I791581

(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 I791581 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：107127172 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/10 (2006.01)* *C07D273/04 (2006.01)*
C07D417/10 (2006.01) *C07D413/12 (2006.01)*
C07D495/10 (2006.01) *C07D491/107(2006.01)*
A61K31/5395(2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61K31/5513(2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/08/04 美國 62/541,627

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
德商拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
美商博德研究所有限公司 (美國) THE BROAD INSTITUTE, INC. (US)
美國
達納 法伯癌症協會 (美國) DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (US)
美國

(72)發明人：艾德曼 曼紐 ELLERMANN, MANUEL (DE)；葛蘭道 史蒂芬 尼可拉斯 GRADL, STEFAN NIKOLAUS (DE)；寇皮特斯 夏洛特 克里絲汀 KOPITZ, CHARLOTTE CHRISTINE (DE)；藍居 馬丁 LANGE, MARTIN (DE)；特斯汀英安 阿德蘭 TERSTEEGEN, ADRIAN (DE)；立爾諾 飛利普 LIENAU, PHILIP (DE)；海格哈恩 克里斯塔 HEGELE-HARTUNG, CHRISTA (DE)；蘇爾利 笛特夫 SULZLE, DETLEV (DE)；路易斯 提摩西 A LEWIS, TIMOTHY A. (US)；格爾理奇 海蒂 GREULICH, HEIDI (US)；吳 曉筠 WU, XIAOYUN (CN)；梅爾森 馬修 MEYERSON, MATTHEW (US)；柏金 艾利克士 BURGIN, ALEX (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	201613920A	EP	2281822A1
US	4158094	WO	2014/164704A1
WO	2017/027854A1		

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 618 頁

(54)名稱

二氫噚二咁酮

(57)摘要

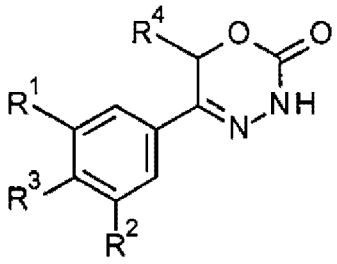
本發明提供通式(I)之二氫

噚

二

哄

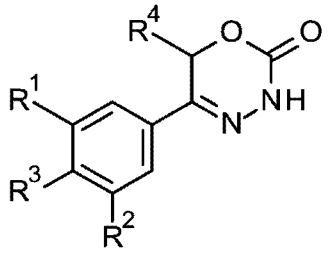
酮化合物：



(I)

，其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 如本文所定義；製備該等化合物之方法；適用於製備該等化合物之中間化合物；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；以及該等化合物作為單獨藥劑或與其他活性成分組合用於製造供治療或預防疾病(特定言之過度增殖病症)之醫藥組合物的用途。

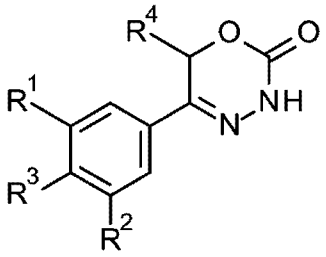
The present invention provides dihydrooxydiazinone compounds of general formula (I) :



(I)

, in which R^1, R^2, R^3, and R^4, are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of hyperproliferative diseases, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

特徵化學式：



式(I)

公告本

I791581

【發明摘要】

【中文發明名稱】

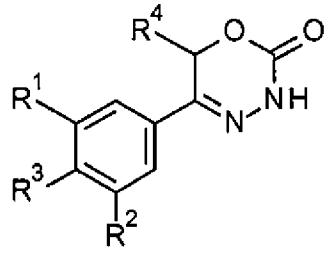
二氫噁二咔酮

【英文發明名稱】

DIHYDROOXADIAZINONES

【中文】

本發明提供通式(I)之二氫噁二咔酮化合物：

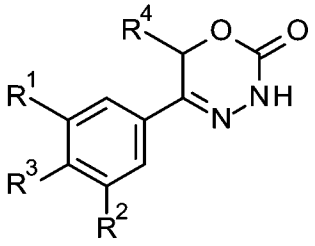


(I)，

其中R^1、R^2、R^3及R^4如本文所定義；製備該等化合物之方法；適用於製備該等化合物之中間化合物；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；以及該等化合物作為單獨藥劑或與其他活性成分組合用於製造供治療或預防疾病(特定言之過度增殖病症)之醫藥組合物的用途。

【英文】

The present invention provides dihydrooxydiazinone compounds of general formula (I) :



(I),

in which R^1, R^2, R^3, and R^4, are as defined herein, methods of preparing said

compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of hyperproliferative diseases, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

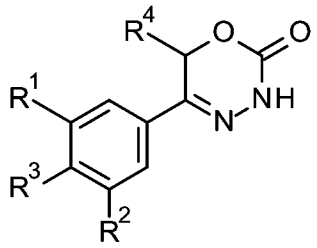
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

二氫噁二咔酮

【英文發明名稱】

DIHYDROOXADIAZINONES

【技術領域】

【0001】 本發明提供如本文所述及所定義的通式(I)之二氫噁二咔酮化合物、製備該等化合物之方法、該等化合物之醫藥組合物及該等化合物用於治療或防治疾病(特定言之過度增殖疾病)的用途。

【先前技術】

【0002】 每年美國因癌症死亡逾55萬人且在全世界死亡逾8百萬人。新穎藥劑，包括小分子、影響組織特異性生長需要之分子及免疫調節劑，已展示有益於其癌症具有獨特基因組突變或其他特徵的患者亞群。不幸的是，許多癌症患者仍無有效治療選項。

【0003】 鑑別新穎抗癌劑的一種方法為進行表型篩選以發現在癌細胞株之間呈現強選擇性的新穎小分子，隨後進行預測化學基因組學以鑑別與藥物反應相關的細胞特徵。在20世紀90年代，Weinstein及同事證明可以利用化合物之細胞毒性概況鑑別細胞特徵，諸如基因表現圖譜及DNA複本數，其與藥物敏感性相關。近年來，經由對大量細胞株進行自動化高處理量化學敏感性測試以及對細胞株進行全面的基因組及表型表徵，使得鑑別介導癌細胞株對小分子之反應之癌細胞株特徵的能力已大大增強。小分子敏感性之表型觀察結果可與表現模式或體細胞變化有關，如在曲妥珠單抗(trastuzumab)敏感性HER2擴增的乳癌或埃羅替尼(erlotinib)敏感性

EGFR突變體肺癌的情形下。

【0004】 表型篩選鑑別出文獻中已知的一些化合物為適用於治療某些癌症的PDE3抑制劑。PDE3A及/或PDE3B與Schlafen 12 (SLFN12)聚核苷酸或多肽的共表現典型地為細胞具有敏感性所必需的。已發現引起藥物敏感性的PDE3A/B抑制劑使PDE3A或PDE3B與SLFN12之間穩定地形成複合物。未引起細胞敏感性的PDE3A/B抑制劑典型地不能使PDE3A-SLFN12或PDE3B-SLFN12複合物穩定。

【0005】 若干種PDE-3抑制劑，諸如米利酮(milrinone)、西洛他唑(cilostazol)及左西孟旦(levosimendan)，已批准用於臨床治療心血管適應症或血小板增多症(阿那格雷(anagrelide))，但未批准用於癌症適應症。PDE抑制劑之最新品質評述(Nature Reviews Drug Discovery 13, 290-314, (2014))幾乎未提及癌症。由WO 2014/164704、WO2017/027854及WO2017/134231已知一些PDE3抑制劑。

【0006】 具體而言，當短期或/及長期使用PDE3抑制劑(例如對癌症患者)且需要適合的治療窗時，心臟作用模式介導PDE-3抑制劑的非所需效應(Movsesian及Kukreja, S.H. Francis等人(編), Phosphodiesterases as Drug Targets, Handbook of Experimental Pharmacology 204, 2011; 第237ff頁)可能限制其治療用途。

【0007】 已知一些二氫喔二啡酮，然而目前技術未描述如本文所述及所定義的本發明通式(I)之二氫喔二啡酮化合物。

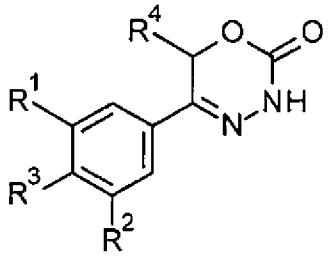
【發明內容】

【0008】 現已發現且此至少部分地構成本發明之一基礎，本發明化合物具有驚人且有利的特性。

【0009】 特定言之，已驚人地發現本發明化合物抑制腫瘤細胞增殖的IC_{50}值<100 nM，例如海拉細胞(HeLa cells)。另外，化合物需要較高的濃度來達成PDE3A及/或PDE3B抑制，其中酶促PDE3A及/或PDE3B抑制的IC_{50}值可以比腫瘤細胞增殖的IC_{50}值高>2.5倍。不希望受理論束縛，此抑制特性的差別可能與以下有關：PDE3A-SLFN12複合物誘導及/或改良的活體外或活體內藥物動力學參數及/或改良的物理化學特性及/或改良的安全藥理學特性。有了此等有利特性，本文所述化合物因此可以用於治療或預防過度增殖疾病，諸如癌症疾病。

【0010】 本發明提供調節PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物形成的通式(I)化合物、其製備方法、其醫藥組合物及其用途及治療或預防疾病、特定言之過度增殖疾病、更特定言之癌症疾病的方法。本發明教示內容之此等及其他特徵闡述於本文中。

【0011】 根據第一態樣，本發明提供通式(I)化合物：



，

式(I)

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

C(O)NR^5R^6基團，及

NR^5R^6基團，

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-C(O)R^5R^6基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基，及C_3-C_5雜環烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0012】該等化合物適用於治療患有癌症的患者，該癌症對磷酸二酯酶3A/B (PDE3A/B)調節劑治療敏感，依據為在來源於此類患者之癌細胞中偵測到*PDE3A*及/或PDE3B與*Schlafen 12 (SLFN12)*及/或SLFN12L mRNA、聚核苷酸或多肽之共表現及/或*CREB3L1* mRNA、聚核苷酸或多肽之表現不減少。

【實施方式】

【0013】

定義

除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所瞭解相同的含義。以下參考文獻為熟習此項技術者提供用於本發明中之多個術語之一般定義：Singleton等人, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (第2版, 1994)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker編, 1988)；The Glossary of Genetics, 第5版, R. Rieger等人(編), Springer Verlag (1991)；及Hale及Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。除非另外規定，否則如本文所用，以下術語具有下文歸屬於其之含義。

【0014】 所繪結構包括圍繞鍵之所有容許旋轉。

【0015】 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之一或多個氫原子經來自指定基團之選項置換，其限制條件為不超過指定原子在現有情形下之正常價。容許取代基及/或變數之組合。

【0016】 術語「視情況經取代」意謂取代基之數目可等於零或不為零。除非另有說明，否則視情況經取代之基團可經視情況存在之許多取代基取代，只要任何可利用之碳或氮原子上的氫原子被非氫取代基置換可以容納該等取代基。通常，視情況存在之取代基當存在時之數目可以是1、2、3，特定言之，1或2。

【0017】 如本文所用，術語「一或多個」，例如在本發明之通式(I)化合物之取代基定義中，意謂「1、2、3、4或5個，特定言之，1、2、3或4個，更特定言之，1、2或3個，甚至更特定言之，1或2個」。

【0018】 如本文所用，側氧基取代基表示經由雙鍵鍵結至碳原子或硫原子之氧原子。

【0019】 術語「環取代基」意謂連接至芳族或非芳族環之取代基，其置換該環上可利用的氫原子。

【0020】 若複合取代基由超過一個部分構成，例如(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)-，則位於此類複合取代基開頭或末尾的連字符表示該複合取代基連至分子其餘部分的連接點。若複合取代基被取代，則該取代基可以在複合取代基之任何適合碳原子處結合。

【0021】 若包含碳原子及視情況存在之一或多個雜原子(諸如氮、氧或硫原子)之環例如經取代基取代，則該取代基有可能在該環之任何適合位置處結合，其結合至適合碳原子及/或適合雜原子。

【0022】術語「包含(comprising)」當用於本說明書中時包括「由……組成(consisting of)」。

【0023】若任一項在本文中稱為「如本文所提及」，則意謂其可在本文中之任何位置提及。

【0024】如本文中提及之術語具有以下含義：

【0025】術語「鹵素原子」意謂氟、氯、溴或碘原子，特定言之氟、氯或溴原子。

【0026】術語「C_1-C_6烷基」意謂具有1、2、3、4、5或6個碳原子的直鏈或分支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基，或其異構體。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C_1-C_4烷基」)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基異丁基或第三丁基，更特定言之，具有1、2或3個碳原子(「C_1-C_3烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【0027】術語「伸烷基」來源於術語「烷基」，其為術語「烷基」添加「烯」而得名之二價成分，例如「甲基」變成「亞甲基」，意謂「-CH_2-」成分，其中分支鏈成分之開放鍵位於最長鏈之相應末端。

【0028】術語「C_1-C_6鹵烷基」意謂直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語「C_1-C_6烷基」如上文所定義，且其中一或多個氫原子經鹵素原子相同或不同地置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子。該C_1-C_6鹵烷基

為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基，更特定言之，三氟甲基或三氟甲基。

【0029】 術語「C_1-C_6烷氧基」意謂式(C_1-C_6烷基)-O-之直鏈或分支鏈飽和單價基團，其中術語「C_1-C_6烷基」如上文所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基或正己氧基，或其異構體。

【0030】 術語「C_1-C_6鹵烷氧基」意謂如上文所定義之直鏈或分支鏈飽和單價C_1-C_6烷氧基，其中一或多個氫原子經鹵素原子相同或不同地置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子。該C_1-C_6鹵烷氧基為例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

【0031】 術語「C_2-C_6烯基」意謂直鏈或分支鏈單價烴基，其含有一或兩個雙鍵，且其具有2、3、4、5或6個碳原子，特定言之，2或4個碳原子(「C_2-C_4烯基」)，應理解若該烯基含有超過一個雙鍵，則該等雙鍵可以彼此分離或結合。該烯基為例如乙烯基(或「乙烯基」)、丙-2-烯-1-基(或「烯丙基」)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或「異丙烯基」)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-異丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基

戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-異丙基丙-2-烯基、1-異丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-異丙基丙-1-烯基、1-異丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基或己-1,5-二烯基。特定言之，該基團為乙烯基或烯丙基、丙烯基-、異丙烯基-、丁烯基-，或異丁烯基。

【0032】 術語「C_2-C_6炔基」意謂含有一個參鍵且含有2、3、4、5或6個碳原子、特定言之2或3個碳原子(「C_2-C_3炔基」)之直鏈或分支鏈單價烴基。該C_2-C_6炔基為例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或「炔丙基」)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-異丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特定言之，該炔基為乙炔基、丙-

1-炔基或丙-2-炔基。

【0033】 術語「C_3-C_9環烷基」意謂含有3、4、5、6、7或8個碳原子的飽和單價單環或雙環烴環。該C_3-C_8環烷基為例如單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其亦包括稠合、橋接及螺接的環烷基環系統，例如雙環烴環，例如雙環[4.2.0]辛基、雙環[2.2.1]庚基或八氫并環戊二烯基，以及如下文所定義之螺環烷基系統。

【0034】 術語「螺環烷基」意謂飽和單價雙環烴基，其中兩個環共用一個共同環碳原子，且其中該雙環烴基含有5、6、7、8或9個碳原子，該螺環烷基可以經由除螺接碳原子之外的任一碳原子連接至分子之其餘部分。該螺環烷基為例如螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基或螺[5.5]十一烷基。

【0035】 術語「C_5-C_6環烯基」意謂所得環戊烯基、環己烯基、環戊二烯基、環己二烯基。

【0036】 術語「C_4-C_9環烯基」意謂含有4、5、6、7、8或9個碳原子及一個雙鍵之單價單環或雙環烴環。特定言之，該環含有4、5或6個碳原子(「C_4-C_6環烯基」)。該C_4-C_8環烯基為例如單環烴環，例如環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基或環辛烯基，或橋接環系統，以及雙環烴環，例如雙環[2.2.1]庚-2-烯基或雙環[2.2.2]辛-2-烯基、雙環[3.1.0]己-2-烯基。

【0037】 術語「3至9員雜環烷基」及「3至6員雜環烷基」分別意謂具有3、4、5、6、7、8或9個環原子的飽和雜環，總計3、4、5或6個環原子的飽和雜環，其含有一或兩個相同或不同的選自系列N、O及S之環雜原

子，該雜環烷基經由任一個碳原子或雜原子連接至分子之其餘部分。其亦包括雙環環系統，該等環系統為如下文所定義之稠合或橋接或螺接系統。其亦包括潛在具有NR^7R^8基團的式(I)化合物，其中N原子所屬的環藉由R^7與R^8連接而形成，從而形成非芳族環，包括其所連接之N原子。如本文所用，術語「雜環烷」係指由如本文所定義之雜環烷基及與該雜環烷基以其單價鍵結之氫原子組成的化合物。

【0038】 該雜環烷基可為(不限於)例如3或4員環，諸如氮雜環丙基、氧雜環丙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基或硫雜環丁基；或例如5員環，諸如四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊基、硫雜環戊基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、1,1-二氧離子基硫雜環戊基、1,2-噁唑啶基、1,3-噁唑啶基或1,3-噻唑啶基；或例如6員環，諸如四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫代嗎啉基、哌啡基、1,3-二氧雜環己基、1,4-二氧雜環己基或1,2-氧氮雜環己基；或例如稠合系統，如氮雜雙環[3.1.0]己-3-基。

【0039】 特定言之，「4至6員雜環烷基」意謂含有一個環氮原子或氧原子或硫原子的如上文所定義之4至6員雜環烷基且若其含有氮原子，則其可視情況含有選自系列：N、O、S的另一環雜原子。更特定言之，「5員或6員雜環烷基」意謂含有一個環氮原子及視情況另一個選自系列N、O之環雜原子的具有總計5或6個環原子之單環飽和雜環。該雜環烷基經由任何碳原子或適用時經由任何氮原子連接至分子之其餘部分。其均可以包括如上文所提及的雙環環系統。

【0040】 術語「部分不飽和3至9員雜環烷基」意謂具有總計5、6、7、8或9個環原子的單環不飽和非芳族雜環，其含有一或兩個雙鍵及一或

兩個相同或不同的選自系列：N、O、S的環雜原子；該部分不飽和雜環烷基可以經由任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。如本文所用，術語「部分不飽和雜環烷」係指由以下組成的化合物：如本文所定義的部分不飽和雜環烷基，及與該部分不飽和雜環烷基以其單價鍵結的氫原子。

【0041】 該部分不飽和雜環烷基為例如4*H*-哌喃基、2*H*-哌喃基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、5,6-二氫-2H-哌喃-3-基、四氫吡啶基(例如1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)、二氫吡啶基(例如1,6-二氫吡啶基)、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯基、[1,3]間二氧雜環戊烯基、4*H*-[1,3,4]噻二吩基、2,5-二氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫噻吩基、2,3-二氫噻吩基、4,5-二氫噁唑基或4*H*-[1,4]噻吩基。

【0042】 術語「稠合的雜環烷基」意謂分別具有總計6、7、8或9個環原子或總計5、6或7個環原子的雙環飽和雜環，其中兩個環共用兩個相鄰環原子，該「稠合的雜環烷基」含有一或兩個相同或不同的選自系列：N、O、S之環雜原子；該稠合雜環烷基可以經由任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。

【0043】 該稠合的雜環烷基為例如3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、氮雜雙環[3.3.0]辛基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、二氮雜雙環[4.3.0]壬基、氧氮雜雙環[4.3.0]壬基，或硫氮雜雙環[4.3.0]壬基。

【0044】 術語「橋接的雜環烷基」意謂分別具有總計7、8或9個環原子或總計7個環原子的雙環飽和雜環，其中兩個環共用兩個不相鄰的共同環原子，該「橋接的雜環烷基」含有一或兩個相同或不同的選自系列：

N、O、S的環雜原子；該橋接的雜環烷基可以經由任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。該橋接的雜環烷基為例如氮雜雙環[2.2.1]庚基、氧氮雜雙環[2.2.1]庚基、硫氮雜雙環[2.2.1]庚基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、二氮雜雙環[2.2.2]辛基、氧氮雜雙環[2.2.2]辛基、硫氮雜雙環[2.2.2]辛基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、二氮雜雙環[3.2.1]辛基、氧氮雜雙環[3.2.1]辛基、硫氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、二氮雜雙環[3.3.1]壬基、氧氮雜雙環[3.3.1]壬基、硫氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.2.1]壬基、二氮雜雙環[4.2.1]壬基、氧氮雜雙環[4.2.1]壬基、硫氮雜雙環[4.2.1]壬基。

【0045】 術語「雜螺環烷基」意謂具有總計6、7、8或9個環原子之雙環飽和雜環，其中兩個環共用一個共同環碳原子，該「雜螺環烷基」含有一或兩個相同或不同的選自系列：N、O、S之環雜原子；該雜螺環烷基可以經由除螺接碳原子之外之任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。該雜螺環烷基為例如氮雜螺[2.3]己基、氮雜螺[3.3]庚基、氧氮雜螺[3.3]庚基、硫氮雜螺[3.3]庚基、2λ^6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮基團、氧雜螺[3.3]庚基、氧氮雜螺[5.3]壬基、氧氮雜螺[4.3]辛基、二氮雜螺[3.3]庚基、硫氮雜螺[3.3]庚基、硫氮雜螺[4.3]辛基，或其他同系架構之一，諸如螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-及螺[4.6]-。

【0046】 術語「芳基」係指具有6至20 (例如6至10)個環碳原子的芳族單環、雙環(2個稠合環)、三環(3個稠合環)或多環(兩個或超過兩個稠合環)烴環系統。芳基之非限制性實例包括苯基或萘基(例如1-萘基、2-萘基等)。

【0047】 術語「雜芳基」意謂具有5、6、8、9或10個環原子(特定言之，5、6、9或10個環原子)的單價單環或雙環芳族環(「5至10員雜芳基」基團)，其含有至少一個環雜原子及視情況存在的一個、兩個或三個選自系列：N、O及/或S之其他環雜原子，且其經由環碳原子或雜原子結合至分子之其餘部分。如本文所用，術語「雜芳烴」係指由以下組成的化合物：如本文所定義的雜芳基及與該雜芳基以其單價鍵結的氫原子。

【0048】 該雜芳基可為5員雜芳基，諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基；或6員雜芳基，諸如吡啶基、噠吩基、嘧啶基、吡吩基或三吩基；或三環雜芳基，諸如咔唑基、吖啶基或啡吩基；或9員雜芳基，諸如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚吩基或嘌呤基；或10員雜芳基，諸如喹啉基、喹唑啉基、異喹啉基、啐啉基、酞吩基、喹喏啉基或喋啶基。

【0049】 一般而言，且除非另有提及，雜芳基或伸雜芳基包括其所有可能的異構體形式，例如就連至分子之其餘部分之連接點而言的互變異構體及位置異構體。因此，在一些說明性非限制實例中，術語吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；或術語噻吩基包括噻吩-2-基及噻吩-3-基。

【0050】 特定言之，雜芳基為2H-吡咯-1-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基(視情況經一或兩個甲基取代)、1,2-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基(各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基及NH_2基

團)、1H-吲哚-6-基、1H-吲唑-6-基及1H-苯并咪唑-6-基(各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基及NH_2基團)。

【0051】 特定言之，雜芳基為：

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氰基及甲基，

1H-吡唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1H-吡唑-5-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡啶-3-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基及NH_2基團，

1H-吲哚-6-基、1H-吲唑-6-基及1H-苯并咪唑-6-基。

【0052】 更特定言之，雜芳基為視情況經胺基取代的吡啶基，或視情況經二氟甲基或三氟甲基取代的吡唑基。

【0053】 甚至更特定言之，雜芳基為

4-吡啶基，其經胺基取代，或

1H-吡唑-4-基或1H-吡唑-1-基，其視情況經二氟甲基或三氟甲基取代。

【0054】 如本發明文本中所用，例如在「C_1-C_6烷基」、「C_1-C_6鹵烷基」、「C_1-C_6烷氧基」或「C_1-C_6鹵烷氧基」定義之上下文中，術語「C_1-C_6」意謂具有1至6有限數目個碳原子(亦即1、2、3、4、5或6個碳原子)的烷基。

【0055】 另外，如本文所用，如本發明文本中所用，例如在「C_3-C_8環烷基」定義之上下文中，術語「C_3-C_8」意謂具有3至8有限數目個碳原子(亦即3、4、5、6、7或8個碳原子)的環烷基。

【0056】 當給定值之範圍時，該範圍涵蓋該範圍內之各值及子範圍。

【0057】 舉例而言：

「C_1-C_6」涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_2-C_6」涵蓋C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_3-C_{10}」涵蓋C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_3-C_{10}、C_3-C_9、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_{10}、C_4-C_9、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9及C_9-C_{10}；

「C_3-C_8」涵蓋C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7及C_7-C_8；

「C_3-C_6」涵蓋C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_4-C_8」涵蓋C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7及C_7-C_8；

「C_4-C_7」涵蓋C_4、C_5、C_6、C_7、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_7、C_5-C_6及C_6-C_7；

「C_4-C_6」涵蓋C_4、C_5、C_6、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_5-C_{10}」涵蓋C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9及C_9-C_{10}；

「C_6-C_{10}」涵蓋C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9及C_9-C_{10}。

【0058】 除非上下文有特別規定或顯而易見，否則如本文所用，術語「約」應理解為在此項技術中之正常容限範圍內，例如在平均值之2個標準差內。約可理解為在所述值之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%內。除非上下文另有明確說明，否則本文所提供之所有數值均藉由術語約修飾。

【0059】 「藥劑」意謂任何小分子化合物、抗體、核酸分子或多肽或其片段。

【0060】 「改善」意謂減少、抑制、緩解、減輕、遏止或穩定疾病之發展或進展。

【0061】 「類似物」意謂不相同、但具有類似功能或結構特徵的分子。舉例而言，多肽類似物保持天然存在之相應多肽的生物活性，同時具有相對於天然存在之多肽增強類似物功能的某些生物化學修飾。此類生物化學修飾可增強類似物的蛋白酶抗性、膜滲透性或半衰期，而不會改變例如配位體結合。類似物可包括非天然胺基酸。

【0062】 在本發明中，「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、

「含有」及「具有」及其類似術語可具有美國專利法中歸屬於其之含義且可意謂「包括(includes)」、「包括(including)」及其類似術語；「主要由……組成(consisting essentially of)」或「主要組成(consists essentially)」同樣具有美國專利法中所歸屬之含義且該術語為開放端的，允許存在多於所列者，只要其基本或新穎特徵不因存在多於所列者而變化即可，但不包括先前技術實施例。

【0063】「偵測」係指鑑別所偵測之分析物的存在、不存在或量。在特定實施例中，分析物為PDE3A或SLFN12多肽。

【0064】「疾病」意謂損害或干擾細胞、組織或器官之正常功能的任何病狀或疾病。疾病實例包括超增殖病症、癌症類型，諸如腺癌、乳癌、子宮頸癌、肝癌、肺癌及黑色素瘤。

【0065】「有效量」意謂相對於未治療之患者改善疾病之症狀所必需的本文所述化合物之量。用於實施本發明之活性化合物治療性治療疾病的有效量視受試者之投藥方式、年齡、體重及總體健康而變。最終，主治醫師或獸醫將決定適當的量及給藥方案。此類量稱為「有效」量。在再其他實施例中，PDE3A調節劑為式(I)化合物。

【0066】如本文所用，術語「離去基」意謂在化學反應中被置換的原子或原子基團，其與鍵結電子形成穩定物種。特定言之，此離去基選自包含以下之群：鹵離子，特定言之，氟離子、氯離子、溴離子或碘離子；(甲基磺醯基)氧基、[(三氟甲基)磺醯基]氧基、[(九氟丁基)磺醯基]氧基、(苯基磺醯基)氧基、[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-溴苯基)磺醯基]氧基、[(4-硝基苯基)磺醯基]氧基、[(2-硝苯)磺醯基]氧基、[(4-異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)

磺醯基]氧基、[(4-第三丁基苯基)磺醯基]氧基及[(4-甲氧基苯基)磺醯基]氧基。

【0067】「調節劑」意謂結合至多肽且改變多肽之生物功能或活性的任何藥劑。調節劑包括(不限於)減少或消除多肽之生物功能或活性的藥劑(例如「抑制劑」)。舉例而言，調節劑可抑制多肽之催化活性。調節劑包括(不限於)增強或減少多肽與另一藥劑之結合的藥劑。舉例而言，調節劑可促進多肽結合至另一多肽。

【0068】除非上下文有特別規定或顯而易見，否則如本文所用，術語「或」應理解為包括性的。除非上下文有特別規定或顯而易見，否則如本文所用，術語「一(a/an)」及「該(the)」應理解為單數或複數個。

【0069】在詞語化合物、鹽、多晶型物、水合物、溶劑合物及其類似物在本文中使用複數形式的情況下，其亦意謂單一化合物、鹽、多晶型物、異構體、水合物、溶劑合物或其類似物。

【0070】「穩定化合物」或「穩定結構」意謂化合物足夠穩固以經受住自反應混合物分離至適用純度及調配為有效治療劑。

【0071】術語「前藥」表示自身可以具有生物活性或無活性，但其在體內滯留期間轉化(例如以代謝或水解方式)為本發明化合物的化合物。本發明涵蓋在生物學系統中轉化為化合物6或其鹽的化合物6衍生物及其鹽(生物前驅物或前藥)。該生物學系統可為例如哺乳動物生物體，特定言之，人類受試者。生物前驅物係例如藉由代謝過程轉化為式(I)化合物或其鹽。

【0072】術語式(I)化合物之「醫藥學上可接受的鹽」包括衍生自醫藥學上可接受之無機及有機酸及鹼的彼等物。舉例而言，參見S. M.

