,8-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-

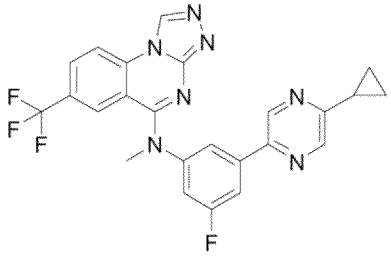
胺，且使用1-乙炔基-1-甲基環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.2, 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.04 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.89 - 0.78 (m, 2H); LCMS(m/z) 399.1[M+H]$^+$。

實例589. N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



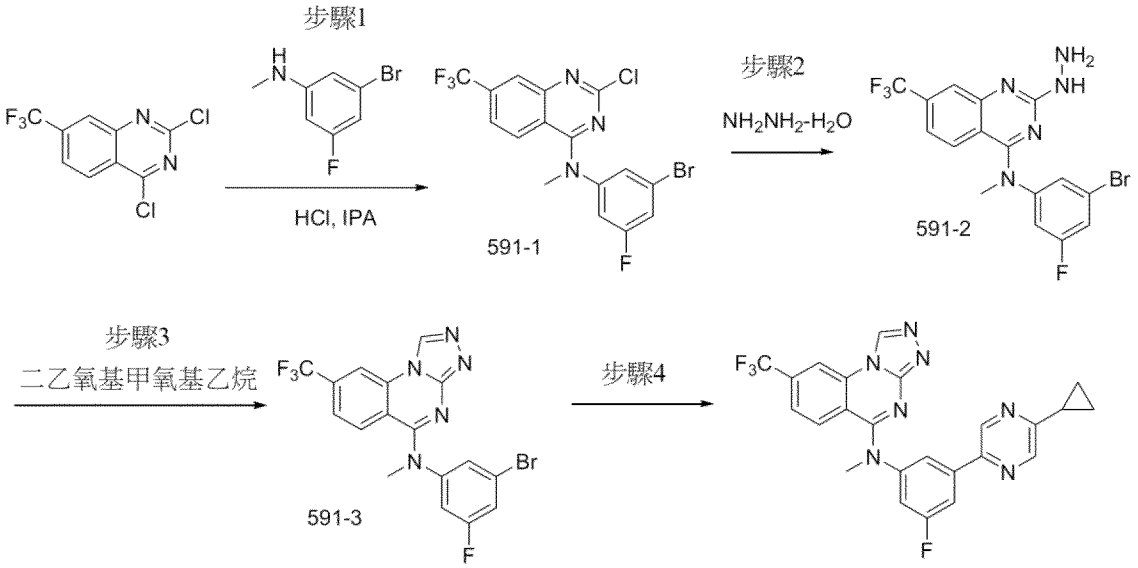
【1973】以與實例421類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 喹唑啉-5-胺，且使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.98 - 8.80 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.45 (dt, J = 6.8, 3.8 Hz, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H). LCMS(m/z) 494.1[M+H]$^+$。

實例590. N-(3-(5-環丙基吡咔-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1974】 以與實例591類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用2,4-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉代替2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.8, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H); LCMS(m/z) 480.1[M+H]$^+$。

實例591. N-(3-(5-環丙基吡啡-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1975】 **(步驟1)合成N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-甲基-7 (三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物591-1)**。向3-溴-5-氟-N-甲基-苯胺(0 mL，4.90 mmol)及2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(1309 mg，4.90 mmol)於IPA (7.00 mL)中之混合物中添加鹽酸(37.0 %，483 mg，4.90 mmol)。將混合物在

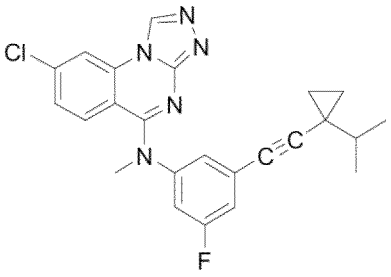
室溫下攪拌16小時，之後過濾固體，且用2 mL冷IPA洗滌。濾液不經進一步純化即用於下一反應中。LCMS(m/z) 434.28 $[M+H]^+$。

【1976】 (步驟2)合成N-(3-溴-5-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物591-2)。以與化合物308-3類似之方式合成N-(3-溴-5-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺，不同之處在於使用N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-甲基-7 (三氟甲基)喹唑啉-4-胺代替N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物308-2)。LCMS(m/z) 430.32.1$[M+H]^+$。

【1977】 (步驟3)合成N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物591-3)。以與化合物308-3類似之方式合成化合物591-3，不同之處在於使用N-(3-溴-5-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺代替N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺。LCMS(m/z) 440.31$[M+H]^+$。

【1978】 (步驟4)合成N-(3-(5-環丙基吡咔-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物591-4)。以與8-氯-N-(3-(5-環丙基吡咔-2-基)苯基)-7-氟-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(實例595)類似之方式合成化合物591-4，不同之處在於使用N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替8-氯-7-氟-N-(3-碘基苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。LCMS(m/z) 480.1$[M+H]^+$。

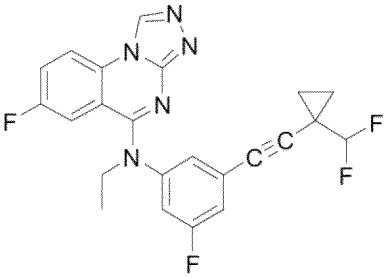
實例592. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-異丙基環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1979】根據針對實例421所描述之程序合成標題化合物。

【1980】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.83 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.03 (m, 8H); LCMS(m/z) 434.1。

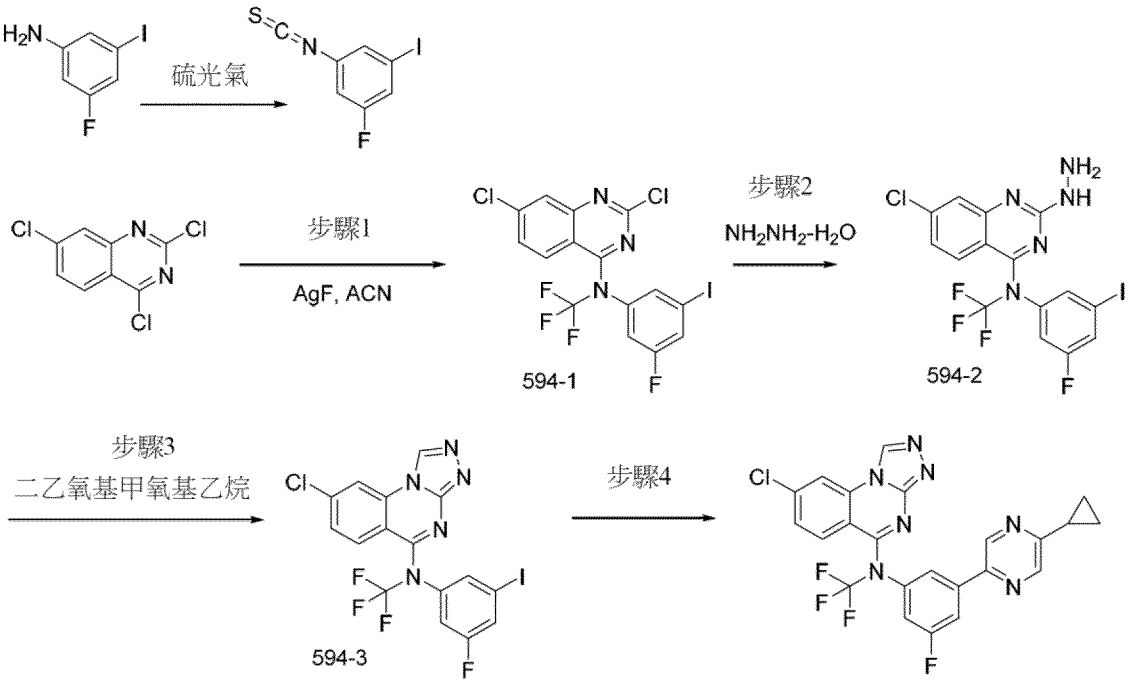
實例593. N-(3-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-N-乙基-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1981】根據針對實例421所描述之程序合成標題化合物。

【1982】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (dt, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 - 0.88 (m, 7H); LCMS(m/z) 440.1。

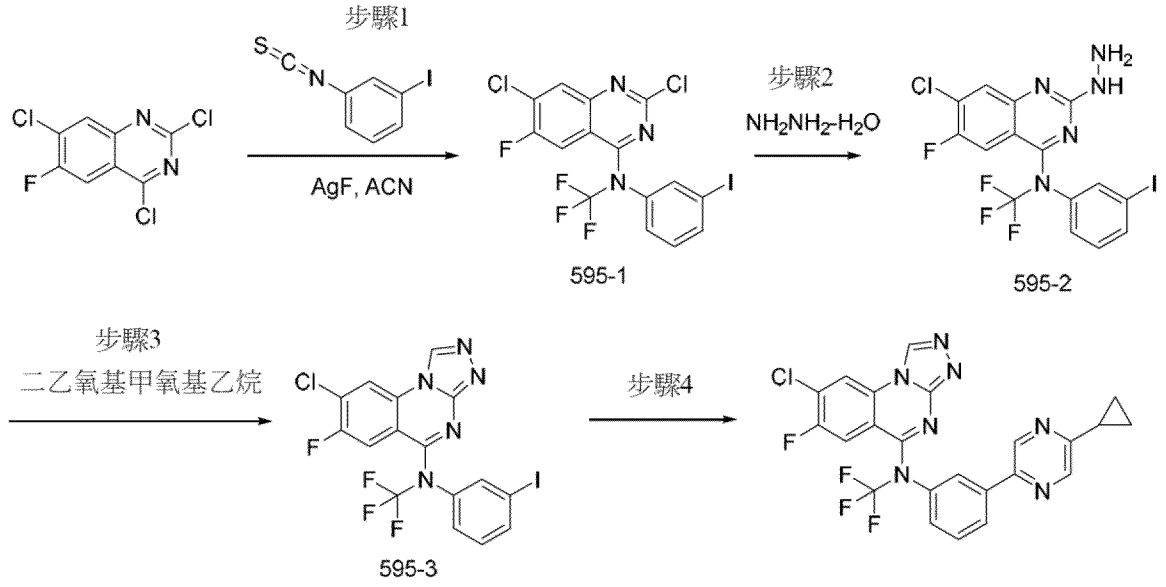
實例594. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡啉-2-基)-5-氟苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1983】 **合成1-氟-3-碘基-5-異硫氰基苯。**在氮氣氛圍下在冰浴中攪拌3-氟-5-碘基-苯胺(4.0 g，16.9 mmol)及碳酸鈉(2.68 g，25.3 mmol)於丙酮(100 mL)中之溶液。經30分鐘逐滴添加硫光氣(1.94 mL，25.3 mmol)。將反應物在冰浴中再攪拌30分鐘，之後移除且使其升溫至室溫。將反應物在室溫下攪拌1.5 h，之後在減壓下濃縮反應溶液。使殘餘物與甲苯共沸以移除殘餘硫光氣且以產生所需產物。

【1984】 以與實例595類似之方式合成實例594，不同之處在於使用1-氟-3-碘基-5-異硫氰基苯代替1-碘基-3-異硫氰基-苯，且使用2,4,7-三氯喹唑啉代替2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 - 7.94 (m, 3H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H); LCMS(m/z) 500.1$[M+H]^+$。

實例595. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡咔-2-基)苯基)-7-氟-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1985】 **(步驟1)合成2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘基苯基)-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物595-1)**。將2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉(393 mg，1.56 mmol)、1-碘基-3-異硫氰基-苯(400 mg，1.53 mmol)及氟化銀(I) (972 mg，7.66 mmol)於MeCN (12.0 mL)中之混合物在70℃下劇烈地攪拌30 min。傾倒入100 mL DCM中，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0%至75%二氯甲烷/己烷)純化殘餘物，得到化合物595-1。LCMS(m/z) 502.17 $[M+H]^+$。

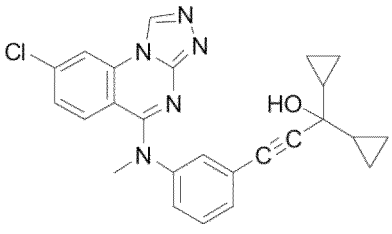
【1986】 **(步驟2)合成7-氯-6-氟-2-肼基-N-(3-碘基苯基)-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物595-2)**。向2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘基苯基)-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(388 mg，0.773 mmol)於EtOH (2.61 mL)及THF (1.74 mL)中之混合物中添加肼(50.0 %，0.241 mL，3.86 mmol)。將所得混合物在室溫下劇烈地攪拌30 min。連續地添加水(5 mL)、THF (40 mL)及EtOAc (80 mL)。將混合物用4:1水:鹽水(2 × 75 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓下濃縮。殘餘物係自THF:甲苯中共沸，且不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 498.15 $[M+H]^+$。

【1987】 **(步驟3)合成8-氯-7-氟-N-(3-碘基苯基)-N-(三氟甲基)-**

[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物595-3)。將N-(3-溴苯基)-7-氯-6-氟-2-肼基-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(385 mg，0.854 mmol)於二乙氧基甲氧基乙烷(6.17 mL，37.1 mmol)中之混合物在160℃下劇烈地攪拌60 min，冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0%至20% EtOAc/DCM)純化殘餘物，得到化合物595-3。LCMS(m/z) 507.90 $[M+H]^+$。

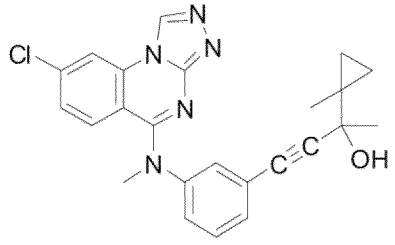
【1988】 **(步驟4)合成8-氯-N-(3-(5-環丙基吡咔-2-基)苯基)-7-氟-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺**。向8-氯-7-氟-N-(3-碘基苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30.0 mg，0.0591 mmol)之溶液中添加三丁基-(5-環丙基吡咔-2-基)錫烷(27.3 mg，0.0668 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0) (6.83 mg，0.00591 mmol)。將反應混合物加熱至100℃ 12 h。使反應物冷卻至室溫且依序用乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)稀釋。將有機層分離且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.24 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 1.04 - 0.90 (m, 2H). LCMS(m/z) 500.10 $[M+H]^+$。

實例596. 3-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-1,1-二環丙基-丙-2-炔-1-醇



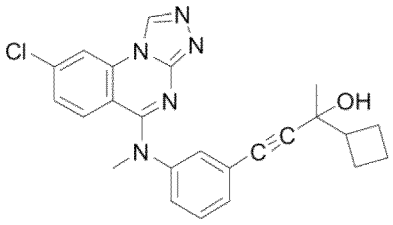
【1989】將1,1-二環丙基丙-2-炔-1-醇(52 wt%純度，20 μL，61 μmol)添加至實例308 (7.0 mg，18 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (4.6 mg，6.3 μmol)、三乙胺(63 μL，450 μmol)及溴化鋅(20.3 mg，90.1 μmol)於1-甲基吡咯啶-2-酮(0.5 mL)中之經劇烈攪拌混合物中。將反應混合物密封且加熱至110℃。在20 min之後，使反應混合物冷卻至室溫。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化混合物。依序添加乙酸乙酯(10 mL)、水(5 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)。將有機層分離，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 2H), 0.59 - 0.40 (m, 6H); LCMS(m/z) 444.1。

實例597. 4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2-(1-甲基環丙基)丁-3-炔-2-醇



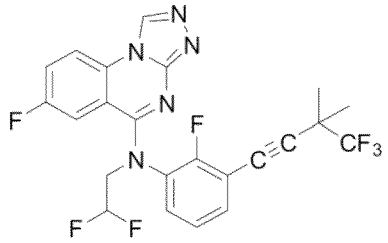
【1990】以與實例596類似之方式使用2-(1-甲基環丙基)丁-3-炔-2-醇代替1,1-二環丙基丙-2-炔-1-醇製備實例597。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.95 - 0.76 (m, 2H), 0.29 (q, J = 2.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 432.2。

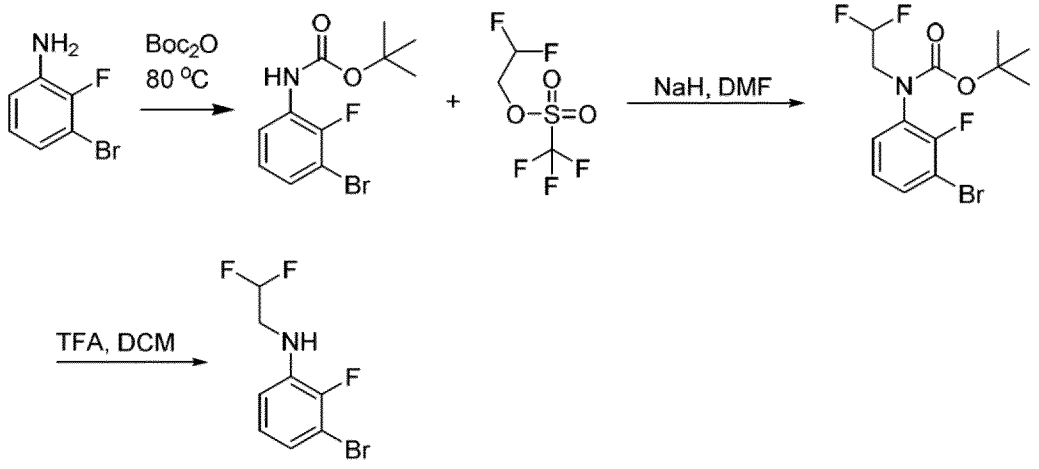
實例598. 4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]-2-環丁基-丁-3-炔-2-醇



【1991】以與實例596類似之方式使用2-環丁基丁-3-炔-2-醇代替1,1-二環丙基丙-2-炔-1-醇製備實例598。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.66 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 - 1.29 (m, 1H), 1.01 - 0.88 (m, 2H); LCMS(m/z) 432.2。

實例599. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(2-氟-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



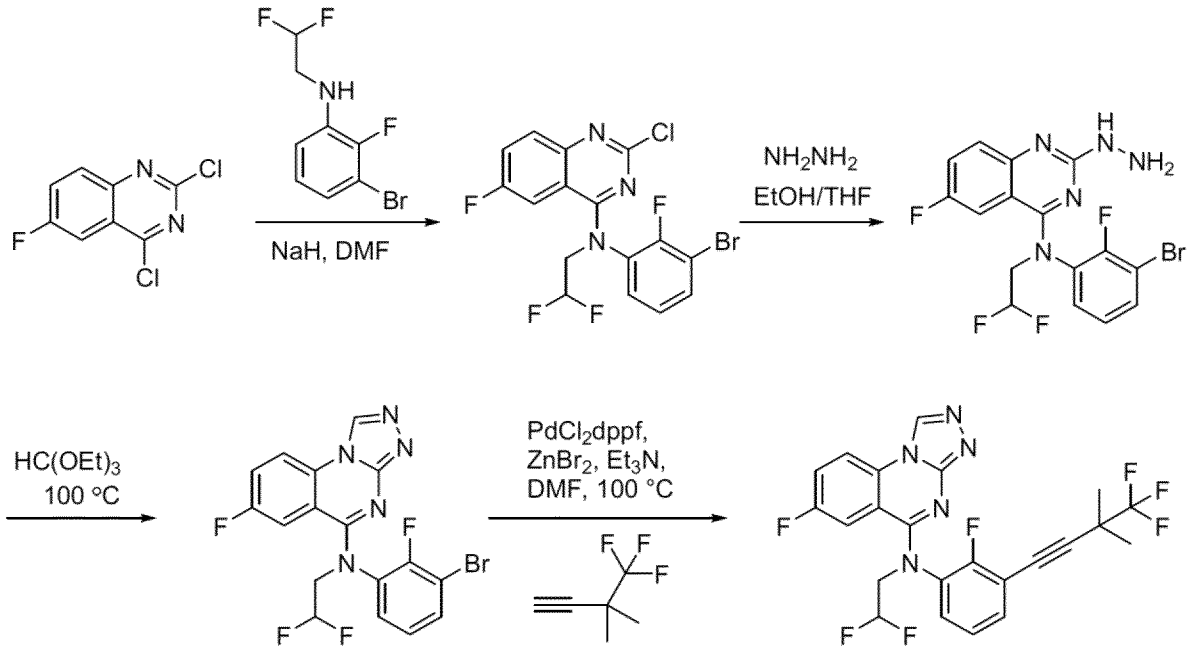


【1992】合成(3-溴-2-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯：將3-溴-2-氟-苯

胺(0.0105 mol)添加至小瓶中，接著添加二碳酸二三級丁酯(0.0210 mol)且加熱至80℃，同時攪拌7小時。使反應物冷卻至室溫，濃縮，且經由管柱層析(己烷至15% EtOAc/己烷)純化：MS (m/z) 290.129 $[M+H]^+$。

【1993】 合成(3-溴-2-氟苯基)(2,2-二氟乙基)胺基甲酸三級丁酯：將(3-溴-2-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.00276 mol)添加至小瓶中且溶解於DMF (9.5 mL)中且冷卻至0℃。將氫化鈉(60%，0.00551 mol)添加至溶液中且使其攪拌30分鐘。添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(0.00331 mol)且使溶液升溫至室溫且攪拌1小時。將反應物用氯化銨溶液淬滅，傾倒入水中，用EtOAc萃取，用水洗滌，用鹽水洗滌，濃縮且繼續進行去保護。MS (m/z) 354.163 $[M+H]^+$。

【1994】 合成3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-氟苯胺：將(3-溴-2-氟苯基)(2,2-二氟乙基)胺基甲酸三級丁酯(0.00270 mol)溶解於DCM (12mL)中且添加三氟乙酸(99%，5mL)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘，濃縮，且溶解於EtOAc中。隨後，將此溶液用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮，獲得標題苯胺。MS (m/z) 254.242 $[M+H]^+$。



【1995】 合成N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-氟-苯胺(0.92 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (1.01 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(1.01 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，使混合物冷卻至0℃且用幾滴飽和NH_4Cl溶液(水性)淬滅且攪拌直至固體粉碎為止。將固體過濾掉且用己烷:二乙醚4:1之混合物洗滌且在真空中乾燥且不經進一步純化即使用：MS (m/z) 434.391 $[M+H]^+$。

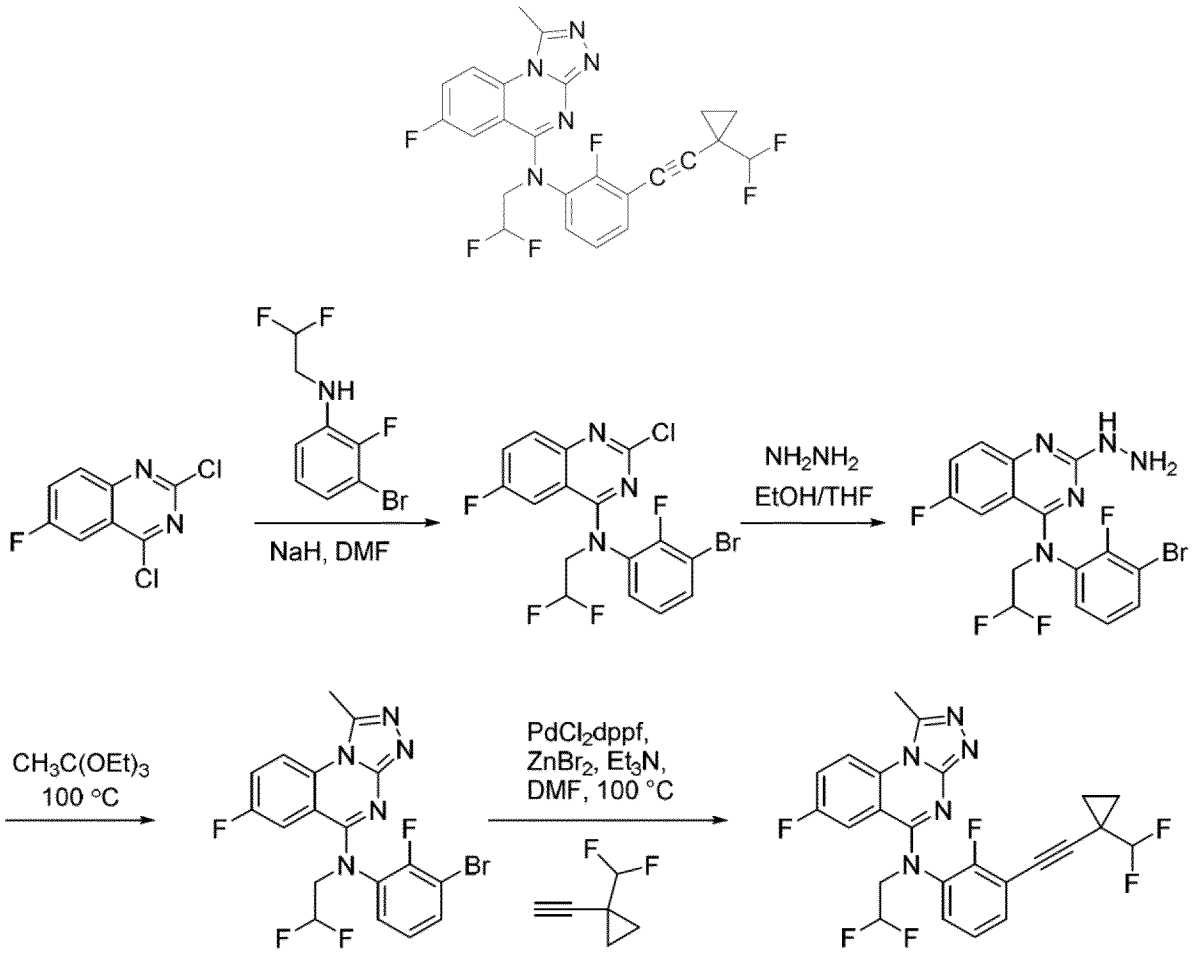
【1996】 合成N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺：向N-(3-溴-2-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-喹唑啉-4-胺(0.658 mmol)於THF (3.5 mL)及乙醇(3.5 mL)中之溶液中添加單水合肼(7.9 mmol)且將混合物在室溫下攪拌12 h。完成後，將反應物用EA稀釋且用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得產物。MS (m/z) 430.198 $[M+H]^+$。

【1997】 合成N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺(0.604 mmol)及原甲酸三乙酯(22.5 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用己烷:二乙醚(4:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得產物。MS (m/z) 443.307 $[M+H]^+$。

【1998】 合成N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(2-氟-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.0606 mmol)、溴化鋅(0.303 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.00303 mmol)及三乙胺(0.303 mmol)於DMF (0.70 mL)中之溶液用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(0.00728 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.2, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (tt, J = 55.9, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (td, J = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H); MS (m/z) 497.969 $[M+H]^+$。

實例600. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(2-氟-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【1999】 合成N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-氟-苯胺(0.92 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (1.01 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(1.01 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，使混合物冷卻至0℃且用幾滴飽和NH_4Cl溶液(水性)淬滅且攪拌直至固體粉碎為止。將固體過濾掉且用己烷:二乙醚4:1之混合物洗滌且在真空中乾燥且不經進一步純化即使用。MS (m/z) 434.391 $[M+H]^+$。

【2000】 合成N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺：向N-(3-溴-2-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-喹唑啉-4-胺(0.658 mmol)於THF (3.5 mL)及乙醇(3.5 mL)中之溶液中添加單水合肼

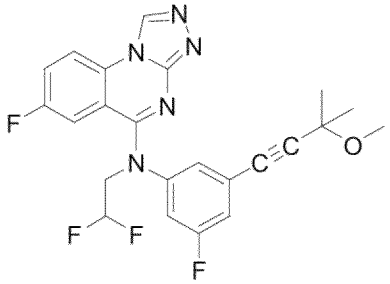
(7.9 mmol)且將混合物在室溫下攪拌12 h。完成後，將反應物用EA稀釋且用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得產物。MS (m/z) 430.198 $[M+H]^+$。

【2001】 合成N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺(0.818 mmol)及原乙酸三乙酯(27.5 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用己烷:二乙醚(4:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得產物。MS (m/z) 457.52 $[M+H]^+$。

【2002】 合成N-(2,2-二氟乙基)-N-[3-[2-[1-(二氟甲基)環丙基]乙炔基]-2-氟-苯基]-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.0550 mmol)、溴化鋅(0.275 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.00275 mmol)及三乙胺(0.275 mmol)於DMF (0.70 mL)中之溶液用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加1-(二氟甲基)-1-乙炔基-環丙烷(0.00660 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 9.4, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.76 - 6.44 (m, 1H), 5.74 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 13.9,

4.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.26 - 1.15 (m, 4H); MS (m/z) 491.866 $[M+H]^+$。

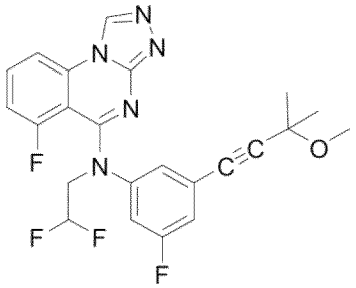
實例601. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2003】根據實例599中所描述之程序合成標題化合物。

【2004】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.39 (m, 1H), 4.58 (td, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); MS (m/z) 458.175 $[M+H]^+$。

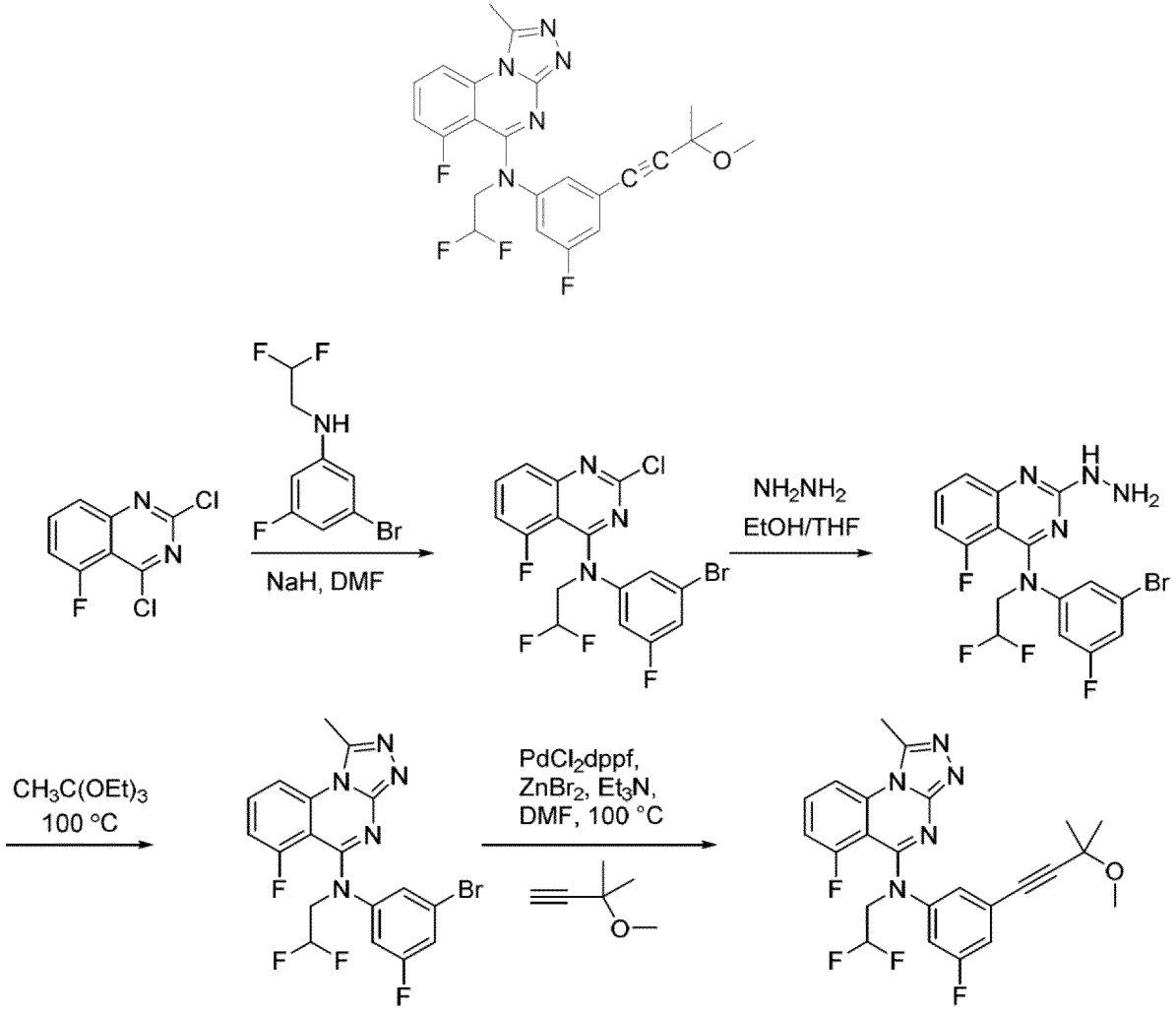
實例602. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2005】根據實例603中所描述之程序使用原甲酸三乙酯代替原乙酸三乙酯合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz,

1H), 6.72 - 6.36 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); MS (m/z) 458.2 $[M+H]^+$。

實例603. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-[3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)苯基]-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2006】 合成N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟苯胺(1.97 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (2.36 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-5-氟-喹唑啉(1.97 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，使混合物冷卻至0℃且用幾滴飽和NH_4Cl溶液(水性)淬滅且攪拌直至固體粉碎為止。將

固體過濾掉且用己烷:二乙醚4:1之混合物洗滌且在真空中乾燥且不經進一步純化即使用。MS (m/z) 436.340 $[M+H]^+$。

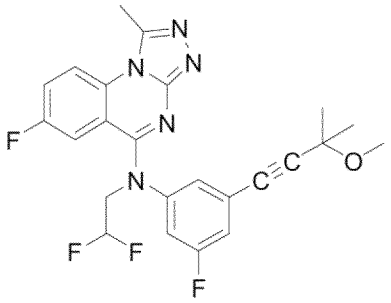
【2007】 合成N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺：向N-(3-溴-2-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-喹唑啉-4-胺(1.27 mmol)於THF (3.5 mL)及乙醇(3.5 mL)中之溶液中添加單水合肼(15.2 mmol)且將混合物在室溫下攪拌12 h。完成後，將反應物用EA稀釋且用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得產物。MS (m/z) 433.134 $[M+H]^+$。

【2008】 合成N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺(0.604 mmol)及原乙酸三乙酯(22.5 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且收集固體。MS (m/z) 457.360 $[M+H]^+$。

【2009】 合成N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-[3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)苯基]-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將於DMF (0.70 mL)中之N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.00568 mmol)、溴化鋅(0.284 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.00284 mmol)及三乙胺(0.284 mmol)用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔(0.170 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟

乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.35 (m, 1H), 4.65 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); MS (m/z) 472.2 $[M+H]^+$。

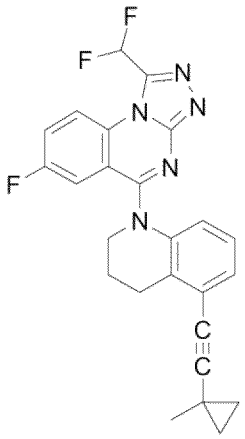
實例604. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2010】 根據針對實例600所描述之程序合成標題化合物。

【2011】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.37 (m, 1H), 4.60 (td, J = 14.5, 14.0, 3.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); MS (m/z) 472.2 $[M+H]^+$。

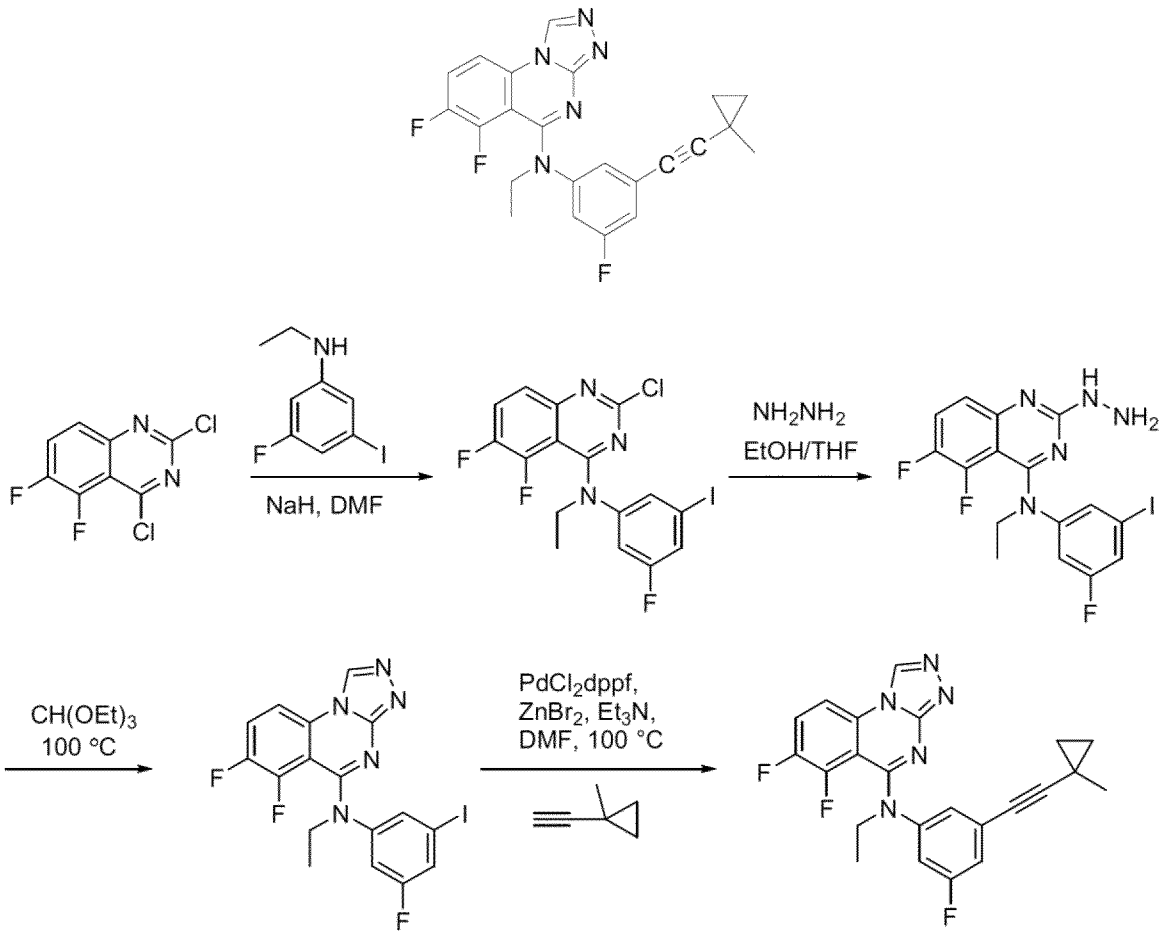
實例605. 1-(二氟甲基)-7-氟-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2012】 根據針對實例713所描述之程序合成標題化合物。

【2013】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.21 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.77 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.00 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.80 (q, J = 4.1 Hz, 2H); MS (m/z) 448.2 $[M+H]^+$。

實例606. N-乙基-6,7-二氟-N-[3-氟-5-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2014】 合成2-氯-N-乙基-5,6-二氟-N-(3-氟-5-碘基苯基)喹唑啉-4-胺：在0℃下向N-乙基-3-氟-5-碘基苯胺(1.40 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (1.53 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-5,6-二氟喹唑啉(1.28 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，使混合物冷卻至0℃且用幾滴飽和NH_4Cl溶液(水性)淬滅且攪拌直至固體粉碎為止。將固體過濾掉且用己烷:二乙醚4:1之混合物洗滌且在真空中乾燥且不經進一步純化即使用。MS (m/z) 466.285 $[M+H]^+$。

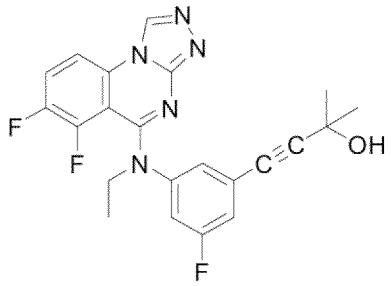
【2015】 合成N-乙基-5,6-二氟-N-(3-氟-5-碘基苯基)-2-肼基喹唑啉-4-胺：向N-(3-碘基-5-氟苯基)-2-氯-N-乙基-5,6-二氟喹唑啉-4-胺(0.597 mmol)於THF (3.5 mL)及乙醇(3.5 mL)中之溶液中添加單水合肼(5.97 mmol)且將混合物在室溫下攪拌12 h。完成後，將反應物用EA稀釋且用水

洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得產物。MS (m/z) 461.688 $[M+H]^+$。

【2016】 合成N-乙基-6,7-二氟-N-(3-氟-5-碘基-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-碘基-5-氟苯基)-N-乙基-5,6-二氟-2-肼基喹唑啉-4-胺(0.603 mmol)及原甲酸三乙酯(7.24 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且收集固體。MS (m/z) 471.728 $[M+H]^+$。

【2017】 合成N-乙基-6,7-二氟-N-[3-氟-5-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將於DMF (0.70 mL)中之N-(3-碘基-5-氟苯基)-N-乙基-6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.107 mmol)、溴化鋅(0.533 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (0.0107 mmol)及三乙胺(2.13 mmol)用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加1-乙炔基-1-甲基-環丙烷(0.6398 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 4.1 Hz, 2H); MS (m/z) 422.1 $[M+H]^+$。

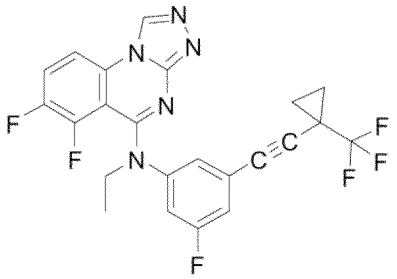
實例607. 4-(3-((6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(乙基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2018】 根據針對實例606所描述之程序合成標題化合物。

【2019】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 1H), 8.16 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.18 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z) 426.1 $[M+H]^+$。

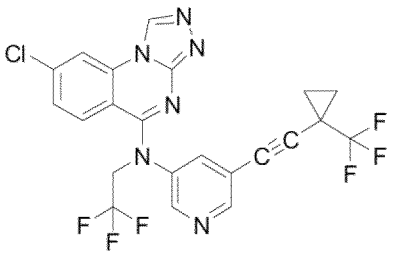
實例608. N-乙基-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



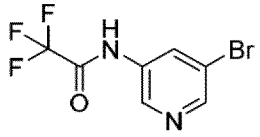
【2020】 根據針對實例606所描述之程序合成標題化合物。

【2021】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z) 476.1 $[M+H]^+$。

實例609. 8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

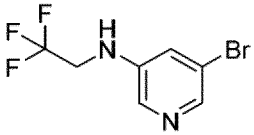


【2022】(步驟1)合成N-(5-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【2023】用TFA (2.21 mL，28.9 mmol)、接著為DIPEA (5.54 mL，31.8 mmol)及EDC鹽酸鹽(6.09 g，31.8 mmol)處理5-溴吡啶-3-胺(5.00 g，28.9 mmol)及水合HOBt (4.87 g，31.8 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在攪拌情況下添加HCl水溶液(1 M)，且過濾所得懸浮液。分離濾液層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機層。使有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮，獲得所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 268.9 $[M+H]^+$。

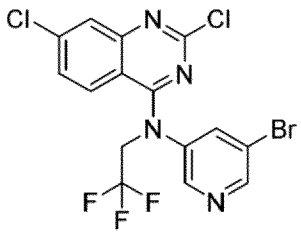
【2024】(步驟2)合成5-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-胺



【2025】在N_2下用BH_3•THF (20.2 mL，1.0 M溶液於THF中，20.2 mmol)處理N-(5-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(2.17 g，8.07 mmol)於THF (21 mL)中之溶液。將所得混合物在回流下攪拌3 h。隨後，使混合物冷卻至室溫，且藉由逐滴添加MeOH (20 mL)小心地淬滅。隨後，使混合物再回流1 h，隨後冷卻至室溫且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至55% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，獲得所需產物。LCMS(m/z) 255.3

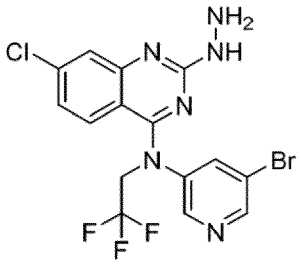
$[M+H]^+$。

【2026】 (步驟3)合成N-(5-溴吡啶-3-基)-2,7-二氯-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺



【2027】 在0℃下用NaH (60%分散液於礦物油中，63.6 mg，1.66 mmol)處理5-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-胺(353 mg，1.38 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液。在攪拌30 min之後，單份添加2,4,7-三氯喹唑啉(323 mg，1.38 mmol)，且在攪拌情況下使反應混合物升溫至室溫。在2 h之後，將反應混合物小心地用水稀釋且用EtOAc萃取。用水再洗滌有機層兩次，隨後在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，獲得所需產物。LCMS(m/z) 251.3 $[M+H]^+$。

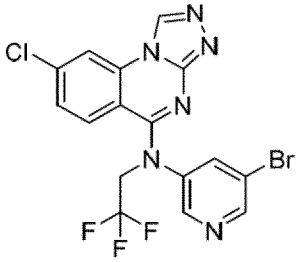
【2028】 (步驟4)合成N-(5-溴吡啶-3-基)-7-氯-2-肼基-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺



【2029】 用肼(192 μL，3.09 mmol)處理N-(5-溴吡啶-3-基)-2,7-二氯-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(279 mg，617 μmol)於THF (2.0 mL)及EtOH (2.0 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨後用EtOAc稀釋且用4:1水/鹽水洗滌。使有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空中濃縮。使殘餘物與PhMe共蒸發，獲得所需產物，其不經進一步純化

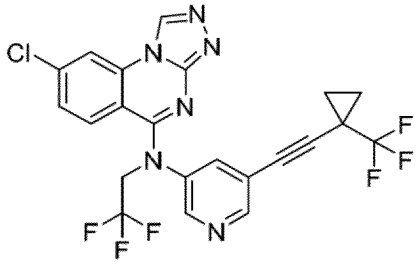
即用於下一步驟中。LCMS(m/z) 447.4 $[M+H]^+$。

【2030】(步驟5)合成N-(5-溴吡啶-3-基)-8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2031】將N-(5-溴吡啶-3-基)-7-氯-2-肼基-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(200 mg，447 μmol)於原甲酸三乙酯(3.23 mL，19.4 mmol)中之懸浮液在130℃下攪拌3 h。使反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0至100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，獲得所需產物。LCMS(m/z) 457.4 $[M+H]^+$。

【2032】(步驟6)合成8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

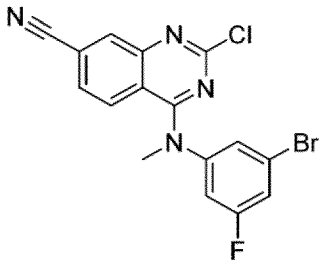


【2033】使N-(5-溴吡啶-3-基)-8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30 mg，66 μmol)、溴化鋅(74 mg，328 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (9.3 mg，13 μmol)及三乙胺(183 μL，1.31 mmol)於DMF (2.0 mL)中之懸浮液以N2充氣1分鐘，隨後添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(13 mg，98 μmol)。迅速地密封小瓶且將混合物在100℃下劇烈地攪拌5 min，隨後立即在冰浴中冷卻。將反應混合物用EtOAc及4:1水/鹽水稀釋，隨後經由矽藻土過濾。分離濾液層，且用4:1水/鹽水、接著為鹽水

再洗滌有機層兩次。隨後，使有機層在真空中濃縮且藉由逆相製備型HPLC純化所得殘餘物，獲得所需產物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 4H); LCMS(m/z) 511.1 $[M+H]^+$。

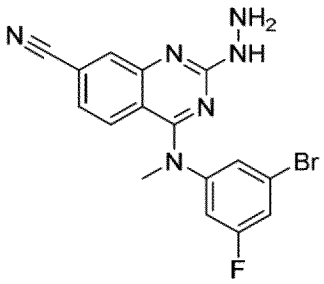
實例610. 5-((3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

【2034】 (步驟1)合成4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)胺基)-2-氯喹唑啉-7-甲腈



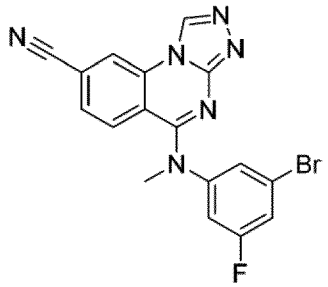
【2035】 向2,4-二氯喹唑啉-7-甲腈(483 mg，2.17 mmol)及3-溴-5-氟-N-甲基苯胺(400 mg，1.96 mmol)於2-丙醇(3.0 mL)中之懸浮液中添加濃HCl (37%，164 μL，1.96 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 h。收集沈澱物且用2-丙醇洗滌，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 391.3 $[M+H]^+$。

【2036】 (步驟2)合成4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)胺基)-2-肼基喹唑啉-7-甲腈



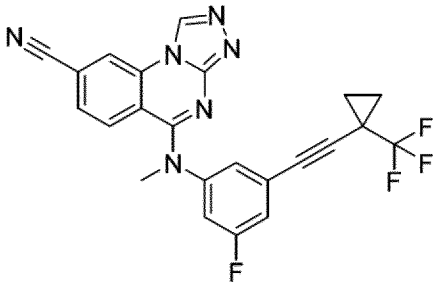
【2037】 向4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)胺基)-2-氯喹唑啉-7-甲腈(181 mg，0.462mmol)於THF (3 mL)及EtOH (5 mL)中之溶液中添加水合肼(0.294 mL，9.24 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，逐次用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機層，得到所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS(m/z) 387.3 $[M+H]^+$。

【2038】 (步驟3)合成5-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈



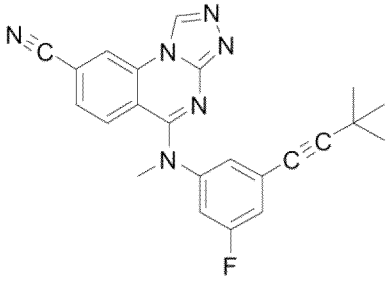
【2039】 將4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)胺基)-2-肼基喹唑啉-7-甲腈(179 mg，0.462 mmol)及原甲酸三乙酯(4.0 mL，24 mmol)之混合物在120℃下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(DCM/EtOAc；0至40%)、接著為逆相製備型HPLC純化殘餘物，獲得所需產物。LCMS(m/z) 397.2 $[M+H]^+$。

【2040】 (步驟4)合成5-((3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈



【2041】使5-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈(30 mg，60 μmol)、溴化鋅(68 mg，302 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (8.6 mg，12 μmol)及三乙胺(169 μL，1.21 mmol)於NMP (2.0 mL)中之懸浮液以N2充氣1分鐘，隨後添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(32 mg，24 μmol)。迅速地密封小瓶且將混合物在100℃下劇烈地攪拌20 min，隨後立即在冰浴中冷卻。將反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3×。在真空中濃縮合併有機層，且藉由矽膠層析(作為極性溶劑之0至20% 4:1 EtOAc/MeOH之預混合溶液及作為非極性溶劑之DCM)純化所得殘餘物。將含有產物之溶離份組合且在真空中濃縮，且進一步藉由逆相製備型HPLC純化所得殘餘物，獲得所需產物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.47 - 1.33 (m, 4H); LCMS(m/z) 451.1 $[M+H]^+$。

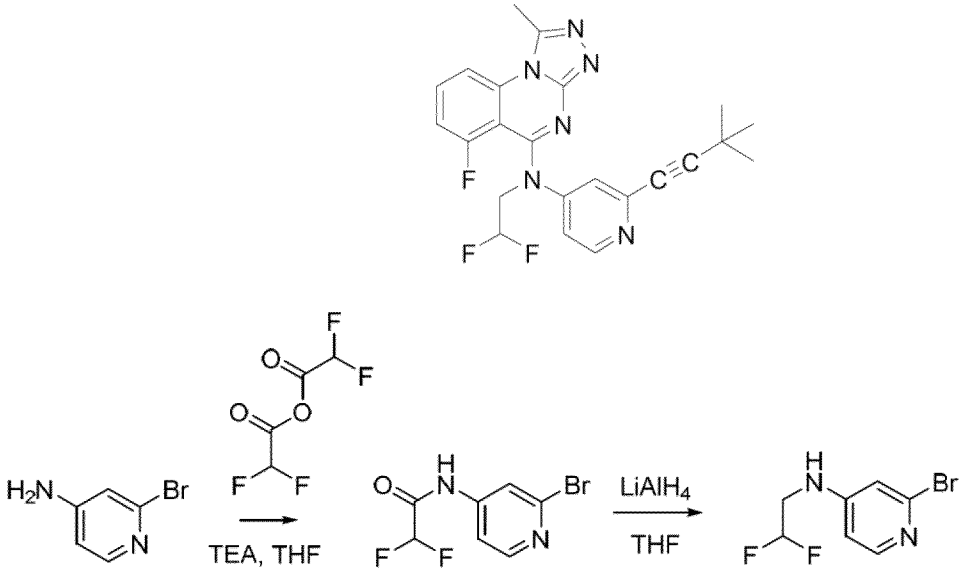
實例611. 5-((3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈



【2042】 根據針對實例610所描述之程序合成標題化合物。

【2043】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LCMS(m/z) 451.1 $[M+H]^+$。

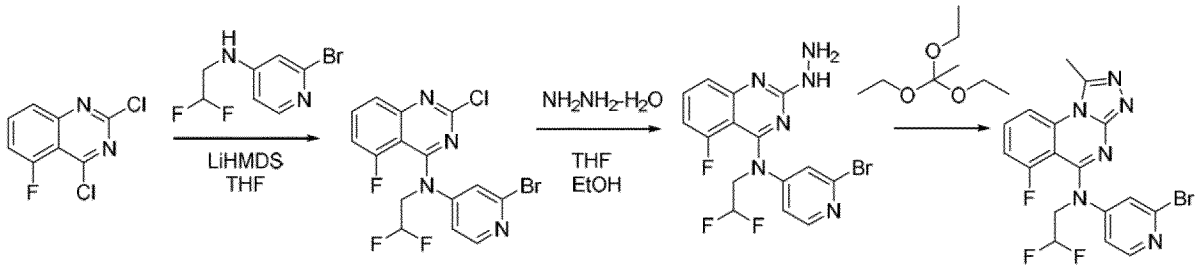
實例612. N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2044】 合成N-(2-溴吡啶-4-基)-2,2-二氟乙醯胺：在氬氣下向2-溴吡啶-4-胺(9.1 g，52.6 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中添加TEA (8.36 mL，57.9 mmol)且逐滴添加2,2-二氟乙酸酐(10.1 g，57.9 mmol)。將溶液在室溫下攪拌3 h。將反應物傾倒入冰水中，藉由飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化，且隨後用乙酸乙酯萃取。使合併有機相經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在真空下乾燥，獲得所需化合物。

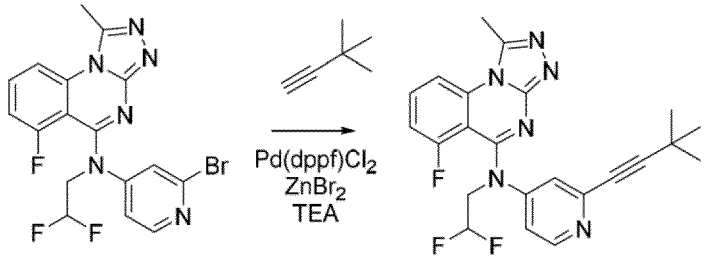
【2045】 合成2-溴-N-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-胺：在氮氣氛圍下在0℃下將含$LiAlH_4$之THF溶液(1 M，52.6 mmol)逐份添加至2,2-二氟乙酸酐(12 g，47.8 mmol)於THF (40ml)中之溶液中。在0℃下10 min之後，使反

應混合物達到室溫且繼續攪拌6 h。在0℃下將混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將水相用飽和氯化鈉溶液洗滌，用$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(3:1己烷:乙酸乙酯)純化粗產物，得到2-溴-N-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-胺。



【2046】 合成N-(2-溴吡啶-4-基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟喹唑啉-4-胺：在-20℃下向2,4-二氯-5-氟喹唑啉(500 mg，2.3 mmol)於THF (5 ml)中之溶液中添加2-溴-N-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-胺(573 mg，2.42 mmol)及含LiHMDS之THF (1.0 M，2.53 ml，1.1 eq)。將混合物在-20℃下攪拌2小時。將水及乙酸乙酯添加至混合物中且使有機相經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

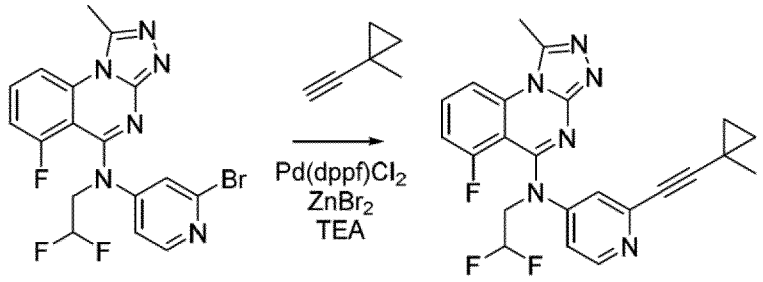
【2047】 合成N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺及N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：經由與所描述之用於合成實例249之程序類似之程序使用1,1,1-三乙氧基乙烷代替三乙氧基甲烷達成此等化合物之合成。



【2048】 合成N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(2-溴吡啶-

4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(19.0 mg，0.044 mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(3.9 mg，0.048 mmol，1.1當量)、TEA (0.1 ml，0.86 mmol，20當量)、溴化鋅(41.3 mg，0.2 mmol，5當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈀(II) (9.15 mg，0.013 mmol，0.3當量)在DMF (2 mL)中在100℃下加熱10 min。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.37 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.33 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 1.38 - 1.13 (m, 9H). LCMS(m/z) 439.18。

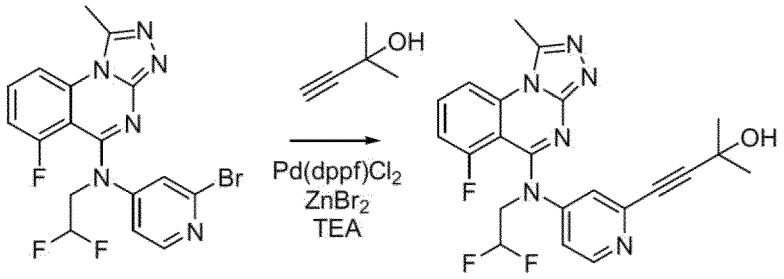
實例613. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-N-(2-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2049】根據實例612之方法製備標題化合物，不同之處在於在與N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之偶合步驟中使用1-乙炔基-1-甲基環丙烷代替3,3-二甲基丁-1-炔。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (td, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.8, 3.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 0.91 - 0.83 (m,

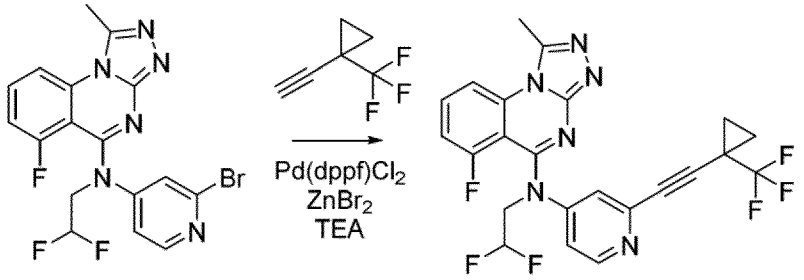
2H). LCMS(m/z) 437.16。

實例614. 4-(4-((2,2-二氟乙基)(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2050】根據實例612之方法製備標題化合物，不同之處在於在與N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之偶合步驟中使用2-甲基丁-3-炔-2-醇代替3,3-二甲基丁-1-炔。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (td, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.65 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). LCMS(m/z) 441.16。

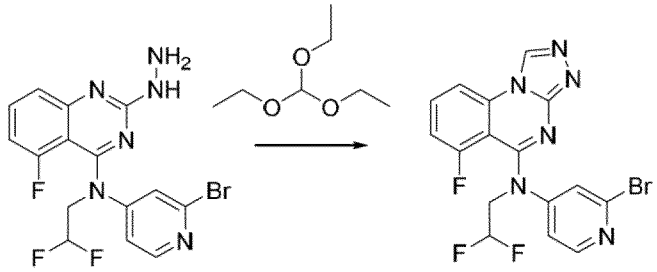
實例615. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-N-(2-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



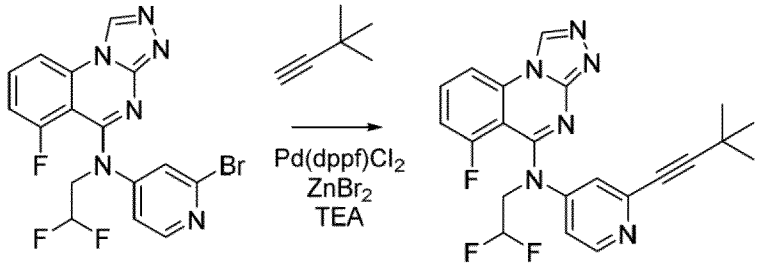
【2051】根據實例612之方法製備標題化合物，不同之處在於在與N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之偶合步驟中使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷代替3,3-二甲基丁-1-炔。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33

(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (td, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 12.0, 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.60 - 1.37 (m, 4H). LCMS(m/z) 491.22。

實例616. N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



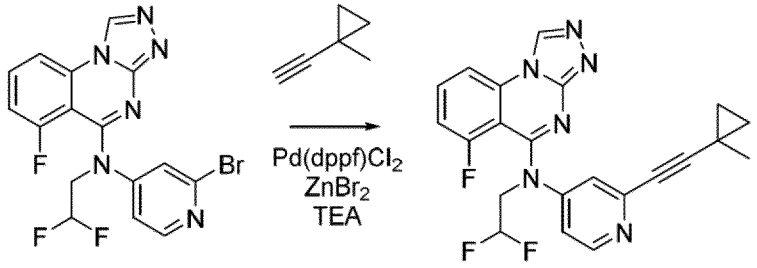
【2052】 合成N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：經由與所描述之用於合成實例249之程序類似之程序達成上文化合物之合成。



【2053】 根據實例612之方法製備標題化合物，不同之處在於在最終偶合步驟中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.90 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H);

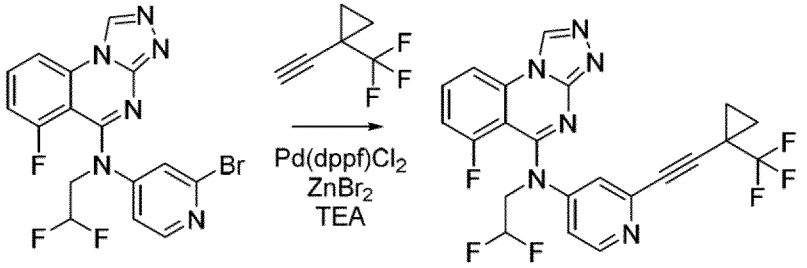
LCMS(m/z) 425.17。

實例617. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(2-((1-甲基環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2054】根據實例616之方法製備標題化合物，不同之處在於在最終偶合步驟中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.88 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 12.1, 8.8, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 (tt, J = 54.7, 3.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 0.88 (q, J = 4.3 Hz, 2H); LCMS(m/z) 423.17。

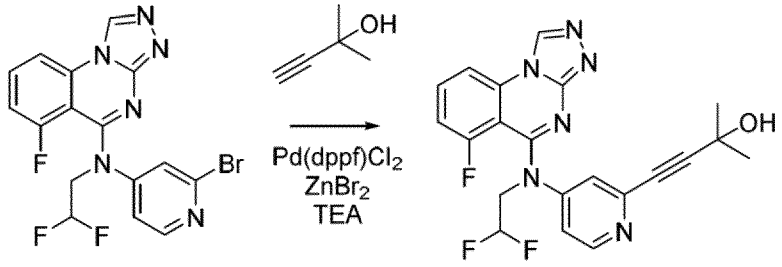
實例618. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(2-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2055】根據實例616之方法製備標題化合物，不同之處在於在最終偶合步驟中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲

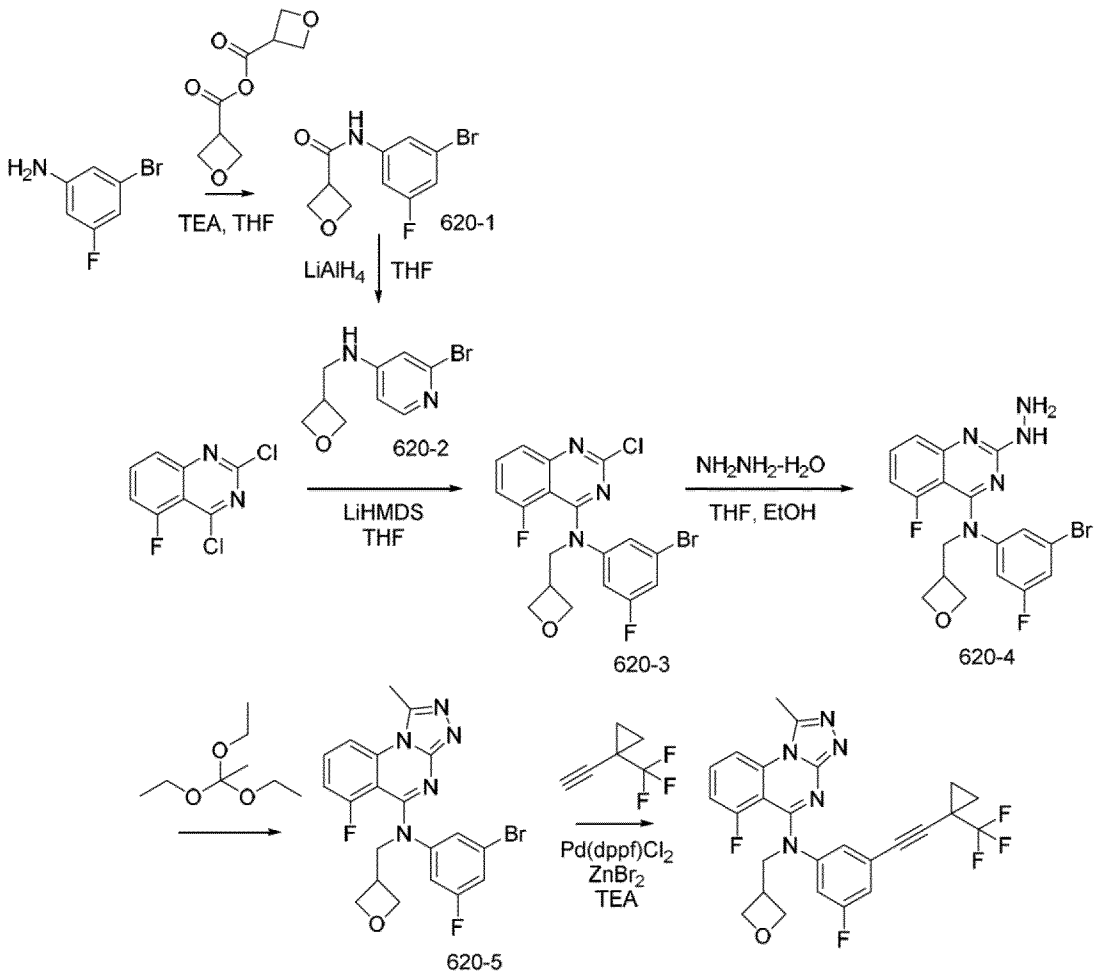
基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.86 (s, 1H), 8.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.15 (td, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 2H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 4H); LCMS(m/z) 477.15。

實例619. 4-(4-((2,2-二氟乙基)(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2056】根據實例616之方法製備標題化合物，不同之處在於在最終偶合步驟中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.87 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 2H), 8.15 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.23 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.56 (s, 6H); LCMS(m/z) 427.18。

實例620. 6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

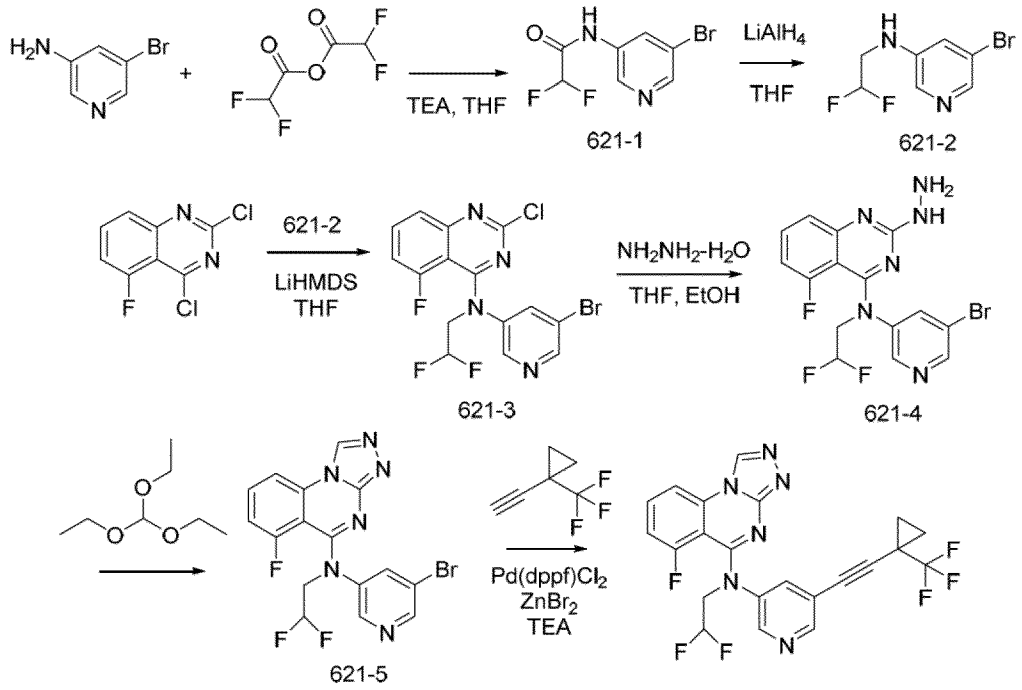


【2057】 合成N-(3-溴-5-氟苯基)氧雜環丁烷-3-甲醯胺(化合物620-1)：經由與實例612中所描述之程序類似之程序使用氧雜環丁烷-3-甲酸酐代替2,2-二氟乙酸酐達成化合物620-1之合成。

【2058】 經由與所描述之用於合成實例612之程序類似之程序達成標題化合物之合成。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 6.8 Hz,21H), 3.68 (dt, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.46 - 1.22 (m, 4H); LCMS(m/z) 514.22。