Berge等人,「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

【0073】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指藉由向本文所揭示化合物中添加醫藥學上可接受之酸或鹼而形成的鹽。

【0074】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受」係指出於毒理學觀點，物質可接受用於醫藥應用，且與活性成分不發生有害相互作用。

【0075】 除非具體陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用，若提供範圍，則始終意欲包括上限及下限。本文所提供之範圍應理解為範圍內所有值之簡寫。舉例而言，1至50之範圍應理解為包括來自由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群的任何數目、數目組合或子範圍。

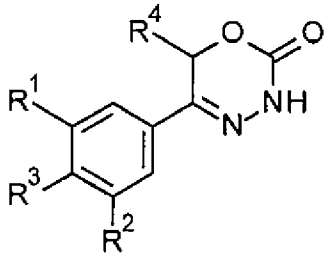
【0076】 「參考」意謂標準或對照條件。

【0077】 本文變數之任何定義中之化學基團清單的敍述包括該變數作為任何單一基團或所列基團組合的定義。本文變數或態樣的實施例之敍述包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合的該實施例。

【0078】

詳細說明

作為第一態樣，本發明提供式(I)化合物



，

式(I)

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

C(O)NR^5R^6基團，及

NR^5R^6基團，

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-C(O)R^5R^6基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基，及C_3-C_5雜環烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0079】 本發明另外至少部分地基於以下發現：式(I)化合物為PDE3A-SLFN12或PDE3B-SLFN12複合物調節劑。

【0080】 因此，在另一個實施例中，本發明進一步提供選擇患有癌症之受試者的方法，該癌症對PDE3A-SLFN12或PDE3B-SLFN12複合物調節劑、尤其式(I)化合物有反應，其中該選擇方法包括偵測PDE3A及/或PDE3B及Schlafen 12 (SLFN12)多肽或聚核苷酸在來源於此類受試者之癌細胞中的共表現。

【0081】 在另一個實施例中，為了防止式(I)化合物治療無效，本發明提供測定癌細胞中之減少或不可偵測之CREB3L1或SLFN12聚核苷酸或

多肽表現的方法，該癌細胞已獲得針對PDE3A SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑的抗性。

【0082】 相應地，本發明提供包含以下步驟的方法

- 基於包含癌細胞之受試者生物樣品中的PDE3A及/或PDE3B及SLFN12表現量，鑑別出患有惡性疾病的受試者，該惡性疾病對PDE3A-SLF12及/或PDE3B-SLF12複合物調節劑治療、尤其式(I)化合物治療可能有反應

- 投與有效量的式(I)化合物。

【0083】 在特定實施例中，本發明提供包含以下步驟的方法

- 基於CREB3L1或SLFN12表現量相對於參考水準的損失或減小，鑑別出患有惡性疾病的受試者，該惡性疾病對PDE3A-SLF12及/或PDE3B-SLF12複合物調節劑治療、尤其式(I)化合物治療具有抗性，及

- 隨後將其自設想的式(I)化合物治療時程中排除。

【0084】

化合物形式及鹽

【0085】 式(I)化合物可以游離形式(例如游離鹼或游離酸或兩性離子)存在，或以鹽形式存在。該鹽可為藥劑學中慣用或用於例如分離或純化本發明化合物之任何鹽，有機或無機加成鹽，特定言之，醫藥學上可接受之任何有機或無機加成鹽。

【0086】 舉例而言，陰離子與本文所述化合物上帶正電之取代基(例如胺基)之間可形成鹽。適合陰離子包括氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、甲烷磺酸根、三氟乙酸根及乙酸根。同樣，陽離子與本文所述化合物上帶負電之取代基(例如羧酸酯)之間亦可形

成鹽。適合陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨陽離子，諸如四甲銨離子。前藥之實例包括羧酸基之C_{1-6}烷基酯，其在投與受試者後能夠提供活性化合物。

【0087】 本發明化合物之醫藥學上可接受之適合鹽可為例如在例如鏈或環中具有氮原子之本發明化合物之酸加成鹽，其具有足夠鹼性，諸如與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、二硫酸、磷酸或硝酸)或與有機酸(諸如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、雙羥萘酸、果膠酯酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羥基乙烷磺酸、伊康酸、三氟甲烷磺酸、十二烷基硫酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸)之酸加成鹽。

【0088】 適合酸鹽之其他實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲

苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。其他酸(諸如草酸)，儘管自身不為醫藥學上可接受，但可用於製備適用作中間物的鹽以獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

【0089】 此外，具有足夠酸性之式(I)化合物的另一適合醫藥學上可接受之鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣、鎂或鋇鹽；或鋁或鋅鹽；或衍生自氨或具有1至20個碳原子的一級、二級或三級有機胺之銨鹽，諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、參(羥甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基-還原葡糖胺、N,N-二甲基-還原葡糖胺、N-乙基-還原葡糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、肌胺酸、絲胺醇、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇；或與具有1至20個碳原子的四級銨離子形成之鹽，諸如四甲銨、四乙銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨、N-苯甲基-N,N,N-三甲銨、膽鹼或苯甲烴銨。

【0090】 在某些實施例中，鹽衍生自適當鹼，包括鹼金屬(例如鈉)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及N-(烷基)$_4^+$鹽。本發明亦設想本文所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級銨化。可藉由此類四級銨化來獲得水或油溶性或分散性產物。本文任何式之化合物的鹽形式可為羧基之胺基酸鹽(例如L-精胺酸、L-離胺酸、L-組胺酸鹽)。

【0091】 適合鹽之清單見於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418頁；Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)；及"Pharmaceutical

Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G.及Stahl, P. H. (編) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。

【0092】 熟習此項技術者應進一步瞭解，所主張化合物之酸加成鹽有可能藉由使該等化合物與適當無機酸或有機酸經由多種已知方法中之任一者反應而製備。或者，本發明之酸性化合物的鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係藉由使本發明化合物與適當鹼經由多種已知方法反應而製備。

【0093】 本發明包括本發明化合物之所有可能鹽，其呈單一鹽形式或該等鹽之任何比率的任何混合物形式。

【0094】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離親本化合物而再生。化合物之親本形式與各種鹽形式的不同之處在於某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解性，但出於本發明之目的，鹽等效於化合物之親本形式。

【0095】 在本發明正文中，特定言之，在實驗章節中，對於本發明之中間物及實例之合成而言，當化合物以與對應鹼或酸形成之鹽形式提及時，如藉由相應製備及/或純化方法獲得之該鹽形式的精確化學計量組成在大多數情況下為未知的。

【0096】 除非另外說明，否則關於鹽之化學名稱或結構式之後綴，諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「x HCl」、「x CF_3COOH」、「x Na^+」意謂鹽形式，該鹽形式之化學計量未指明。

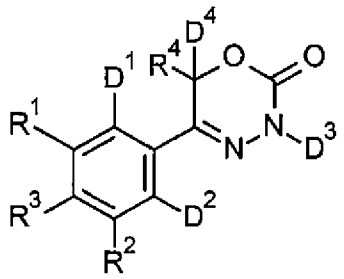
【0097】 此類似地適用於已藉由所述製備及/或純化方法以(若定義)化學計量組成未知的溶劑合物(諸如水合物)形式獲得合成中間物或實例化合物或其鹽的情況。

【0098】 除鹽形式以外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所述化合物之前藥為在生理條件下經歷化學變化以提供本發明化合物之彼等化合物。另外，前藥可藉由化學方法或生物化學方法在離體環境中轉化成本發明之化合物。舉例而言，前藥當與適合的酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，可緩慢轉化成本發明化合物。前藥通常適用，因為在一些情況下其比親本藥物可更容易投與。其經口投與的生物可用性例如可大於親本藥物。前藥在藥理學組合物中亦可具有優於親本藥物之經改良的溶解性。此項技術中已知多種前藥衍生物，諸如依賴於前藥之水解分裂或氧化活化的衍生物。前藥之一實例為(不限於)以酯(「前藥」)形式投與，但接著代謝水解為羧酸(活性實體)的本發明化合物。其他實例包括本發明化合物之肽基衍生物。

【0099】 本發明化合物可以水合物或溶劑合物形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑(特定言之，例如水、甲醇或乙醇)作為化合物晶格的結構元素。極性溶劑(特定言之，水)之量可以化學計量或非化學計量比率存在。在化學計量溶劑合物的情況下，可為例如水合物、半溶劑合物、單溶劑合物、倍半溶劑合物、二溶劑合物、三溶劑合物、四溶劑合物、五溶劑合物或水合物等。本發明包括所有此類水合物或溶劑合物。

【0100】 本發明亦包括本發明之各種水合物及溶劑合物形式。

【0101】 本發明之化合物亦可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經放射性同位素(諸如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C))進行放射性標記。本發明範疇內意欲涵蓋本發明化合物的所有同位素變體，不論放射性與否。特定言之，式(I)之含氚化合物。



式(Ia)

【0102】 式(Ia)顯示位置D^1、D^2、D^3及D^4，其中任一個氫原子可用氘原子交換。另外，在殘基R^1-R^4中，若此等殘基含有化學反應可接取的雜原子-H或碳-H鍵，則此類交換有可能。氫原子可利用一般熟習此項技術者已知的方法經氘原子置換，以獲得雜原子-D或碳-D鍵。R^1、R^2或R^4中之任一者本身亦可為氘而非氫。

【0103】 因此，本發明之一個態樣為彼等化合物，其中R^1、R^2或R^4中之任一者獨立地為氘且/或如式(I)所示之任一個氫原子經氘原子置換且/或R^1、R^2、R^3或R^4中之任一者在化學上可接取的氘化位置或同時氘化的任何位置組合具有氘原子。

【0104】 術語化合物或試劑之「同位素變體」定義為展現構成此類化合物之一或多種同位素之非天然比例的化合物。術語「通式(I)化合物之同位素變體」定義為展現構成此類化合物之一或多種同位素之非天然比例的通式(I)化合物。表述「非天然比例」意謂此類同位素高於其天然豐度之比例。適用於本文中之同位素之天然豐度描述於「Isotopic Compositions of the Elements 1997」, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998中。此類同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之穩定的放射性同位素，分別諸如^{2}H (氘)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I及^{131}I。

【0105】 關於本文中所指定病症之治療及/或預防，通式(I)化合物之同位素變體可以含有氘(「通式(I)之含氘化合物」)。其中併入一或多個放射性同位素(諸如^{3}H或^{14}C)的通式(I)化合物之同位素變異體適用於例如藥物及/或受質組織分佈研究中。此等同位素因其容易併入及可偵測性而尤其較佳。可以將諸如^{18}F或^{11}C之正電子發射同位素併入通式(I)化合物中。通式(I)化合物之此等同位素變體適用於活體內成像應用。含氘及含^{13}C之通式(I)化合物可以在臨床前或臨床研究之情形下用於質譜分析中。

【0106】 通式(I)化合物之同位素變體通常可以藉由熟習此項技術者已知之方法製備，諸如本文流程及/或實例中所述之方法，藉由用試劑之同位素變體、較佳含氘試劑取代該試劑。視所要氘化位點而定，在一些情況下，來自D_2O之氘可直接併入化合物中或併入適用於合成此類化合物之試劑中。氘氣亦為適用於將氘併入分子中之試劑。烯鍵及炔鍵之催化氘化為併入氘之直接途徑。在氘氣存在下金屬催化劑(亦即Pd、Pt及Rh)可用於含官能基之烴中的氘與氫直接交換。多種氘化試劑及合成結構單元可購自諸如以下公司：C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA。

【0107】 術語「通式(I)之含氘化合物」定義為如下通式(I)化合物，其中一或多個氫原子經一或多個氘原子置換且其中通式(I)化合物之各氘化位置處的氘豐度高於氘天然豐度，氘天然豐度為約0.015%。特定言之，在通式(I)之含氘化合物中，通式(I)化合物之各氘化位置處的氘豐度在該(等)位置高於10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%，較佳高於90%、95%、96%或97%，甚至更佳高於98%或99%。應瞭解，各

氘化位置處之氘豐度獨立於其他氘化位置處之氘豐度。

【0108】將一或多個氘原子選擇性併入通式(I)化合物中可以改變分子之物理化學特性(諸如酸性[C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa等人, Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])及/或代謝概況，且可引起親本化合物與代謝物之比率或所形成代謝物之量變化。此類變化可以產生某些治療優勢且因此在一些情況下可為較佳的。已報導代謝及代謝轉換之速率降低，其中代謝物比率變化(A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。暴露於親本藥物及代謝物時之此等變化可對通式(I)之含氘化合物之藥效學、耐受性及功效產生重要後果。在一些情況下，氘取代減少或消除非所要或毒性代謝物之形成且增加所要代謝物之形成(例如Nevirapine: A. M. Sharma等人, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410；Efavirenz: A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在其他情況下，氘化之主要作用為降低全身清除速率。從而延長化合物之生物半衰期。潛在臨床益處包括能夠經由降低峰值含量及增加谷值含量來維持類似的全身暴露。視特定化合物之藥物動力學/藥效學關係而定，此舉可減少副作用及增強功效。ML-337 (C. J. Wenthur等人, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)及奧當卡替(Odanacatib) (K. Kassahun等人, WO2012/112363)為此氘作用之實例。已報導其他情況，其中降低之代謝速率使得藥物暴露增加而不改變全身清除速率(例如羅非昔布(Rofecoxib)：F. Schneider等人, Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295；特拉匹韋(Telaprevir)：F. Maltais等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。展示此作用之氘化藥物可以降低劑量需求(例如達成所

要作用之給藥次數降低或劑量降低)及/或可產生較低之代謝物負荷。

【0109】 通式(I)化合物可具有多個潛在的代謝攻擊位點。為了最佳化針對物理化學特性及代謝概況的上述作用，可以選擇具有某種一或多個氘-氫交換模式的通式(I)之含氘化合物。特定言之，通式(I)之含氘化合物中的氘原子連接至碳原子且/或位於通式(I)化合物之作為位點的彼等位置。

【0110】 在一些態樣中，式(I)化合物可為異構體。「異構體」為具有相同分子式之不同化合物。「立體異構體」為僅原子在空間之排列方式不同的異構體。如本文所用，術語「異構體」包括任何及所有幾何異構體及立體異構體。舉例而言，「異構體」包括雙鍵順式及反式幾何異構體，亦稱為E-異構體及Z-異構體；R-對映異構體及S-對映異構體；非對映異構體、(d)-異構體及(l)-異構體、其外消旋混合物；及其屬於本發明範疇之其他混合物。

【0111】 符號-----表示一鍵，其可為如本文所述之單鍵或雙鍵。本文提供由取代基圍繞碳-碳雙鍵排列或取代基圍繞碳環排列而產生的各種幾何異構體及其混合物。圍繞碳-碳雙鍵之取代基指定為「Z」或「E」構形，其中術語「Z」及「E」根據IUPAC標準使用。除非另外說明，否則描繪雙鍵之結構涵蓋「E」型與「Z」型異構體。

【0112】 圍繞碳-碳雙鍵之取代基可替代地稱為「順式」或「反式」，其中「順式」表示雙鍵同一側之取代基，且「反式」表示雙鍵相對側的取代基。取代基圍繞碳環之排列亦可稱為「順式」或「反式」。術語「順式」表示環平面同一側之取代基，且術語「反式」表示環平面相對側之取代基。其中取代基安置於環平面同一側與相對側的化合物之混合物指

定為「順式/反式」。

【0113】 本發明化合物視情況含有一或多個不對稱中心，此視所需各種取代基之位置及性質而定，該等中心為例如具有四個不同取代基的碳原子。一或多個不對稱碳原子有可能以(R)或(S)組態存在，此可在單一不對稱中心的情況下產生外消旋混合物且在多個不對稱中心的情況下產生非對映異構體混合物。適當時，術語「(±)」用於表示外消旋混合物。在某些情況下，由於圍繞所指定鍵(與所指定化合物之兩個經取代芳族環鄰接的中心鍵)的旋轉受到限制，因此亦可能存在不對稱性。當化合物為對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可用(R)或(S)指定。絕對構型未知之解析化合物可命名為(+)或(-)，此視在鈉D線之波長下其旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而定。本文所述之某些化合物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，其可根據各不對稱原子之絕對立體化學構型定義為(R)-或(S)-。本發明之化學實體、醫藥組合物及方法意欲包括所有此類可能之異構體，包括外消旋混合物、基本上光學純形式及中間物混合物。

【0114】 較佳化合物為產生更需要之生物活性的彼等化合物。本發明化合物之經分離的純或部分純化異構體及立體異構體或外消旋或非對映異構體混合物亦包括在本發明之範疇內。此類物質之純化及分離可以藉由此項技術中已知的標準技術完成，包括對掌性高壓液相層析(HPLC)、對掌性鹽的形成及結晶，或藉由不對稱合成製備。

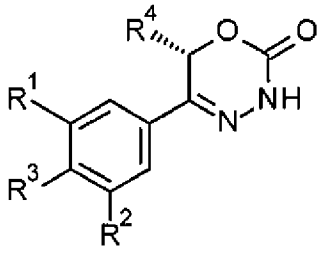
【0115】 光學異構體可藉由根據習知方法解析外消旋混合物來獲得，例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非對映異構體鹽，或形成共價非對映異構體來獲得。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基

酒石酸及樟腦磺酸。非對映異構體之混合物可藉由此項技術中已知之方法(例如藉由層析或分步結晶)、基於其物理及/或化學差異而分離成其個別非對映異構體。接著自經分離之非對映異構體鹽釋放光活性鹼或酸。分離光學異構體之不同方法包括使用對掌性層析(例如使用對掌相的HPLC管柱)，使用或不使用習知衍生作用，其經最佳選擇以使對映異構體之分離最大化。使用對掌相之適合HPLC管柱可市購，諸如Daicel製造之管柱，例如Chiracel OD及Chiracel OJ，例如許多其他管柱，其均可以常規方式選擇。亦使用酶分離，使用或不使用衍生作用。本發明之光學活性化合物同樣可藉由對掌性合成、利用光學活性起始物質來獲得。

【0116】 為了將不同類型的異構體彼此區分開來，參考IUPAC規則第E章(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

【0117】 本發明包括本發明化合物之所有可能立體異構體，其呈單一立體異構體形式或呈該等立體異構體(例如(R)-異構體或(S)-異構體)之任何比率之任何混合物形式。較佳為展示所需作用的立體異構體。對於其中R^4=甲基的式(I)化合物而言，發現具有該甲基的呈S構型的化合物具有顯著更佳的藥理學作用。

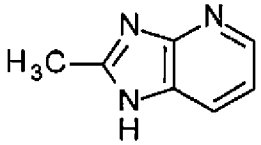
【0118】 因此，作為關於R^4中之烷基組態的本發明之一個態樣，本發明較佳包括其中R^4=C_1-C_3烷基、更特定言之R^4=甲基的彼等化合物，其中S組態如式(Ia)所指示



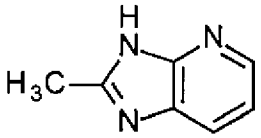
式(Ia)

【0119】 本發明化合物之單一立體異構體(例如單一對映異構體或單一非對映異構體)的分離例如藉由任何適合的現有技術方法(諸如層析法，尤其對掌性層析)達成。

【0120】 另外，本發明的化合物可以互變異構體形式存在。舉例而言，含有例如咪唑并吡啶部分作為雜芳基的任何本發明化合物可以1H互變異構體或3H互變異構體形式或甚至以任何量之兩種互變異構體之混合物形式存在，亦即：



1H互變異構體



3H互變異構體

【0121】 本發明包括本發明化合物的所有可能互變異構體，其呈單一互變異構體形式或該等互變異構體之任何比率的任何混合物形式。

【0122】 此外，本發明化合物可潛在地以N-氧化物形式存在，其定義為本發明化合物之至少一個氮經氧化。本發明包括化學上所有此類可能的N-氧化物。

【0123】 此外，本發明包括本發明化合物之所有可能結晶形式或多晶型物，其為單一多晶型物或超過一種多晶型物之任何比率的混合物形式。

【0124】 此外，本發明亦包括本發明化合物之前藥。術語「前藥」在此表示自身可以具有生物活性或無活性，但其在體內滯留期間轉化(例如以代謝或水解方式)為本發明化合物的化合物。

【0125】 因此，本發明包括式(I)化合物之前藥。

【0126】 在又另一個實施例中，本發明包括式(I)化合物之立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物

【0127】 在另一個實施例中，本發明包括式(I)化合物之立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0128】 在另一個實施例中，本發明包括式(I)化合物之立體異構體、互變異構體、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0129】 在又另一個實施例中，本發明包括式(I)化合物之立體異構體、互變異構體、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0130】 在又另一個實施例中，本發明包括式(I)化合物之立體異構體、互變異構體或鹽，或其混合物。

【0131】

其他態樣及實施例

根據第一態樣之一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，其視情況經羥基取代

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基、-$C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取

代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0132】 根據第一態樣之一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；及

C(O)NR^5R^6基團

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自鹵素原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取

代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0133】 根據第一態樣之一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_4-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_6環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

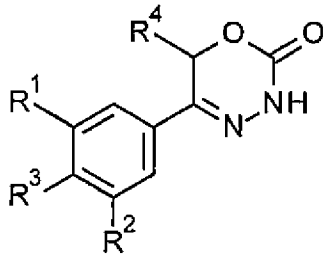
C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0134】 根據第一態樣之一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：



，

式(I)

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子，

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團，

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基，及C_3-C_5雜環烷基，

R^7/R^8獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_5雜環烷基，

或R^7與R^8一起形成3、4、5、6或7員環，該環視情況含有一或兩個選自由-O-、-S-及-NR^9-組成之群的額外雜原子，

且其視情況經選自以下的取代基取代一次、兩次或三次：鹵素原

子、C_1-C_3烷基、羥基、氰基、側氧基(=O)及NR^5R^6基團，

且若R^7與R^8一起形成5、6或7員環，則該環視情況可以含有選自-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-NR^9-CH_2-的橋接基團；

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0135】 根據第一態樣之一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子，

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_4烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基；

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_3伸烷基-O-C_1-C_3烷基、-C_1-C_3伸烷基-S-C_1-C_3烷基及C_3-C_5雜環烷基，

R^7/R^8獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基、-C_1-C_3伸烷基-O-C_1-C_3烷基、-C_1-C_3伸烷基-S-C_1-C_3烷基、-C_1-C_3伸烷基-NR^5-C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_5雜環烷基，或R^7與R^8一起形成3、4、5、6或7員環，該環視情況含有一或兩個選自由-O-、-S-及-NR^9-組成之群的額外雜原子，

且其視情況經選自以下的取代基取代一次、兩次或三次：鹵素原子、C_1-C_3烷基、羥基、氰基、側氧基(=O)及NR^5R^6基團，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0136】 根據第一態樣之第二實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子，

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_4烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基；

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經側氧基(=O)取代；

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及甲基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；及

R^7/R^8獨立地選自氫原子、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6烷基；

或R^7與R^8一起形成4、5或6員環，該環視情況含有一個額外氧原子，且其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3烷基之取代基取代一次或兩次；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0137】 根據第一態樣之第三實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3、-CH_3、-OCF_3及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_4烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基；

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經側氧基(=O)取代；

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；及

R^7/R^8獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

或R^7與R^8一起形成4、5或6員環，該環視情況含有一個額外氧原子，且其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3烷基之取代基取代一次或兩次；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0138】 根據第一態樣之第四實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3、-CH_3、-OCF_3及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自

鹵素原子，

丙-1-烯-1-基，其視情況經甲基取代，

哌啶-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氟原子及甲基

嗎啉-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡咯啶-1-基，其視情況經一或兩個鹵素原子取代，

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，其視情況經甲基取代，

氮雜環丁-1-基，

3,6-二氫-1H-哌喃-4-基，

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子及甲基，

環戊-1-烯-1-基，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、甲基、乙基、CF_3、CF_2H基團、甲氧基、CF_3O基團、NH_2基團及$NHCH_3$基團，

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氰基及甲基，

1H-吡唑-4-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自甲基、乙基或CF_3基團，

1H-吡唑-5-基，其視情況經甲基取代，

1,2-噁唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經甲基取代，

吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、CF_3基團、甲氧基及NH_2基團，

嘧啶-5-基，其視情況經甲基取代，

1H-吲哚-6-基，

1H-吲唑-6-基，其視情況經甲基取代，

1H-苯并咪唑-6-基，其視情況經甲基取代，

$NH(C_2H_5)$基團、$NH(C_3H_7)$基團、$NH(C_4H_9)$基團、$NCH_3(C_4H_9)$基團、$NH(C_5H_{11})$基團、NH(環戊基)基團、NCH_3(環戊基)基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0139】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基及羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0140】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基

不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_5環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0141】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

R^1選自CF_3及氟原子；

R^2為氫原子；

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及甲基；

R^5/R^6為氫原子或甲基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_3烷基，其視情況經一、二或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0142】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、氟原子、氰基、甲基、OCF_3基團、CHF_2基團及CF_3基團，

R^2選自氫原子或氟原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經取代基取代，該取代基由中選出2-羥基、甲氧基及嗎啉基；

C_2-C_6烯基，其視情況經甲氧基取代；

環己基，其視情況經羥基取代；

C_5-C_7環烯基；

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自氟原子、-C(O)NH2基團、羥基、甲基、乙基、羥基甲基、氰基及胺基；

部分不飽和的5至6員雜環烷基，其視情況經甲基取代；

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代，該等取代基獨立地選自甲基、乙基、氟原子、氯原子、胺基、羥基、甲氧基、氰基、二氟甲基、三氟甲基及甲基胺基；

5員雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基及氰基，

6員雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自甲基、氟原子、氯原子、三氟甲基、胺基及甲氧基，

雙環雜芳基，其視情況經甲基取代；

NR^7R^8：基團，

其中R^7R^8獨立地選自氫原子，

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自胺基、甲氧基、乙氧基、氰基、羥基、三氟甲基、環丙基、2,2-二甲基環丙基、1-羥基環丁基、3-羥基環丁基、甲基氧雜環丁基、氧雜環戊基、氧雜環己基、甲基氧雜環己基、四氫呋喃基、側氧基吡咯啶基、側氧基哌啶基、甲基-1H-咪唑基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、1-甲基-1H-吡唑基、吡咔基、吡啶基、嘧啶基，

C_5-C_7環烷基，其視情況經羥基取代；4至6員雜環烷基，其視情況經甲基取代，

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0143】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、氟原子、氰基、CH_3基團、OCF_3基團、CHF_2基團及CF_3基團，

R^2選自氫原子(許多實例)或氟原子；

R^3選自

甲基、丙-2-基、2-甲基丙基、2-羥基丙-2-基、3,3-二甲基丁基、3-甲氧基丙基，

-CH_2-(嗎啉-4-基)基團，

丙-1-烯-2-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、3,3-二甲基丁-1-烯-1-基、3-甲氧基丙-1-烯-1-基，

4-羥基環己基，

環戊-1-烯-1-基、環己-1-烯-1-基、雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基

噁烷-3-基、3,3-二氟氮雜環丁-1-基、氮雜環丁-3-甲醯胺、2-羥基氮雜環丁-1-基、3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基、2-(羥甲基)氮雜環丁-1-基、3-氰基-3-甲基氮雜環丁-1-基、2,4-二甲基氮雜環丁-1-基、-2λ^6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮、3-羥基吡咯啶-1-基、3,3-二氟吡咯啶-1-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、4-氟哌啶-1-

基、4,4-氟哌啶-1-基、4-氰基-哌啶-1-基、4-氟-4-甲基哌啶-1-基、4-乙基-4-羥基哌啶-1-基、4-羥基哌啶-1-基、3-羥基哌啶-1-基、3-胺基羰基哌啶-1-基、嗎啉-4-基、2-甲基嗎啉-4-基、2,6-二甲基嗎啉-4-基、4-甲基哌咔-1-基，

2,5-二氫呋喃-3-基、5,6-二氫-2H-哌喃-3-基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，

苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-氟苯基、2-胺基苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2,4-二甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氟-4-胺基苯基、4-氰基-2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-胺基苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-6-甲基苯基、(2-二氟甲基)苯基、2-氰基苯基、2,4-二氟苯基、3-甲基苯基、3-胺基苯基、3-氟苯基、3-羥基苯基、3,4-二氟苯基、3-胺基-4-甲基苯基、3-胺基-4-氯苯基、3-胺基-4-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-胺基-3-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-氟-3-羥基苯基、3-羥基-4-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-(二氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氰基苯基、4-胺基苯基、4-(甲基胺基)苯基、4-羥基苯基、4-甲氧基苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,4-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3-胺基-4,6-二氟苯基，

1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-4-基、1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、1-甲基-5-氰基-1H-吡咯-2-基、1-乙

基-1H-咪唑-4-基、4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基、3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基、1,2-噻唑-4-基、2-甲基-1,3-噻唑-5-基、5-(三氟甲基)噻吩-2-基、5-氰基-4-甲基-噻吩-2-基、5-(三氟甲基)噻吩-3-基，

吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-3-基、6-氟吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、6-胺基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-氟-6-甲基吡啶-3-基、2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-胺基吡啶-4-基、3-甲基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-5-基，

1-苯并噻吩-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、1H-吲唑-6-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-5-基，

甲基胺基、乙基胺基、(丙-2-基)胺基、丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、戊基胺基、乙基(甲基)胺基、(丁基)甲基胺基、胺基羰基甲基、(2-胺基乙基)胺基、(2-甲基丙基)胺基、(3-甲基丁基)胺基、(2-甲氧基乙基)胺基、(2-乙氧基乙基)胺基、(3-甲氧基丙基)胺基、(3-氰基丙基)胺基、(2-羥基丙基)胺基、(2-羥基-2-甲基丙基)胺基、(2-甲氧基丙基)胺基、(2-乙氧基丙基)胺基、(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)胺基、(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基、(2-甲氧基丁基)胺基、(3-羥基丁基)胺基、(1-羥基丁-2-基)胺基、(4-羥基丁-2-基)胺基、(1-羥基戊-2-基)胺基、(3-羥基-3-甲基丁基)胺基、(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基、(環丙基甲基)胺基、(1-環丙基乙基)胺基、((1-羥基環丁基)甲基)胺基、(1-羥基-4-甲基戊-2-基)胺基、(1,3-二羥基丁-2-基)胺基、(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基、(二環丙基甲基)胺

基、(3-羥基環丁基)胺基、[1-(羥基甲基)環丁基]甲基、環戊基胺基、(2-羥基環戊基)胺基、(環戊基)(甲基)胺基、(4-羥基環己基)胺基、雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基、[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基、(氧雜環丁-3-基)胺基、(氧雜環戊-3-基)甲基)胺基、(四氫呋喃-2-基甲基)胺基、(噁烷-4-基)胺基、((噁烷-4-基)甲基)胺基、((4-甲基氧雜環己-4-基)甲基)胺基、(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基、[(5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基]胺基、[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基、[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基、[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基、[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]胺基、(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)胺基、[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基、[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基、[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]胺基、[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基、[(吡啡-2-基)甲基]胺基、[(吡啶-3-基)甲基]胺基、[(嘧啶-5-基)甲基]胺基、[(嘧啶-2-基)甲基]胺基，

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0144】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自

鹵素原子，

丙-1-烯-1-基，其視情況經甲基取代，

哌啶-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子及甲基

嗎啉-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡咯啶-1-基，其視情況經一或兩個鹵素原子取代，

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，其視情況經甲基取代，

氮雜環丁-1-基，

3,6-二氫-1H-哌喃-4-基，

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子及甲基，

環戊-1-烯-1-基，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、甲基、乙基、CF_3、CF_2H基團、甲氧基、CF_3O基團、NH_2基團及$NHCH_3$基團，

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氰基及甲基，

1H-吡唑-4-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自甲基、乙基或CF_3基團，

1H-吡唑-5-基，其視情況經甲基取代，

1,2-噁唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經甲基取代，

吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、CF_3基團、甲氧基及NH_2基團，

嘧啶-5-基，其視情況經甲基取代，

1H-吲哚-6-基，

1H-吲唑-6-基，其視情況經甲基取代，

1H-苯并咪唑-6-基，其視情況經甲基取代，

$NH(C_2H_5)$基團、$NH(C_3H_7)$基團、$NH(C_4H_9)$基團、$NCH_3(C_4H_9)$基團、$NH(C_5H_{11})$基團、NH(環戊基)基團、NCH_3(環戊基)基團；

R^4選自氫原子及甲基；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0145】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物選自以下之群組

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二

咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-5-基)苯甲腈，

3-氯-2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-5-基)苯甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6胺基-吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-

喔二咁-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈，

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[4'-(甲基胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-喔二咁-2-酮，

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(乙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-

2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4',5'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',3',4'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)聯苯-4-甲腈，

5-(2'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',3'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2',4'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3'-二氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',6'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6*S*)-5-(-[(3-氯-4--(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

6*S*)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-

二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，及

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0146】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物選自以下之群組

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-

酮，

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)苯甲腈，

3-氯-2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)苯甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6胺基-吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-

2-酮，

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈，

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-(甲基胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-

酮，

5-[4-(丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(乙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4',5'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',3',4'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)聯苯-4-甲腈，

5-(2'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',3'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2',4'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3'-二氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',6'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-

2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6*S*)-5-(-[(3-氯-4--(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

6*S*)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，及

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0147】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物選自以下之群組

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲腈，

5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-(雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

2'-氟-2-甲基-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)[1,1'-聯苯]-4-甲腈，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

4'-[(6S)-6-甲基-2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-甲腈，

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[3'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[3'-胺基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[2'-乙基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-

2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(噁烷-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(順/反)-3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(順或反)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(反)-4-羥基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二呋-2-酮，

5-[4-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

-{4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-[4-({[(外消旋)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-[4-{[2(R)-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-[4-{[(3R)-3-羥基丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-[4-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-[4-{[(1-羥基環丁基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-{4-[(3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-{4-[(2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-{4-[乙基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呋-2-酮，