實例621. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶

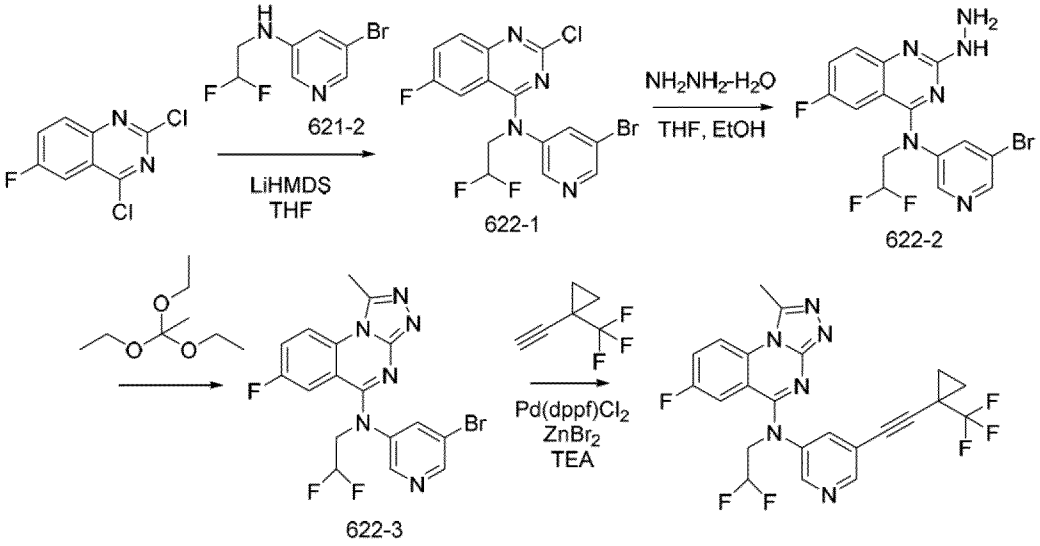
-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2059】 合成N-(5-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟乙醯胺(化合物621-1)：經由與所描述之用於合成實例42-1之程序類似之程序使用5-溴吡啶-3-胺代替2-溴吡啶-4-胺達成化合物621-1之合成。

【2060】 經由與所描述之用於合成實例616之程序類似之程序達成化合物621-2、621-3、621-4、621-5及實例621之合成。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 6.72 - 6.31 (m, 1H), 4.72 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.38 (d, J = 19.4 Hz, 2H). LCMS(m/z) 477.25。

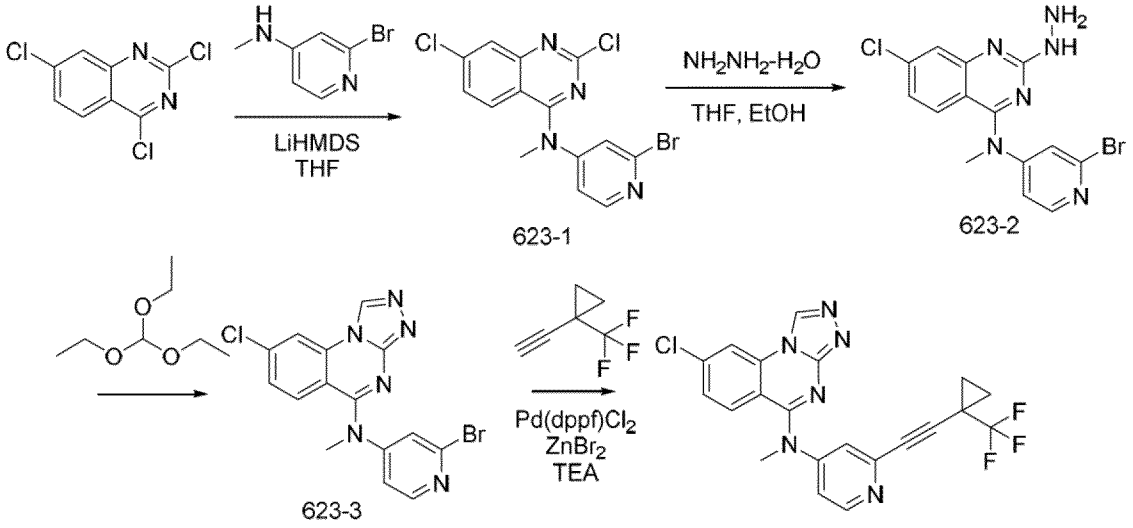
實例622. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-1-甲基-N-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2061】 合成N-(5-溴吡啶-3-基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟喹唑啉-4-胺(化合物622-1)：經由與所描述之用於合成實例612-4之程序類似之程序使用2,4-二氯-6-氟喹唑啉代替2,4-二氯-5-氟喹唑啉達成化合物622-1之合成。

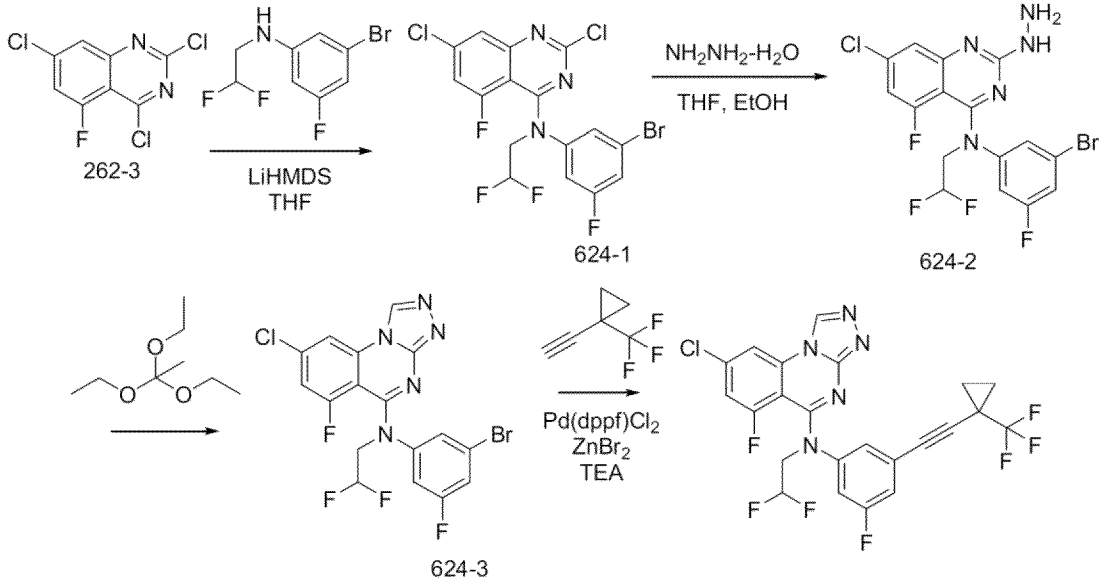
【2062】 經由與所描述之用於合成實例612之程序類似之程序達成化合物622-2、622-3及實例622之合成。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.55 - 8.31 (m, 2H), 7.91 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.6, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.31 (m, 1H), 4.60 (td, J = 14.2, 4.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.56 - 1.31 (m, 4H); LCMS(m/z) 491.23。

實例623. 8-氯-N-甲基-N-(2-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2063】經由與所描述之用於合成實例616之程序類似之程序達成化合物623-1、623-2、623-3及實例623之合成。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.86 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 3.78 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.46 (dtt, J = 5.7, 2.8, 1.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 443.15。

實例624. 8-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

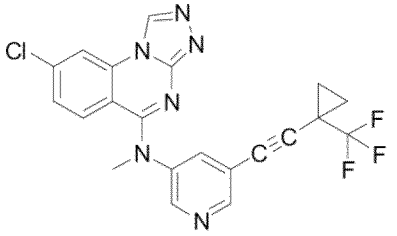


【2064】經由與所描述之用於合成實例261之程序類似之程序達成

化合物624-1、624-2及624-3之合成。

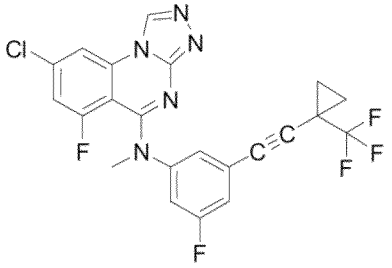
【2065】 經由與所描述之用於合成實例612之程序類似之程序達成標題化合物之合成。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.77 (s, 1H), 8.52 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.12 (m, 3H), 6.47 (tt, J = 55.7, 4.0 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 13.4, 4.0 Hz, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H). LCMS(m/z) 528.2。

實例625. 8-氯-N-甲基-N-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2066】 經由與所描述之用於合成實例612之程序類似之程序使用5-溴-N-甲基吡啶-3-胺代替2-溴-N-甲基吡啶-4-胺達成標題化合物之合成。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (q, J = 4.4, 3.9 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 443.00。

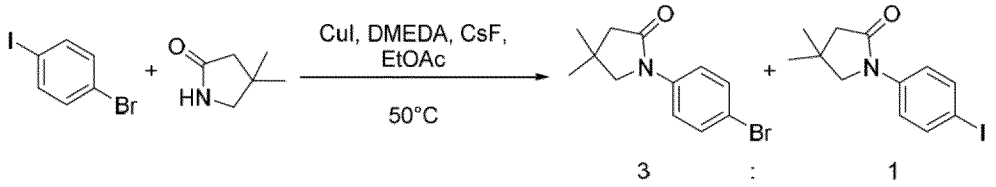
實例626. 8-氯-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



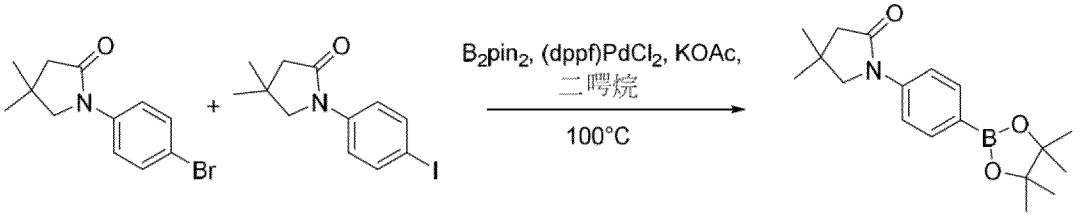
【2067】 經由與所描述之用於合成實例624之程序類似之程序使用

3-溴-5-氟-N-甲基苯胺代替3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟苯胺達成標題化合物之合成。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.95 (s, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H); LCMS(m/z) 478.00。

實例627. 1-[4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-胺基]苯基]苯基]-4,4-二甲基-吡咯啶-2-酮

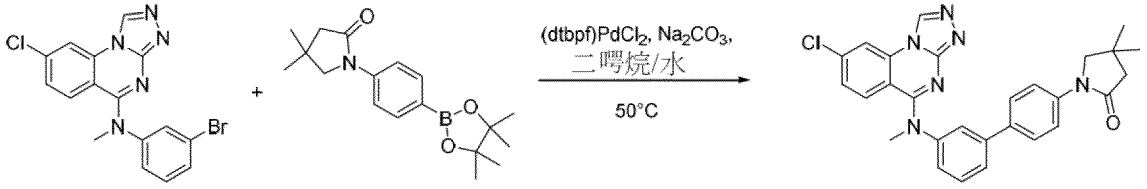


【2068】 合成1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基吡咯啶-2-酮：使具有攪拌棒之小瓶裝填有4,4-二甲基吡咯啶-2-酮(150 mg，1.3 mmol)、1-溴-4-碘基苯(450 mg，1.6 mmol)、CuI (76 mg，0.4 mmol)及CsF (503 mg，3.3 mmol)。隨後，將小瓶用氮氣沖刷且裝填有無水EtOAc (5.0 mL)及DMEDA (70 mg，0.8 mmol)。將反應物在50℃下攪拌16小時，此時LC/MS指示完全轉化成溴及碘產物之~3:1混合物。使反應物冷卻且經由矽藻土過濾，用EtOAc溶離。蒸發濾液，且經由正相急驟層析使用35% EtOAc/己烷純化殘餘物，得到作為溴及碘產物之3:1 混合物的材料。



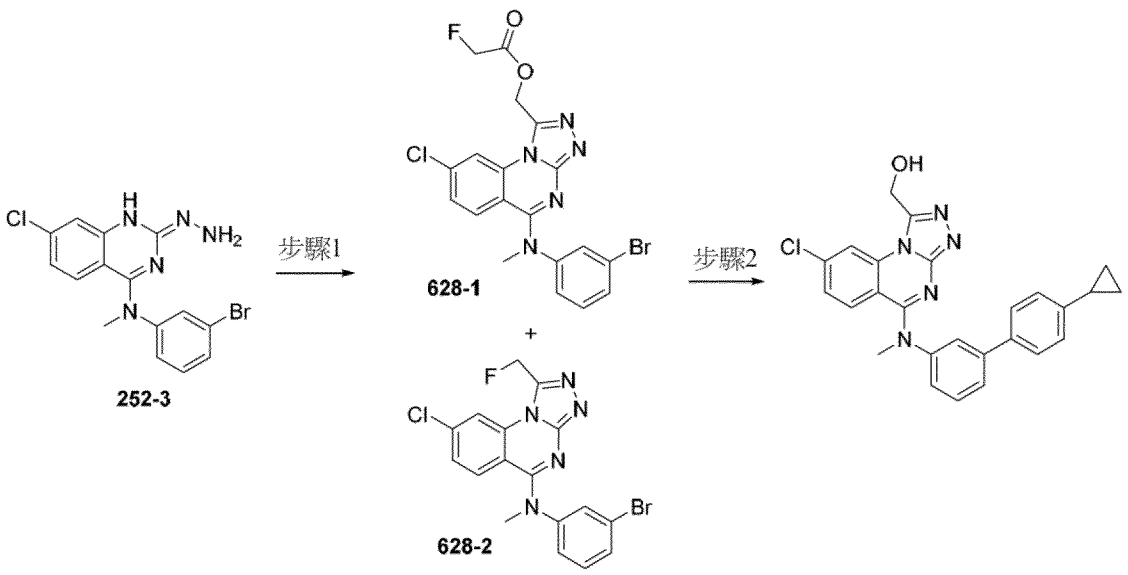
【2069】 合成4,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)吡咯啶-2-酮：使於二噁烷(7.3 mL)中之含有1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基吡咯啶-2-酮及1-(4-碘基苯基)-4,4-二甲基吡咯啶-2-酮之3:1 混合物

(155 mg)的溶液經由氮氣流脫氣。向此物質中添加雙(頻哪醇根基)二硼(221 mg，0.87 mmol)、(dppf)$PdCl_2$ (41 mg，0.06 mmol)及KOAc (171 mg，1.7 mmol)。將反應物在100℃下攪拌16小時，此時LC/MS指示溴化物之部分轉化。添加(dppf)$PdCl_2$ (41 mg，0.06 mmol)、B_2pin_2 (221 mg，0.87 mmol)及KOAc (171 mg，1.7 mmol)且將反應物在80℃下攪拌24小時。LC/MS指示不完全轉化，因此添加額外(dppf)$PdCl_2$ (41 mg，0.06 mmol)、B_2pin_2 (221 mg，0.87 mmol)及KOAc (171 mg，1.7 mmol)。將反應物在80℃下再攪拌60小時。LC/MS指示完全轉化，且使反應物經由矽藻土過濾且用EtOAc溶離。蒸發濾液且經由正相急驟層析使用60% EtOAc/Hex純化，得到產物：ES/MS m/z: 316.2。



【2070】根據與針對實例277所描述之程序類似之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 6H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.17 (s, 6H); ES/MS m/z: 497.2。

實例628. (8-氯-5-((4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)(甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基)甲醇

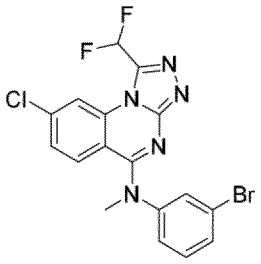


【2071】 步驟1：將化合物252-3 (210 mg，555 μmol)及氟乙酸乙酯(6.00 mL，62.1 mmol)之經攪拌混合物在微波反應器中加熱至220℃。在11 h之後，使所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物628-1及628-2之混合物。

【2072】 步驟2：將628-1及628-2 (30 mg)、(4-環丙基苯基)⊕酸(13.3 mg，82.0 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (5.6 mg，7.7 μmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M，360 μL，720 μmol)及1,4-二噁烷(1.0 mL)之經劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫。經由注射器添加乙酸(0.1 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 5H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.13 - 1.88 (m, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 2H), 0.78 - 0.63 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.3。

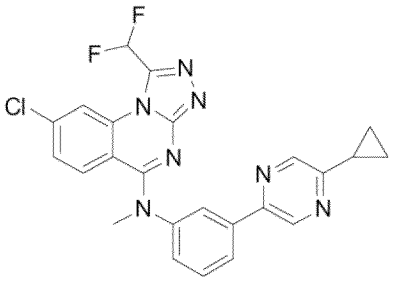
實例629. 8-氯-N-(3-(5-環丙基吡咔-2-基)苯基)-1-(二氟甲基)-N-甲基-

[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



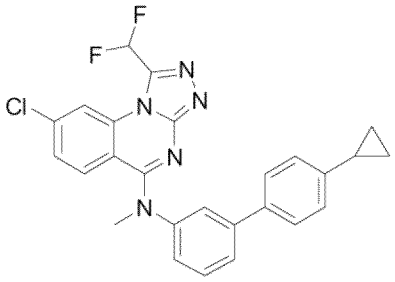
629-1

【2073】將化合物252-3 (500 mg，1.32 mmol)及二氟乙酸乙酯(5.00 mL，47.5 mmol)之經攪拌混合物在微波反應器中加熱至150℃。在15 min之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙酸(10 mL)，且將所得混合物在微波反應器中加熱至180℃。在17.5 min之後，使所得混合物冷卻至室溫且傾倒入碳酸鈉(10 g)於水(50 mL)中之溶液中。用乙酸乙酯(100 mL)萃取水層，且將有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到化合物629-1。



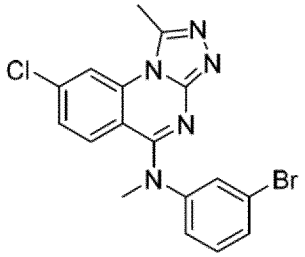
【2074】根據實例376之方法合成標題化合物，不同之處在於使用化合物629-1代替化合物364-2。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.30 - 2.01 (m, 1H), 1.15 - 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 478.3。

實例630. 8-氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1-(二氟甲基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



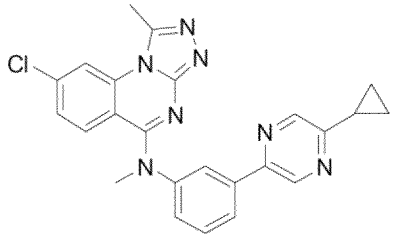
【2075】根據實例312之方法合成標題化合物，不同之處在於使用化合物629-1及(4-環丙基苯基)⊕酸代替實例308及(4-異丙基苯基)⊕酸。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.45 (m, 6H), 7.61 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.75 - 0.67 (m, 2H); LCMS(m/z) 476.3。

實例631. 8-氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1-(二氟甲基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



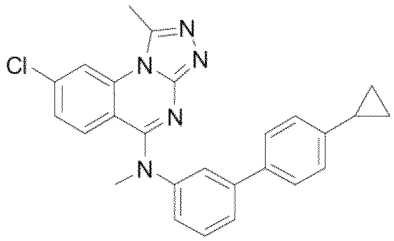
631-1

【2076】以與實例252類似之方式使用原乙酸三乙酯代替原甲酸三乙酯合成化合物631-1。



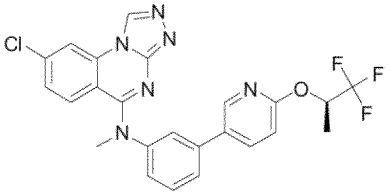
【2077】根據實例376之方法合成標題化合物，不同之處在於使用化合物631-1代替化合物364-2。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.29 - 1.98 (m, 1H), 1.14 - 1.00 (m, 4H); LCMS(m/z) 442.3。

實例632. 8-氯-N-(4'-環丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N,1-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



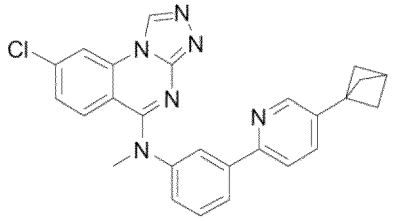
【2078】根據實例312之方法使用(4-環丙基苯基)⊕酸代替(4-異丙基苯基)⊕酸且使用化合物631-1代替實例308合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.77 - 0.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.3。

實例633. (R)-8-氯-N-甲基-N-(3-(6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



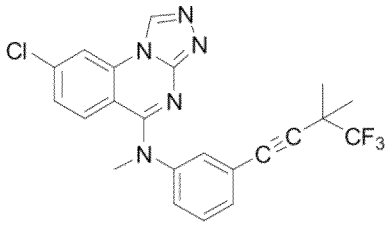
【2079】根據實例240之方法合成標題化合物，不同之處在於使用(R)-1,1,1-三氟丙-2-醇代替(±)-1,1,1-三氟丙-2-醇。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.00 - 5.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 499.3。

實例634. N-(3-(5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



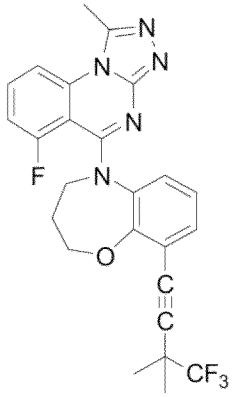
【2080】根據實例384之方法合成標題化合物，不同之處在於使用2-氯-5-碘基吡啶代替5-溴-2-碘基吡啶。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 9.44 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.17 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.3。

實例635. 8-氯-N-甲基-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



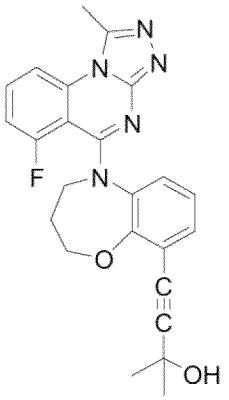
【2081】根據實例385之方法合成標題化合物，不同之處在於使用3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醛代替雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 444.3。

實例636. 5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



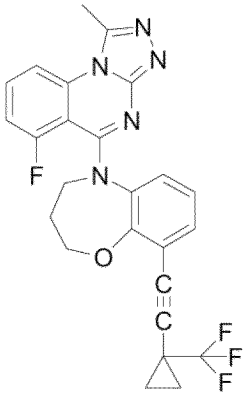
【2082】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 1H), 6.86 - 6.71 (m, 2H), 4.44 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.38 - 2.09 (m, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 484.4。

實例637. 4-(5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼-9-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2083】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 2H), 4.46 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.28 (b, 2H), 1.63 (s, 6H); LCMS(m/z) 432.3。

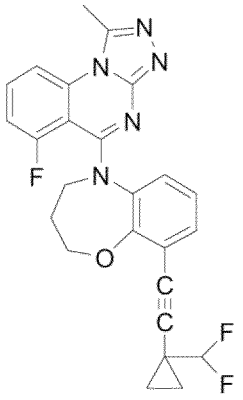
實例638. 5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



【2084】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.5, 3.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.70 (m, 2H), 4.46 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.58 -

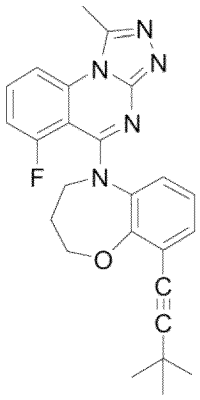
1.26 (m, 4H); LCMS(m/z) 482.3。

實例639. 9-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



【2085】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 2H), 5.75 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.44 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 2H), 1.39 - 1.16 (m, 4H); LCMS(m/z) 464.4。

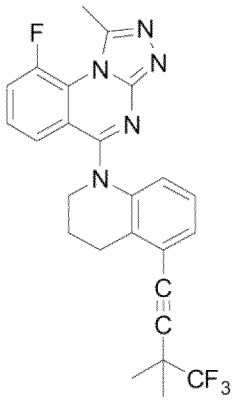
實例640. 9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



【2086】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ

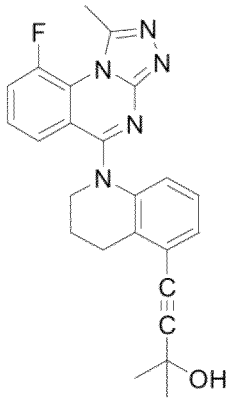
8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 2H), 6.83 - 6.66 (m, 2H), 4.42 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 430.3。

實例641. 9-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



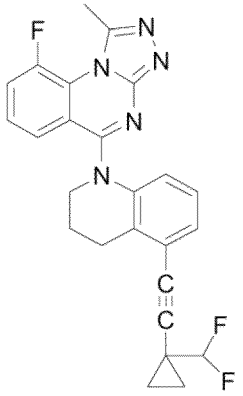
【2087】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 7.85 (ddd, J = 13.1, 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.24 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H); LCMS(m/z) 468.4。

實例642. 4-(1-(9-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



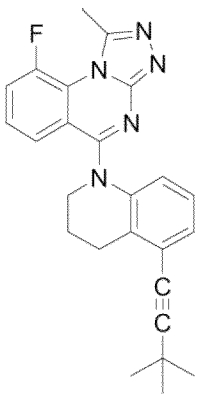
【2088】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); LCMS(m/z) 416.3。

實例643. 5-(5-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-9-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



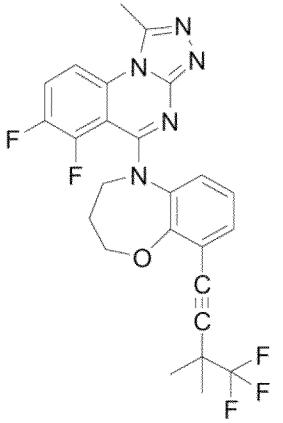
【2089】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 7.85 (ddd, J = 13.1, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.39 - 1.09 (m, 4H); LCMS(m/z) 448.4。

實例644. 5-(5-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-9-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2090】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 7.84 (ddd, J = 13.1, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.24 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 414.4。

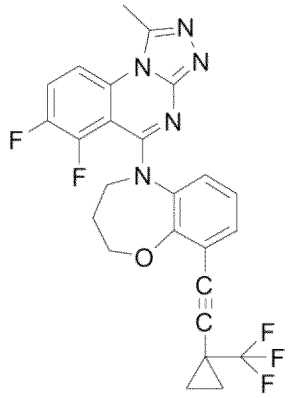
實例645. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



【2091】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.22 (ddd, J = 9.6, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.72 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 6H) ;

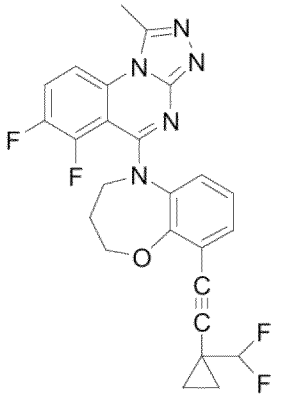
LCMS(m/z) 502.4。

實例646. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



【2092】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.22 (ddd, J = 9.5, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.86 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.72 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.55 - 1.28 (m, 4H); LCMS(m/z) 500.4。

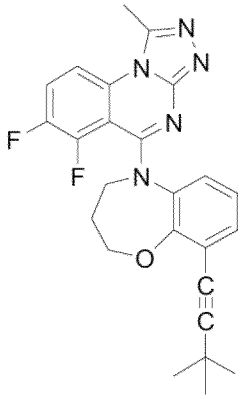
實例647. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



【2093】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ

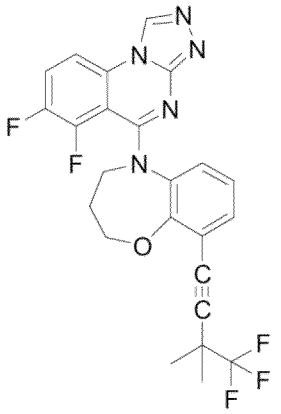
8.22 (ddd, J = 9.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 5.77 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.39 - 1.14 (m, 4H); LCMS(m/z) 482.4。

實例648. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



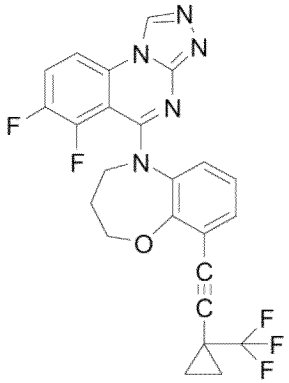
【2094】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.21 (ddd, J = 9.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 448.4。

實例649. 5-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



【2095】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.20 (ddd, J = 9.4, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 1H), 6.90 - 6.74 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H); LCMS(m/z) 488.3。

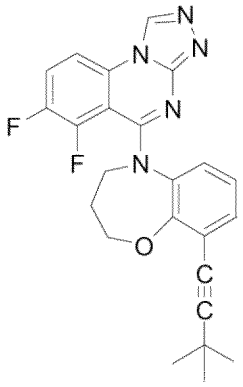
實例650. 5-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



【2096】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.38 - 2.14 (m, 2H), 1.54 - 1.26 (m, 4H); LCMS(m/z) 486.3。

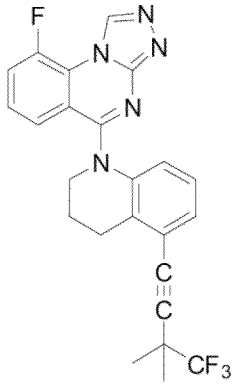
實例651. 5-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(3,3-二甲基丁-

1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



【2097】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.2, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.64 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LCMS(m/z) 434.3。

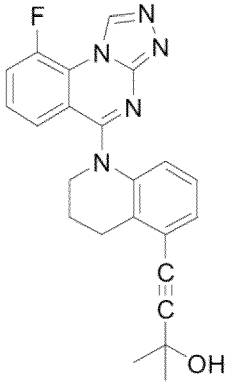
實例652. 9-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2098】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 11.5, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7

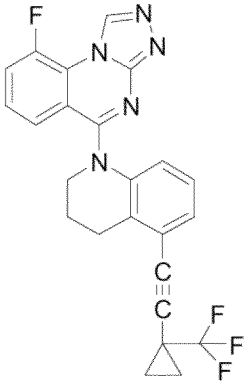
Hz, 2H), 2.24 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 6H); LCMS(m/z) 454.4。

實例653. 4-(1-(9-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2099】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.76 (m, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); LCMS(m/z) 402.3。

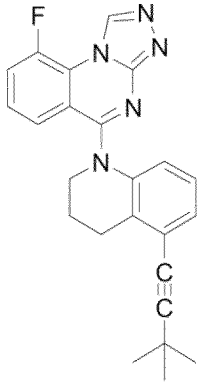
實例654. 9-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2100】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所

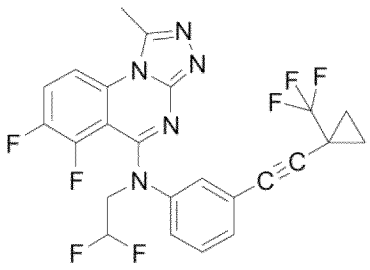
描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.67 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.53 - 1.30 (m, 4H); LCMS(m/z) 452.3。

實例655. 5-(5-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-9-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



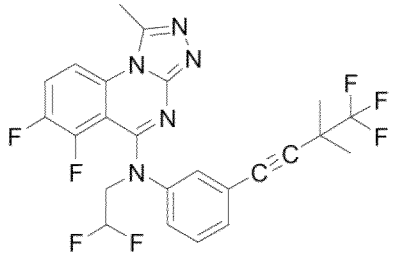
【2101】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 11.5, 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 400.5。

實例656. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-1-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



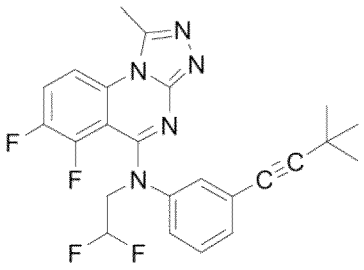
【2102】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.26 (ddd, J = 9.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 4H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.47 - 1.20 (m, 4H); LCMS(m/z) 508.3。

實例657. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-1-甲基-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



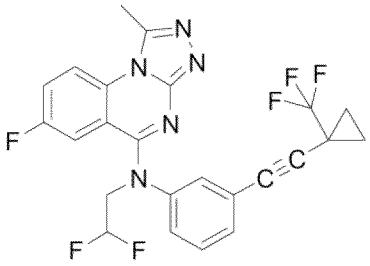
【2103】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.16 (ddd, J = 9.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (tt, J = 56.1, 4.1 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); LCMS(m/z) 510.3。

實例658. N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



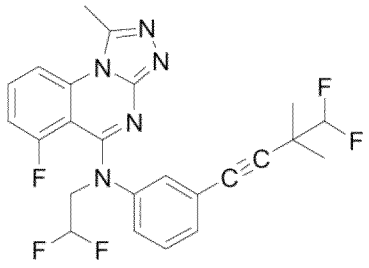
【2104】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 3H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 6.74 - 6.26 (m, 1H), 4.76 - 4.49 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 456.3。

實例659. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-1-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



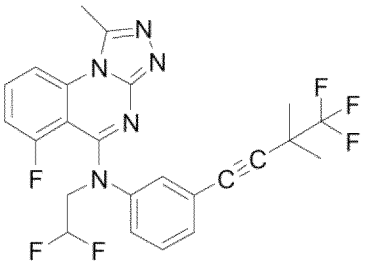
【2105】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.26 (ddd, J = 9.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 4H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.47 - 1.20 (m, 4H); LCMS(m/z) 508.3。

實例660. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



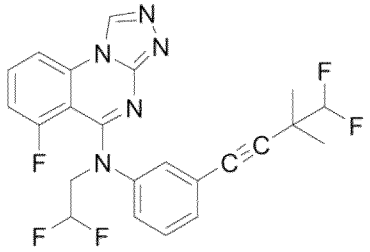
【2106】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 5H), 6.66 - 6.23 (m, 1H), 5.74 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.33 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 474.3。

實例661. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



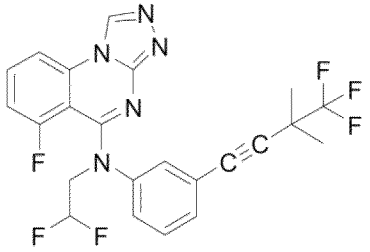
【2107】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.17 (m, 5H), 6.47 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.59 - 1.42 (m, 6H); LCMS(m/z) 492.3。

實例662. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



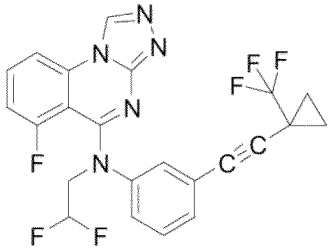
【2108】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.13 (m, 5H), 6.75 - 6.24 (m, 1H), 5.75 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 460.3。

實例663. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



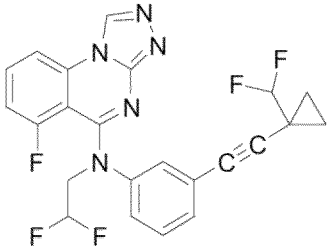
【2109】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.15 (m, 5H), 6.49 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 6H); LCMS(m/z) 478.3。

實例664. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



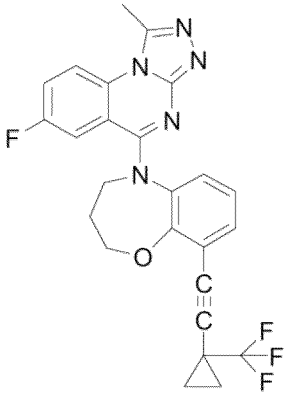
【2110】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.12 (m, 5H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.50 - 1.23 (m, 4H); LCMS(m/z) 476.3。

實例665. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



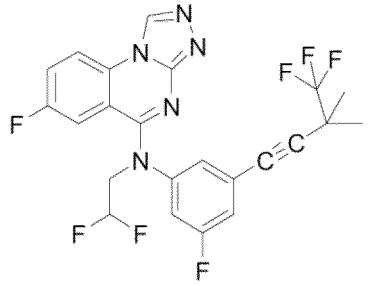
【2111】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 5H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.23 - 1.03 (m, 4H); LCMS(m/z) 458.3。

實例666. 5-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



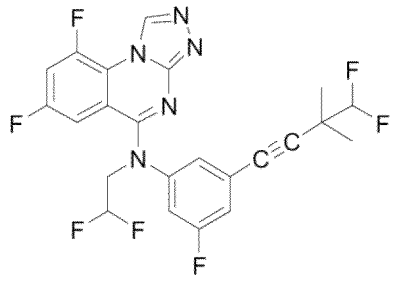
【2112】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.44 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.9, 7.4, 2.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.5, 3.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (b, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.26 (b, 2H), 1.56 - 1.25 (m, 4H); LCMS(m/z) 482.4。

實例667. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



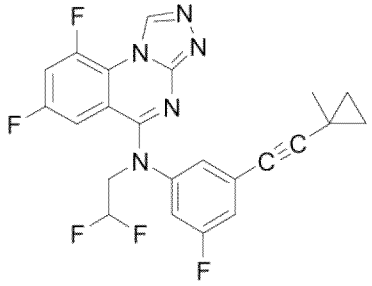
【2113】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.1, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.39 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 1.52 (s, 6H); LCMS(m/z) 496.3。

實例668. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7,9-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



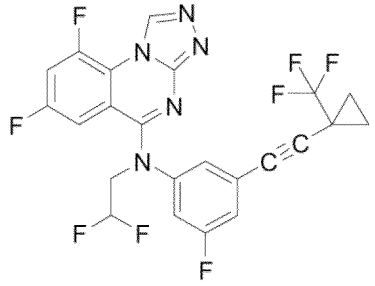
【2114】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 3H), 6.88 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.5, 4.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 496.3。

實例669. N-(2,2-二氟乙基)-7,9-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



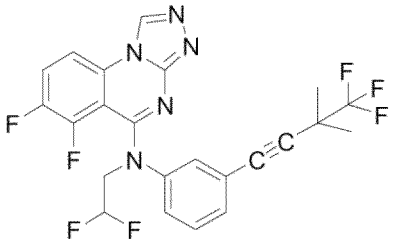
【2115】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 11.2, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.30 (m, 1H), 4.55 (td, J = 13.7, 4.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.79 - 0.65 (m, 2H); LCMS(m/z) 458.3。

實例670. N-(2,2-二氟乙基)-7,9-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



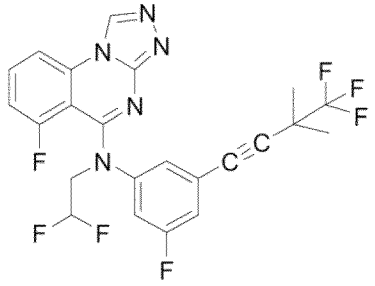
【2116】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 11.2, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (tt, J = 56.3, 4.2 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 1.49 - 1.23 (m, 4H); LCMS(m/z) 512.3。

實例671. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2117】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.22 (ddd, J = 9.3, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (td, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 6H); LCMS(m/z) 496.3。

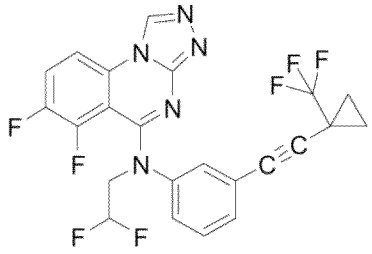
實例672. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2118】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所

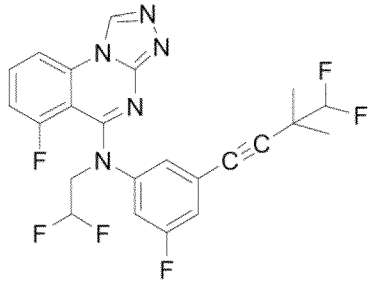
描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (td, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 11.9, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 6H); LCMS(m/z) 496.3。

實例673. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2119】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (ddd, J = 9.4, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.20 (m, 4H), 6.49 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.29 (dq, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 494.2。

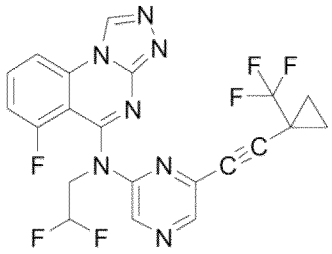
實例674. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2120】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所

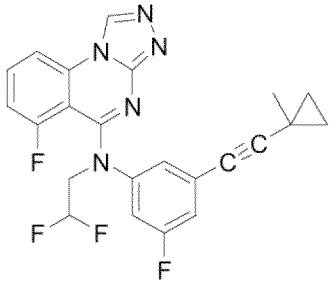
描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.9, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 478.3。

實例675. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



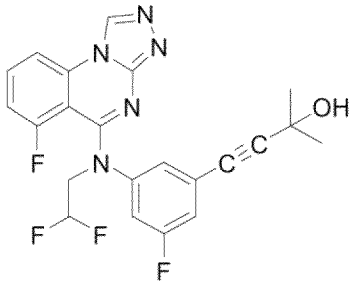
【2121】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H),8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 12.3, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (tt, J = 56.2, 4.1 Hz, 1H), 4.92-4.79 (m, 2H), 1.56 - 1.27 (m, 4H); LCMS(m/z) 478.2。

實例676. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



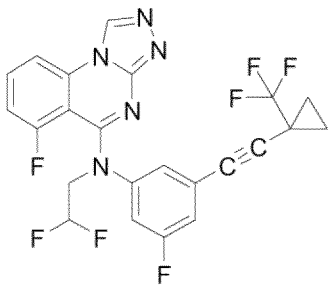
【2122】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.24 (m, 1H), 4.67 (td, J = 13.5, 4.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.93 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.76 - 0.59 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.3。

實例677. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



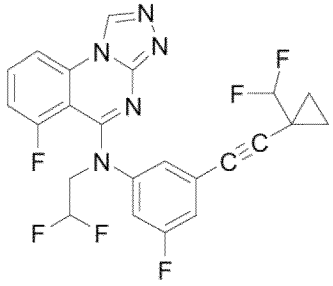
【2123】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 444.2。

實例678. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2124】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 6.64 - 6.22 (m, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.14 (m, 2H); LCMS(m/z) 494.3。

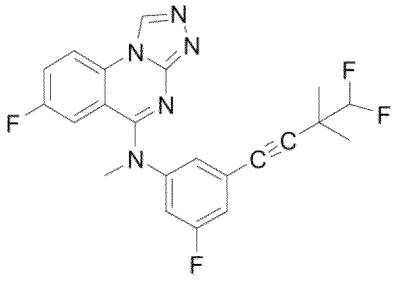
實例679. N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2125】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.07 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 1.28 - 1.01 (m, 4H); LCMS(m/z) 476.3。

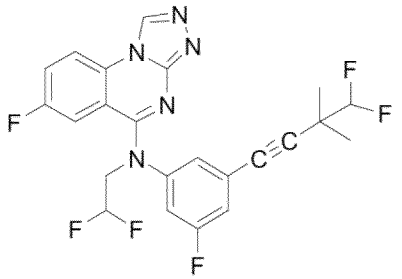
實例680. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲

基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2126】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 428.3。

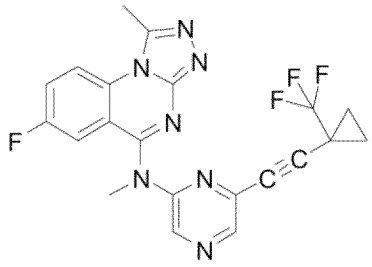
實例681. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2127】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 9.3, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.35 (m, 1H), 5.78 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 478.3。

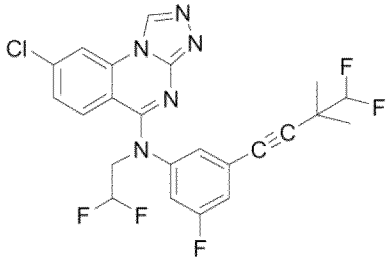
實例682. 7-氟-N,1-二甲基-N-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)吡啉-2-

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



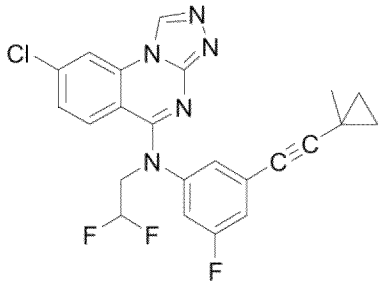
【2128】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.60 - 8.47 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (ddd, J = 9.4, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.57 - 1.30 (m, 4H); LCMS(m/z) 442.3。

實例683. 8-氯-N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



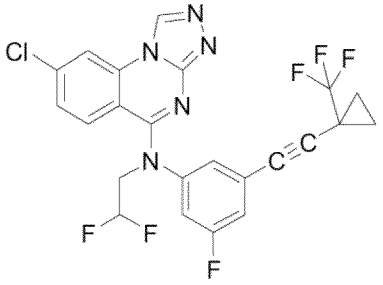
【2129】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.19 (m, 4H), 6.52 (tt, J = 56.0, 4.2 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 494.3。

實例684. 8-氯-N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



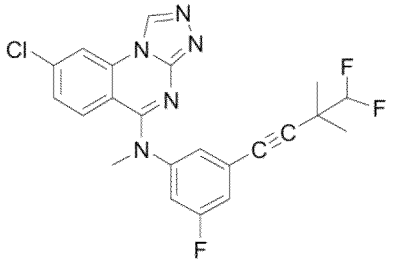
【2130】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.08 (m, 4H), 6.76 - 6.23 (m, 1H), 4.60 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.84 - 0.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.3。

實例685. 8-氯-N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



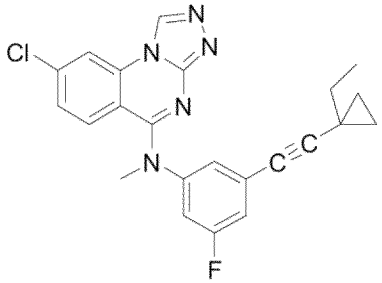
【2131】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 6.74 - 6.27 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.22 (m, 4H); LCMS(m/z) 510.3。

實例686. 8-氯-N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



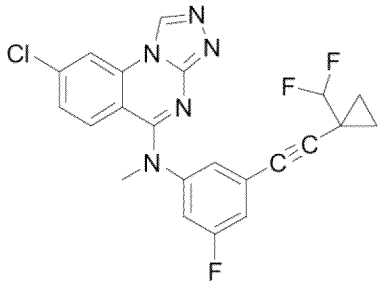
【2132】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.63 - 8.38 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.11 (m, 4H), 5.77 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.35 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 444.3。

實例687. 8-氯-N-(3-((1-乙基環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



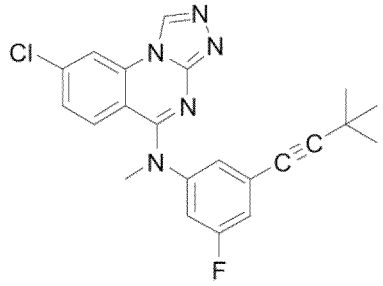
【2133】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.11 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.79 - 0.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 420.3。

實例688. 8-氯-N-(3-((1-(二氟甲基)環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



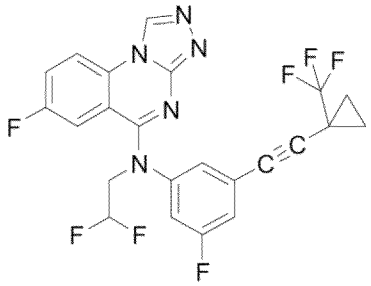
【2134】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 4H), 5.64 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.32 - 1.06 (m, 4H); LCMS(m/z) 442.3。

實例689. 8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



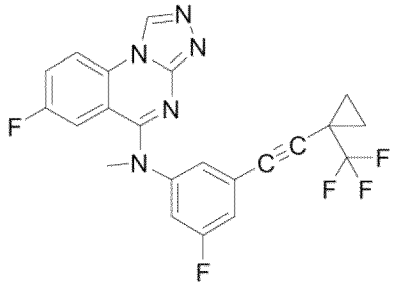
【2135】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 408.4。

實例690. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



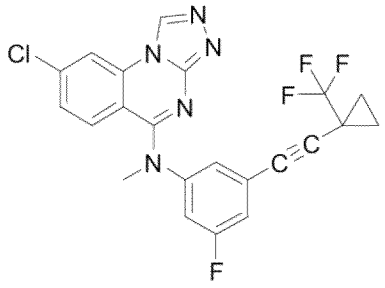
【2136】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.22 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (tt, J = 56.0, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.25 (m, 4H); LCMS(m/z) 494.3。

實例691. 7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



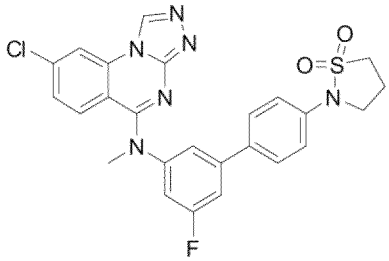
【2137】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.3, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 - 1.24 (m, 4H); LCMS(m/z) 444.3。

實例692. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



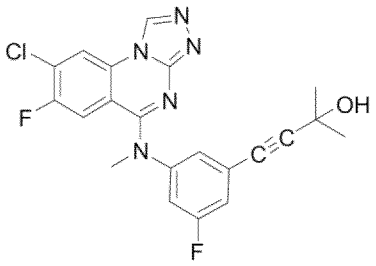
【2138】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.32 (dtd, J = 6.0, 3.9, 1.4 Hz, 2H); LCMS(m/z) 460.3。

實例693. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-5'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)異噻唑啶1,1-二氧化物



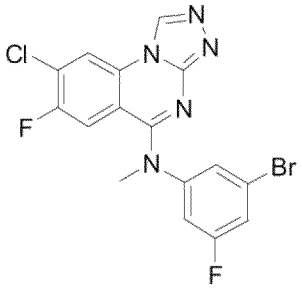
【2139】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.29 (m, 8H), 7.26 (dt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 5H), 3.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.45 (m, 2H); LCMS(m/z) 523.2。

實例694. 4-(3-((8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



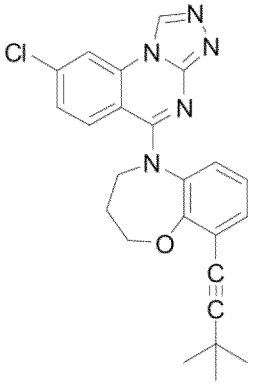
【2140】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 3H), 7.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LCMS(m/z) 428.2。

實例695. N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



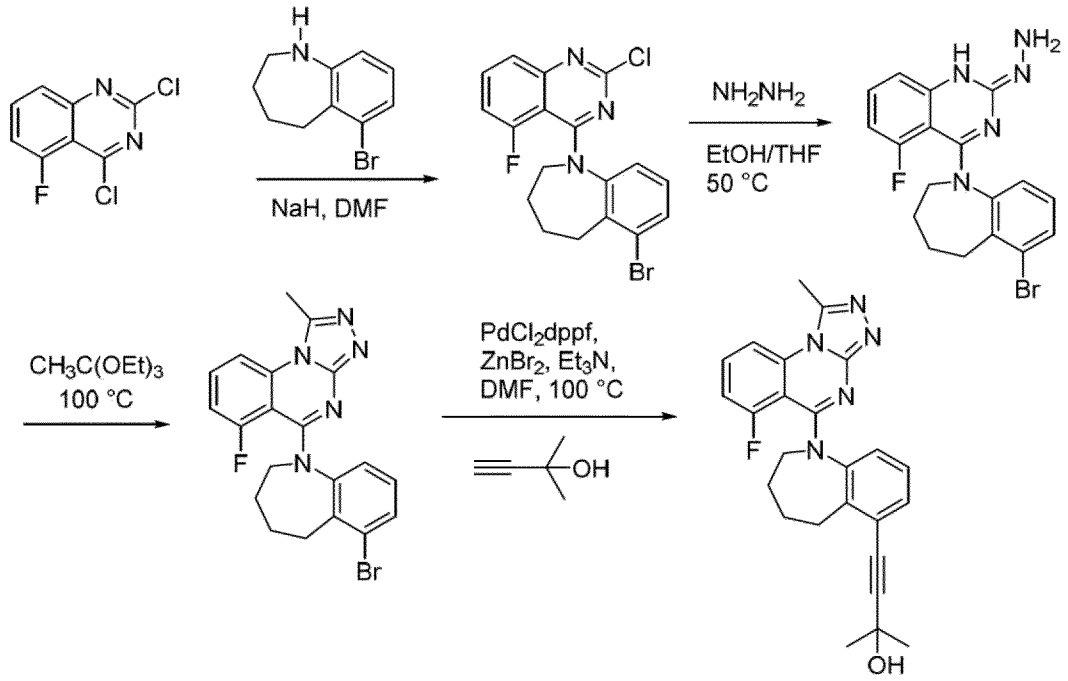
【2141】根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.30 (m, 3H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 424.2。

實例696. 5-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



【2142】 根據如實例261中所描述之核心結構製備及如實例421中所描述之最終偶合反應合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 21.0, 8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 2H), 4.36 (b, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.23 (b, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 432.4。

實例697. 4-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-6-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2143】 合成6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呯：在0℃下向6-溴-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呯(521 mg，2.3 mmol)於DMA (5.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (177 mg，4.61 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-5-氟喹唑啉(500 mg，2.3 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，將混合物傾倒入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(各2 × 50 ml)萃取。將有機物分離且經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷0-40%作為溶離劑純化粗物質。將適當溶離份組合且

在真空中濃縮，獲得所需化合物。(MS (m/z) 407.2 $[M+H]^+$。

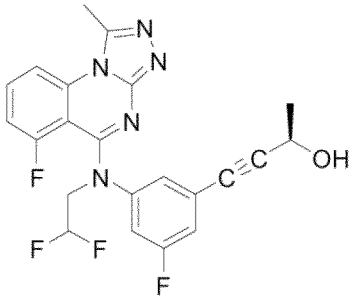
【2144】 合成[4-(6-溴-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呼-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼：向6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呼(200 mg，0.492 mmol)於THF (10 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加無水肼(158 mg，4.92 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5小時。完成後，將反應物用二氯甲烷稀釋且用水、接著為鹽水洗滌。使所得有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得所需化合物。MS (m/z) 403.2 $[M+H]^+$。

【2145】 合成5-(6-溴-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呼-1-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將[4-(6-溴-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呼-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼(75 mg，0.186 mmol)及原乙酸三乙酯(0.9 g，5.62 mmol)之溶液加熱至100℃ 16小時。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物。MS (m/z) 427.2 $[M+H]^+$。

【2146】 合成4-[1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呼-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇：將5-(6-溴-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呼-1-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(25.9 mg，0.0606 mmol)、溴化鋅(68.3 mg，0.303 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (2.5 mg，0.00303 mmol)及三乙胺(61 mg，0.6 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(10 mg，0.121 mmol)且將混合物在100℃下加熱2小時。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由

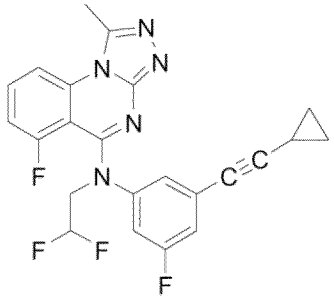
逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 164.0 Hz, 6H), 2.99 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.52 (s, 6H); MS (m/z) 430.2 $[M+H]^+$。

實例698. (R)-4-(3-((2,2-二氟乙基)(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)丁-3-炔-2-醇



【2147】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.79 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 - 6.32 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 444.1。

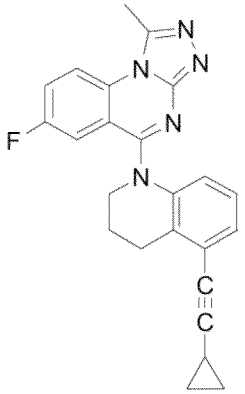
實例699. N-(3-(環丙基乙炔基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2148】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 8.4,

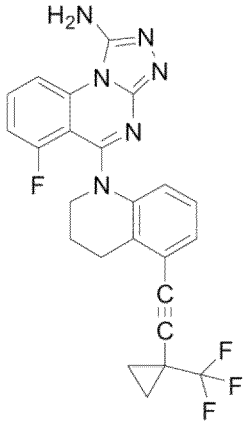
5.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.11 (m, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.49 (ddd, J = 13.3, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 0.86 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H), 0.79 - 0.58 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.1。

實例700. 5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



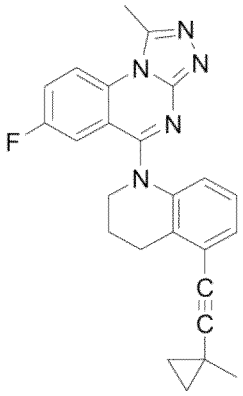
【2149】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.62 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.84 - 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 398.1。

實例701. 6-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-胺



【2150】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.84 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 11.9, 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.66 - 1.24 (m, 4H); LCMS(m/z) 467.2。

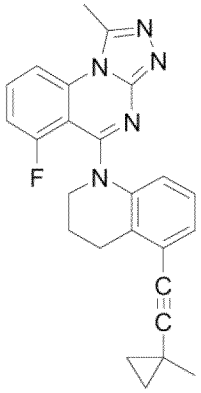
實例702. 7-氟-1-甲基-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2151】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.11 - 0.94 (m, 2H), 0.91 - 0.71 (m, 2H); LCMS(m/z)

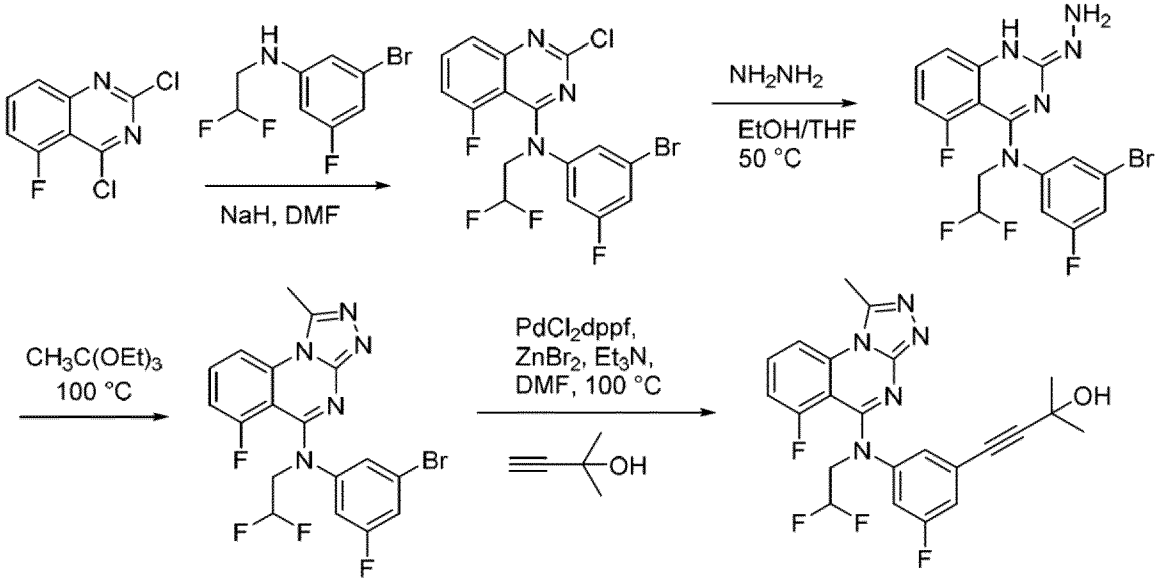
412.2。

實例703. 6-氟-1-甲基-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2152】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (bs, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (bs, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H); LCMS(m/z) 412.2。

實例704. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



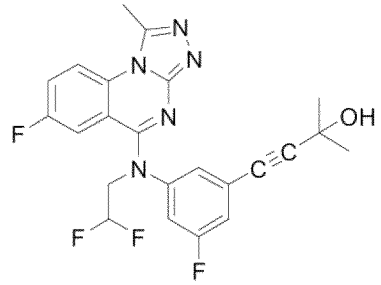
【2153】 合成N-(3-溴-5-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-苯胺(300 mg，1.38 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (63 mg，1.66 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-5-氟-喹唑啉(300 mg，1.38 mmol)且經2 h使混合物升溫至室溫。完成後，將混合物傾倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(各2 × 20 ml)萃取。將有機物分離且經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷0-40%作為溶離劑純化粗物質。將適當溶離份組合且在真空中濃縮，獲得所需化合物。(MS (m/z) 435.6 $[M+H]^+$。

【2154】 合成N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺：向N-(3-溴-5-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-喹唑啉-4-胺(300 mg，0.69 mmol)於THF (5 mL)及乙醇(5 mL)中之溶液中添加無水肼(221 mg，6.90 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5小時。完成後，將反應物用二氯甲烷稀釋且用水、接著為鹽水洗滌。使所得有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得所需化合物。MS (m/z) 431.2 $[M+H]^+$。

【2155】 合成N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺(106 mg，0.246 mmol)及原乙酸三乙酯(0.9 g，5.62 mmol)之溶液加熱至100℃ 16小時。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物。MS (m/z) 455.2 $[M+H]^+$。

【2156】 合成4-[3-[2,2-二氟乙基-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基]-5-氟-苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇：將N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30 mg，0.066 mmol)、溴化鋅(74.4 mg，0.33 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (2.73 mg，0.00330 mmol)及三乙胺(134 mg，1.32 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(16.7 mg，0.198 mmol)且將混合物在100℃下加熱2小時。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 55.8, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 14.6, 3.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); MS (m/z) 458.1 $[M+H]^+$。

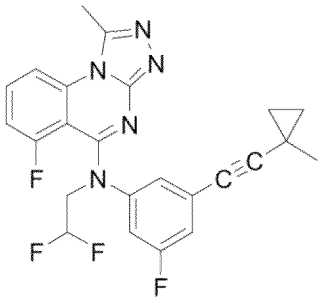
實例705. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2157】 根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J =

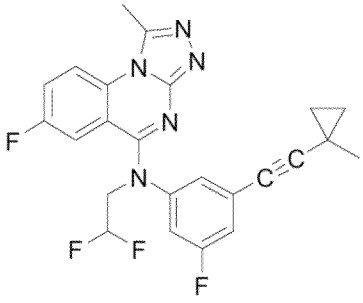
8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.56 (tt, J = 55.7, 4.1 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); LCMS(m/z) 458.1。

實例706. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2158】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.28 (m, 1H), 4.61 (td, J = 14.7, 3.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.90 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 2H); LCMS(m/z) 454.2。

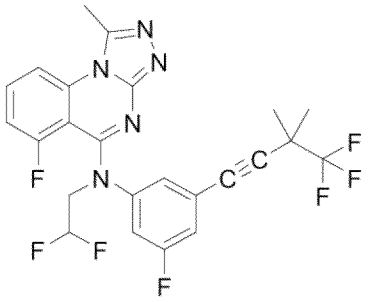
實例707. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2159】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, J =

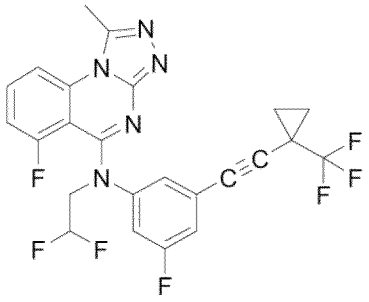
9.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.27 (m, 1H), 4.57 (td, J = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.73 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 454.2。

實例708. N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2160】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.26 (m, 1H), 4.65 (td, J = 14.7, 3.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); LCMS(m/z) 510.1。

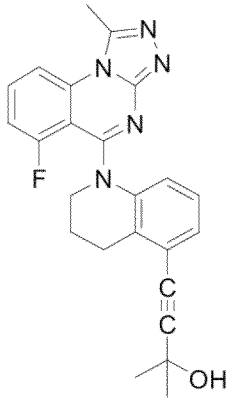
實例709. N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2161】根據針對實例704所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 55.6, 4.0 Hz, 1H), 4.75 -

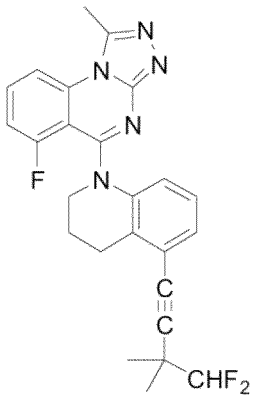
4.36 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.53 - 1.15 (m, 4H); LCMS(m/z) 508.1。

實例710. 4-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2162】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.00 (s, 5H), 2.07 (s, 2H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 416.2。

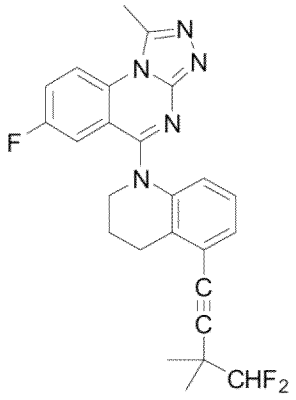
實例711. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2163】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

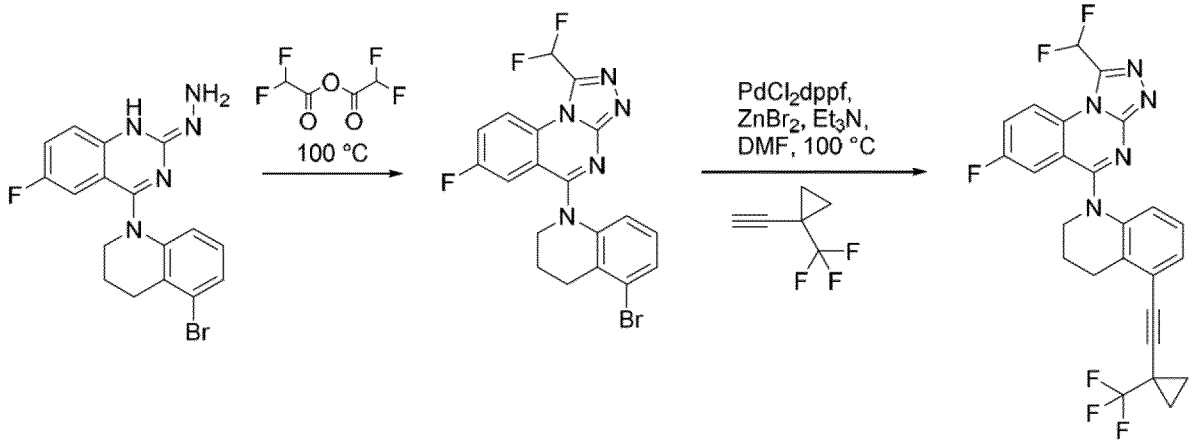
6.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 1.37 (s, 6H); LCMS(m/z) 450.2。

實例712. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2164】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 10.5, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.09 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.38 (s, 6H); LCMS(m/z) 450.2。

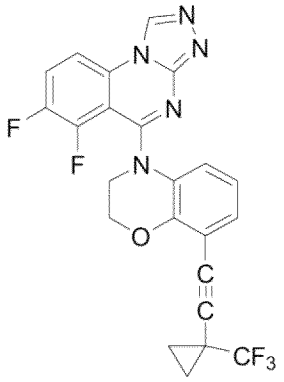
實例713. 1-(二氟甲基)-7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2165】 合成5-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-1-(二氟甲基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將2,2-二氟乙酸酯(978 mg，5.62 mmol)添加至[4-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(170 mg，0.438 mmol)中且將生成混合物加熱至50℃ 10 min。此後，添加THF (2 mL)且將混合物在微波中加熱至150℃ 15 min。隨後，使粗混合物冷卻至室溫，且在真空中濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷(0-70%)作為溶離劑純化粗產物。將適當溶離份組合且在真空中濃縮，獲得所需化合物。

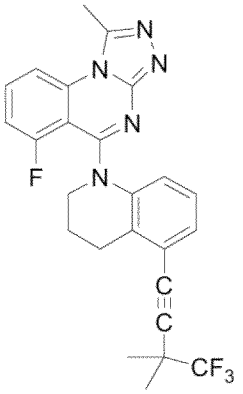
【2166】 合成1-(二氟甲基)-7-氟-5-[5-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙炔基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將於DMF (2 mL)中之5-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-1-(二氟甲基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(30 mg，0.0669 mmol)、溴化鋅(76.4 mg，0.34 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (5.53 mg，0.00669 mmol)及三乙胺(135 mg，1.34 mmol)用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(72 mg，0.535 mmol)且將混合物在100℃下加熱2小時。隨後，使混合物冷卻至室溫。將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用乙酸乙酯萃取水層。使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 5.1 Hz, 3H); MS (m/z) 502.1 $[M+H]^+$。

實例714. 4-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 啡



【2167】根據針對實例724所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 8.24 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 - 3.82 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 2H); LCMS(m/z) 472.1。

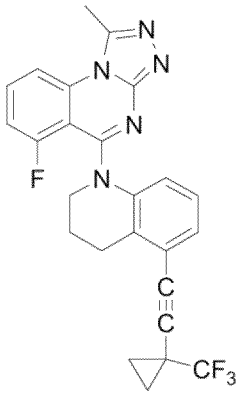
實例715. 6-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2168】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.00 (s,

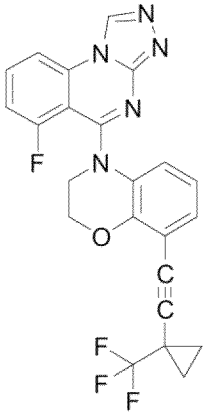
3H), 2.90 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 468.2。

實例716. 6-氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2169】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 - 3.52 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.29 - 1.68 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 4H); LCMS(m/z) 466.2。

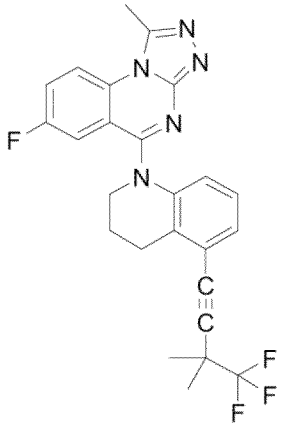
實例717. 6-氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2170】根據針對實例722所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