5-[4-(第三丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[(2R)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(吡吡-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-1-羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(外消旋混合物)，

(外消旋)-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲醯胺，

5-{4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1R,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-

二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈，

(外消旋)-5-{4-[(1-環丙基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(嘧啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(氧雜環戊-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(外消旋混合物)，

5-[4-{[(2S)-4-羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[1-(羥基甲基)環丁基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2S)-2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4-乙基-4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

4-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈，

6-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2λ^6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮，

N^2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺，

5-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-({[(2S)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-乙氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[噁烷-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(反)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(反式異構體)，

(順)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2胺基-乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮—鹽酸鹽，

5-{4-[1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮—鹽酸鹽，

5-[4-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌吡-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-羥基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，及

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0148】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：其中該化合物選自以下群組：

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(丙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(6S)-5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，及

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

(順/反)-5-[4-{[3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-{[(吡啉-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，及

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0149】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：其中該化合物選自以下群組：

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(丙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(順/反)-5-[4-{[3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-{[(吡吡-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0150】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：其中該化合物選自以下群組：

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0151】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：其中該化合物選自以下群組：

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，及

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0152】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：其中該化合物選自以下群組：

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0153】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物選自以下之群組

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，及

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-

噁二咁-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0154】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物選自以下之群組

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0155】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0156】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0157】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，及

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0158】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0159】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0160】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0161】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0162】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0163】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0164】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二咔-2-酮，及

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0165】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中該化合物為

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0166】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供如實驗章節中具體例示之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0167】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及$-NR^9-$的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、$-NR^9-$、$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-NR^9-CH_2-$及$-CH_2-NR^9-$；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、$-C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各

取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基，及C_3-C_5雜環烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0168】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子，

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團，

R^4為氫原子，

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基，及C_3-C_5雜環烷基，

R^7/R^8獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_5雜環烷基，

或R^7與R^8一起形成3、4、5、6或7員環，該環視情況含有一或兩個選自由-O-、-S-及-NR^9-組成之群的額外雜原子，

且其視情況經選自以下的取代基取代一次、兩次或三次：鹵素原子、C_1-C_3烷基、羥基、氰基、側氧基(=O)及NR^5R^6基團，

且若R^7與R^8一起形成5、6或7員環，則該環視情況可以含有選自-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-NR^9-CH_2-的橋接基團；

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0169】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基

及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，其視情況經羥基取代

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及$-NR^9-$的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0170】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3

鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，其視情況經羥基取代

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及

NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0171】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子，

R^3選自鹵素原子

C_2-C_4烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基；

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子，

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_3伸烷基-O-C_1-C_3烷基、-C_1-C_3伸烷基-S-C_1-C_3烷基及C_3-C_5雜環烷基，

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

及C_1-C_6烷基、-C_1-C_3伸烷基-O-C_1-C_3烷基、-C_1-C_3伸烷基-S-C_1-C_3烷基、-C_1-C_3伸烷基-NR^5-C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、C_3-C_5雜環烷基，

或R^7與R^8一起形成3、4、5、6或7員環，該環視情況含有一或兩個選自由-O-、-S-及-NR^9-組成之群的額外雜原子，

且其視情況經選自以下的取代基取代一次、兩次或三次：鹵素原子、C_1-C_3烷基、羥基、氰基、側氧基(=O)及NR^5R^6基團，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0172】 根據第一態樣的又一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3、-CH_3、-OCF_3及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_4烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基；

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經側氧基(=O)取代；

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子，

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；及

R^7/R^8獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

或R^7與R^8一起形成4、5或6員環，該環視情況含有一個額外氧原子，且其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3烷基之取代基取代一次或兩次；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0173】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3、$-CH_3$、$-OCF_3$及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自

鹵素原子，

丙-1-烯-1-基，其視情況經甲基取代，

哌啶-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氟原子及甲基

嗎啉-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡咯啶-1-基，其視情況經一或兩個鹵素原子取代，

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，其視情況經甲基取代，

氮雜環丁-1-基，

3,6-二氫-1H-哌喃-4-基，

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子及甲基，

環戊-1-烯-1-基，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、甲基、乙基、CF_3、CF_2H基團、甲氧基、CF_3O基團、NH_2基團及$NHCH_3$基團，

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氰基及甲基，

1H-吡唑-4-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自甲基、乙基或CF_3基團，

1H-吡唑-5-基，其視情況經甲基取代，

1,2-噁唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經甲基取代，

吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、CF_3基團、甲氧基及NH_2基團，

嘧啶-5-基，其視情況經甲基取代，

1H-吲哚-6-基，

1H-吲唑-6-基，其視情況經甲基取代，

1H-苯并咪唑-6-基，其視情況經甲基取代，

$NH(C_2H_5)$基團、$NH(C_3H_7)$基團、$NH(C_4H_9)$基團、$NCH_3(C_4H_9)$基團、$NH(C_5H_{11})$基團、NH(環戊基)基團、NCH_3(環戊基)基團；

R^4為氫原子，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0174】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3、$-CH_3$、$-OCF_3$及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自

丙-1-烯-1-基，其視情況經甲基取代，

哌啶-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氟原子及甲基

嗎啉-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡咯啶-1-基，其視情況經一或兩個鹵素原子取代，

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，其視情況經甲基取代，

氮雜環丁-1-基，

3,6-二氫-1H-哌喃-4-基，

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子及甲基，

環戊-1-烯-1-基，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、甲基、乙基、CF_3、CF_2H基團、甲氧基、CF_3O基

團、NH_2基團及$NHCH_3$基團，

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氰基及甲基，

1H-吡唑-4-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自甲基、乙基或CF_3基團，

1H-吡唑-5-基，其視情況經甲基取代，

1,2-噁唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經甲基取代，

吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、CF_3基團、甲氧基及NH_2基團，

嘧啶-5-基，其視情況經甲基取代，

1H-吲哚-6-基，

1H-吲唑-6-基，其視情況經甲基取代，

1H-苯并咪唑-6-基，其視情況經甲基取代，

$NH(C_2H_5)$基團、$NH(C_3H_7)$基團、$NH(C_4H_9)$基團、$NCH_3(C_4H_9)$基團、$NH(C_5H_{11})$基團、NH(環戊基)基團、NCH_3(環戊基)基團；

R^4為氫原子，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0175】根據第一態樣的又一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；及

C(O)NR^5R^6基團

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

其中，或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0176】根據第一態樣的又一個實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；及

C(O)NR^5R^6基團

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

其中，或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0177】 根據第一態樣之另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子，

R^3選自鹵素原子，

C_2-C_4烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基；

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經側氧基(=O)取代；

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子，

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；及

R^7/R^8獨立地選自氫原子、C_3-C_5環烷基及C_1-C_6烷基；

或R^7與R^8一起形成4、5或6員環，該環視情況含有一個額外氧原子，且其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3烷基之取代基取代一次或兩次；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0178】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_4-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_6環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0179】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_4-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_6環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0180】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3及氟原子，

R^2選自氫原子

R^3選自

鹵素原子，

丙-1-烯-1-基，其視情況經甲基取代，

哌啶-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氟原子及甲基

嗎啉-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

吡咯啶-1-基，其視情況經一或兩個鹵素原子取代，

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，其視情況經甲基取代，

氮雜環丁-1-基，

3,6-二氫-1H-哌喃-4-基，

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子及甲基，

環戊-1-烯-1-基，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、甲基、乙基、CF_3、CF_2H基團、甲氧基、CF_3O基團、NH_2基團及$NHCH_3$基團，

2H-吡咯-1-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自氫原子、氰基及甲基，

1H-吡唑-4-基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自甲基、乙基或CF_3基團，

1H-吡唑-5-基，其視情況經甲基取代，

1,2-噁唑-4-基，其視情況經一或兩個甲基取代，

1,2-噻唑-4-基，其視情況經甲基取代，

1,3-噻唑-5-基，其視情況經甲基取代，

吡啶-3-基、吡啶-4-基及吡啶-5-基，各基團視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、甲基、CF_3基團、甲氧基及NH_2基團，

嘧啶-5-基，其視情況經甲基取代，

1H-吲哚-6-基，

1H-吲唑-6-基，其視情況經甲基取代，

1H-苯并咪唑-6-基，其視情況經甲基取代，

$NH(C_2H_5)$基團、$NH(C_3H_7)$基團、$NH(C_4H_9)$基團、$NCH_3(C_4H_9)$基團、$NH(C_5H_{11})$基團、NH(環戊基)基團、NCH_3(環戊基)基團；

R^4為氫原子，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0181】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨

立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基及羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0182】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合

物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷

氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8$ = 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基及羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0183】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_5環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0184】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4為C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_5環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0185】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3及氟原子；

R^2為氫原子；

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

R^4為氫原子；

R^5/R^6為氫原子或甲基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_3烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0186】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3及氟原子；

R^2為氫原子；

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

R^4為C_1-C_3烷基；

R^5/R^6為氫原子或甲基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_3烷基，其視情況經一、二或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0187】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3及氟原子；

R^2為氫原子；

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

R^4為甲基；

R^5/R^6為氫原子或甲基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_3烷基，其視情況經一、二或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0188】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1選自CF_3及氟原子；

R^2為氫原子；

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

R^4為具有S構型的甲基；

R^5/R^6為氫原子或甲基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_3烷基，其視情況經一、二或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基及甲氧基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0189】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團、氟原子、OCF_3基團或CH_3基團，

R^2為氫原子，

R^3選自

C_1-C_4烷基，

苯基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基選自鹵素原子，

4至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基選自鹵素原子、甲基或羥基，

5員雜環烷基，其為部分不飽和的，

雜芳基，其視情況經以下取代：C_1-C_3鹵烷基、NH_2基團、甲基、氯原子、C_1-C_3鹵烷基，及

NR^7R^8基團，

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_4-C_5環烷基或C_1-C_4烷基

其視情況經取代基取代一或多次且該等取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基、雜環烷基或雜芳基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0190】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團、氟原子、OCF_3基團或CH_3基團，

R^2為氫原子，

R^3選自

C_1-C_4烷基，

苯基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基選自氟原子或氯原子，

4至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該等取代基選自氟原子、甲基或羥基，

5員雜環烷基，其為部分不飽和的，

雜芳基，其視情況經以下取代：NH_2基團、甲基、氯原子、三氟甲基及二氟甲基，

NR^7R^8基團，

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_4-C_5環烷基或C_1-C_4烷基

其視情況經取代基取代一或多次且該等取代基獨立地選自

氟原子、羥基、雜環烷基或雜芳基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0191】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團或CH_3基團，

R^2為氫原子，

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基、視情況經C_1-C_3鹵烷基取代的雜芳基，或NR^7R^8基團，

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

或C_1-C_4烷基

其視情況經取代基取代一或多次且該等取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基或C_1-C_3烷氧基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0192】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團或CH_3基團，

R^2為氫原子，

R^3選自視情況經氟原子或氯原子取代的苯基、視情況經CHF_2基團或CF_3基團取代的吡啶基或吡唑基，或NR^7R^8基團，

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

或C_2-C_4烷基

其視情況經取代基取代一或多次且該等取代基獨立地選自

氟原子、羥基或甲氧基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0193】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基或視情況經C_1-C_3鹵烷基取代的雜芳基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0194】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基或視情況經CHF_2基團或CF_3基團取代的雜芳基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0195】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基或視情況經C_1-C_3鹵烷基取代的雜芳基，且

R^4為氫原子，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0196】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基或視情況經C_1-C_3鹵烷基取代的雜芳基，且

R^4為甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0197】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基或視情況經C_1-C_3鹵烷基取代的5員雜芳基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0198】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自視情況經鹵素原子取代的苯基或視情況經C_1-C_3鹵烷基取代的6員雜芳基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0199】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自

苯基，其經氟原子或氯原子取代，

吡唑基，其經CHF_2基團或CF_3基團取代，及

吡啶基團，其經NH_2基團或$NHCH_3$基團取代，

R^4為氫原子或甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0200】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自

苯基，其經氟原子取代，

吡唑基，其經CHF_2基團或CF_3基團取代，及

吡啶基團，其經NH_2基團或$NHCH_3$基團取代，

R^4為氫原子或甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0201】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自

苯基，其經氟原子或氯原子取代，

吡唑基，其經CHF_2基團或CF_3基團取代，及

吡啶基團，其經NH_2基團或$NHCH_3$基團取代，

R^4為氫原子，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0202】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自

苯基，其經氟原子取代；

吡唑基，其經CHF_2基團或CF_3基團取代，及

吡啶基團，其經NH_2基團或$NHCH_3$基團取代；

R^4為氫原子；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0203】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自

苯基，其經氟原子或氯原子取代，

吡唑基，其經CHF_2基團或CF_3基團取代，及

吡啶基團，其經NH_2基團或$NHCH_3$基團取代，

R^4為甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0204】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自

苯基，其經氟原子取代，

吡唑基，其經CHF_2基團或CF_3基團取代，及

吡啶基團，其經NH_2基團或$NHCH_3$基團取代，

R^4為甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0205】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自經氟原子取代的苯基或經CHF_2基團或CF_3基團取代的1H-吡唑-4-基或1H-吡唑-1-基，且

R^4為氫原子或甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0206】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自經氟原子取代的苯基或經CHF_2基團或CF_3基團取代的1H-吡唑-4-基或1H-吡唑-1-基，且

R^4為氫原子，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0207】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自經氟原子取代的苯基或經CHF_2基團或CF_3基團取代的1H-吡唑-4-基或1H-吡唑-1-基，且

R^4為甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0208】根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自經氟原子取代的苯基或經CHF_2基團取代的1H-吡唑-4-基或經

CF_3基團取代的1H-吡唑-1-基，且

R^4為氫原子或甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0209】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自經氟原子取代的苯基或經CHF_2基團取代的1H-吡唑-4-基或經CF_3基團取代的1H-吡唑-1-基，且

R^4為氫原子

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【0210】 根據第一態樣之又另一實施例，本發明提供通式(I)化合物：

其中

R^1為CF_3基團，

R^2為氫原子

R^3選自經氟原子取代的苯基或經CHF_2基團取代的1H-吡唑-4-基或經CF_3基團取代的1H-吡唑-1-基，且

R^4為甲基

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或

鹽，或其混合物。

【0211】

本發明之其他實施例：

在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基或C_1-C_3鹵烷氧基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0212】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基或C_1-C_3鹵烷氧基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0213】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氫原子、氟原子、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0214】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0215】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為鹵素原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0216】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為C_1-C_3鹵烷基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0217】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為CHF_2基團或CF_3基團，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0218】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氟原子或三氟甲基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0219】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氟原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0220】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為三氟甲基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0221】 在第一態樣之其他實施例或來源於其的任何實施例中，若

R^1及R^2各自獨立地為鹵素原子(例如F及/或Cl)且R^4為甲基，則R^3不為嗎啉基。

【0222】 在第一態樣之其他實施例或來源於其的任何實施例中，若R^1及R^2各自獨立地為鹵素原子(例如F及/或Cl)或C_1-C_3鹵烷基且R^4為甲基，則R^3不為嗎啉基。

【0223】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^2為氫原子或鹵素原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0224】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氟原子或三氟甲基且R^2為氫原子或甲基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0225】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為三氟甲基且R^2為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0226】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^1為氟原子且R^2為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0227】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^2為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0228】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、$-C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；且

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0229】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及$-NR^9-$的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、$-NR^9-$、$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-NR^9-CH_2-$及$-CH_2-NR^9-$；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、$-C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各

取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶基；且

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0230】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、$-C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；且

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0231】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

若任何R^3為雜環烷基成分，則該成分視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0232】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

若任何R^3為雜環烷基成分，則該成分視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0233】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，

本發明提供上述式(I)化合物，其中：

若任何R^3為雜環烷基成分，則該成分視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；及

$C(O)NR^5R^6$基團

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0234】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

若任何R^3為雜環烷基成分，則該成分視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子；

氰基；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0235】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

若任何R^3為雜環烷基成分，則該成分視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0236】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

若任何R^3為雜環烷基成分，則該成分視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

氟原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0237】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，其視情況經羥基取代

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基、-$C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；及

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0238】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；及

C(O)NR^5R^6基團

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件

為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；及

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0239】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_7環烯基，

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；及

$C(O)NR^5R^6$基團

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵

素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；及

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0240】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0241】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0242】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；及

NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0243】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地

選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；及

NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0244】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代，

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代，

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；及

NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0245】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素

原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0246】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

苯基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及

鹽，及其混合物。

【0247】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

苯基，其經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0248】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0249】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

苯基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0250】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

R^3選自

甲基、丙-2-基、2-甲基丙基、2-羥基丙-2-基、3,3-二甲基丁基、3-甲氧基丙基，

-CH_2-(嗎啉-4-基)基團，

丙-1-烯-2-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、3,3-二甲基丁-1-烯-1-基、3-甲氧基丙-1-烯-1-基，

4-羥基環己基，

環戊-1-烯-1-基、環己-1-烯-1-基、雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基

噁烷-3-基、3,3-二氟氮雜環丁-1-基、氮雜環丁-3-甲醯胺、2-羥基氮雜環丁-1-基、3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基、2-(羥甲基)氮雜環丁-1-基、

3-氰基-3-甲基氮雜環丁-1-基、2,4-二甲基氮雜環丁-1-基、-2λ^{6}-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮基團、3-羥基吡咯啶-1-基、3,3-二氟吡咯啶-1-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、4-氟哌啶-1-基、4,4-氟哌啶-1-基、4-氰基-哌啶-1-基、4-氟-4-甲基哌啶-1-基、4-乙基-4-羥基哌啶-1-基、4-羥基哌啶-1-基、3-羥基哌啶-1-基、3-胺基羰基哌啶-1-基、嗎啉-4-基、2-甲基嗎啉-4-基、2,6-二甲基嗎啉-4-基、4-甲基哌咔-1-基，

2,5-二氫呋喃-3-基、5,6-二氫-2H-哌喃-3-基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基，

苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-氟苯基、2-胺基苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2,4-二甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氟-4-胺基苯基、4-氰基-2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-胺基苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-氟-6-甲基苯基、(2-二氟甲基)苯基、2-氰基苯基、2,4-二氟苯基、3-甲基苯基、3-胺基苯基、3-氟苯基、3-羥基苯基、3,4-二氟苯基、3-胺基-4-甲基苯基、3-胺基-4-氯苯基、3-胺基-4-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-胺基-3-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-氟-3-羥基苯基、3-羥基-4-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-(二氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氰基苯基、4-胺基苯基、4-(甲基胺基)苯基、4-羥基苯基、4-甲氧基苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,4-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3-胺基-4,6-二氟苯基，

1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-4-基、1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、1-(二氟甲基)-1H-

吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、1-甲基-5-氰基-1H-吡咯-2-基、1-乙基-1H-咪唑-4-基、4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基、3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基、1,2-噻唑-4-基、2-甲基-1,3-噻唑-5-基、5-(三氟甲基)噻吩-2-基、5-氰基-4-甲基-噻吩-2-基、5-(三氟甲基)噻吩-3-基，

吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-3-基、6-氟吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、6-胺基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、5-氟-6-甲基吡啶-3-基、2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-胺基吡啶-4-基、3-甲基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-5-基，

1-苯并噻吩-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、1H-吲唑-6-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-5-基，

甲基胺基、乙基胺基、(丙-2-基)胺基、丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、戊基胺基、乙基(甲基)胺基、(丁基)甲基胺基、胺基羰基甲基、(2-胺基乙基)胺基、(2-甲基丙基)胺基、(3-甲基丁基)胺基、(2-甲氧基乙基)胺基、(2-乙氧基乙基)胺基、(3-甲氧基丙基)胺基、(3-氰基丙基)胺基、(2-羥基丙基)胺基、(2-羥基-2-甲基丙基)胺基、(2-甲氧基丙基)胺基、(2-乙氧基丙基)胺基、(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)胺基、(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基、(2-甲氧基丁基)胺基、(3-羥基丁基)胺基、(1-羥基丁-2-基)胺基、(4-羥基丁-2-基)胺基、(1-羥基戊-2-基)胺基、(3-羥基-3-甲基丁基)

胺基、(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基、(環丙基甲基)胺基、(1-環丙基乙基)胺基、((1-羥基環丁基)甲基)胺基、(1-羥基-4-甲基戊-2-基)胺基、(1,3-二羥基丁-2-基)胺基、(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基、(二環丙基甲基)胺基、(3-羥基環丁基)胺基、[1-(羥基甲基)環丁基]甲基、環戊基胺基、(2-羥基環戊基)胺基、(環戊基)(甲基)胺基、(4-羥基環己基)胺基、雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基、[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基、(氧雜環丁-3-基)胺基、(氧雜環戊-3-基)甲基)胺基、(四氫呋喃-2-基甲基)胺基、(噁烷-4-基)胺基、((噁烷-4-基)甲基)胺基、((4-甲基氧雜環己-4-基)甲基)胺基、(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基、[(5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基]胺基、[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基、[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基、[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基、[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]胺基、(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)胺基、[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基、[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基、[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]胺基、[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基、[(吡咁-2-基)甲基]胺基、[(吡啶-3-基)甲基]胺基、[(嘧啶-5-基)甲基]胺基、[(嘧啶-2-基)甲基]胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0251】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中芳基R^3為苯基，其視情況經一或兩個氟原子、氯原子或三氟甲基取代；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0252】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中芳基R^3為經氟原子取代的苯基；及其

立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，其混合物。

【0253】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0254】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

單環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

或NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0255】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

單環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及

鹽，及其混合物。

【0256】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

經取代之雜環烷基，諸如4,4-二氟哌啶-1-基，

雜環烷基，其為部分不飽和的，諸如2,5-二氫呋喃-3-基，

經取代之苯基，諸如4-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基，

經取代之雜芳基，諸如1,2-噻唑-4-基、2-甲基-1,3-噻唑-5-基、1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基、5-氯吡啶-2-基、2-胺基吡啶-4-基、(嗎啉-4-基)甲基、2-羥基-2-甲基丙基、2-甲基丙基、吡咯-2-基)甲基、3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基，

及

NR^7R^8基團，諸如4-(丙基胺基)基團、4-(環戊基胺基基團；[3-羥基環丁基]胺基、[3,3,3-三氟-2-羥基丙基]胺基、2-甲氧基乙基)胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0257】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0258】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物

及鹽，及其混合物。

【0259】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為NR^7R^8基團；且R^7/R^8獨立地選自氫原子、視情況經羥基取代的環烯基；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子

且該雜環烷基可視情況進一步含有選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一、兩或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且該等取代基獨立地選自羥基；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

C_1-C_3羥基烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團及NR^5R^6基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0260】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為5至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O、-S-及-NR^9的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

芳基，其視情況經一個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子，

羥基，

氰基，

C_1-C_3烷基，

C_1-C_3鹵烷基，

C_1-C_3烷氧基，

C_1-C_3鹵烷氧基，及

NR^5R^6基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0261】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子，

C_1-C_3烷基，

氰基，

C_1-C_3鹵烷基，

C_1-C_3烷氧基，

羥基，及

NR^5R^6基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0262】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為5至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O、-S-及-NR^9的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的

任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

芳基，其視情況經一個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子，

羥基，

氰基，

C_1-C_3烷基，

C_1-C_3鹵烷基，

C_1-C_3烷氧基，

C_1-C_3鹵烷氧基，及

NR^5R^6基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0263】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子，

C_1-C_3烷基，

氰基，

C_1-C_3鹵烷基，

C_1-C_3烷氧基，

羥基，及

NR^5R^6基團；

該雜環烷基為6員環，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0264】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為5至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O、-S-及-NR^9的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為

芳基，其視情況經一個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子，

羥基，

氰基，

C_1-C_3烷基，

C_1-C_3鹵烷基，

C_1-C_3烷氧基，

C_1-C_3鹵烷氧基，及

NR^5R^6基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為單環或雙環雜芳基，其視情

況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子，

C_1-C_3烷基，

氰基，

C_1-C_3鹵烷基，

C_1-C_3烷氧基，

羥基，及

NR^5R^6基團；

該雜環烷基為5員環，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0265】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為NR^7R^8基團；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0266】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為NR^7R^8基團；且R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地

選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0267】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中R^3為NR^7R^8基團；且

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0268】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團。

【0269】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為C_2-C_6烯基，

C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團。

【0270】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

C_5-C_6環烷基，其視情況為部分不飽和的，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基，

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基及NR^5R^6基團；及

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

或NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0271】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

C_2-C_6烯基，

C_5-C_6環烷基，其視情況為部分不飽和的，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基，

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地

選自鹵素原子、羥基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基及NR^5R^6基團；及

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

或NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0272】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

苯基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各

取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團；

及NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0273】在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為C_2-C_6烯基，

C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

苯基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及

鹽，及其混合物。

【0274】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基，

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基及NR^5R^6基團；及

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團；

或NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0275】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為C_2-C_6烯基，

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基，

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

苯基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、氰基及NR^5R^6基團；及

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

或NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0276】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為鹵素原子，

C_2-C_6烯基，

或NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0277】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為C_2-C_6烯基，

或NR^7R^8基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0278】 在第一態樣之又另一個實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為C_3-C_6環烷基

C_5-C_6環烯基，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

苯基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、甲基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基甲氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0279】 在第一態樣之又另一個實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為C_5-C_6環烷基，

C_5-C_6環烯基

C_3-C_6雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基，

C_5-C_6雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基及鹵素原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0280】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

苯基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0281】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

苯基，其視情況經鹵素原子取代，

單環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基；及

NR^7R^8基團；

其中

R^7、R^8獨立地選自氫原子、C_2-C_3烷基，該烷基視情況經一或兩個獨立地選自羥基、三氟甲基或甲氧基的取代基取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0282】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

苯基，其視情況經鹵素原子取代，

單環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、胺基及C_1-C_3鹵烷基，及

NR^7R^8基團；

其中

R^7為氫原子且R^8為C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個獨立地選自羥基、三氟甲基或甲氧基的取代基取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0283】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

苯基，其視情況經鹵素原子取代，

單環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、胺基及C_1-C_3鹵烷基，及

NR^7R^8基團；

其中

R^7為氫原子且R^8為C_2-C_3烷基，該烷基視情況經一或兩個獨立地選自羥基、三氟甲基或甲氧基的取代基取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0284】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

NR^7R^8基團；

其中

R^7為氫原子且R^8為C_2-C_3烷基，該烷基視情況經一或兩個獨立地選自羥基、三氟甲基或甲氧基的取代基取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0285】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3為

單環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基

獨立地選自胺基及C_1-C_3鹵烷基，及

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0286】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；

及NR^7R^8基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0287】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

苯基，其視情況經選自氟原子或氯原子及CHF_2基團及CF_3基團的取代基取代，

1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-1-基、吡啶-4-基，其視情況經選自CHF_2基團、CF_3基團及NH_2基團的取代基取代；

-NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3)基團、-NH-$(CH_2)_2$-O-CH_3基團、-NH-CH_2-CH(OH)CF_3基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0288】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，

本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^3選自

苯基，其視情況經選自氟原子或氯原子及CF_3基團的取代基取代，

1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-1-基、吡啶-4-基，其視情況經選自CF_3基團及NH_2基團的取代基取代；

-NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3)基團、-NH-$(CH_2)_2$-O-CH_3基團、-NH-CH_2-CH(OH)CF_3基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0289】在第一態樣之又另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^4為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0290】在第一態樣之又另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^4為C_1-C_3烷基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0291】在第一態樣之又另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^4為甲基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0292】在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^4為具有S構型的C_1-C_3烷基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0293】 在第一態樣之另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^4為具有S構型的甲基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0294】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0295】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^5/R^6獨立地選自氫原子及甲基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0296】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^5/R^6為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0297】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0298】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子且R^8選自

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0299】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0300】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子且R^8選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0301】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0302】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子且R^8選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0303】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_6環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0304】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_6環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0305】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基及羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0306】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子且R^8選自

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地

選自

鹵素原子、氰基及羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0307】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_5環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原

子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0308】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子且R^8選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_5環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，及

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及

鹽，及其混合物。

【0309】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_3烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及甲氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0310】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子且R^8選自

C_1-C_3烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及甲氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0311】 在第一態樣之又另一實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7為氫原子，及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0312】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

及C_1-C_6烷基；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0313】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

及C_1-C_6烷基，其視情況經獨立地選自羥基、三氟甲基及甲氧基的取代基取代一次或兩次；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0314】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

及C_1-C_4烷基，其視情況經獨立地選自羥基及三氟甲基的取代基取代一次或兩次；及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

【0315】 在第一態樣之另一個實施例或來源於其的任何實施例中，本發明提供上述式(I)化合物，其中：R^9為一鍵，其中該鍵構成氮原子至結合至分子之其餘部分之R^9的連接。

【0316】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及式(I)化合物

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物、

鹽，或其混合物。

【0317】 在又另一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及式(I)化合物

其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

【0318】 在本發明之上下文中，「參考」意謂一組代表性腫瘤細胞或腫瘤細胞株之平均表現。

【0319】 在本文所述之任何態樣的各種實施例中，癌症對PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑有反應。

【0320】 在各種實施例中，受試者已診斷患有對PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑有反應的癌症。

【0321】 在本文所述之任何態樣的各種實施例中，癌症為腦癌(尤其神經膠質瘤，更尤其神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤)、乳癌(尤其乳腺管癌及腺癌)、子宮頸癌、AML (尤其紅白血病)、肺癌(尤其NSCLC腺癌及SCLC)、皮膚癌(尤其黑色素瘤)、食道癌(尤其鱗狀細胞癌)、卵巢癌(尤其畸胎癌、腺癌)、胰臟癌及前列腺癌。

【0322】 在本文所述之任何態樣的各種實施例中，癌症為腦癌、乳癌、子宮頸癌、AML、肺癌、皮膚癌、食道癌、卵巢癌、胰臟癌及前列腺癌。

【0323】 在各種實施例中，癌症為黑色素瘤、子宮內膜、肺、造血/淋巴-卵巢、子宮頸、軟組織肉瘤、平滑肌肉瘤、泌尿道癌症、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌、神經膠母細胞瘤癌或乳癌。

【0324】 在各種實施例中，癌症為皮膚癌，尤其黑色素瘤、肺腺癌或子宮頸癌。

【0325】 在本文所述之任何態樣的各種實施例中，PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑經口投與。

【0326】 在本文所述之任何態樣的各種實施例中，PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑藉由靜脈內注射投與。

【0327】 本發明提供治療患有癌症之受試者的方法，該癌症經鑑別對式(I)之PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑治療有反應，依據為在該癌症中偵測到PDE3A及/或PDE3B及Schlafen 12(SLFN12)聚核苷酸或多肽之共表現及/或CREB3L1聚核苷酸或多肽之表現不減少。

【0328】 本發明所定義之組合物及製品根據下文所提供之實例分離或以其他方式製造。本發明之其他特徵及優勢自詳細說明及申請專利範圍顯而易見。

【0329】 在第一態樣之另一特定實施例中，本發明在標題「本發明第一態樣之其他實施例」下提供上述實施例中之兩者或超過兩者之組合。

【0330】 本發明提供上述通式(I)化合物之本發明任何實施例或態樣內的任何子組合。

【0331】 本發明提供通式(I)之中間化合物之本發明任何實施例或態樣內的任何子組合。

【0332】 本發明提供本文之下述實例章節中所揭示的通式(I)化合物。

【0333】

套組

本發明進一步提供包含式(I)化合物的套組及/或用於表徵受試者對

PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑、尤其對式(I)化合物治療之反應或抗性的方式。

【0334】 本文亦提供可以包括呈治療組合物形式之式(I)化合物的套組，該治療組合物含有有效量的該化合物，例如呈單位劑型。

【0335】 在一些實施例中，套組包含無菌容器，其包括治療性或診斷性組合物；此類容器可為盒、安瓿、瓶子、小瓶、管、袋、小袋、泡殼包裝或此項技術中已知之其他適合容器形式。此類容器可由塑膠、玻璃、層壓紙、金屬箔或適合於容納藥劑之其他材料製成。

【0336】 在一個實施例中，必要時，套組進一步包含用於量測PDE3A及/或PDE3B及SLFN12的說明書及/或用於將PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑投與患有惡性疾病(例如選擇對PDE3A-SLFN12及/或PDE3B-SLFN12複合物調節劑治療有反應的惡性疾病)之受試者的說明書。

【0337】 在特定實施例中，說明書包括以下中之至少一者：治療劑之描述；用於治療或預防惡性疾病或其症狀之給藥時程及投藥；注意事項；警告；適應症；禁忌症；過量劑量資訊；不良反應；動物藥理學；臨床研究；及/或參考文獻。說明書可直接印刷在容器(若存在)上或作為標籤施加於容器上，或作為獨立薄片、小冊子、卡片或資料夾供應於容器中或與容器一起供應。

【0338】 除非另外指明，否則本發明之實施係採用分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術，其完全處於熟習此項技術者之範圍內。此類技術充分解釋於文獻中，諸如「Molecular Cloning: A Laboratory Manual)」, 第二版 (Sambrook,

1989)；「Oligonucleotide Synthesis」(Gait, 1984)；「Animal Cell Culture」(Freshney, 1987)；「Methods in Enzymology」「Handbook of Experimental Immunology」(Weir, 1996)；「Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells」(Miller and Calos, 1987)；「Current Protocols in Molecular Biology」(Ausubel, 1987)；「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullis, 1994)；「Current Protocols in Immunology」(Coligan, 1991)。此等技術適用於產生本發明之聚核苷酸及多肽，且因而可考慮用於製備及實施本發明。特別適用特定實施例的技術論述於下文章節中。

【0339】 提出以下實例以向一般技術者全面地揭示及說明如何進行及使用本發明之分析、篩選及治療方法，且不希望限制本發明之範疇。

【0340】

式(I)化合物之通用合成

通式(I)之本發明化合物可以根據以下流程1至9製備。下文所述之流程及程序說明本發明之通式(I)化合物之合成途徑且不希望具有限制性。熟習此項技術者清楚，可以多種方式來修改如流程1至9中所例示之轉化次序。因此，此等流程中所例示之轉化次序不希望具有限制性。另外，可在所例示之轉化之前及/或之後達成取代基R^1、R^2、R^3或R^4中之任一者之相互轉化。此等修改可為諸如保護基引入、保護基分裂、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。此等轉化包括引入官能基的轉化，從而允許取代基進一步相互轉化。適當保護基及其引入及裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。特

定實例描述於後續段落中。

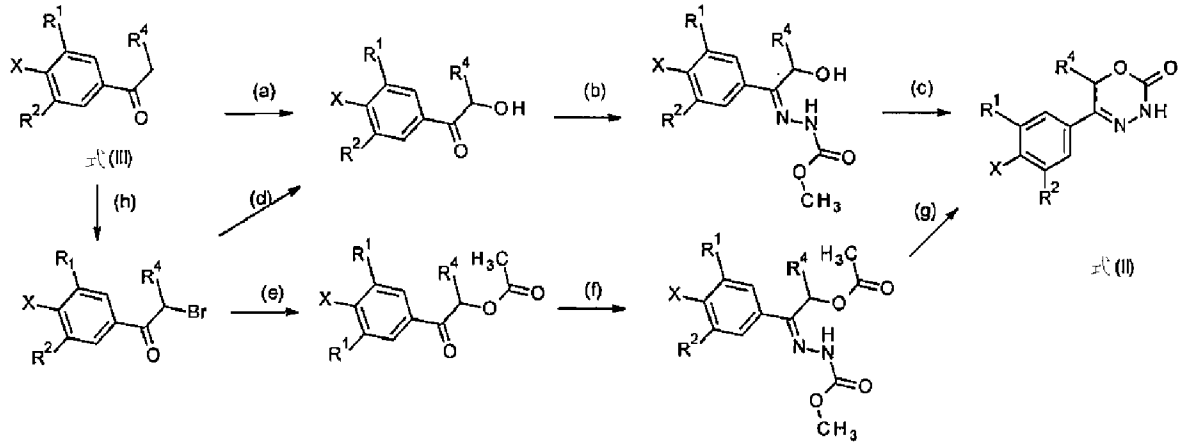
【0341】 用於製備通式(I)化合物的七種途徑描述於流程1至9中。

【0342】

合成途徑

途徑1：藉由過渡金屬催化反應，諸如鈴木偶合(Suzuki couplings)、根岸偶合(Negishi couplings)、熊田偶合(Kumada couplings)、施蒂勒偶合(Stille couplings)、布赫瓦爾德-哈特維希偶合(Buchwald-Hartwig couplings)，較佳為鈴木偶合；或藉由親核芳族取代來合成式(I)化合物

部分I：式(II)之中間化合物的合成



流程1

【0343】 *流程1*：用於製備式(II)之中間化合物(其中R^1、R^2及R^4具有如上文所定義之含義；X之含義如下文在流程2及段落(i)、(j)、(k)之上下文中針對式(II)化合物所定義)的途徑。

(a)羥基(甲苯磺醯氧基)碘)苯、DMSO、水、室溫、18小時；或碘、DMSO、60℃、18小時。關於步驟(a)及(h)中之起始物質之製備，參見例如流程3。

(b) $H_2NNHCOOCH_3$、HCl (aq)、MeOH、RT、5小時；

(c)碳酸鉀、乙腈、60℃、18小時或NaOEt/EtOH、0℃、10分鐘或

NaH、EtOH、0℃、10分鐘；

(d)甲酸鈉、碳酸氫鈉、CH_3CN、水、65℃、24小時；

(e)乙酸鉀、碘化鉀、18小時、室溫；

(f) $H_2NNHCOOCH_3$、HCl (aq)、MeOH、室溫、5-18小時；

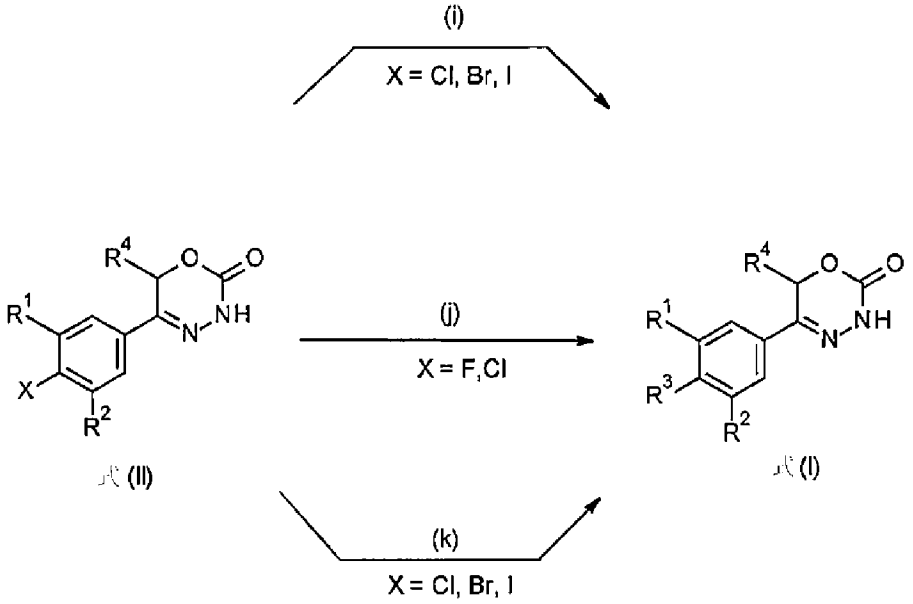
(g)碳酸鉀、CH_3CN、60℃、18小時或NaOEt/EtOH、0℃、10分鐘或NaH、EtOH、0℃、10分鐘；

(h)乙酸、溴、溴化氫、18小時、室溫；關於步驟(a)及(h)中之起始物質之製備，參見例如流程3。

含有對掌性中心的式(II)化合物視情況可以藉由熟習此項技術者已知的方法分離，諸如對掌性層析，以獲得個別對映異構體或非對映異構體。

【0344】

部分II：式(II)之中間化合物轉化為通式(I)化合物：



(j)、(k)：R^3 = NR^7R^8，視情況經取代的N連接型雜環烷基、部分不飽和雜環烷基或雜芳基

(i)：R^3 = 視情況經取代之烷基、烯基、環烯基、雜環烷基、部分不飽和雜環基烷基、芳基、雜芳基

【0345】

流程2

流程2：經由式(II)製備通式(I)化合物的途徑，其中R^1、R^2及R^4具有如上文所定義之含義，其中通式(I)中之R^3為視情況經取代之烷基、烯基、環烯基、雜環烷基、部分不飽和雜環烷基、芳基或雜芳基，如下文在段落(i)中更詳細定義；或R^3為NR^7R^8，或視情況經取代之N連接型雜環烷基、部分不飽和雜環烷基或雜芳基，如下文在段落(j)及(k)分別更詳細定義，且其中術語「N連接型雜環烷基」、「N連接型部分不飽和雜環烷基」及「N連接型雜芳基」係指3至9員雜環烷基、3至9員部分不飽和雜環烷基，或雜芳基，如上文針對R^3所定義，其經由構成該雜環烷基之環原子的氮原子鍵結至分子之其餘部分；部分不飽和雜環烷基或雜芳基。

【0346】

(i)經由與有機硼化合物發生鈴木偶合的途徑1

通式(I)化合物(其中R^3為如下文針對式(**IIIa**)、(**IIIb**)及(**IIIc**)所定義之R^x)可以由式(II)之中間化合物，其中

X為Cl、Br、I (如流程2中所反映)或選自以下之基團：(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，其中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1或R^2如上文所定義，但不同於Cl、Br、I，且

R^4如上文所定義，

與硼酸$R^xB(OH)_2$ (式(**IIIa**))或硼酸酯$R^xB(OR^y)_2$ (式(**IIIb**))或四氟硼

酸鹽R^xBF_4 (式(**IIIc**))在鹼(諸如碳酸鉀或乙酸鉀)、鈀催化劑(諸如二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、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)、乙酸鈀(II)、(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)或氯(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)，一較佳實施例為氯(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)，及視情況存在的另一種配位體，諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯)存在下，

在溶劑(諸如二噁烷、甲苯或水，或其混合物)中，在氮氣或氬氣氛圍下，在80℃-120℃下反應2小時至7天來獲得；

其中

R^x為

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；較佳為視情況經3至7員雜環烷基取代的甲基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代，

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

C(O)NR^5R^6基團，及

NR^5R^6基團，

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-C(O)R^5R^6基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y連起來為C_2-C_6伸烷基，較佳為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-，以形成頻哪醇酯。

【0347】 如熟習此項技術者容易理解，藉由例如鈴木偶合所製備的通式(I)化合物(其中R^3特徵為包含烯系雙鍵的基團(例如若R^3為烯基、環烯基或部分不飽和雜環烷基))可以藉由熟習此項技術者已知的方法(諸如使用適合催化劑(諸如鈀/碳)的催化氫解)容易轉化成其中R^3特徵為相應飽和基團(例如烷基、環烷基、雜環烷基)的化合物。

【0348】

(j)經由親核芳族取代來引入R^3取代基的途徑1，該等取代基選自-NR^7R^8、N連接型雜環烷基、部分不飽和N連接型雜環烷基及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，

通式(I)化合物(其中R^3選自-NR^7R^8、N連接型3至9員雜環烷基、N連接型部分不飽和3至9員雜環烷基，及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，且其中術語「3至9員雜環烷基」、「部分不飽和3至9員雜環烷基」及「雜芳基」如上文針對R^3所定義來構成且視情況經取代)可以由式(II)之中間化合物，其中

R^4具有如上文所定義之含義，

X為F或Cl (如流程2中所反映)，且若X為Cl，則R^1或R^2可以不為F；X較佳為F；

R^1及R^2具有如上文所定義之含義，其限制條件為若X為Cl，則R^1或R^2可以不為F，且限制條件為R^1及R^2中之至少一者發揮吸電子效應；較佳地，R^1選自氟、氰基及-CF_3，且R^2為氫或氟；更佳地，R^1為-CF_3且R^2為氫；

與相應胺(視情況呈游離鹼形式或呈鹽(諸如鹽酸鹽)形式，其選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴)在惰性溶劑(諸如CH_3CN、DMF或DMSO)中、在視情況升高的溫度(範圍為室溫至160℃，較佳為60℃至150℃)下、視情況在鹼(諸如三乙胺、DIPEA或碳酸銫)存在下反應2小時至7天來獲得；

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立

地選自C_1-C_3烷基及羥基，

【0349】

(k)經由過渡金屬催化(較佳為鈀催化胺化)來引入R^3取代基的替代途徑，該等取代基選自-NR^7R^8、N連接型雜環烷基、部分不飽和N連接型雜環烷基及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，

【0350】 通式(I)化合物(其中R^3選自-NR^7R^8、N連接型3至9員雜環烷基、N連接型部分不飽和3至9員雜環烷基，及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，且其中術語「3至9員雜環烷基」、「部分不飽和3至9員雜環烷基」及「雜芳基」如上文針對R^3所定義來構成且視情況經取代)可以由式(II)之中間化合物，其中

X為Cl、Br、I (如流程2中所反映)或選自以下之基團：(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，其中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1或R^2如上文所定義，但不同於Cl、Br、I；較佳地，R^1為-CF_3且R^2為氫；

R^4具有如上文所定義之含義，

與相應胺(視情況呈游離鹼形式或呈鹽(諸如鹽酸鹽)形式，其選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴)在惰性溶劑(諸如二噁烷或甲苯)中、在升高的溫度(範圍為60℃至160℃)下、在

鹼(諸如磷酸鉀或碳酸銫)、鈀催化劑(諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、配位體(諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘)存在下反應2小時至7天來獲得；

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

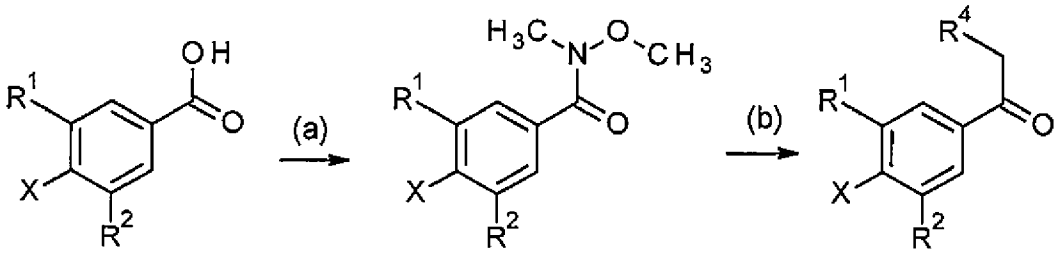
3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

如此獲得之含有對掌性中心的式(I)化合物視情況可以藉由對掌性層析法分離，以獲得個別對映異構體或非對映異構體。

【0351】

途徑2

部分I：由式(IV)化合物合成式(III)之中間化合物：



式(IV)　　式(IV-1)　　式(III)

流程3

【0352】 *流程3*：由式(IV)化合物製備式(III)之中間化合物的途徑，其中R^1及R^2具有如上文所定義之含義。式(IV)之苯甲酸為熟習此項技術者熟知且可以相當多的結構變體市購。

步驟(a) (IV)至(IV-1)

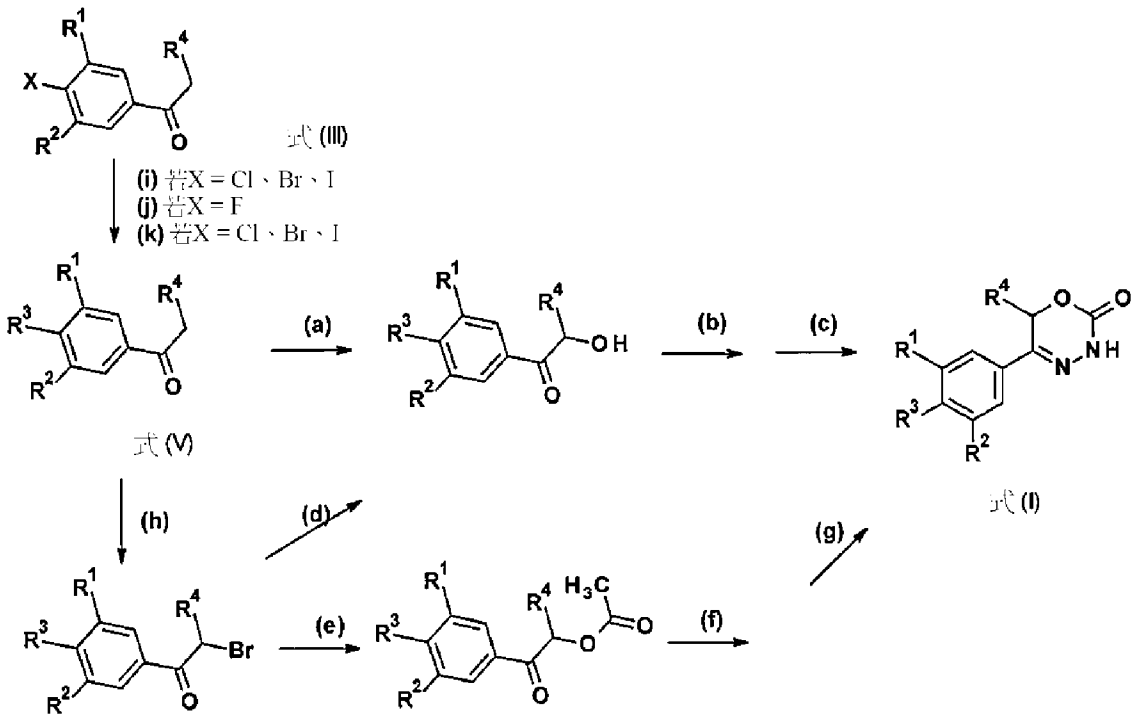
使式(IV)化合物與乙二醯氯在溶劑(諸如DMF/DCM)中、在0℃至室溫範圍內的溫度下反應1小時至20小時，接著在室溫下添加$HN(OCH_3)CH_3$•HCl、Et_3N/CH_2Cl_2，且隨後使混合物反應1小時至3天；

步驟(b) (IV-1)至(III)

使化合物(IV-1)與R^4CH_2MgBr (其中R^4如上文所定義)在溶劑(諸如THF)中、在0℃至室溫下反應1小時至20小時，以便獲得式(III)之中間化合物；

【0353】

部分II：式(III)之中間化合物轉化為通式(I)化合物



流程4

【0354】 *流程4*：自式(III)之中間化合物經由式(V)之中間化合物製備通式(I)化合物的途徑，其中R^1、R^2、R^3及R^4具有如上文所定義之含義。

式(III)之中間化合物可以轉化成式(V)之中間化合物，如後續段落(i)、(j)及(k)中更詳細地所述：

【0355】

(i)經由與有機硼化合物發生鈴木偶合的途徑1

式(V)之中間化合物(其中R^3為如下文針對式(IIIa)、(IIIb)及(IIIc)所定義之R^x)可以由式(III)之中間化合物，其中

X為Cl、Br、I (如流程2中所反映)或選自以下之基團：(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，其中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧

基；

R^1或R^2如上文所定義，但不同於Cl、Br、I，且

R^4如上文所定義，

與硼酸$R^xB(OH)_2$ (式(IIIa))或硼酸酯$R^xB(OR^y)_2$ (式(IIIb))或四氟硼酸鹽R^xBF_4 (式(IIIc))在鹼(諸如碳酸鉀或乙酸鉀)、鈀催化劑(諸如二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、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)、乙酸鈀(II)及(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)，一較佳實施例為氯(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)，及視情況存在的另一種配位體，諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯)存在下，在溶劑(諸如二噁烷、甲苯或水，或其混合物)中，在氮氣或氬氣氛圍下，在80℃-120℃下反應2小時至7天來獲得；

其中

R^x為

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；較佳為視情況經3至7員雜環烷基取代的甲基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

C(O)NR^5R^6基團，及

NR^5R^6基團

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-C(O)R^5R^6基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y連起來為C_2-C_6伸烷基，較佳為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-，以形成頻哪醇酯。

【0356】

(j)經由親核芳族取代來引入R^3取代基的途徑1，該等取代基選自-NR^7R^8、N連接型雜環烷基、部分不飽和N連接型雜環烷基及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，

式(V)之中間化合物(其中R^3選自-NR^7R^8、N連接型3至9員雜環烷基、N連接型部分不飽和3至9員雜環烷基，及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，且其中術語「3至9員雜環烷基」、「部分不飽和3至9員雜環烷基」及「雜芳基」如上文針對R^3所定義來構成及視情況經取代)可以由式(III)之中間化合物，其中

R^4具有如上文所定義之含義，

X為F或Cl (如流程2中所反映)，且若X為Cl，則R^1或R^2可以不為F；X較佳為F；

R^1及R^2具有如上文所定義之含義，其限制條件為若X為Cl，則R^1或R^2可以不為F，且限制條件為R^1及R^2中之至少一者發揮吸電子效應；較佳地，R^1選自氟、氰基及-CF_3，且R^2為氫或氟；更佳地，R^1為-CF_3且R^2為氫；

與相應胺(視情況呈游離鹼形式或呈鹽(諸如鹽酸鹽)形式，其選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-

H作為環原子的雜環烷、部分不飽和雜環烷，及雜芳烴)在惰性溶劑(諸如CH_3CN、DMF或DMSO)中、在視情況升高的溫度(範圍為室溫至160℃，較佳為60℃至150℃)下、視情況在鹼(諸如三乙胺、DIPEA或碳酸銫)存在下反應2小時至7天來獲得；

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基。

【0357】

(k)經由過渡金屬催化(較佳為鈀催化胺化)來引入R^3取代基的替代途徑，該等取代基選自-NR^7R^8、N連接型雜環烷基、部分不飽和N連接型雜環烷基及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，

式(V)之中間化合物(其中R^3選自-NR^7R^8、N連接型3至9員雜環烷基、N連接型部分不飽和3至9員雜環烷基，及N連接型雜芳基，其中術語「N連接」應如流程2之上下文中所述來理解，且其中術語「3至9員雜環烷基」、「部分不飽和3至9員雜環烷基」及「雜芳基」如上文針對R^3所定義來構成及視情況經取代)可以由式(III)之中間化合物，其中

X為Cl、Br、I (如流程2中所反映)或選自以下之基團：(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，其中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1或R^2如上文所定義，但不同於Cl、Br、I；較佳地，R^1為-CF_3且R^2為氫；

R^4具有如上文所定義之含義，

與相應胺(視情況呈游離鹼形式或呈鹽(諸如鹽酸鹽)形式，其選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴)在惰性溶劑(諸如二噁烷或甲苯)中、在升高的溫度(範圍為60℃至160℃)下、在鹼(諸如磷酸鉀或碳酸銫)、鈀催化劑(諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、配位體(諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或2,2'-雙(二苯膦

基)-1,1'-聯萘)存在下反應2小時至7天來獲得；

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基。

所得式(V)化合物隨後轉化成通式(I)化合物可以例如藉由以下反應順序、根據步驟(a)至(h)完成：

步驟(a)

使式(V)化合物與羥基(甲苯磺醯氧基)碘)苯在溶劑(諸如DMSO、水)

中、在室溫下反應18小時；或使式(V)化合物與碘在溶劑(諸如DMSO)中、在60℃下反應18小時

步驟(b)

步驟(a)之反應產物$H_2NNHCOOCH_3$與HCl (aq)在溶劑(諸如MeOH)中、在室溫下反應5小時；

步驟(c)

使步驟(b)之反應產物與碳酸鉀在溶劑(諸如乙腈)中、在60℃下反應18小時或使步驟(b)之反應產物與NaOEt/EtOH在0℃反應10分鐘，或使步驟(b)之反應產物與NaH在EtOH中、在0℃反應10分鐘；

步驟(d)

使步驟(h)之反應產物、甲酸鈉及碳酸氫鈉在溶劑(諸如CH_3CN、水)中、在65℃反應24小時，以便獲得與步驟(a)相同的產物，該產物隨後可以經由步驟(b)及(c)轉化成式(I)化合物；

步驟(e)

使步驟(h)之反應產物、乙酸鉀及碘化鉀在室溫下反應18小時；

步驟(f)

使步驟(e)之反應產物$H_2NNHCOOCH_3$與HCl (aq)在溶劑(諸如MeOH)中、在室溫下反應5至18小時；

步驟(g)

使步驟(f)之反應產物與碳酸鉀在溶劑(諸如乙腈)中、在60℃下反應約18小時或使步驟(f)之反應產物與NaOEt/EtOH在0℃反應10分鐘，或使步驟(f)之反應產物與NaH在溶劑(諸如EtOH)中、在0℃反應10分鐘以便獲得式(I)化合物；

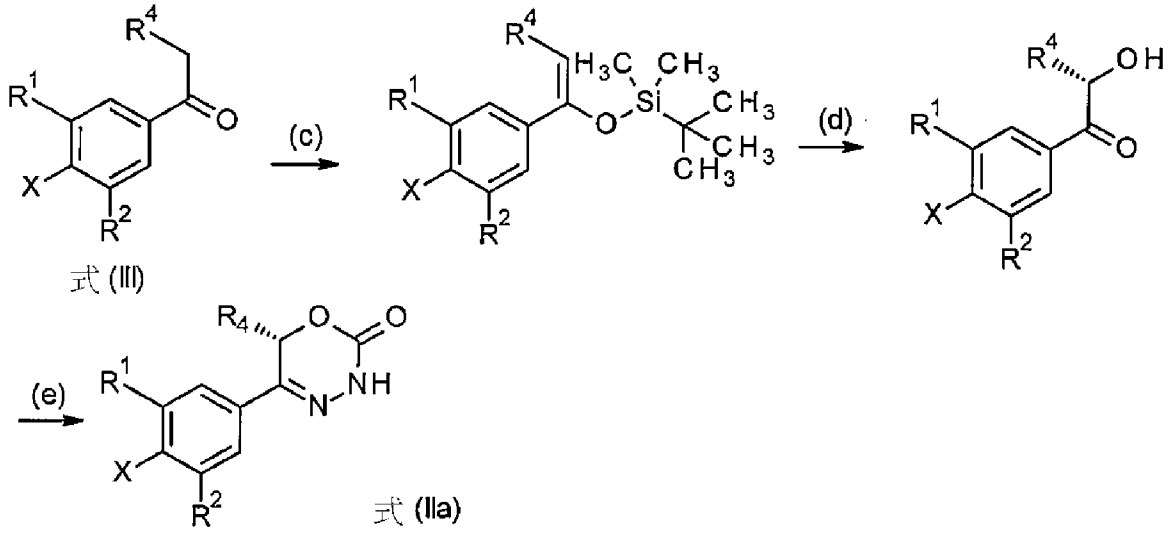
步驟(h)

使式(V)化合物、乙酸及溴、溴化氫在室溫下反應18小時。

所得通式(I)化合物若含有對掌性中心，則視情況可以藉由對掌性層析法分離，以獲得個別對映異構體或非對映異構體。

【0358】

途徑3：立體選擇性合成式(IIa)之中間化合物，其中R^4不同於氫



流程5

【0359】 *流程5*：由式(III)之中間化合物製備式(IIa)之中間化合物(構成式(II)之中間化合物的子集)的立體選擇性途徑，其中R^1、R^2及R^4具有如上文所定義之含義，其限制條件為R^4不同於氫。

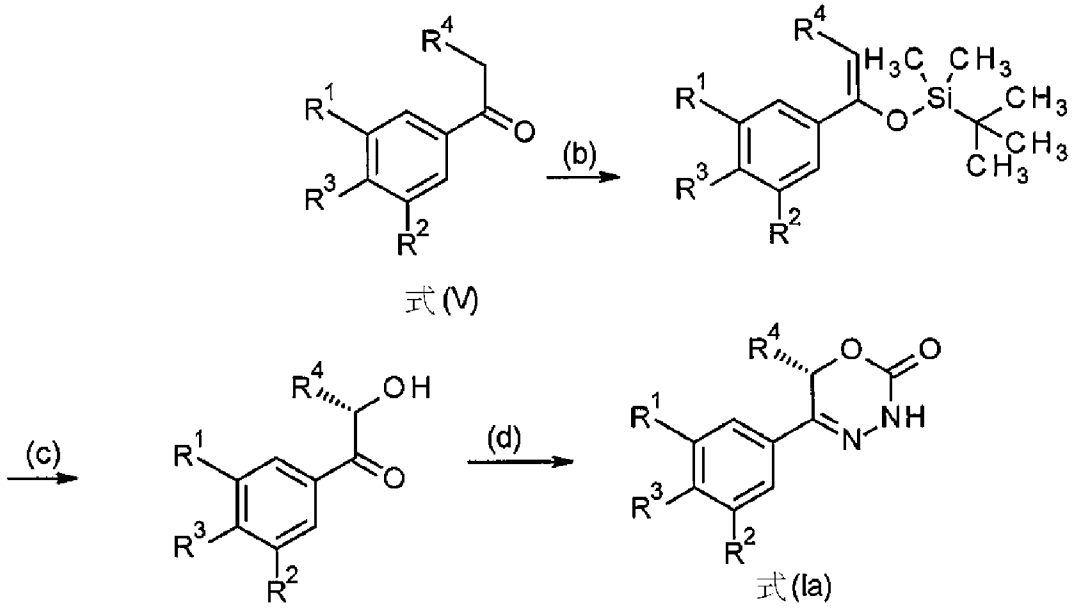
(c) LiHMDS/THF，1小時，-78℃，接著為tBDMSCl (第三丁基二甲基氯矽烷)，-78℃至室溫，15小時至2天；

(d) AD-Mix-α，$CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/水，0℃至室溫，15小時至2天；

(e) 1. $H_2NNHCOOCH_3$，HCl，MeOH；2. NaOEt/EtOH或NaOMe/MeOH或NaH/EtOH；

【0360】

途徑4：式(Ia)化合物之立體選擇性合成



流程6

【0361】 *流程6*：由式(V)之中間化合物製備式(Ia)化合物(構成通式(I)之子集)的立體選擇性途徑，其中R^1、R^2、R^3及R^4具有如上文所定義之含義，其限制條件為R^4不同於氫。

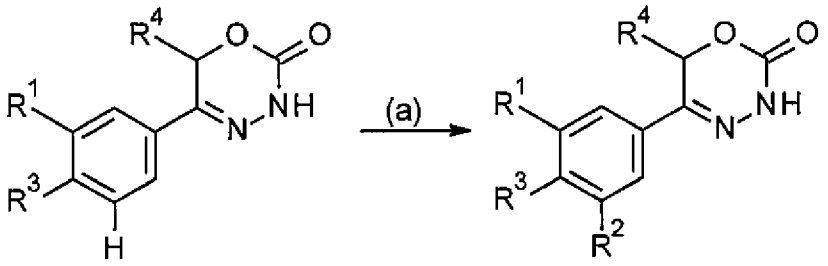
(b) LiHMDS/THF，1小時，-78℃，接著為tBDMSCl (第三丁基二甲基氯矽烷)，-78℃至室溫，15小時至2天；

(c) AD-Mix-α，$CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/水，0℃至室溫，15小時至2天；

(d) 1. 肼基甲酸甲酯，HCl (aq)/MeOH，60℃，1小時；2. NaOEt/EtOH或NaOMe/MeOH，室溫，1-2小時。

【0362】

途徑5：式(Ic)化合物之合成



式(Ib) 式(Ic)