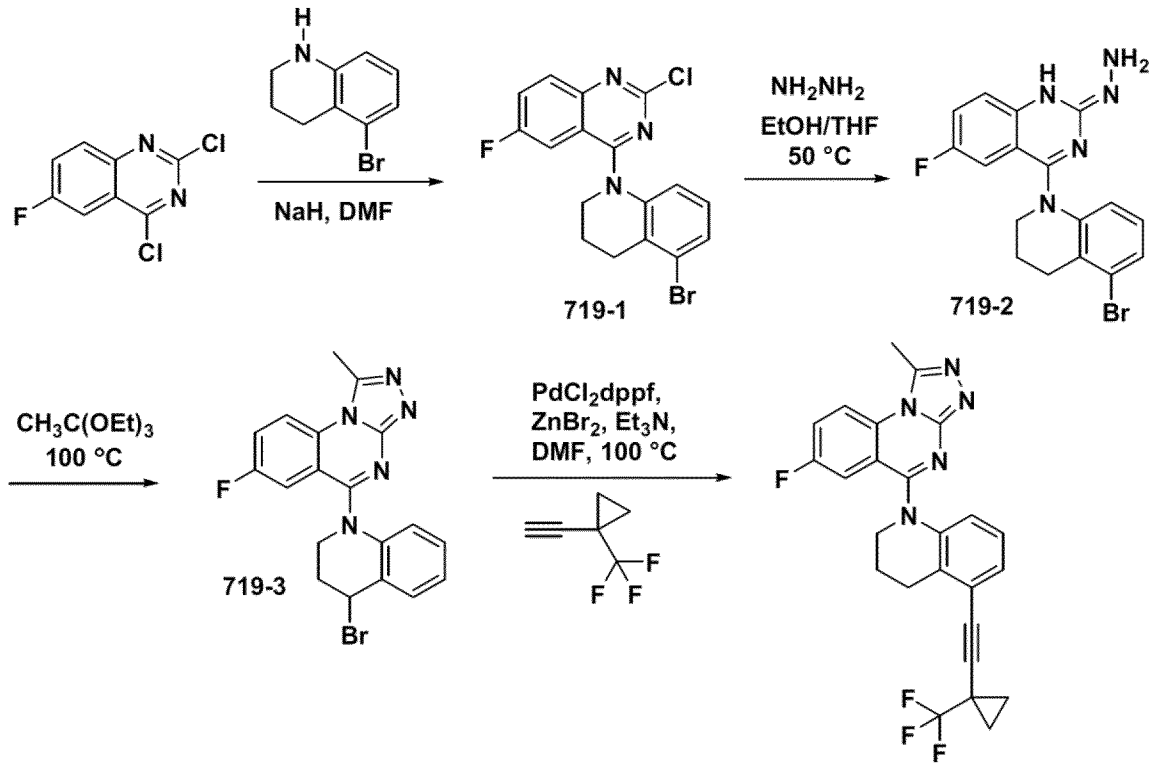
8.06 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 2H); LCMS(m/z) 454.1。

實例718. 7-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2171】根據針對實例719所描述之一般程序製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.0 Hz, 5H), 2.12 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H); LCMS(m/z) 468.2。

實例719. 7-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2172】 合成4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-氯-6-氟喹唑啉(化合物719-1)：在0℃下向5-溴-1,2,3,4-四氫喹啉(195 mg，0.92 mmol)於DMA (2.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (70 mg，1.84 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-6-氟喹唑啉(200 mg，0.92 mmol)。經16 h使生成混合物升溫至室溫。完成後，將混合物傾倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(各2 × 20 ml)萃取。將有機物分離且經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷0-40%作為溶離劑純化粗殘餘物。將適當溶離份組合且在真空中濃縮，獲得所需化合物。(MS (m/z) 393.2 $[M+H]^+$。

【2173】 合成[4-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(化合物719-2)：向4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-氯-6-氟喹唑啉(185 mg，0.47 mmol)於THF (5 mL)及乙醇(5 mL)中之溶液中添加無水肼(151 mg，4.71 mmol)且將混合物在室溫下攪拌5小時。完成後，將反應物用二氯甲烷稀釋且用水、接著為鹽水洗滌。使所得有機物經Na_2SO_4乾

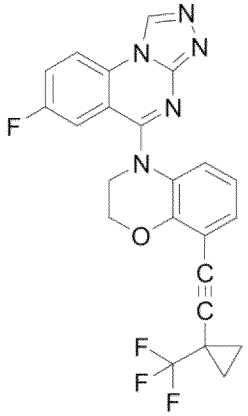
燥，過濾，且在減壓下濃縮，獲得所需化合物。MS (m/z) 390.4 $[M+H]^+$。

【2174】合成5-(4-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(化合物719-3)：將[4-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(400 mg，1.03 mmol)及原乙酸三乙酯(0.9 g，5.62 mmol)之溶液加熱至100℃ 16小時。隨後，使反應物冷卻至室溫，之後在減壓下濃縮混合物，獲得粗殘餘物。用庚烷濕磨此殘餘物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物。MS (m/z) 412.4, 414.3 $[M+H]^+$。

【2175】合成7-氟-1-甲基-5-[5-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙炔基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將5-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(26.4 mg，0.0641 mmol)、溴化鋅(72.2 mg，0.32 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (5.3 mg，0.00641 mmol)及三乙胺(130 mg，1.28 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(53 mg，0.396 mmol)且將混合物在100℃下加熱2小時。隨後，使混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)。用乙酸乙酯萃取水層。使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化所得粗殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.3, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 10.3 Hz,

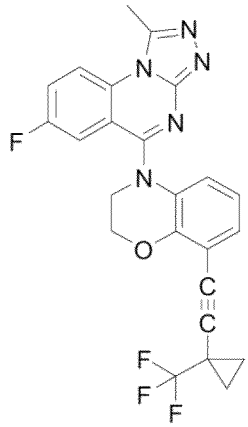
5H), 2.11 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 4H); MS (m/z) 466.2 $[M+H]^+$。

實例720. 4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻



【2176】根據針對實例724所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H); LCMS(m/z) 454.1。

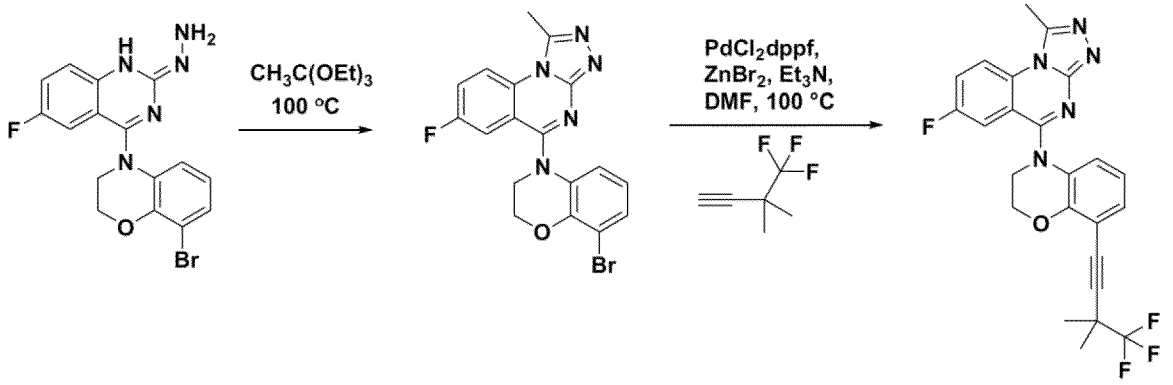
實例721. 4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻



【2177】根據針對實例722所描述之一般程序合成標題化合物。1H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 468.1。

實例722. 4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻

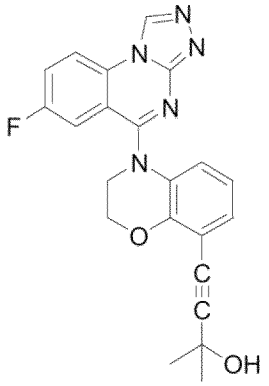


【2178】 合成8-溴-4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3-二氫-1,4-苯并噁 呻：將[4-(8-溴-2,3-二氫-1,4-苯并噁 呻-4-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(350 mg，0.897 mmol)及原乙酸三乙酯(0.9 g，5.62 mmol)之溶液加熱至100℃ 16小時。隨後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物。MS (m/z) 414.4, 416.3 $[M+H]^+$。

【2179】 合成4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2,3-二氫-1,4-苯并噁 呻：將8-溴-4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3-二氫-1,4-苯并噁 呻(31.1 mg，0.0751 mmol)、溴化鋅(84.6 mg，0.376 mmol)、二氯化(1,1'-

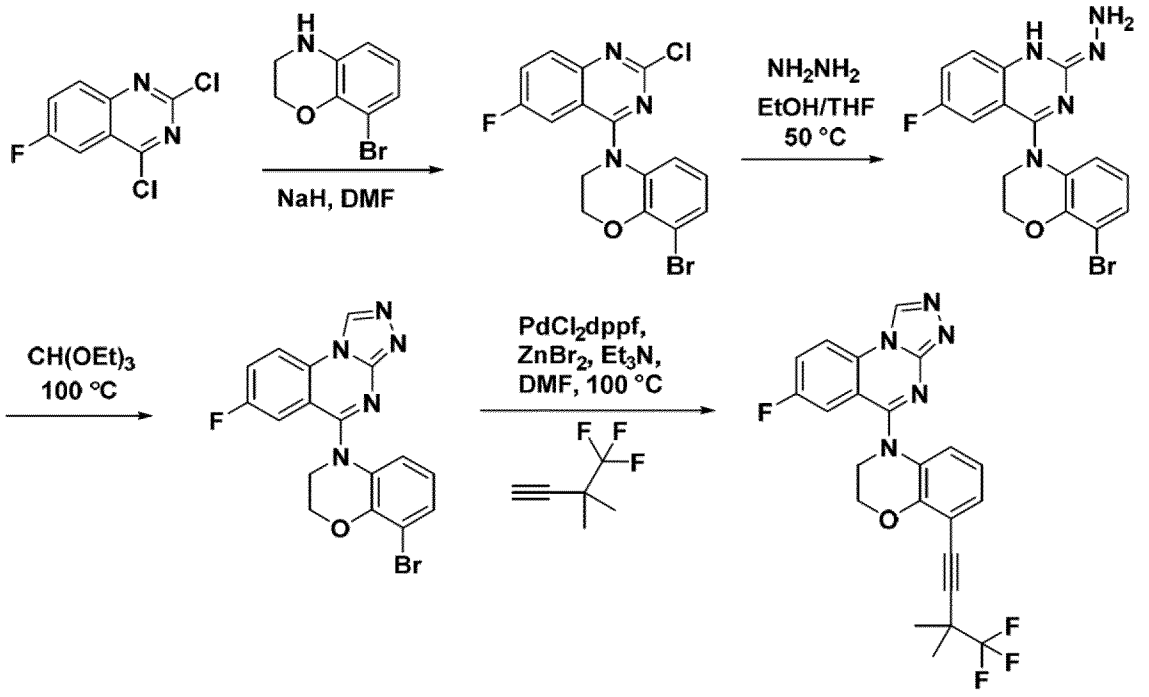
)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (6.2 mg，0.00751 mmol)及三乙胺(152 mg，1.50 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(63 mg，0.464 mmol)且將混合物在100℃下加熱2小時。隨後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl(水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 16.8, 8.8, 2.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); MS (m/z) 470.2 $[M+H]^+$。

實例723. 4-(4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻-8-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2180】 根據針對實例724所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.48 (s, 6H); LCMS(m/z) 404.1。

實例724. 4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻



【2181】 合成8-溴-4-(2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻：在0℃下向8-溴-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁 呻(569 mg，0.27 mmol)於DMA (2.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (212 mg，0.55 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-6-氟喹唑啉(600 mg，0.27 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，將混合物傾倒入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(各2 × 20 ml)萃取。將有機物分離且經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷0-40%作為溶離劑純化粗物質。將適當溶離份組合且在真空中濃縮，獲得所需化合物。MS (m/z) 395.2$[M+H]^+$。

【2182】 合成[4-(8-溴-2,3-二氫-1,4-苯并噁 呻-4-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼：向8-溴-4-(2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻(790 mg，2.0 mmol)於THF (10 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加無

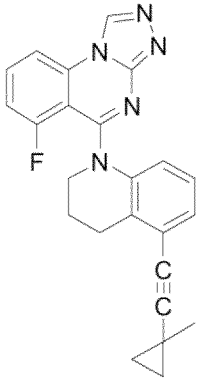
水肼(642 mg，20.0 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。完成後，將反應物用二氯甲烷稀釋且用水、接著為鹽水洗滌。使所得有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得所需化合物。MS (m/z) 391.5, 393.5 $[M+H]^+$。

【2183】 合成8-溴-4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻：將[4-(8-溴-2,3-二氫-1,4-苯并噁 呻-4-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(350 mg，0.897 mmol)及原甲酸三乙酯(0.8 g，5.62 mmol)之溶液加熱至100℃ 16小時。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物。MS (m/z) 399.7, 401.2 $[M+H]^+$。

【2184】 合成4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻：將8-溴-4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁 呻(30.1 mg，0.0751 mmol)、溴化鋅(84.6 mg，0.376 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (6.2mg, 0.00751 mmol)及三乙胺(152 mg，1.50 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(63 mg，0.464 mmol)且將混合物在100℃下加熱2小時。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.89

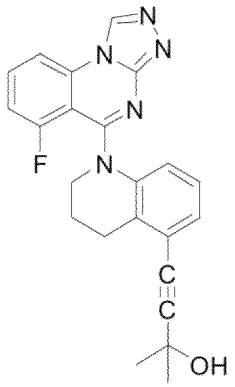
(dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.08 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H); MS (m/z) 456.1 $[M+H]^+$。

實例725. 6-氟-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2185】根據針對實例730所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.9, 8.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.13 - 3.66 (m, 2H), 3.04 - 2.76 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.79 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 398.1。

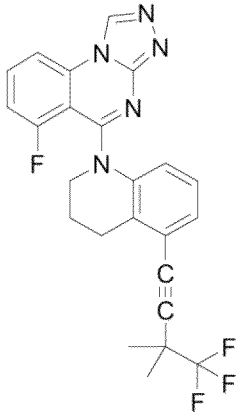
實例726. 4-(1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2186】根據針對實例730所描述之一般程序合成標題化合物。1H

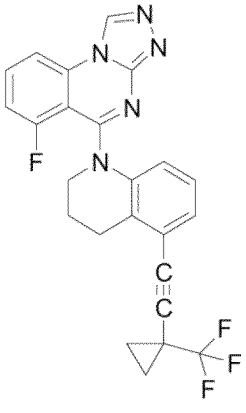
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 2H), 2.24 - 1.95 (m, 2H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 402.1。

實例727. 6-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



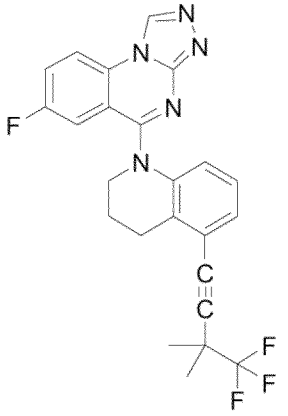
【2187】根據針對實例730所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.82 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.92 (tt, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 2.22 - 1.79 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.2。

實例728. 6-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



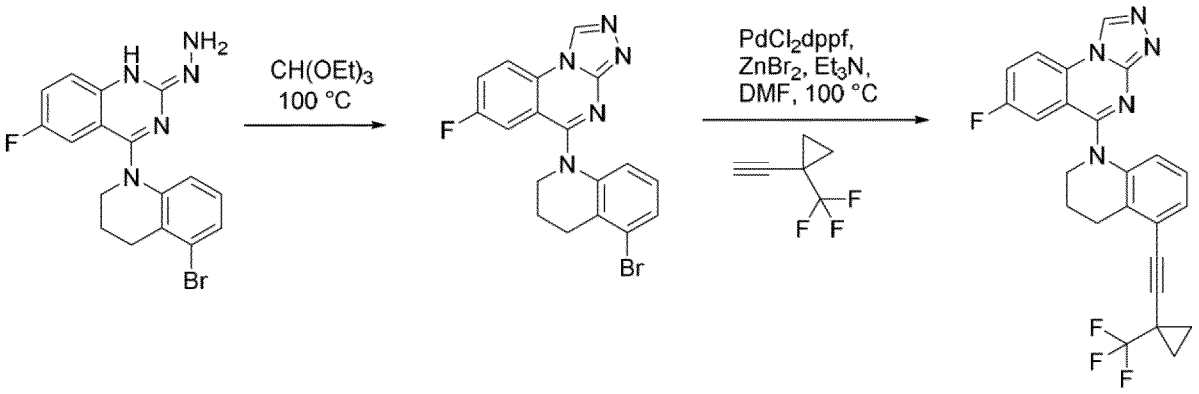
【2188】根據針對實例730所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.74 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.67 - 1.26 (m, 4H); LCMS(m/z) 452.1。

實例729. 7-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2189】根據針對實例730所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.2。

實例730. 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

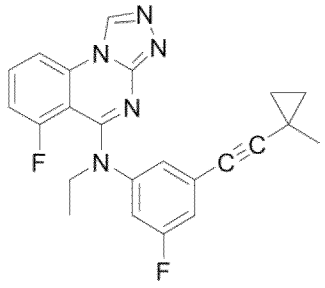


【2190】 合成5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將[4-(5-溴-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(300 mg，0.77 mmol)及原甲酸三乙酯(1.4 g，9.3 mmol)之溶液加熱至100℃ 12 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得標題化合物。MS (m/z) 400.8 $[M+H]^+$。

【2191】 合成7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(30 mg，0.0753 mmol)、溴化鋅(84.8 mg，0.377 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)(6.23 mg，0.00753 mmol)及三乙胺(152 mg，1.51 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液用氮氣沖洗2分鐘。隨後，添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(80.8 mg，0.603 mol)且將混合物在100℃下加熱10分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.79 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H),

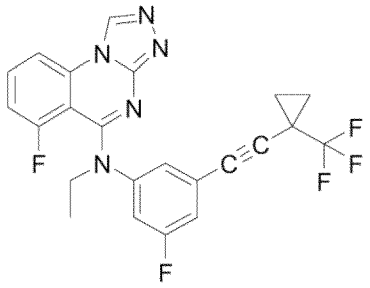
7.20 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.50 (td, J = 6.2, 2.0 Hz, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 452.1。

實例731. 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2192】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 - 1.06 (m, 6H), 0.90 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.85 - 0.63 (m, 2H); LCMS(m/z) 404.1。

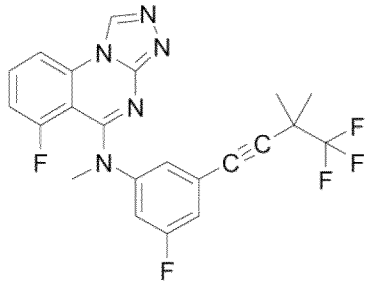
實例732. N-乙基-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2193】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

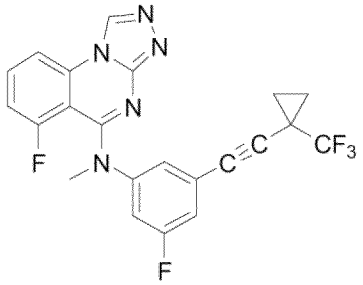
8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (dt, J = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 458.1。

實例733. 6-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



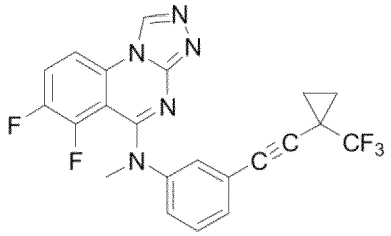
【2194】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.18 (m, 3H), 7.09 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); LCMS(m/z) 446.1。

實例734. 6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



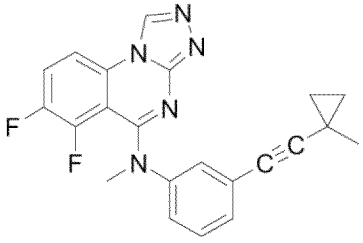
【2195】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 7.12 (dt, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.43 (dt, J = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 1.36 (dt, J = 8.5, 5.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.1。

實例735. 6,7-二氟-N-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



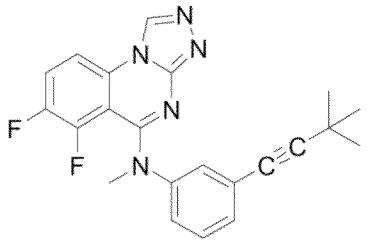
【2196】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.28 (ddd, J = 9.3, 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (td, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.42 (h, J = 3.3, 2.8 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H); LCMS(m/z) 444.1。

實例736. 6,7-二氟-N-甲基-N-(3-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



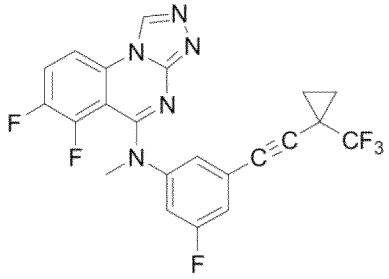
【2197】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.90 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.76 - 0.58 (m, 2H); LCMS(m/z) 390.1。

實例737. N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-6,7-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



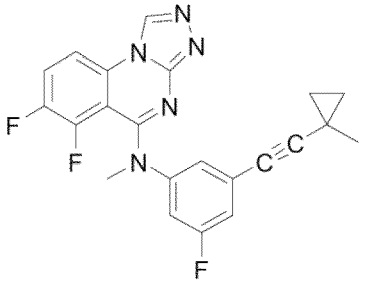
【2198】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (ddt, J = 9.3, 8.0, 1.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); LCMS(m/z) 392.1。

實例738. 6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



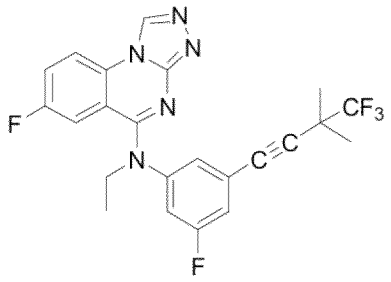
【2199】根據針對實例453所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 9.3, 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.56 - 1.21 (m, 4H); LCMS(m/z) 462.1。

實例739. 6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



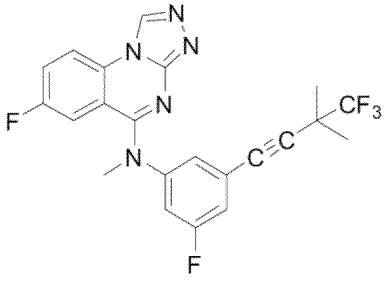
【2200】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 9.2, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (td, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.94 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.91 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 408.1。

實例740. N-乙基-7-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2201】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.72 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 460.2。

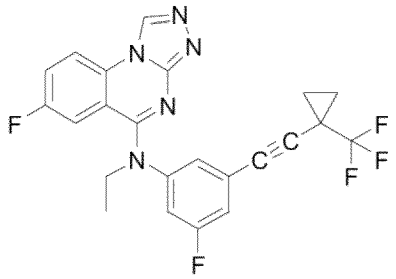
實例741. N-甲基-7-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2202】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。1H

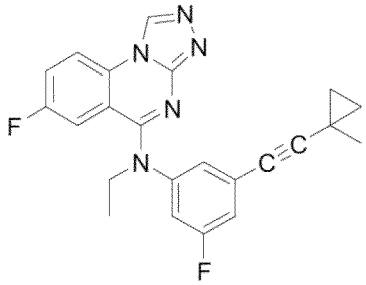
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.1, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); LCMS(m/z) 446.1。

實例742. N-乙基-7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2203】根據針對實例447所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 - 9.78 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 458.1。

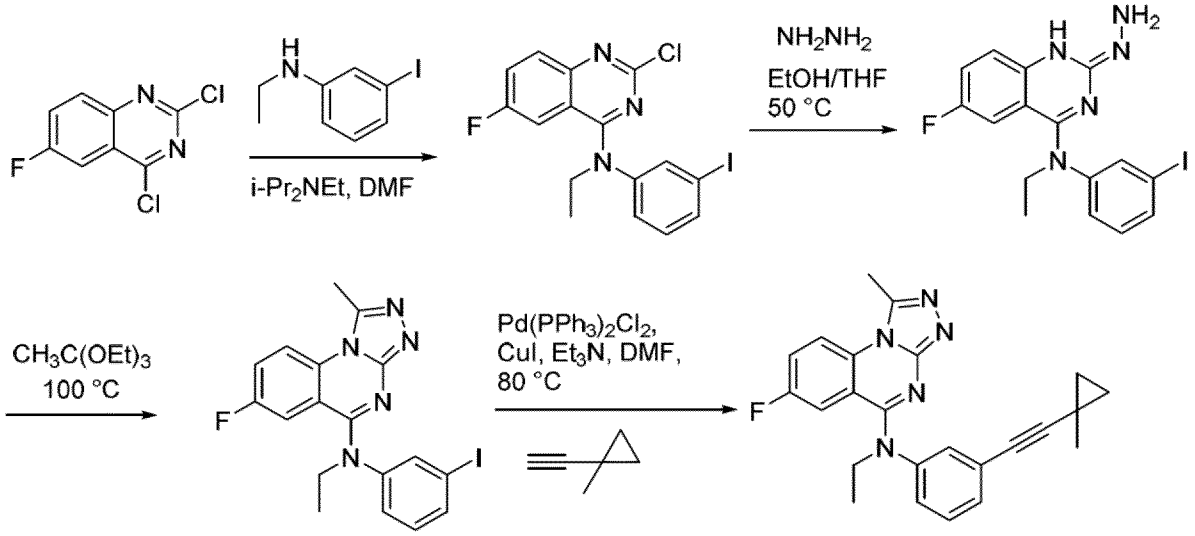
實例743. N-乙基-7-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2204】根據針對實例447所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz,

1H), 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.74 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 404.2。

實例744. N-乙基-7-氟-1-甲基-N-[3-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2205】 合成2-氯-N-乙基-6-氟-N-(3-碘基苯基)喹唑啉-4-胺：在0℃下向N-乙基-3-碘基苯胺(752 mg，3.04 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(700 mg，3.23 mmol)及N,N-二異丙基胺(1042 mg，8.06 mmol)。將混合物在40℃下攪拌2小時。完成後，將混合物傾倒入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(各2 × 50 ml)萃取。將有機物分離且經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。用庚烷濕磨粗物質且過濾固體，獲得所需化合物。MS (m/z) 428.6 $[M+H]^+$。

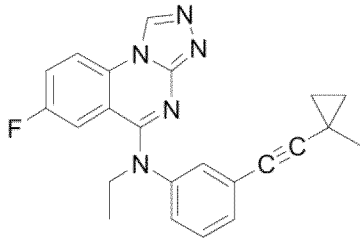
【2206】 合成N-乙基-6-氟-2-肼基-N-(3-碘基苯基)喹唑啉-4-胺：向2-氯-N-乙基-6-氟-N-(3-碘基苯基)喹唑啉-4-胺(1132 mg，2.65 mmol)於THF (10 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加無水肼(914 mg，28.5 mmol)

且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。完成後，將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得所需化合物。MS (m/z) 425.5 $[M+H]^+$。

【2207】 合成N-乙基-7-氟-N-(3-碘基苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-乙基-6-氟-2-肼基-N-(3-碘基苯基)喹唑啉-4-胺(450 mg，1.06 mmol)及原乙酸三乙酯(1.9 g，11.7 mmol)之溶液加熱至100℃ 1 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且在真空中乾燥，獲得所需化合物。MS (m/z) 448.2 $[M+H]^+$。

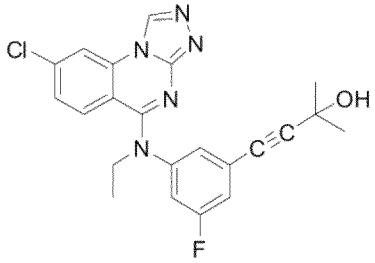
【2208】 合成N-乙基-7-氟-1-甲基-N-[3-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將N-乙基-7-氟-N-(3-碘基苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25 mg，0.0559 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加至1-乙炔基-1-甲基-環丙烷(5.6 mg，0.07 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.57 mg，2.2 μmol)、CuI (0.3 mg，0.002 mmol)及三乙胺(0.2 mL，1.12 mmol)中，且將混合物用氮氣沖洗且在84℃下加熱10 min。完成後，將混合物分配於EA (20 mL)與水(20 mL)之間，將有機物分離且經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 10.1, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.73 (q, J = 4.1 Hz, 2H); MS (m/z) 400.1 $[M+H]^+$。

實例745. N-乙基-7-氟-N-(3-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



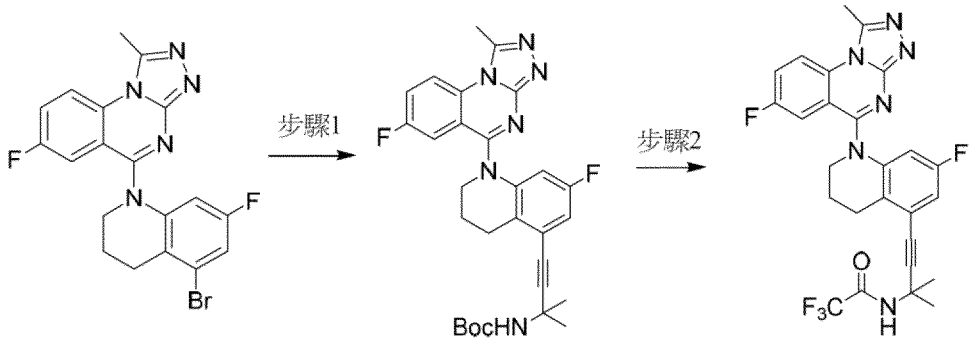
【2209】根據針對實例447所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 4H), 6.76 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.73 (q, J = 4.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 386.2。

實例746. N-乙基-7-氟-N-(3-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2210】根據針對實例447所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 424.1。

實例747. 2,2,2-三氟-N-[3-[7-氟-1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-喹啉-5-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基]乙醯胺

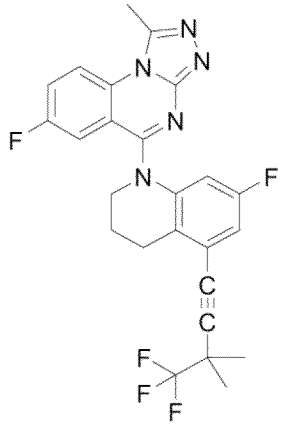


【2211】步驟1：合成N-[3-[7-氟-1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-喹啉-5-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基]胺基甲酸三級丁酯。將5-(5-溴-7-氟-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(90 mg，209μmol)、N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)胺基甲酸三級丁酯(153 mg，837 μmol)溶解於N-甲基-2-吡咯啶酮(2 ml)中。添加溴化鋅(236 mg，1050 μmol)、二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (17 mg，21 μmol)及三乙胺(0.44 ml，3140 μmol)。使混合物起泡通過N_2 1 min且隨後在105℃下加熱14 h分鐘。使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及水添加至混合物中。在真空中濃縮有機層。殘餘物直接用於下一步驟中。

【2212】步驟2：合成2,2,2-三氟-N-[3-[7-氟-1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氫-2H-喹啉-5-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基]乙醯胺。向獲自上文之粗殘餘物中添加DCM (4 ml)且使其冷卻至0℃。慢慢地添加TFA (2 ml)。在室溫下攪拌1 h之後，藉由與DCM蒸發幾次使反應混合物濃縮至乾。在0℃下向粗殘餘物中添加DCM (4 ml)，接著添加三乙胺(0.23 ml，1.67 mmol)及乙醯氯(0.06 ml，0.84 mmol)。在室溫下攪拌1 h之後，用水(1 ml)淬滅反應物。將反應混合物用EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用0-15% MeOH/DCM純化所得粗物質。收集含有所需產物之溶離份且濃縮。進一步藉由逆相

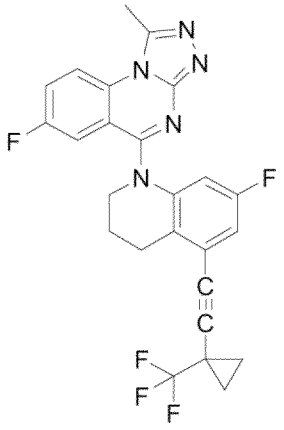
HPLC將其純化，獲得所需產物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.48 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.79 (s, 6H); LCMS(m/z) 529.4。

實例748. 7-氟-5-(7-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



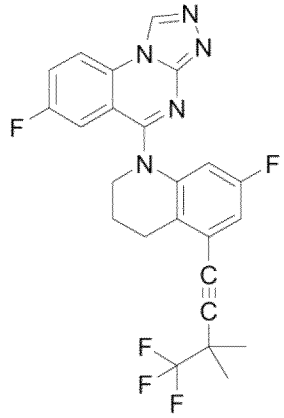
【2213】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.52 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.4, 7.5, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.60 (s, 6H); LCMS(m/z) 486.4。

實例749. 7-氟-5-(7-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



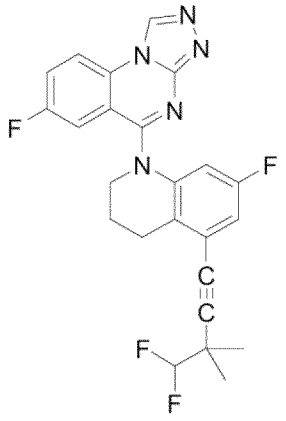
【2214】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.52 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.4, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.22 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H); LCMS(m/z) 484.4。

實例750. 7-氟-5-(7-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



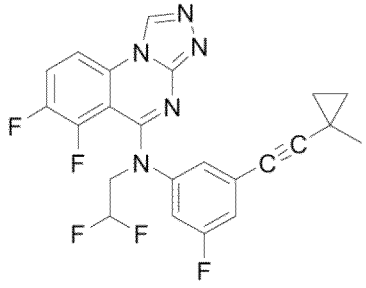
【2215】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.72 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H); LCMS(m/z) 472.4。

實例751. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-7-氟-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2216】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.30 (s, 1H), 8.26 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 5.87 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.18 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.4。

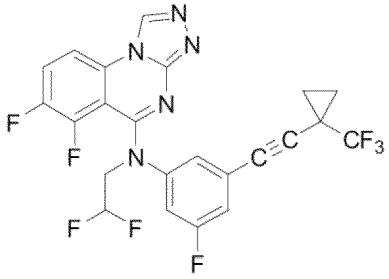
實例752. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2217】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.01 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 3H), 6.46 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.74 -

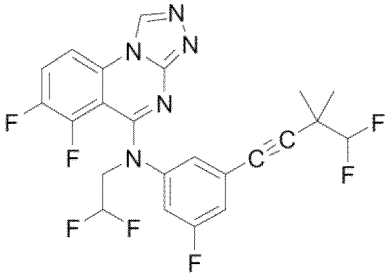
0.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 458.3。

實例753. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2218】根據針對實例276所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.06 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.49 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.30 (m, 2H); LCMS(m/z) 512.3。

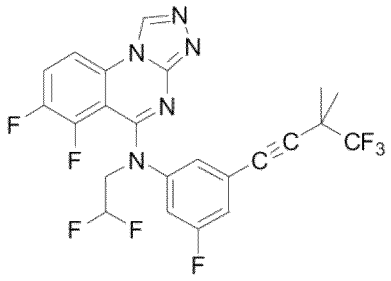
實例754. N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2219】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 1H), 8.07 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (tt, J = 56.0, 4.0 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H); LCMS(m/z) 496.3。

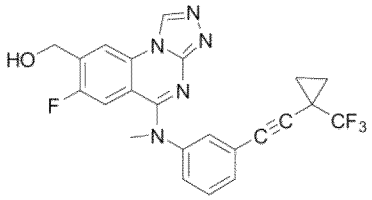
實例755. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁

-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



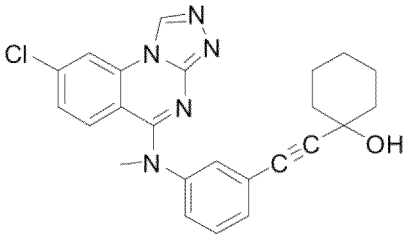
【2220】根據針對實例421所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.07 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.49 (tt, J = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H); LCMS(m/z) 514.3。

實例756. (7-氟-5-(甲基(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇



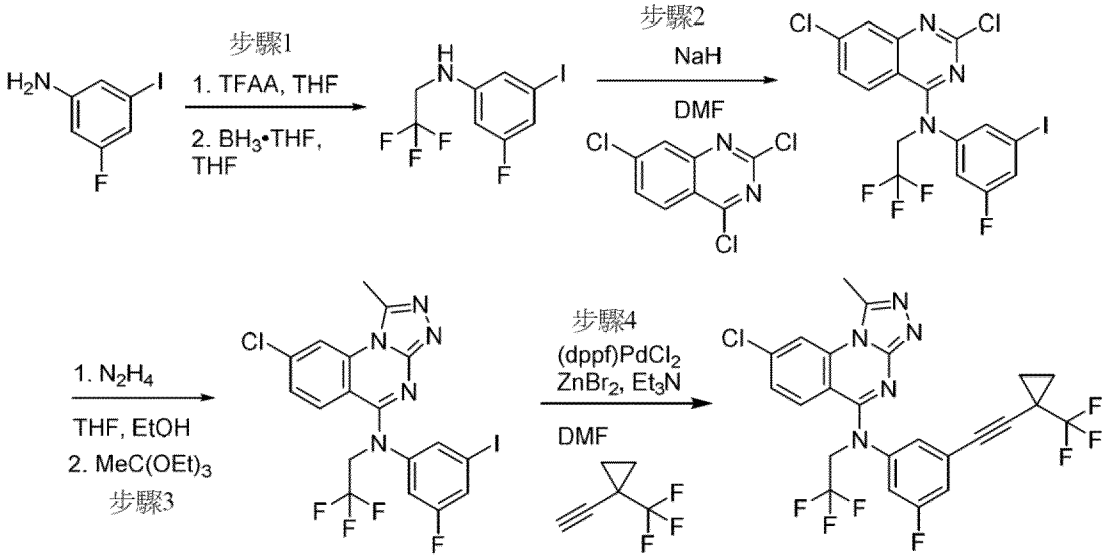
【2221】根據針對實例276所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (dt, J = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.32 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.4。

實例757. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)乙炔基)環己-1-醇



【2222】 根據針對實例276所描述之一般程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 5H), 1.37 - 1.26 (m, 1H); LCMS(m/z) 432.2。

實例758. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2223】 步驟1：在0℃下將三氟乙酸酐添加至3-氟-5-碘基-苯胺(2 g，8.44 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌45 min。隨後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅且用Et_2O萃取。將有機層用$NaHCO_3$、水及鹽水洗滌，隨後用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。隨後，將粗材料溶解於THF (40 mL)中，接著添加BH_3·THF (16.9 mL，1M於THF中，16.9 mmol)。隨後，將所得溶液加熱至65℃ 16

h，隨後冷卻至室溫。藉由添加MeOH (8 mL)淬滅過量硼烷且在減壓下濃縮反應混合物。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得3-氟-5-碘基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺。

【2224】 步驟2：在0℃下向NaH (71 mg，1.86 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中添加3-氟-5-碘基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(370 mg，1.16 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液。將所得懸浮液在室溫下攪拌30 min，接著添加2,4,7-三氯喹唑啉(487 mg，2.09 mmol)作為於DMF (5 mL)中之溶液。隨後，使反應混合物升溫至室溫且再攪拌1.5 h。使反應混合物冷卻至0℃，用水淬滅，且用EtOAc萃取。將有機層用水(2×)及鹽水洗滌，隨後用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得2,7-二氯-N-(3-氟-5-碘基-苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺。

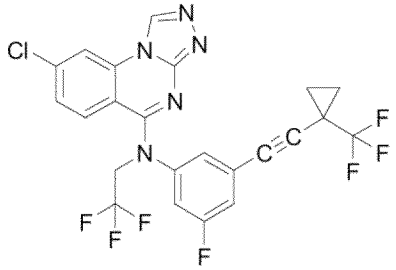
【2225】 步驟3：將肼(0.255 mL，8.14 mmol)添加至2,7-二氯-N-(3-氟-5-碘基-苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(420 mg，0.814 mmol)於THF (3 mL)及EtOH (6 mL)中之溶液中。將所得溶液加熱至40℃ 3 h，隨後在減壓下濃縮，得到所需產物，其不經進一步純化即使用。

【2226】 將7-氯-N-(3-氟-5-碘基-苯基)-2-肼基-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(200 mg，0.391 mmol)於原乙酸三乙酯(5 mL)中之懸浮液加熱至120℃ 2 h，隨後冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(用0-100% v/v乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得8-氯-N-(3-氟-5-碘基-苯基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。

【2227】 步驟4：向8-氯-N-(3-氟-5-碘基-苯基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(31.8 mg，0.059 mmol)、二氯

化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯甲烷複合物(4.9 mg，0.006 mmol)及二溴鋅(67 mg，0.297 mmol)於DMF (1 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.166 mL，1.19 mmol)。使所得混合物以氮氣充氣5 min，接著添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(0.01 mL，0.073 mmol)。隨後，將反應混合物加熱至80℃ 10 min，隨後冷卻至室溫且用水及乙酸乙酯稀釋。隨後，將有機層用水、隨後為鹽水洗滌兩次，用無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。經由HPLC分離且凍乾，得到標題化合物：1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 5.11 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 542。

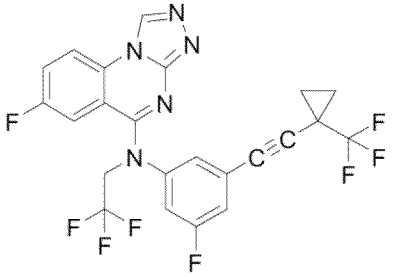
實例759. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2228】 根據針對實例758所描述之程序合成標題化合物，不同之處在於在步驟3中使用原甲酸三乙酯代替原乙酸三乙酯。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H); LCMS(m/z) 528.1。

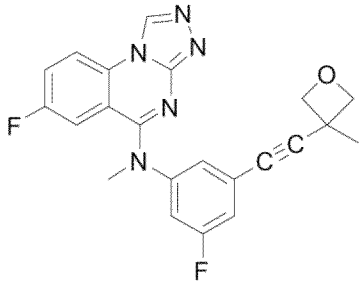
實例760. 7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-(2,2,2-

三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2229】根據針對實例759所描述之程序合成標題化合物，不同之處在於在步驟2中使用2,4-二氯-6-氟喹唑啉代替2,4,7-三氯喹唑啉。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 4H); LCMS(m/z) 512.1。

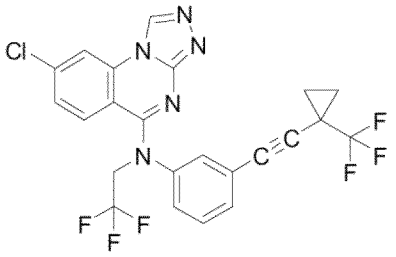
實例761. 7-氟-N-(3-氟-5-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2230】根據針對實例426所描述之程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.1, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1。

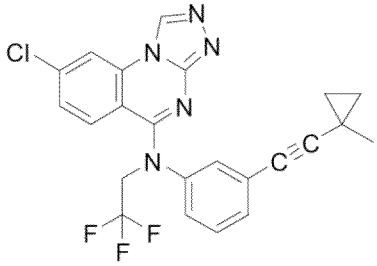
實例762. 8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(3-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



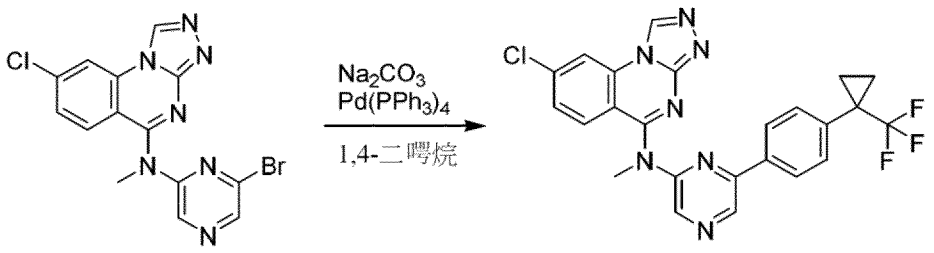
【2231】根據針對實例759所描述之程序合成標題化合物，不同之處在於在步驟2中使用3-碘基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺代替3-氟-5-碘基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 5.08 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 510.1。

實例763. 8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(3-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2232】根據針對實例759所描述之程序合成標題化合物，不同之處在於在步驟4中使用1-乙炔基-1-甲基環丙烷代替1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 5.06 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (dd, J = 3.9 Hz, 2H), 0.73 (dd, 2H); LCMS(m/z) 456.1。

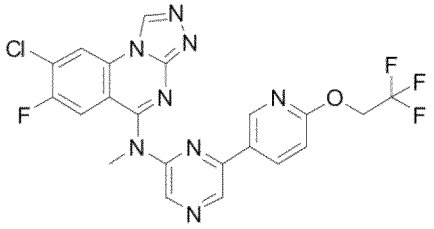
實例764. 8-氯-N-甲基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2233】 根據如針對實例759所描述之8-氯-N-(3-氟-5-碘基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之製備方法來製備N-(6-溴吡啡-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺，不同之處在於使用6-溴-N-甲基吡啡-2-胺代替3-碘基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺。

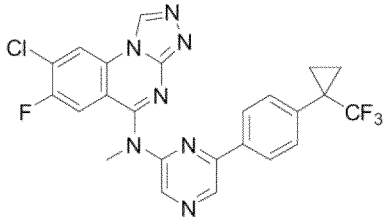
【2234】 向N-(6-溴吡啡-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30 mg，77 μmol)及4,4,5,5-四甲基-2-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]-1,3,2-二氧硼喃(18.7 mg，60 μmol)於1,4-二噁烷(0.75 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (4.5 mg，3.8 μmol)及碳酸鈉水溶液(0.115 mL，2 N，230 mmol)。將所得溶液加熱至90℃ 3 h，隨後冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。經由prep HPLC純化生成殘餘物且凍乾適當溶離份，獲得標題化合物：1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 2H); LCMS(m/z) 496.1。

實例765. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-(6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)吡啡-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



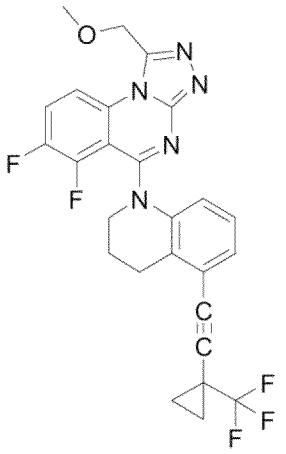
【2235】根據針對實例495所描述之程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 505.1。

實例766. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



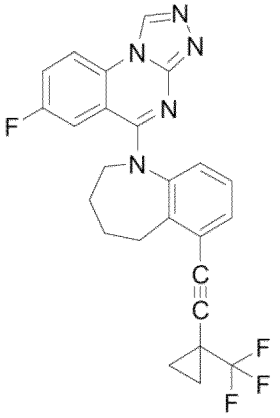
【2236】根據針對實例495所描述之程序合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H); LCMS(m/z) 514.1。

實例767. 6,7-二氟-1-(甲氧基甲基)-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2237】 根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.29 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 8.06 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.10 (br s, 2H), 2.21 (br s, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H); LCMS(m/z) 514.4。

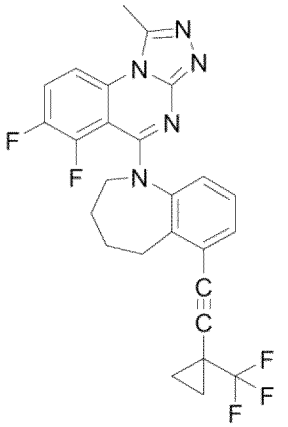
實例768. 7-氟-5-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2238】 根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.3, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz,

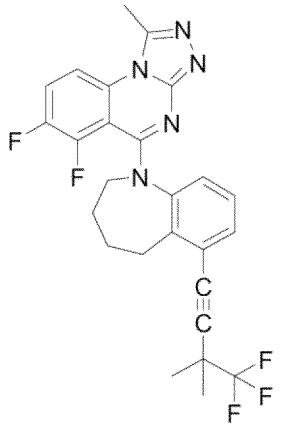
1H), 5.31 (br s, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.15 (br s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.66 (br s, 1H), 1.48 (q, J = 4.2, 3.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 466.4。

實例769. 6,7-二氟-1-甲基-5-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



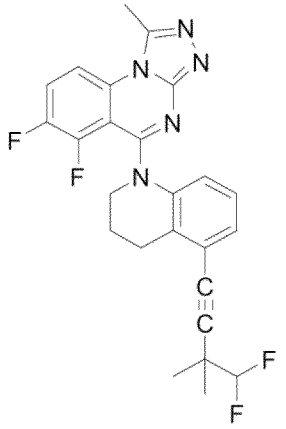
【2239】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.20 (ddd, J = 9.5, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.48 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.37 - 1.59 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 498.4。

實例770. 6,7-二氟-1-甲基-5-(6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



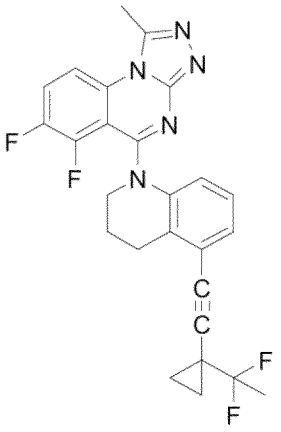
【2240】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.21 (ddd, J = 9.5, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.25-1.55 (br s, 4H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 500.4。

實例771. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



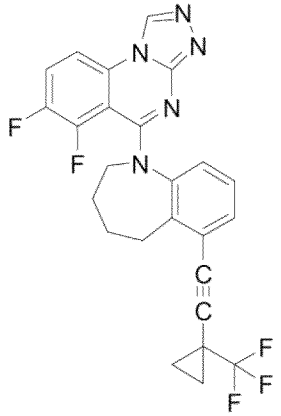
【2241】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.26 (ddd, J = 9.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.25-2.85 (br s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.20 (br s, 2H), 1.42 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 468.3。

實例772. 5-(5-((1-(1,1-二氟乙基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2242】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.32 - 8.20 (m, 1H), 8.04 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 315 - 3.00 (br s, 2H), 3.08 (br s, 3H), 2.20 (br s, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.15 (dq, J = 4.9, 3.3, 2.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 480.3。

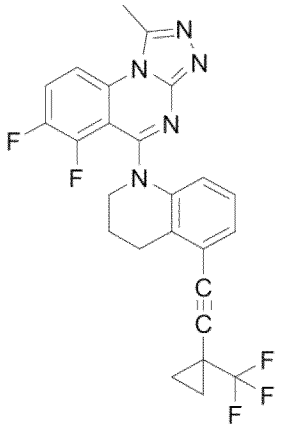
實例773. 6,7-二氟-5-(6-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呼-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2243】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.3, 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 1H), 3.71 - 3.35 (m, 2H), 1.94 (d, J = 6.8 Hz, 5H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 2H);

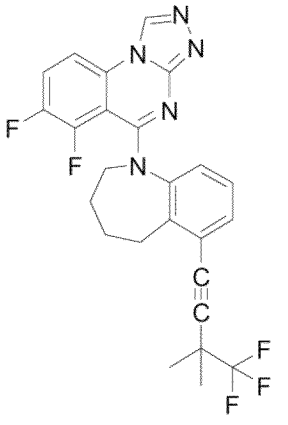
LCMS(m/z) 484.3。

實例774. 6,7-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2244】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.11 (ddd, J = 9.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.03 (m, 5H), 2.31 - 2.02 (br s, 2H), 1.48 - 1.29 (m, 4H); LCMS(m/z) 484.3。

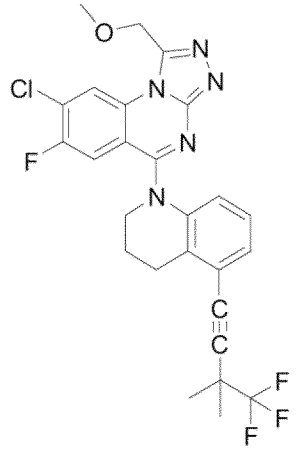
實例775. 6,7-二氟-5-(6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2245】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.56 - 9.29 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 - 7.69 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.59

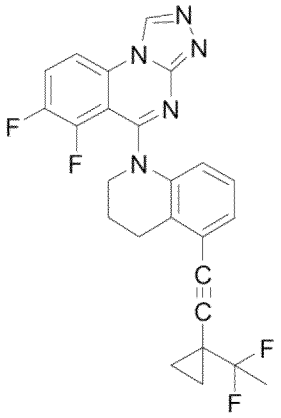
(m, 1H), 5.59 - 5.44 (m, 1H), 4.36 (d, J = 189.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.98 (d, J = 72.6 Hz, 5H), 1.65 - 1.51 (m, 6H); LCMS(m/z) 486.3。

實例776. 8-氯-7-氟-1-(甲氧基甲基)-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



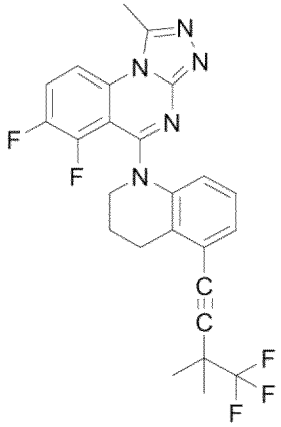
【2246】以與實例500類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用1,1,1,2-四甲氧基乙烷及[7-氯-6-氟-4-[5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]喹唑啉-2-基]肼代替1,1,1-三乙氧基乙烷及7-溴-6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 532.4。

實例777. 5-(5-((1-(1,1-二氟乙基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



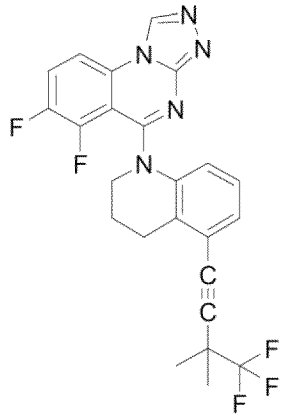
【2247】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.10 (ddd, J = 9.2, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.89 (t, J = 17.9 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.12 (ddq, J = 4.8, 3.1, 2.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 466.3。

實例778. 6,7-二氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



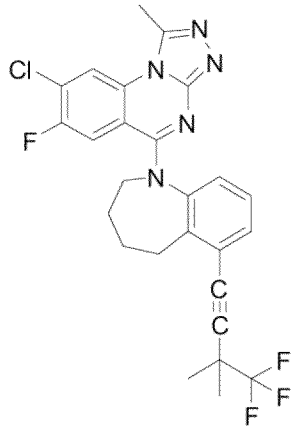
【2248】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.15 (ddd, J = 9.6, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.48 - 1.88 (br s, 2H), 1.57 (s, 6H); LCMS(m/z) 486.3。

實例779. 6,7-二氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2249】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.24 (ddd, J = 9.3, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.18 (br s, J = 20.9 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 472.3。

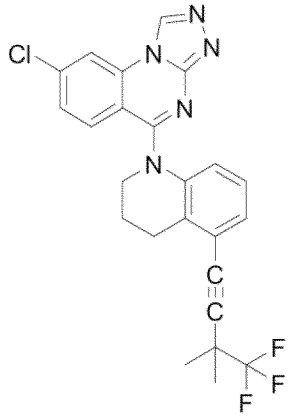
實例780. 8-氯-7-氟-1-甲基-5-(6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2250】以與實例500類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用[7-氯-6-氟-4-[6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2,3,4,5-四氫-1-苯并氮呯-1-基]喹唑啉-2-基]肼代替7-溴-6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.63

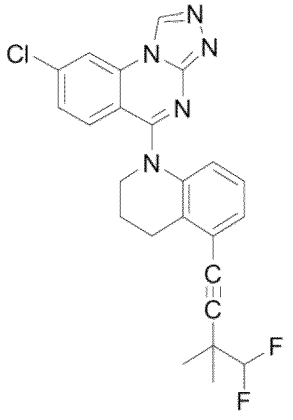
(dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 3.48 (br s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.94 (s, 4H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 516.4。

實例781. 8-氯-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



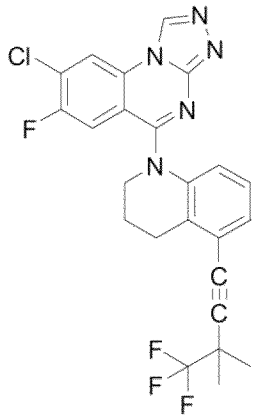
【2251】根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 470.4。

實例782. 8-氯-5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



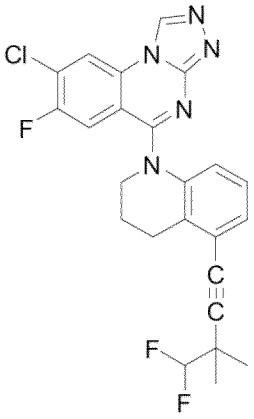
【2252】 根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 452.4。

實例783. 8-氯-7-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



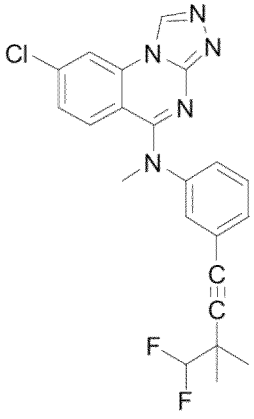
【2253】 以與實例523類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用7-氟-5-[5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺代替5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 488.4。

實例784. 8-氯-5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



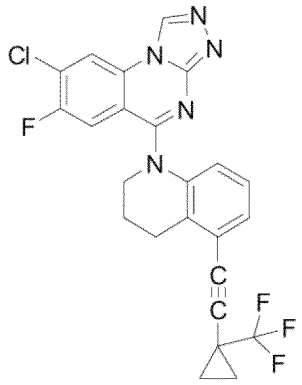
【2254】 根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 470.3。

實例785. 8-氯-N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



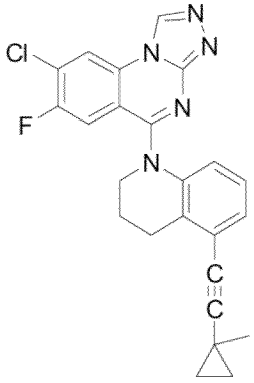
【2255】 根據針對實例522所描述之程序合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 3H), 7.43 (ddd, J = 9.1, 5.6, 2.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 426.3。

實例786. 8-氯-7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2256】以與實例523類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用5-[5-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙炔基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺代替5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.21 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 5.0, 4.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 2H); LCMS(m/z) 486.2。

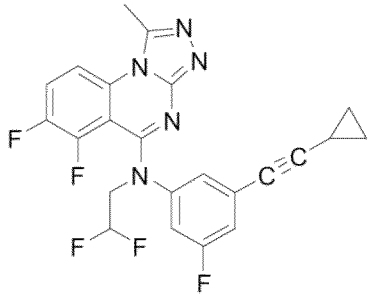
實例787. 8-氯-7-氟-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2257】以與實例523類似之方式合成標題化合物，不同之處在於

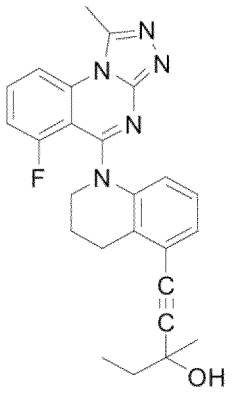
使用7-氟-5-[5-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺代替5-(5-(環丙基乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.04 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 432.3。

實例788. N-(3-(環丙基乙炔基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



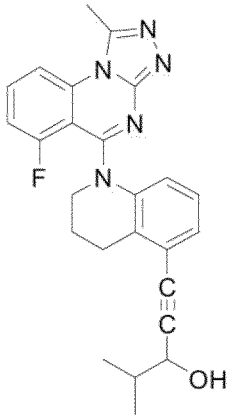
【2258】根據針對實例690所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.08 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.68 - 6.35 (m, 1H), 4.61 (td, J = 15.6, 15.0, 3.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.50 (ddd, J = 13.5, 8.6, 5.3 Hz, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.70 (dt, J = 6.9, 3.4 Hz, 2H); LCMS(m/z) 458.2。

實例789. 1-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-3-甲基戊-1-炔-3-醇



【2259】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.69 (tt, J = 13.3, 6.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 430.2。

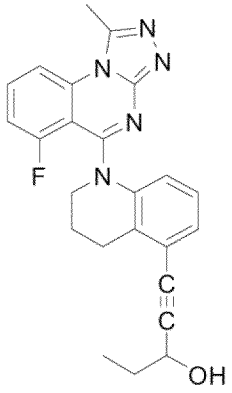
實例790. 1-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-4-甲基戊-1-炔-3-醇



【2260】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 11.7, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.6

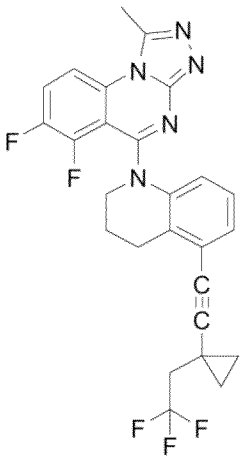
Hz, 1H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 6H); LCMS(m/z) 430.2。

實例791. 1-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)戊-1-炔-3-醇



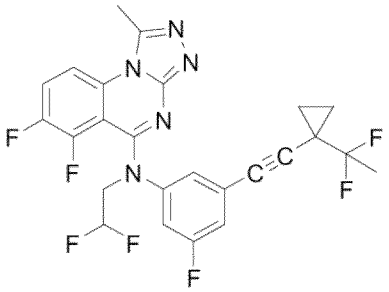
【2261】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 416.2。

實例792. 6,7-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(2,2,2-三氟乙基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



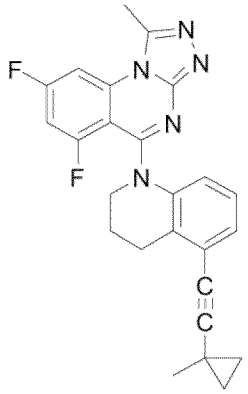
【2262】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 8.09 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.75 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 4H); LCMS(m/z) 498.2。

實例793. N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-((1-(1,1-二氟乙基)環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



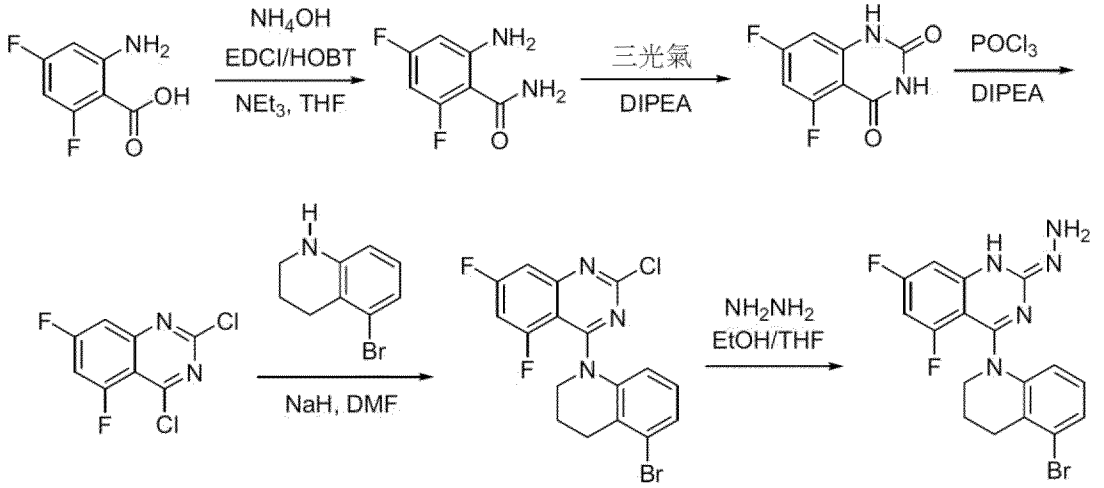
【2263】根據針對實例690所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 8.07 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 55.9, 3.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 16.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.79 (t, J = 18.5 Hz, 3H), 1.25 - 1.08 (m, 4H); LCMS(m/z) 522.1。

實例794. 6,8-二氟-1-甲基-5-(5-((1-甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2264】 根據針對實例795所描述之一般程序使用1-乙炔基-1-甲基環丙烷代替1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.8, 9.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.72 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 - 2.71 (m, 2H), 2.38 - 1.96 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.79 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 430.2。

實例795. 6,8-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2265】 合成2-胺基-4,6-二氟苯甲醯胺：將2-胺基-4,6-二氟苯甲酸

(1.5 g，8.66 mmol)、三乙胺(3.5 g，34.7 mmol)、EDCI.HCl (3.3 g，17.3 mmol)及HOBt (2.9 g，21.7 mmol)於THF (86.0 mL)中之溶液在室溫下攪拌1h，接著添加NH_4OH溶液(5.6 g，477 mmol，61.0 mL)且將混合物攪拌16 h。將反應物用水淬滅，用DCM萃取，用鹽水洗滌且在減壓下濃縮。使用急驟層析用EA/己烷0-100%溶離來純化粗產物，獲得產物。MS (m/z) 172.8 $[M+H]^+$。

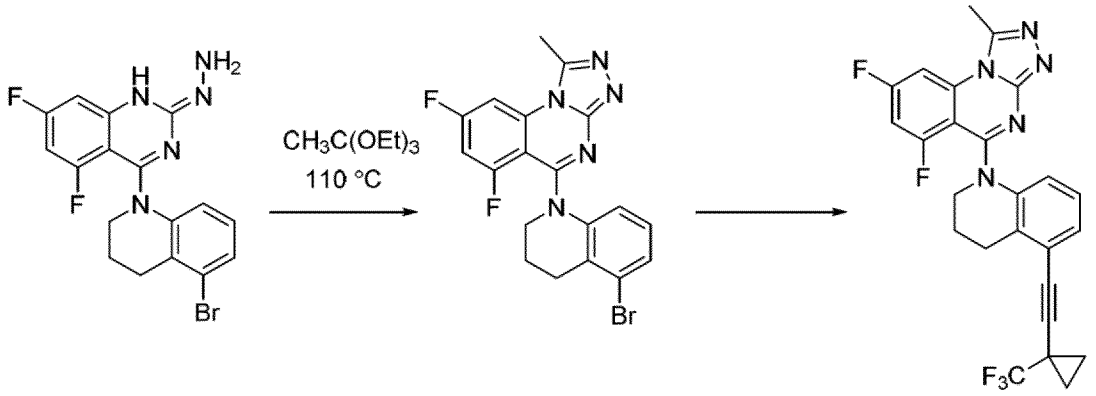
【2266】 合成5,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮：在0℃下向2-胺基-4,6-二氟苯甲醯胺(492 mg，2.86 mmol)於二噁烷(1.1 mL)中之溶液中添加DIPEA (924 mg，7.14 mmol)且將混合物攪拌5分鐘，接著添加三光氣(1.2 g，4.08 mmol)。移除冷浴，且將混合物在100℃下加熱12 h。在減壓下濃縮混合物，且在使用之前將產物用DCM濕磨，過濾，且在真空中乾燥。MS (m/z) 199.2 $[M+H]^+$。

【2267】 合成2,4-二氯-5,7-二氟喹唑啉：在室溫下向5,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(236 mg，1.17 mmol)及DIPEA (317 mg，2.45 mmol)之混合物中逐滴添加磷醯氯(2.1 g，14.0 mmol)且將混合物繼續在室溫下攪拌5分鐘且隨後在107℃下加熱1小時。隨後，將反應混合物小心地傾倒於碎冰上且劇烈地攪拌直至固體粉碎為止。將固體過濾掉，用水洗滌且隨後溶解於DCM中且經Na_2SO_4乾燥。將混合物過濾且在減壓下濃縮且不經進一步純化即使用。

【2268】 合成4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-氯-5,7-二氟喹唑啉：在0℃下向5-溴-1,2,3,4-四氫喹啉(247 mg，1.17 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (58.1 mg，1.52 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著一次性添加2,4-二氯-5,7-二

氟喹唑啉(274 mg，1.17 mmol)且經16 h使混合物升溫至室溫。完成後，使混合物冷卻至0℃且用幾滴飽和NH_4Cl溶液(水性)淬滅且攪拌直至固體粉碎為止。將固體過濾掉且用己烷:二乙醚4:1之混合物洗滌且在真空中乾燥且不經進一步純化即使用。MS (m/z) 410.4 $[M+H]^+$。

【2269】 合成(*E*)-4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-5,7-二氟-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉：向4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-氯-5,7-二氟喹唑啉(330 mg，0.804 mmol)於THF (10.0 mL)及乙醇(5.00 mL)中之溶液中添加單水合肼(644 mg，20.1 mmol)且將混合物在室溫下攪拌12 h。完成後，將反應物用EA稀釋且用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得產物。MS (m/z) 406.3 $[M+H]^+$。

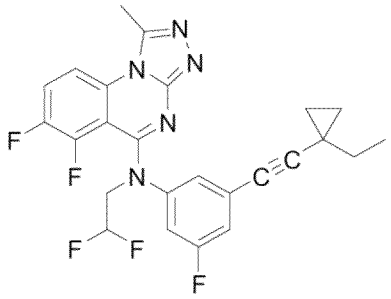


【2270】 合成5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將(*E*)-*N*-(3-溴苯基)-6,7-二氯-2-亞肼基-*N*-甲基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺(124 mg，0.305 mmol)及原乙酸三乙酯(1.98 g，12.2 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用己烷:醚(4:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得所需產物。MS (m/z) 430.3 $[M+H]^+$。

【2271】 合成6,8-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-

3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(20.9 mg，0.0486 mmol)、溴化鋅(54.7 mg，0.243 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (1.79 mg，0.00243 mmol)及三乙胺(98.3 mg，0.972 mmol)於DMF (0.6 mL)中之溶液用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(16.3 mg，0.121 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物：1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 4H); MS (m/z) 484.1 $[M+H]^+$。

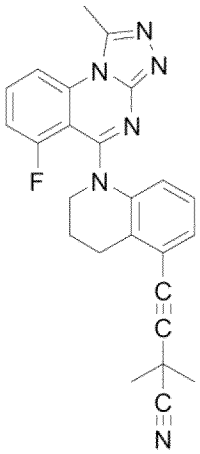
實例796. N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-((1-乙基環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2272】根據針對實例690所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 56.0, 3.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.40 (q, J =

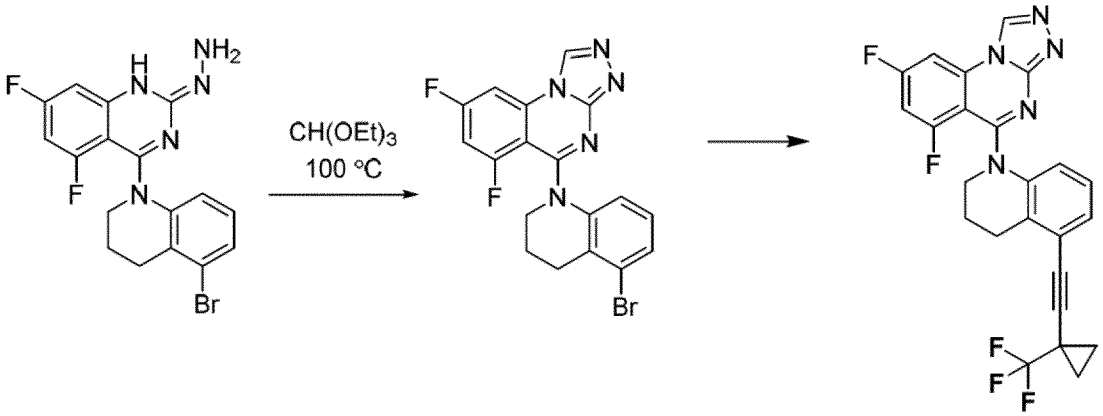
7.3 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 2H); LCMS(m/z) 486.2。