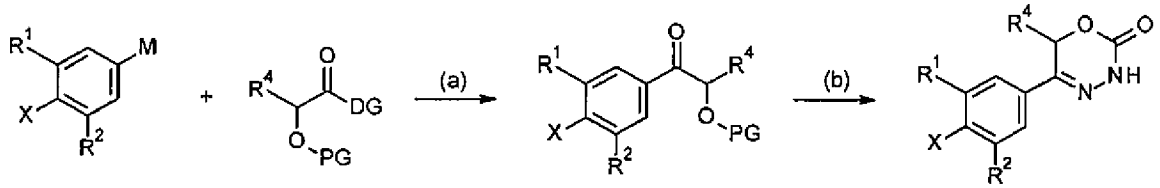
流程7

【0363】 *流程7*：由式(Ib)化合物製備式(Ic)化合物的途徑，其中R^1及R^4具有如上文所定義之含義，且R^3為NR^7R^8或3至7員雜環烷基。式(Ib)與(Ic)均構成通式(I)之子集；式(Ib)化合物容易根據此章節及下文實驗章節中所論述的其他合成途徑利用。

(a) N-氯丁二醯亞胺(NCS，1-氯-吡咯啶-2,5-二酮)、THF、室溫、18小時，或NaOCl/HOAc，10-15℃，1-2小時；

【0364】

途徑6：式(II)之中間化合物的替代合成



式(VI) 式(VII) 式(III)

流程8

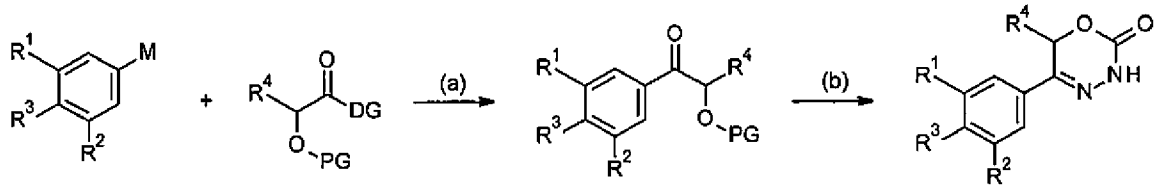
【0365】 *流程8*：由式(VI)及(VII)化合物製備式(II)之中間化合物的途徑，其中R^1、R^2及R^4具有如上文所定義之含義且M為含金屬基團，諸如Li或MgBr或MgCl；且X為F、Cl或Br；且DG為式(VII)化合物中之可經式(VI)之反應物置換的基團，其選自嗎啉基或$N(OCH_3)CH_3$ (魏因勒葡醯胺(Weinreb amide))；且PG為適用於羥基的保護基，例如三-(C_1-C_4烷基)-矽烷基，諸如第三丁基二甲基矽烷基。式(VI)及(VII)之化合物已為熟習此項技術者所知且可以容易由市購前驅物藉由已知方法製備。

(a) THF、-20℃-20℃、1小時至24小時，(b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$、HCl、MeOH；2. TBAF（氟化四丁銨）、THF；3. NaOEt/EtOH或NaOMe/MeOH；

式(II)化合物可以如上文在流程2之上下文中所述轉化成通式(I)化合物。

【0366】

途徑7：通式(I)化合物之替代合成



式(VIII)　　式(VII)　　式(I)

流程9

【0367】 *流程9*：由式(VIII)及(VII)化合物製備通式(I)化合物的途徑，其中R^1、R^2、R^3及R^4具有如上文所定義之含義且M為含金屬基團，諸如Li或MgBr或MgCl；且DG為式(VII)化合物中之可經式(VIII)之反應物置換的基團，其選自嗎啉基或$N(OCH_3)CH_3$ (魏因勒葡醯胺)；且PG為適用於羥基的保護基，例如三-(C_1-C_4烷基)-矽烷基，諸如第三丁基二甲基矽烷基。式(VIII)及(VII)之化合物已為熟習此項技術者所知且可以容易由市購前驅物藉由已知方法製備。

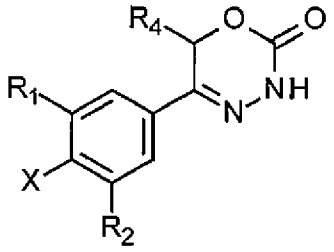
(a) THF、-20℃-20℃、1小時至24小時，(b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$、HCl、MeOH；2. TBAF、THF；3. NaOEt/EtOH或NaOMe/MeOH；

【0368】 本發明之一些其他態樣為根據上述流程1-9的合成途徑，其中R^x及/或R^7/R^8分別如上文所述類似地定義，但受到技術方案2至7限定。

【0369】 本發明進一步提供製備本發明通式(I)化合物之方法，該等方法包含如本文實驗章節中所述之步驟。

【0370】 特定而言，本發明提供一種製備如上文所定義之通式(I)化合物的方法，該方法包含

步驟A：使通式(II)之中間化合物：



(II) ，

其中

X為Cl、Br、I或選自以下之基團：(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，其中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1選自氫原子、氟原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子、氟原子；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

在過渡金屬催化之偶合條件下(諸如鈴木偶合、根岸偶合、熊田偶合、施蒂勒偶合，較佳為鈴木偶合)反應，此係藉由使式(II)之該中間化合物與選自以下的有機硼化合物

式(IIIa)之硼酸

$$(R^x)B(OH)_2$$

(IIIa)，

下式之硼酸酯

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIb)，

及下式之四氟硼酸鹽

$(R^x)BF_4$

(IIIc)，

其中

R^x為視情況經一或兩個取代基取代的C_1-C_6烷基且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；較佳為視情況經3至7員雜環烷基取代的甲基，

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代，

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代，

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團，及

NR^5R^6基團，

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、$-C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y連起來為C_2-C_6伸烷基，較佳為$-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$，以形成頻哪醇酯，

在以下各物存在下反應：鹼(在一個較佳實施例中，為碳酸鉀或乙酸鉀)、選自以下的鈀催化劑：

二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯

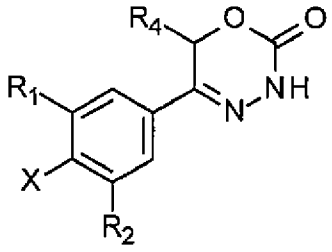
苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，或氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，一較佳實施例為氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，

及視情況存在的額外配位體，諸如2-(二環己基膦基))-2',4',6'-三異丙基聯苯；

或者

該方法包含

步驟B：使通式(II)之中間化合物：



(II)　　，

其中

R^4具有如上文所定義之含義，

X為F或Cl，其限制條件為若X為Cl，則R^1或R^2不可為F；X較佳為F；

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

較佳地，R^1選自氟原子、氰基及-CF_3基團，且限制條件為若X為Cl，則R^1不可為氟原子；更佳地，R^1為-CF_3；

R^2選自氫原子及鹵素原子，其限制條件為若X為Cl，則R^2不可為氟

原子；更佳地，R^2為氫；

另外的限制條件為R^1及R^2中之至少一者發揮吸電子效應；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

與相應胺反應，該相應胺視情況呈游離鹼形式或呈鹽(諸如鹽酸鹽)形式，選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴，

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、C(O)NR^5R^6基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義之3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

含有一個N-H作為環原子的部分不飽和3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的部分不飽和3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，及

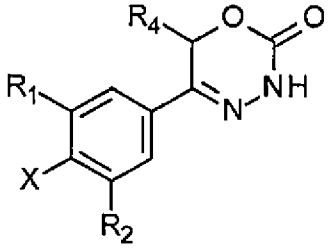
含有一個N-H作為環原子的雜芳烴應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的雜芳基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

該反應視情況在鹼存在下且視情況在惰性溶劑存在下且在室溫至160℃範圍內之溫度下進行；

或者

該方法包含

步驟C：使通式(II)之中間化合物：



(II)　　，

其中

X為Cl、Br、I或選自以下之基團：(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，其中之每一者獨

立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1選自氫原子、氟原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子、氟原子；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

與相應胺反應，該相應胺視情況呈游離鹼形式或呈鹽(諸如鹽酸鹽)形式，選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴，

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義之3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

含有一個N-H作為環原子的部分不飽和3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的部分不飽和3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，及

含有一個N-H作為環原子的雜芳烴應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的雜芳基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

該反應係在惰性溶劑中、在鹼及鈀催化劑(諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0))、配位體(諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘)存在下，及在惰性溶劑存在下且在60℃至160℃範圍內之溫度下進行，以便使用該等步驟之一獲得式(I)化合物。

【0371】 本發明之一些其他態樣為如上文剛剛概述的方法A、B或C，該等方法係以通式(II)化合物為起始物且提供兩種其他替代途徑，其中R^x及/或R^7/R^8類似地如上文所述定義，但受到技術方案2至7或下文所定義之任一實施例限定。

【0372】 在一些態樣中，本發明提供製備如上文所概述之通式(I)化合物的方法，該等方法包含

對於化合物(II)而言：R^1為三氟甲基且R^2為氫原子，

對於步驟A：

使用鈴木偶合條件且鈀催化劑為氯(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)，且配位體為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯，及/或

對於步驟B：

兩個殘基R^y連起來為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-以形成頻哪醇酯，該鹼為碳酸鉀或乙酸鉀，及/或

對於步驟C：

鈀催化劑為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)且該配位體為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘。

【0373】 在一些態樣中，本發明提供一種如上文所概述的方法

其中

對於化合物(II)而言：R^1為三氟甲基且R^2為氫原子，

對於步驟A：

使用鈴木偶合條件且鈀催化劑為氯(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)，且配位體為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯，及/或

對於步驟B：

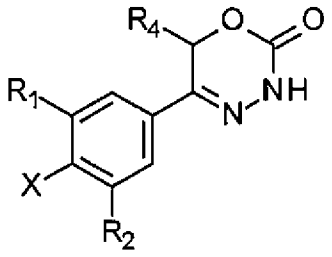
兩個殘基R^y連起來為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-以形成頻哪醇酯，該鹼為碳酸鉀或乙酸鉀，及/或

對於步驟C：

鈀催化劑為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)且該配位體為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘。

【0374】 特定而言，本發明提供一種製備如技術方案1至8中任一項之通式(I)化合物，該方法包含

步驟A：使通式(II)之中間化合物



(II) ，

其中R^1、R^2及R^4具有如上文針對通式(I)化合物所定義的含義且X = F、Cl、Br、I

a)若X = Cl、Br、I，且前提條件為R^1/R^2不為Cl、Br、I

則在過渡金屬催化之偶合條件(諸如鈴木偶合、根岸偶合、熊田偶合、施蒂勒偶合，但較佳為鈴木偶合)下，與下式之醚酸反應

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa)

其中R^x為

C_2-C_6烯基，

C_5-C_6環烷基，其視情況為部分不飽和的，

C_3-C_7雜環烷基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子及C_1-C_3烷基、羥基、NR^5R^6基團、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基，

C_5-C_7雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-$C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子，

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團；

及單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

或與下式之硼酸酯反應

$$(R^x)B(OR^Y)_2$$

(IIIb)

其中R^x如上文針對硼酸所定義且R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y一起形成頻哪醇酯，或熟習此項技術者在此反應中利用的其他適合硼酸酯/碳酸鉀/選自以下清單之鈀催化劑：

二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、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)，或(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)，一較佳實施例為氯(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)，

以便獲得其中R^3為R^x的式(I)化合物

或

b)若X = F，且前提條件為R^1/R^2至少部分地發揮吸電子效應，較佳地，R^1為F、CF_3、CN且R^2為F或CF_3，甚至更特定言之，R^1為F或CF_3，R^2 = H、F

與下式反應

$$HNR^7R^8$$

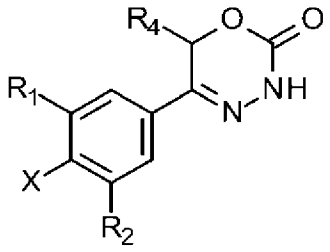
其中R^7及R^8具有如技術方案1至7中之任一者所定義的含義，

該反應視情況在鹼存在下且視情況在惰性溶劑存在下，且視情況將本發明鹼或本發明溶劑加熱至沸點溫度，較佳室溫至150℃來進行，以便獲得式(I)化合物。

【0375】 適用於上述方法的溶劑為如熟習此項技術者已知的惰性溶劑，諸如二甲基甲醯胺，或二噁烷/水混合物，或實例章節中所揭示之任何溶劑。

【0376】 根據另一態樣，本發明提供適用於製備上述通式(I)化合物之中間化合物。

【0377】 特定言之，本發明提供通式(II)之中間化合物：



(II) ，

其中R^1、R^2及R^4具有如上文針對通式(I)化合物所定義的含義且X = F、Cl、Br、I，其限制條件為若X = Cl、Br、I，則R^1/R^2不為Cl、Br、I。

【0378】 特定言之，本發明提供通式(II)之中間化合物，其中R^1選自氟原子、氰基、OCF_3基團及$-CF_3$，R^2為氫原子或氟原子，且R^4為氫原子或甲基，較佳為具有(S)-構型的甲基。

【0379】 更特定言之，本發明提供通式(II)之中間化合物，其中R^1選自氟原子、氰基及三氟甲基，R^2為氫原子或氟原子，且R^4為氫原子或甲基。

【0380】 更特定言之，本發明提供通式(II)之中間化合物，其中R^1為氟原子或三氟甲基，R^2為氫原子或氟原子，且R^4為氫原子或甲基。

【0381】 甚至更特定言之，本發明提供通式(II)之中間化合物，其中R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，且R^4為氫原子或甲基。

【0382】 特定言之，本發明進一步提供通式(II)之中間化合物，特定言之，中間物63、中間物64、中間物76、中間物65、中間物73、中間物66、中間物68及中間物74，如實驗章節中所例示。

【0383】 另外，本發明提供通式(II)之中間化合物，特定言之，中間物50、中間物57、中間物63、中間物64、中間物65、中間物66、中間物68、中間物73、中間物74、中間物75及中間物76，如實驗章節中所例示。

【0384】 另外，本發明提供通式(II)之中間化合物，特定言之，中間物49、中間物51、中間物57、中間物58、中間物62、中間物63、中間物64、中間物65、中間物66、中間物68、中間物73、中間物74、中間物75、中間物76及中間物78，如實驗章節中所例示。

【0385】 甚至更特定言之，本發明提供通式(II)之中間化合物，特定言之，中間物50、中間物57、中間物64、中間物66、中間物74、中間

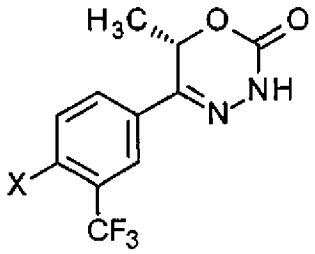
物75。

【0386】 在另一個態樣中，本發明提供通式(II)之中間化合物，特定言之，中間物64、中間物66、中間物74及中間物75。

【0387】 在另一個態樣中，本發明提供通式(II)之中間化合物，特定言之，中間物64、中間物74及中間物75。

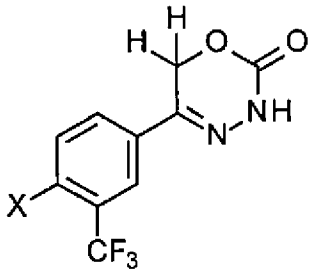
【0388】 本發明之一個態樣為一種製備式(I)化合物的方法，該方法包含

步驟A：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb)，

或式(IIc)之中間化合物



(IIc)，

其中X選自Cl、Br及I

以鈴木偶合反應與式(IIId)之硼酸反應

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId)，

其中R^x選自

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及氯原子之取代基取代，

吡唑基，其經一個二氟甲基或一個三氟甲基取代，及

吡啶基，其經一個NH_2基團取代，

或

與下式之硼酸酯反應

$$(R^x)B(OR^Y)_2$$

(IIIe)，

其中R^x如上文針對式(IIId)之硼酸所定義，且R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y一起形成C_2-C_6伸烷基，較佳為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-，以形成頻哪醇酯，

該反應係在鹼(較佳為碳酸鉀)及選自以下的鈀催化劑存在下：

二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、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)，及(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)，

一較佳實施例為氯(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)，

視情況在額外配位體(較佳為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯)存在下、在溶劑(較佳為二噁烷或水，或其混合物)存在下、在80℃至

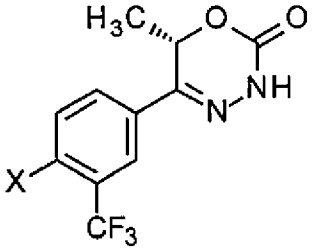
120℃範圍內之溫度下進行，

以便獲得式(I)化合物，其中R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，R^3為如上文針對式(IIId)所定義的R^x且R^4為氫原子或甲基，

或者

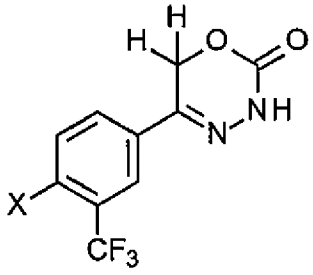
該方法包含

步驟B：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb)　　，

或式(IIc)之該中間化合物



(IIc)　　，

其中X為氟原子，

與胺HNR^7R^8反應

其中R^7為氫原子，且R^8為3,3,3-三氟-2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-甲氧基乙基，

或與經三氟甲基取代且在N-1未取代之1*H*-吡唑反應，

該反應視情況在鹼(較佳為碳酸銫)存在下，且視情況在惰性溶劑(較佳為DMF)存在下且視情況將本發明鹼或本發明溶劑加熱至沸點溫度(較佳

為室溫至150℃)來進行

以便獲得式(I)化合物，其中

R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，

R^3為NR^7R^8基團，其中R^7為氫且R^8為3,3,3-三氟-2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-甲氧基乙基，

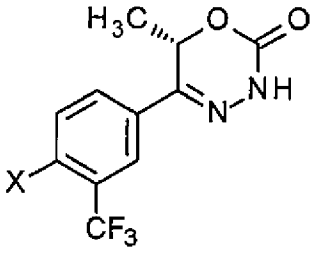
或R^3為經三氟甲基取代的*1H*-吡唑-1-基，

且R^4為氫原子或甲基，

或者

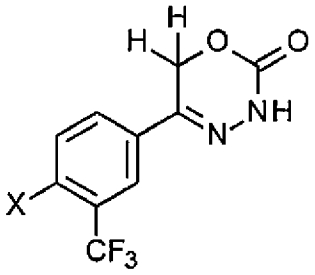
該方法包含

步驟C：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb)　　，

或式(IIc)之該中間化合物



(IIc)　　，

其中X為氟原子，

與胺反應，該胺為環胺，在一個較佳實施例中，其選自3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷、3,3-二氟氮雜環丁烷、4,4-二氟哌啶及3-(三氟甲基)-1H-

吡唑，其呈游離鹼形式或呈鹽酸鹽形式，

該反應係在鹼(在一個較佳實施例中，為磷酸鉀)、鈀催化劑(較佳為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0))、配位體(在一個較佳實施例中，為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)存在下且在惰性溶劑(在一個較佳實施例中，為1,4-二噁烷)存在下、在80℃至120℃在範圍內之溫度下進行，

以便獲得式(I)化合物，其中

R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，

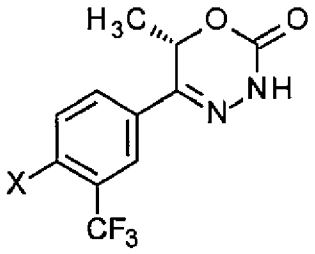
R^3為選自3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基及3,3-二氟氮雜環丁-1-基-之基團，

且R^4為氫原子或甲基。

【0389】 本發明之另一態樣為一種製備式(I)化合物之方法，

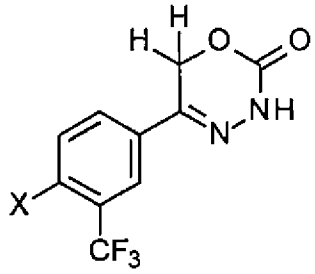
該方法包含

步驟A：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb) ，

或式(IIc)之中間化合物



(IIc) ，

其中X選自Cl、Br及I

以鈴木偶合反應與式(IIId)之硼酸反應

$$(R^x)B(OH)_2$$

(IIId)，

其中R^x選自

苯基，其經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基及NR^5R^6基團，

雜芳基，其經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代，

或

與下式之硼酸酯反應

$$(R^x)B(OR^Y)_2$$

(IIIe)，

其中R^x如上文針對式(IIId)之硼酸所定義，且R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y一起形成C_2-C_6伸烷基(在一個較佳實施例中為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-)，以形成頻哪醇酯，

該反應係在鹼(較佳為碳酸鉀)及選自以下的鈀催化劑存在下：

二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、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)，及(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)，一較佳實施例為氯(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)，

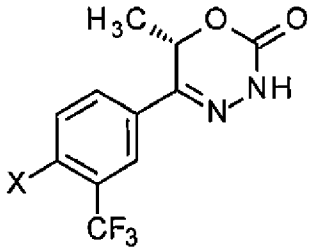
該反應視情況在額外配位體(諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯)存在下、在溶劑(諸如二噁烷或水，或其混合物)存在下、在80℃至120℃範圍內之溫度下進行，

以便獲得式(I)化合物，其中R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，R^3為如上文針對式(IIId)所定義的R^x且R^4為氫原子或甲基，

或者

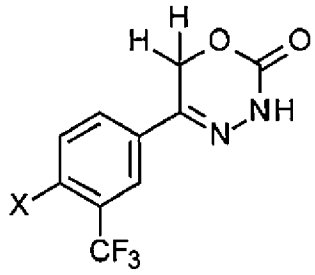
該方法包含

步驟B：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb)，

或式(IIc)之該中間化合物



(IIc)，

其中X為氟原子，

與胺HNR^7R^8反應

其中R^7為氫原子，且R^8選自

C_1-C_6烷基，其視情況經取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、-S-及-NR^9-的雜原子，視情況進一步經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代；

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

且在N-1攜有未取代之氮原子，

該反應視情況在鹼(諸如碳酸銫)存在下且視情況在惰性溶劑(諸如DMF)存在下，且視情況將本發明鹼或本發明溶劑加熱至沸點溫度(較佳為室溫至150℃)來進行

以便獲得式(I)化合物，其中

R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，

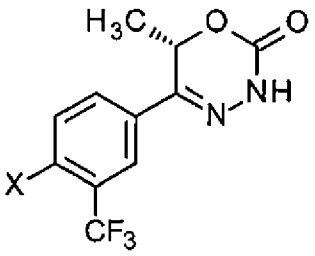
R^3為NR^7R^8基團，其中R^7為氫且R^8如上文所定義，

且R^4為氫原子或甲基。

【0390】 本發明之另一態樣為一種製備式(I)化合物之方法，

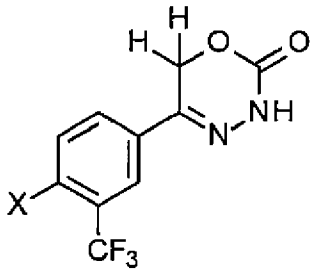
該方法包含

步驟A：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb)，

或式(IIc)之中間化合物



(IIc)，

其中X選自Cl、Br及I

以鈴木偶合反應與式(IIId)之硼酸反應

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId)，

其中R^x選自

苯基，其經一或兩個獨立地選自氟原子及氯原子之取代基取代，

吡唑基，其經一個二氟甲基或一個三氟甲基取代，及

吡啶基，其經一個NH_2基團取代，

或者

與下式之硼酸酯反應

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIe)，

其中R^x如上文針對式(IIId)之硼酸所定義，且R^y為C_1-C_6烷基，或兩

個殘基R^y一起形成C_2-C_6伸烷基(在一個較佳實施例中為-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-)，以形成頻哪醇酯，

該反應係在鹼(較佳為碳酸鉀)及選自以下的鈀催化劑存在下：

二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、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)，及(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)，一較佳實施例為氯(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)，

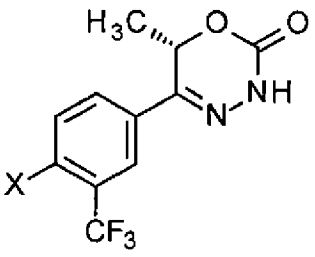
該反應視情況在額外配位體(諸如2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯)存在下、在溶劑(諸如二噁烷或水，或其混合物)存在下、在80℃至120℃範圍內之溫度下進行，

以便獲得式(I)化合物，其中R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，R^3為如上文針對式(IIId)所定義的R^x且R^4為氫原子或甲基，

或者

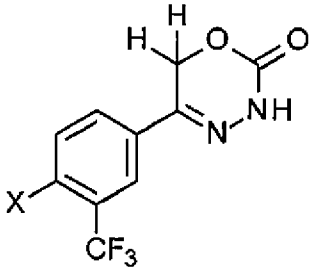
該方法包含

步驟B：使式(IIb)之中間化合物：



(IIb) ，

或式(IIc)之該中間化合物



(IIc) ，

其中X為氟原子，

與胺HNR^7R^8反應

其中R^7為氫原子，且R^8為3,3,3-三氟-2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-甲氧基乙基，

或與經三氟甲基取代且在N-1未取代之1*H*-吡唑反應，

該反應視情況在鹼(諸如碳酸銫)存在下且視情況在惰性溶劑(諸如DMF)存在下，且視情況將本發明鹼或本發明溶劑加熱至沸點溫度(較佳為室溫至150℃)來進行

以便獲得式(I)化合物，其中

R^1為三氟甲基，R^2為氫原子，

R^3為NR^7R^8基團，其中R^7為氫且R^8為3,3,3-三氟-2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-甲氧基乙基，

或R^3為經三氟甲基取代的1*H*-吡唑-1-基，

且R^4為氫原子或甲基。

【0391】 根據另一態樣，本發明提供如上所定義之式(II)、(IIa)及(IIb)之該中間化合物用於製備如上文所定義之通式(I)化合物的用途。

【0392】 本發明提供本文在下述實例章節中所揭示的中間化合物。

【0393】 本發明提供上述通式(I)之中間化合物之本發明任何實施例或態樣內的任何子組合。

【0394】 本發明之通式(I)化合物可如本文所述，藉由熟習此項技術者已知之任何方法轉化為任何鹽，較佳為醫藥學上可接受之鹽。類似地，本發明之通式(I)化合物之任何鹽可藉由熟習此項技術者已知之任何方法轉化為游離化合物。

【0395】

效用

本發明之通式(I)化合物展現尚未預測到之寶貴的藥理學作用範圍。已驚人地發現本發明化合物可有效調節PDE3A且因此，該等化合物可用於治療或預防人類及動物之疾病，更特定言之，過度增殖疾病，甚至更特定言之，癌症疾病。更特定言之，式(I)化合物適用於治療患有癌症之患者，該癌症對磷酸二酯酶3A/B (PDE3A/B)-SLF12複合物調節劑之治療敏感，依據為在來源於此類患者的癌細胞中偵測到*PDE3A*及/或PDE3B與*Schlafen 12 (SLFN12)*及/或SLFN12L mRNA、聚核苷酸或多肽的共表現及/或*CREB3L1* mRNA、聚核苷酸或多肽之表現不減少。

【0396】 本發明之化合物可以用於抑制、阻斷、減少、降低細胞增殖及/或細胞分裂等，及/或產生細胞凋亡。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療該疾病之量的本發明通式(I)化合物，或其醫藥

學上可接受的鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯。

【0397】 本發明式(I)化合物另外可以展示改良的物理化學特性及/或改良的安全藥理學特性。

【0398】 因此，本發明之另一態樣為相較於現有技術水準之化合物展示改良之物理化學特性的式(I)化合物。

【0399】 本發明之另一態樣為展示改良之安全藥理學特性的彼等式(I)化合物。

【0400】

其他定義

「改變」意謂基因或多肽之表現量或活性變化(增加或減少)，如藉由此項技術中已知的標準方法(諸如本文所述之方法)偵測。如本文所用，在一個實施例中，改變包括約10%的表現量變化，較佳約25%的表現量變化，更佳約40%的表現量變化，且最佳約50%或大於50%(例如60%或大於60%、70%或大於70%、80%或大於80%、90%或大於90%)的表現量變化。在某些實施例中，改變包括10%或小於10% (包括10%)的表現量變化，較佳25%或小於25% (包括25%)的表現量變化，更佳40%或小於40% (包括40%)的表現量變化，且最佳50%或小於50% (包括50%)或大於50%的表現量變化。在其他實施例中，改變包括9%-11% (包括9%及11%)的表現量變化，較佳10%-25% (包括10%及25%)的表現量變化，更佳25%-40% (包括25%及40%)的表現量變化，且最佳40%-50% (包括40%-50%)或大於50% (包括50%)的表現量變化。在其他某些實施例中，改變包括9%-11% (包括9%及11%)的表現量變化，較佳22%-28% (包括22%及28%)的表現量變化，更佳35%-45% (包括35%及45%)的表現量變化，且最佳

45%-55% (包括45%-55%)或大於或等於55%的表現量變化。

【0401】「片段」意謂多肽或核酸分子之一部分。此部分較佳含有參考核酸分子或多肽之全長的至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。在某些實施例中，此部分較佳含有參考核酸分子或多肽之全長的至少9%-11% (包括9%及11%)、18%-22% (包括18%及22%)、27%-33% (包括27%及33%)、36%-44% (包括36%及44%)、45%-55% (包括45%及55%)、54%-66% (包括54%及66%)、63%-77% (包括63%及77%)、72%-88% (包括72%及88%)或81%-99% (包括81%及99%)。片段可以含有約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約200、約300、約400、約500、約600、約700、約800、約900或約1000個核苷酸或胺基酸。在某些實施例中片段可以含有9-11、約18-22、27-33、36-44、45-55、54-66、63-77、72-88、81-99、90-110、180-220、270-330、360-440、450-550、540-660、630-770、720-880、810-990或900-1100個核苷酸或胺基酸(包括各所提及的限值，例如「9-11」意謂包括9及11。

【0402】「過度增殖造血疾病」亦稱為骨髓增殖病症，包括例如真性紅血球增多症、原發性血小板增多、血小板增多症、原發性骨髓纖維化及其他。

【0403】「過度增殖疾病」包括(但不限於)例如：牛皮癬、瘢痕瘤及影響皮膚的其他增生、良性過度增殖疾病、過度增殖造血疾病(包括真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症、原發骨髓纖維化)、良性前列腺增生(BPH)、癌症(尤其轉移或惡性腫瘤，更尤其實體腫瘤及血液腫瘤)。

【0404】「良性過度增殖疾病」包括例如子宮內膜異位、平滑肌瘤

及良性前列腺增生。

【0405】「標記物」或「生物標記物」意謂表現量或活性(例如蛋白質或mRNA含量)發生與疾病或疾病有關之改變的任何蛋白質或聚核苷酸。在特定實施例中，本發明之標記物為PDE3A/PBE3B或SLFN12或CREB3L1多肽或聚核苷酸。

【0406】「調節劑」意謂結合至多肽且改變多肽之生物功能或活性的任何藥劑。調節劑包括(不限於)減少或消除多肽之生物功能或活性的藥劑(例如「抑制劑」)。舉例而言，調節劑可抑制多肽之催化活性。調節劑包括(不限於)增強或減少多肽與另一藥劑之結合的藥劑。舉例而言，調節劑可促進多肽結合至另一多肽。在一些實施例中，PDE3A/PDE3B多肽之調節劑為式(I)化合物。

【0407】「實體腫瘤」為諸如乳房、腦、消化道、眼、頭頸部、肝臟、副甲狀腺、生殖器官、呼吸道、皮膚、甲狀腺、泌尿道之癌症，及其遠端轉移。彼等病症亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

【0408】乳癌實例包括(但不限於)侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

【0409】「腦癌」實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦神經膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體腫瘤。

【0410】「消化道」腫瘤包括(但不限於)肛門、結腸、結腸直腸、食道、膽囊、胃、胰臟、直腸、小腸及唾液腺的癌症。

【0411】「眼癌」包括(但不限於)眼內黑色素瘤及視網膜母細胞瘤。

【0412】「頭頸癌」包括(但不限於)喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌及鱗狀細胞癌。