實例797. 4-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-2,2-二甲基丁-3-炔腈



【2273】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98 2.82 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.77 (s, 6H); LCMS(m/z) 425.2。

實例798. 6,8-二氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



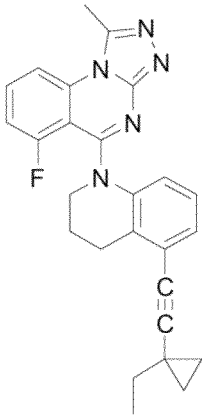
【2274】 如實例795中所描述製備(*E*)-4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-5,7-二氟-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉。

【2275】 合成5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將(*E*)-4-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-5,7-二氟-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉(75.8 mg，0.197 mmol)及原甲酸三乙酯(1.1 g，7.46 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用己烷:二乙醚(4:1)洗滌且在真空中乾燥以收穫。MS (m/z) 416.3 $[M+H]^+$。

【2276】 合成6,8-二氟-5-(5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉：將5-(5-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(21.6 mg，0.0519 mmol)、溴化鋅(58.4 mg，0.259 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II) (3.83 mg，0.00519 mmol)及三乙胺(105 mg，1.04 mmol)於DMF (0.60 mL)中之溶液用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷(23.4 mg，0.156 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。用EA萃取水層且使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 14.2, 8.3 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 4H); LCMS(m/z) 470.1。

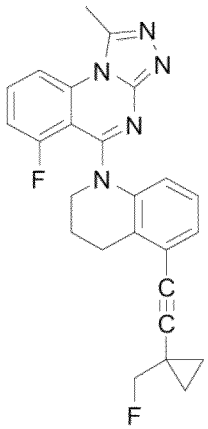
實例799. 5-(5-((1-乙基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-

甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2277】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 426.2。

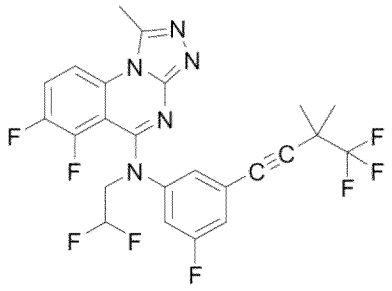
實例800. 6-氟-5-(5-((1-(氟甲基)環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2278】根據針對實例719所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 48.5 Hz, 2H), 3.00

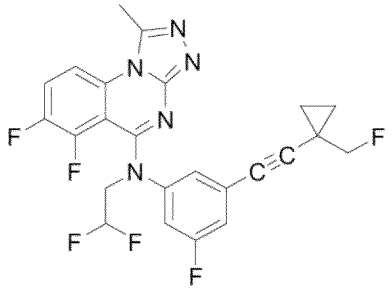
(s, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 4H); LCMS(m/z) 430.2。

實例801. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2279】根據針對實例690所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.08 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.53 (tt, J = 55.7, 3.8 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 15.3, 14.9, 3.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); LCMS(m/z) 528.1。

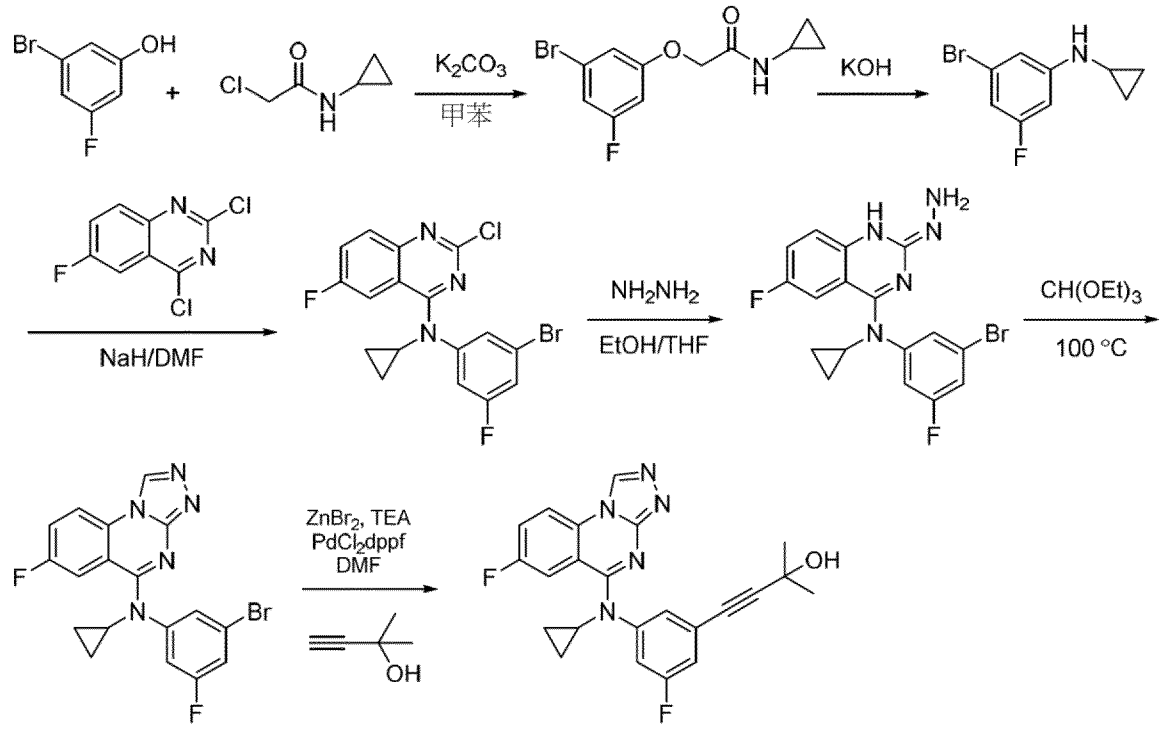
實例802. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2280】根據針對實例690所描述之程序以類似方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 6.52 (tt, J = 56.1, 4.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 48.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.13 - 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 490.1。

實例803. 4-(3-(環丙基(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟

苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2281】 合成2-(3-溴-5-氟苯氧基)-N-環丙基乙醯胺：在室溫下向K_2CO_3 (2.59 g，18.7莫耳)於甲苯(7.0 mL)中之經攪拌溶液中添加3-溴-4-氟酚(3.58 g，18.7莫耳)及2-氯-N-環丙基乙醯胺(1.00 g，7.49 mmol)且將混合物在105℃下加熱18 h。完成後，在減壓下移除溶劑且將混合物溶解於DCM中，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗產物，其不經進一步純化即使用。MS (m/z) 288.3 $[M+H]^+$。

【2282】 合成3-溴-N-環丙基-5-氟苯胺：向KOH (841 mg，15.0 mmol)於NMP (9.30 mL)及甲苯(37.0 mL)中之溶液中添加2-(3-溴-5-氟苯氧基)-N-環丙基乙醯胺(2.16 g，7.50 mmol)且將混合物在120℃下加熱16小時。在減壓下移除溶劑且使用急驟層析用EA/己烷0-50%溶離來純化粗產物，獲得最終產物。MS (m/z) 230.4 $[M+H]^+$。

【2283】 合成N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-環丙基-6-氟喹唑啉-4-胺：在0℃下向3-溴-N-環丙基-5-氟苯胺(318 mg，1.38 mmol)於DMF (2.0

mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%分散液於礦物油中) (68.9 mg，1.80 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(300 mg，1.38 mmol)。移除冷浴，且將混合物在室溫下攪拌2 h。完成後，使反應物冷卻至0℃且用幾滴飽和NH_4Cl溶液(水性)淬滅且攪拌直至固體粉碎為止。將固體過濾掉且用己烷:二乙醚4:1之混合物洗滌且在真空中乾燥且不經進一步純化即使用。MS (m/z) 410.4 $[M+H]^+$。

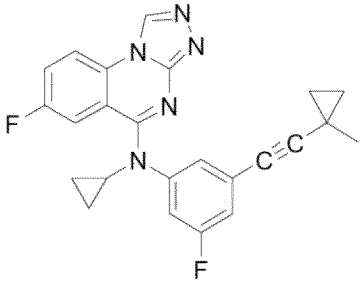
【2284】 合成(*E*)-N-(3-溴-5-氟苯基)-N-環丙基-6-氟-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺：向N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-環丙基-6-氟喹唑啉-4-胺(427 mg，1.04 mmol)於THF (10.0 mL)及乙醇(5.00 mL)中之溶液中添加單水合肼(833 mg，26.0 mmol)且將混合物在室溫下攪拌12 h。完成後，將反應物用EA稀釋且用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得產物。MS (m/z) 406.5 $[M+H]^+$。

【2285】 合成N-(3-溴-5-氟苯基)-N-環丙基-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：將(*E*)-N-(3-溴-5-氟苯基)-N-環丙基-6-氟-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺(232 mg，0.571 mmol)及原甲酸三乙酯(3.39 g，22.8 mmol)之溶液加熱至110℃ 16 h。完成後，使反應物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮，獲得粗產物。用庚烷濕磨粗產物且藉由過濾收集固體，用己烷:二乙醚(4:1)洗滌且在真空中乾燥，獲得所需產物。MS (m/z) 416.3 $[M+H]^+$。

【2286】 合成4-(3-(環丙基(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇：將N-(3-溴-5-氟苯基)-N-環丙基-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(24.5 mg，0.0589 mmol)、溴化鋅(66.3 mg，0.294 mmol)、二氯化(1,1'-)雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)

(2.17 mg，0.00294 mmol)及三乙胺(119 mg，1.18 mmol)於DMF (0.60 mL)中之溶液用氮氣沖洗5分鐘。隨後，添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(14.9 mg，0.177 mol)且將混合物在100℃下加熱30分鐘。完成後，使混合物冷卻至室溫，且將乙酸乙酯及飽和NH_4Cl (水性)添加至混合物中。使有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化殘餘物，得到呈單TFA鹽形式之標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.01 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 0.86 (q, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H); MS (m/z) 420.1 $[M+H]^+$。

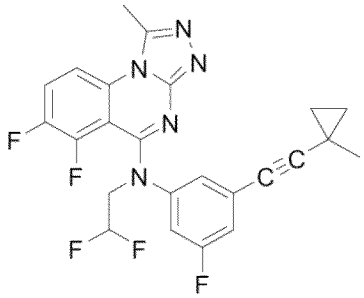
實例804. 4-(3-(環丙基(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



【2287】以與實例803製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.97 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (q, J = 6.4, 5.8 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.73 (q, J = 4.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 416.1。

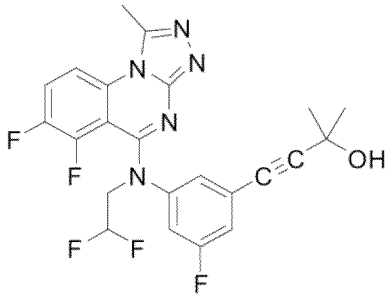
實例805. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基環丙基)乙炔基)

苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



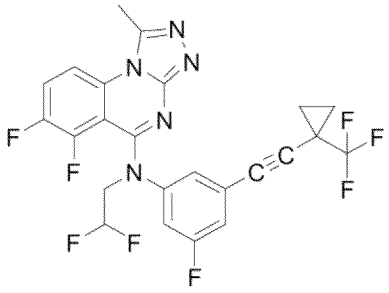
【2288】以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.52 (tt, J = 55.9, 3.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.92 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.73 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 472.1。

實例806. 4-(3-((6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(2,2-二氟乙基)胺基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



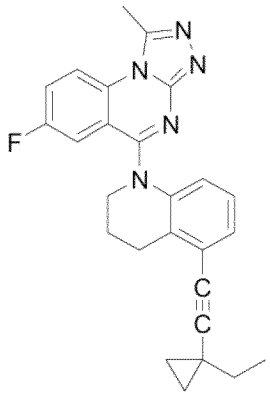
【2289】以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 56.0, 3.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); LCMS(m/z) 476.1。

實例807. N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2290】以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.53 (tt, J = 55.9, 3.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 4H); LCMS(m/z) 526.1。

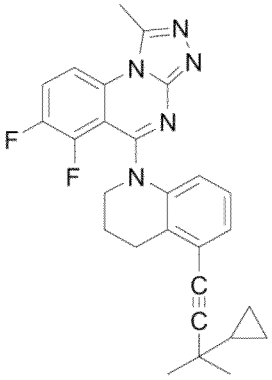
實例808. 5-(5-((1-乙基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2291】以與實例719製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.1, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.0 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.80 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 426.2。

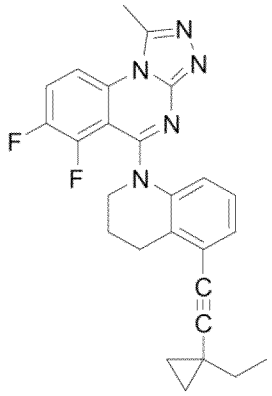
實例809. 5-(5-(3-環丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-

6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2292】以與實例719製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 0.96 - 0.90 (m, 1H), 0.44 (d, J = 5.1 Hz, 4H); LCMS(m/z) 458.2。

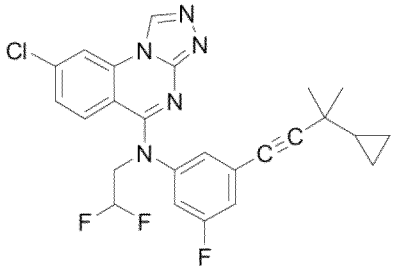
實例810. 5-(5-((1-乙基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2293】以與實例719製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.07 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 3.82 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.16 - 1.89 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m,

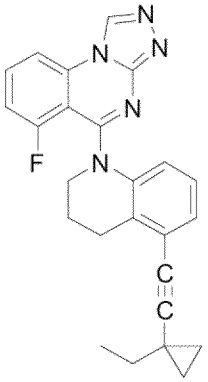
2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.78 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.2。

實例811. 8-氯-N-(3-(3-環丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2294】以與實例421製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 - 6.38 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.90 (s, 1H), 0.37 (m, 4H); LCMS(m/z) 484.1。

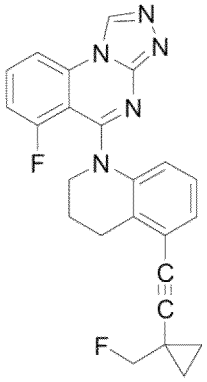
實例812. 5-(5-((1-乙基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2295】以與實例719製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.04 -

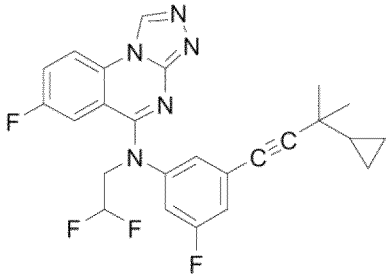
2.76 (m, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 412.2。

實例813. 5-(5-((1-氟甲基環丙基)乙炔基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



【2296】 以與實例719製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 4H); LCMS(m/z) 416.1。

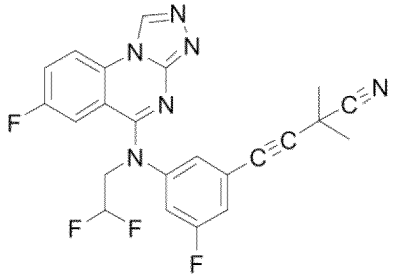
實例814. N-(3-(3-環丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2297】 以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.92

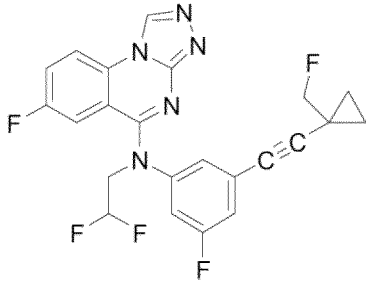
(dd, J = 17.2, 2.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.40 (m, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.92 - 0.85 (m, 1H), 0.43 - 0.31 (m, 4H); LCMS(m/z) 468.2。

實例815. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2,2-二甲基丁-3-炔腈



【2298】以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 - 9.75 (s, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 7.91 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.1。

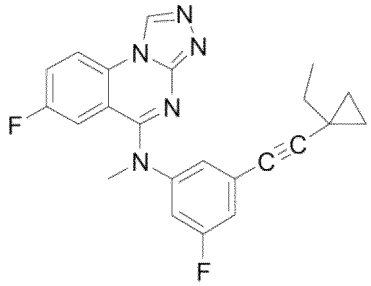
實例816. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)胺基)-5-氟苯基)-2,2-二甲基丁-3-炔腈



【2299】以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H),

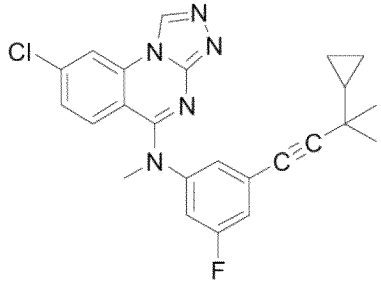
6.96 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (tt, J = 56.0, 3.9 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 14.4, 3.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 1.12 - 1.01 (m, 4H); LCMS(m/z) 458.1。

實例817. N-(3-((1-乙基環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2300】以與實例690製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.75 - 0.71 (m, 2H); LCMS(m/z) 404.1。

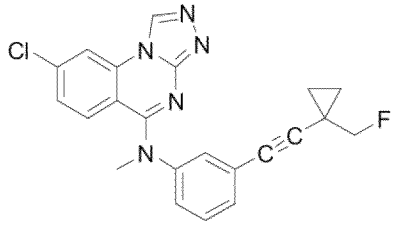
實例818. 8-氯-N-(3-(3-環丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2301】以與實例447製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

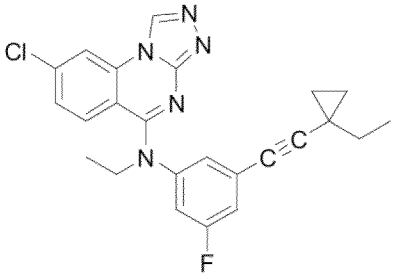
3.57 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 0.88 (tt, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 0.39 - 0.33 (m, 4H); LCMS(m/z) 434.1。

實例819. 8-氯-N-(3-((1-(氟甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2302】以與實例447製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 48.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 4H); LCMS(m/z) 406.1。

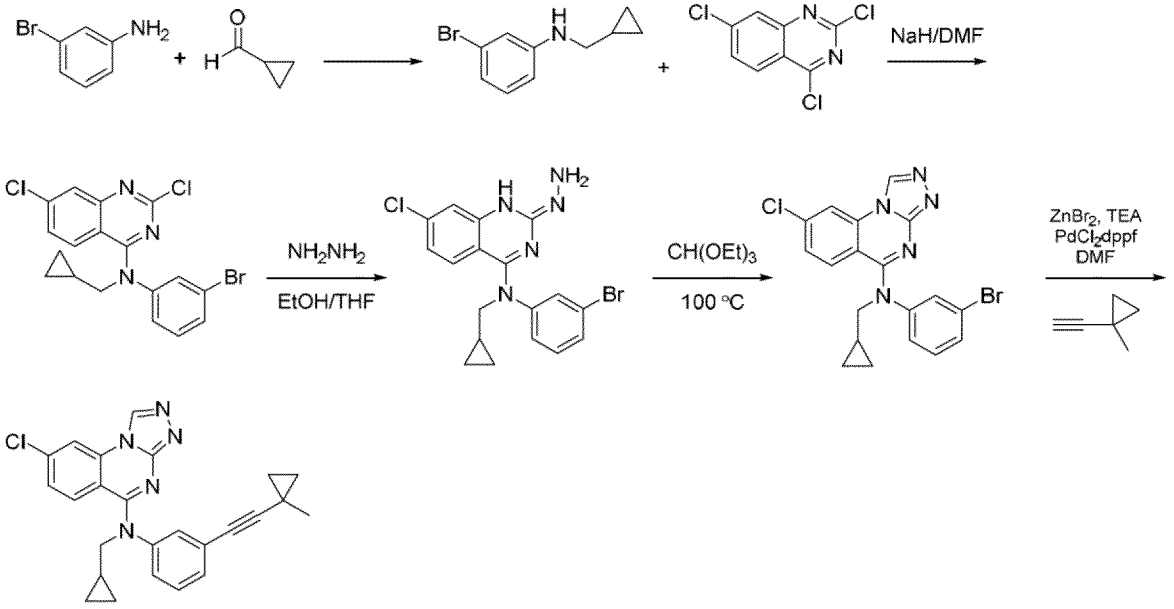
實例820. 8-氯-N-乙基-N-(3-((1-乙基環丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2303】以與實例447製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.75 - 0.70 (m, 2H); LCMS(m/z) 434.1。

實例821. 8-氯-N-(環丙基甲基)-N-(3-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-

[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



【2304】 合成3-溴-N-(環丙基甲基) 苯胺：在室溫下向環丙醛(204 mg，2.91 mmol)及3-溴苯胺(500 mg，2.91 mmol)於DCM (4.20 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.30 g，6.13 mmol)且將混合物攪拌48 h。完成後，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應物(觀測到起泡)，且將混合物轉移至分液漏斗且用DCM萃取水相。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮。使用急驟層析用EA/己烷0-30%溶離來純化粗產物，獲得產物。MS (m/z) 227.9 $[M+H]^+$。

【2305】 合成N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-(環丙基甲基)喹唑啉-4-胺：以與實例803中所描述之方式類似之方式使用3-溴-N-(環丙基甲基)苯胺及2,4,7-三氯喹唑啉製備此中間物。

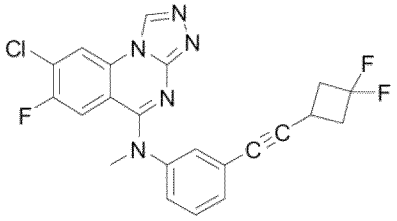
【2306】 合成(E)-N-(3-溴苯基)-7-氯-N-(環丙基甲基)-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺：以與實例803中所描述之方式類似之方式使用N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-(環丙基甲基)喹唑啉-4-胺製備此中間物。

【2307】 合成N-(3-溴苯基)-8-氯-N-(環丙基甲基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]喹唑啉-5-胺：以與實例803中所描述之方式類似之方式使用(E)-N-(3-溴苯基)-7-氯-N-(環丙基甲基)-2-亞肼基-1,2-二氫喹唑啉-4-胺製備此中間物。

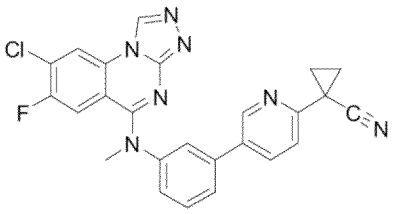
【2308】 合成8-氯-N-(環丙基甲基)-N-(3-((1-甲基環丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺：使用如實例803中所描述之方法使用N-(3-溴苯基)-8-氯-N-(環丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及1-乙炔基-1-甲基環丙烷合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.42 - 0.36 (m, 2H), 0.12 (m, 2H); MS (m/z) 428.1 $[M+H]^+$。

實例822. 8-氯-N-(3-((3,3-二氟環丁基)乙炔基)苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



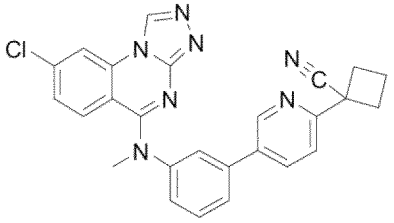
【2309】 以與實例447製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 6.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.00 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 442.2。

實例823. 1-(5-(3-((8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)環丙烷-1-甲腈



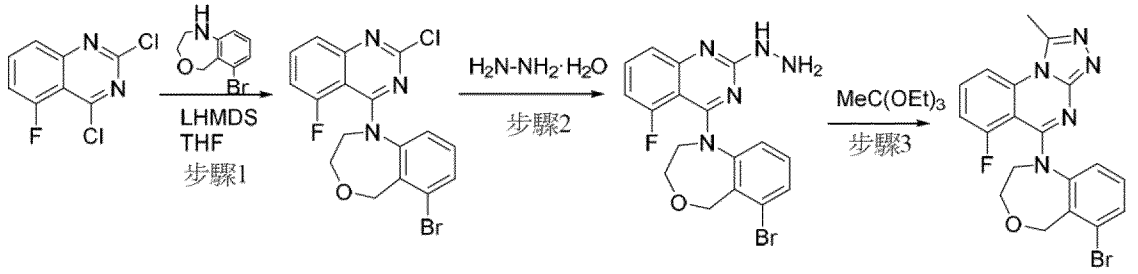
【2310】 以與實例527製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.68 (m, 2H); LCMS(m/z) 470.1。

實例824. 1-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)胺基)苯基)吡啶-2-基)環丁烷-1-甲腈



【2311】 以與實例527製備類似之方式合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 4H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H); LCMS(m/z) 466.1。

實例825. 6-溴-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯



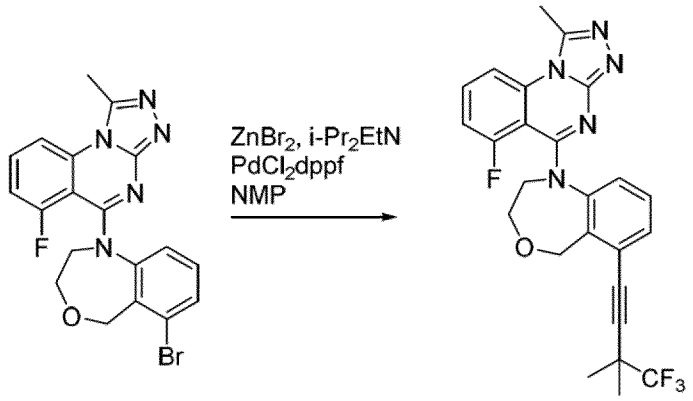
【2312】 步驟1：製備6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯：在室溫下用於THF (10 mL)中之LHMDS (1.0 M THF溶液Aldrich，1.45 mL，1.45 mmol，1.1當量)處理6-溴-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并噁氮呯(300 mg，1.32 mmol) 20 min。向反應混合物中添加2,4-二氯-5-氟-喹唑啉(285 mg，1.32 mmol，1當量)以在相同溫度下攪拌1 h。混合物不經處理程序即經受下一步驟。

【2313】 步驟2：製備[4-(6-溴-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼：在60℃下用水合肼(1912 mg，38.2 mmol，27 eq)處理於乙醇(2 mL)及THF (4 mL)中之含有6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯(來自步驟1)之反應混合物1 h。向混合物中添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL，×3)萃取整體。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除有機溶劑，得到粗產物。藉由製備型逆相高效液相層析純化粗產物，得到[4-(6-溴-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{17}H_{15}BrFN_5O$之[M+H]+計算值: 404.04 (M-1+1), 406.04 (M+1+1), 實驗值: 404.29 (M-1+1), 406.20 (M+1+1)。

【2314】 步驟3：製備6-溴-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯：將[4-(6-溴-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼(275 mg，0.68 mol，來自步驟2)於原乙酸三乙酯(552 mg，3.40 mmol，5 eq)中之溶液在120℃下加熱16 h。

向反應混合物中添加己烷(5 mL)以形成沈澱物。藉由經由玻璃過濾器過濾來收集沈澱物，得到標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 12.3, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.20 (br s, 4H), 4.06 (br s, 2H), 3.05 (s, 3H); LCMS-ESI+ (m/z): $C_{19}H_{15}BrFN_5O$之[M+H]+計算值: 428.04 (M-1+1), 430.04 (M+1+1), 實驗值: 428.25 (M-1+1), 430.20 (M+1+1)。

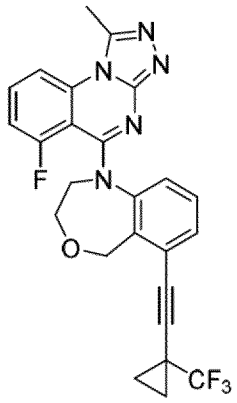
實例826. 1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯



【2315】 將6-溴-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呯(實例825，11.1 mg，0.0258 mmol)、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(21.1 mg，0.155 mmol，6當量)、DIPEA (33.4 mg，0.258 mmol，10當量)、溴化鋅(58.1 mg，0.258 mmol，10當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈀(II) (1.91 mg，0.00258 mmol，0.1當量)在氮氣氛圍下在NMP (0.3 mL)中在120℃下加熱40 min。在過濾之後，藉由製備型逆相高效液相層析純化反應混合物，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 11.9, 8.3, 0.9

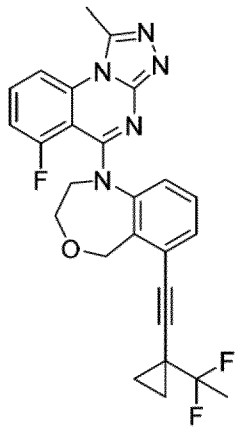
Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.90-5.10 (br s, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS-ESI+ (m/z): $C_{23}H_{19}FN_6$之[M+H]+計算值: 484.17 (M+1), 實驗值: 484.31 (M+1)。

實例827. 1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-6-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙炔基]-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呼



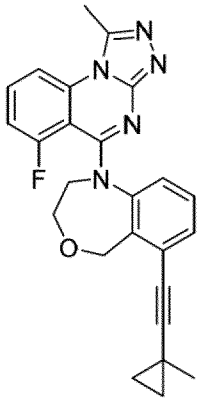
【2316】以與實例826類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)環丙烷代替4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (td, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.40 (br s, 4H), 4.15 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H); LCMS-ESI+ (m/z): $C_{25}H_{19}F_4N_5O$之[M+H]+計算值: 482.15 (M+1), 實驗值: 482.36 (M+1)。

實例828. 6-[2-[1-(1,1-二氟乙基)環丙基]乙炔基]-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呼



【2317】以與實例826類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用1-(1,1-二氟乙基)-1-乙炔基-環丙烷代替4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 11.9, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.44 (br s, 4H), 4.14 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.89 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 1.17 (tq, J = 5.0, 3.3, 2.4 Hz, 2H); LCMS-ESI+ (m/z): $C_{26}H_{22}F_3N_5O$之[M+H]+計算值: 478.18 (M+1), 實驗值: 478.38 (M+1)。

實例829. 1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-6-[2-(1-甲基環丙基)乙炔基]-3,5-二氫-2H-4,1-苯并噁氮呼



【2318】以與實例826類似之方式合成標題化合物，不同之處在於使用1-乙炔基-1-甲基-環丙烷代替4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔。^{1}H

NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.46 (br s, 4H), 4.13 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.04 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.87 - 0.70 (m, 2H); LCMS-ESI+ (m/z): $C_{25}H_{22}FN_5O$之[M+H]+計算值: 428.18 (M+1), 實驗值: 428.29 (M+1)。

實例830.生物活性

量測DGKα活性

【2319】將10 mM測試化合物於DMSO中之溶液進一步用DMSO稀釋至十個層級之濃度(0.0001 mM、0.0003 mM、0.001 mM、0.003 mM、0.01 mM、0.03 mM、0.1 mM、0.3 mM、1 mM、3 mM)，該等濃度中之各者經受25倍用分析緩衝液進行之稀釋以獲得藥物溶液(4% DMSO溶液)。

【2320】將各濃度之藥物溶液添加至各孔中，得到20 μL最終體積。激酶抑制活性係使用QSS Assist ADP-Glo™分析套組(BTN- DGKα；Carna Biosciences,Inc.，編號12-403-20N)來加以評估。

【2321】激酶活性係使用ADP-Glo™ 激酶分析(Promega Corporation)來加以量測。將套組所提供之10 μL ADP-Glo™試劑(添加有10 mM Mg)添加至各孔中且在25℃下培育40分鐘。隨後，添加20 μL激酶偵測試劑且在25℃下培育40分鐘。各孔之螢光素酶活性係使用微定量盤式讀取器(EnVision，PerkinElmer, Inc.)來加以量測。

評估抑制活性

【2322】IC_{50}值係經由由在各濃度下之發光強度及測試化合物濃度

(對數值)量測之抑制率(%)回歸分析來加以計算，其中添加有酶之無化合物組之強度設定為100%，且無酶及化合物組之強度設定為0%。

【2323】 例示性化合物對DGKα活性之抑制作用示於下表5中。

表5.活性資料

實例編號	DGKα IC_{50} (nM)
1	292.0
2	599.8
3	4004.0
4	857.0
5	12972.8
6	342.8
7	10296.2
8	2878.4
9	2186.2
10	1586.9
11	84.8
12	6307.5
13	2070.8
14	832.9
15	497.8
16	3723.8
17	697.2
18	279.4
19	1832.2
20	580.1
21	99.2
22	18125.3
23	9049.5
24	9366.6
25	2923.7
26	17317.5
27	5311.6
28	63.2
29	117.5
30	1262.8
31	806.4
32	17781.4
33	1383.5
34	3176.8
35	316.8
36	574.0
37	49.0
38	145.7
39	302.2
40	14455.4

實例編號	DGKα IC_{50} (nM)
41	370.1
42	3626.9
43	1139.7
44	348.9
45	316.0
46	6260.0
47	498.2
48	1661.4
49	28277.5
50	2343.1
51	626.5
52	1789.1
53	10381.4
54	6222.1
55	2766.9
56	280.8
57	282.2
58	15321.0
59	365.3
60	3512.1
61	349.7
62	278.9
63	2561.4
64	38.3
65	7229.7
66	22.5
67	5539.1
68	419.1
69	413.7
70	8316.0
71	9268.6
72	406.9
73	187.6
74	4506.7
75	22678.4
76	1056.3
77	439.5
78	10163.0
79	4596.0
80	2177.8

實例編號	DGKα IC_{50} (nM)
81	849.3
82	3717.2
83	15642.8
84	291.2
85	3575.6
86	3922.5
87	751.7
88	2098.7
89	2763.5
90	4448.2
91	7013.5
92	23942.4
93	7008.8
94	278.7
95	1012.1
96	2393.3
97	3680.1
98	9320.5
99	594.6
100	647.3
101	1037.3
102	9593.6
103	271.8
104	20879.5
105	7386.6
106	18.3
107	3897.9
108	6254.1
109	145.3
110	468.3
111	3586.5
112	754.3
113	18391.4
114	26657.0
115	128.5
116	2419.6
117	286.0
118	14555.0
119	21.0
120	48.0
121	12.0
122	5100.0
123	10919.0
124	98.0
125	1444.0
126	6.0
127	725.0
128	5.0

實例編號	DGKα IC_{50} (nM)
129	12435.0
130	4090.0
131	6117.0
132	3203.0
133	66.0
134	26.0
135	349.0
136	4289.0
137	556.0
138	1444.0
139	43.0
140	363.0
141	26.0
142	13717.0
143	4289.6
144	49.0
145	6727.6
146	256.4
147	2764.9
148	585.1
149	26812.3
150	1136.2
151	84.9
152	16.5
153	1482.7
154	1769.0
155	55.8
156	54.5
157	325.2
158	25.1
159	3395.0
160	663.8
161	51.5
162	24.7
163	6.7
164	6970.0
165	4207.8
166	17.2
167	6.7
168	18.2
169	30.1
170	20.4
171	69.2
172	4.0
173	14.0
174	12.0
175	8.0
176	13.0

實例編號	DGKα IC_{50} (nM)
177	66.0
178	50.0
179	9.0
180	81.2
181	39.7
182	213.1
183	6.0
184	11.2
185	9.2
186	14.2
187	3.8
188	6.9
189	49.0
190	14.9
191	7.0
192	14.8
193	11.1
194	25.9
195	6.8
196	82.6
197	62.1
198	10.3

實例編號	DGKα IC_{50} (nM)
199	22.4
200	15.0
201	3.3
202	4.0
203	6.4
204	4.1
205	43.0
206	4.7
207	8.6
208	6.6
209	6.1
210	11.2
211	18.9
212	17.4
213	7.8
214	7.0
215	38.8
216	21.8
217	54.4
218	2119
219	1512
220	11548.2

DGKα生物化學活性分析

【2324】 可替代地，在生物化學分析中在存在或不存在化合物之情況下且使用含有18:1二醯甘油(DAG)、16:0-18:1 PS (POPS)及辛基葡萄糖苷之微胞作為基質監測人類DGKα之酶活性。DGKα活性引起DAG及ATP轉化成磷脂酸(PA)及ADP。ADP含量係使用ADP-Glo激酶分析(Promega)藉由生物發光來監測且指示DGKα活性。

【2325】 使用Labcyte Echo儀器將以各種濃度溶解於DMSO中之十奈升測試化合物分配至384孔低體積非結合服務白盤(Corning編號3824)中。將含重組DGKα (Carna Biosciences)之分析緩衝液(5 μL於50 mM MOPS [3-(N-味啉基)丙磺酸] pH 7.2；0.0025% Triton X-100；1 mM二硫蘇糖醇；5 mM $MgCl_2$、200 μM ATP中)添加至含化合物盤中且在25℃

下培育15分鐘。隨後，添加稀釋於DGK ALPHA分析緩衝液中之基質溶液(5 μL於1.7 mM 1,2-二油醯基-sn-甘油[18:1 DAG]、13.5 mM 1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷-L-絲胺酸[16:0-18:1 PS] (POPS)、2 μM $CaCl_2$、100 mM辛基葡萄糖苷(OG)、1 mM DTT中) (獲自Carna Biosciences)以開始反應。最終濃度為1 nM DGKα、100 μM ATP、1 μM氯化鈣、0.85 mM 1,2-二油醯基-sn-甘油(18:1 DAG)、6.75 mM 1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷-L-絲胺酸(16:0-18:1 PS) (POPS)、1 μM $CaCl_2$、50 mM辛基葡萄糖苷(OG)及5 mM $MgCl_2$。將反應混合物在25℃下培育1小時。將套組所提供之ADP-Glo試劑(10 μL，添加有10 mM Mg)添加至各孔中且在25℃下培育40分鐘。隨後，添加20 μL激酶偵測試劑且在25℃下培育40分鐘。各孔之螢光素酶活性係在Envision盤讀取器(PerkinElmer)上經由發光來加以量測。

【2326】 資料係基於最大抑制(50 μM激酶抑制劑CU3)及無抑制(DMSO)對照經標準化。使用四參數可變斜率非線性回歸模型執行最小平方曲線擬合。IC_{50}定義為抑制最大活性之50%所需之化合物之濃度。藉由幾何平均值使多項實驗之IC_{50}值平均化，且計算標準差。

【2327】 例示性生物化學資料示於下表6中。

表6. DGKα生物化學活性

實例	DGKα IC_{50} (nM)
1	932.6
2	840.5
3	>10000
4	1535.5
5	>10000
6	731.4
8	4669.7
9	2734.8
10	1961.5
12	4818
13	2510.2

實例	DGKα IC_{50} (nM)
14	1245
15	551.1
16	1319.2
18	568.8
19	1730.5
20	929.1
21	228.1
23	9343.8
24	>10000
26	>10000
28	74.1

實例	DGKα IC_{50} (nM)
34	3464.9
35	485.4
36	1474.1
37	57.6
38	252.8
39	515
40	>10000
41	608.5
42	8141.7
43	2273.5
45	554.8
46	9395.8
47	543.1
51	831.7
52	2956.4
53	>10000
54	7807.8
55	4643.4
56	500.3
58	>10000
59	776.1
60	5988.3
61	929.9
63	4433.4
65	>10000
66	54.8
67	>10000
68	633.7
70	>10000
71	>10000
72	585
73	221.2
74	4262.1
75	>10000
77	799.9
78	>10000
79	6977.7
80	5658
81	1510.2
82	5406.7
83	>10000
84	428.7
86	3730.8
88	1838.1
89	4761.4
91	8371.2
92	>10000
93	8808.7

實例	DGKα IC_{50} (nM)
94	778.2
96	2243
97	3603.4
98	>10000
99	989.8
100	878.9
101	1529.6
102	>10000
104	>10000
105	8441.8
106	46.1
107	4829.5
108	9579.7
110	993.7
111	7276.9
112	1376.8
113	>10000
114	>10000
115	419.9
116	3841.5
121	21.4
122	7243.8
123	9001.9
124	193.1
125	3243.7
126	6.98
127	984.5
128	14.2
129	>10000
130	9439.2
131	>10000
132	6170.1
134	724.4
137	1349.1
138	1864.2
139	141.8
141	36.1
142	>10000
143	7728.3
144	641.1
145	>10000
146	1426.4
148	1212.3
151	92.6
152	14.8
153	2585.3
154	2247.5
155	40.7

實例	DGKα IC_{50} (nM)
156	125.0
157	528.2
158	38.2
159	6777.2
160	1436.7
161	69.9
162	51.5
163	26.5
165	4923.2
166	37.2
167	1.87
168	10.3
169	62.9
170	56.1
171	143.3
172	18.3
173	8.1
174	12.3
175	14.3
176	45.7
177	92.0
178	54.7
179	6.9
180	91.9
181	63.6
182	385.8
183	12.8
184	11.8
185	28.7
186	58.1
187	8.0
188	12.1
190	12.9
191	32.8
192	28.0
193	19.7
194	331.1
195	32.6
197	159.7
198	13.8
199	19.1
200	14.7
201	5.8
202	5.9
203	5.1
204	37.9
205	91.4
206	12.3

實例	DGKα IC_{50} (nM)
207	10.3
208	8.1
209	8.6
210	69.4
211	18.9
212	86.1
213	11.4
214	25.9
215	36.1
216	15.1
217	15.4
218	1560
220	9042.1
221	105.2
222	381.2
223	212.6
224	387.8
225	178.6
226	265.4
227	588.4
228	2817.4
229	417.0
230	188.1
231	180.9
232	717.8
233	45.0
234	61.0
235	13.3
236	4679.3
237	177.9
238	328.4
239	>10000
240	27.4
241	57.9
242	19.8
243	>10000
244	>10000
245	>10000
246	>10000
247	>10000
248	1530.7
249	336.7
250	54.2
251	44.7
252	22.8
253	11.1
254	15.8
255	113.6

實例	DGKα IC_{50} (nM)
256	201.7
257	16
258	962.6
259	66.5
260	3359.7
261	96.7
262	135
263	21.9
264	15.5
265	190.5
266	49.5
267	525.4
268	31.5
269	80.7
270	12.3
271	19.4
272	12.1
273	131.3
274	91.6
275	99.6
276	38.3
277	10.0
278	177.7
279	15.1
280	24.9
281	8.8
282	207.0
283	70.7
284	28.9
285	215.0
286	110.0
287	>10000
288	2071
289	20.3
290	6.86
291	44.0
292	38.3
293	22.3
294	7.1
295	11.1
296	17.6
297	59.9
298	12.9
299	16.4
300	88.0
301	>10000
302	789.9
303	458.5

實例	DGKα IC_{50} (nM)
304	135.9
305	600.4
306	29.6
307	658.3
308	153.9
309	9.8
310	486.1
311	653.5
312	5.5
313	3.3
314	4.6
315	73.7
316	92.9
317	65.6
318	10.6
319	572.2
320	186.9
321	19.9
322	21.3
323	570.3
324	365.4
325	286.6
326	4273.7
327	4237.6
328	2138.1
329	76.1
330	24.3
331	63.3
332	95.6
333	9.5
334	50.3
335	34.6
336	8.8
337	7.8
338	2391
339	3009.7
340	76.2
341	93.2
342	15.1
343	36.4
344	330.1
345	9.8
346	23.1
347	7.2
348	413.6
349	2588.4
350	3939.7
351	12.3

實例	DGKα IC_{50} (nM)
352	256.8
353	54.5
354	15.8
355	385.8
356	46.7
357	28.1
358	8.4
359	9.0
360	73.7
361	22.7
362	24.6
363	62.7
364	7.8
365	10.0
366	290.0
367	17.2
368	26.4
369	12.6
370	7.5
371	12.0
372	13.5
373	5.7
374	6.8
375	24.6
376	12.3
377	13.4
378	38.1
379	615.1
380	3.1
381	245.9
382	56.9
383	45.6
384	92.0
385	26.2
386	741.4
387	151.9
388	122.5
389	35.7
390	311.0
391	6038.6
392	29.2
393	176.8
394	2097.6
395	38.0
396	35.3
397	4.3
398	2.7
399	3.7

實例	DGKα IC_{50} (nM)
400	614.8
401	140.4
402	29.5
403	35.7
404	19.2
405	19.5
406	30.1
407	24.5
408	205.1
409	15.8
410	9.0
411	8.6
412	117.1
413	7.7
414	19.3
415	21.1
416	27.6
417	160.4
418	22.8
419	>10000
420	21.9
421	7.1
422	
423	8.1
424	86.7
425	35.4
426	
427	8.5
428	56.5
429	8.7
430	381.6
431	170.4
432	17.1
433	33.9
434	18.3
435	46.7
436	14.8
437	66.1
438	17.2
439	236.9
440	3.6
441	5.1
442	3.0
443	123.9
444	15.7
445	11.5
446	9.1
447	3.4

實例	DGKα IC_{50} (nM)
448	5.4
449	3.5
450	2.6
451	4.5
452	17.6
453	7.0
454	8.8
455	17.8
456	45.0
457	3497.5
458	>10000
459	295.9
460	45.5
461	153.0
462	2.1
463	8.6
464	5.4
465	15.0
466	4.3
467	171.5
468	31.5
469	20.0
470	273.6
471	61.6
472	11.1
473	201.2
474	5727.6
475	130.6
476	5.6
477	7.3
478	27.2
479	6.9
480	110.3
481	10.6
482	146.4
483	254.3
484	21.3
485	8039.3
486	6312.8
487	150.1
488	61.3
489	30.2
490	40.3
491	175.6
492	311.9
493	53.7
494	26.9
495	14.9

實例	DGKα IC_{50} (nM)
496	20.0
497	554.4
498	6.6
499	1742.5
500	160.2
501	6752.7
502	54.4
503	5.8
504	16.8
505	22.6
506	>10000
507	167.6
508	>10000
509	1939.1
510	>10000
511	>10000
512	76.2
513	9.9
514	24.7
515	10.1
516	53.9
517	36.6
518	14.7
519	39.2
520	24.6
521	75.0
522	
523	1.0
524	
525	7.4
526	13.9
527	39.8
528	4.3
529	463.5
530	8507.3
531	46.9
532	94.9
533	19.6
534	411.1
535	36.8
536	344.1
537	3.3
538	45.5
539	185.0
540	52.7
541	13.2
542	64.0
543	54.3

實例	DGKα IC_{50} (nM)
544	25.0
545	431.7
546	15.0
547	29.0
548	1218.3
549	2319.9
550	4386.3
551	2109.4
552	>10000
553	1927.8
554	>10000
555	>10000
556	74.8
557	>10000
558	227.1
559	187.5
560	1391.6
561	52.5
563	5138.8
564	472.7
565	901.1
566	48.5
567	>10000
569	180.7
570	411.1
571	
572	
573	107.3
574	54.4
575	654.8
576	243.3
577	77.4
578	28.6
579	60.4
580	27.3
581	47.6
582	3.7
583	28.1
584	8.4
585	24.0
586	10.7
587	19.4
588	390.7
589	41.9
590	112.6
591	22.5
592	50.3
593	10.1

實例	DGKα IC_{50} (nM)
594	71.6
595	22.6
596	19.4
597	17.3
598	48.9
599	87.0
600	6.4
601	23.3
602	45.9
603	79.9
604	29.2
605	88.8
606	9.1
607	8.5
608	21.1
609	48.7
610	60.9
611	78.9
612	24.9
613	3.3
614	176.9
615	16.4
616	24.8
617	6.6
618	3.7
619	67.6
620	30.2
621	88.4
622	11.8
623	3.3
624	237.8
625	5.0
626	7.9
627	7.2
628	52.6
629	276.2
630	184.9
631	9.1
632	22.1
633	934.2
634	36.6
635	34.7
636	69.2
637	38.5
638	45.3
639	20.6
640	82.9
641	530.9

實例	DGKα IC_{50} (nM)
642	277.9
643	200.4
644	198.4
645	13.3
646	9.1
647	8.6
648	11.7
649	6.1
650	7.5
651	8.4
652	43.5
653	25.0
654	38.1
655	40.6
656	28.5
657	35.7
658	23.6
659	44.3
660	40.9
661	46.5
662	26.5
663	39.9
664	36.7
665	15.4
666	25.5
667	64.6
668	13.3
669	9.6
670	14.8
671	36.7
672	62.1
673	33.9
674	34.0
675	82.1
676	23.1
677	17.3
678	37.9
679	13.1
680	21.5
681	24.0
682	28.5
683	27.3
684	12.5
685	48.8
686	12.7
687	71.3
688	7.6
689	12.9

實例	DGKα IC_{50} (nM)
690	32.9
691	18.5
692	5.7
693	29.9
694	4.1
695	71.3
696	35.0
697	5.7
698	30.0
699	25.5
700	7.3
701	44.4
702	13.2
703	23.4
704	29.4
705	18.4
706	54.9
707	30.5
708	56.3
709	62.4
710	24.0
711	53.8
712	30.7
713	61.7
714	40.2
715	123.6
716	41.8
717	59.7
718	45.8
719	22.3
720	44.5
721	61.3
722	126.0
723	63.2
724	100.4
725	12.1
726	7.4
727	41.7
728	24.8
729	54.2
730	31.5
731	20.8
732	32.4
733	35.2
734	13.8
735	6.0
736	5.0
737	9.3

實例	DGKα IC_{50} (nM)
738	9.7
739	5.5
740	72.4
741	17.9
742	22.3
743	18.6
744	39.9
745	17.0
746	6.4
747	16.0
748	23.4
749	26.3
750	19.8
751	14.1
752	34.1
753	34.4
754	35.9
755	37.4
756	14.8
757	6.1
758	38.0
759	160.6
760	131.0
761	24.7
762	12.1
763	58.3
764	16.6
765	13.3
766	22.4
767	391.4
768	31.4
769	24.3
770	33.3
771	22.7
772	31.7
773	8.4
774	27.3
775	37.7
776	394.5
777	30.9
778	25.0
779	31.0
780	121.1
781	10.3
782	14.9
783	35.7
784	8.6

實例	DGKα IC_{50} (nM)
785	11.3
786	18.2
787	31.6
788	24.5
789	19.1
790	27.1
791	3.0
792	67.9
793	30.3
794	16.6
795	27.2
796	48.9
797	14.7
798	24.6
799	132.8
800	11.2
801	62.0
802	6.1
803	68.5
804	148.5
805	10.8
806	15.5
807	25.1
808	78.6
809	336.6
810	91.6
811	104.4
812	70.1
813	7.1
814	7.0
815	27.6
816	5.4
817	39.1
818	3.9
819	19.0
820	124.1
821	37.3
822	9.4
823	27.9
824	43.4
825	290.1
826	9.5
827	11.5
828	8.6
829	2.7

Jurkat NFκB-螢光素酶分析

【2328】 在基於細胞之NFκB報導體分析中測試化合物之活性。用抗CD3抗體活化在NFκB報導體元件之轉錄控制下穩定地表現螢光素酶報導體構築體之Jurkat細胞，且用生物發光讀數量測螢光素酶含量。生物發光位準增加指示在化合物抑制DGKα之後T細胞活化增強。

【2329】 在4℃下用20 μl/孔之補充有5 μg/ml抗CD3抗體(殖株OKT3，Biolegend)之磷酸鹽緩衝鹽水溶液塗佈平底聚苯乙烯盤(384孔，經組織培養物處理)隔夜。第二天，使用Biotek EL406儀器用100 μl/孔之分析培養基(補充有10%胎牛血清之RPMI)清洗過量抗體五次且在各孔中保留20 μl殘餘體積。在分析培養基中收取Jurkat NFκB-螢光素酶細胞(Promega編號)且將其稀釋至1百萬個細胞/毫升。使用Labcyte Echo儀器將以各種濃度溶解於DMSO中之六十奈升測試化合物分配至384孔v形底聚丙烯盤(Greiner)中。隨後，使用Biotek MicroFlo儀器將三十微升含有Jurkat NFκB-螢光素酶細胞之培養基分配於含化合物盤之各孔中。使培養基/細胞/化合物混合物與Bravo儀器混合，且將20 μl/孔之混合物轉移至經抗CD3塗佈之盤中。隨後，將分析混合物在37℃下培育2.5小時，接著在25℃下平衡30 min。接著，將四十微升One-Glo Ex (Promega)添加至分析混合物中，且7分鐘之後在Envision盤讀取器上讀取螢光素酶活性。

【2330】 生物發光資料係基於增強(1微莫耳濃度化合物)且基於基礎活化(DMSO)對照經標準化。使用四參數可變斜率非線性回歸模型執行最小平方曲線擬合。EC_{50}定義為產生最大NFκB螢光素酶信號之50%所需之化合物之濃度。藉由幾何平均值使多項實驗之EC_{50}值平均化，且計算標準差。

【2331】 例示性細胞資料示於下表7中。

表7. Jurkat細胞中之DGKα抑制

實例	DGKα EC_{50} (nM)
1	265.9
2	98.6
3	>10000
4	246.9
5	>10000
6	239.4
8	1383
9	1684.7
10	3619.8
12	898.9
13	942.2
14	448.5
15	343.1
16	1197.4
18	69.3
19	77.7
20	238.0
21	41.3
23	5234.2
24	6903.5
26	6682.9
28	4.5
34	981.4
35	74.9
36	301.8
37	11.0
38	3826.4
39	89.1
40	3779.1
41	141.7
42	4971.1
43	400.8
45	32.6
46	3211.6
47	29.9
51	295.2
52	1585.7
53	1583.1
54	614.3
55	1162.8
56	355.0
58	>10000
59	302.7
60	4489.3

實例	DGKα EC_{50} (nM)
61	77.4
63	1392.9
65	753.1
66	10.5
67	1683.8
68	229.2
70	3461.6
71	1295.2
72	15.4
73	6.7
74	836.9
75	>10000
77	129.4
78	4963.4
79	771.0
80	286.8
81	213.8
82	353.2
83	>10000
84	17.8
86	462.0
88	959.5
89	1837.6
91	3625.3
92	3843.3
93	1736.2
94	211.1
96	311.0
97	183.3
98	787.8
99	554.3
100	243.5
101	333.5
102	3873.3
104	7268.7
105	920.7
106	2.1
107	192.4
108	1135.9
110	23.9
111	439.2
112	309.4
113	6060.8
114	1847.8

實例	DGKα EC_{50} (nM)
115	253.1
116	50.9
121	3.1
122	3189.4
123	665.9
124	57.9
125	>10000
126	2.4
127	18.4
128	0.59
129	7251.8
130	4993.3
131	2818.4
132	>10000
134	5.8
137	91.1
138	727.6
139	94.8
141	2.6
142	2101.4
143	343.1
144	48.8
145	1986.2
146	33.1
148	6.5
151	0.63
152	0.41
153	6361.2
154	315.9
155	1.7
156	2.0
157	1104.2
158	1.7
159	379
160	36.8
161	0.56
162	110.9
163	2.9
165	88.7
166	0.60
167	4.4
168	9875.8
169	21.2
170	14.7
171	10.5
172	0.99
173	0.73
174	25.1

實例	DGKα EC_{50} (nM)
175	1.1
176	0.51
177	14.4
178	7.4
179	1.5
180	49.7
181	15.6
182	237.3
183	0.46
184	0.42
185	0.56
186	0.51
187	0.52
188	19.4
190	4.3
191	71.3
192	0.89
193	31.9
194	0.58
195	0.51
197	30.9
198	1.8
199	487.6
200	8.5
201	1.3
202	2.9
203	2376.8
204	0.97
205	2.3
206	3.7
207	1.7
208	4.9
209	1.4
210	0.66
211	2.3
212	2.1
213	1.2
214	0.64
215	3.2
216	3.1
217	1.9
218	317.9
220	2805.4
221	55.9
222	192.2
223	45.5
224	2701.7
225	31.0

實例	DGKα EC_{50} (nM)
226	13.3
227	23.2
228	81.0
229	44.3
230	43.6
231	78.6
232	5023.1
233	303.6
234	51.8
235	0.62
236	17.8
237	2.2
238	2.1
239	69.0
240	0.38
241	0.67
242	2.4
243	397.2
244	>10000
245	>10000
246	3628.4
247	>10000
248	1233.4
249	288.0
250	5.6
251	14.7
252	1.1
253	0.16
254	0.73
255	56.8
256	5.9
257	0.48
258	180.0
259	12.8
260	1398.4
261	3.4
262	6.9
263	0.37
264	0.57
265	20.4
266	9.0
267	48.4
268	1.6
269	5.2
270	1.3
271	1.6
272	1.3
273	11.1

實例	DGKα EC_{50} (nM)
274	81.4
275	11.3
276	1.8
277	2.4
278	3.6
279	0.35
280	17.1
281	3.9
282	1217.8
283	99.1
284	9.4
285	5.8
286	4.6
287	1832.8
288	6.9
289	0.51
290	1.6
291	1.2
292	12.5
293	0.49
294	4.8
295	3.4
296	1109.3
297	3.3
298	1.9
299	2.3
300	9.0
301	>10000
302	741.1
303	443.0
304	
305	58.2
306	2.9
307	118.4
308	13.1
309	1.5
310	19.5
311	22.4
312	0.54
313	0.51
314	0.51
315	5.4
316	5.5
317	1.0
318	0.96
319	41.7
320	4.1
321	4.1

實例	DGKα EC_{50} (nM)
322	0.72
323	18.5
324	12.2
325	8.3
326	105.1
327	7247.8
328	467.4
329	1.6
330	0.81
331	0.88
332	4.4
333	3.6
334	7.4
335	2.0
336	1.3
337	1.1
338	11.0
339	49.6
340	11.1
341	37.1
342	3.3
343	41.1
344	121.8
345	1.6
346	0.73
347	0.82
348	11.1
349	66.6
350	4042.1
351	24.6
352	25.4
353	2.6
354	1.7
355	193.4
356	41.5
357	4.0
358	2.0
359	0.72
360	1.5
361	0.45
362	1.6
363	0.81
364	0.59
365	0.34
366	3.7
367	1.1
368	3.7
369	9.5

實例	DGKα EC_{50} (nM)
370	3.2
371	0.69
372	10.1
373	8.4
374	6.5
375	93.2
376	7.1
377	1.1
378	6.1
379	5.6
380	0.92
381	14.7
382	82.7
383	0.32
384	5.0
385	2.1
386	6.6
387	2.7
388	3.2
389	2.8
390	44.7
391	1212.1
392	8.9
393	2.6
394	449.8
395	2.9
396	0.35
397	0.43
398	0.64
399	0.97
400	59.1
401	0.70
402	0.50
403	0.86
404	0.89
405	51.1
406	126.1
407	0.50
408	8.1
409	0.24
410	0.26
411	0.42
412	13.0
413	0.64
414	85.3
415	0.78
416	34
417	18.3

實例	DGKα EC_{50} (nM)
418	0.62
419	2160.7
420	12.0
421	4.2
422	0.50
423	0.50
424	0.62
425	0.37
426	0.88
427	0.68
428	0.74
429	1.2
430	34.0
431	37.3
432	0.22
433	0.47
434	0.34
435	1.1
436	1.1
437	2.4
438	11.8
439	390.7
440	0.53
441	0.30
442	0.26
443	11.1
444	0.68
445	24.3
446	1.8
447	0.34
448	12.9
449	5.0
450	0.50
451	1.2
452	3.9
453	4.1
454	2.9
455	1.2
456	9.2
457	61.2
458	>10000
459	>10000
460	1.7
461	33.3
462	0.36
463	1.2
464	3.3
465	9.7

實例	DGKα EC_{50} (nM)
466	0.61
467	65.9
468	0.38
469	0.62
470	4.9
471	22.6
472	0.11
473	90.2
474	>10000
475	2.2
476	1.3
477	5.3
478	1.4
479	0.59
480	73.4
481	5.9
482	12.8
483	57.4
484	1.6
485	1181.2
486	2679
487	9.3
488	10.6
489	1.5
490	9.1
491	27.2
492	31.1
493	15.5
494	7.2
495	12.0
496	8.6
497	348.1
498	0.30
499	339.3
500	25.5
501	270.7
502	46.2
503	0.57
504	1.7
505	3.2
506	9.9
507	2.0
508	3394.6
509	14.6
510	53.9
511	2739.7
512	1.5
513	0.60

實例	DGKα EC_{50} (nM)
514	0.67
515	0.86
516	0.52
517	3.5
518	1.2
519	
520	3.0
521	5.3
522	0.48
523	0.24
524	1.8
525	0.39
526	0.45
527	2.4
528	0.70
529	21.4
530	356.4
531	6.4
532	0.55
533	0.51
534	137.2
535	4.1
536	>10000
537	0.76
538	1.7
539	2.4
540	6.6
541	1.9
542	3.3
543	5.2
544	4.6
545	36.3
546	1.5
547	4.7
548	186.8
549	279.5
550	4922.3
551	415.2
552	3911
553	3.4
554	6461.7
555	3794.9
556	26.6
557	478.1
558	766.3
559	327.1
560	303.8
561	31.5

實例	DGKα EC_{50} (nM)
563	379.0
564	206.1
565	26.7
566	0.26
567	760.4
569	6.1
570	137.2
571	
572	
573	1.9
574	0.74
575	300.5
576	1418.4
577	245.0
578	5.3
579	10.4
580	0.53
581	535.8
582	1.3
583	7.8
584	1.7
585	0.88
586	2.6
587	5.8
588	13.6
589	0.75
590	3.2
591	1.8
592	0.57
593	1.8
594	1.4
595	1.3
596	2.6
597	2.3
598	3.1
599	0.93
600	0.71
601	2.0
602	2.4
603	4.2
604	5.2
605	2.8
606	0.83
607	4.9
608	0.69
609	1.7
610	1.7
611	1.1

實例	DGKα EC_{50} (nM)
612	6.5
613	9.1
614	>1000
615	4.8
616	7.1
617	4.0
618	6.4
619	>1000
620	6.8
621	7.3
622	0.81
623	2.2
624	1.1
625	0.60
626	0.41
627	0.86
628	0.64
629	1.52
630	0.78
631	1.5
632	0.53
633	0.97
634	0.67
635	0.65
636	2.0
637	98.6
638	4.2
639	2.0
640	4.1
641	7.7
642	36.8
643	13.4
644	4.4
645	1.3
646	2.2
647	3.9
648	2.0
649	0.40
650	0.91
651	1.2
652	2.1
653	16.1
654	2.9
655	1.8
656	4.3
657	0.79
658	1.4
659	1.9

實例	DGKα EC_{50} (nM)
660	6.3
661	3.1
662	1.2
663	0.87
664	2.1
665	2.5
666	2.2
667	0.59
668	4.8
669	1.3
670	1.9
671	2.1
672	2.3
673	0.85
674	1.4
675	12.2
676	1.4
677	14.1
678	1.4
679	1.8
680	0.57
681	1.7
682	8.2
683	0.79
684	0.89
685	0.75
686	0.92
687	0.43
688	0.49
689	0.34
690	0.7
691	1.0
692	0.5
693	3.4
694	3.2
695	3.8
696	0.58
697	11.8
698	12.8
699	2.0
700	1.1
701	0.91
702	1.5
703	0.98
704	14.4
705	32.7
706	1.85
707	1.2

實例	DGKα EC_{50} (nM)
708	1.7
709	1.1
710	9.0
711	4.1
712	1.5
713	1.9
714	2.0
715	1.6
716	2.8
717	4.6
718	1.4
719	1.9
720	1.6
721	4.6
722	4.2
723	114.9
724	1.5
725	0.57
726	6.0
727	0.46
728	0.60
729	0.69
730	0.65
731	0.44
732	0.71
733	0.49
734	0.59
735	0.59
736	0.55
737	0.74
738	0.44
739	0.66
740	0.58
741	0.68
742	0.70
743	0.57
744	1.3
745	0.47
746	2.9
747	9.0
748	0.40
749	0.88
750	0.43
751	0.41
752	1.1
753	1.1
754	1.4
755	1.2

實例	DGKα EC_{50} (nM)
756	1.5
757	1.1
758	1.5
759	0.73
760	2.8
761	2.7
762	0.72
763	0.47
764	0.49
765	0.46
766	0.30
767	3.8
768	0.35
769	0.16
770	0.59
771	0.93
772	1.1
773	0.23
774	1.1
775	0.95
776	1.0
777	0.43
778	1.3
779	1.0
780	0.60
781	0.39
782	0.53
783	0.97
784	0.64
785	0.52
786	0.35
787	0.31
788	4.2
789	13.2
790	8.4
791	5.2
792	2.2
793	1.7
794	1.5
795	2.2
796	1.9
797	2.3
798	2.2
799	1.4
800	1.4
801	1.5
802	3.5
803	12.6

實例	DGKα EC_{50} (nM)
804	2.8
805	1.4
806	17.0
807	2.4
808	2.5
809	2.1
810	2.2
811	0.85
812	1.6
813	0.74
814	2.4
815	7.9
816	3.2

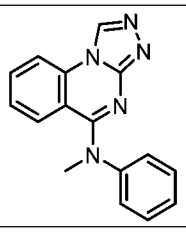
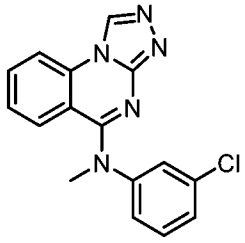
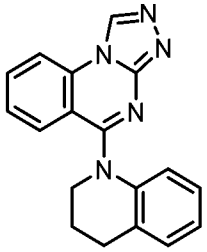
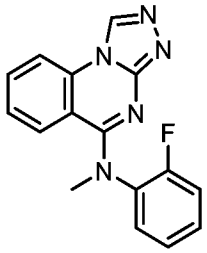
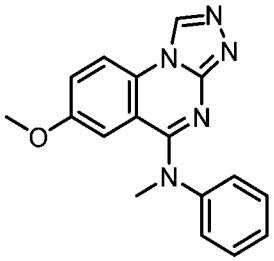
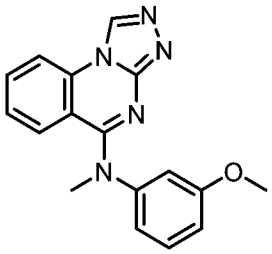
實例	DGKα EC_{50} (nM)
817	1.3
818	0.41
819	0.62
820	0.33
821	0.68
822	0.75
823	1.4
824	1.5
825	13.1
826	1.8
827	1.2
828	0.84
829	0.47

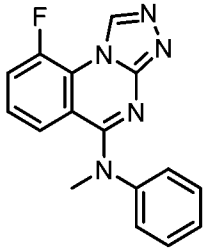
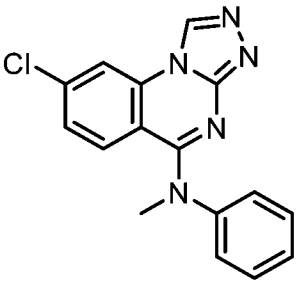
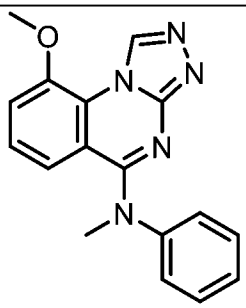
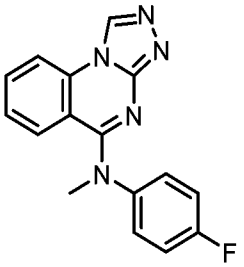
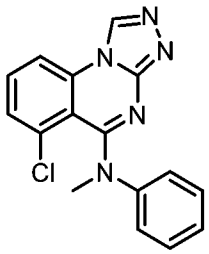
【2332】 儘管出於清楚地理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在所附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。另外，本文所提供之各參考文獻係以全文引用之方式併入，其併入程度如同各參考文獻個別地以引用之方式併入之程度相同。當本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在衝突之情況下，應以本申請案為準。

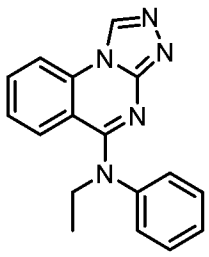
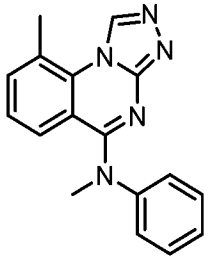
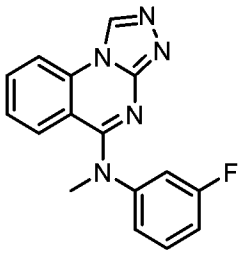
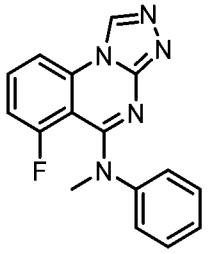
【發明申請專利範圍】

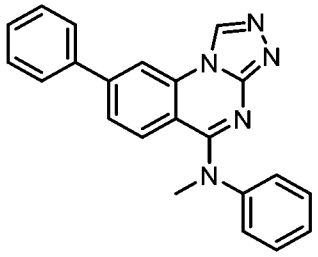
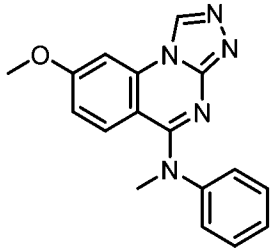
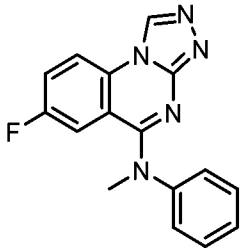
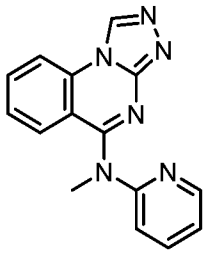
【請求項1】

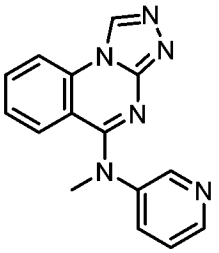
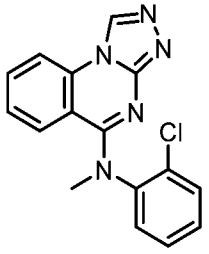
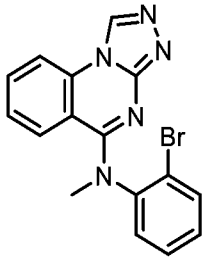
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下所組成之群：

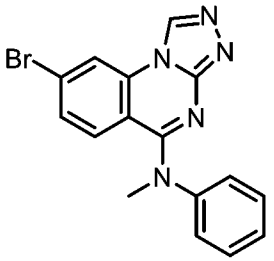
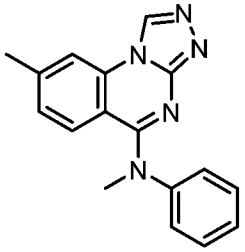
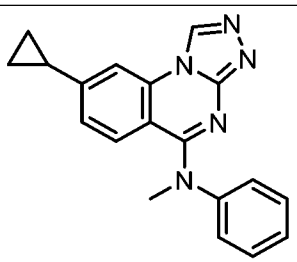
實例	化學結構
1	
2	
4	
6	
8	
9	

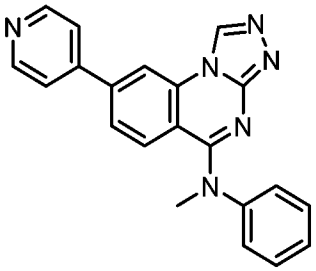
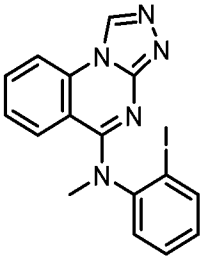
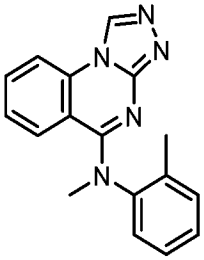
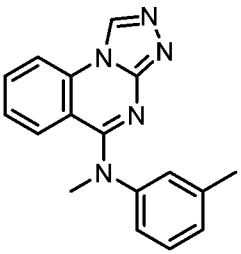
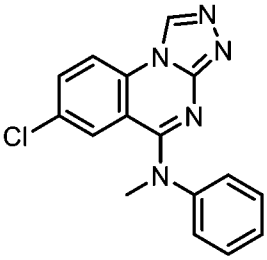
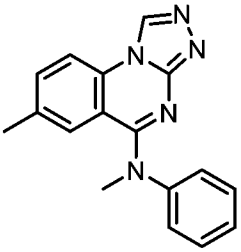
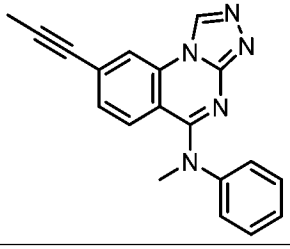
實例	化學結構
10	
11	
12	
13	
14	

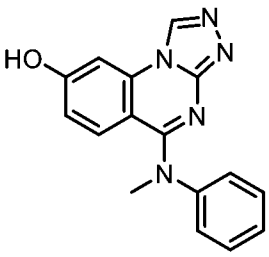
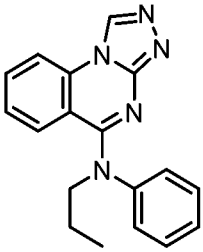
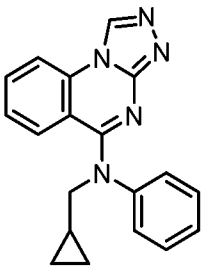
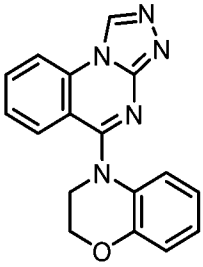
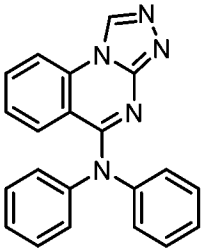
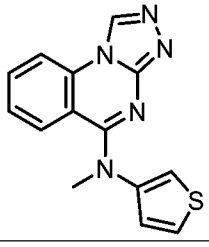
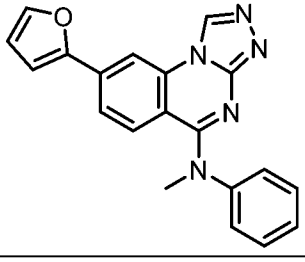
實例	化學結構
15	
16	
17	
18	

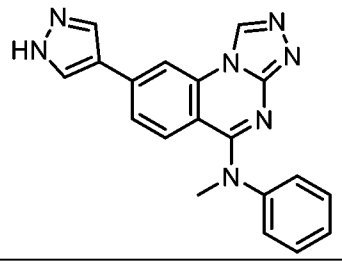
實例	化學結構
19	
20	
21	
22	

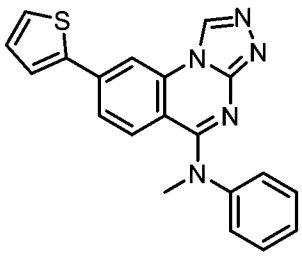
實例	化學結構
23	
25	
27	

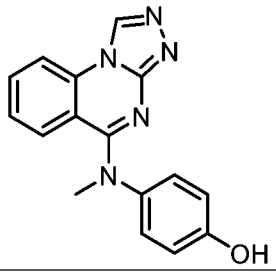
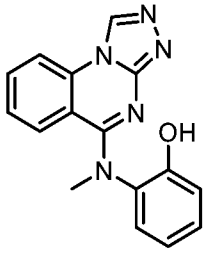
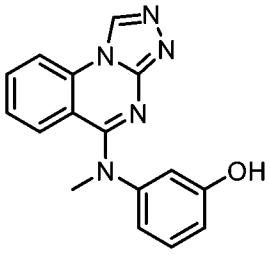
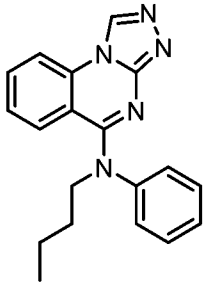
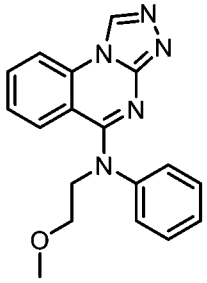
實例	化學結構
28	
29	
30	

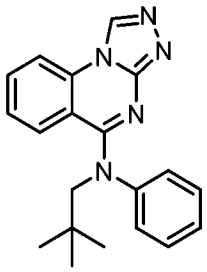
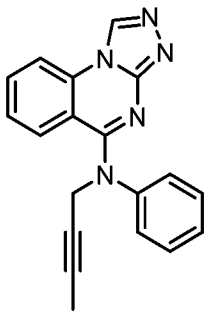
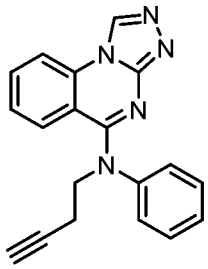
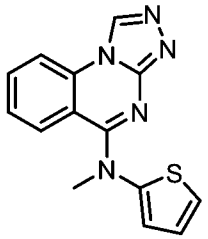
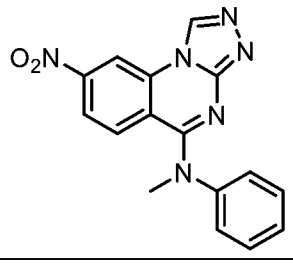
實例	化學結構
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

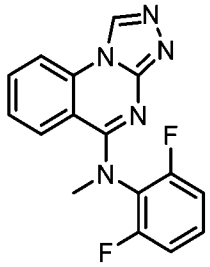
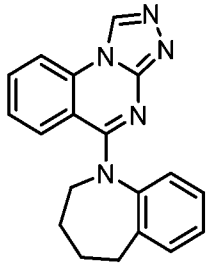
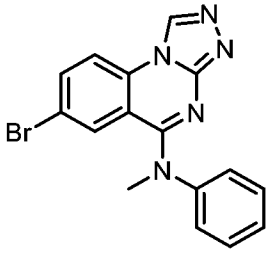
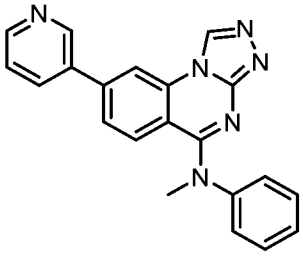
實例	化學結構
38	
39	
41	
42	
43	
44	
45	

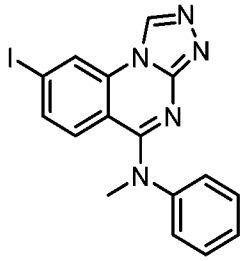
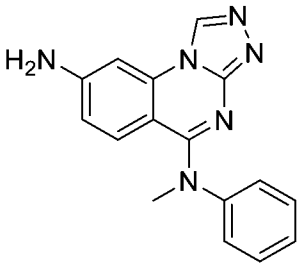
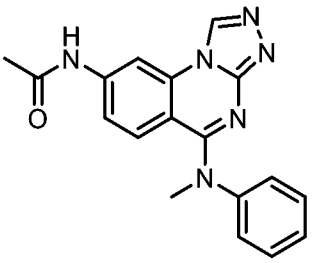
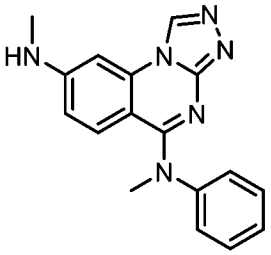
實例	化學結構
46	

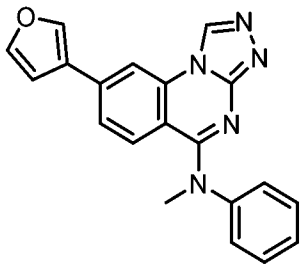
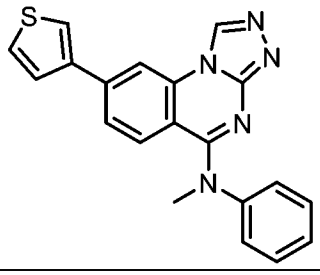
實例	化學結構
47	

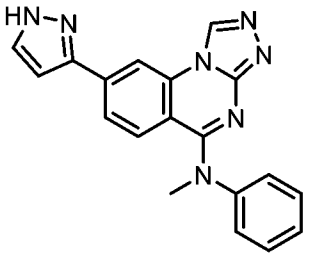
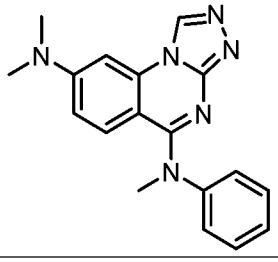
實例	化學結構
48	
49	
50	
51	
52	

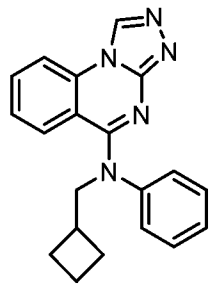
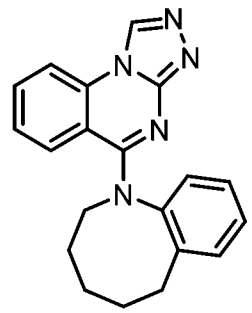
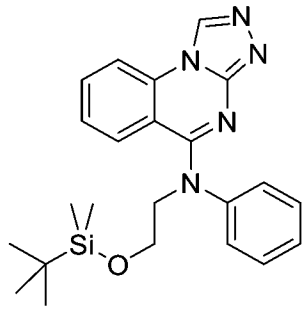
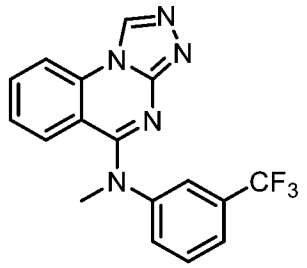
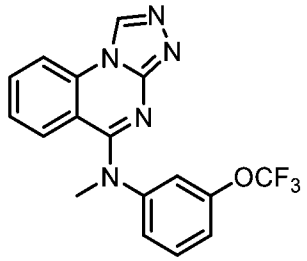
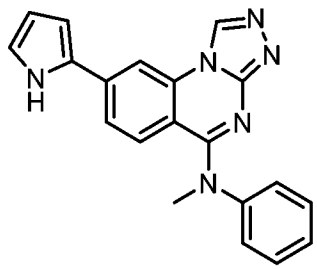
實例	化學結構
54	
55	
56	
57	
59	

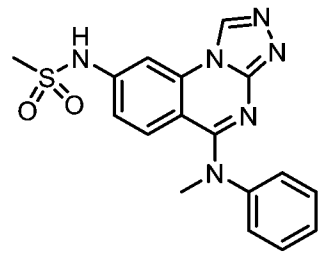
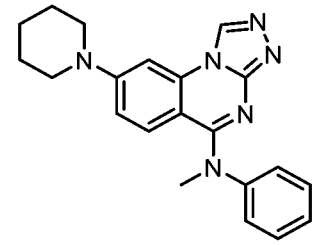
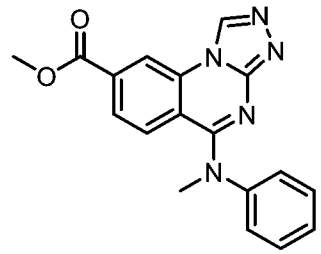
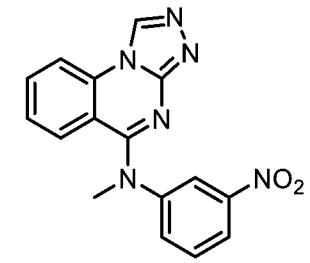
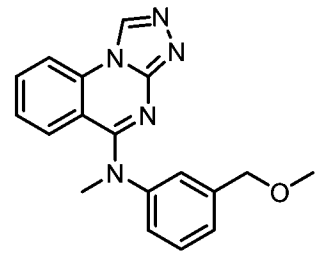
實例	化學結構
60	
61	
62	
63	

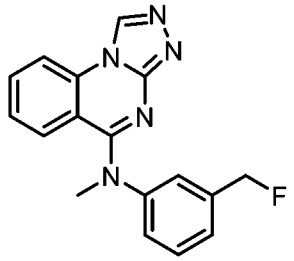
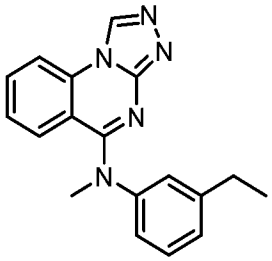
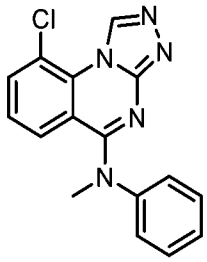
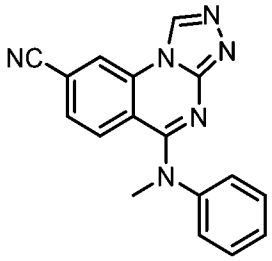
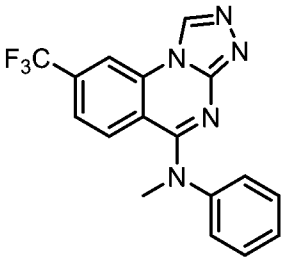
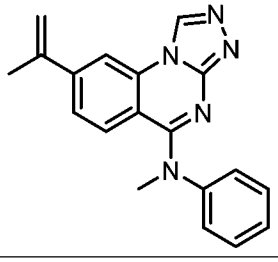
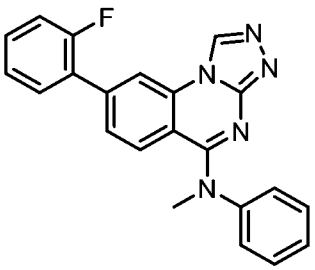
實例	化學結構
64	
66	
68	
69	

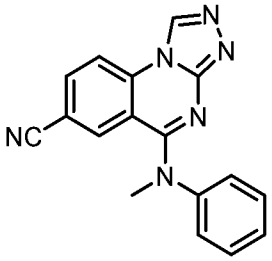
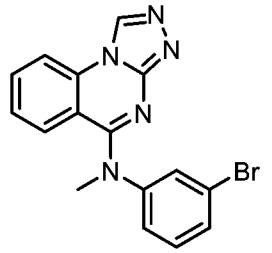
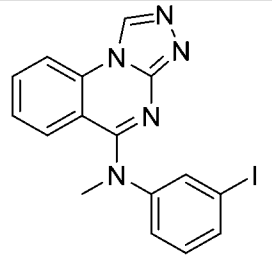
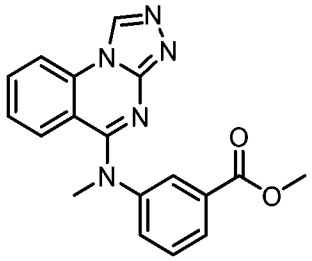
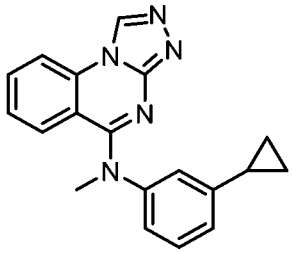
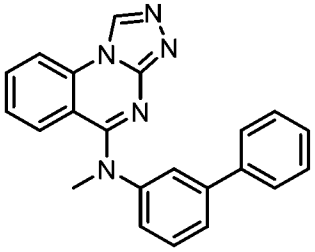
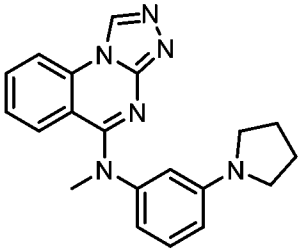
實例	化學結構
72	
73	

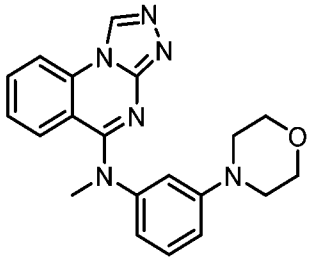
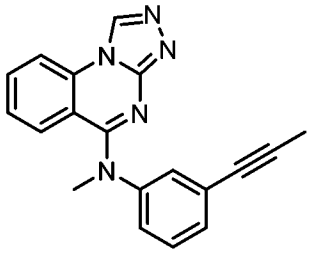
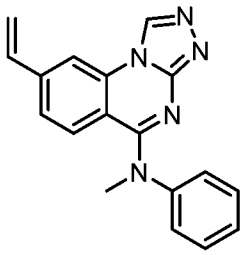
實例	化學結構
74	
76	

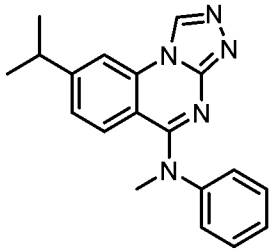
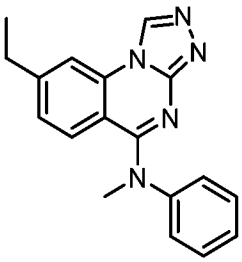
實例	化學結構
77	
79	
80	
81	
82	
84	

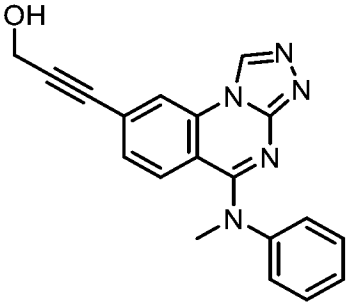
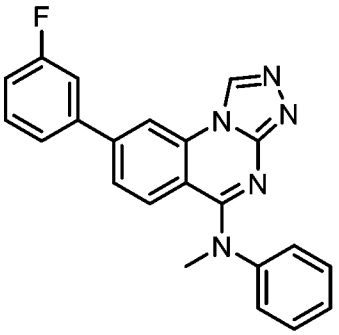
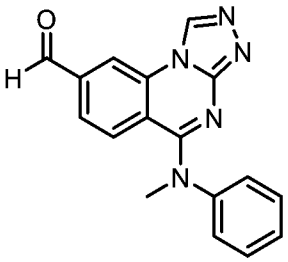
實例	化學結構
85	
86	
87	
88	
89	

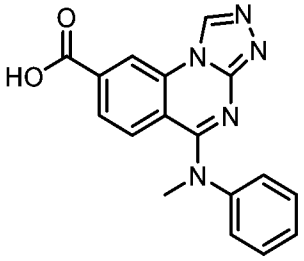
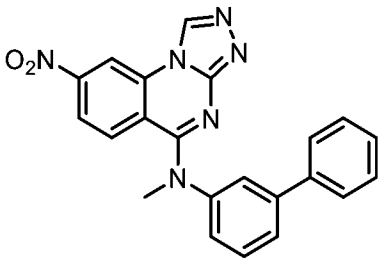
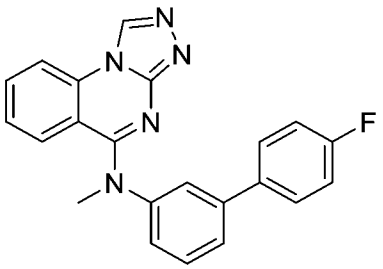
實例	化學結構
90	
91	
93	
94	
95	
96	
97	

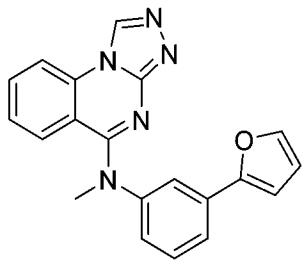
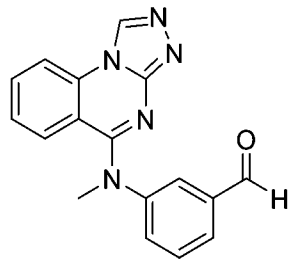
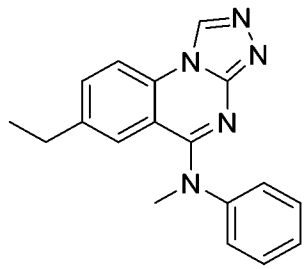
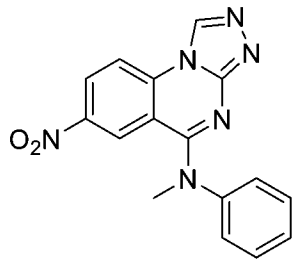
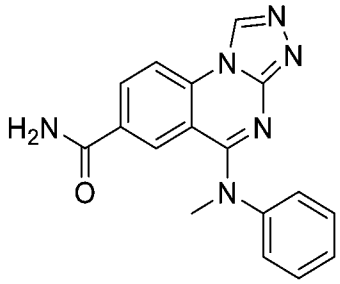
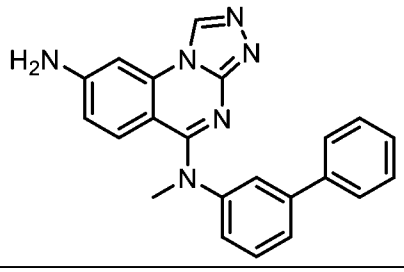
實例	化學結構
99	
100	
101	
103	
105	
106	
107	

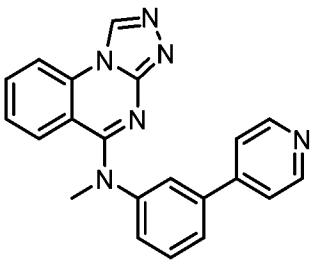
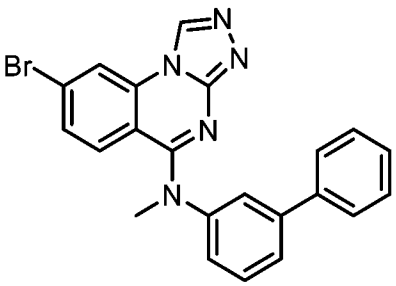
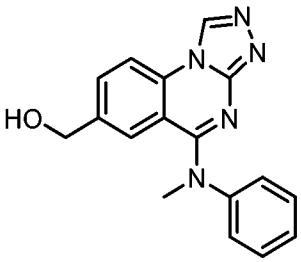
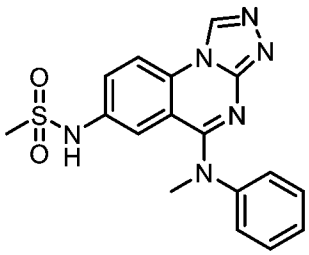
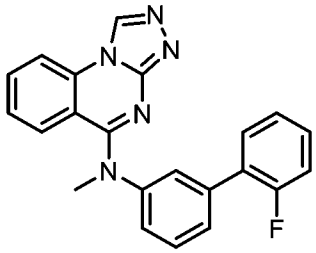
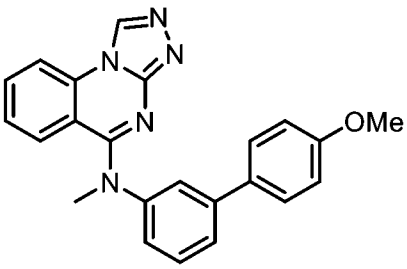
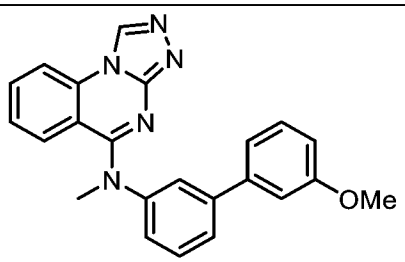
實例	化學結構
108	
109	
110	

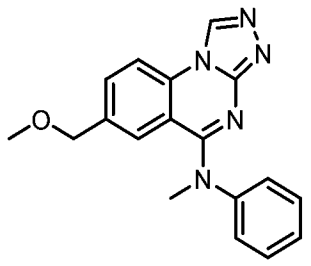
實例	化學結構
111	
112	

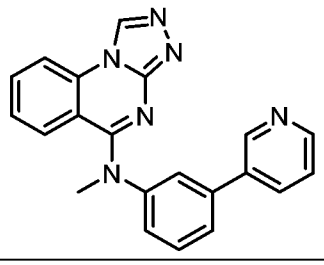
實例	化學結構
115	
116	
117	

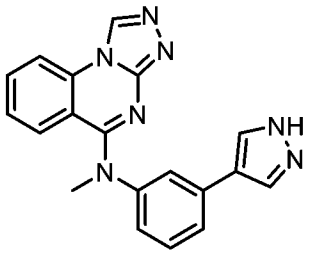
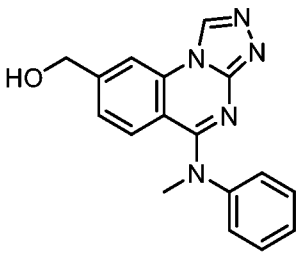
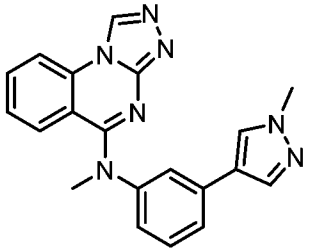
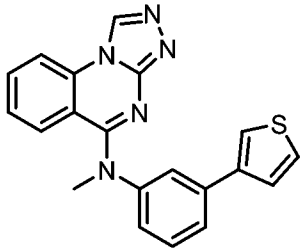
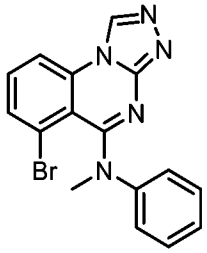
實例	化學結構
118	
119	
120	

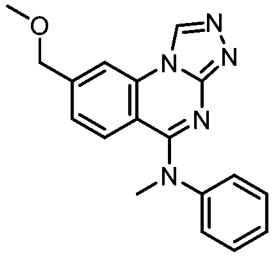
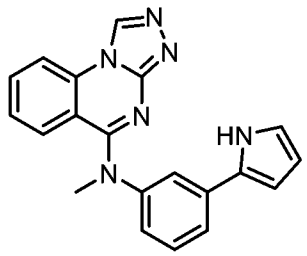
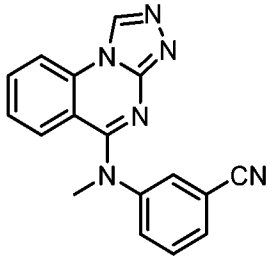
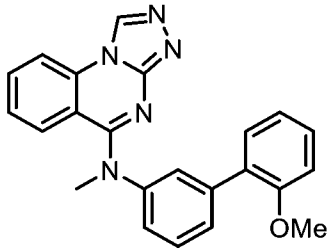
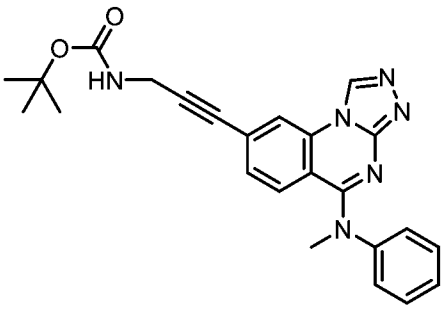
實例	化學結構
121	
122	
123	
124	
125	
126	

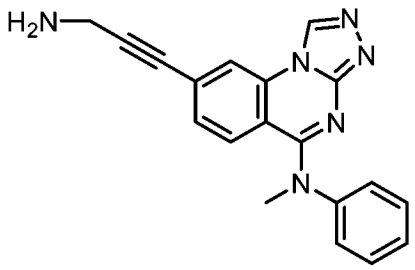
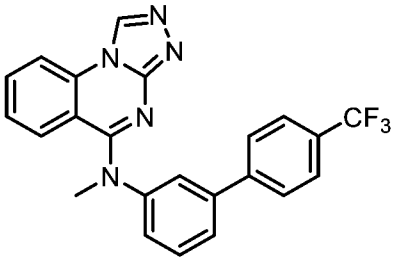
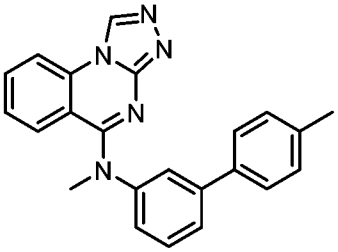
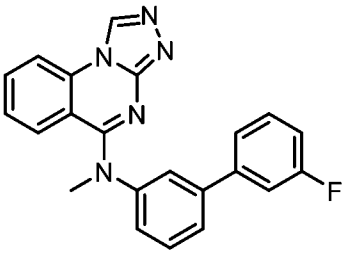
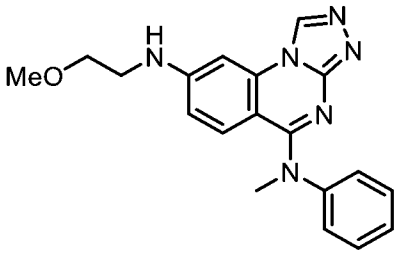
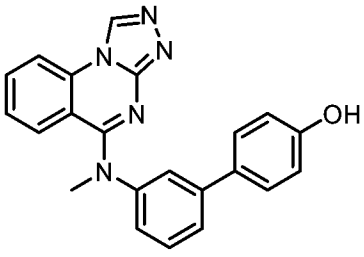
實例	化學結構
127	
128	
130	
132	
133	
134	
135	

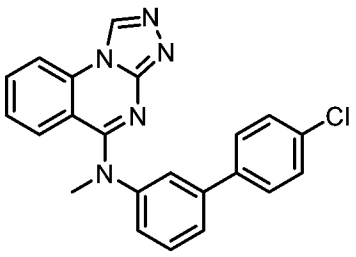
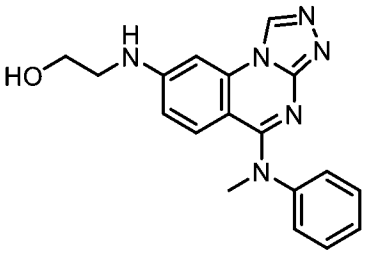
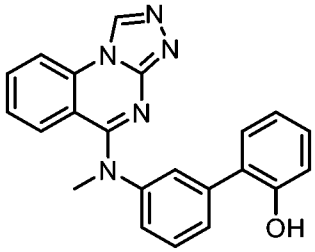
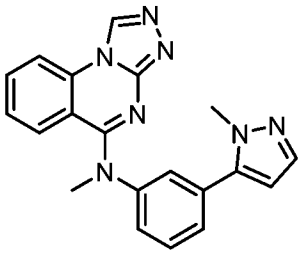
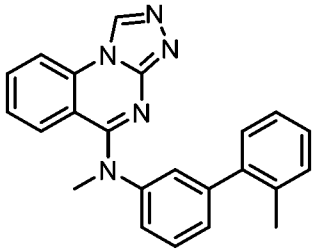
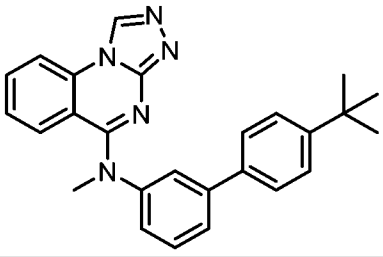
實例	化學結構
136	

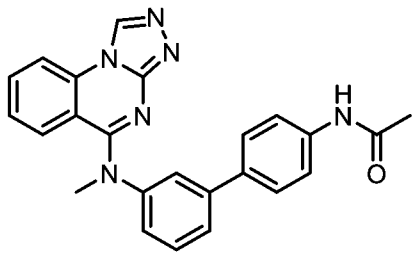
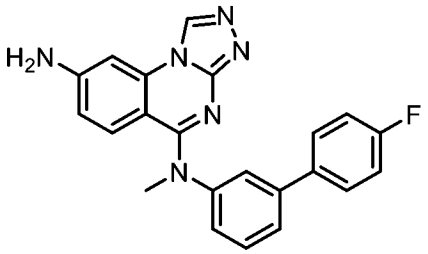
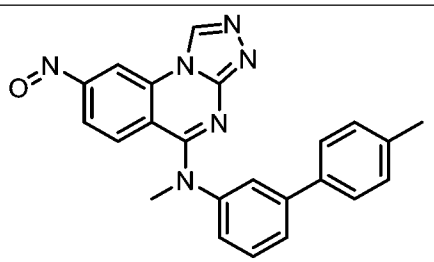
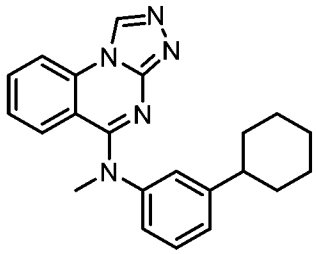
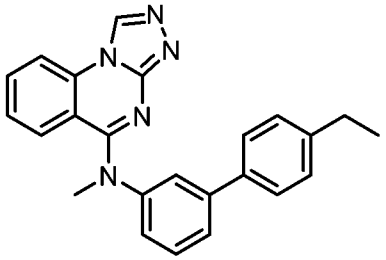
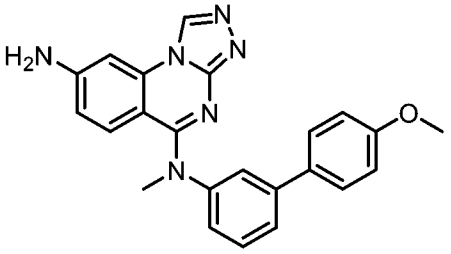
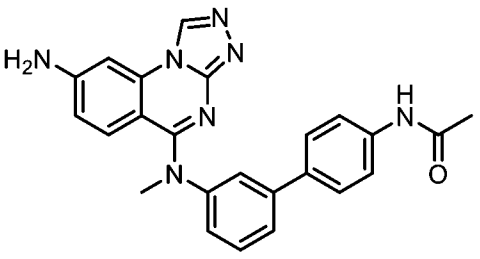
實例	化學結構
137	

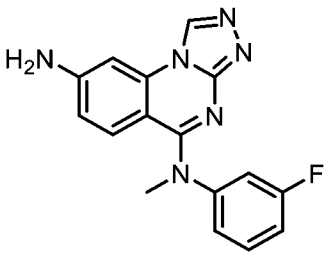
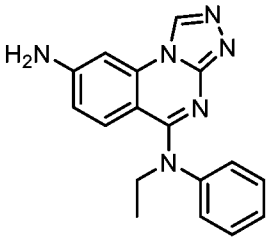
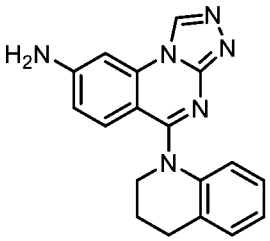
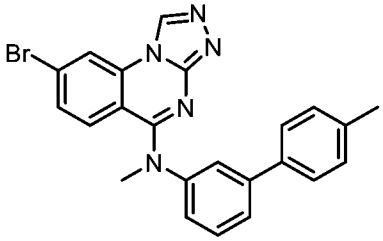
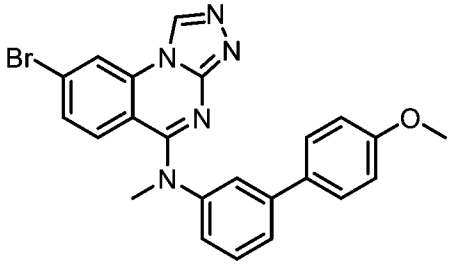
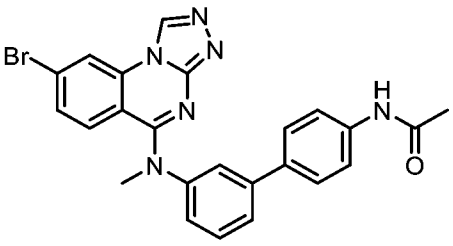
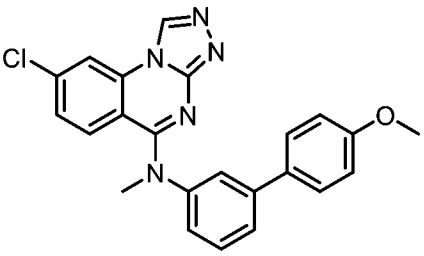
實例	化學結構
138	
139	
140	
141	
143	

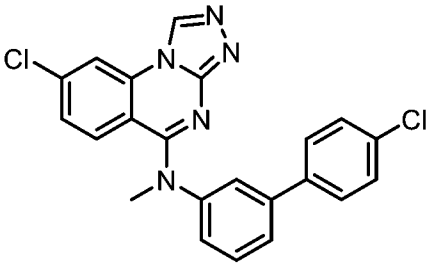
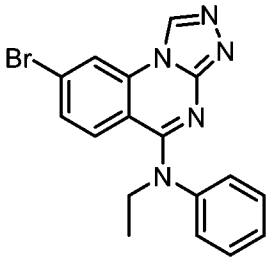
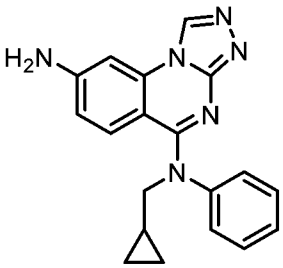
實例	化學結構
144	
146	
147	
148	
149	

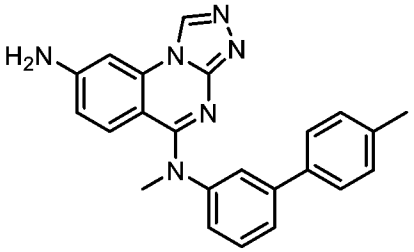
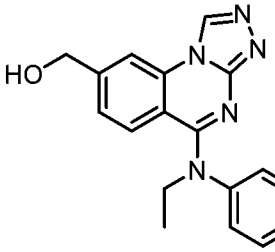
實例	化學結構
150	
151	
152	
153	
154	
155	

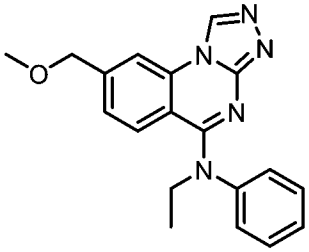
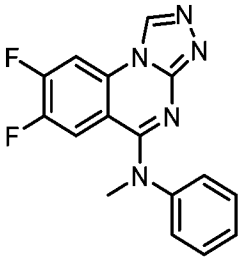
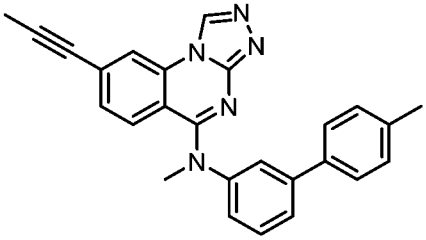
實例	化學結構
156	
157	
158	
159	
160	
161	

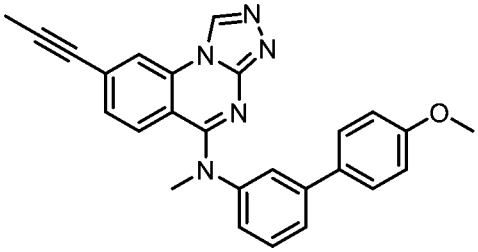
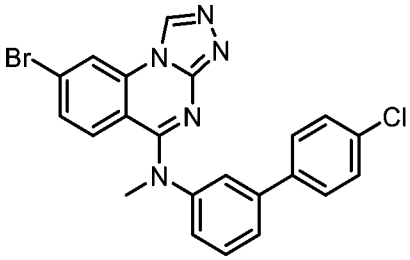
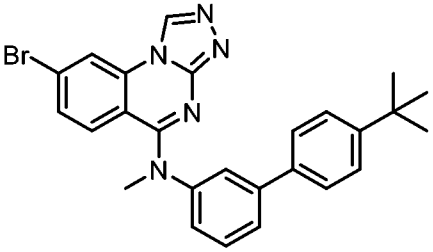
實例	化學結構
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

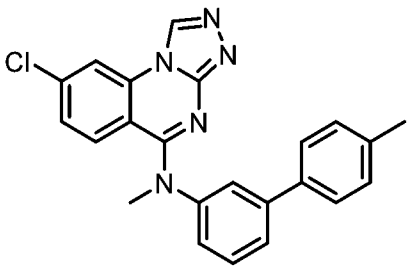
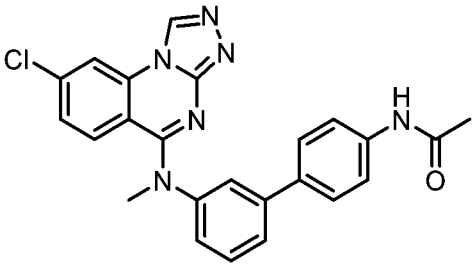
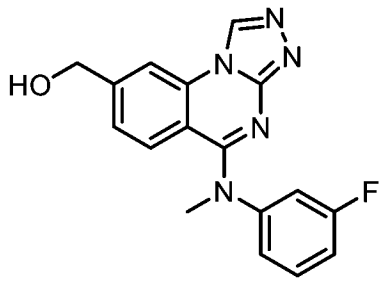
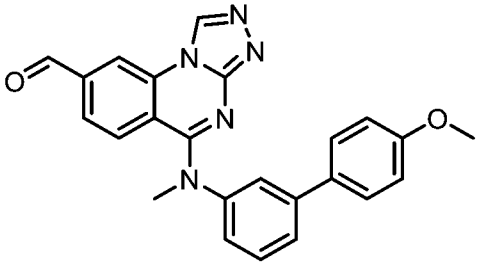
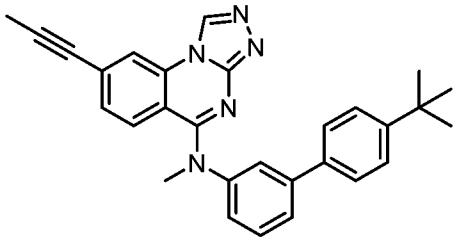
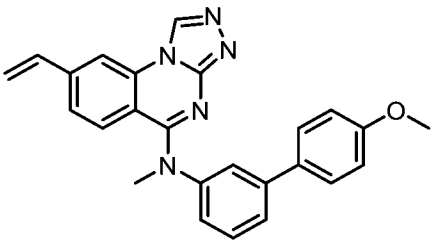
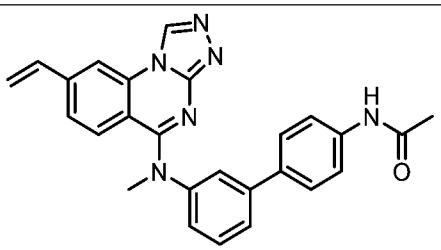
實例	化學結構
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

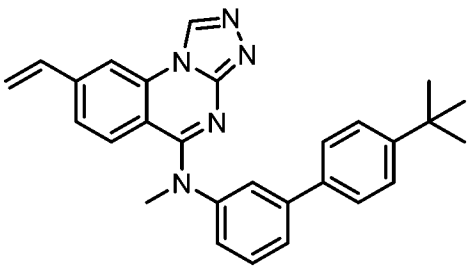
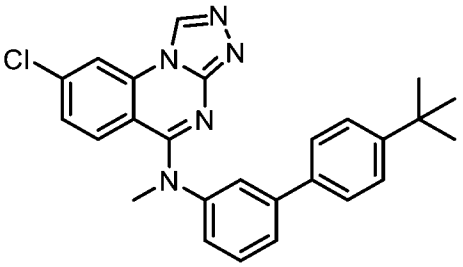
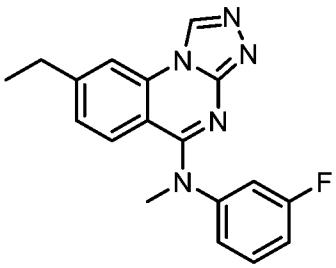
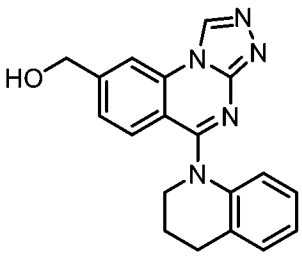
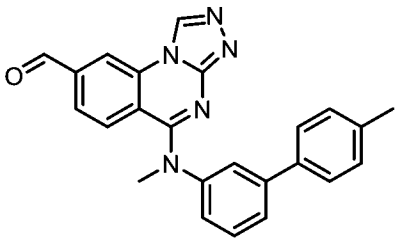
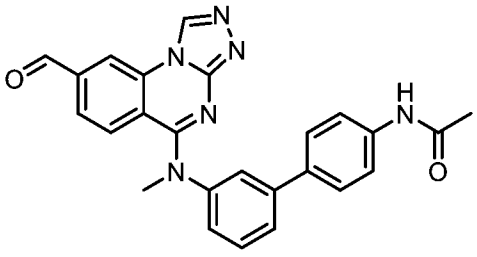
實例	化學結構
176	
177	
178	

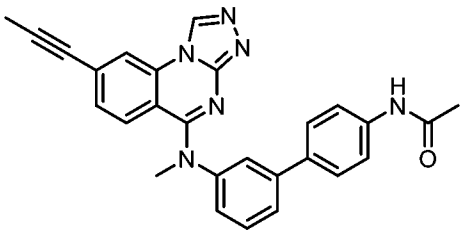
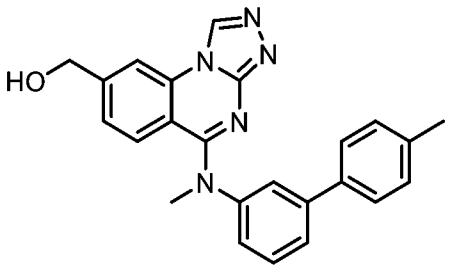
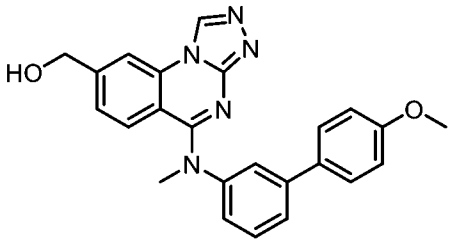
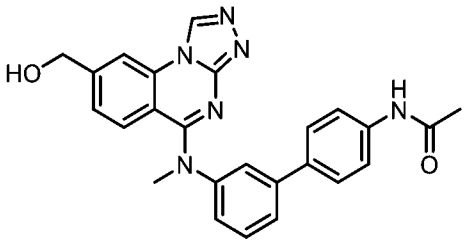
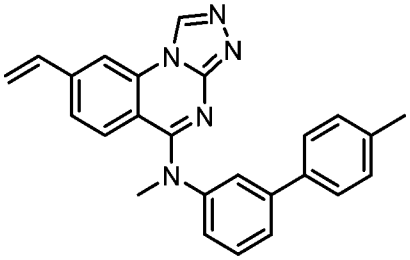
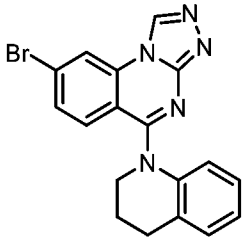
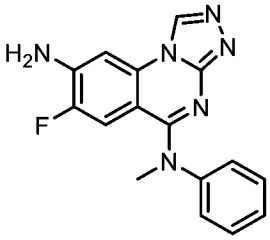
實例	化學結構
179	
180	

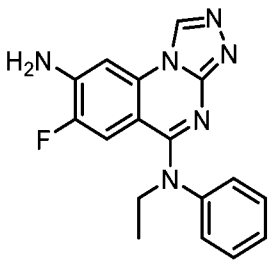
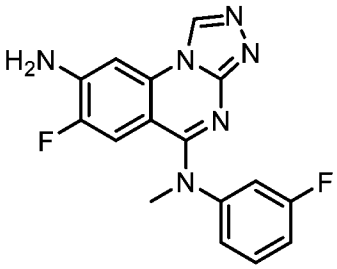
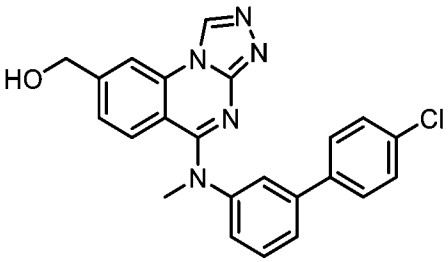
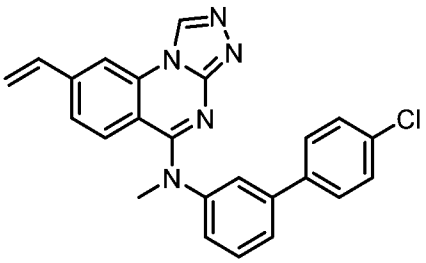
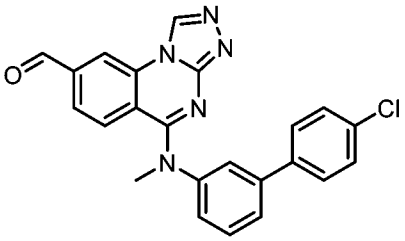
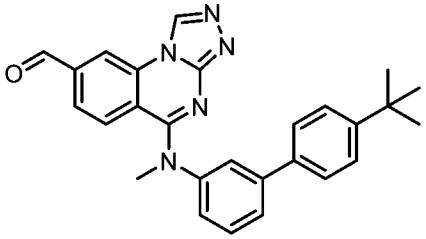
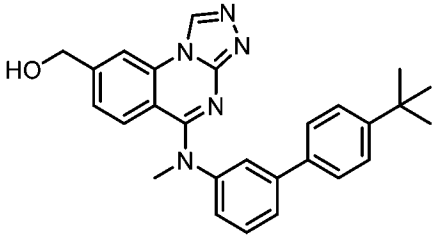
實例	化學結構
181	
182	
183	

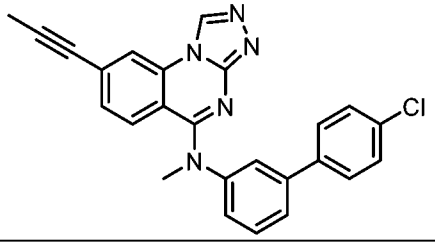
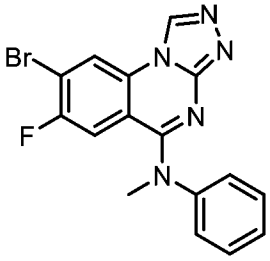
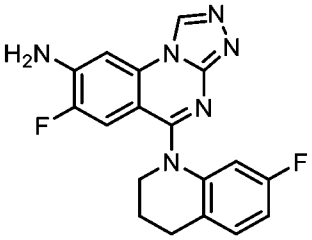
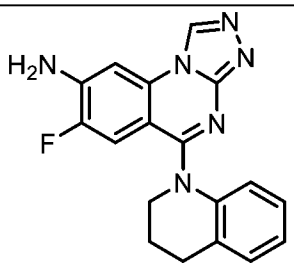
實例	化學結構
184	
185	
186	

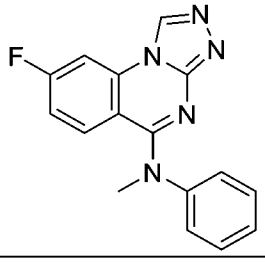
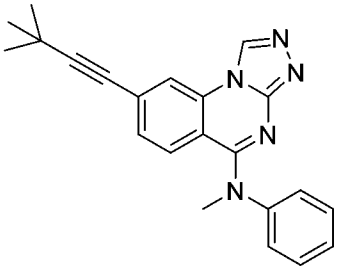
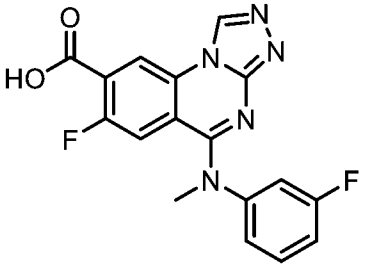
實例	化學結構
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

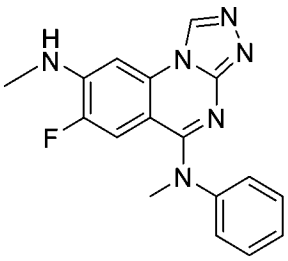
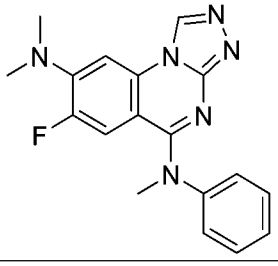
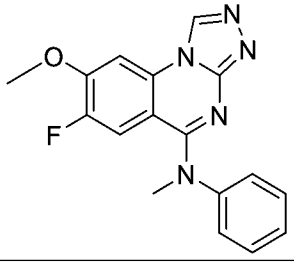
實例	化學結構
194	
195	
196	
197	
198	
199	

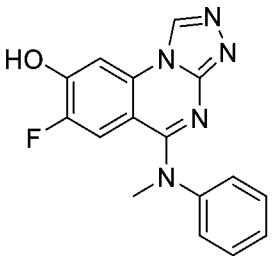
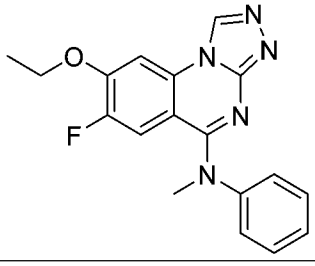
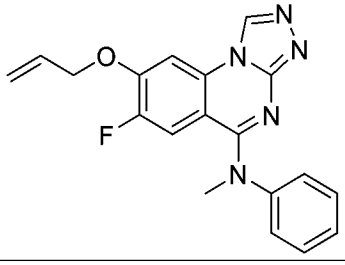
實例	化學結構
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

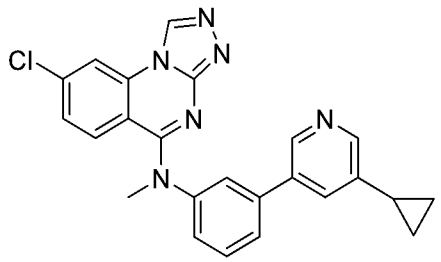
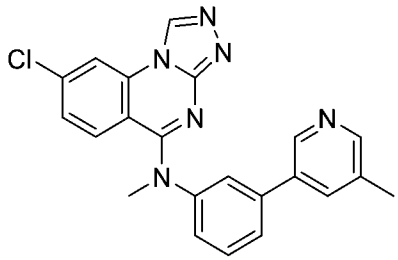
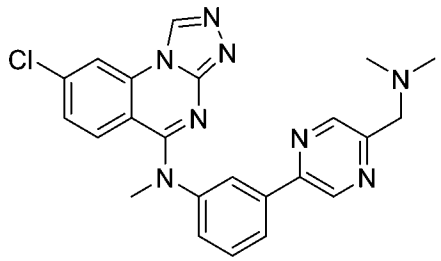
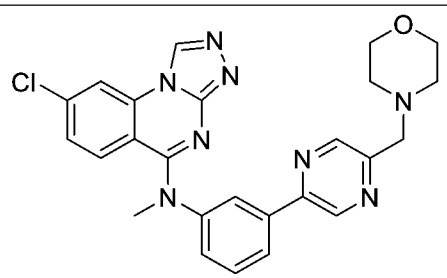
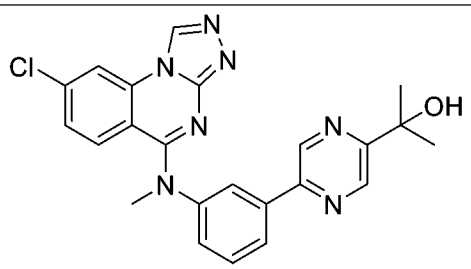
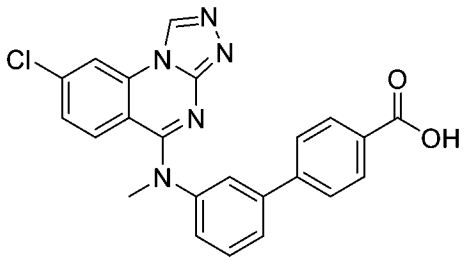
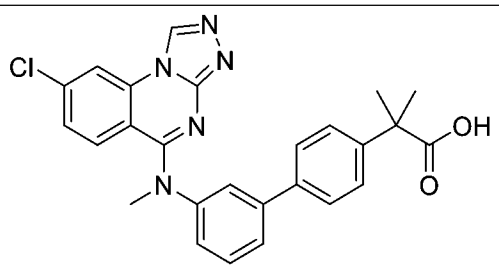
實例	化學結構
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

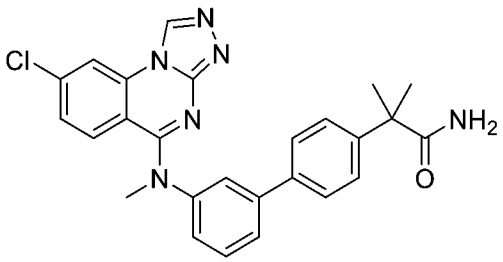
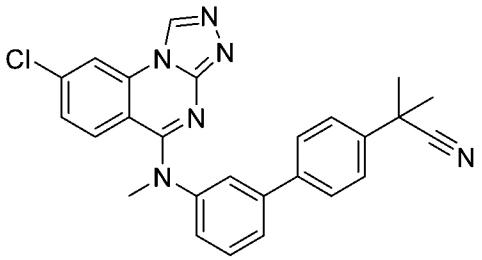
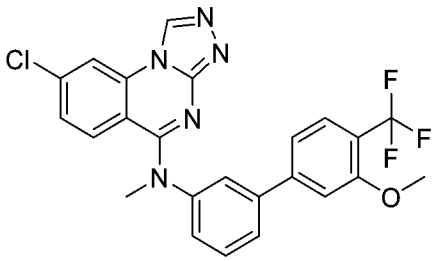
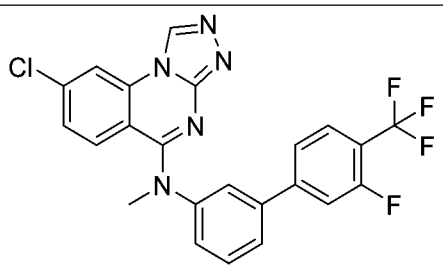
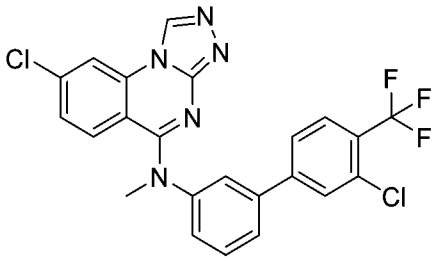
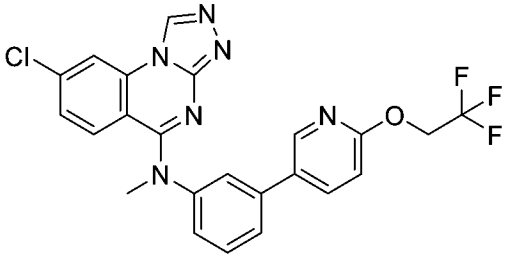
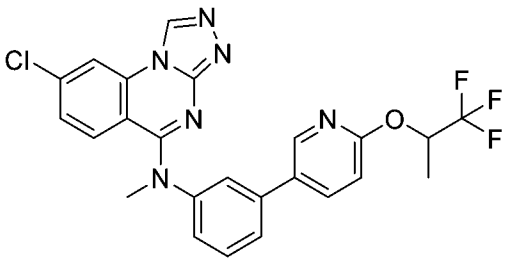
實例	化學結構
214	
215	
216	
217	

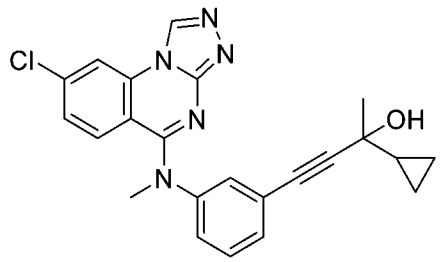
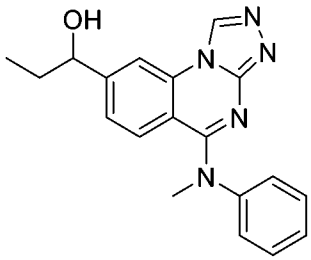
實例	化學結構
218	
219	
220	

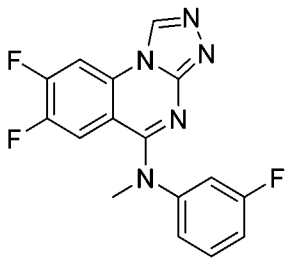
實例	化學結構
221	
222	
223	

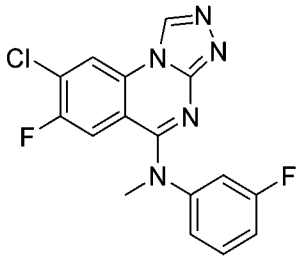
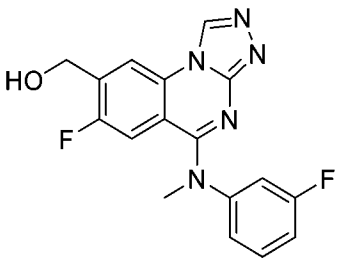
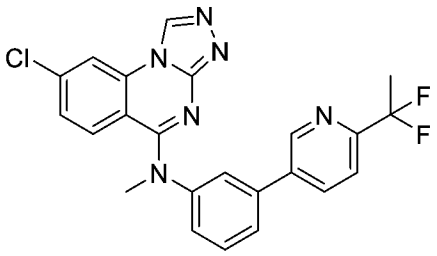
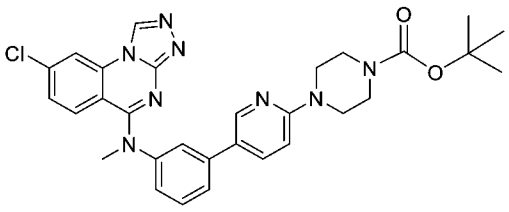
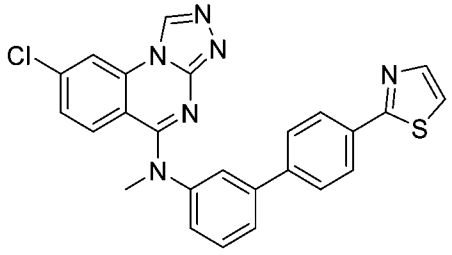
實例	化學結構
224	
225	
226	

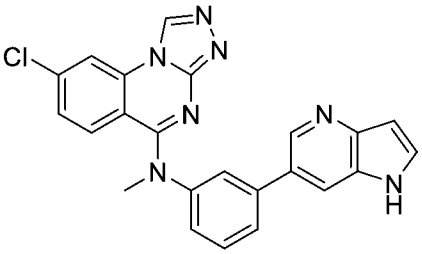
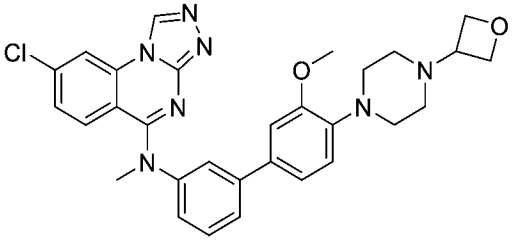
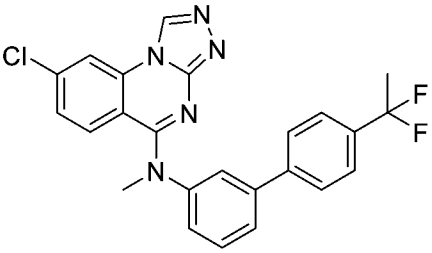
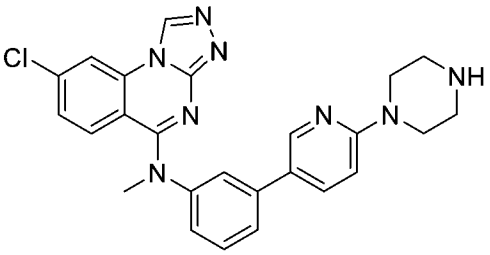
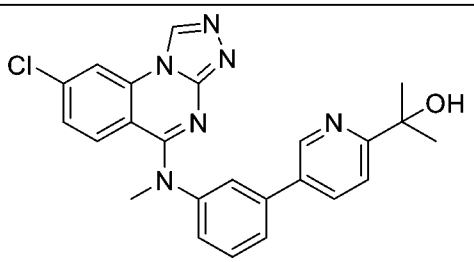
實例	化學結構
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	

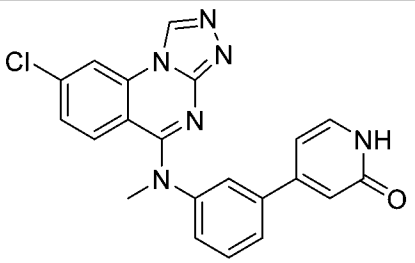
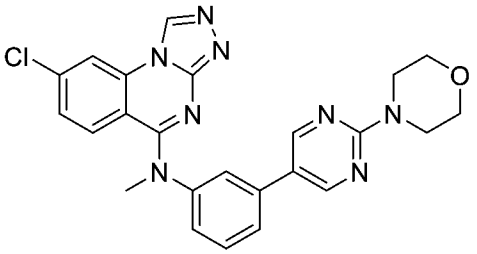
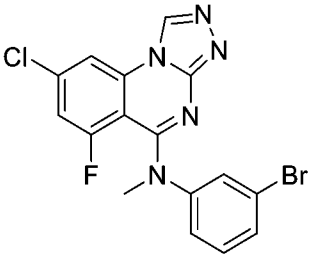
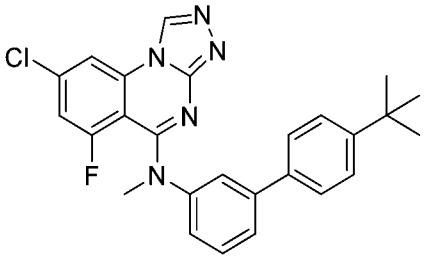
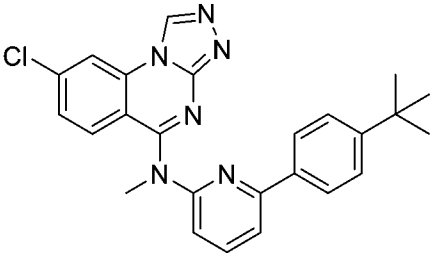
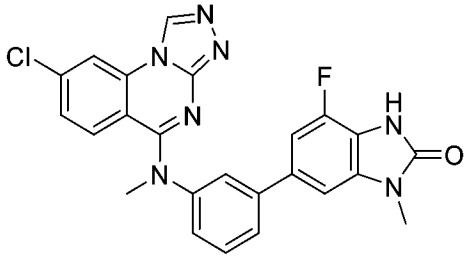
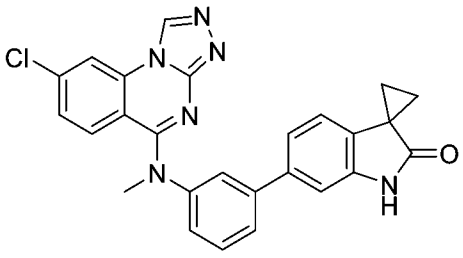
實例	化學結構
234	
235	
236	
237	
238	
240	
241	

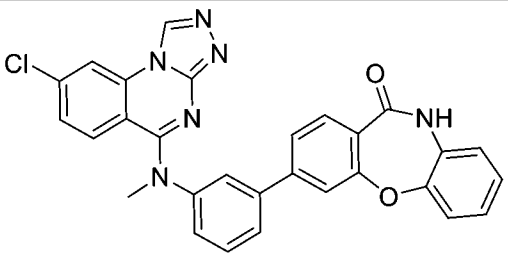
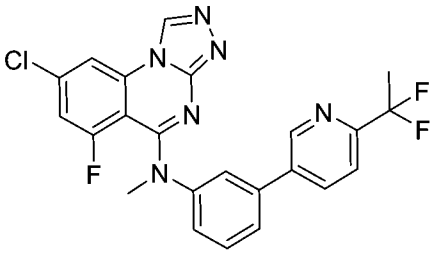
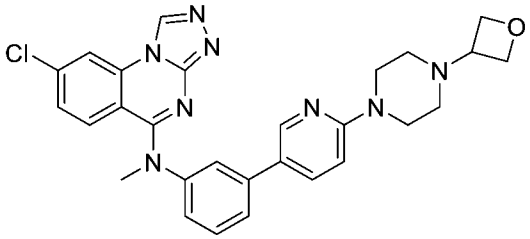
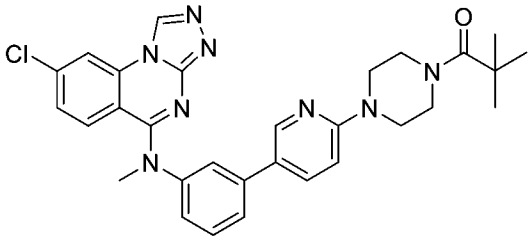
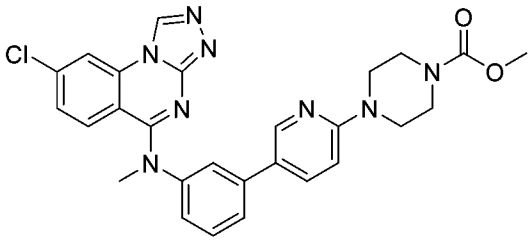
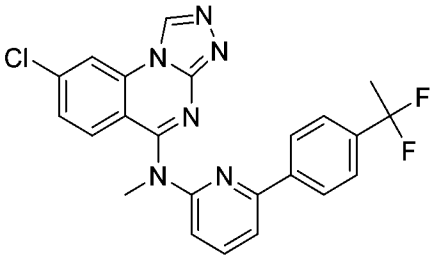
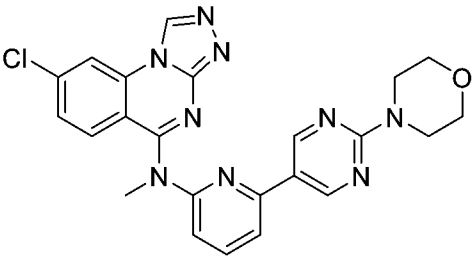
實例	化學結構
242	
248	

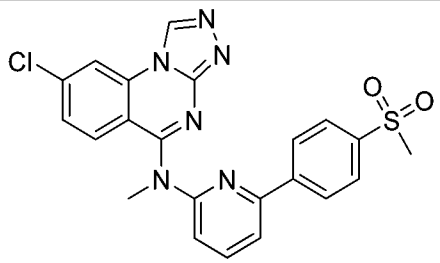
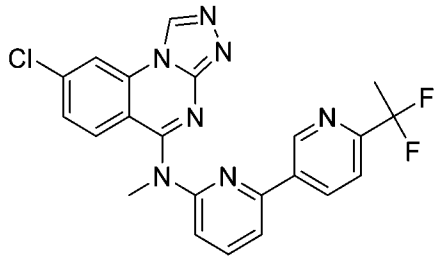
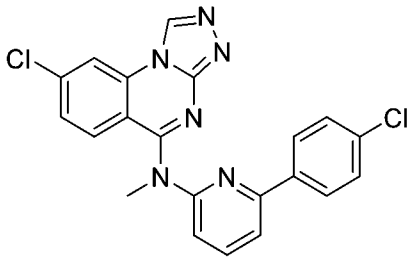
實例	化學結構
249	