【0413】「肝癌」實例包括(但不限於)肝細胞癌(有或無纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

【0414】「呼吸道」癌症實例包括(但不限於)小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

【0415】「生殖器官」包括雌性及雄性生殖器官。

【0416】「雌性生殖器官腫瘤」包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。「雄性生殖器官腫瘤」包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。

【0417】「皮膚癌」包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑色素瘤(黑色素瘤)、梅克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑色素瘤皮膚癌。

【0418】「泌尿道腫瘤」包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

【0419】「淋巴瘤」包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病及中樞神經系統之淋巴瘤。

【0420】「肉瘤」包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

【0421】「白血病」包括(但不限於)急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

【0422】「受試者」意謂哺乳動物，包括(但不限於)人類或非人類哺乳動物，諸如牛科動物、馬科動物、犬科動物、綿羊科動物或貓科動物。

【0423】如本文所用，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」、「治療(treatment)」及其類似術語係指減少或改善與其相關的疾病及/或症狀。應瞭解，雖然不排除，但治療病症或病狀不要求該疾病、病狀或與其相關的症狀完全消除。

【0424】本文所提供之任何組合物或方法可與本文所提供之任何其他組合物及方法中之一或多者組合。

【0425】如本文通篇所述之術語「治療(treating/treatment)」習知地用於例如管理或照護受試者以達到對抗、減輕、減少、緩解、改善疾病之病狀或疾病(諸如癌瘤)之目的。此等疾病在人類中已得到良好表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

【0426】本發明化合物尤其可以用於治療及預防(亦即，防治)過度增殖疾病，更特定言之，癌症疾病，例如造血癌症疾病及腫瘤生長及轉移，尤其是腫瘤得到或未得到預治療的具有所有適應症及分期之實體腫瘤及造血癌症疾病。

【0427】一般而言，化學治療劑及/或抗癌劑與本發明之化合物或醫藥組合物組合使用將用於：

1. 相較於單獨投與任一藥劑，產生了減少腫瘤生長或甚至消除腫瘤之較佳功效，

2. 使得所投與之化學治療劑的投與量減低，

3. 相較於使用單一藥劑化學療法及某些其他組合療法所觀測，提供患者耐受性良好且有害藥理學併發症更少之化學治療性療法，

4. 對哺乳動物、尤其人類之較廣泛範圍的不同癌症類型提供治療，

5. 在所治療患者中提供較高反應率，

6. 相較於標準化學治療療法，在所治療患者中獲得較長存活時間，

7. 使得腫瘤進展時間延長，及/或

8. 相較於其他癌症藥劑組合產生拮抗作用之已知情形，獲得至少與單獨使用之藥劑一樣好的功效及耐受性結果。

【0428】 在另一態樣中，細胞為活體外細胞。在另一個實施例中，細胞為活體內細胞。

【0429】 視情況，抗贅瘤治療劑(例如通式(I)化合物)可與任何其他標準抗贅瘤療法或習知化學治療劑(諸如烷基化劑)組合；此類方法已為熟習此項技術者所知且描述於E. W. Martin之Remington's Pharmaceutical Sciences中。必要時，將本發明之藥劑與任何習知抗贅生療法(包括(但不限於)用於治療贅瘤(例如黑色素瘤、肺腺癌或子宮頸癌)之手術、輻射療法或化學療法)組合投與。

【0430】 本發明亦提供式(I)化合物，其用於治療過度增殖疾病(更特定言之，癌症疾病，包括血液癌症疾病及實體腫瘤)的方法。

【0431】 在一個實施例中，本發明提供上述治療方法，其中腫瘤選自上文指定的清單，更特定言之，腫瘤為：肛門、腦、乳房、骨、中樞及周邊神經系統、結腸、眼、腎臟、內分泌腺體(例如甲狀腺及腎上腺皮質)、子宮內膜、食道、胃腸道(包括胃腸基質腫瘤)、生殖細胞、頭頸部、腎臟、肝臟、喉及下嚥、肺、間皮瘤、胰臟、前列腺、直腸、生殖器

官(例如子宮頸、卵巢、前列腺)、呼吸道、小腸、皮膚、軟組織、胃、睪丸、甲狀腺、副甲狀腺腺體、輸尿管、泌尿生殖道、陰道及外陰及結締組織的腫瘤及此等腫瘤的轉移。惡性贅瘤包括遺傳性癌症，例如視網膜母細胞瘤及威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)。

【0432】 在另一個實施例中，本發明提供癌症治療方法或式(I)化合物用於治療癌症疾病的用途，其中該癌症疾病選自腦癌，例如神經膠質瘤，更尤其星形細胞瘤或神經膠母細胞瘤；乳癌，更尤其乳腺管癌、腺癌；子宮頸癌；白血病，諸如急性骨髓性白血病(AML)；肺癌，更尤其非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌(SCLC)；皮膚癌，更尤其黑色素瘤；食道癌，更尤其鱗狀細胞癌；卵巢癌，更尤其畸胎癌、腺癌；胰臟癌及前列腺癌。

【0433】 在另一個實施例中，本發明提供癌症治療方法或式(I)化合物用於治療癌症疾病的用途，其中該癌症疾病選自神經膠質瘤，更尤其星形細胞瘤或神經膠母細胞瘤；乳腺管癌、乳腺癌；子宮頸癌；急性骨髓性白血病(AML)；非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卵巢畸胎癌、卵巢腺癌、胰臟癌及前列腺癌。

【0434】 在一個實施例中，本發明提供癌症治療方法或式(I)化合物用於治療癌症疾病的用途，其中該癌症疾病選自黑色素瘤、AML、子宮頸癌及卵巢癌，更特定言之，卵巢畸胎瘤。

【0435】 在一個實施例中，本發明提供癌症治療方法或式(I)化合物用於治療癌症疾病的用途，其中該癌症疾病選自黑色素瘤及子宮頸癌。

【0436】 在一個實施例中，本發明提供癌症治療方法或式(I)化合物用於治療癌症疾病的用途，其中該癌症疾病為黑色素瘤。

【0437】 此等疾病在人類中已得到良好表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

【0438】 如本發明文本中所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係以習知方式使用，例如管理或照護受試者以便對抗、減輕、減少、緩解、改善疾病或病症(諸如癌症)之病狀。

【0439】 本發明化合物尤其可用於治療及預防(亦即防治)過度增殖病症，更特定言之，癌症疾病。

【0440】 根據另一態樣，本發明提供如上文所述之通式(I)化合物，或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，特定言之，其醫藥學上可接受的鹽，或其混合物，其用於治療或預防疾病，特定言之，過度增殖疾病。

【0441】 本發明化合物之醫藥活性可以藉由其調節磷酸二酯酶3A/B(PDE3A/B)的活性來解釋。

【0442】 因此，本發明之另一態樣為一種治療方法，其包含將式(I)化合物或其醫藥組合物投與罹患癌症疾病的患者，該癌症疾病對PDE3A/PDE3B調節劑治療敏感。

【0443】 本發明之另一態樣為一種治療方法，其包含以下步驟：

- 自患者獲得癌細胞，

- 偵測*PDE3A*之共表現及/或

- 偵測PDE3B之共表現

- 及偵測*Schlafen 12* (SLFN12)及/或SLFN12L mRNA、聚核苷酸或多肽之共表現

- 及/或*CREB3L1* mRNA、聚核苷酸或多肽在該癌細胞中之表現不減

少，

- 概述整體結果，所收集的資料是否表示該等癌細胞對式(I)化合物治療敏感，

- 及將式(I)化合物投與該患者。

【0444】 根據另一態樣，本發明提供如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受的鹽)或其混合物用於治療或預防疾病(特定言之，過度增殖疾病，特定言之，癌症疾病)的用途。

【0445】 根據另一態樣，本發明提供上述式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽(特定言之，其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物，其用於預防或治療疾病，特定言之，過度增殖疾病，特定言之，癌症疾病。

【0446】 根據另一態樣，本發明提供如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及其鹽(特定言之，其醫藥學上可接受的鹽)或其混合物用於治療或防治疾病(特定言之，過度增殖疾病，特定言之，癌症疾病)之方法中的用途。

【0447】 根據另一態樣，本發明提供如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受的鹽)或其混合物用於製備供預防或治療疾病(特定言之，過度增殖疾病，特定言之，癌症疾病)用之醫藥組合物(較佳為藥劑)的用途。

【0448】 根據另一態樣，本發明提供一種治療或防治疾病(特定言之，過度增殖疾病，特定言之，癌症疾病)的方法，包含向有需要之患者

投與有效量的如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特定言之，其醫藥學上可接受的鹽)，或其混合物。

【0449】

醫藥組合物

根據另一態樣，本發明提供醫藥組合物，特定言之，藥劑，其包含如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物、其鹽(特定言之，醫藥學上可接受的鹽)或其混合物，及一或多種賦形劑，特定言之，一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。可使用習知程序將此類醫藥組合物製備成適當劑型。

【0450】 本發明另外提供醫藥組合物，特定言之，藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物，習知地連同一或多種醫藥學上適合之賦形劑，且提供其用於上述目的之用途。

【0451】 本發明化合物可具有全身及/或局部活性。出於此目的，其可以適合方式投與，諸如經口、非經腸、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直腸、陰道、真皮、經皮、結膜或耳途徑，或呈植入物或血管內支架形式。

【0452】 就此等投藥路徑而言，本發明化合物可以適合的投藥形式投與。

【0453】 就經口投藥而言，可將本發明化合物調配為此項技術中已知的快速及/或以經修改之方式遞送本發明化合物之劑型，諸如錠劑(非包衣或包衣錠劑，例如具有延遲溶解或不可溶之腸溶或控制釋放包衣)、口服崩解錠劑、薄膜/粉片 、薄膜/凍乾製劑、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠劑、顆粒、丸劑、散劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。可將本發

明化合物以結晶及/或非晶型及/或溶解形式併入該等劑型中。

【0454】 非經腸投藥可在避免吸收步驟之情況下(例如靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內)或在包括吸收之情況下(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)實現。適用於非經腸投藥之投藥形式尤其為供注射及輸注用之製劑，其呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾製劑或無菌散劑形式。

【0455】 適於其他投藥途徑之實例為用於吸入之醫藥形式[尤其粉末吸入劑、霧化劑]、滴鼻劑、鼻用溶液、鼻用噴霧劑；經舌、舌下或口腔投藥之錠劑/薄膜/粉片/膠囊；栓劑；滴眼劑、眼膏、洗眼液、眼部插入物、滴耳劑、耳噴霧劑、耳用散劑、沖耳劑、耳塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑，震盪混合物(mixturae agitandae))、親脂性懸浮液、乳液、軟膏、乳膏、經皮治療系統(諸如貼片)、牛乳、糊劑、發泡體、敷粉、植入物或血管內支架。

【0456】 可以將本發明化合物併入所述投藥形式中。此可以本身已知之方式藉由與醫藥學上適合之賦形劑混合來實現。醫藥學上適合之賦形劑尤其包括

填充劑及載劑(例如纖維素、微晶纖維素(諸如Avicel®)、乳糖、甘露糖醇、澱粉、磷酸鈣(諸如Di-Cafos®))，

• 軟膏基質(例如石油膏、石蠟、三酸甘油酯、蠟、毛絨蠟、毛絨蠟醇、羊毛蠟、親水性軟膏、聚乙二醇)，

• 栓劑用基質(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪)，

• 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈長度三酸甘油酯、脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，

• 界面活性劑、乳化劑、分散劑或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉)、卵

磷脂、磷脂、脂肪醇(諸如Lanette®)、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Span®)、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Tween®)、聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯(諸如Cremophor®)、聚氧化乙烯脂肪酸酯、聚氧化乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)(諸如Pluronic®)，

• 緩衝劑、酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺丁三醇(trometamol)、三乙醇胺)，

• 等張劑(例如葡萄糖、氯化鈉)，

• 吸附劑(例如高分散型二氧化矽)，

• 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(諸如Carbopol®)、海藻酸鹽、明膠)，

• 崩解劑(例如改質澱粉、羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉(諸如Explotab®)、交聯聚乙烯吡咯啶酮、交聯羧甲纖維素鈉(諸如AcDiSol®))，

• 流動調節劑、潤滑劑、滑動劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散型二氧化矽(諸如Aerosil®))，

• 包衣材料(例如糖、蟲膠)及快速或以經修改之方式溶解之用於薄膜或擴散膜之成膜劑(例如聚乙烯吡咯啶酮(諸如Kollidon®)、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如Eudragit®))，

• 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素)，

• 合成聚合物(例如聚乳酸交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙

烯酸酯(諸如Eudragit®)、聚乙烯吡咯啶酮(諸如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙烯乙酸酯、聚氧化乙烯、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，

• 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯(triacetine)、三乙醯基檸檬酸酯、鄰苯二甲酸二丁酯)，

• 穿透增強劑，

• 穩定劑(例如抗氧化劑，諸如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，

• 防腐劑(例如對羥苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、氯己定乙酸酯(chlorhexidine acetate)、苯甲酸鈉)，

• 著色劑(例如無機顏料，諸如氧化鐵、二氧化鈦)，

• 調味劑、甜味劑、味道及/或氣味遮蔽劑。

【0457】 本發明另外係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之至少一種化合物，習知地連同一或多種醫藥學適合賦形劑，及本發明之其用途。

【0458】

組合

根據另一態樣，本發明提供醫藥組合，特定言之，藥劑，其包含本發明之至少一種通式(I)化合物及至少一或多種其他活性成分，尤其用於治療及/或預防過度增殖疾病(癌症疾病)的活性成分。

【0459】 特定言之，本發明包括一種醫藥組合，其包含：

•一或多種第一活性成分，特定言之，如上文所定義之通式(I)化合物，及

•一或多種其他活性成分，尤其用於過度增殖疾病、癌症疾病。

【0460】 術語「組合」在本發明中的使用如熟習此項技術者所知，該組合可為固定組合、非固定組合或分裝部分之套組。

【0461】 「固定組合」在本發明中的使用如熟習此項技術者所知，且定義為組合，其中例如第一活性成分(諸如本發明之一或多種通式(I)化合物)及另一活性成分一起存在於一種單位劑型中或一種單一實體中。「固定組合」之一個實例為醫藥組合物，其中第一活性成分與另一種活性成分存在於同時投與的混合物中，諸如調配物。「固定組合」之另一實例為醫藥組合，其中第一活性成分與另一種活性成分存在於一個單元中，而非存在於混合物中。

【0462】 本發明中之非固定組合或「分裝部分之套組」的使用如熟習此項技術者所知，且定義為組合，其中第一活性成分與另一活性成分存在於超過一個單元中。非固定組合或分裝部分之套組之一個實例為其中第一活性成分與另一種活性成分單獨存在之組合。非固定組合或分裝部分之套組中之各組分可單獨、依序、同時、並行投與或按交錯時間順序投與。

【0463】 本發明化合物可以單一醫藥劑形式投與或與一或多種其他醫藥活性成分組合投與，其中該組合不會引起不可接受之不良影響。本發明亦提供此類醫藥組合。舉例而言，本發明化合物可以與已知抗癌劑組合，該等抗癌劑包括(但不限於)：

【0464】 131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿貝力布(abemaciclib)、阿比特龍(abiraterone)、阿卡替尼(acalabrutinib)、阿克拉黴素(aclarubicin)、阿達木單抗(adalimumab)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普

(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、艾樂替尼(alectinib)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸己酯、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安塞司亭(ancestim)、大茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)、血管緊張素II、抗凝血酶III、帕魯米特(apalutamide)、阿匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝索單抗(besilesomab)、貝林諾他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、布林莫單抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、布舍瑞林(buserelin)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、布加替尼(brigatinib)、白消安(busulfan)、卡巴利他索(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、降鈣素(calcitonine)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡馬西平卡鉑(carbamazepine carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫介白素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮

(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、考班昔布(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、克卓替尼(crizotinib)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴啡(dacarbazine)、放線菌素d (dactinomycin)、達雷木單抗(daratumumab)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達拉非尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、德舍瑞林(deslorelin)、衛康醇(dianhydrogalactitol)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯銨(dibrospidium chloride)、衛康醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、迪奴圖單抗(dinutuximab)、多烯紫杉醇(docetaxel)、多拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、小紅莓 + 雌酮(estrone)、屈大麻酚(dronabinol)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾庫組單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋銨(elliptinium acetate)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾曲波帕(eltrombopag)、艾納斯登(enasidenib)、內皮抑制素、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、倍他依泊汀(epoetin beta)、依伯汀ξ (epoetin zeta)、依鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、炔雌醇(ethinylestradiol)、依託泊苷(etoposide)、依維莫

司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟羥甲基睾酮(fluoxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟他胺(flutamide)、亞葉酸、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釓布醇(gadobutrol)、釓特醇(gadoteridol)、釓特酸葡甲胺(gadoteric acid meglumine)、釓弗塞胺(gadoversetamide)、釓塞酸(gadoxetic acid)、硝酸鎵、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetron)、粒細胞群落刺激因子、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、I-125種子、蘭索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊(indisetron)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、干擾素α、干擾素β、干擾素γ、碘比醇(iobitridol)、碘苄胍(iobenguane)(123I)、碘美普爾(iomeprol)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、依薩佐米(ixazomib)、蘭瑞肽(lanreotide)、蘭索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、艾索膽鹼(Iasocholine)、來那度胺(lenalidomide)、樂伐替尼(lenvatinib)、來格司亭(lenograstim)、磨菇多糖(lentinan)、來曲唑

(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、多特酸鎦Lu177 (lutetium Lu 177 dotatate)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉胂醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯(methylaminolevulinate)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、甲基睪固酮(methyltestosterone)、甲酪胺酸(metirosine)、米哚妥林(midostaurin)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒腙(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、嗎啡鹼鹽酸鹽(morphine hydrochloride)、嗎啡鹼硫酸鹽、瓦西(mvasi)、大麻隆(nabilone)、納比系莫耳(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮 + 戊唑星(naloxone + pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、萊西單抗(necitumumab)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、奈立膦酸(neridronic acid)、奈妥吡坦/帕洛諾司瓊(netupitant/palonosetron)、納武單抗(nivolumab)、噴曲肽(pentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼達

尼布(nintedanib)、尼拉帕尼(niraparib)、二胺硝吖啶(nitracrine)、納武單抗(nivolumab)、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧拉單抗(olaratumab)、奧馬他辛美匹辛雷(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞洛替莫德(orilotimod)、奧希替尼(osimertinib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥次甲氫龍(oxymetholone)、奧佐米星(ozogamicine)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕泊昔布(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、鈀-103種子、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、帕比諾他(panobinostat)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG-倍他依泊汀(epoetin beta)(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派立珠單抗(pembrolizumab)、派非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化干擾素α-2b、派立珠單抗(pembrolizumab)、培美曲塞(pemetrexed)、戊唑星(pentazocine)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟正丁烷、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、畢西巴尼(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇(polyestradiol phosphate)、聚乙烯吡咯啶酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼氮芥(prednimustine)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛

爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、氯化鐳-223、拉多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、雷佐生(razoxane)、瑞法美替尼(refametinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、利伯西利(ribociclib)、利塞膦酸(risedronic acid)、銲-186依替膦酸鹽(rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅拉匹坦(rolapitant)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅莫肽(romurtide)、如卡帕瑞(rucaparib)、來昔決南釤(153Sm)(samarium (153Sm) lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、沙瑞盧單抗(sarilumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、腸泌素(secretin)、司妥昔單抗(siltuximab)、西普亮塞-T (sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索尼蒂吉伯(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、塔力莫拉赫帕雷普韋克(talimogene laherparepvec)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索納明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、諾非單抗美噴坦鎝(99mTc)(technetium (99mTc) nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽(octreotide)、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶 + 吉美拉西 + 奧特拉西(tegafur + gimeracil + oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睪固酮(testosterone)、替曲膦(tetrofosmin)、沙立度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新

(thymalfasin)、促甲狀腺激素α(thyrotropin alfa)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、替沙津魯(tisagenlecleucel)、托西利單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲馬多(tramadol)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷 + 替吡嘧啶(trifluridine + tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲洛磷胺(trofosfamide)、血小板生成素、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、伐拉替尼(valatinib)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、伏羅唑(vorozole)、釔-90玻璃微球體、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

【0465】基於已知評估適用於治療過度增殖疾病(更特定言之，癌症疾病)之化合物的標準實驗室技術(藉由標準毒性測試及藉由用於確定上文所鑑別之哺乳動物治療條件的標準藥理學分析，及藉由比較此等結果與用於治療此等病狀之已知活性成分或藥劑之結果)，可以容易確定本發明化合物用於治療各種所需適應症的有效劑量。治療此等病狀之一所投與之活性成分之量可根據諸如以下考慮因素而廣泛變化：所用特定化合物及劑量單元、投藥模式、治療週期、所治療患者之年齡及性別，及所治療病狀之性質及程度。

【0466】 待投與之活性成分的總量通常在約0.001 mg/kg至約500 mg/kg體重/天範圍內，特定言之，約0.001 mg/kg至約200mg/kg體重/天，且更特定言之，約0.01 mg/kg至約50 mg/kg體重/天。臨床上適用之給藥時程將在一天給藥一至三次至每四週給藥一次範圍內。另外，「藥物假期」(不向患者給藥的一定時間段)可能有益於藥理學效應與耐受性之間的總體平衡。單位劑型可含有約0.5 mg至約1500 mg活性成分，且可每日投與一或多次或每日投與少於一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與之平均日劑量較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。直腸平均日給藥方案較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。陰道平均日給藥方案較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均日體表給藥方案較佳為0.1至200 mg，每天投與次數介於一次至四次之間。經皮濃度較佳為維持0.01至200 mg/kg日劑量所需之濃度。平均日吸入給藥方案較佳為每公斤總體重0.01至100 mg。對於經口投藥而言，給藥時程可為每天一次或兩次或三次且如上文在通用劑量中所提及的劑量範圍為可行的。

【0467】 當然，各患者之特定初始及連續給藥方案將根據以下因素而變：如主治診斷醫師所確定之病狀性質及嚴重程度、所用特定化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投藥時間、投藥途徑、藥物之排泄速率、藥物組合及其類似因素。所要治療方式及本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯或組合物之給藥次數可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

【0468】

實例

實驗章節

NMR峰形式當其在光譜中出現時陳述，尚未考慮可能的高階效應。

【0469】 所選化合物之^{1}H-NMR資料以^{1}H-NMR峰清單形式列出。其中，各信號峰均指定δ值(ppm)，繼之為信號強度，在圓括號中報導。不同峰之δ值-信號強度對用逗號隔開。因此，峰清單用以下通用形式描述：δ_1 (強度$_1$), δ_2 (強度$_2$), … , δ_i (強度$_i$), … , δ_n (強度$_n$)。

【0470】 尖銳信號強度與所列印之NMR譜中之信號高度(cm)相關。與其他信號比較時，此資料可與信號強度之真實比率相關。在寬信號之情況下，顯示超過一個峰或信號中心以及其相對強度(相較於光譜中所顯示之最強信號)。^{1}H-NMR峰清單類似於經典的^{1}H-NMR讀數，且因此通常含有經典NMR解釋中所列之所有峰。另外，類似於經典^{1}H-NMR打印輸出資料，峰清單可以展示溶劑信號、來源於特定目標化合物之立體異構體的信號、雜質峰、^{13}C衛星峰及/或旋轉邊帶。立體異構體之峰及/或雜質之峰所顯示之強度典型地低於目標化合物之峰(例如純度> 90%)。此類立體異構體及/或雜質可能為特定製造方法所特有的，且因此其峰可能有助於基於「副產物指紋」鑑別製造方法之再現。藉由已知方法(MestReC、ACD模擬或藉由使用憑經驗評估之期望值)計算目標化合物之峰的專家在需要時，可以視情況使用額外的強度過濾器分離出目標化合物之峰。此類操作類似於經典^{1}H-NMR解釋中之峰挑選。以峰清單形式報導NMR資料之詳細描述可見於公開案「專利申請案內之NMR峰清單資料之引用」(參見http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures, 研究揭示資料庫(Research Disclosure Database)第605005期, 2014, 2014年8月1日)。在峰挑選例行程序中，如研究揭示資料庫第605005期中所述，參數「最小

高度」可在1%與4%之間調節。然而，視化學結構而定及/或視所量測化合物之濃度而定，將參數「最小高度」設置為<1%可為合理的。

【0471】 化學名稱係使用得自ACD/Labs之ACD/Name軟體產生。在一些情況下，使用市售試劑之公認名稱替代ACD/Name產生之名稱。

【0472】 下表1列出用於此段及實例章節中所用的縮寫(就其在正文主體內未解釋而言)。其他縮寫具有其本身為熟習此項技術者本身所慣用的含義。

表1：縮寫

[α]	比旋光度值
EtOH	乙醇
THF	四氫呋喃
DAD	二極體陣列偵測器
δ	NMR位移，ppm
d	二重峰(NMR耦合模式)
DMSO	二甲亞碸
M	莫耳濃度或分子量
ESI	電噴霧電離(MS)
LiHMDS	1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷-2-胺基鋰
LC-MS	液相層析耦聯質譜
m	多重峰(NMR耦合模式)
MS	質譜
MHz	兆赫茲
NMR	核磁共振
q	四重峰(NMR耦合模式)
R_t, Rt	滯留時間
RT	室溫
s	單峰(NMR耦合模式)
t	三重峰(NMR耦合模式)
UPLC	超高效液相層析
UV	紫外線
WL	波長
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
UPLC-MS	超高效液相層析質譜
pH	氫電位
MTBE	甲基第三丁基醚
EtOAc, EA	乙酸乙酯
MeCN, ACN	乙腈

Et	乙基
Me	甲基
Pr	丙基
AMC	自動化醫藥化學
DMF	二甲基甲醯胺
MeOH	甲醇
HOAc	乙酸
PE	石油醚
DCM	二氯甲烷
J	耦合常數(NMR譜)
NaOMe	甲醇鈉
NaOEt	乙醇鈉
HCl	鹽酸，氯化氫
aq	水溶液
Pd/C	鈀/碳
IPA	異丙醇
v:v	體積比

【0473】本申請案中所述之本發明之各種態樣藉由以下實例來說明，該等實例不以任何方式限制本發明。

【0474】本文所述之實例測試實驗用以說明本發明且本發明不限於所指定之實例。

【0475】

實驗章節 - 通用部分

其合成未描述於實驗部分中的所有試劑均可市購，或為已知化合物，或可由熟習此項技術者利用已知方法由已知化合物形成。

【0476】根據本發明方法製造之化合物及中間物可能需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者所熟知且該化合物可存在若干種純化方法。在一些情況下，可能不需要純化。在一些情況下，可藉由結晶來純化化合物。在一些情況下，雜質可藉由使用適合溶劑來攪拌移除。在一些情況下，可以使用例如預裝填矽膠濾柱(例如Biotage SNAP濾柱KP-Sil®或KP-NH®與Biotage自動純化系統(SP4®或Isolera Four®)的組合)及溶離劑

(諸如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇之梯度)，藉由層析(特定言之，急驟管柱層析)來純化化合物。在一些情況下，可以使用例如Waters自動純化器，藉由製備型HPLC純化化合物，該自動純化器裝備有二極體陣列偵測器及/或線上電噴霧電離質譜儀與適合之預裝填逆相管柱及溶離劑(諸如水及乙腈之梯度)之組合，該等溶離劑可以含有添加劑，諸如三氟乙酸、甲酸或氨水。

【0477】 在一些情況下，如上文所述之純化方法可以提供具有足夠鹼性或酸性官能基之呈鹽形式的本發明彼等化合物，諸如在本發明化合物具有足夠鹼性之情況下，例如呈三氟乙酸鹽或甲酸鹽形式；或在本發明化合物具有足夠酸性之情況下，例如呈銨鹽形式。此類型之鹽可藉由熟習此項技術者已知之多種方法分別轉化為其游離鹼或游離酸形式，或在隨後生物學分析中作為鹽來使用。應瞭解，如所分離且如本文描述之本發明化合物之特定形式(例如鹽、游離鹼等)不一定是該化合物可應用於生物學分析中以便定量特定生物活性之唯一形式。

【0478】

UPLC-MS標準程序

如下文所述進行分析型UPLC-MS。除非指定負模式(ESI-)，否則報導得自正模式電噴霧電離的質量(m/z)。在大部分情況下使用方法1。否則，會予以指明。

實驗章節 - 通用程序

分析型LC-MS方法：

方法1：

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity

UPLC BEH C18 1.7 μm, 50×2.1 mm；溶離劑A：水 + 0.1 vol%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流量0.8 ml/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法2：

儀器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 50×2.1 mm；溶離劑A：水 + 0.2 vol%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流量0.8 mL/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法3：

儀器：SHIMADZU LCMS-UFLC 20-AD-LCMS 2020 MS偵測器；管柱：Waters Atlantis dC18 3μm, 2.1×100 mm；溶離劑A：水 + 0.1%甲酸(v/v)，溶離劑B：乙腈B：乙腈 + 0.1%甲酸(v/v)；梯度：0-5.00 min 5-100% B 5.00-5.40 min 100% B；流量：0.6 mL/min；溫度：40℃；PDA掃描：210-420 nm。

方法4：

儀器Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Phenomenex Kinetix-XB C18 1.7 μm, 2.1×100 mm；溶離劑A：水 + 0.1%甲酸(v/v)，溶離劑B：乙腈 + 0.1%甲酸(v/v)；梯度：0-5.30 min 5-100% B，5.30-5.80 min 100%B；流量：0.6 mL/min；溫度：40℃；PDA掃描：200-400 nm。

方法5：

在Waters 2795分離模組及3100質量偵測器聯合Waters Symmetry C18管柱(3.5 μm，4.6×100 mm)上執行串聯液相層析/質譜(LC/MS)，其

中梯度為0-100% CH_3CN/水歷時2.5分鐘，含有恆定的0.1%甲酸。

【0479】

製備型LC-MS方法：

除非另外指出，否則使用質量觸發式製備型HPLC(Waters自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5μ 100x30 mm；DAD掃描：210-400 nm，流量：150 mL/min)或UV觸發式製備型HPLC(泵浦：Labomatic HD-5000或HD-3000，水頭HDK 280，低壓梯度模組ND-B1000；手動注射閥：Rheodyne 3725i038；偵測器：Knauer Azura UVD 2.15；收集器：Labomatic Labocol Vario-4000；管柱：Chromatorex RP C-18 10 μm，125x30 mm，流量：70 mL/min)。

酸性條件：溶離劑A：水 + 0.1 vol-%甲酸，溶離劑B：乙腈 + 0.1 vol-%甲酸；

鹼性條件：溶離劑A：水 + 0.2 Vol-%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈。

【0480】

實驗章節 - 通用程序

一般細節

所有反應均在氮氣(N_2)氛圍下進行。所有試劑及溶劑均購自商業供應商且按原樣使用。核磁共振(NMR)譜係在Bruker (300或400 MHz ^1H、75或101 MHz ^{13}C)光譜儀上記錄。以NMR溶劑為參照物，用ppm (δ)報導質子及碳化學位移。資料如下報導：化學位移，多重性(br=寬峰，s=單峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰；耦合常數(Hz))。使用40-60 μm矽膠(60 Å網目)，在Teledyne Isco Combiflash Rf或Biotage Isolera上進行急驟層析。在EM Reagent 0.25 mm矽膠60-F盤上執行分析