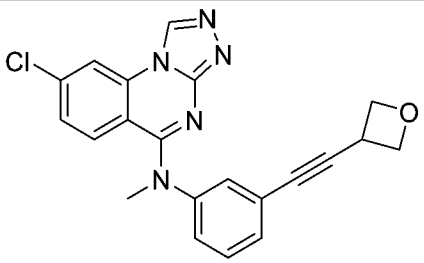
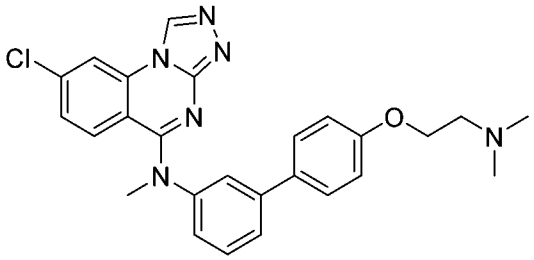
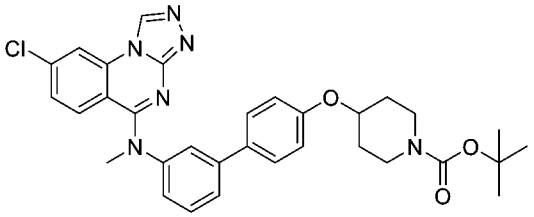
實例	化學結構
250	
251	
252	
253	
254	

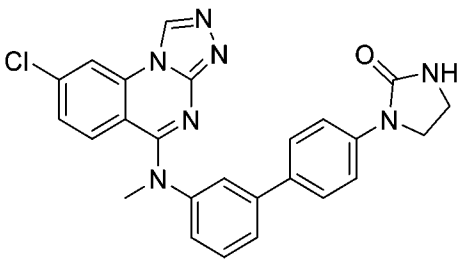
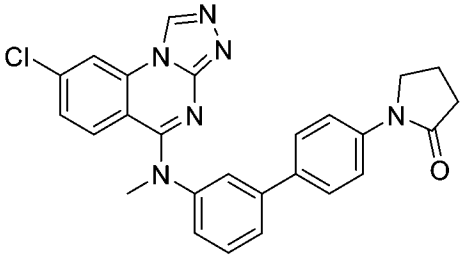
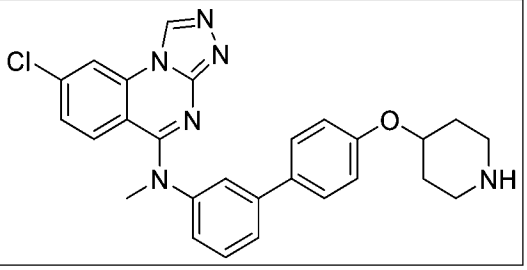
實例	化學結構
255	
256	
257	
258	
259	

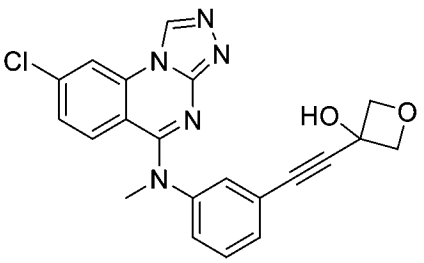
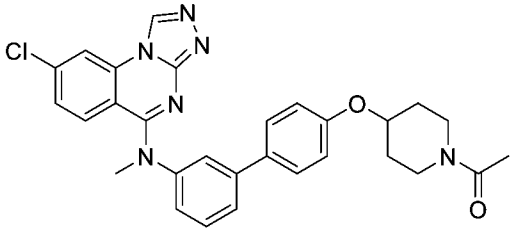
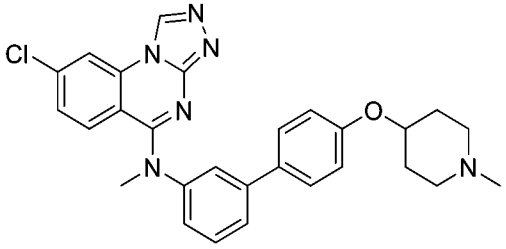
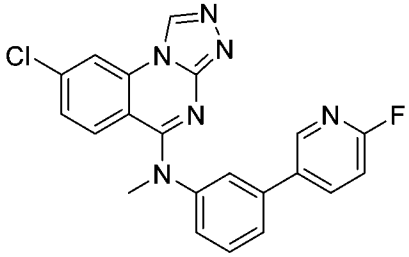
實例	化學結構
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	

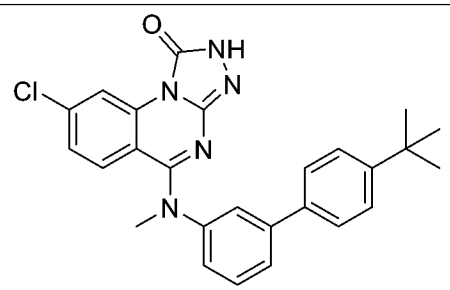
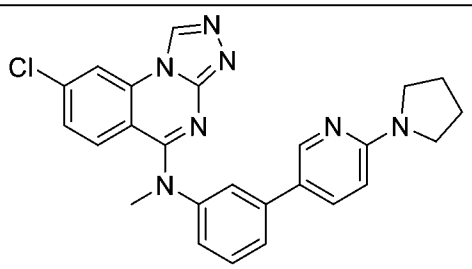
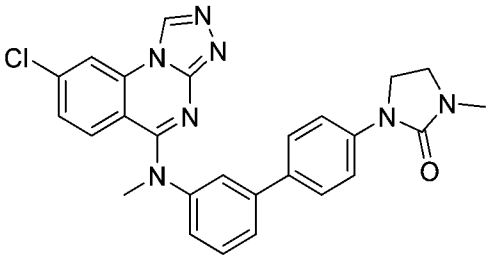
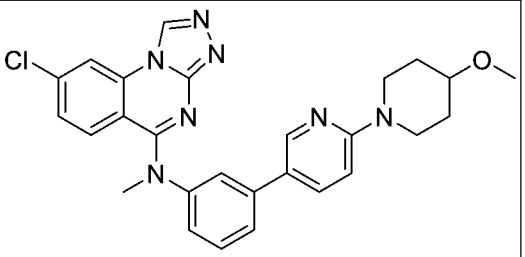
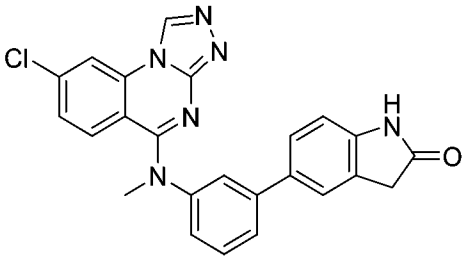
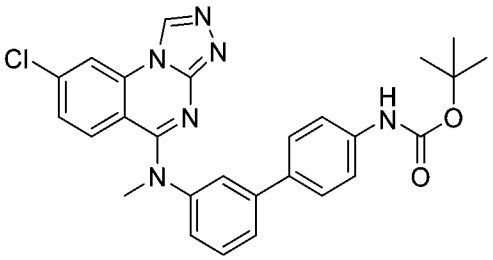
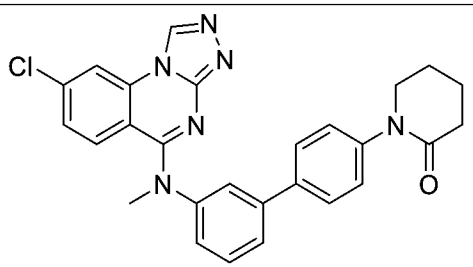
實例	化學結構
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

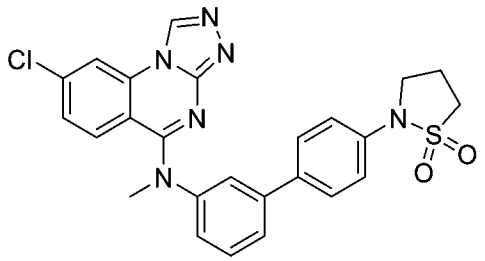
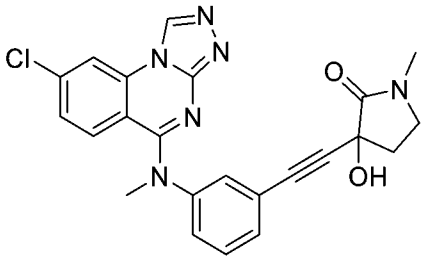
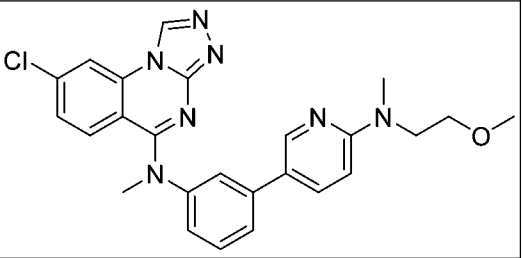
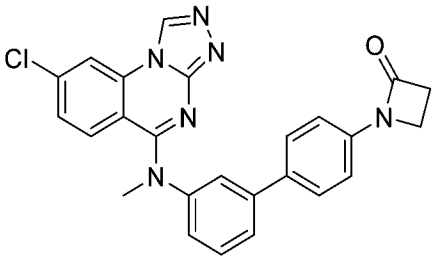
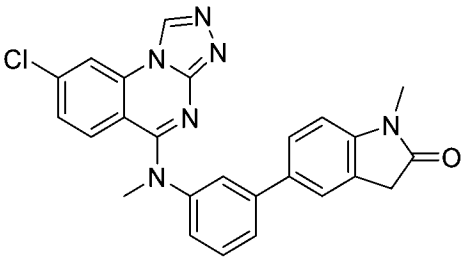
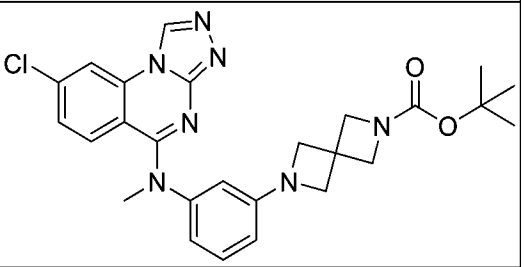
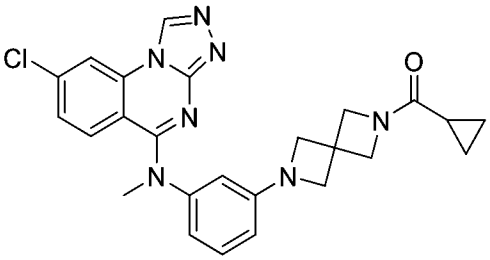
實例	化學結構
274	
275	
276	

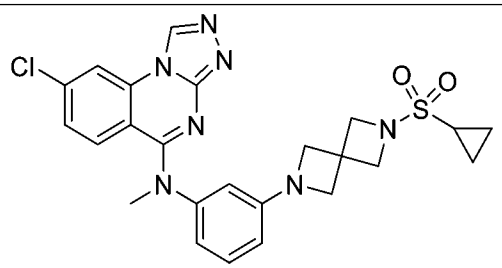
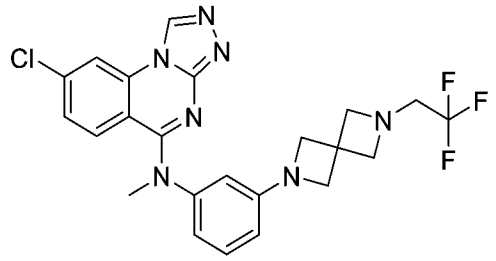
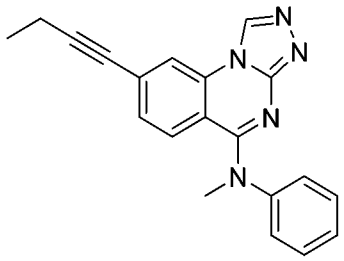
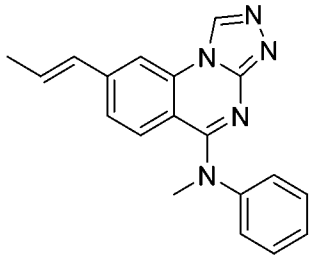
實例	化學結構
277	
278	
279	

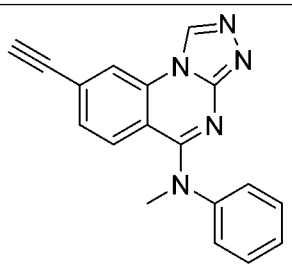
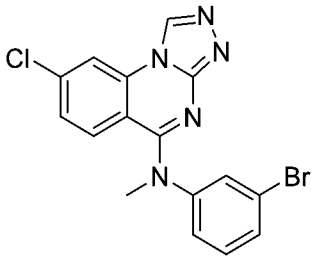
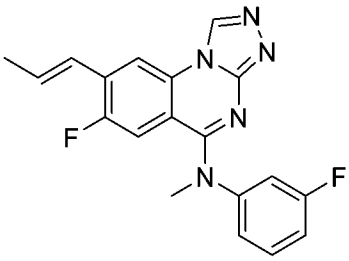
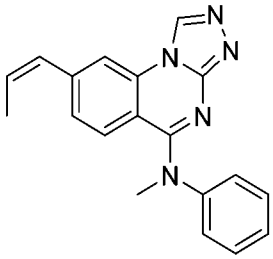
實例	化學結構
280	
281	
282	

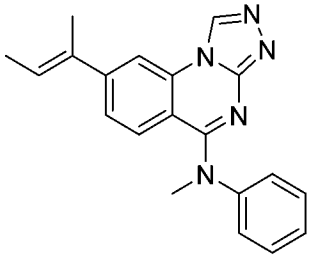
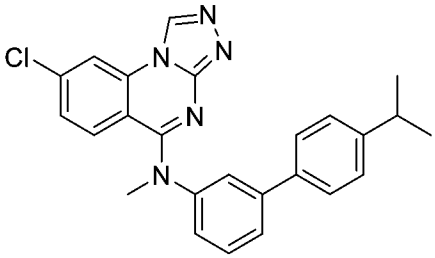
實例	化學結構
283	
284	
285	
286	

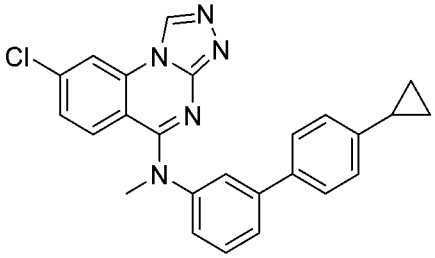
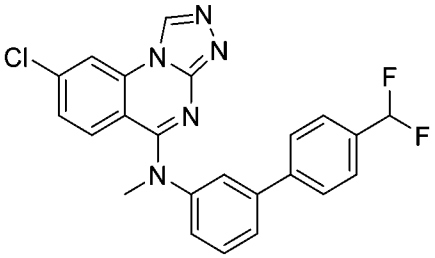
實例	化學結構
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	

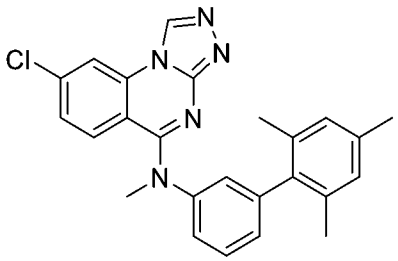
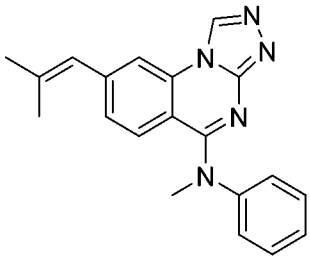
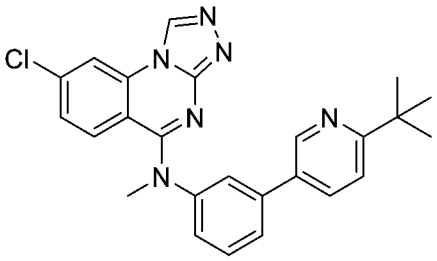
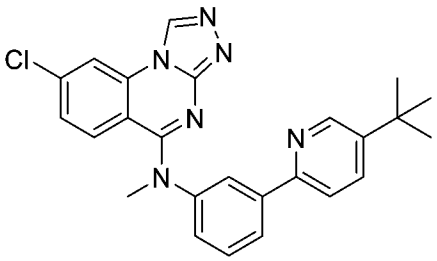
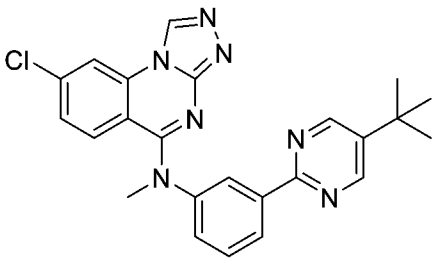
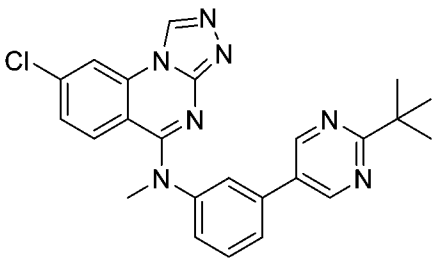
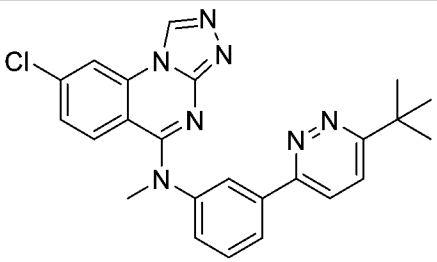
實例	化學結構
295	
296	
297	
298	
299	
300	
302	

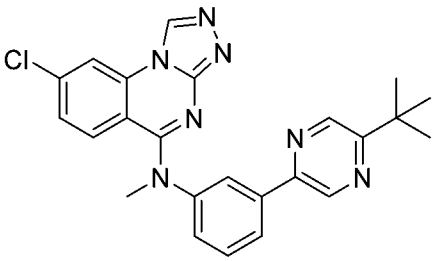
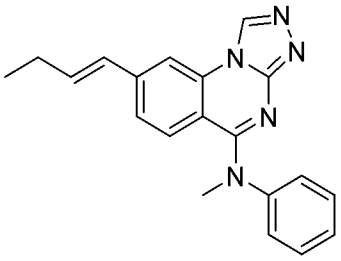
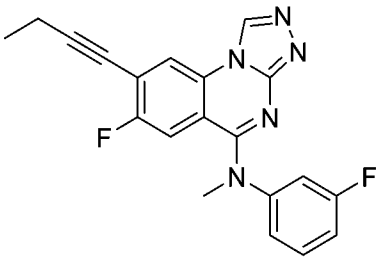
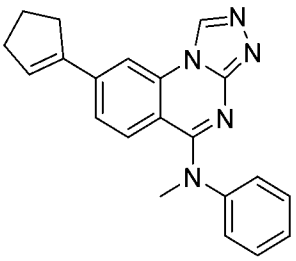
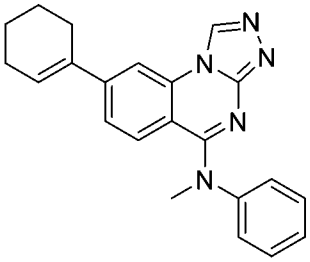
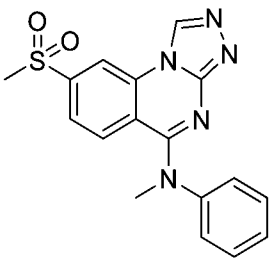
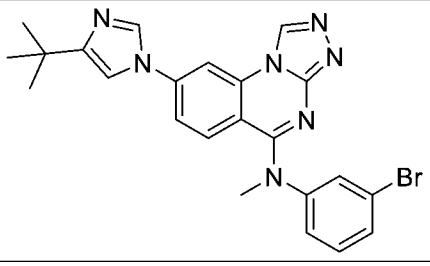
實例	化學結構
303	
304	
305	
306	

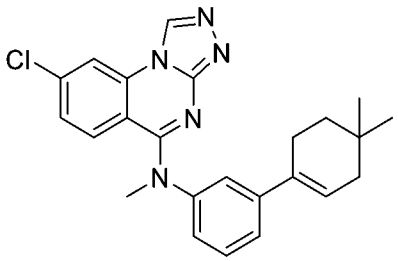
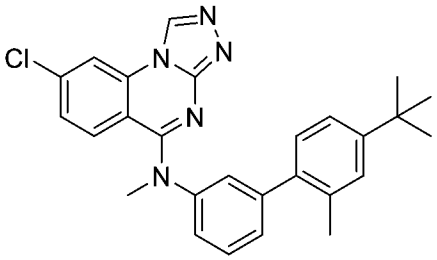
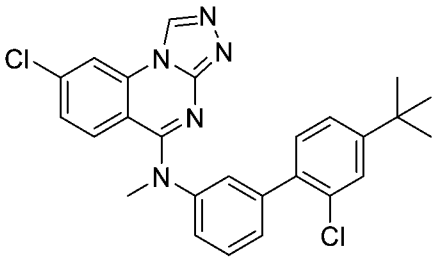
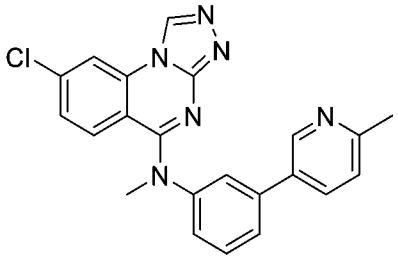
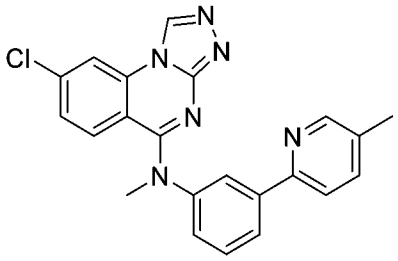
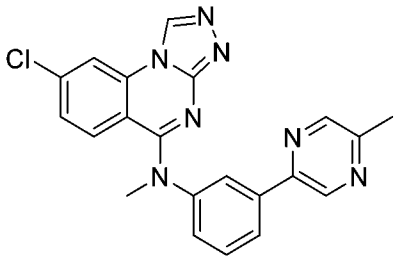
實例	化學結構
307	
308	
309	
310	

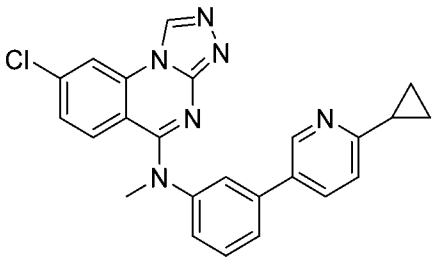
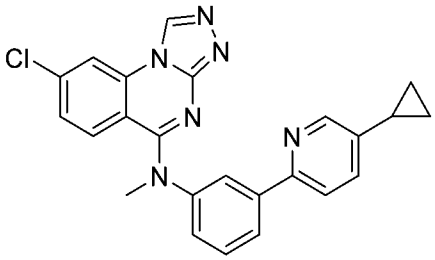
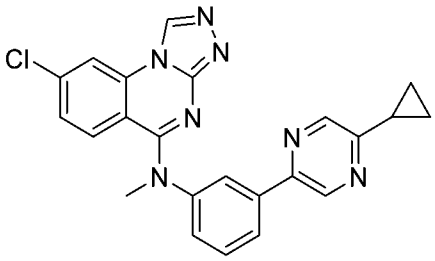
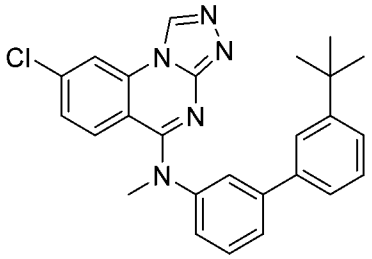
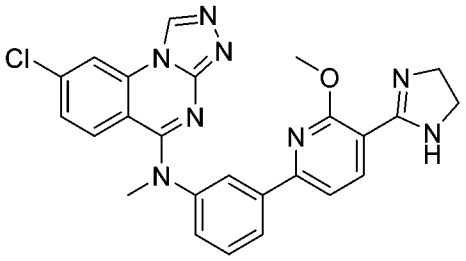
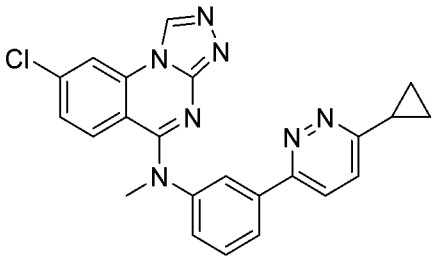
實例	化學結構
311	
312	

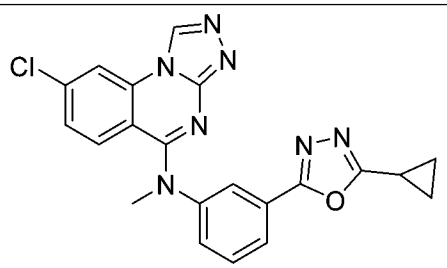
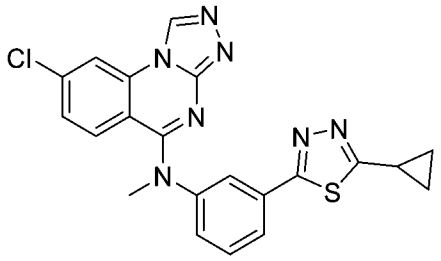
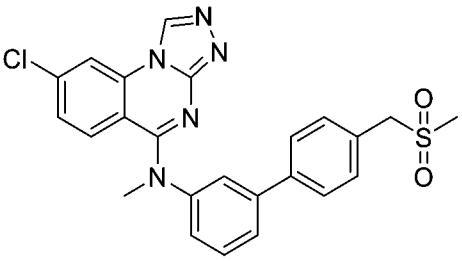
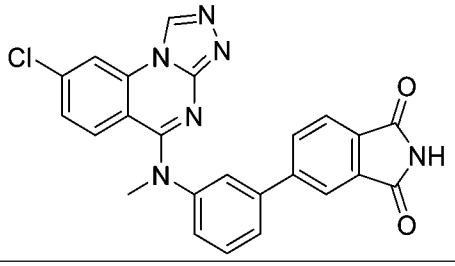
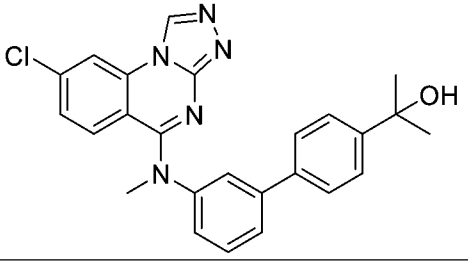
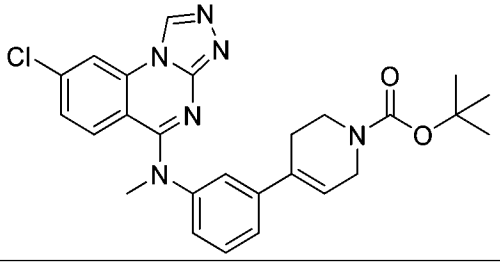
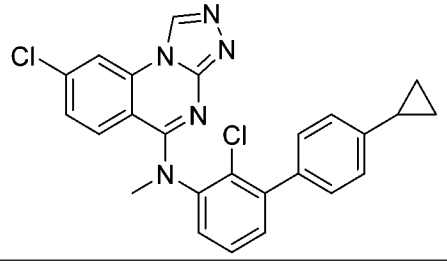
實例	化學結構
313	
314	

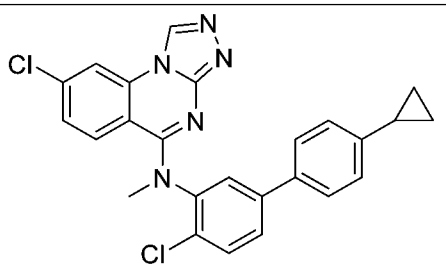
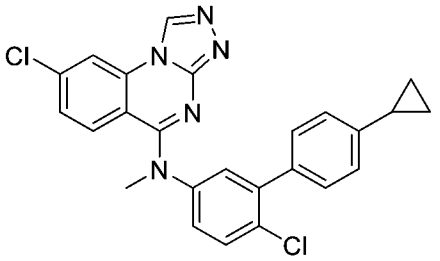
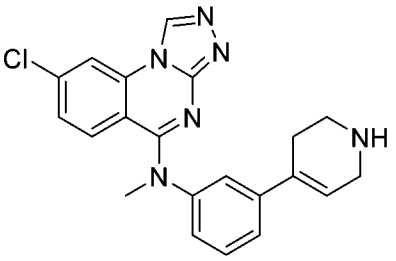
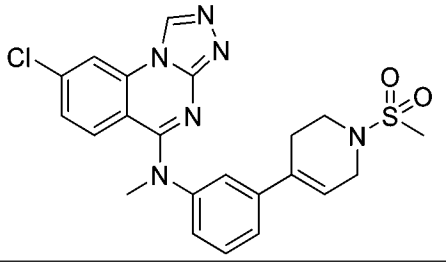
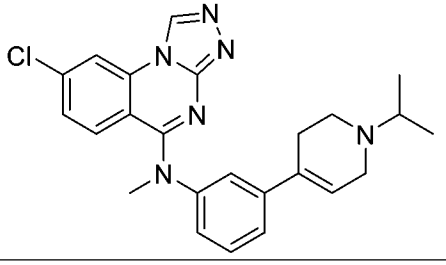
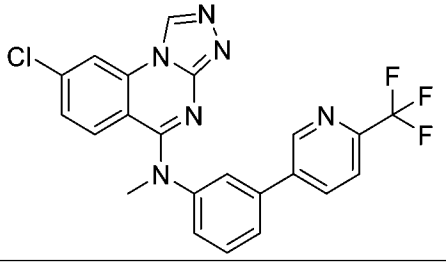
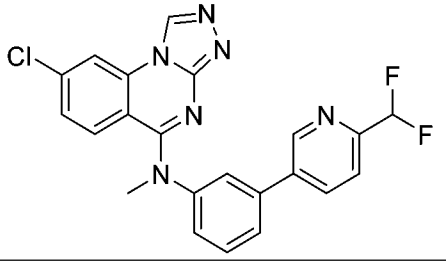
實例	化學結構
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

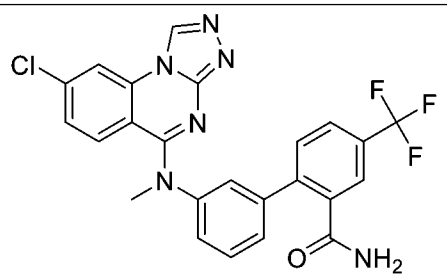
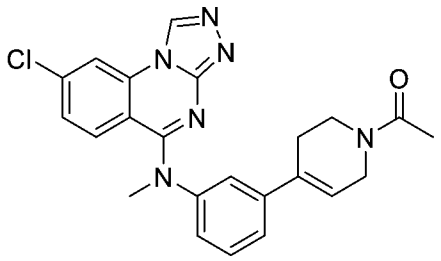
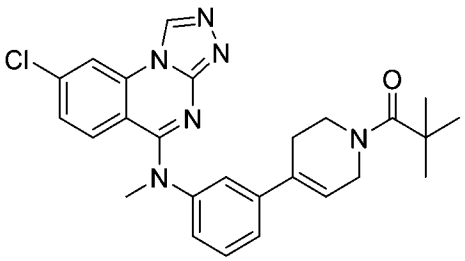
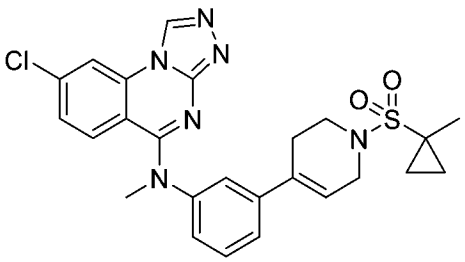
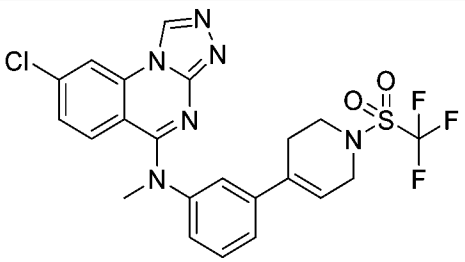
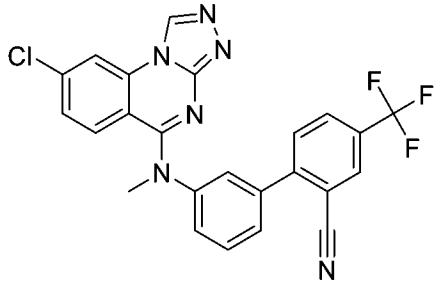
實例	化學結構
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

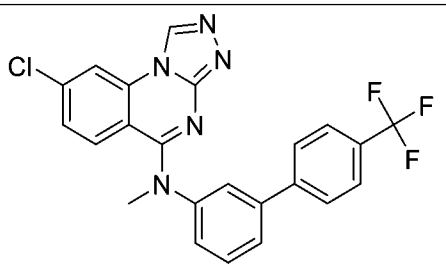
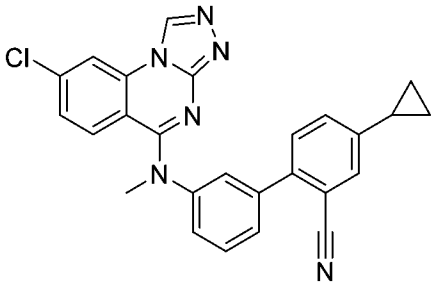
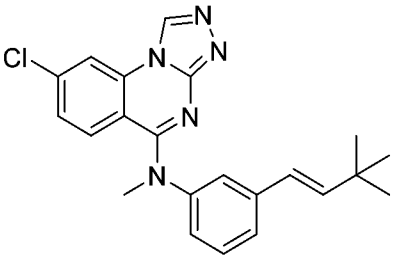
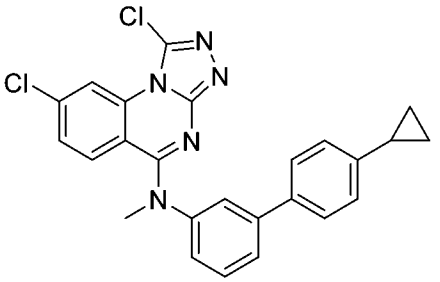
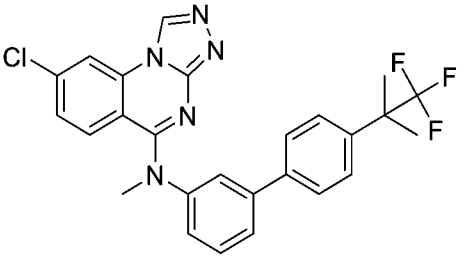
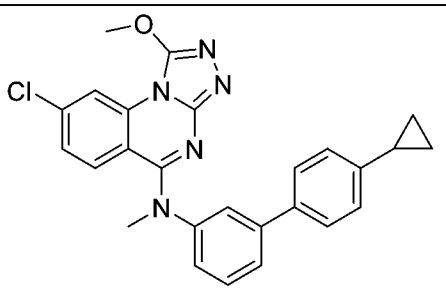
實例	化學結構
329	
330	
331	
332	
333	
334	
實例	化學結構

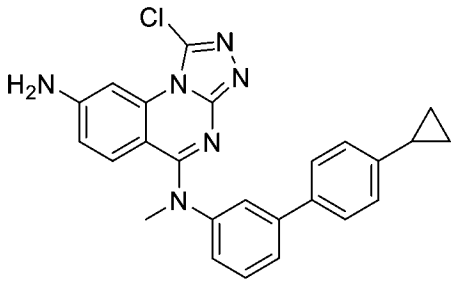
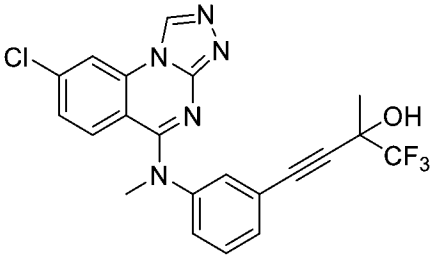
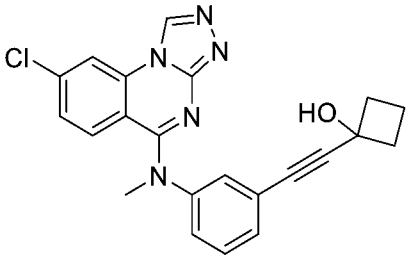
實例	化學結構
335	
336	
337	
338	
339	
340	

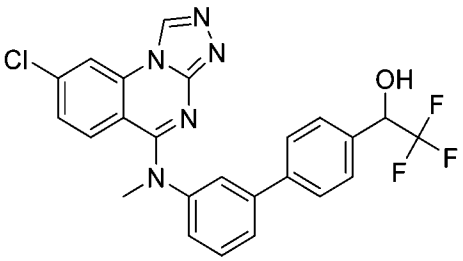
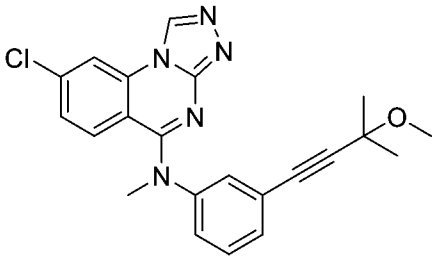
實例	化學結構
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	

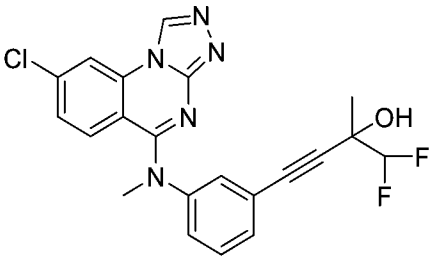
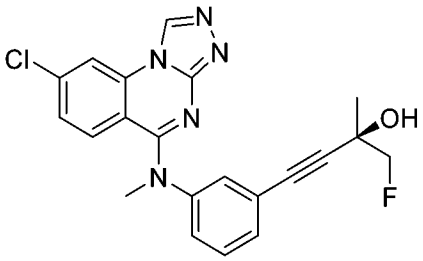
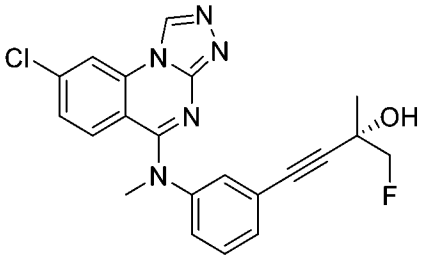
實例	化學結構
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	

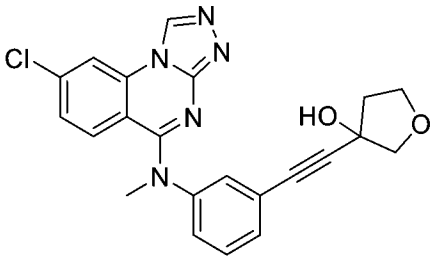
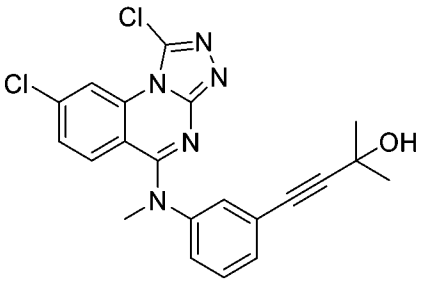
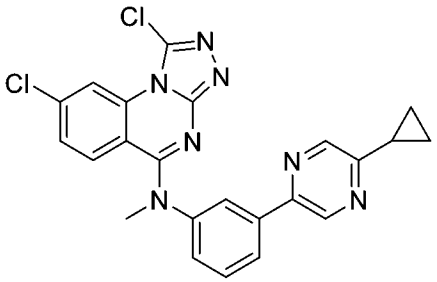
實例	化學結構
355	
356	
357	
358	
359	
360	

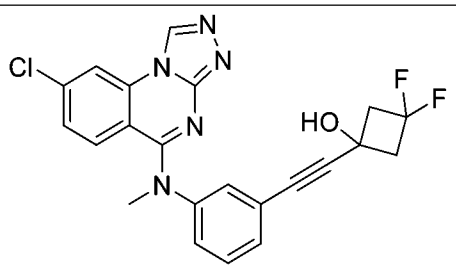
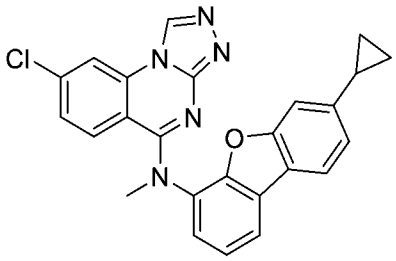
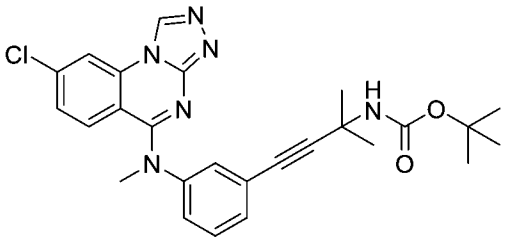
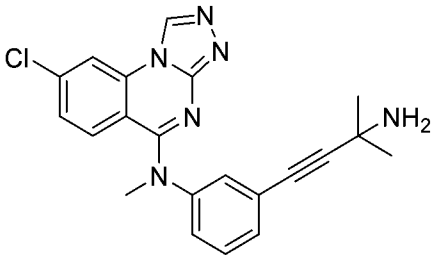
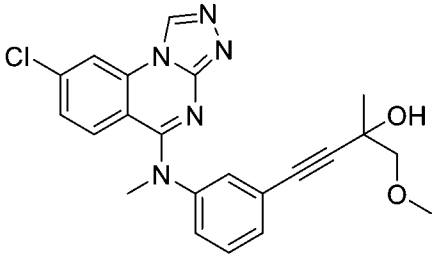
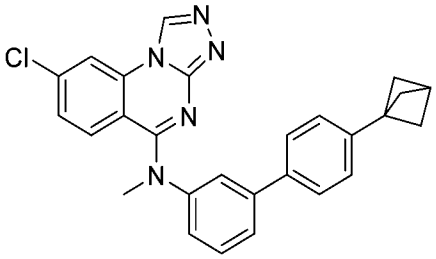
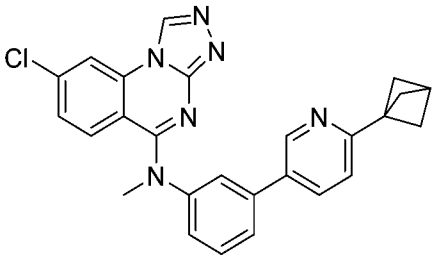
實例	化學結構
361	
362	
363	
364	
365	
366	

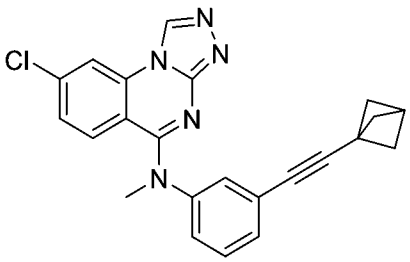
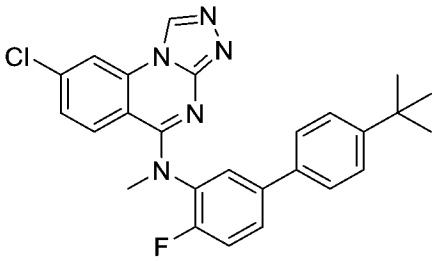
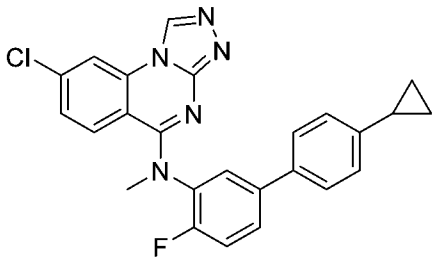
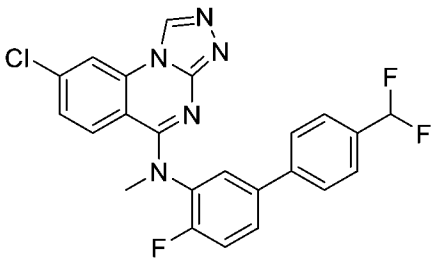
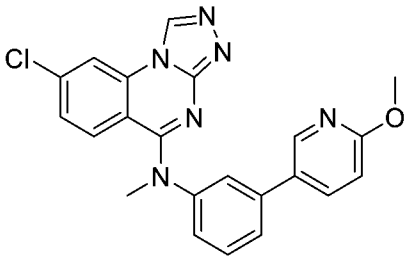
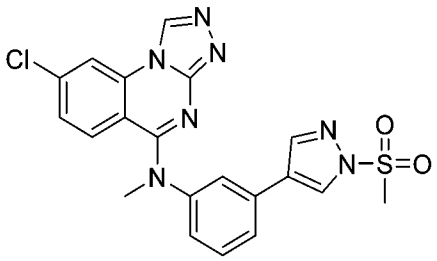
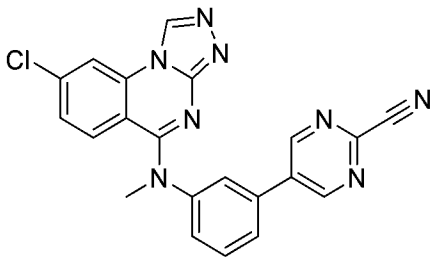
實例	化學結構
367	
368	
369	

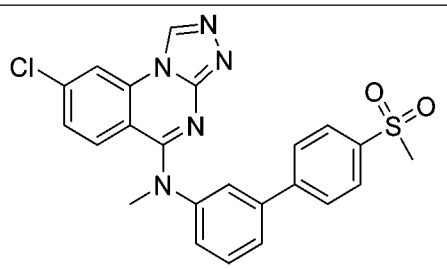
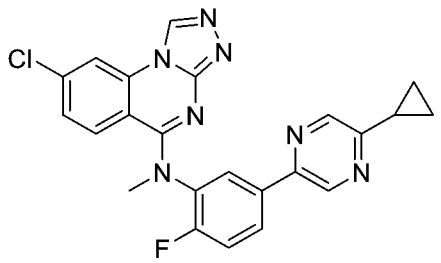
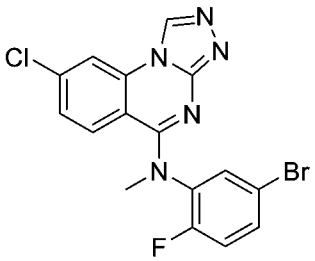
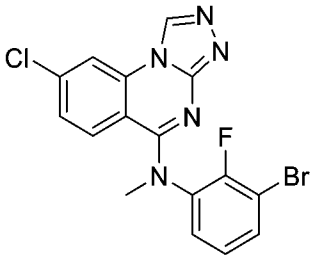
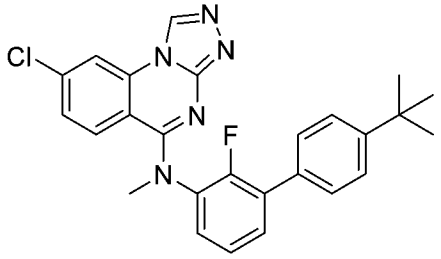
實例	化學結構
370	
371	

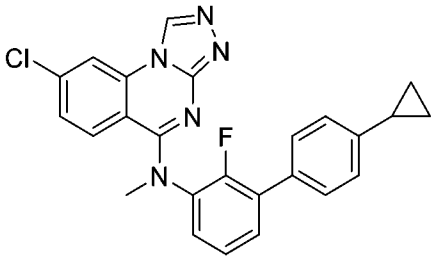
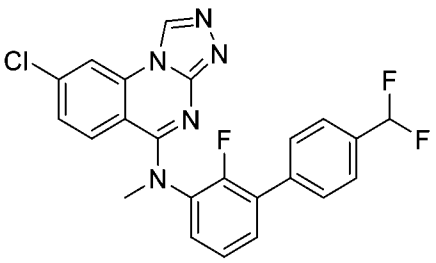
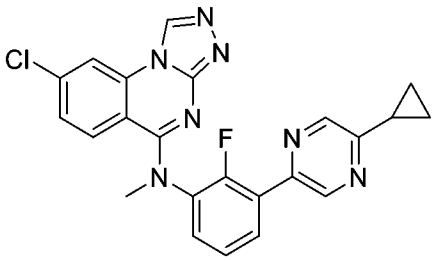
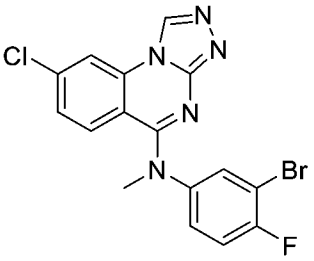
實例	化學結構
372	
373	
374	

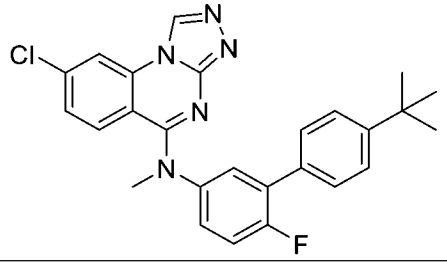
實例	化學結構
375	
376	
377	

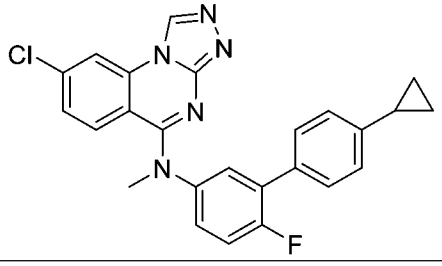
實例	化學結構
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	

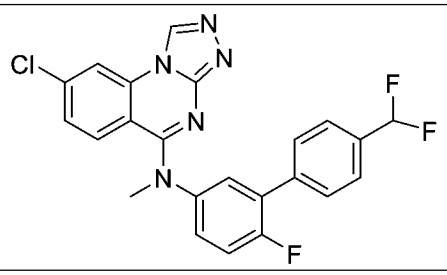
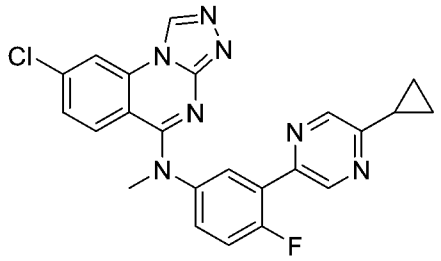
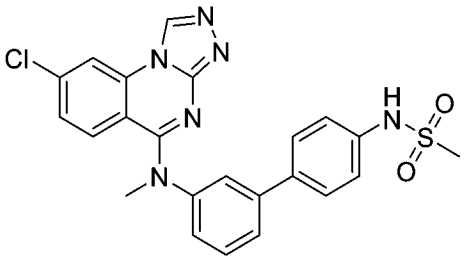
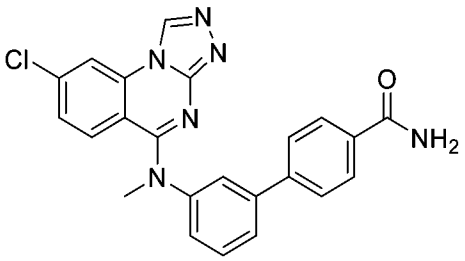
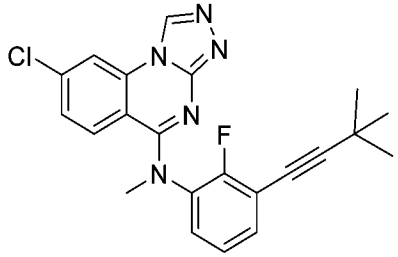
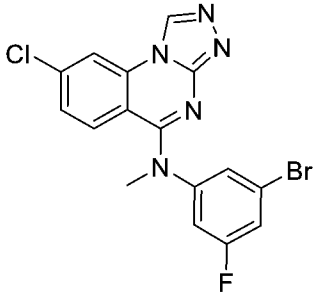
實例	化學結構
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	

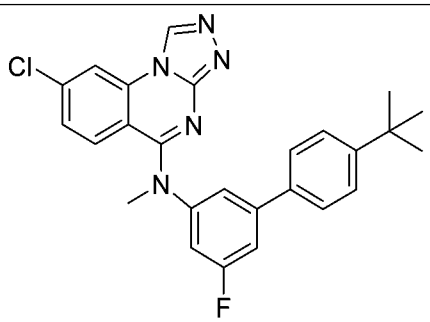
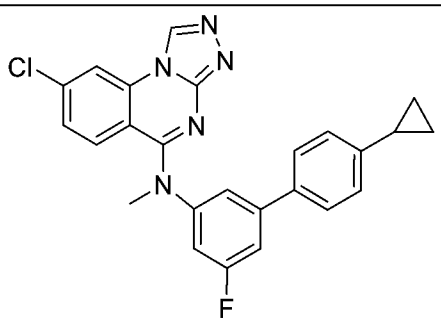
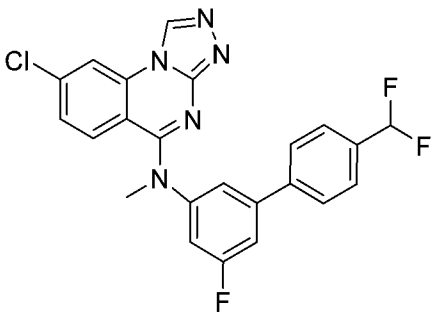
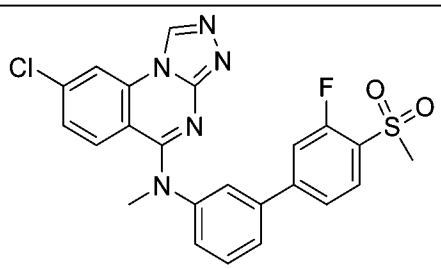
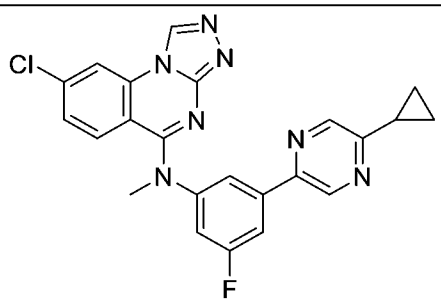
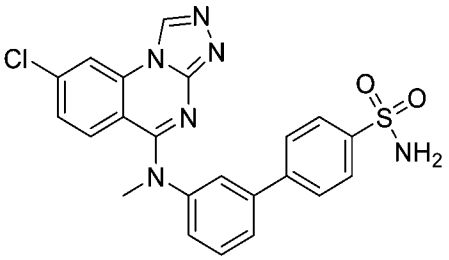
實例	化學結構
392	
393	
394	
395	
396	

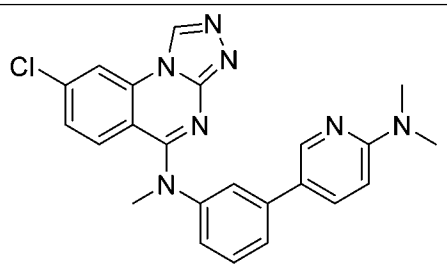
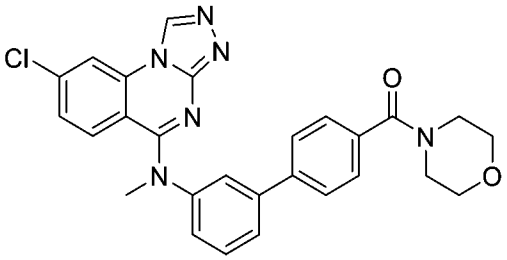
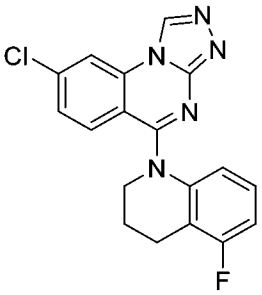
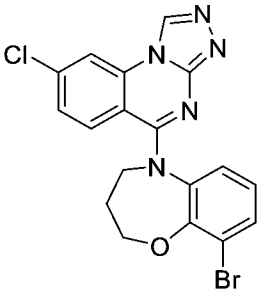
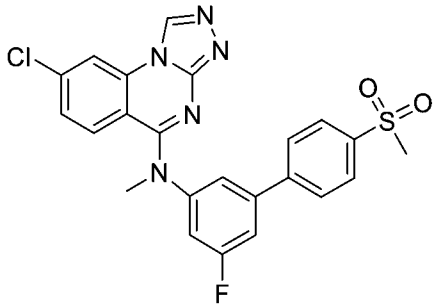
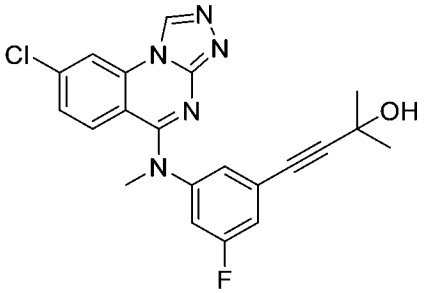
實例	化學結構
397	
398	
399	
400	

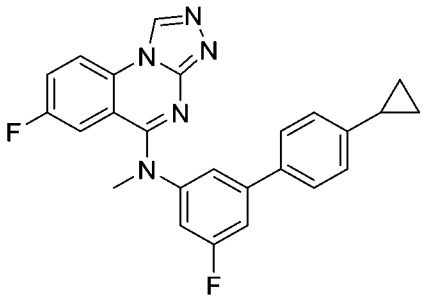
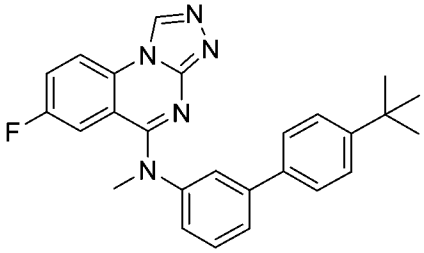
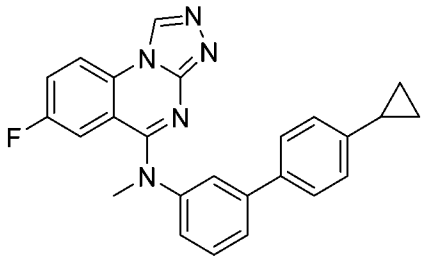
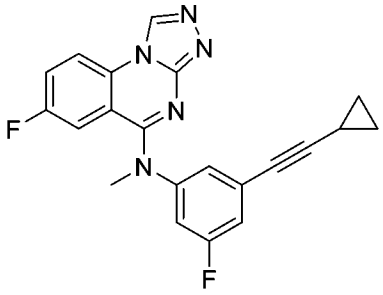
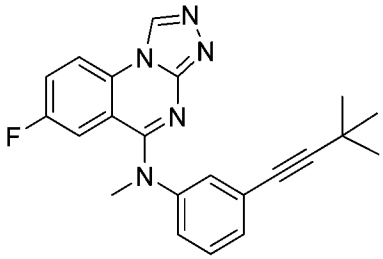
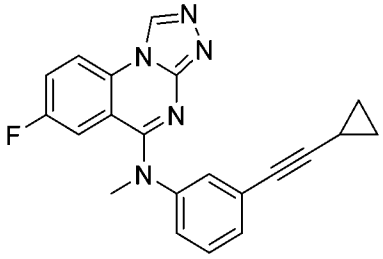
實例	化學結構
401	

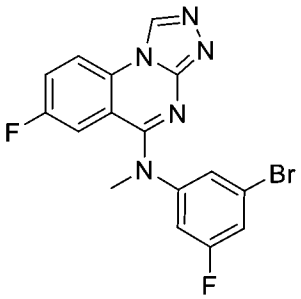
實例	化學結構
402	

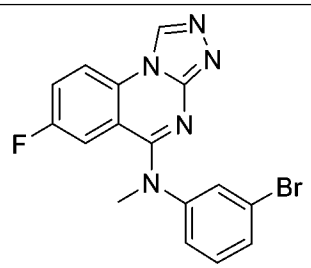
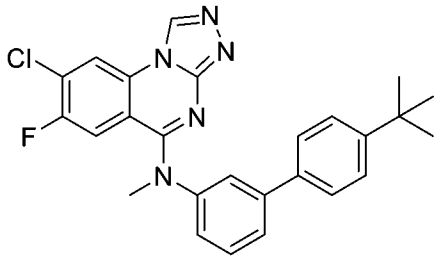
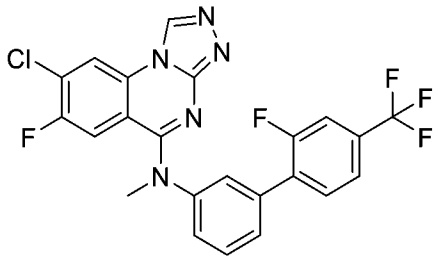
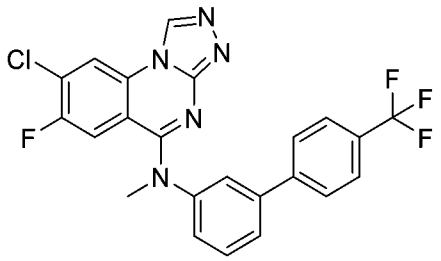
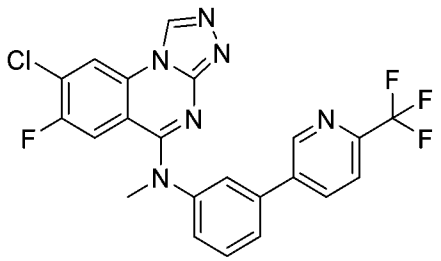
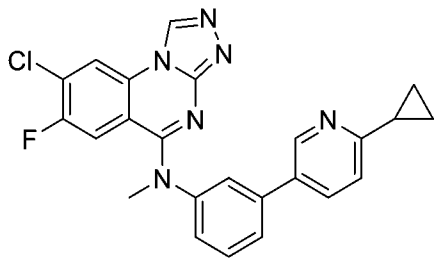
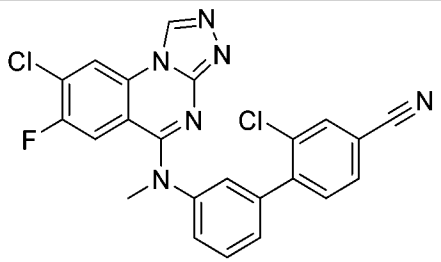
實例	化學結構
403	
404	
405	
406	
407	
408	

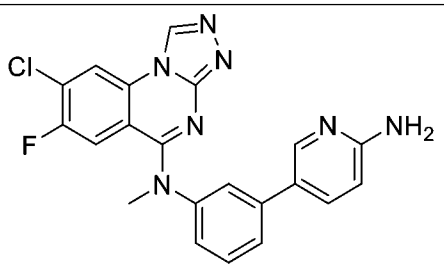
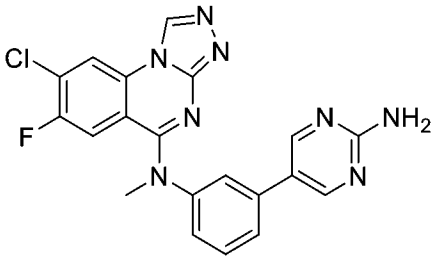
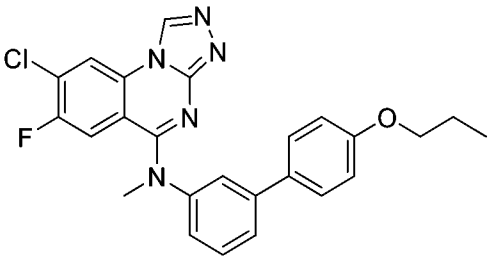
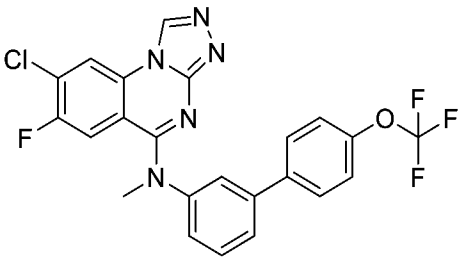
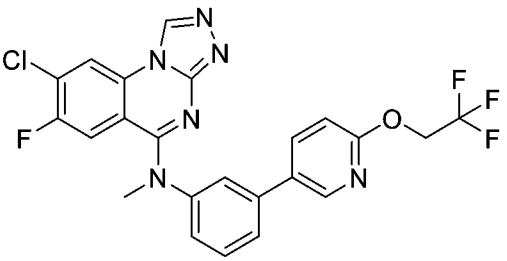
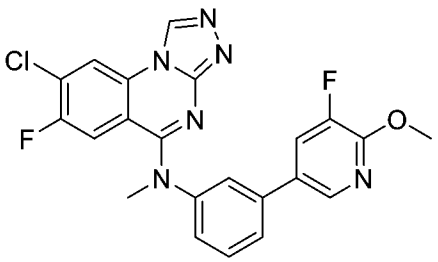
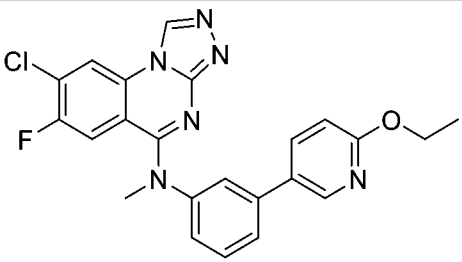
實例	化學結構
409	
410	
411	
412	
413	
414	

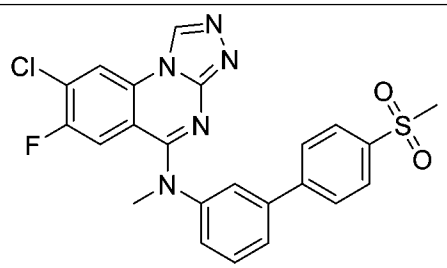
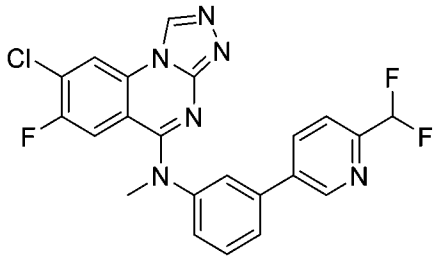
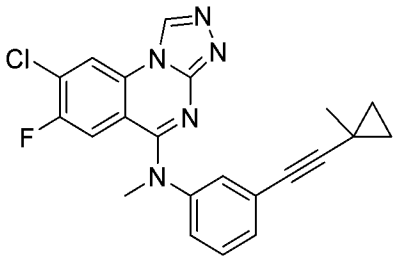
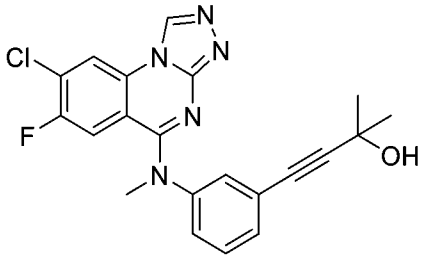
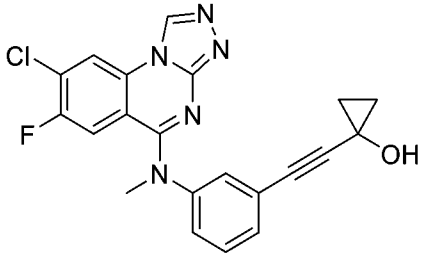
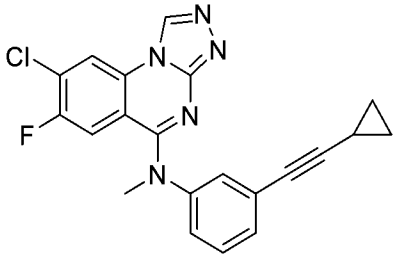
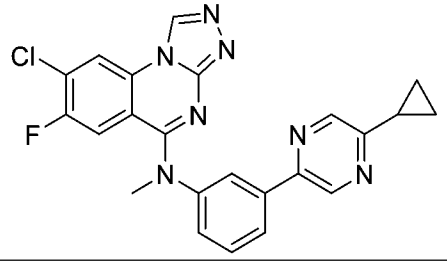
實例	化學結構
415	
416	
417	
418	
420	
421	

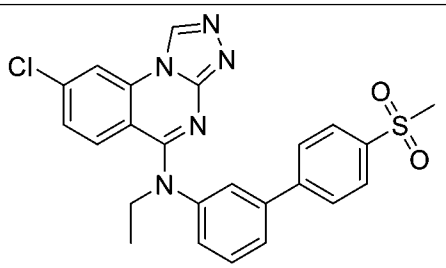
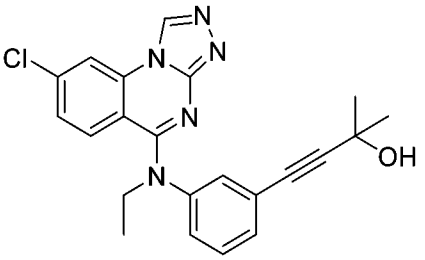
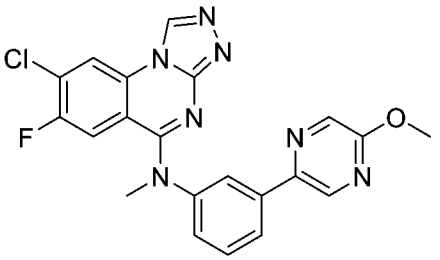
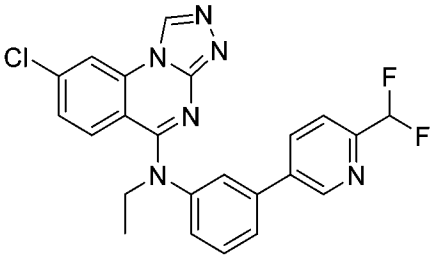
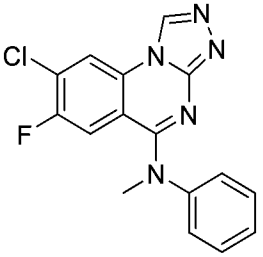
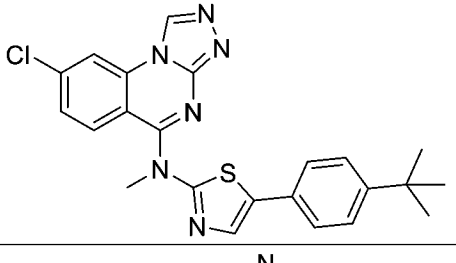
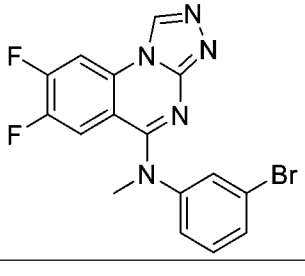
實例	化學結構
423	
424	
425	
427	
428	
429	

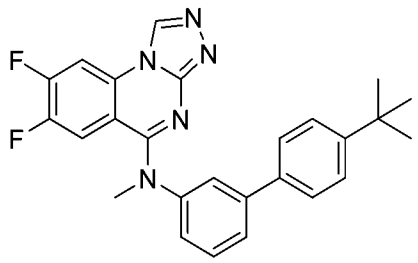
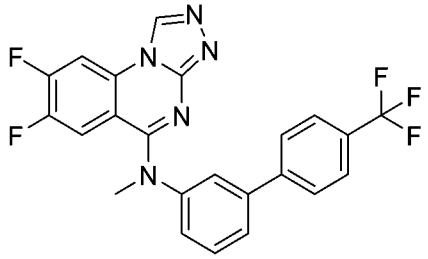
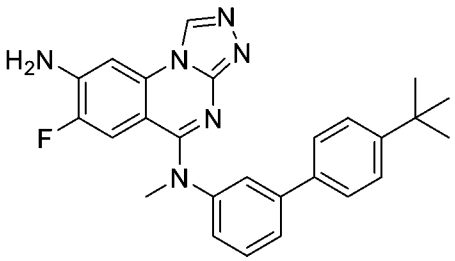
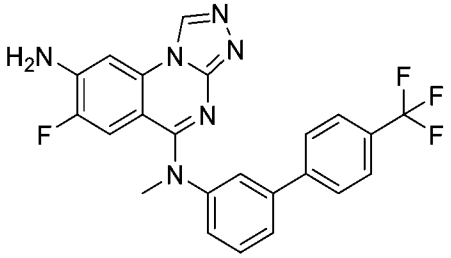
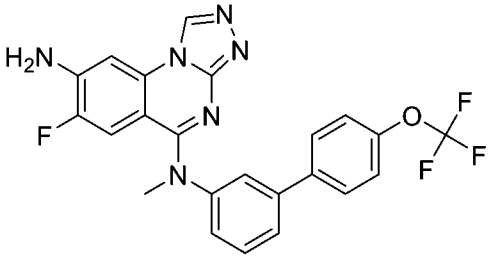
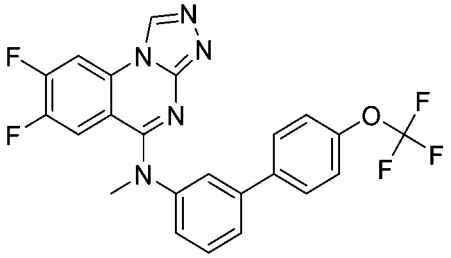
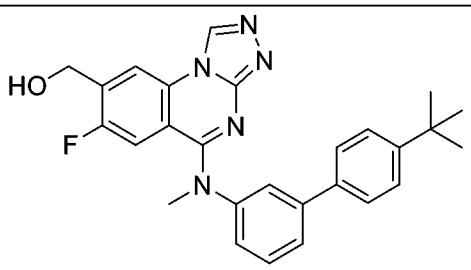
實例	化學結構
430	

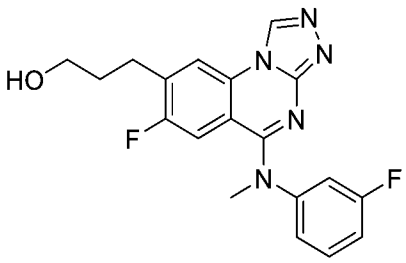
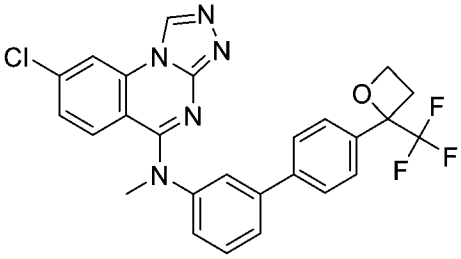
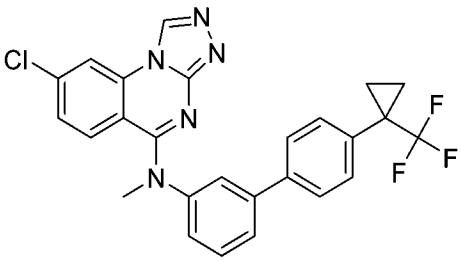
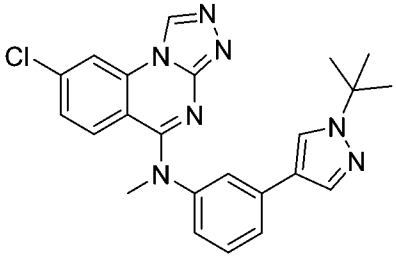
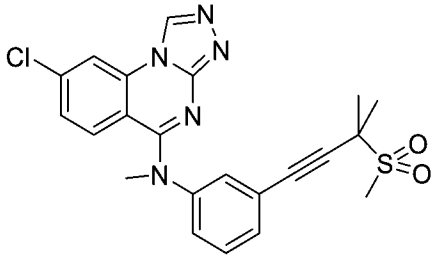
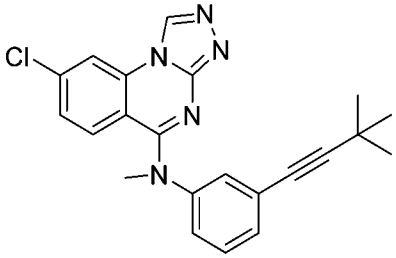
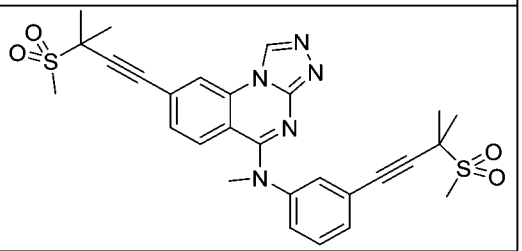
實例	化學結構
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	

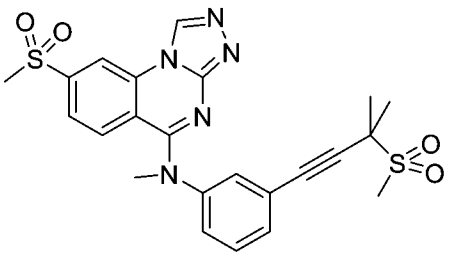
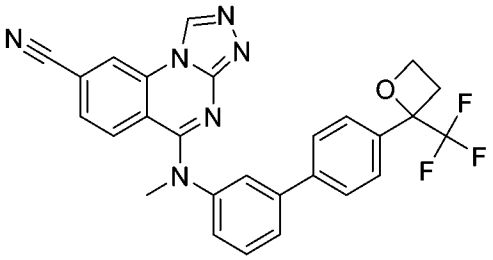
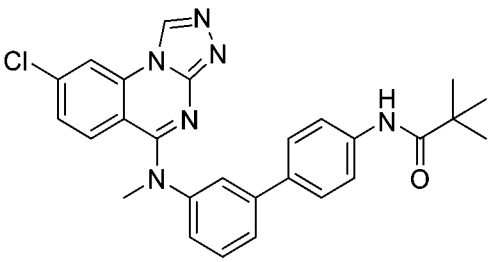
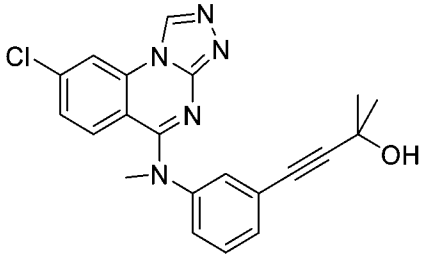
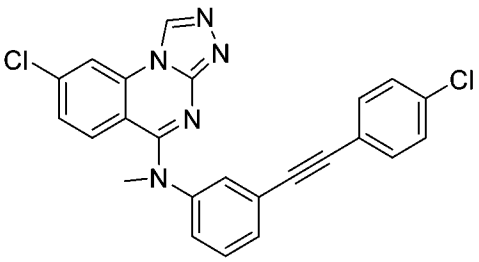
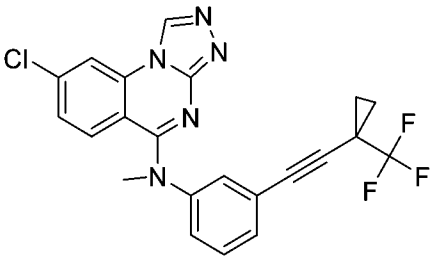
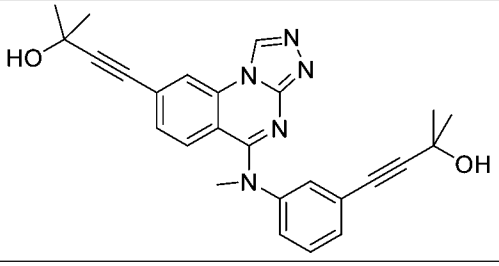
實例	化學結構
438	
439	
440	
441	
442	
443	
444	

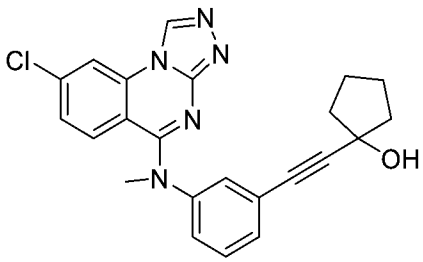
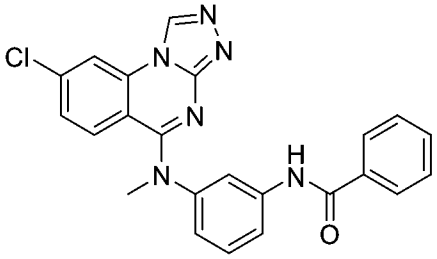
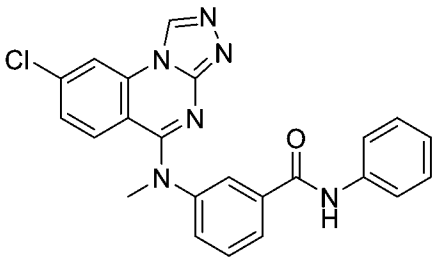
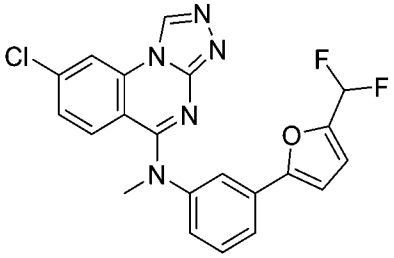
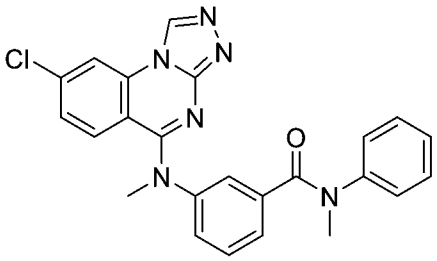
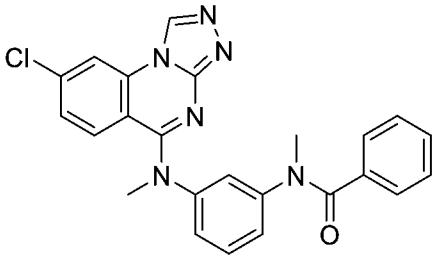
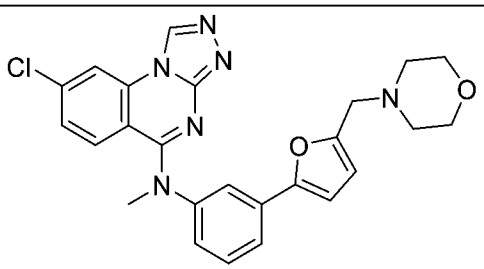
實例	化學結構
445	
446	
447	
448	
449	
450	
451	

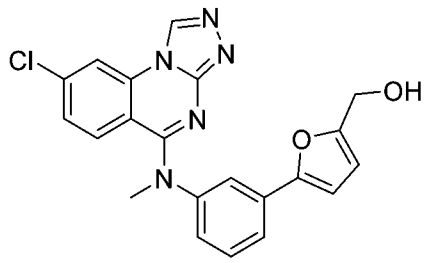
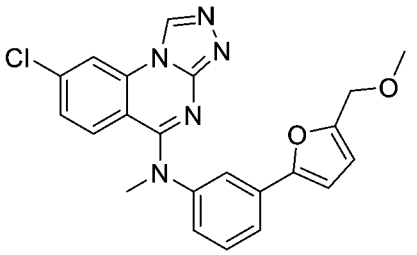
實例	化學結構
452	
453	
454	
455	
456	
457	
459	

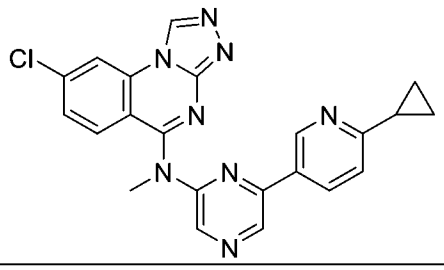
實例	化學結構
460	
461	
462	
463	
464	
465	
466	

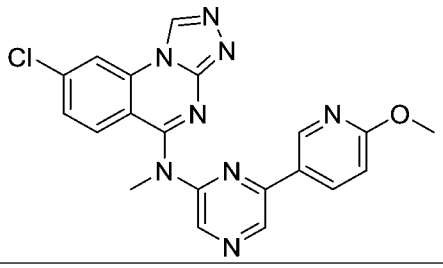
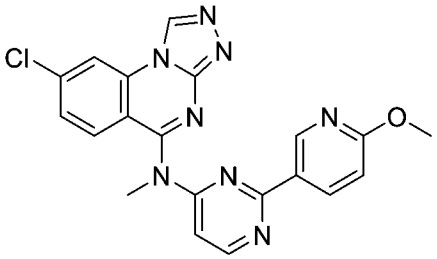
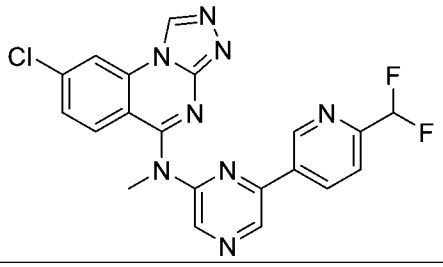
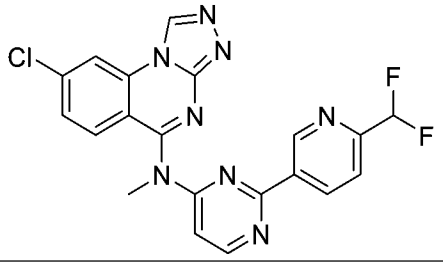
實例	化學結構
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	

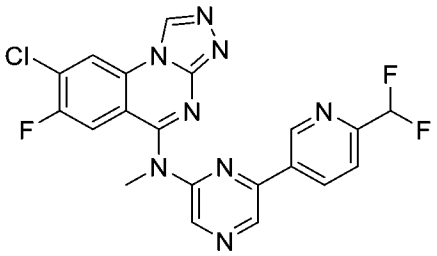
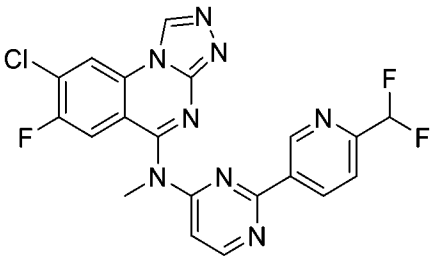
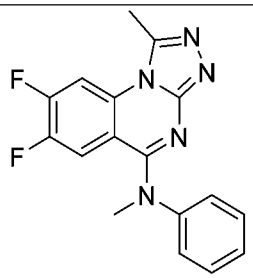
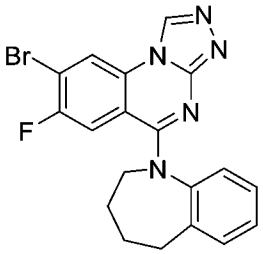
實例	化學結構
474	
475	
476	
477	
478	
479	
480	

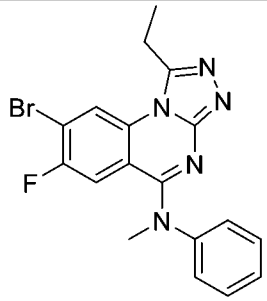
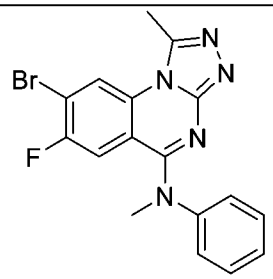
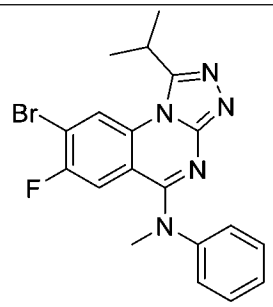
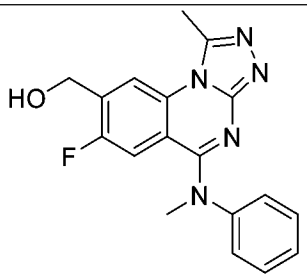
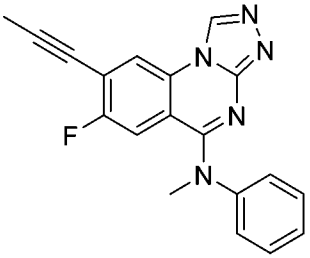
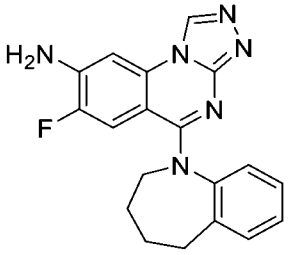
實例	化學結構
481	
482	
483	
484	
485	
486	
487	

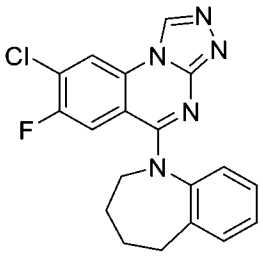
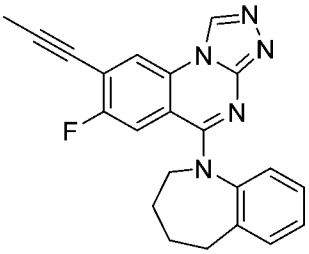
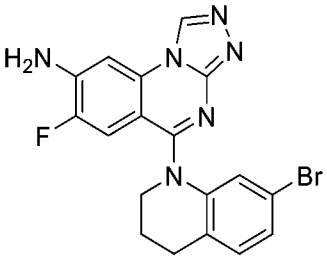
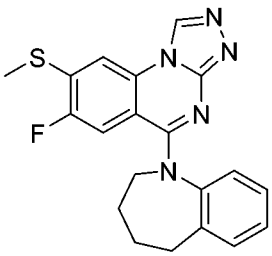
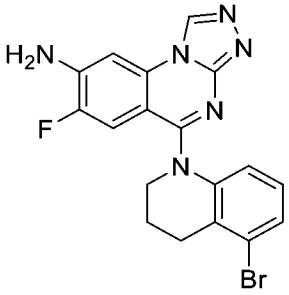
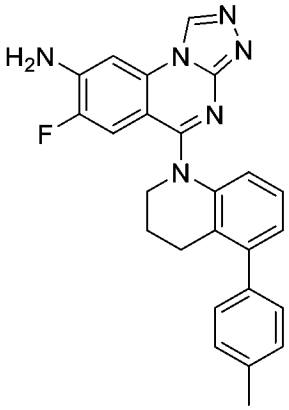
實例	化學結構
488	
489	

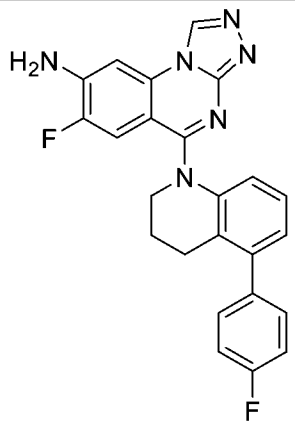
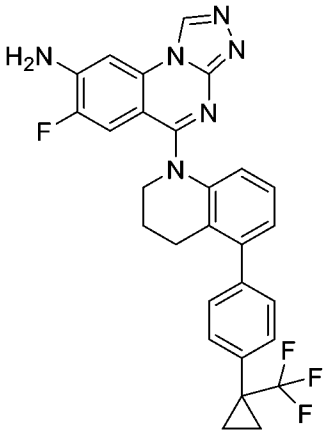
實例	化學結構
490	

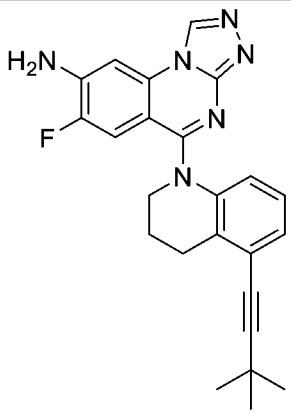
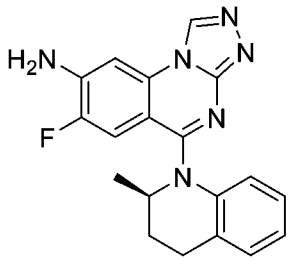
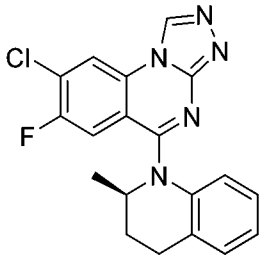
實例	化學結構
491	
492	
493	
494	

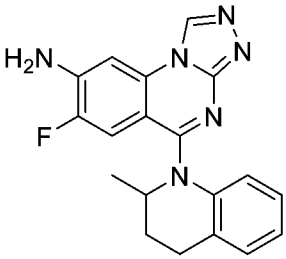
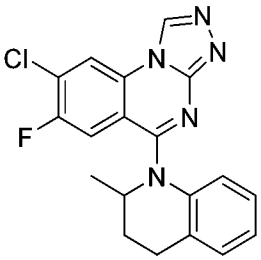
實例	化學結構
495	
496	
497	
498	

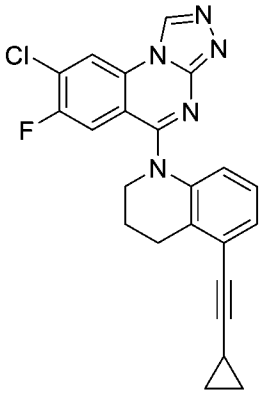
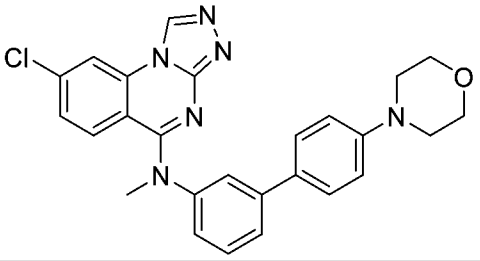
實例	化學結構
499	
500	
501	
502	
503	
504	

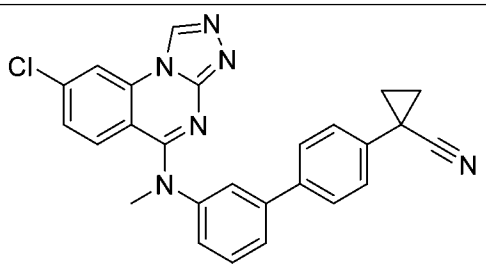
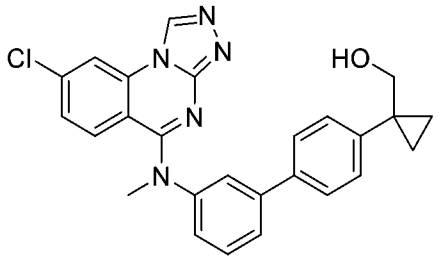
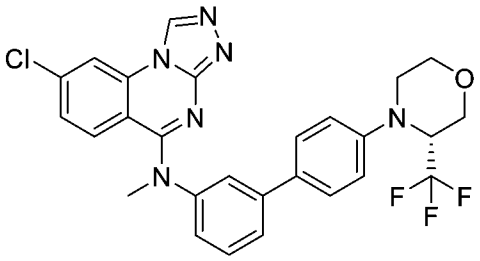
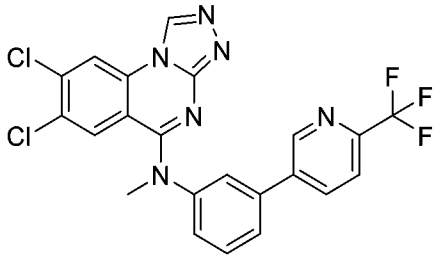
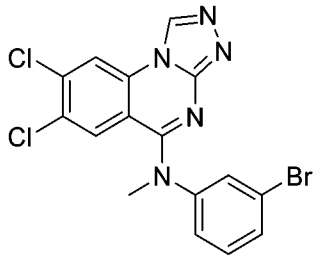
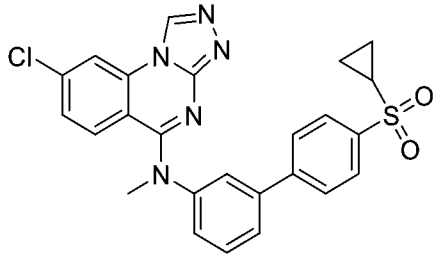
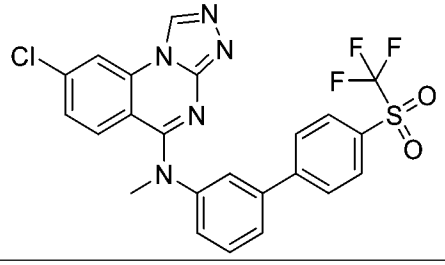
實例	化學結構
505	
507	
509	
512	
513	
514	

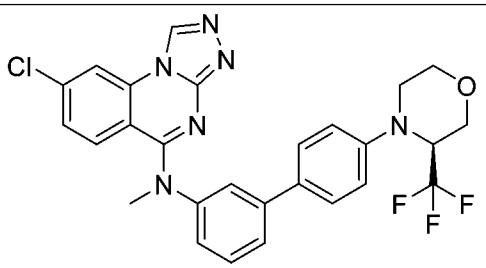
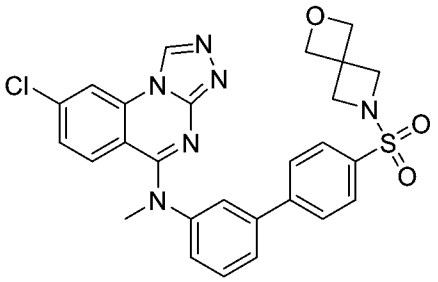
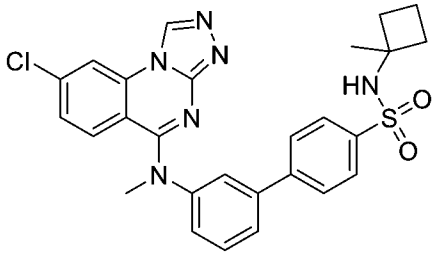
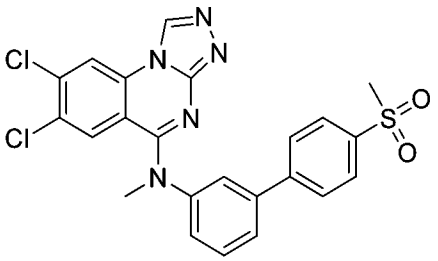
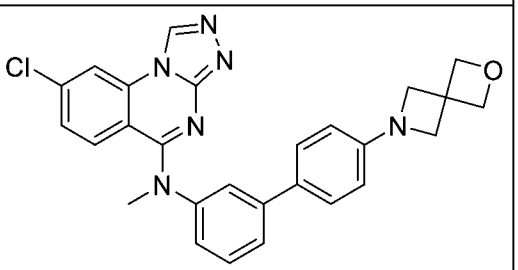
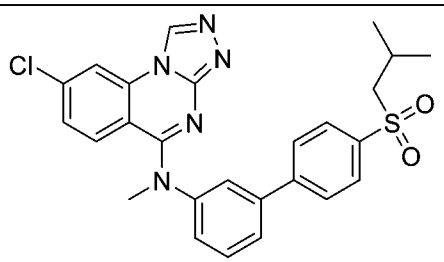
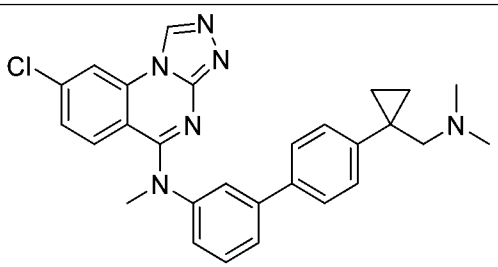
實例	化學結構
515	
516	

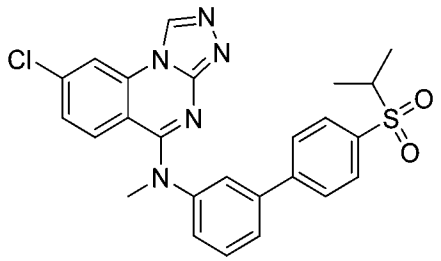
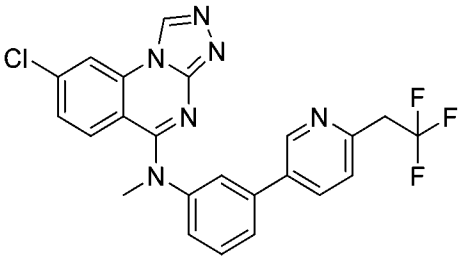
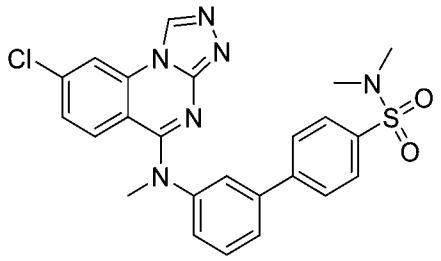
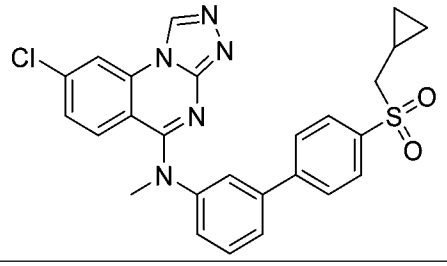
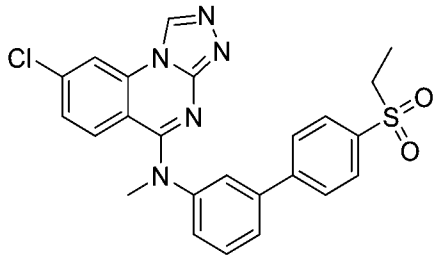
實例	化學結構
517	
518	
519	

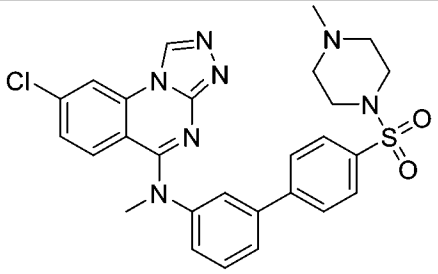
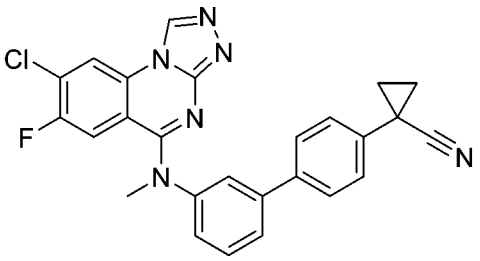
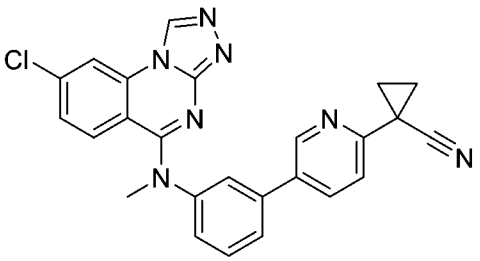
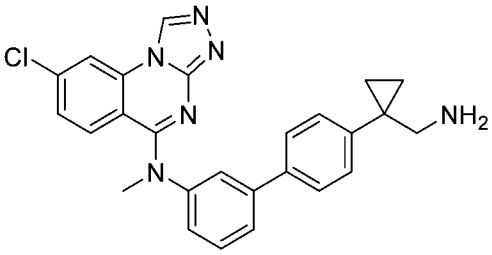
實例	化學結構
520	
521	

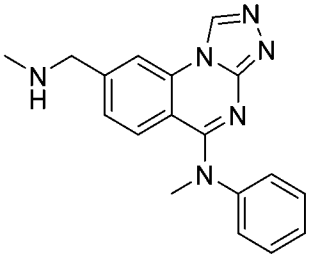
實例	化學結構
523	
525	

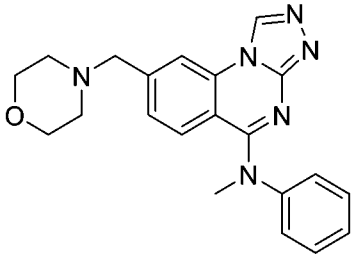
實例	化學結構
526	
527	
528	
529	
530	
531	
532	

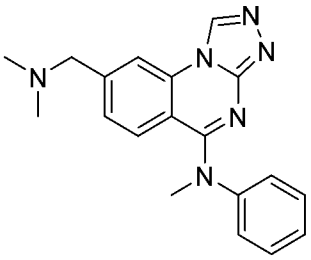
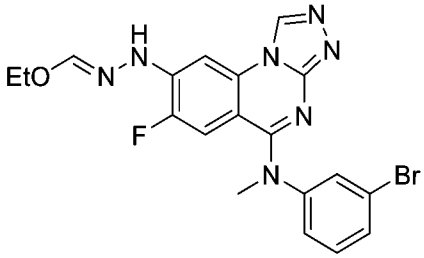
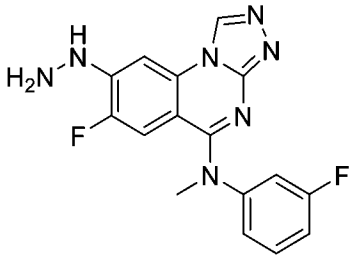
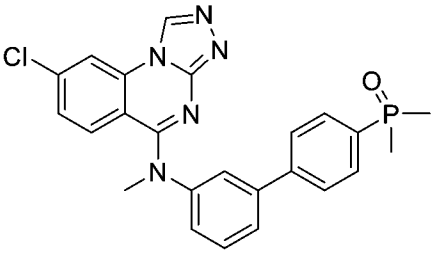
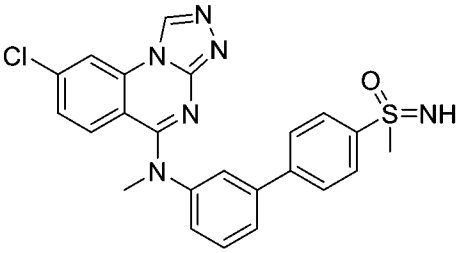
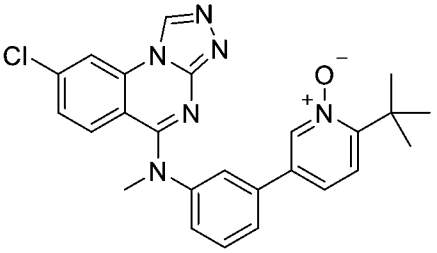
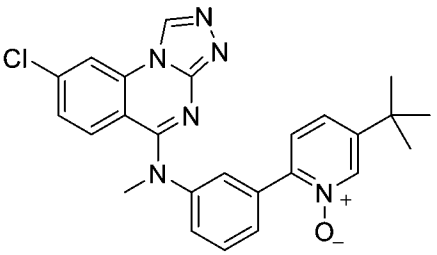
實例	化學結構
533	
534	
535	
536	
537	
538	
539	

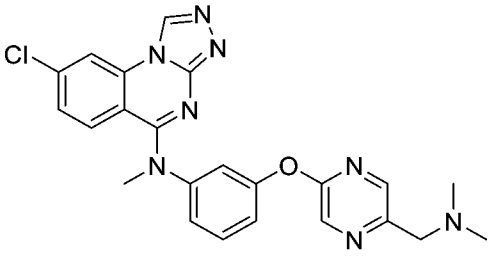
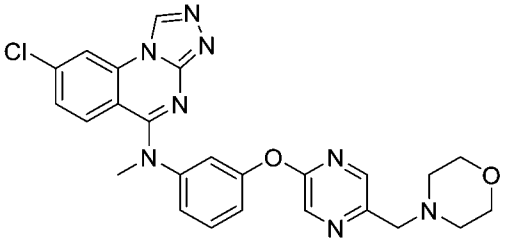
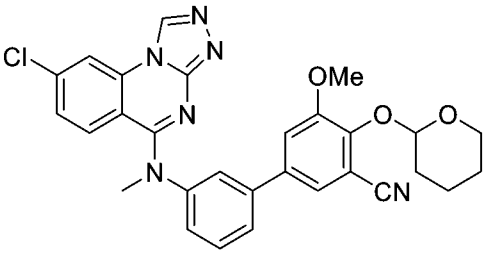
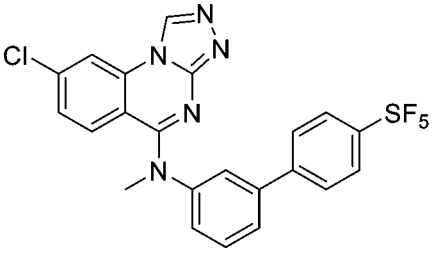
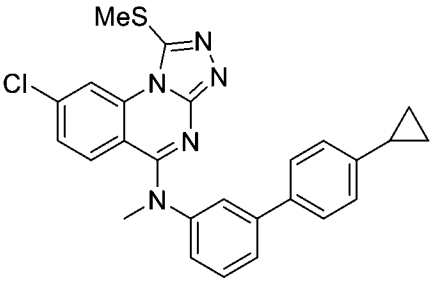
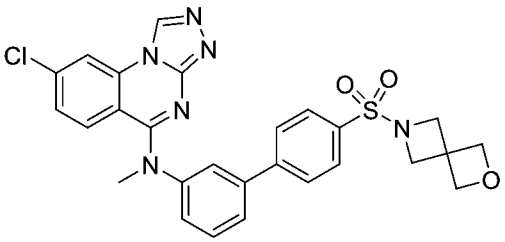
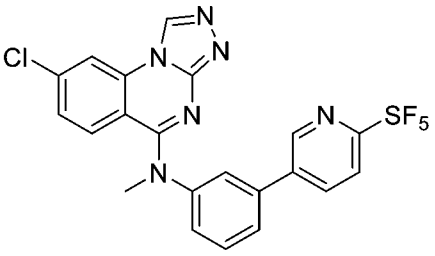
實例	化學結構
540	
541	
542	
543	
544	

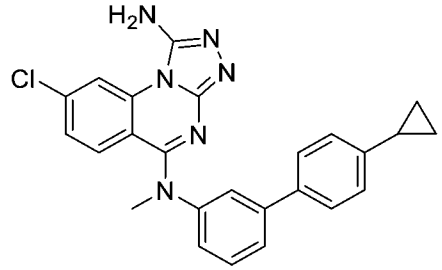
實例	化學結構
545	
546	
547	
548	

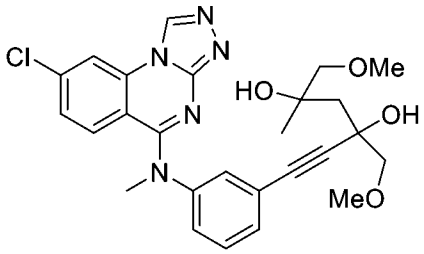
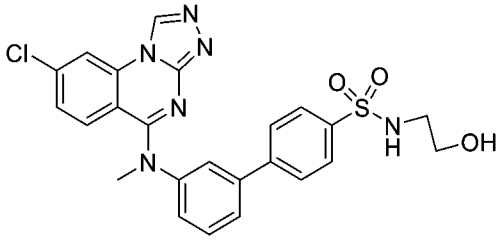
實例	化學結構
549	

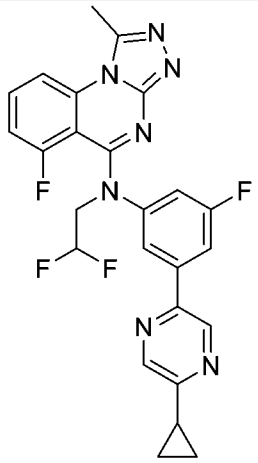
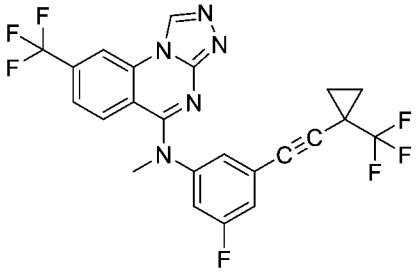
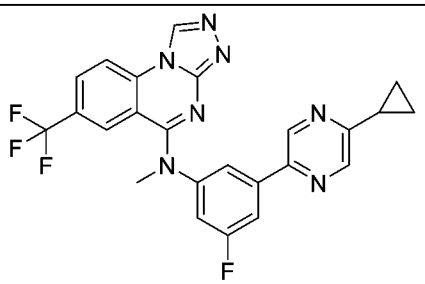
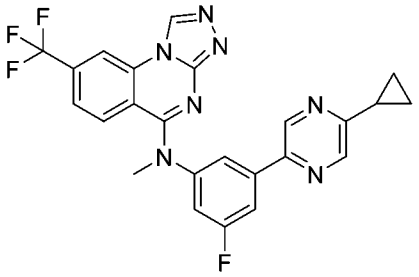
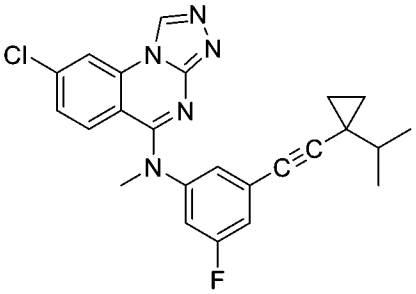
實例	化學結構
550	

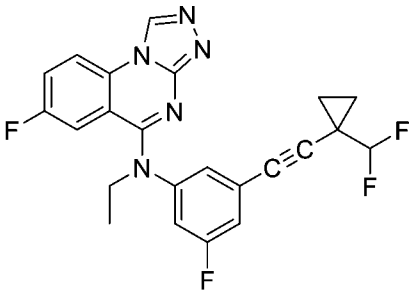
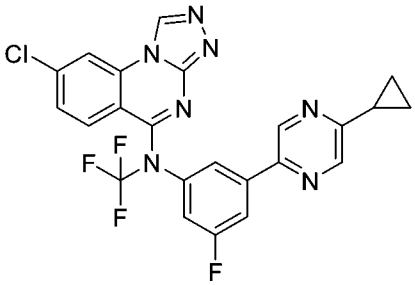
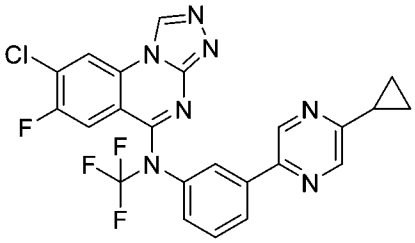
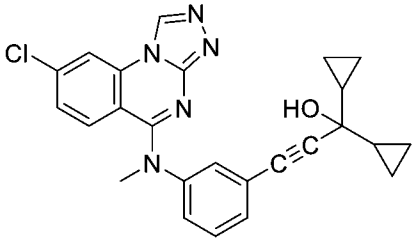
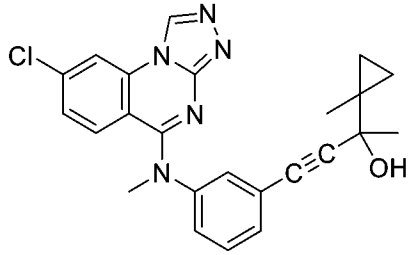
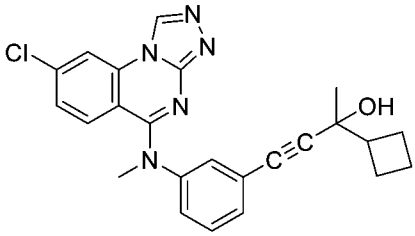
實例	化學結構
551	
553	
556	
558	
559	
560	
561	

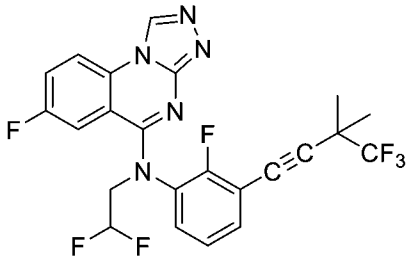
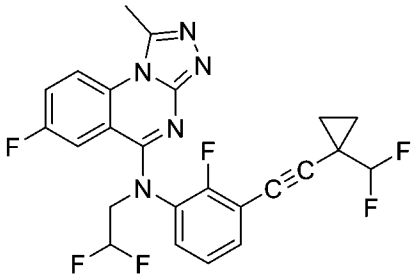
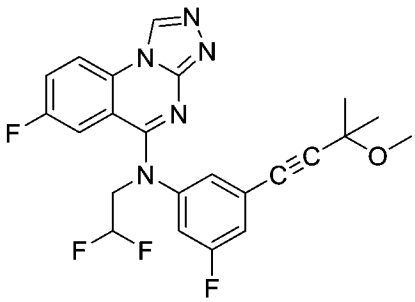
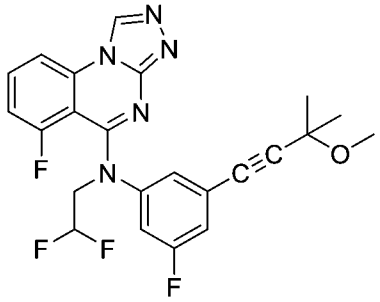
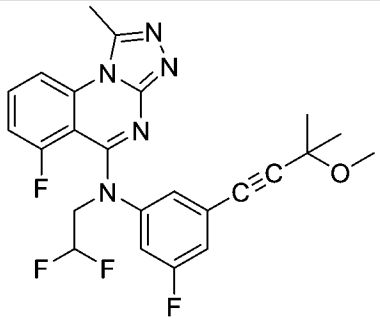
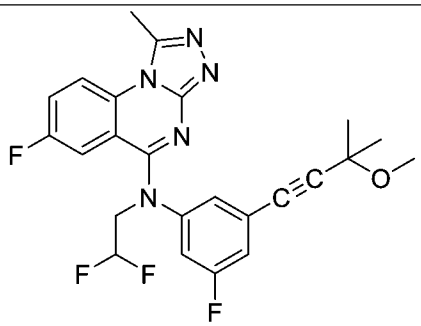
實例	化學結構
563	
564	
565	
566	
569	
570	
573	

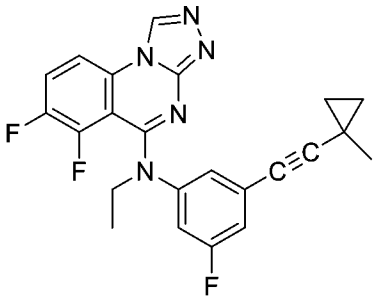
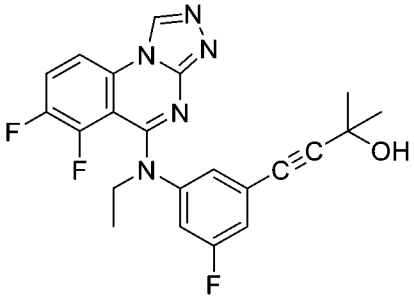
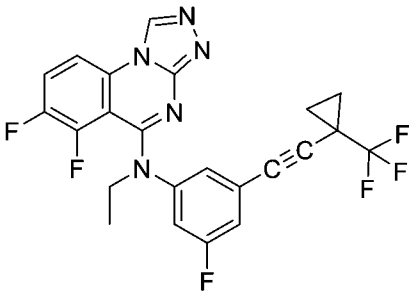
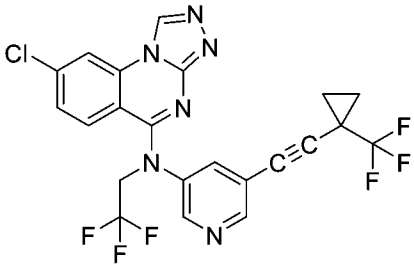
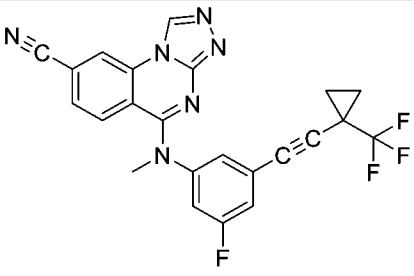
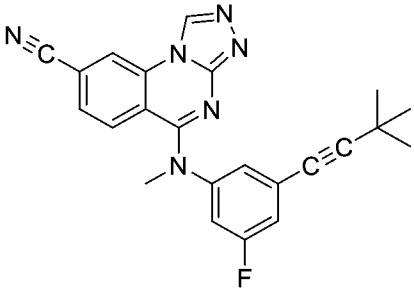
實例	化學結構
574	

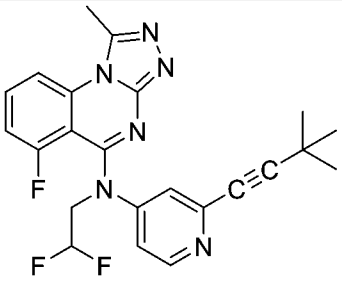
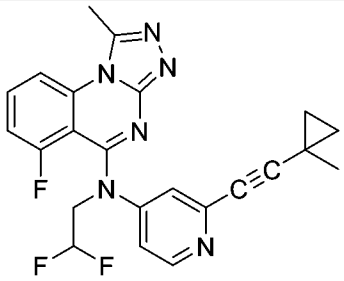
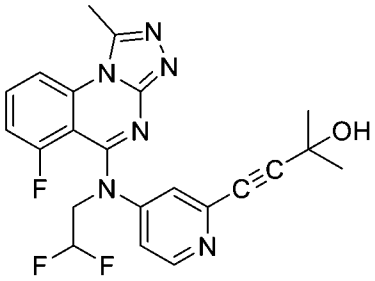
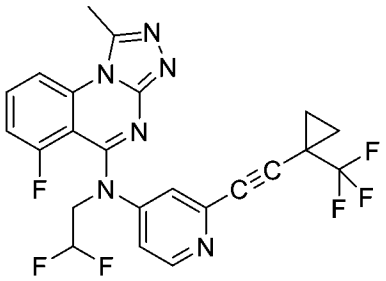
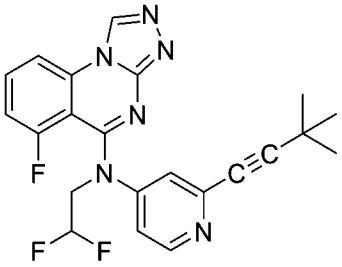
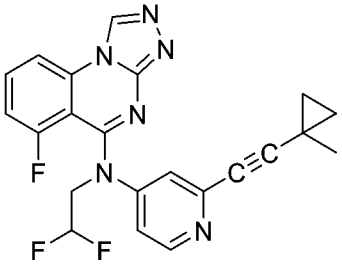
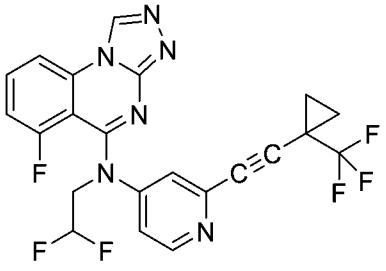
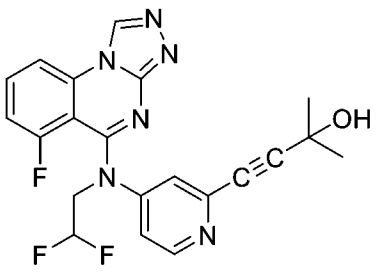
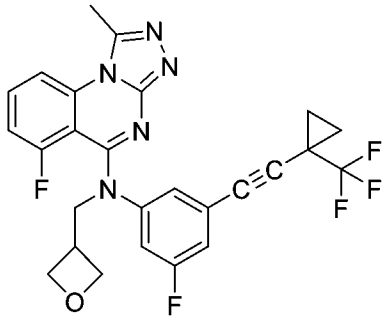
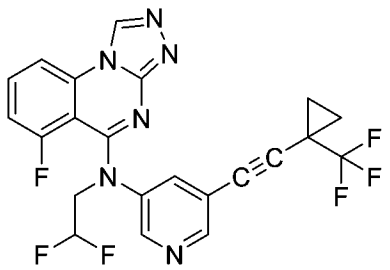
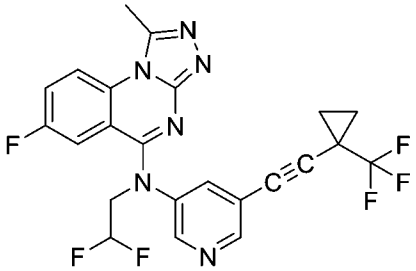
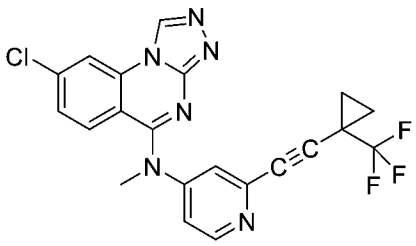
實例	化學結構
575	
576	

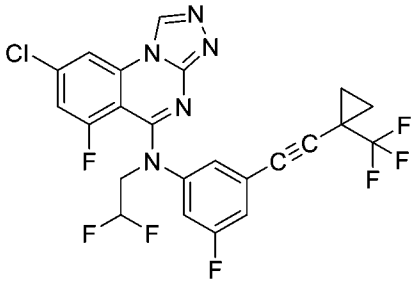
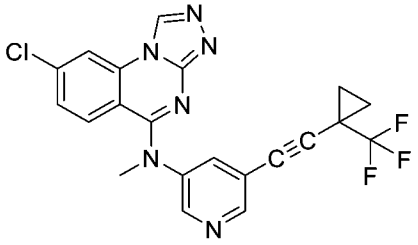
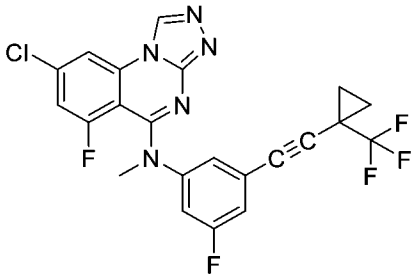
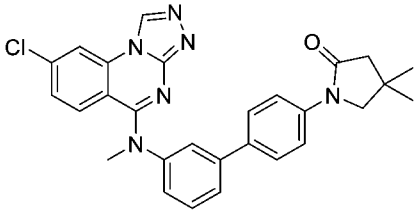
實例	化學結構
587	
589	
590	
591	
592	

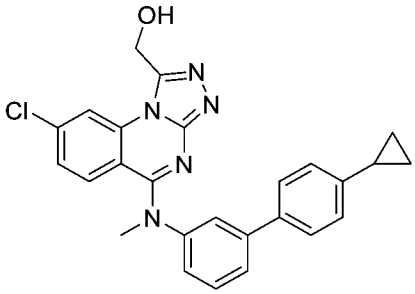
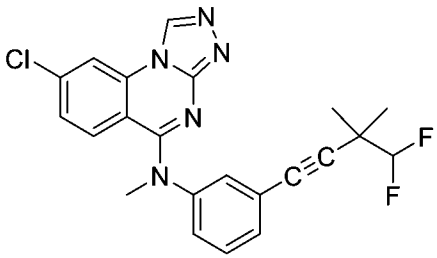
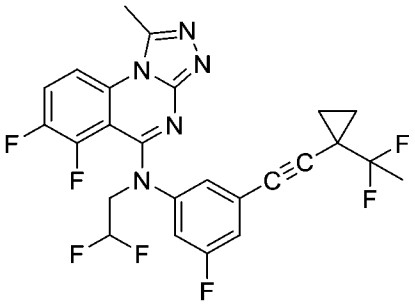
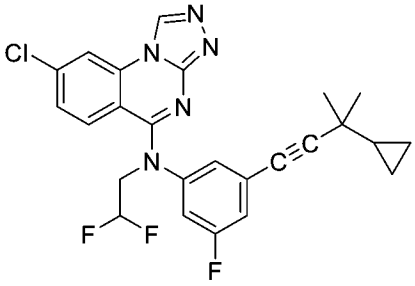
實例	化學結構
593	
594	
595	
596	
597	
598	

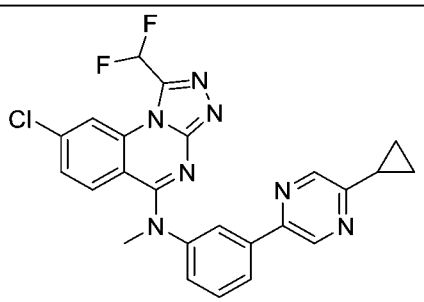
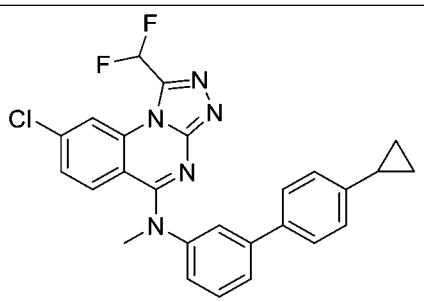
實例	化學結構
599	
600	
601	
602	
603	
604	

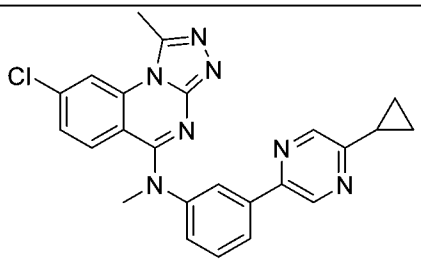
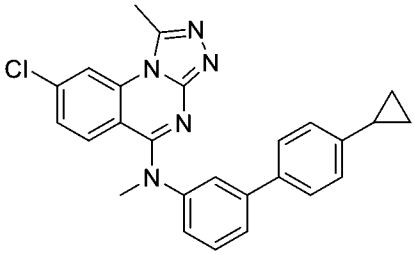
實例	化學結構
606	
607	
608	
609	
610	
611	

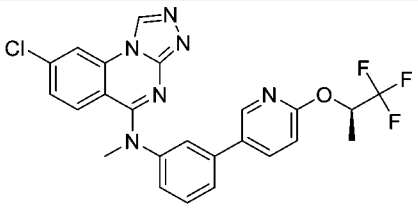
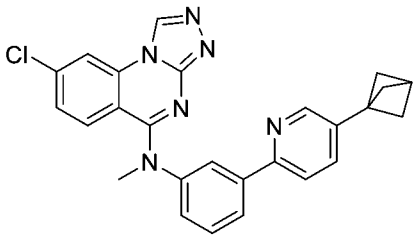
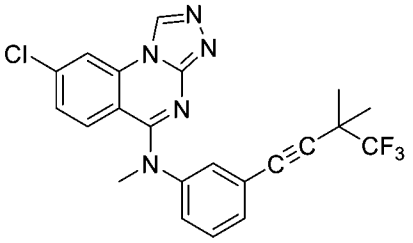
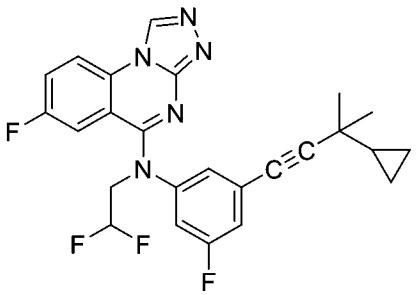
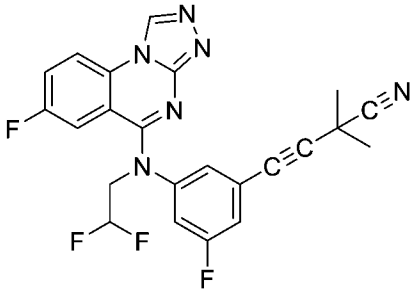
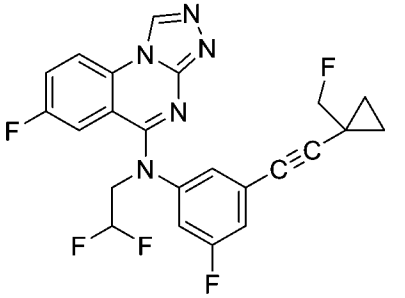
實例	化學結構
612	
613	
614	
615	
616	
617	
618	
619	
620	
621	
622	
623	

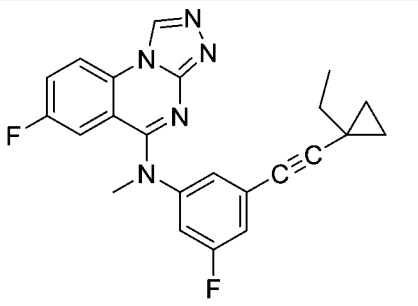
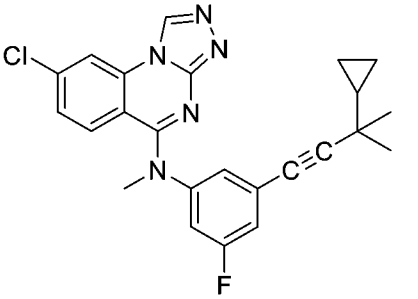
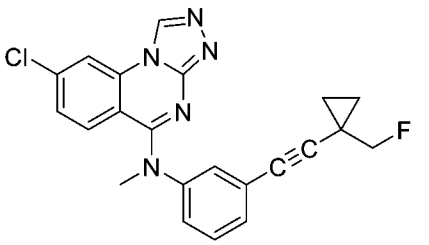
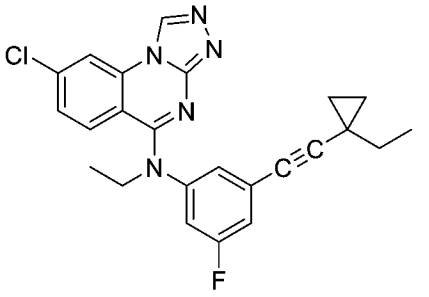
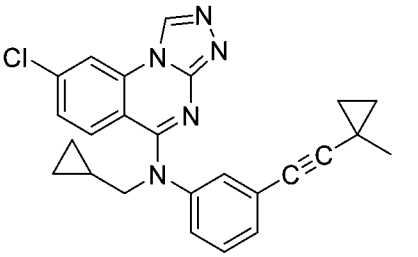
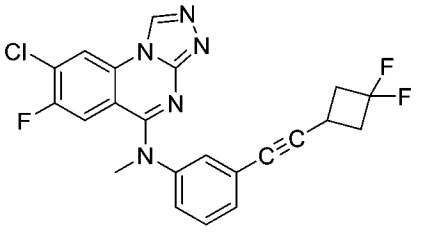
實例	化學結構
624	
625	
626	
627	

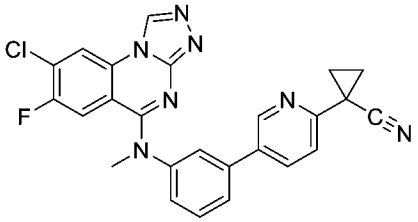
實例	化學結構
628	
785	
793	
811	

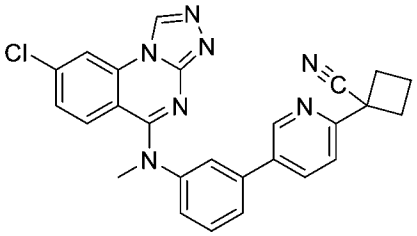
實例	化學結構
629	
630	

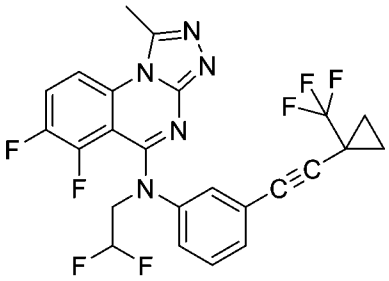
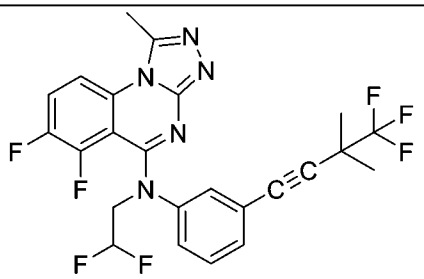
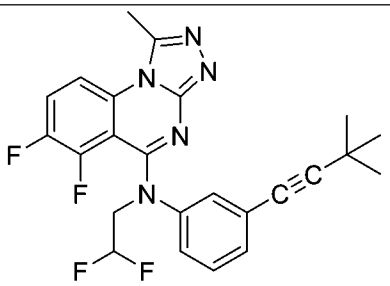
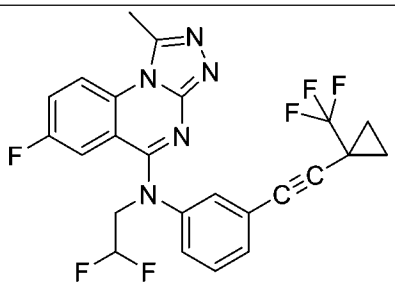
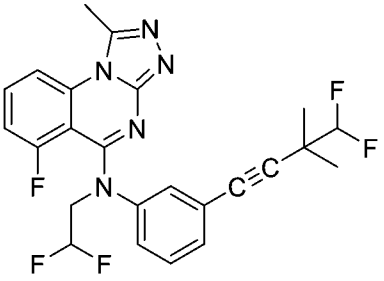
實例	化學結構
631	
632	

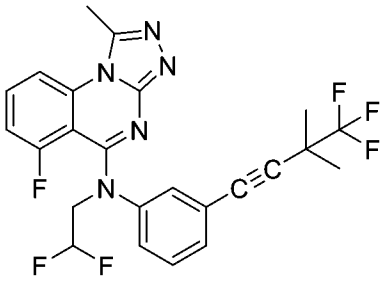
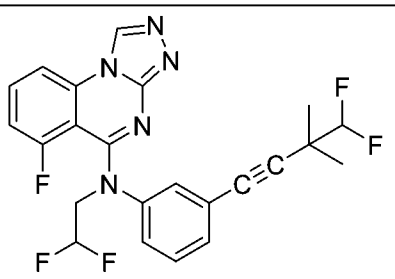
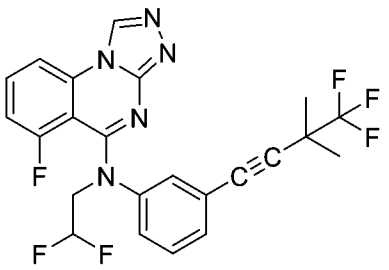
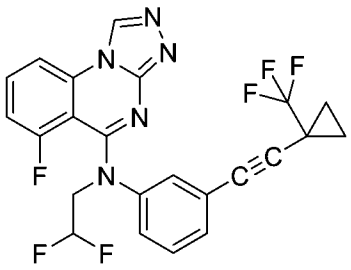
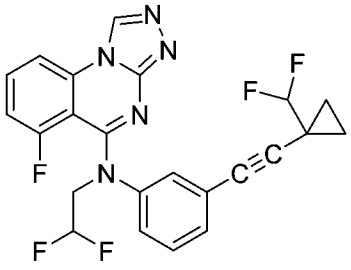
實例	化學結構
633	
634	
635	
814	
815	
816	

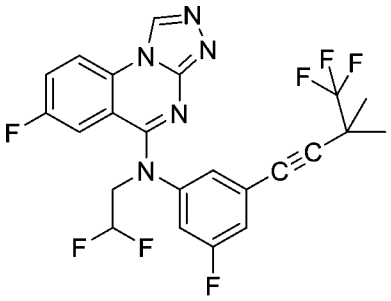
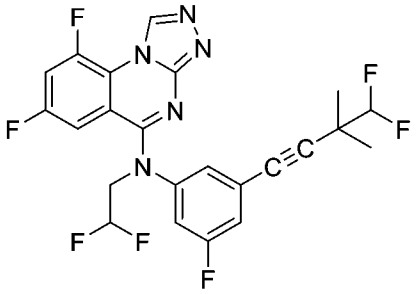
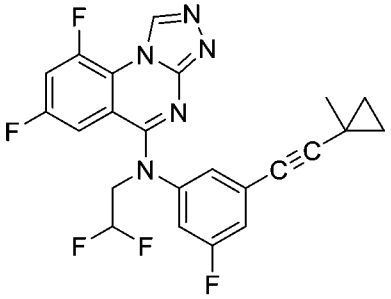
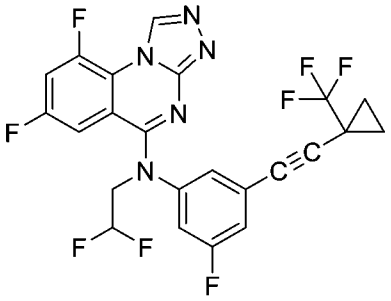
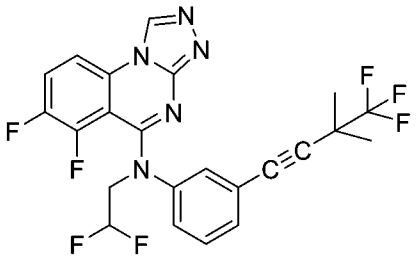
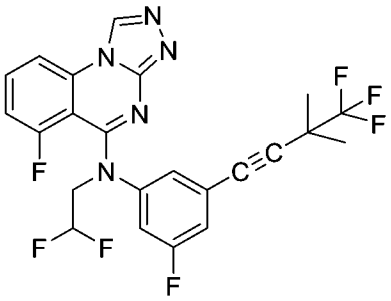
實例	化學結構
817	
818	
819	
820	
821	
822	

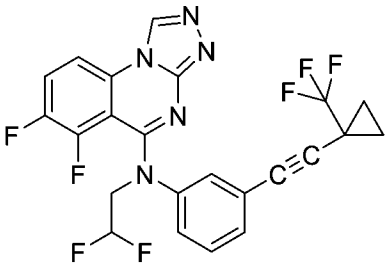
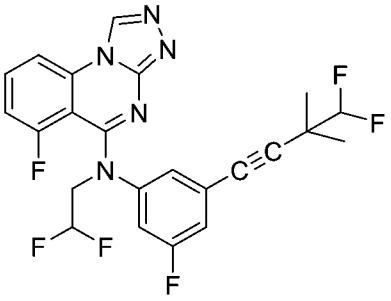
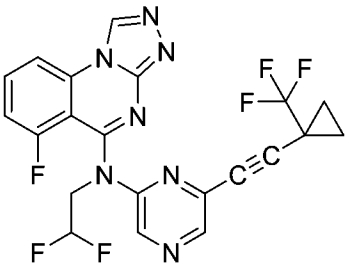
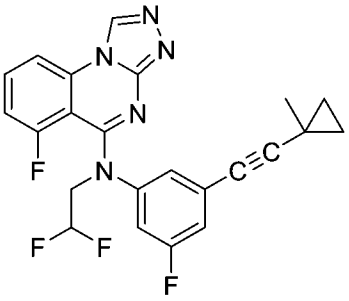
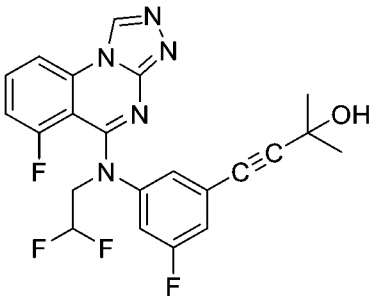
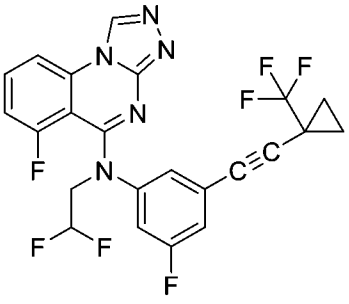
實例	化學結構
823	