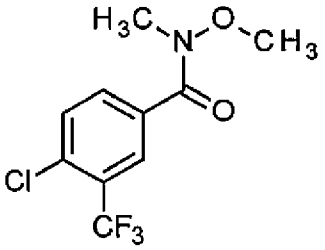
型薄層層析(TLC)。

【0481】

實驗章節 - 中間物

中間物1

4-氯-N-甲氧基-N-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺



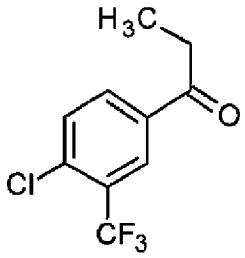
使15 g (66.7 mmol) 4-氯-3-三氟甲基苯甲酸(CAS 1737-36-6)於100 ml DCM中的混合物在冰浴中冷卻，隨後添加6.73 mL (80 mmol)乙二醯氯及一滴DMF。攪拌反應物隔夜，升溫至室溫，隨後濃縮，且添加$CHCl_3$，隨後濃縮(兩次)以移除乙二醯氯。將粗產物溶解於100 mL CH_2Cl_2中。在一個單獨燒瓶中，將7.14 g N,O-二甲基羥胺HCl (73.3 mmol)添加至100 mL CH_2Cl_2及37 mL Et_3N (266 mmol)中。攪拌15分鐘之後，過濾混合物且添加至酸氯化物溶液中且將混合物攪拌3天。接著將反應混合物轉移至分液漏斗中且用水、接著用$NaHCO_3$水溶液沖洗CH_2Cl_2，隨後乾燥且濃縮成油。經由0-20% EtOAc/己烷進行層析，產生14.1 g呈油狀之標題化合物(79%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。質量268 (M + 1)+。

【0482】

中間物2

1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮



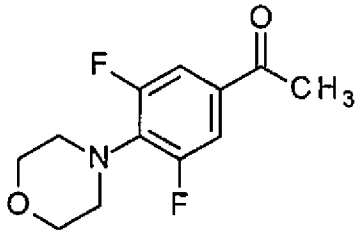
將4-氯-N-甲氧基-N-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(14.1 g，52.6 mmol，中間物1)溶解於200 mL THF中且在冰浴中冷卻，隨後逐滴添加44 mL之3 M EtMgBr溶液(132 mmol，乙醚)。一旦添加完成，則移除冰浴且攪拌反應物3小時，隨後用冰浴冷卻且用NH_4Cl溶液淬滅。將混合物轉移至分液漏斗中，添加EtOAc及水。分離出有機層且乾燥且濃縮成褐色固體。經由0-10% EtOAc/己烷進行層析，產生10.1 g呈白色固體狀之產物(81%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.87。

【0483】

中間物3

1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]乙酮



嗎啉(480 μL，5.6 mmol)及1-(3,4,5-三氟苯基)乙酮(440 mg，2.53 mmol，CAS 220141-73-1)於N,N-二異丙基乙胺(660 μL，3.8 mmol)中的溶液在100℃下攪拌隔夜。將反應混合物真空濃縮，用水稀釋且用乙酸乙

酯萃取三次。將合併之有機相真空濃縮，獲得560 mg (42%產率)所需標題化合物，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

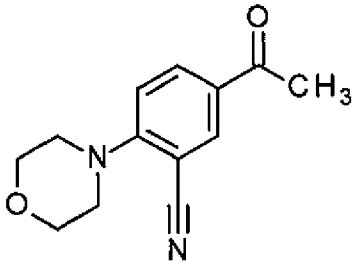
LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.491 (4.95), 2.496 (10.90), 2.500 (16.00), 2.505 (11.73), 2.509 (5.31), 2.597 (0.55), 3.224 (1.82), 3.230 (1.81), 3.236 (2.59), 3.244 (1.94), 3.247 (2.03), 3.328 (4.68), 3.681 (3.37), 3.693 (3.40), 3.705 (3.03), 7.584 (2.54), 7.587 (1.37), 7.589 (1.06), 7.609 (1.43), 7.612 (2.54)。

【0484】

中間物4

5-乙醯基-2-(嗎啉-4-基)苯甲腈



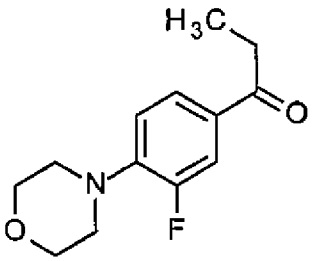
嗎啉(5.3 mL)及5-乙醯基-2-氟苯甲腈(2.00 g，12.3 mmol CAS：288309-07-9)於N,N-二異丙基乙胺(6.4 mL)中的溶液在100℃下攪拌隔夜。處理時，將反應混合物真空濃縮，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。真空濃縮合併之有機相，獲得3.00 g (定量)所需標題化合物，其其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法1): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 231 $[M+H]^+$

【0485】

中間物5

1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)丙-1-酮



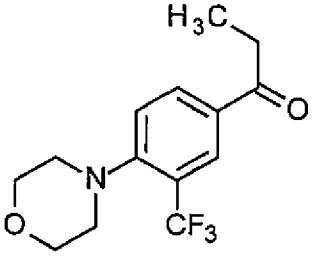
向1 L單頸燒瓶中添加40 g 3,4-二氟苯丙酮(235 mmol，CAS 23384-72-7)、400 mL CH_3CN、250 mL嗎啉(2.86 mol)及50 mL DIPEA (360 mmol)且在100℃加熱溶液隔夜。次日，冷卻反應物且濃縮。將混合物溶解於CH_2Cl_2中且依序用水及鹽水沖洗數次，且乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將大部分粗產物溶解於約1 L熱己烷中且冷卻隔夜。過濾後，母液中出現更多晶體。濃縮母液且自己烷再結晶。獲得總共52.5 g乾燥白色固體(94%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 2.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.48. MS: 238 $[M+H]^+$

【0486】

中間物6

1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮



將10 g 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(45 mmol，CAS 239107-27-8)、40 mL嗎啉(450 mmol)及16 mL DIPEA (90 mmol)的溶液在回流溫度下加熱隔夜。次日，添加另外20 mL嗎啉及10 mL DIPEA且繼續加熱

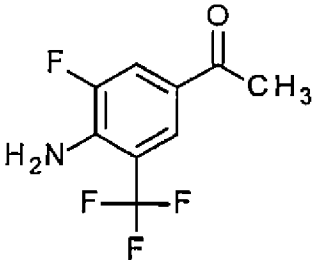
數小時，隨後冷卻且濃縮。將水添加至粗反應混合物中，接著用CH_2Cl_2沖洗數次，合併的CH_2Cl_2層用鹽水沖洗，乾燥且濃縮。經由0-20% EtOAc/己烷進行層析，產生6.0 g呈白色固體狀之產物(46%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.02. MS: 288 (M + 1)+。

【0487】

中間物7

1-[4-胺基-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮

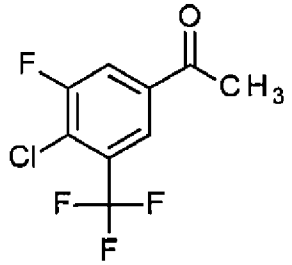


向4-溴-2-氟-6-(三氟甲基)苯胺(21.60 g，83.7 mmol，CAS 875664-46-3)於250 mL 1,4-二噁烷中的溶液中添加45.35 g (125.6 mmol)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷及4.84 g (4.19 mmol)肆(三苯基膦)鈀(0)。所得混合物在120℃攪拌隔夜。冷卻至室溫之後，添加100 mL鹽酸溶液(1 M)。所得混合物在室溫下進一步攪拌4小時。在反應完成後，用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併之有機層用鹽水、水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，且殘餘物用矽膠管柱層析(PE/EA = 5:1)純化，得到16.00 g (69.8%)呈黃色固體狀之產物。MS(ESIpos): m/z = 222 (M+H)+。

【0488】

中間物8

1-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮



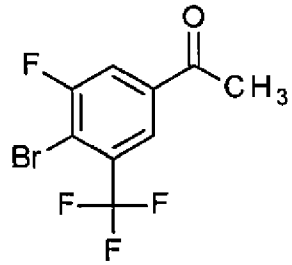
向1-[4-胺基-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(15.80 g，71.4 mmol，中間物7)於200 mL乙腈中的溶液中添加12.49 g (92.9 mmol)氯化銅(II)、9.58 g (92.9 mmol)亞硝酸第三丁酯。所得混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成後，添加冰水且所得混合物用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用飽和氯化銨溶液、鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，殘餘物用矽膠管柱層析(乙酸乙酯:石油醚=1:20)純化，得到16.0 g (83.8%)呈黃色油狀之產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.26 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)

【0489】

中間物9

1-[4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮



向15.00 g 1-(4-胺基-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮(67.8 mmol，中間物7)、26.90 g三氯溴甲烷(135.7 mmol)及23.40 g (339.1 mmol)亞硝酸鈉於300 mL二氯甲烷/水(v:v = 1:1)中的溶液中一次性添加81.46 g (1.4 mol) HOAc。所得混合物在室溫下攪拌2小時。在反應完成後，用乙酸乙酯萃

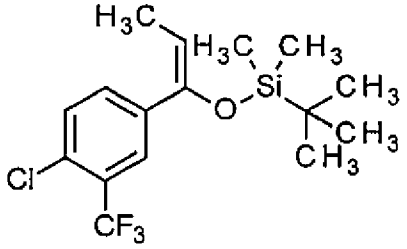
取反應混合物。合併之有機層用鹽水、水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，且殘餘物用矽膠管柱層析(PE/EA = 10:1)純化，得到16.70 g (86%)呈黃色油狀之產物。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.09-8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)

【0490】

中間物10

(E)-第三丁基((1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-烯-1-基)氧基)二甲基矽烷



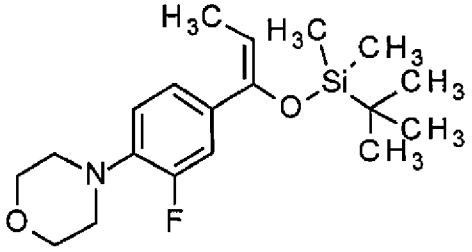
將1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(10.1 g，42.6 mmol，中間物2)溶解於80 mL THF中且在乾冰浴中冷卻，隨後添加42.6 mL (42.6 mmol) 1 N六甲基二矽氮烷鋰(於THF中)。1小時之後，逐滴添加6.42 g第三丁基二甲基矽烷(42.6 mmol)於10 mL THF中的溶液且攪拌反應物，升溫至室溫。3天之後，濃縮反應混合物且添加己烷且將混合物攪拌30分鐘，隨後過濾且濃縮。經由己烷/經Et_3N預處理之矽膠進行層析，產生11.2 g產物(75%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.68。

【0491】

中間物11

第三丁基-[(E)-1-(3-氟-4-嗎啉基-苯基)丙-1-烯氧基]-二甲基-矽烷



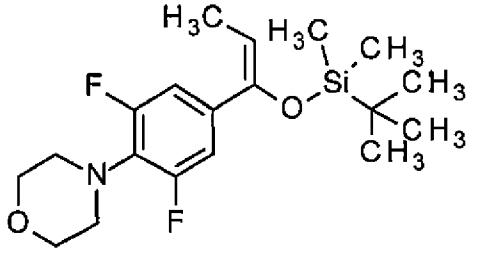
將749 mg (3.16 mmol) 1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)丙-1-酮(中間物5)溶解於10 mL THF中的溶液在-78℃乾冰浴中冷卻且向其中添加3.16 mL (3.16 mmol) 1 N LiHMDS之THF溶液。冷攪拌1小時之後，添加476 mg (3.16 mmol)第三丁基二甲基矽烷基氯化物(tBDMSCl)溶解於2 mL THF中的溶液且攪拌溶液隔夜，升溫至室溫。2天之後，添加約50 mL己烷，在經一些Et_3N/己烷預處理的短矽膠塞上過濾混合物。經由己烷及5% EtOAc/己烷進行溶離，分離出670 mg透明油狀物(60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.86 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123.51。

【0492】

中間物12

第三丁基-[(E)-1-(3,5-二氟-4-嗎啉基-苯基)丙-1-烯氧基]-二甲基-矽烷



將2.20 g (8.61 mmol) 1-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)丙-1-酮(中間物3)

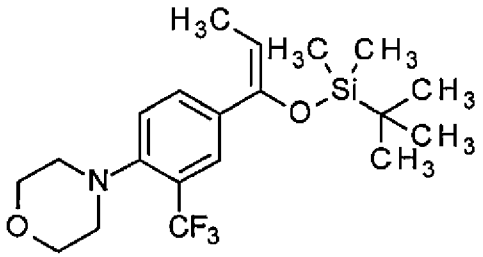
溶解於20 mL THF中的溶液用-78℃冰浴冷卻。向其中添加8.61 mL (8.61 mmol) 1 N (THF) LiHMDS溶液。冷攪拌溶液1小時，隨後添加1.29 g (8.61 mmol) TBDMSCl，溶解於10 mL THF中，且移除冰浴且繼續攪拌隔夜。次日，添加己烷且在經Et_3N/己烷預處理的短矽膠塞上過濾混合物。經由己烷及5% EtOAc/己烷進行溶離，分離出2.94 g產物(89%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 5.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.79。

【0493】

中間物13

(E)-4-(4-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)嗎啉



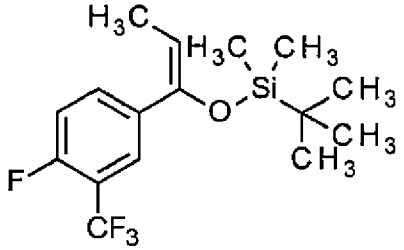
將5.00 g (17.4 mmol) 1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(中間物6)溶解於30 mL THF中的溶液用-78℃冰浴冷卻。向其中添加17.4 mL (17.4 mmol) 1 N (THF) LiHMDS溶液。冷攪拌溶液1小時，隨後添加2.62 g (17.4 mmol) TBDMSCl，溶解於5 mL THF中，且移除冰浴且繼續攪拌隔夜。次日，添加約200 mL己烷且將混合物攪拌數小時，隨後過濾且濃縮。在經Et_3N預處理的管柱上經由0-10% EtOAc/己烷層析，產生4.87 g呈透明油狀之產物(70%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

【0494】

中間物14

(E)-第三丁基((1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-烯-1-基)氧基)二甲基矽烷



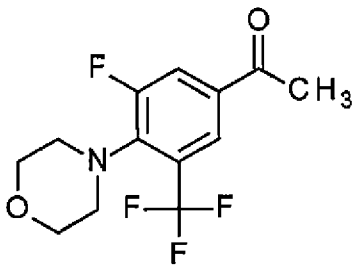
將4-氟-3-三氟甲基苯丙酮(12 g，55 mmol，CAS 239107-27-8)溶解於60 mL THF中的溶液在乾冰浴中冷卻，隨後添加60 mL (60 mmol) 1 N六甲基二矽氮烷鋰(於THF中)。1小時之後，逐滴添加9.0 g第三丁基二甲基矽烷(60 mmol)於15 mL THF中的溶液且攪拌反應物，升溫至室溫隔夜。次日，濃縮反應混合物且在500 mL己烷中攪拌30分鐘，隨後過濾及濃縮。經由己烷/經Et_3N預處理之矽膠進行層析，產生15.3 g產物(84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 7.3, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.49 (d, *J* = 12.7 Hz), -116.85 (q, *J* = 12.8 Hz)。

【0495】

中間物15

1-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮

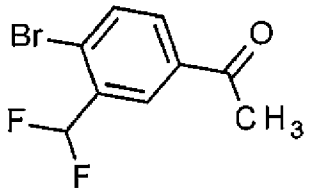


向16.00 g 1-(4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮(56.1 mmol，中間物9)於300 mL甲苯中的溶液中添加9.78 g (112.3 mmol)嗎啉、54.87 g (168.4 mmol)碳酸銫、2.57 g (2.8 mmol)參(二苯亞甲基丙酮)二鈀及1.75 g (2.8 mmol) 2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘。所得混合物在80℃下、在氮氣氛圍下攪拌隔夜。冷卻至室溫之後，添加水且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，真空移除溶劑，且經由矽膠管柱層析(PE/EA = 5:1)純化殘餘物，得到10.10 g (58%)呈黃色油狀之產物。MS(ESIpos): m/z = 292 (M+H)+。

【0496】

中間物16

1-[4-溴-3-(二氟甲基)苯基]乙-1-酮



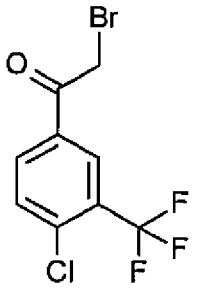
類似於中間物7，由1-溴-4-碘-2-(三氟甲基)苯(CAS 1261496-16-5)合成標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.18-8.10 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.40-7.03 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)

【0497】

中間物17

2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮



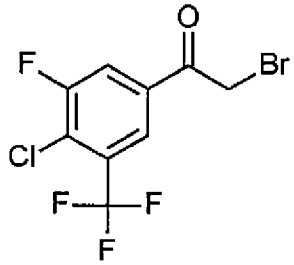
將1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(3.76 g，16.9 mmol，CAS 129825-11-2)溶解於乙酸(15，5 mL)中，且添加溴(870 µL，17 mmol)及溴化氫(46 µL，840 µmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著將反應物傾入冰水中，用碳酸氫鈉水溶液調節至pH 5，濾出棕色沈澱物，用水洗滌且乾燥，獲得3.50 g粗標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

【0498】

中間物18

2-溴-1-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮



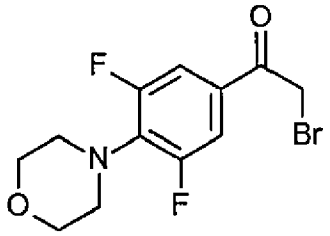
向1-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(15.00 g，62 mmol，中間物8)於300 mL HOAc中的溶液中添加0.03 g (0.3 mmol)氫溴酸、8.97 g (56.1 mmol)溴，將混合物在室溫下攪拌3小時。在反應完成後，添加冰水且所得混合物用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，得到18 g呈黃色油狀之(粗)產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.43-8.35 (m, 1H), 8.23-8.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H)

【0499】

中間物19

2-溴-1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]乙酮



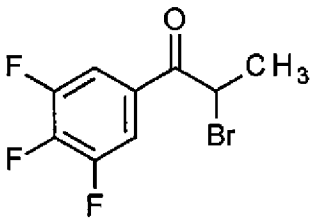
將1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]乙酮(540 mg，2.24 mmol，中間物3)溶解於乙酸(5.3 mL)及溴(120 μL，2.2 mmol)中且添加溴化氫(13 μL，48%純度，110 μmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著將反應物傾入冰水中，用碳酸氫鈉水溶液調節至pH 5。濾出黃色沈澱物，用水洗滌且乾燥，獲得580 mg (81%產率)粗標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

【0500】

中間物20

(外消旋)-2-溴-1-(3,4,5-三氟苯基)丙-1-酮



將1-(3,4,5-三氟苯基)丙-1-酮(1.48 g，7.87 mmol，CAS 220227-74-7)溶解於乙酸(15 mL)中且添加溴(410 μL，7.9 mmol)及溴化氫(89 μL，790 μmol，48%純度)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著將反應物傾入冰水中，用碳酸氫鈉水溶液調節至pH 5且用二氯甲烷萃取水相。真空濃縮有機相，獲得1.6 g (定量)粗標題化合物。

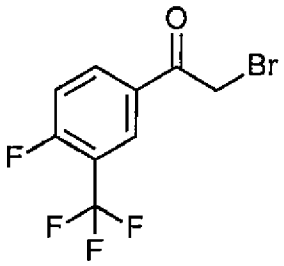
LC-MS (方法1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 質量偵測不到。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.78 (d, J=6.34 Hz, 3 H) 5.85 (q, J=6.59 Hz, 1 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H)。

【0501】

中間物21

2-溴-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮

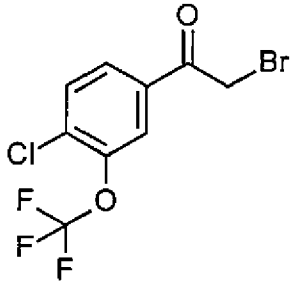


在室溫下，將1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(380 μL，100%純度，2.4 mmol，CAS 208173-24-4)溶解於乙酸(3.7 mL)中。將溴(120 μL，100%純度，2.4 mmol)逐滴添加至反應混合物中，攪拌隔夜，其顏色自棕色變成橙色。在減壓下濃縮混合物且作為粗物質用於下一步驟。

【0502】

中間物22

2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮



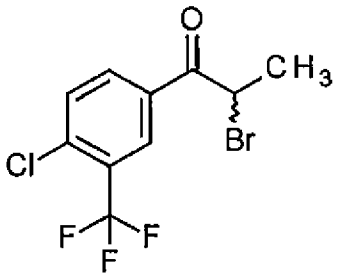
在室溫下，將1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮(2.28 g，9.56 mmol，CAS 886501-62-8)溶解於乙酸(5.0 ml，87 mmol)中。將溴(490

μl，9.6 mmol)及氫溴酸(54 μl，48%純度，480 μmol)逐滴添加至反應混合物中，攪拌隔夜，其顏色自棕色變成橙色。將混合物傾倒於冰水上，用碳酸鈉水溶液設置為pH5且用二氯甲烷萃取三次。在減壓下濃縮合併之有機相，且以粗物質形式獲得(2.80 g，92%產率)。

【0503】

中間物23

(外消旋)-2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]丙-1-酮

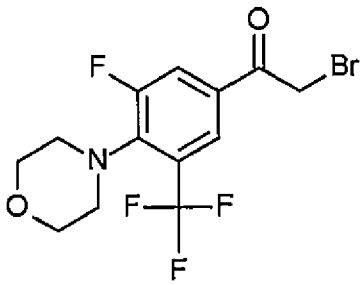


將1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]丙-1-酮(500 mg，2.11 mmol，中間物2)溶解於乙酸(5 mL)中，且添加溴(109 μL，2.11 mmol)及溴化氫(23.9 μL，0.21 mmol，48%純度)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著將反應物傾入冰水中，用$NaHCO_3$飽和水溶液調節至pH 5，且用DCM (3×20 mL)萃取水相。有機相經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到605 mg (86%產率，95%純度)呈淺黃色自由流動油狀之標題化合物。LCMS (方法3，1.7分鐘) 95%，Rt = 1.34分鐘，MS (ESIpos): m/z = 質量偵測不到。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 5.21 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

【0504】

中間物24

2-溴-1-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮



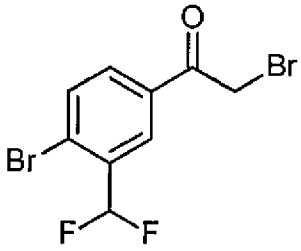
類似於中間物19，由中間物15合成標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 370 (M+H)+。

【0505】

中間物25

2-溴-1-[4-溴-3-(二氟甲基)苯基]乙-1-酮

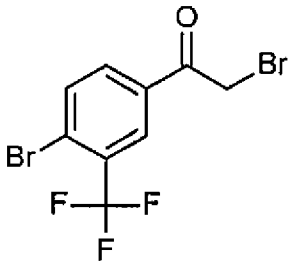


類似於中間物19，由中間物16合成標題化合物。

【0506】

中間物26

2-溴-1-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮

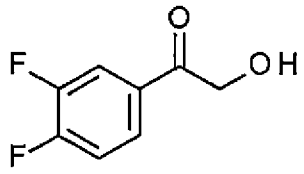


類似於中間物19，由1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)乙酮(CAS 120077 -70-5)合成標題化合物。

【0507】

中間物27

1-(3,4-二氟苯基)-2-羥基乙酮



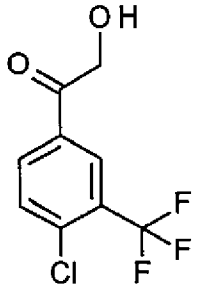
向2-溴-1-(3,4-二氟苯基)乙酮(1.62 g，6.89 mmol，CAS：40706-98-7)於乙腈(9.3 mL)中的溶液中添加甲酸鈉(563 mg，8.27 mmol)、碳酸氫鈉(811 mg，9.65 mmol)及水(4.4 mL)且在65℃攪拌混合物24小時。分離有機相。水相用乙酸乙酯萃取三次。將所收集的全部有機相蒸發且真空乾燥。經由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：12%→93%乙酸乙酯)純化，得到標題化合物(450 mg，38%產率)。

LC-MS (方法1): R_t =0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 173 $[M+H]^+$

【0508】

中間物28

1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥基乙酮



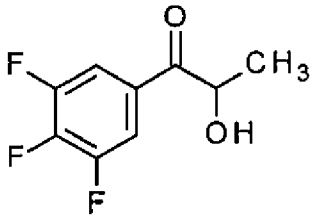
向2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(8.00 g，26.5 mmol，中間物17)於乙腈(23 mL)中的溶液中添加甲酸鈉(1.8 g，26.5 mmol)、碳酸氫鈉(2.23 g，26.5 mmol)及水(8 mL)且在65℃攪拌混合物4小時。分離有機相。水相用乙酸乙酯萃取三次。將所收集的全部有機相蒸發且真空乾燥。經由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：12%→92%乙酸乙酯)純化，得到純度為67%的標題化合物(700 mg，11%產率)。

LC-MS (方法1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

【0509】

中間物29

(外消旋)-2-羥基-1-(3,4,5-三氟苯基)丙-1-酮



向(外消旋)-2-溴-1-(3,4,5-三氟苯基)丙-1-酮(2.00 g，7.49 mmol，中間物20)於乙腈(10 mL)中的溶液中添加甲酸鈉(611 mg，8.99 mmol)、碳酸氫鈉(881 mg，10.5 mmol)及水(4.8 mL)且在65℃攪拌混合物24小時。分離有機相。水相用乙酸乙酯萃取三次。將所收集的全部有機相蒸發且真空乾燥。經由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：12%→100%乙酸乙酯)純化，得到標題化合物(1.62 g，定量)。

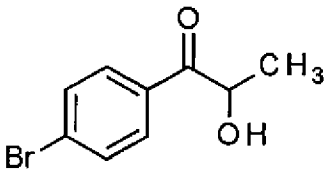
LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min; MS (ESIneg): m/z = 203 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.261 (15.24), 1.278 (16.00), 2.518 (0.60), 2.523 (0.43), 4.981 (0.51), 4.998 (2.16), 5.015 (3.40), 5.031 (2.17), 5.048 (0.51), 5.579 (5.93), 5.595 (5.34), 7.899 (0.42), 7.909 (2.91), 7.916 (0.61), 7.926 (3.03), 7.931 (3.03), 7.941 (0.58), 7.948 (2.94), 7.958 (0.42)。

【0510】

中間物30

(外消旋)-1-(4-溴苯基)-2-羥基丙-1-酮



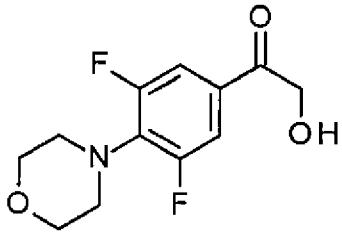
向(外消旋)-2-溴-1-(4-溴苯基)丙-1-酮(2.78 g，9.52 mmol，CAS：38786-67-3)於乙腈(13 mL)中的溶液中添加甲酸鈉(777 mg，11.4 mmol)、碳酸氫鈉(1.12 g，13.3 mmol)及水(6.1 mL)且在65℃攪拌混合物24小時。分離有機相。水相用乙酸乙酯萃取三次。將所收集的全部有機相蒸發且真空乾燥。經由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯梯度：2%→100%乙酸乙酯)純化，得到標題化合物(1.15 g，53%產率)。

LC-MS (方法1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

【0511】

中間物31

1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-2-羥基乙酮



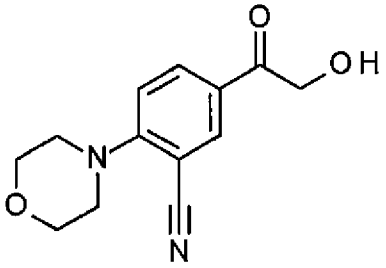
2-溴-1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]乙酮(580 mg，50%純度，0.90 mmol，中間物19)於乙腈(1.5 mL)及水(0.5 mL)中的溶液在微波小瓶中攪拌1小時。接著添加甲酸鈉(61.6 mg，0.906 mmol)及碳酸氫鈉(76.1 mg，0.906 mmol)且在65℃攪拌4小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。將所收集的全部有機相蒸發且真空乾燥。經由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：12%→100%乙酸乙酯)純化，得到60.0 mg標題化合物(26%產率)。

LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$

【0512】

中間物32

5-(羥基乙醯基)-2-(嗎啉-4-基)苯甲腈



向5-乙醯基-2-(嗎啉-4-基)苯甲腈(1.77 g，7.68 mmol，中間物4)於DMSO (36 mL)及水(7.4 mL)中的溶液中添加羥基(甲苯磺醯氧基)碘]苯(18.1 g，46.1 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用水稀釋且水相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機相真空濃縮且藉由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：15%→100%乙酸乙酯)純化，得到570 mg標題化合物(28%產率)。

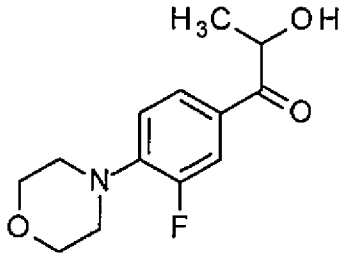
LC-MS (方法1): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.71 - 3.81 (m, 4 H) 4.73 (d, J=5.83 Hz, 2 H) 5.12 (t, 1 H) 7.22 (d, J=8.87 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=8.87, 2.03 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=2.03 Hz, 1 H)。

【0513】

中間物33

(外消旋)-1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-羥基丙-1-酮.