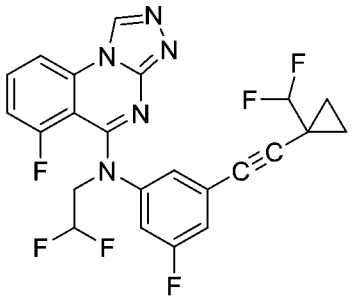
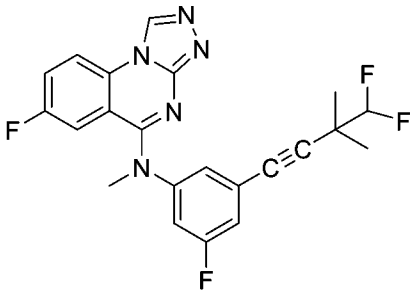
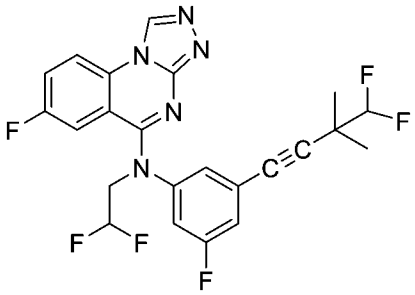
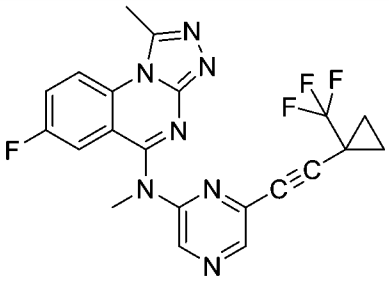
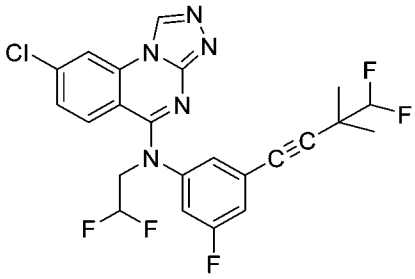
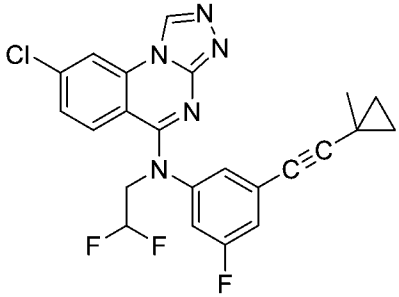
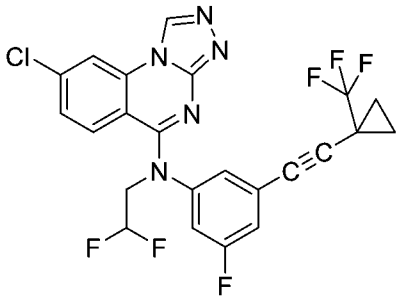
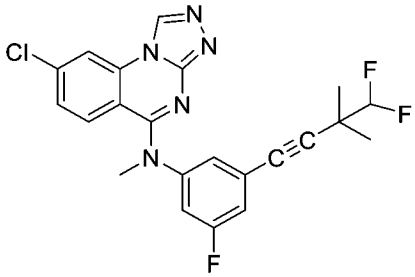
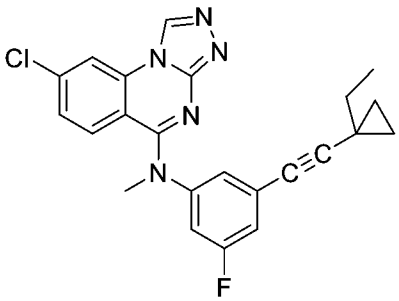
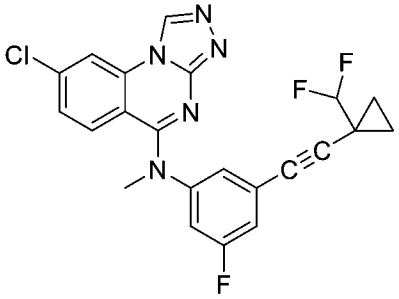
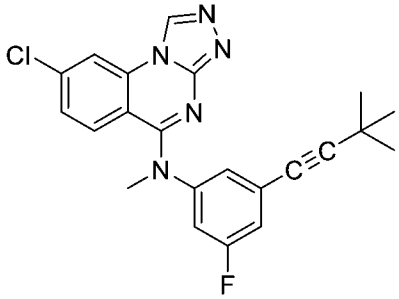
實例	化學結構
824	

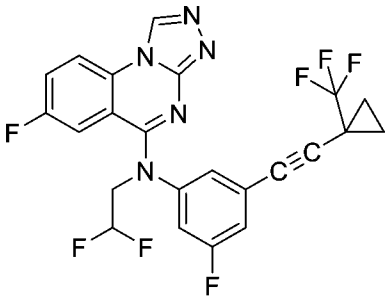
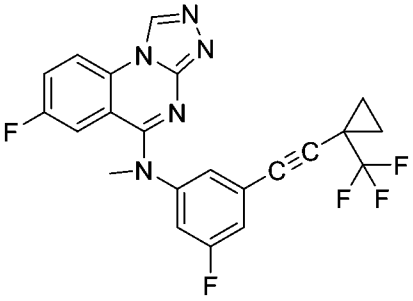
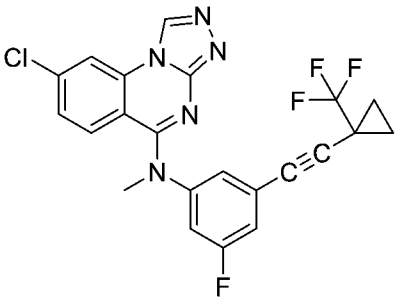
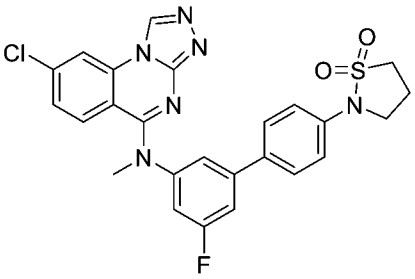
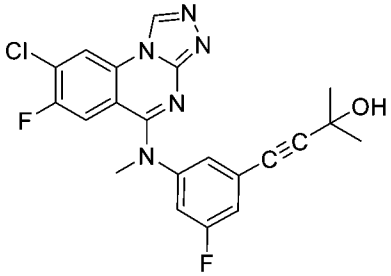
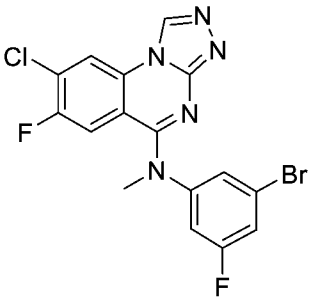
實例	化學結構
656	
657	
658	
659	
660	

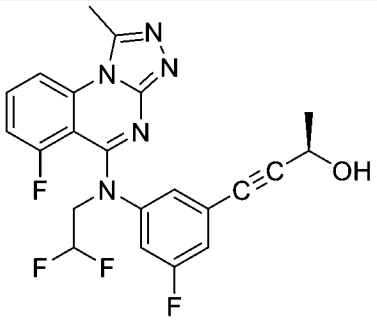
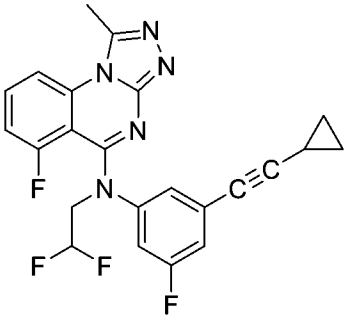
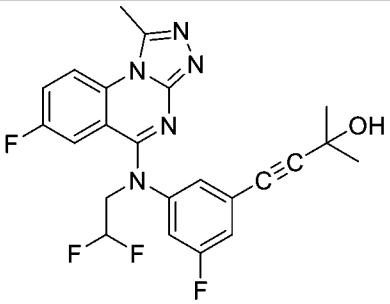
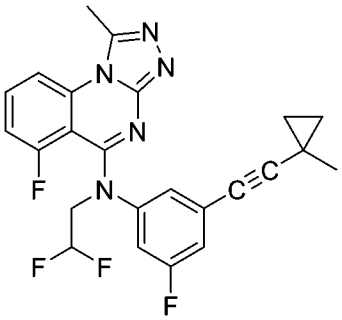
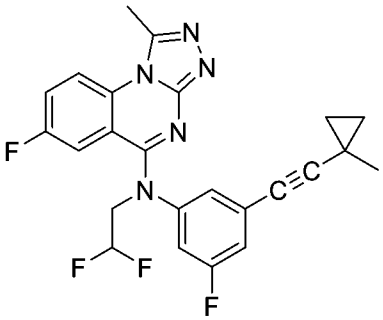
實例	化學結構
661	
662	
663	
664	
665	

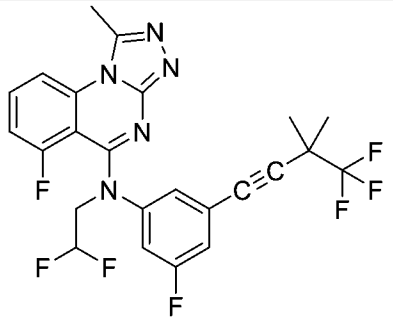
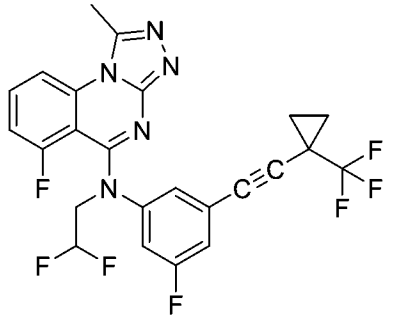
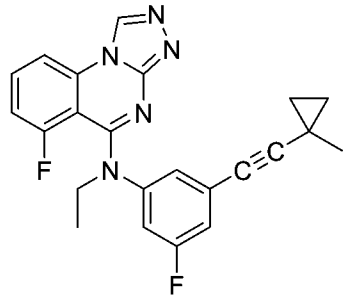
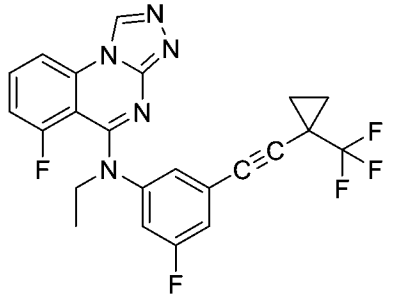
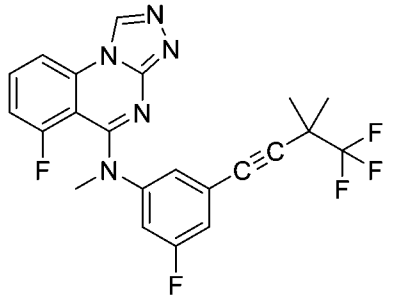
實例	化學結構
667	
668	
669	
670	
671	
672	

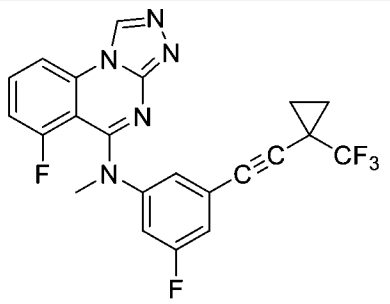
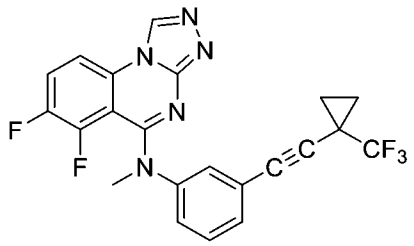
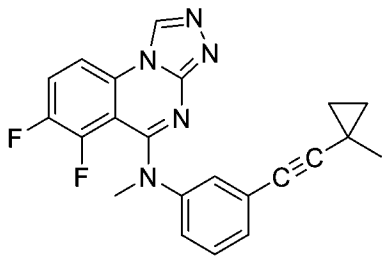
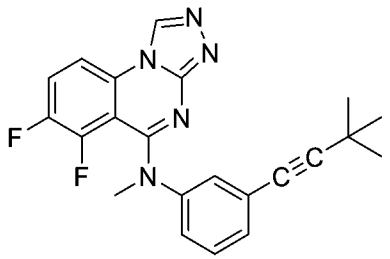
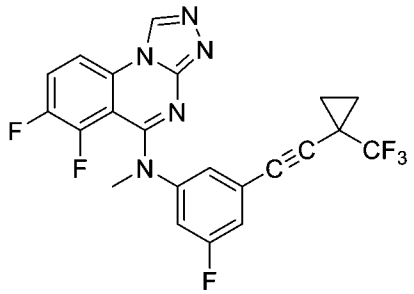
實例	化學結構
673	
674	
675	
676	
677	
678	

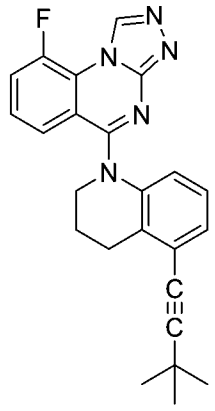
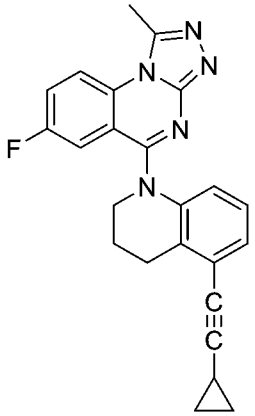
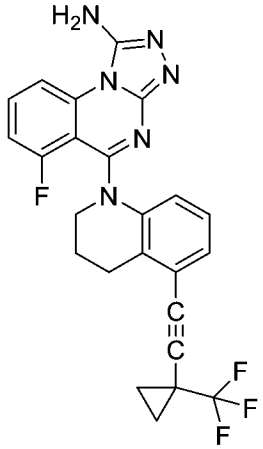
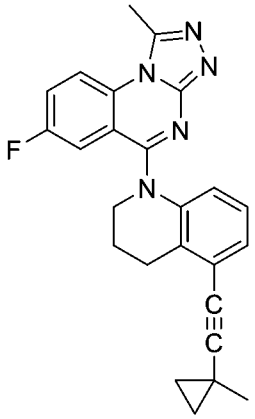
實例	化學結構
679	
680	
681	
682	
683	
684	
685	
686	
687	
688	
689	

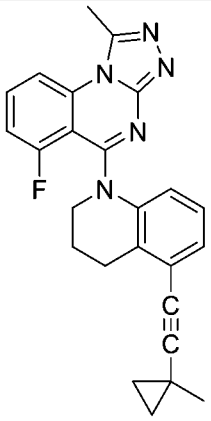
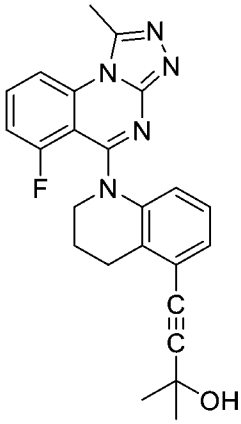
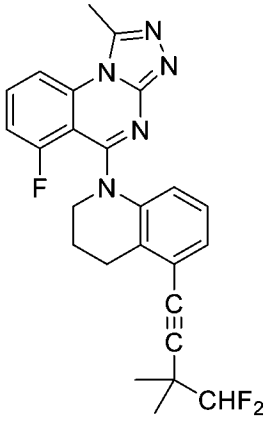
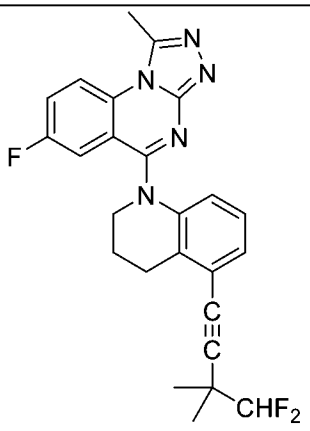
實例	化學結構
690	
691	
692	
693	
694	
695	

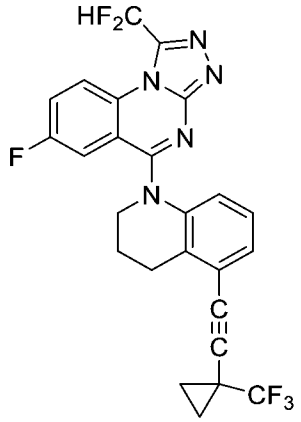
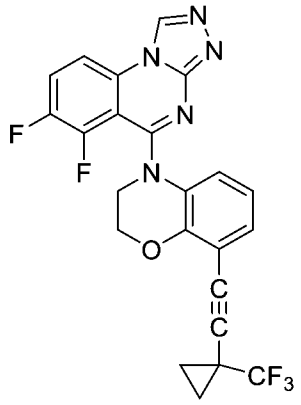
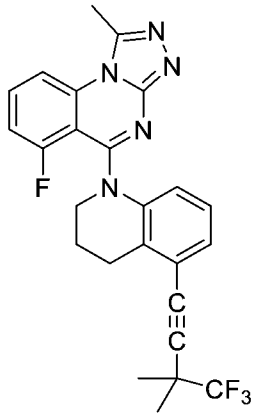
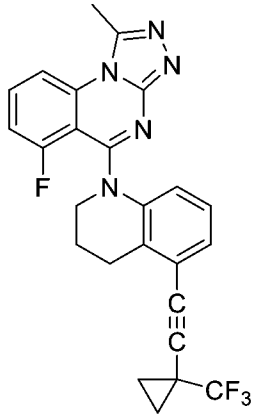
實例	化學結構
698	
699	
705	
706	
707	

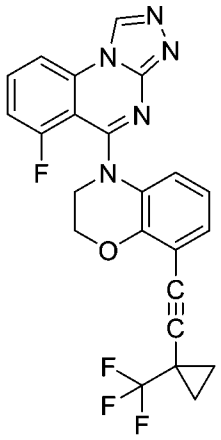
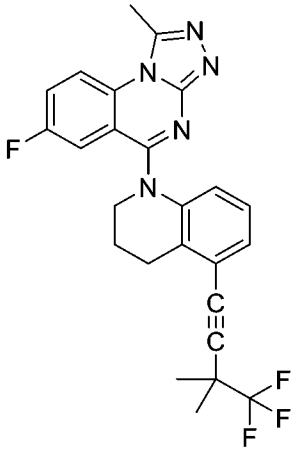
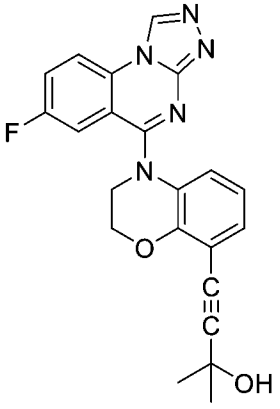
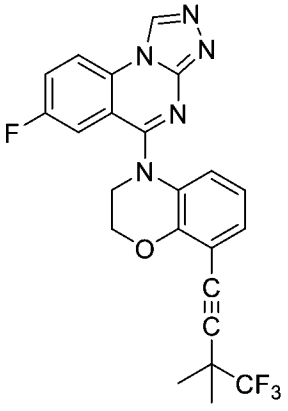
實例	化學結構
708	
709	
731	
732	
733	

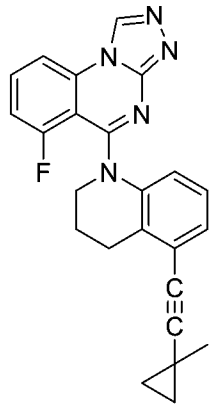
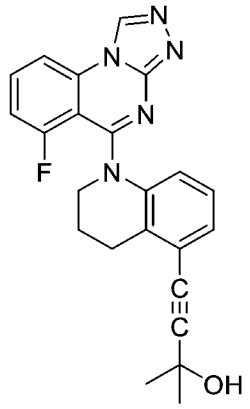
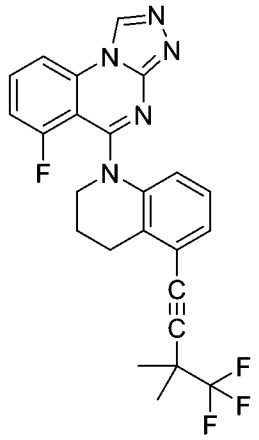
實例	化學結構
734	
735	
736	
737	
738	

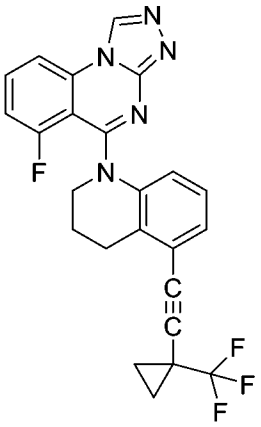
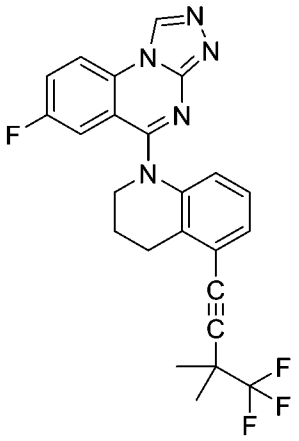
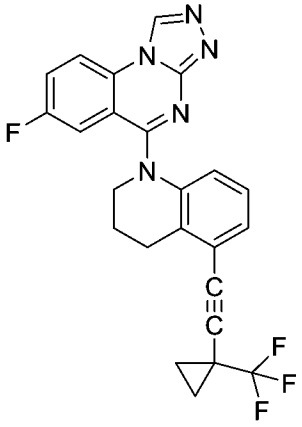
實例	化學結構
655	
700	
701	
702	

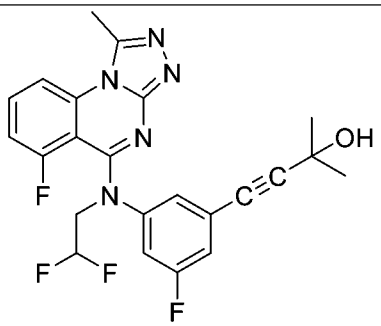
實例	化學結構
703	
710	
711	
712	

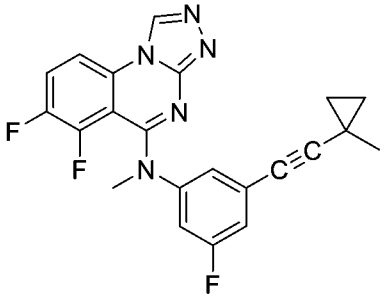
實例	化學結構
713	
714	
715	
716	

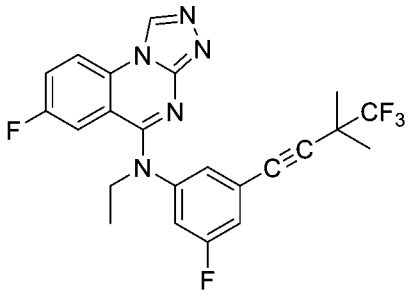
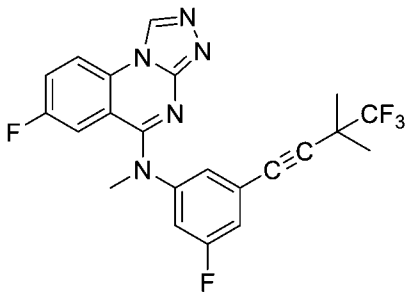
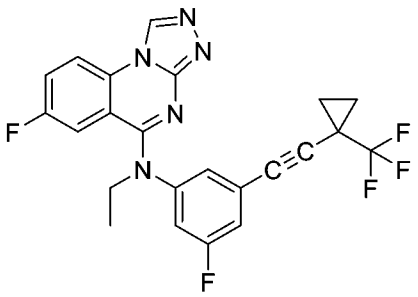
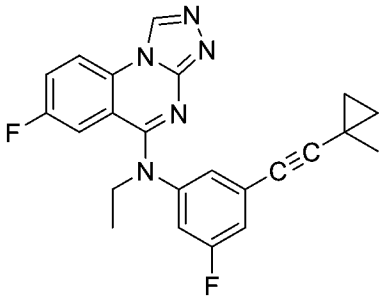
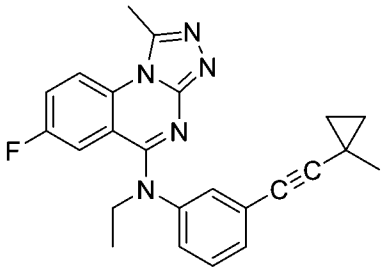
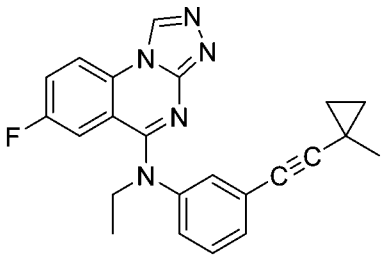
實例	化學結構
717	
718	
723	
724	

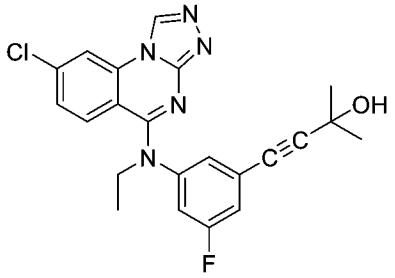
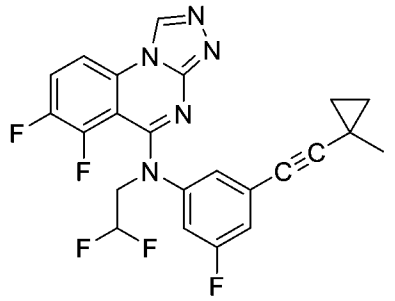
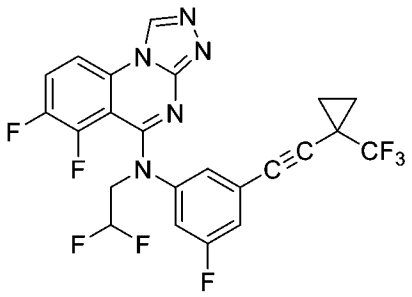
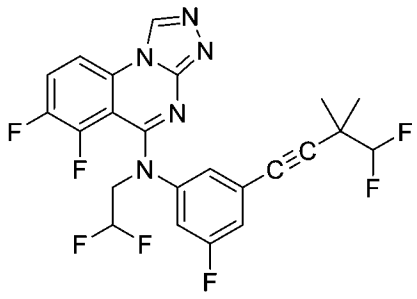
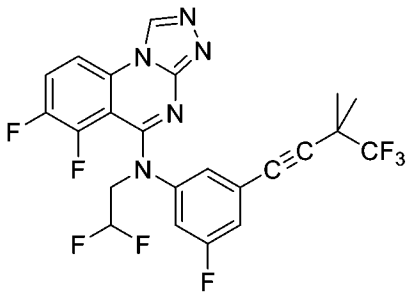
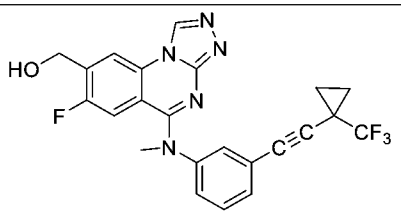
實例	化學結構
725	
726	
727	

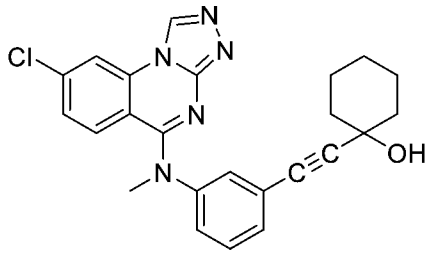
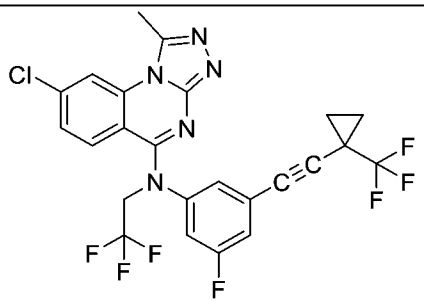
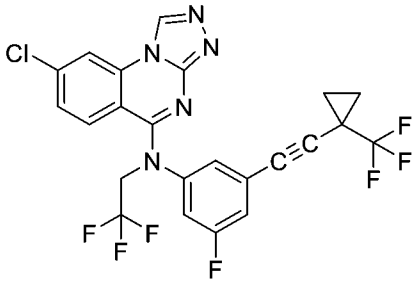
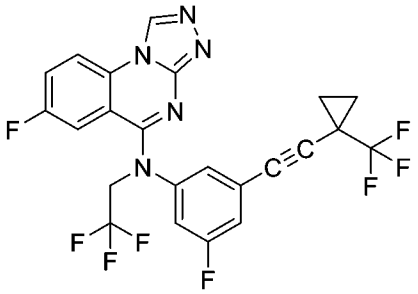
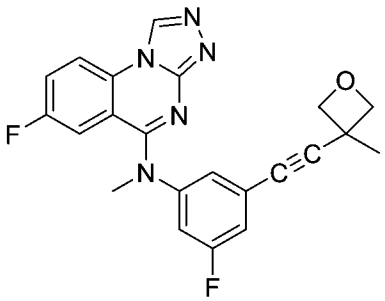
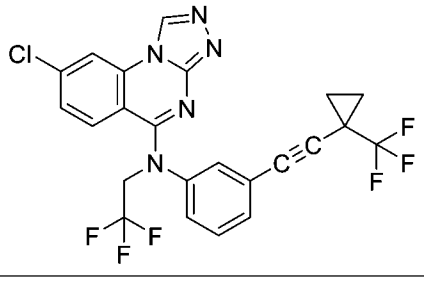
實例	化學結構
728	
729	
730	

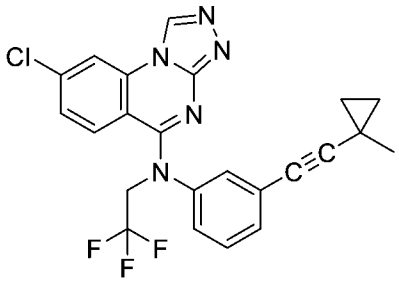
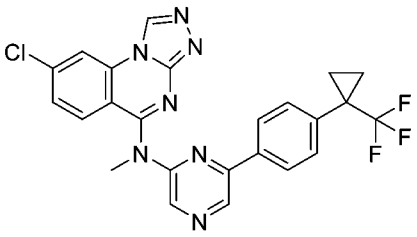
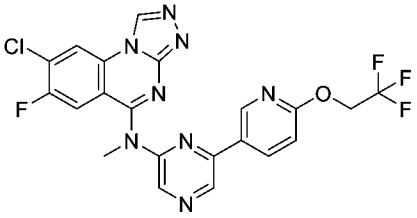
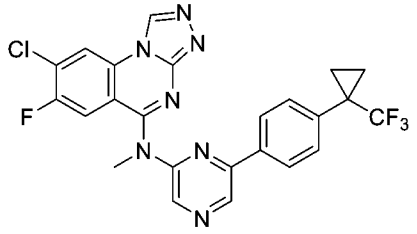
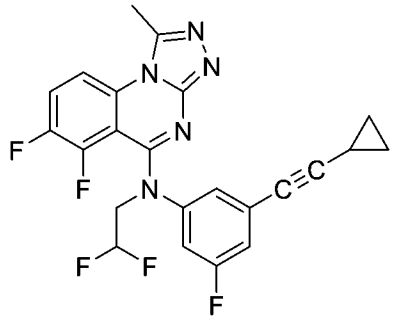
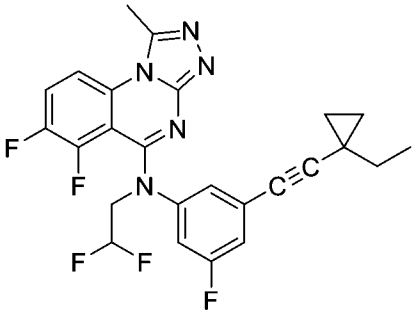
實例	化學結構
704	

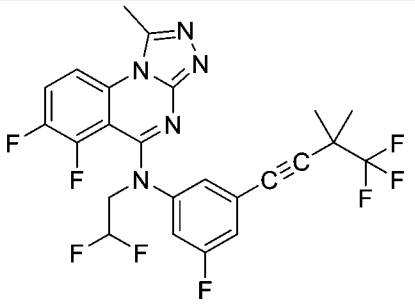
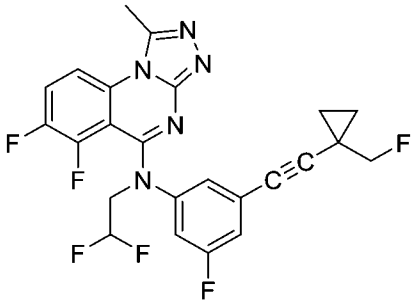
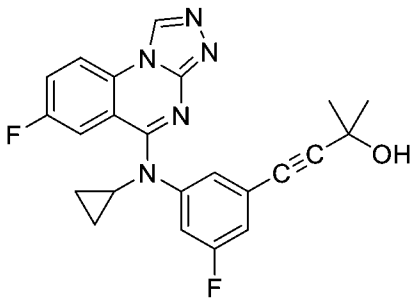
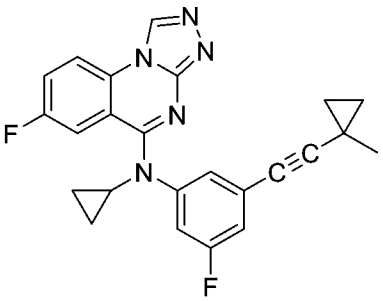
實例	化學結構
739	

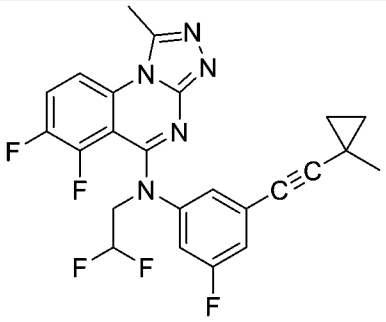
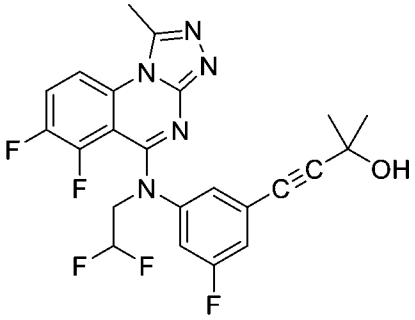
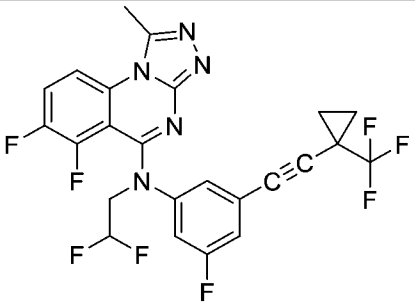
實例	化學結構
740	
741	
742	
743	
744	
745	

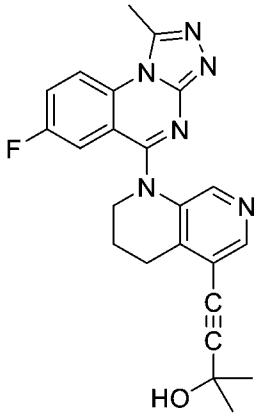
實例	化學結構
746	
752	
753	
754	
755	
756	

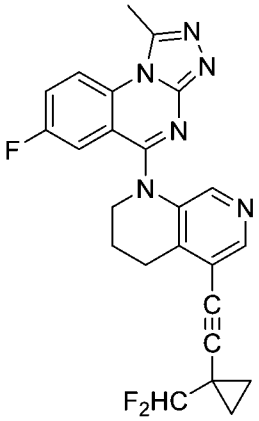
實例	化學結構
757	
758	
759	
760	
761	
762	

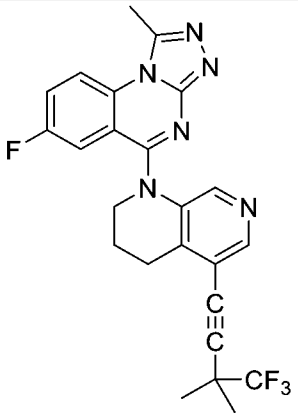
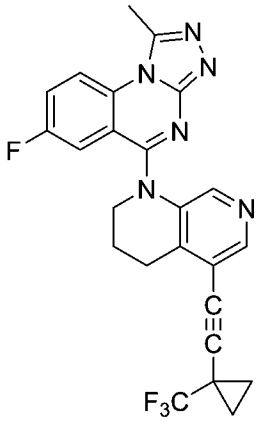
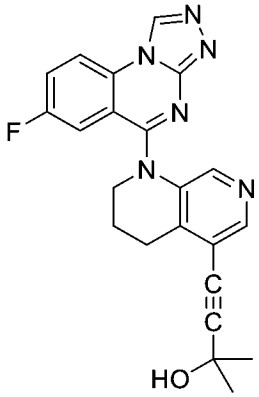
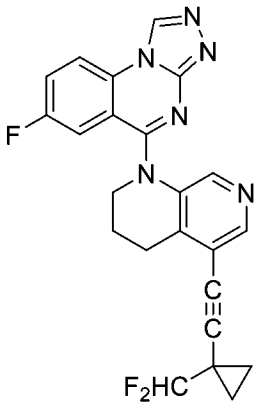
實例	化學結構
763	
764	
765	
766	
788	
796	

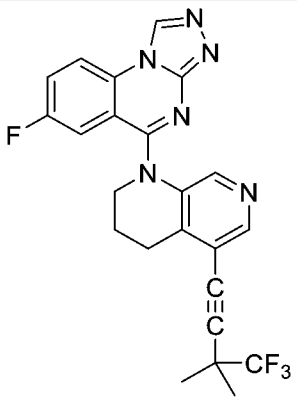
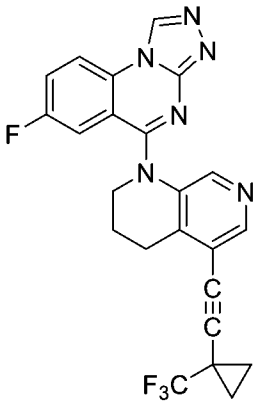
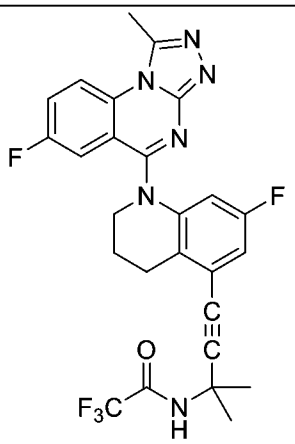
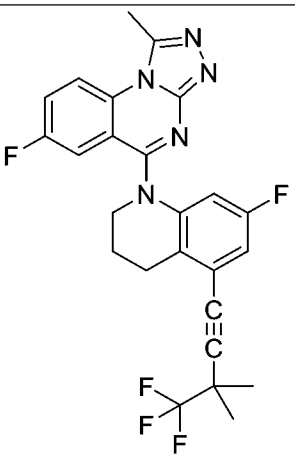
實例	化學結構
801	
802	
803	
804	

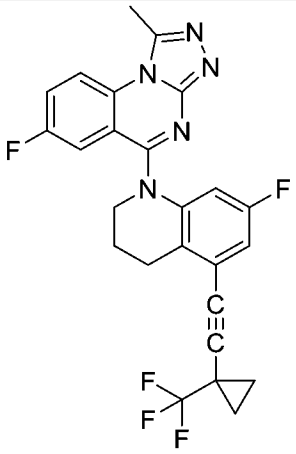
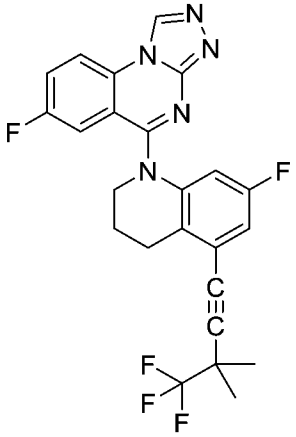
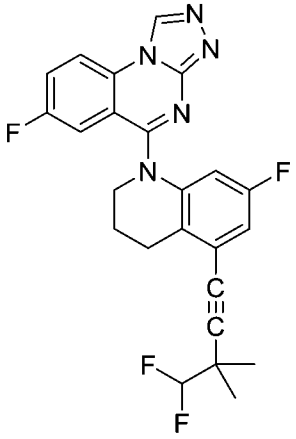
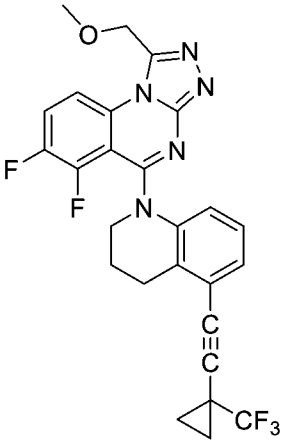
實例	化學結構
805	
806	
807	

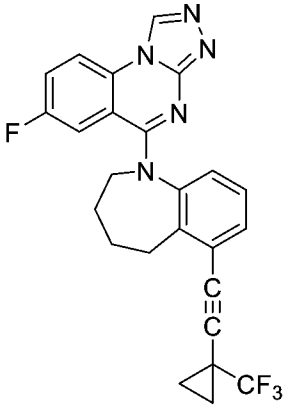
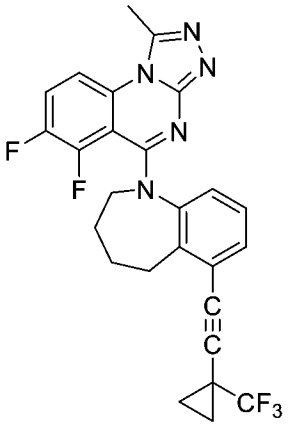
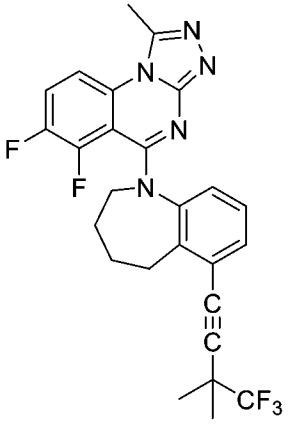
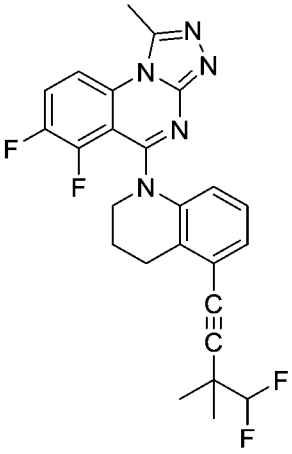
實例	化學結構
577	

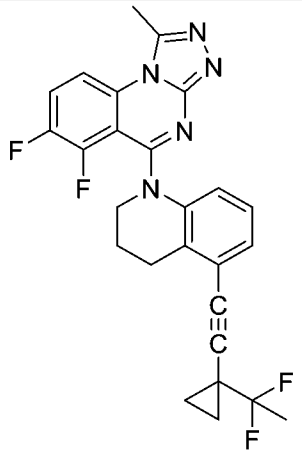
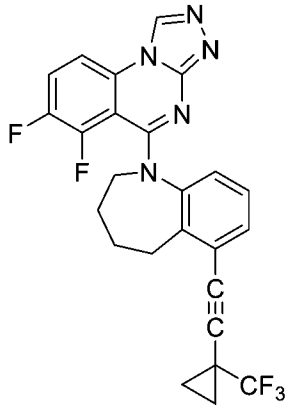
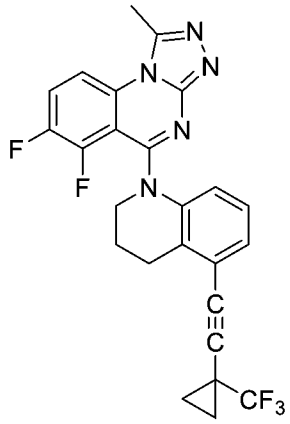
實例	化學結構
578	

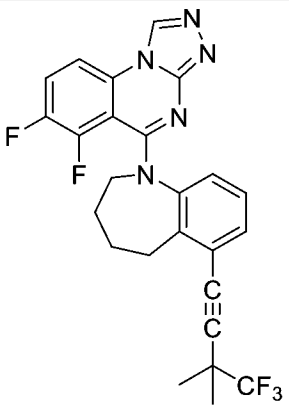
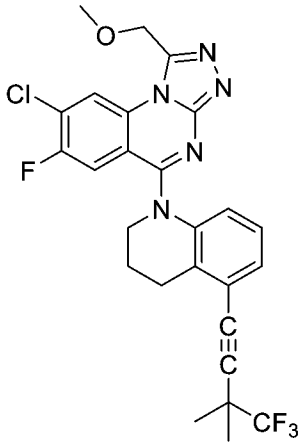
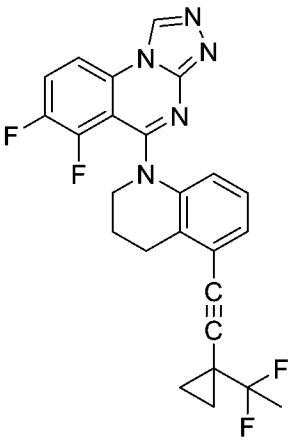
實例	化學結構
579	
580	
581	
582	

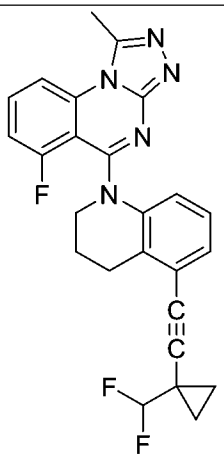
實例	化學結構
583	
584	
747	
748	

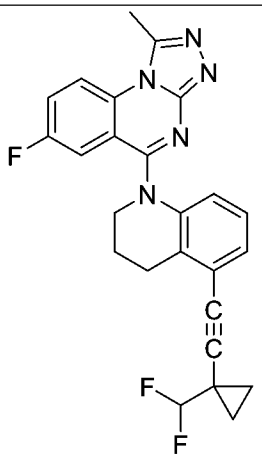
實例	化學結構
749	
750	
751	
767	

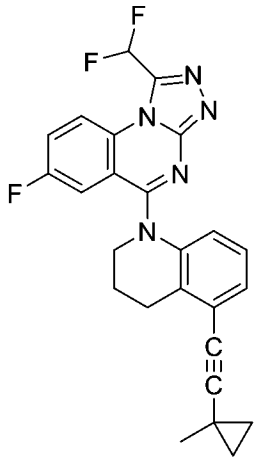
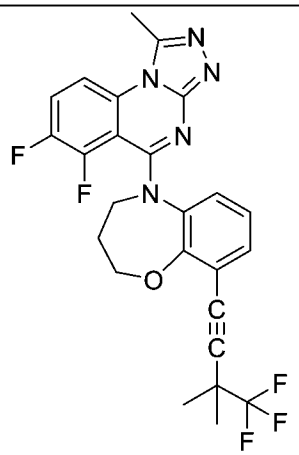
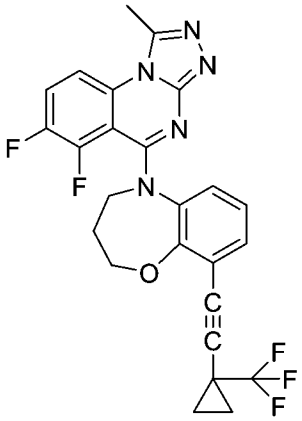
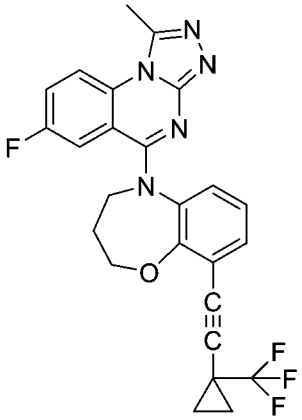
實例	化學結構
768	
769	
770	
771	

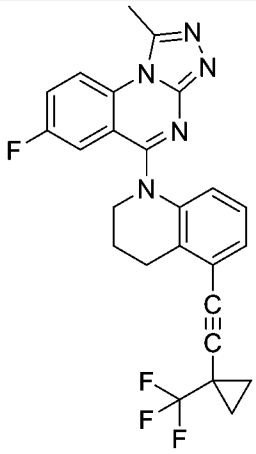
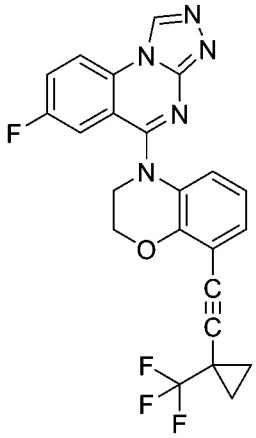
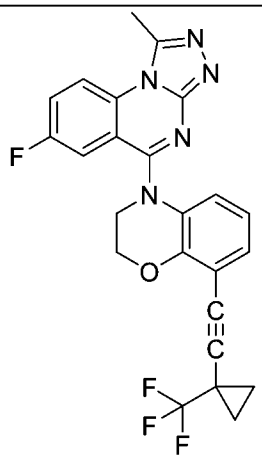
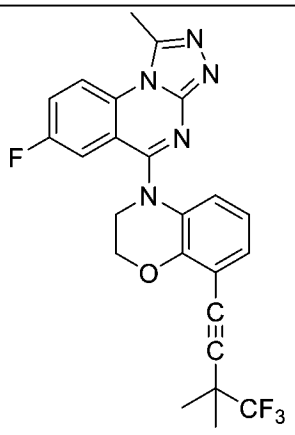
實例	化學結構
772	
773	
774	

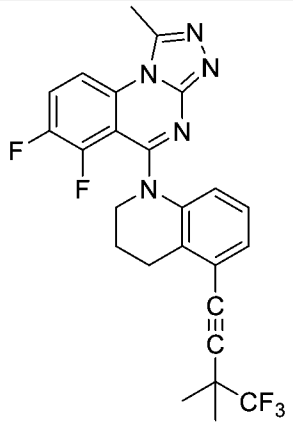
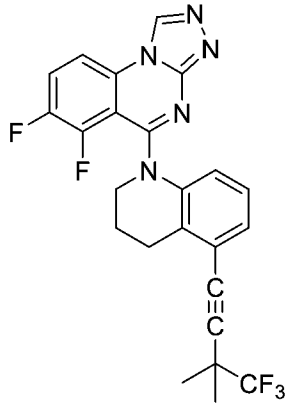
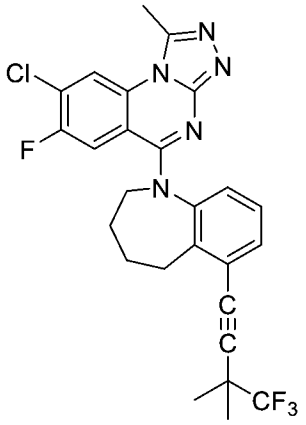
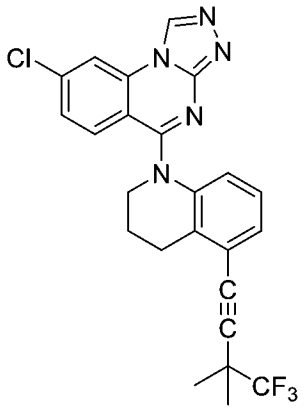
實例	化學結構
775	
776	
777	

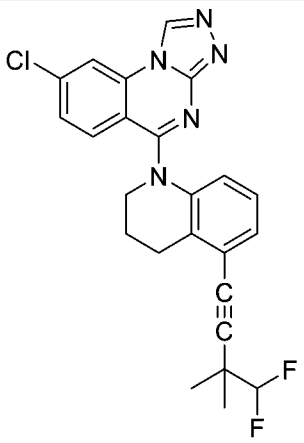
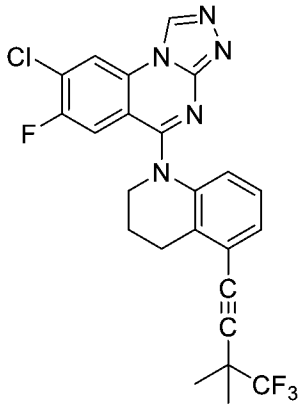
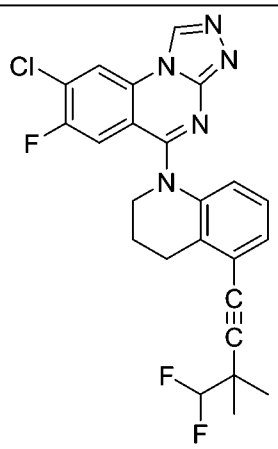
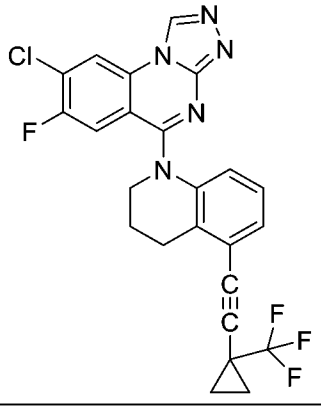
實例	化學結構
585	

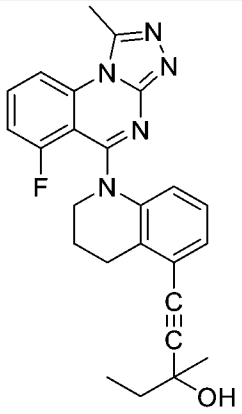
實例	化學結構
586	

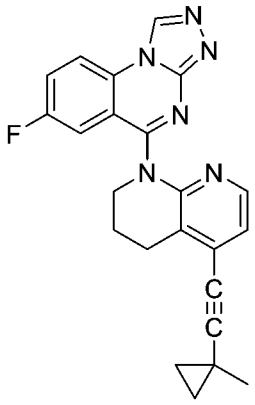
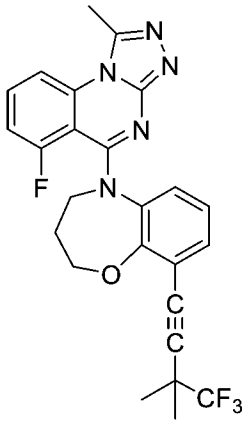
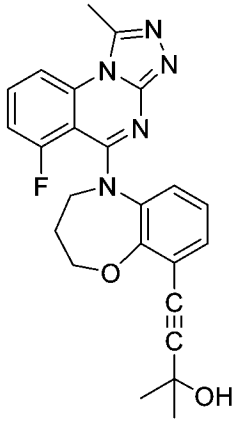
實例	化學結構
605	
645	
646	
666	

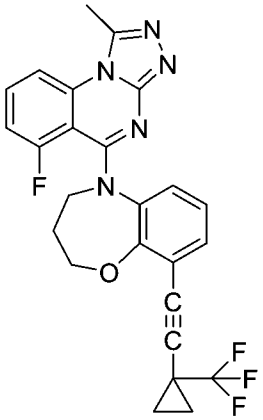
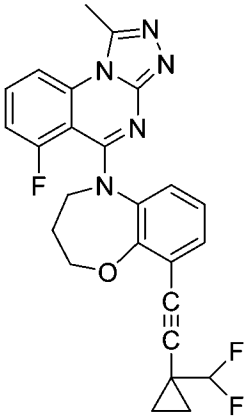
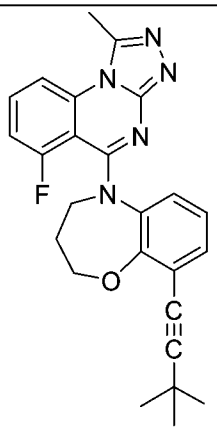
實例	化學結構
719	
720	
721	
722	

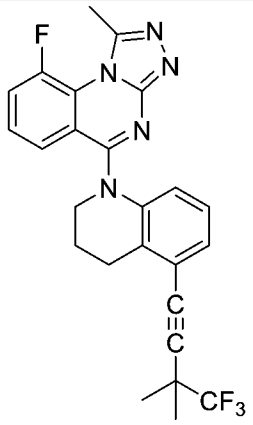
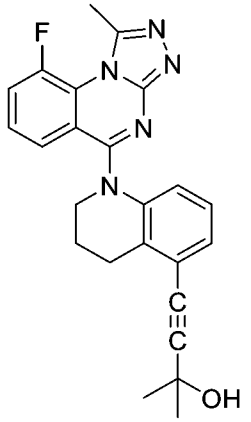
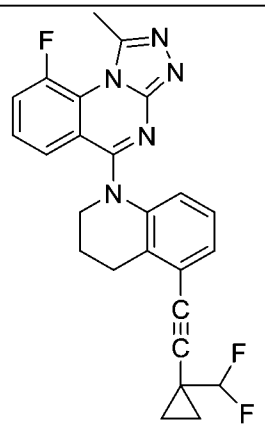
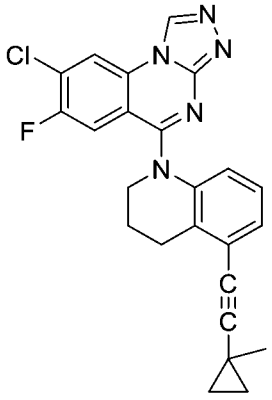
實例	化學結構
778	
779	
780	
781	

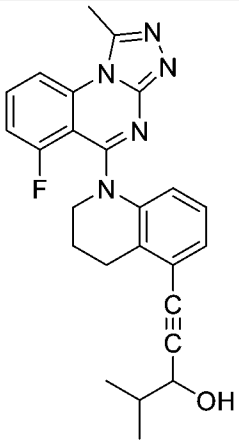
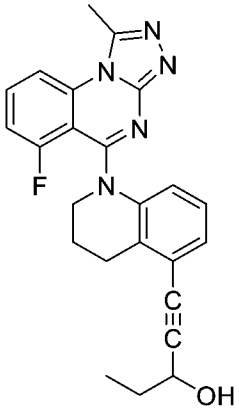
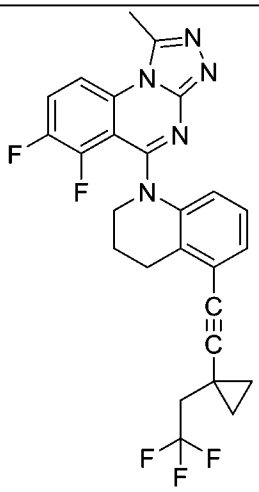
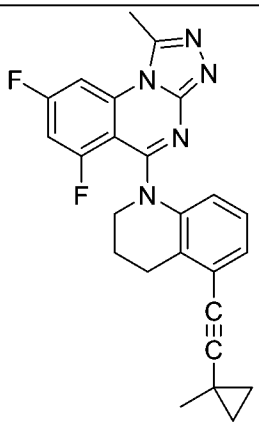
實例	化學結構
782	
783	
784	
786	

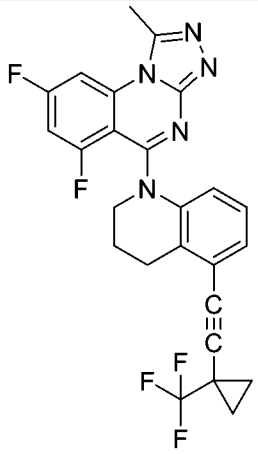
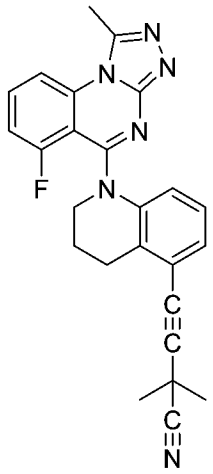
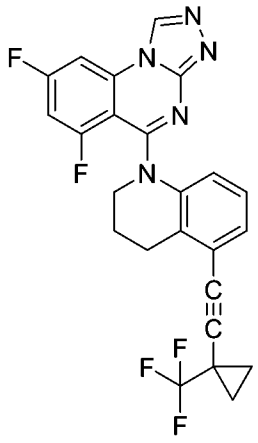
實例	化學結構
789	

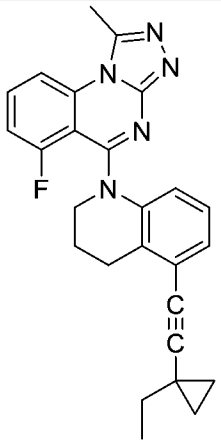
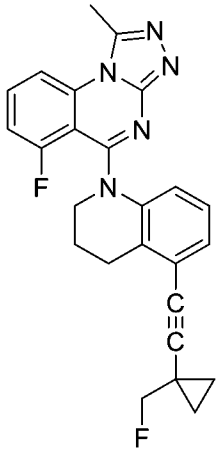
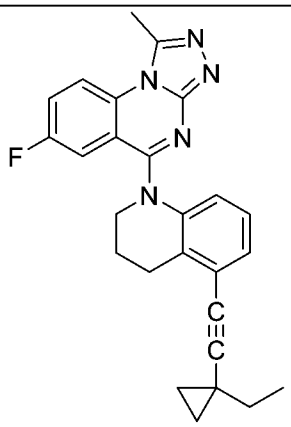
實例	化學結構
588	
636	
637	

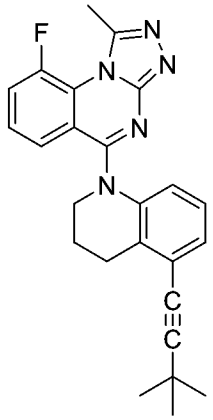
實例	化學結構
638	
639	
640	

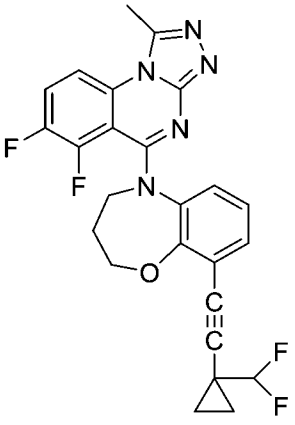
實例	化學結構
641	
642	
643	
787	

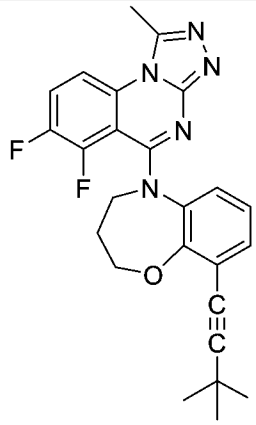
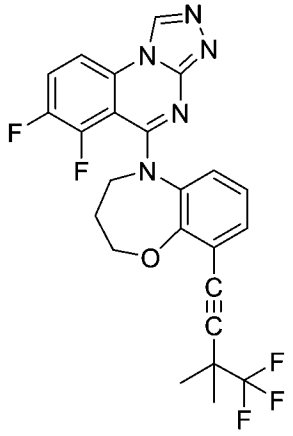
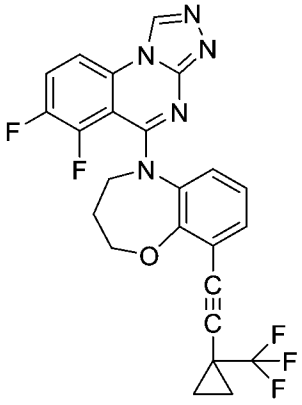
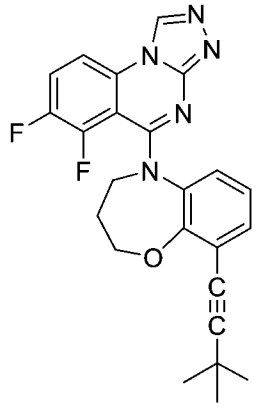
實例	化學結構
790	
791	
792	
794	

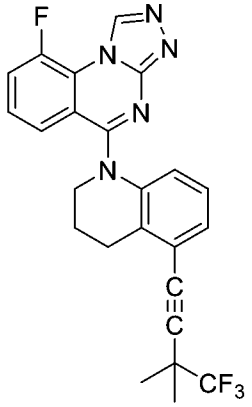
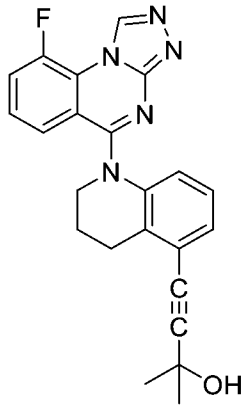
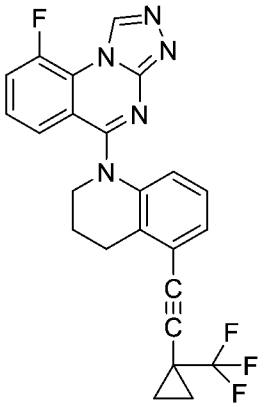
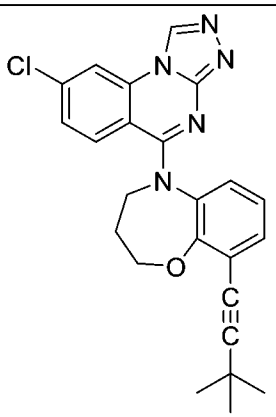
實例	化學結構
795	
797	
798	

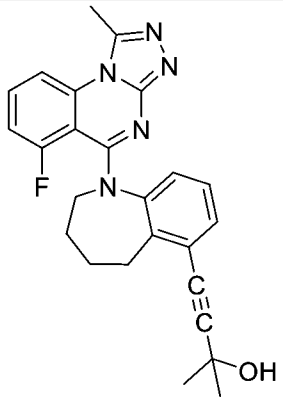
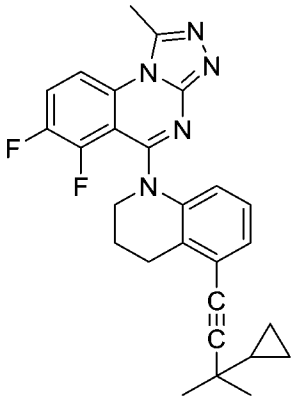
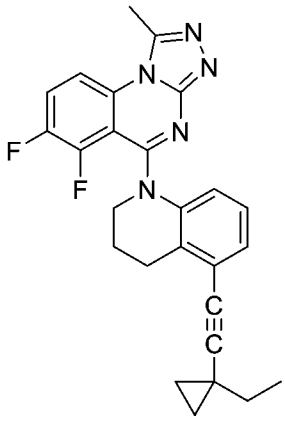
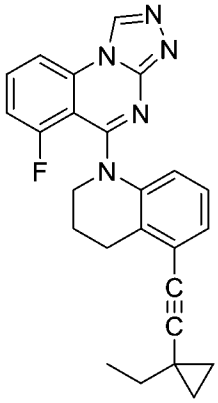
實例	化學結構
799	
800	
808	

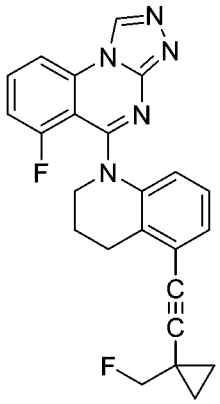
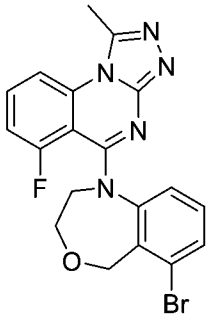
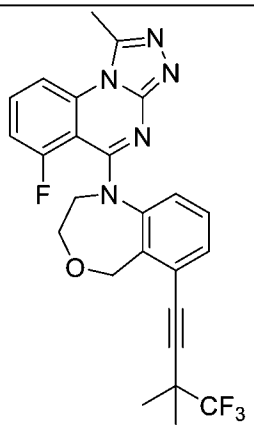
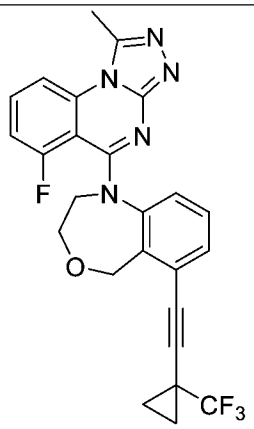
實例	化學結構
644	

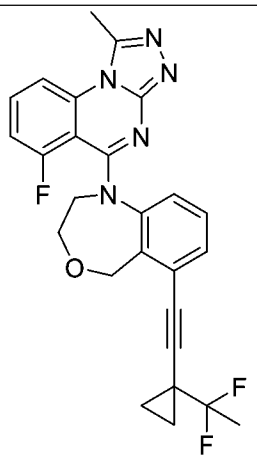
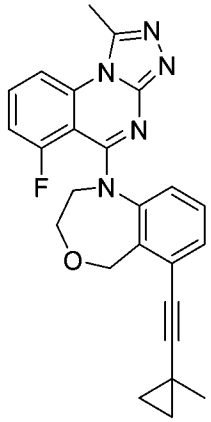
實例	化學結構
647	

實例	化學結構
648	
649	
650	
651	

實例	化學結構
652	
653	
654	
696	

實例	化學結構
697	
809	
810	
812	

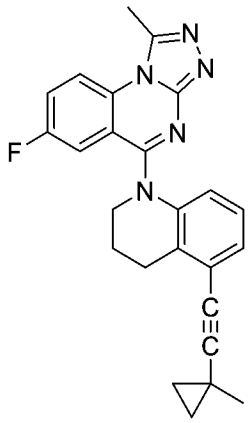
實例	化學結構
813	
825	
826	
827	

828	
829	

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

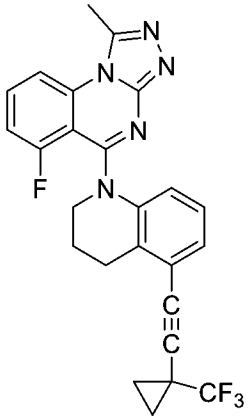
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

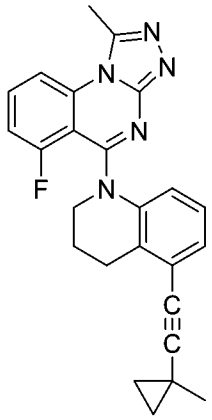
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

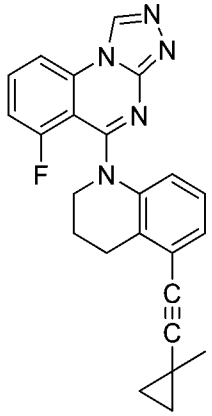
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

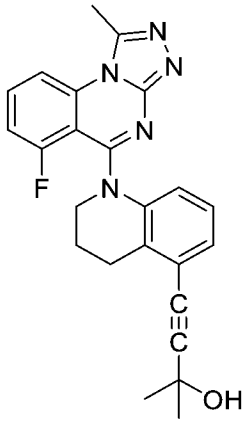
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

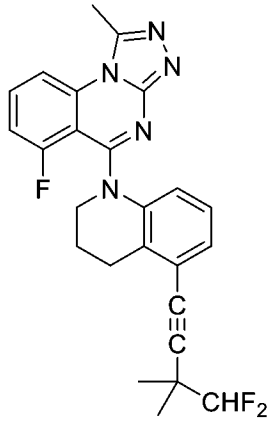
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

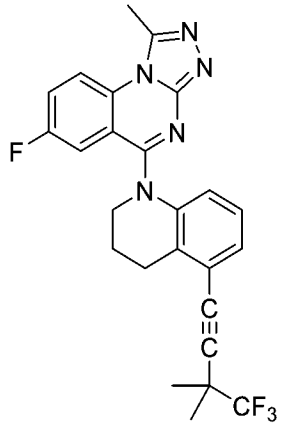
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

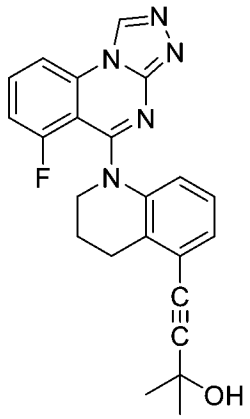
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上有效量的如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。