依循文獻程序(Org. Lett. **2015**, 17, 876)，向溶解於6 mL無水DMSO

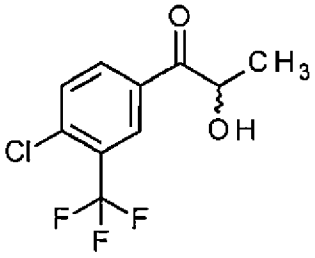
中的930 mg (3.91 mmol) 1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)丙-1-酮(中間物5)中添加198 mg碘(0.782 mmol)且在60℃加熱反應物隔夜。次日，冷卻反應物，添加水且混合物用EtOAc沖洗數次，合併之EtOAc層用鹽水沖洗，乾燥，濃縮且經由0-40% EtOAc/己烷層析，分離出240 mg呈黃色油狀之產物，其隨著時間凝固(24%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.70 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.60. MS: 254 $[M+H]^+$

【0514】

中間物34

(外消旋)-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥基丙-1-酮



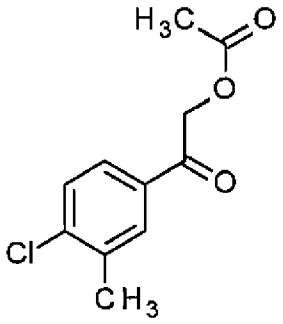
向(外消旋)-2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]丙-1-酮(605 mg，1.82 mmol，中間物23)於MeCN (2.5 mL)中的溶液中添加甲酸鈉(149 mg，2.19 mmol)、碳酸氫鈉(214 mg，2.55 mmol)及水(1.25 mL)且在65℃攪拌混合物24小時。反應混合物隨後用水(10 mL)稀釋且接著用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併有機層，用硫代硫酸鈉(於H_2O中稀釋的50%飽和水溶液)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且真空乾燥，獲得粗殘餘物。粗殘餘物藉由Biotage Isolera™層析(25 g KP-Sil，用庚烷-EtOAc溶離，1:0至1:1)純化，得到404.4 mg (67%產率，>75%純度，根據NMR)呈淺黃色自

由流動油狀之標題化合物。LCMS (方法3, 1.7 min) 87%, Rt = 1.10 min, MS (ESIpos): m/z = 質量偵測不到。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H) [含有10% w/w EtOAc及痕量庚烷，根據NMR]。

【0515】

中間物35

乙酸2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-側氧基乙酯



向2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(247 mg，998 μmol，CAS 205178-80-9)於DMF (4.0 mL)中的溶液中添加乙酸鉀(294 mg，2.99 mmol)及碘化鉀(166 mg，998 μmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取三次。將合併之有機相乾燥且真空濃縮，獲得200 mg (88%產率)粗標題化合物。

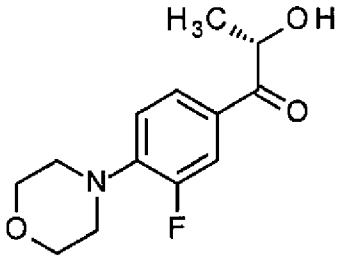
LC-MS (方法1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.147 (16.00), 2.408 (9.14), 2.728 (1.85), 2.888 (2.32), 5.444 (9.67), 7.597 (1.85), 7.618 (2.27), 7.780 (0.91), 7.784 (0.96), 7.799 (0.71), 7.804 (0.79), 7.962 (1.48), 7.966 (1.38)。

【0516】

中間物36

(S)-1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-羥基丙-1-酮



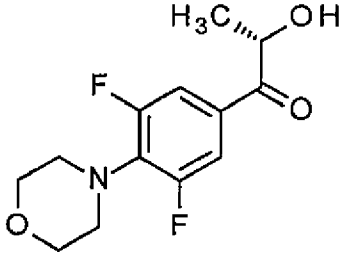
依循文獻程序(J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067)，向10 mL第三丁醇及10 mL水中添加190 mg甲烷磺醯胺及2.7 g AD-mix-α (Aldrich)，且混合物在冰浴上冷卻，隨後添加670 mg第三丁基-[(E)-1-(3-氟-4-嗎啉基-苯基)丙-1-烯氧基]-二甲基矽烷(中間物11)。使混合物保持冷卻數小時且升溫至室溫隔夜。次日，使混合物在冰浴上冷卻，添加2 g亞硫酸鈉且攪拌30分鐘。添加水及EtOAc且分離EtOAc，乾燥且濃縮。經由0-50% EtOAc層析，產生363 mg白色固體(75%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.56 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.77 (br s, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.60. MS: 254 $[M+H]^+$

【0517】

中間物37

(S)-1-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-2-羥基丙-1-酮



依循文獻程序(J. Org. Chem. **1992**, 57, 5067)，向40 mL水與40 mL

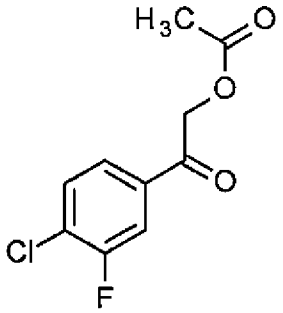
tert-BuOH中添加11.2 g AD-mix-α (Aldrich)及760 mg甲烷磺醯胺(8 mmol)。使混合物在冰浴中冷卻且向其中添加2.94 g第三丁基-[(E)-1-(3,5-二氟-4-嗎啉基-苯基)丙-1-烯氧基]-二甲基-矽烷(7.95 mmol，中間物12)。使混合物在冰浴上保持數小時，隨後升溫至室溫隔夜。添加水及EtOAc，將EtOAc層乾燥，濃縮且經由0-30% EtOAc/己烷層析，產生1.68 g油狀物，其靜置凝固(68%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.02 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.20. MS: 272 $[M+H]^+$

【0518】

中間物38

乙酸2-(4-氯-3-氟苯基)-2-側氧基乙酯



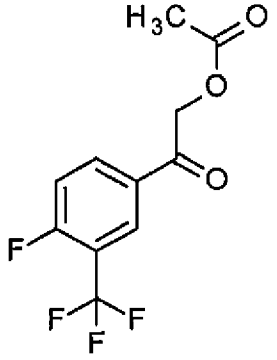
向2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(5.20 g，20.7 mmol，CAS 231297-62-4)於DMF (31 mL)中的溶液中添加乙酸鉀(4.06 g，41.4 mmol)及碘化鉀(3.43 g，20.7 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取三次。將合併之有機相乾燥且真空濃縮，獲得5.40 g (113%產率)粗標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

【0519】

中間物39

乙酸2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-2-側氧基乙酯



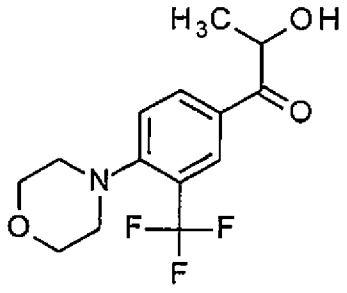
在氮氣下，將2-溴-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(500 mg，1.75 mmol，中間物21)溶解於二甲基甲醯胺(2.6 mL)中，添加乙酸鉀(516 mg，5.26 mmol)及碘化鉀(291 mg，1.75 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。粗物質不經進一步純化即使用。

LC-MS (方法1): R_t = 1.14 min; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

【0520】

中間物40

(外消旋)-2-羥基-1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮



200 mg 1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(0.7 mmol，中間物6)及35 mg碘(0.035 mmol)於2 mL DMSO中之溶液在60℃加熱。冷卻後，將反應混合物轉移至分液漏斗中。添加水及EtOAc，亞硫酸鈉溶液的添加

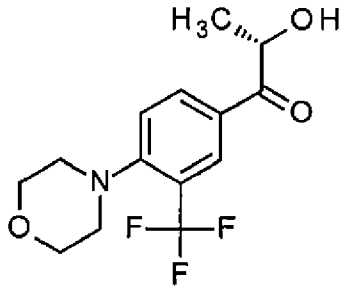
耗散了大部分顏色。EtOAc層用鹽水沖洗，乾燥，濃縮且經由20-70% EtOAc/己烷層析，產生104 mg透明黃色油狀物(49%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.10 (q, *J* = 3.9 Hz, 4H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59.94。質量304 (M + 1)+。

【0521】

中間物41

(S)-2-羥基-1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮



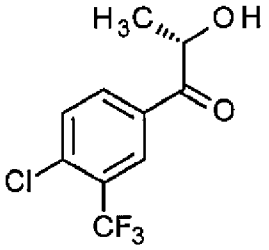
依循文獻程序(*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067)，向50 mL第三丁醇及50 mL水中添加1 g甲烷磺醯胺及14 g AD-mix-α (Aldrich)且使混合物在冰浴上冷卻，隨後添加4.87 g (E)-4-(4-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)嗎啉(中間物13)。使混合物保持冷卻數小時且升溫至室溫隔夜。次日，使混合物在冰浴上冷卻，添加10 g亞硫酸鈉且攪拌30分鐘。添加水及EtOAc且分離EtOAc，乾燥且濃縮。經由0-50% EtOAc層析，產生3.3 g白色固體(90%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59.94. MS: 304 (M + 1)+。

【0522】

中間物42

(S)-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙-1-酮

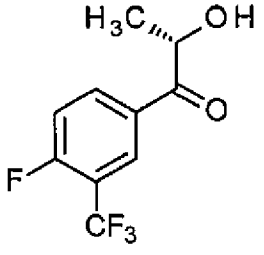


依循文獻程序(*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067)，向150 mL第三丁醇及150 mL水中添加3 g甲烷磺醯胺及45 g AD-mix-α (Aldrich)且使混合物在冰浴上冷卻，隨後添加11.2 g (E)-第三丁基((1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-烯-1-基)氧基)二甲基矽烷(31.9 mmol，中間物10)。使混合物保持冷卻數小時且升溫至室溫隔夜。次日，使混合物在冰浴上冷卻，添加30 g亞硫酸鈉且攪拌30分鐘。過濾混合物且添加水及EtOAc且分離EtOAc，乾燥且濃縮。經由0-25% EtOAc層析，產生5.2 g淺黃色油狀物(65%)。質量253 (M + 1)+。

【0523】

中間物43

(S)-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙-1-酮



依循文獻程序(*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067)，向90 mL第三丁醇及90 mL水中添加1.8 g甲烷磺醯胺及26 g AD-mix-α (Aldrich)且使混合物在冰浴上冷卻，隨後添加6.0 g (E)-第三丁基((1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙-

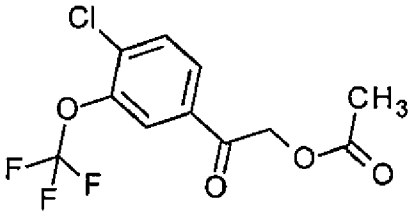
1-烯-1-基)氧基)二甲基矽烷(18 mmol，中間物14)。使混合物保持冷卻數小時且升溫至室溫隔夜。次日，使混合物在冰浴上冷卻，添加18 g亞硫酸鈉且攪拌30分鐘。添加水及CH_2Cl_2且分離CH_2Cl_2，乾燥且濃縮，隨後經由0-30% EtOAc層析，產生3.5 g油狀產物(82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (ddd, *J* = 8.3, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.78 (d, *J* = 12.5 Hz), -104.89 (q, *J* = 12.5 Hz). 質量237 (M + 1)+。

【0524】

中間物44

乙酸2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧基乙酯



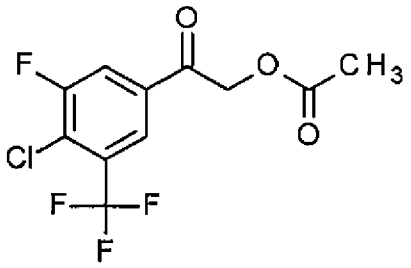
在氮氣下，將2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮(2.80 g，8.82 mmol，中間物22)溶解於乙腈(4.8 ml)中，添加乙酸鉀(2.60 g，26.5 mmol)及碘化鉀(1.46 g，8.82 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。2.50 g粗物質(96%產率)不經進一步純化即使用。

LC-MS (方法1): R_t = 1.14 min; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

【0525】

中間物45

乙酸2-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2-側氧基乙酯



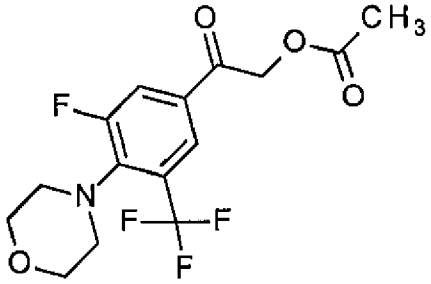
向2-溴-1-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(18 g，56 mmol，中間物18)於200 mL N,N-二甲基甲醯胺中的溶液中添加11.1 g (113 mmol)乙酸鉀、9.4 g (56.3 mmol)碘化鉀，在室溫下攪拌混合物隔夜。在反應完成後，添加冰水且所得混合物用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，得到16.4 g呈黃色油狀之(粗)產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.39-8.31 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

【0526】

中間物46

乙酸2-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-2-側氧基乙酯



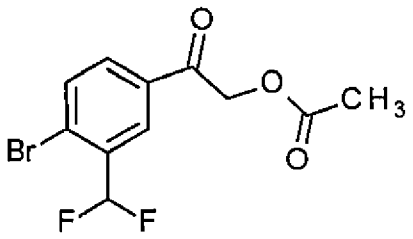
類似於中間物45，由中間物24合成標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 350 (M+H)+。

【0527】

中間物47

乙酸2-[4-溴-3-(二氟甲基)苯基]-2-側氧基乙酯



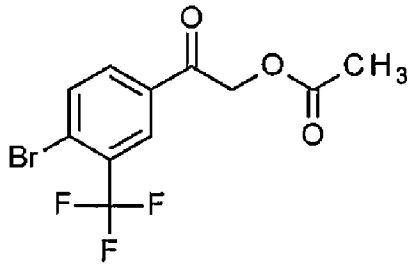
類似於中間物45，由中間物25合成標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.14 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 2H), 7.40-7.03 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

【0528】

中間物48

乙酸2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-2-側氧基乙酯

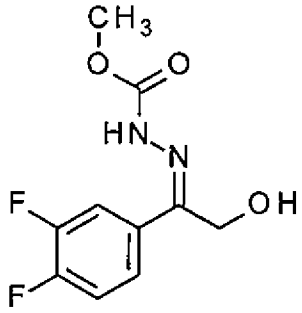


類似於中間物45，由中間物26合成標題化合物。

【0529】

中間物49

2-[1-(3,4-二氟苯基)-2-羥基亞乙基]肼甲酸甲酯



將1-(3,4-二氟苯基)-2-羥基乙酮(1.20 g，6.97 mmol，中間物27)溶解於甲醇中。添加肼甲酸甲酯(1.13 g，12.5 mmol)及鹽酸水溶液(1 N)直至達到pH值5.5。反應混合物在室溫下攪拌5小時且真空濃縮，獲得粗標

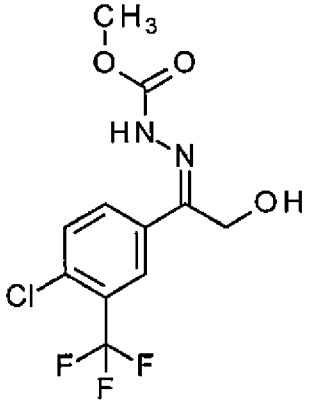
題化合物(2.4 g，定量)，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法1): R_t =0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

【0530】

中間物50

2-{1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥基亞乙基}肼甲酸甲酯



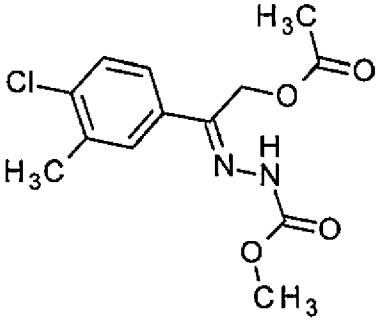
向1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥基乙酮(700 mg，2.93 mmol，中間物28)於甲醇(7.0 mL)中的溶液中添加肼甲酸甲酯(396 mg，4.40 mmol)且用鹽酸水溶液(1 N)調節為pH 5.5。在室溫下攪拌反應混合物24小時。真空濃縮反應混合物，獲得1.2 g粗標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

【0531】

中間物51

2-[2-(乙醯氧基)-1-(4-氯-3-甲基苯基)亞乙基]肼甲酸甲酯



向乙酸2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-側氧基乙酯(2.80 g，12.4 mmol，中

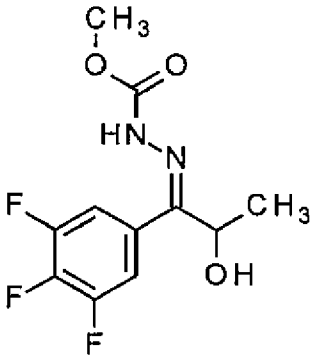
間物35)於甲醇(32.0 mL)中的溶液中添加肼甲酸甲酯(1.78 g，19.8 mmol)且用鹽酸水溶液(1 N)調節為pH 5.5。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空濃縮反應混合物，獲得3.6 g (98%產率)粗標題化合物，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

【0532】

中間物52

(外消旋)-2-[2-羥基-1-(3,4,5-三氟苯基)亞丙基]肼甲酸甲酯



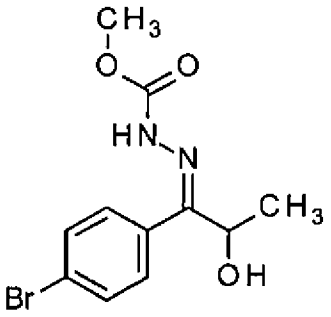
將(外消旋)-2-羥基-1-(3,4,5-三氟苯基)丙-1-酮(1.62 g，7.94 mmol，中間物29)溶解於甲醇中。添加肼甲酸甲酯(1.29 g，14.3 mmol)及鹽酸水溶液(1 N)直至達到pH值5.5。反應混合物在室溫下攪拌24小時且真空濃縮且藉由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：12%→100%乙酸乙酯)純化殘餘物，得到標題化合物(950 mg，43%產率)。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min; MS (ESIneg): m/z = 275 $[M-H]^-$

【0533】

中間物53

(外消旋)-2-[-1-(4-溴苯基)-2-羥基亞丙基]肼甲酸乙酯



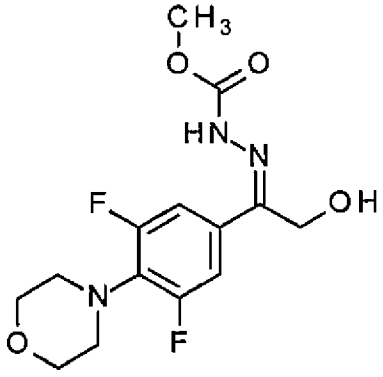
將(外消旋)-1-(4-溴苯基)-2-羥基丙-1-酮(1.15 g，5.02 mmol，中間物30)溶解於甲醇中。添加肼甲酸甲酯(814 mg，9.04 mmol)及鹽酸水溶液(1 N)直至達到pH值5.5。反應混合物在室溫下攪拌24小時且真空濃縮。經由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯梯度：2%→100%乙酸乙酯)純化，得到標題化合物(600 mg，40%產率)。

LC-MS (方法1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

【0534】

中間物54

2-{1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-2-羥基亞乙基}肼甲酸甲酯



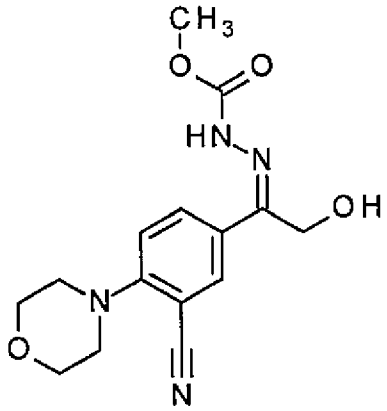
將1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-2-羥基乙酮(460 mg，1.79 mmol，中間物31)溶解於甲醇(4.0 mL)中。添加肼甲酸甲酯(290 mg，3.22 mmol)及鹽酸水溶液(18 µl，1.0 M，18 µmol)直至達到pH值5.5。反應混合物在室溫下攪拌5小時且真空濃縮，獲得粗標題化合物(30 mg，5%產率)，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法1): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

【0535】

中間物55

2-{1-[3-氰基-4-(嗎啉-4-基)苯基]-2-羥基亞乙基}肼甲酸甲酯



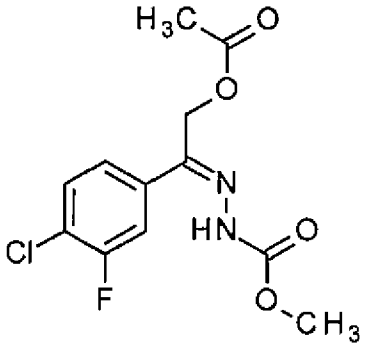
將5-(羥基乙醯基)-2-(嗎啉-4-基)苯甲腈(570 mg，2.31 mmol，中間物32)溶解於甲醇中。添加肼甲酸甲酯(375 mg，4.17 mmol)及鹽酸水溶液(1 N)直至達到pH值5.5。反應混合物在室溫下攪拌24小時且接著真空濃縮，獲得600 mg粗標題化合物(81%產率)，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$

【0536】

中間物56

2-[2-(乙醯氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)亞乙基]肼甲酸甲酯



將乙酸2-(4-氯-3-氟苯基)-2-側氧基乙酯(5.40 g，23.4 mmol，中間物38)溶解於甲醇(16 ml，380 mmol)中。添加肼甲酸甲酯(3.80 g，42.1

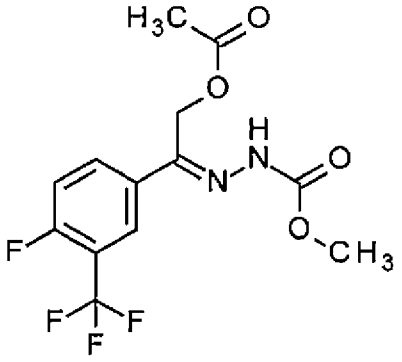
mmol)及鹽酸水溶液(1 N)直至達到pH值5.5。反應混合物在室溫下攪拌24小時且真空濃縮，獲得粗標題化合物(7 g，定量)，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

【0537】

中間物57

(2)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基}肼甲酸甲酯



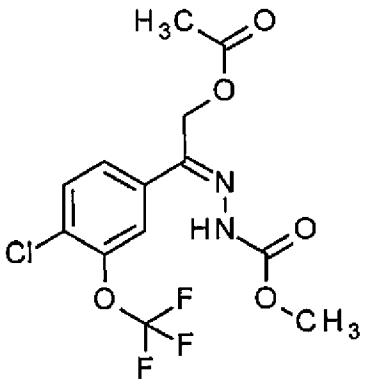
將乙酸2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-2-側氧基乙酯(95.0 mg，360 μmol，中間物39)溶解於甲醇(2.0 mL)中且使用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH 5。接著添加肼甲酸甲酯(32.4 mg，360 μmol)且在室溫下攪拌混合物72小時。濃縮混合物且粗物質不經進一步純化即使用。

LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

【0538】

中間物58

(2)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]亞乙基}肼甲酸甲酯



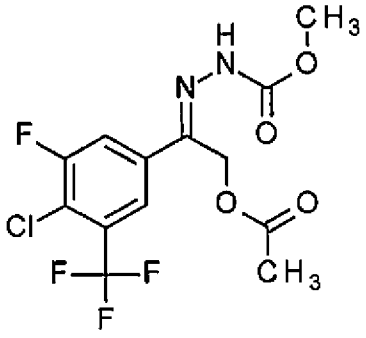
將乙酸2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧基乙酯(2.50 g，8.43 mmol，中間物44)溶解於甲醇(11 ml，270 mmol)中且使用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH 5。接著添加肼甲酸甲酯(1.37 g，15.2 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且2.2 g粗物質(71%產率)不經進一步純化即使用。

LC-MS (方法1): R_t = 1.26 min; MS (ESIneg): m/z = 367 $[M-H]^-$

【0539】

中間物59

(2Z)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基}肼-1-甲酸甲酯



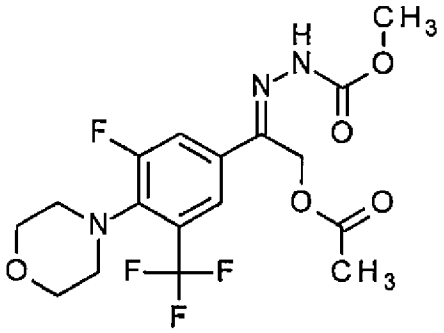
類似於中間物58，由中間物45合成標題化合物。

MS (ESIpos):m/z = 371 (M+H)+

【0540】

中間物60

(2Z)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基}肼-1-甲酸甲酯



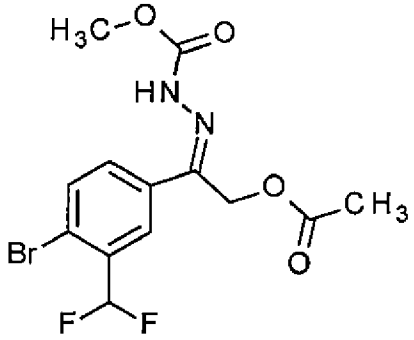
類似於中間物58，由中間物46合成標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 422 (M+H)+。

【0541】

中間物61

(2E)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-溴-3-(二氟甲基)苯基]亞乙基}肼-1-甲酸甲酯



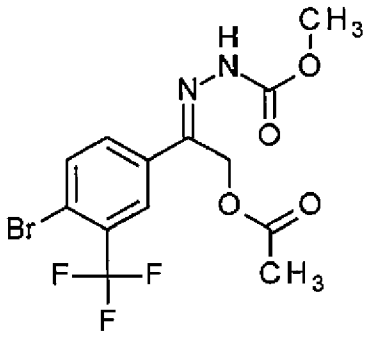
類似於中間物58，由中間物47合成標題化合物。

MS (ESIpos): m/z = 379 [M+H]+。

【0542】

中間物62

(2Z)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基}肼-1-甲酸甲酯



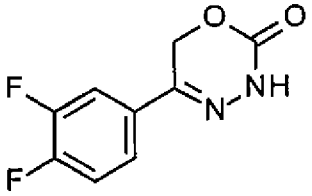
類似於中間物58，由中間物48合成標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 398 (M+H)+。

【0543】

中間物63

5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向2-[1-(3,4-二氟苯基)-2-羥基亞乙基]肼甲酸甲酯(2.40 g，9.83 mmol，中間物49)於乙腈(20 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(2.04 g，14.7 mmol)且在60℃下攪拌混合物隔夜。真空濃縮反應混合物且用水稀釋。濾出沈澱物，用水洗滌且乾燥，獲得1.20 g (58%產率)所需標題化合物。

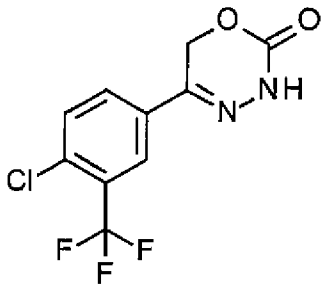
LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.66), 2.518 (0.81), 2.523 (0.52), 5.354 (16.00), 7.514 (0.58), 7.535 (1.33), 7.539 (0.65), 7.555 (1.45), 7.561 (1.43), 7.568 (1.29), 7.572 (1.29), 7.580 (2.74), 7.585 (1.75), 7.595 (0.49), 7.607 (0.41), 7.747 (0.91), 7.752 (0.87), 7.767 (0.94), 7.772 (0.94), 7.778 (0.92), 7.782 (0.85), 7.798 (0.79), 7.801 (0.73), 11.168 (2.49)。

【0544】

中間物64

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



向2-{1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥基亞乙基}肼甲酸甲酯(1.10 g，3.54 mmol，中間物50)於乙腈(9 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(489 mg，3.54 mmol)且在60℃下攪拌混合物3小時。反應混合物用水稀釋且真空濃縮。濾出沈澱物，用水洗滌且乾燥，獲得700 mg (71%產率，90%純度)所需標題化合物。

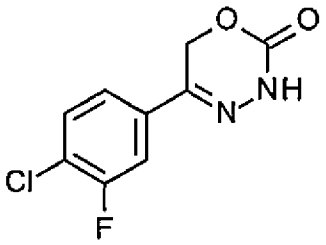
LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (4.51), 2.518 (0.60), 2.523 (0.42), 5.427 (16.00), 7.827 (1.88), 7.848 (2.46), 7.979 (1.39), 7.984 (1.44), 8.000 (1.05), 8.005 (1.14), 8.081 (2.49), 8.087 (2.21), 11.267 (1.72)。

【0545】

中間物65

5-(4-氯-3-氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



向2-[2-(乙醯氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)亞乙基]肼甲酸甲酯(4.15 g，13.7 mmol，中間物56)於乙醇(21 ml)中的溶液中添加乙醇鈉(7.7 ml，

21%於EtOH中，21 mmol)且在室溫下攪拌混合物17小時。添加水，濾出沈澱物且乾燥，獲得1.60 g (51%產率)所需標題化合物。

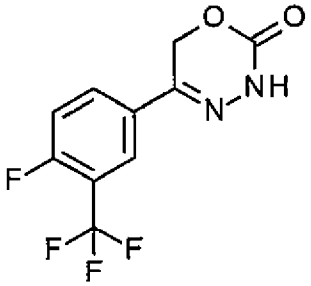
LC-MS (方法1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (0.57), 5.361 (16.00), 7.571 (1.23), 7.575 (1.31), 7.593 (1.77), 7.597 (1.79), 7.675 (2.38), 7.695 (2.83), 7.716 (3.58), 7.720 (2.03), 7.742 (2.00), 7.747 (1.86), 11.223 (1.69)。

【0546】

中間物66

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在氮氣下，將(2)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]亞乙基}肼甲酸甲酯(3.30 g，9.81 mmol，中間物57)懸浮於乙醇(83 mL)中且添加含有乙醇鈉之乙醇溶液(5.5 mL，21%純度，15 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應混合物用氯化銨飽和水溶液及水稀釋且攪拌1小時。濾出沈澱產物。濾餅用水洗滌且在真空下乾燥，得到2.50 g (95%純度)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.03 min; MS (ESIneg): m/z = 261 $[M-H]^-$

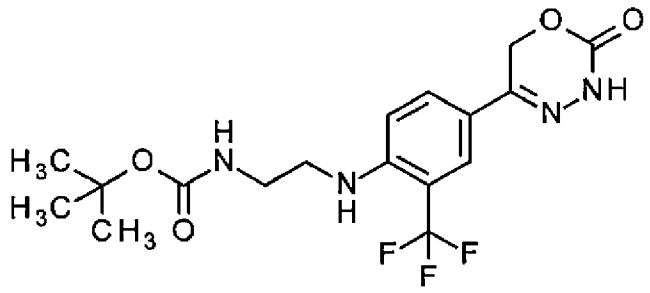
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.228 (0.61), 1.246 (1.18), 1.264 (0.57), 2.327 (0.49), 2.669 (0.50), 4.164 (0.49), 4.181 (0.47), 4.631 (1.19), 5.421 (16.00), 7.617 (1.38), 7.640 (2.05), 7.665

(1.50), 8.028 (2.22), 8.045 (2.02), 8.060 (1.16), 8.066 (1.06), 8.072 (1.26), 8.081 (1.28), 8.088 (1.01), 8.094 (1.06), 11.215 (0.91)。

【0547】

中間物67

{2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯



5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (500 μl)中且添加(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(200 μl，1.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物16小時。添加DMSO (2 ml)及水(0.5 ml)。混合物用MTBE萃取三次且將合併之有機相真空乾燥。將沈澱物懸浮於二氯甲烷中，過濾且用MTBE洗滌。將沈澱物溶解於乙酸乙酯中，用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著真空濃縮有機相。將沈澱物懸浮於MTBE中，過濾且用MTBE及水洗滌。真空乾燥之後，獲得95.0 mg (95%純度，39%產率)標題化合物。

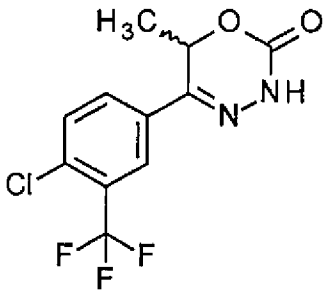
LC-MS (方法1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.376 (16.00), 2.518 (0.78), 2.522 (0.49), 3.137 (0.54), 3.152 (0.62), 3.247 (0.60), 3.261 (0.54), 5.299 (4.30), 6.043 (0.46), 6.916 (0.51), 6.939 (0.52), 7.051 (0.45), 7.733 (1.74), 7.752 (0.41), 10.884 (1.04).

【0548】

中間物68

(外消旋)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向(外消旋)-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥基丙-1-酮(400 mg，1.19 mmol，中間物34)於MeOH (1.2 mL)中的溶液中添加肼基甲酸甲酯(118 mg，1.31 mmol)及0.1 M氯化氫水溶液(2滴，2.02 μmol)。所得混合物在回流下加熱1小時。真空濃縮反應混合物且使殘餘物質與MeOH共沸(x2)。添加新近製備的NaOMe甲醇溶液[Na (109 mg，4.75 mmol)，其消耗於MeOH (3.1 mL)中]且在室溫下攪拌混合物2小時。添加額外的新製NaOMe甲醇溶液[Na (109 mg，4.75 mmol)，消耗於MeOH (3.1 mL)]中且在室溫下再攪拌混合物2小時。添加AcOH (506 μL，8.84 mmol)且濃縮溶液且分配於EtOAc與水之間。分離出EtOAc，用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，獲得粗殘餘物。藉由Biotage Isolera™層析(25 g KP-Sil，用庚烷-EtOAc，1:0至1:1溶離)純化殘餘物。所得不純固體藉由Biotage Isolera™層析(10 g KP-Sil，用庚烷-EtOAc溶離，1:0至1:1)再純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(185.7 mg，49%產率，92%純度)。LCMS (方法3，2分鐘) 94%，Rt = 1.14分鐘，MS (ESIpos): m/z = 292.8 (M+H)+ [弱電離] LCMS(方法4，7分鐘) 92%，Rt = 3.18分鐘，MS (ESIpos): m/z = 292.9 (M+H)+ [弱電離]。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.53 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J =

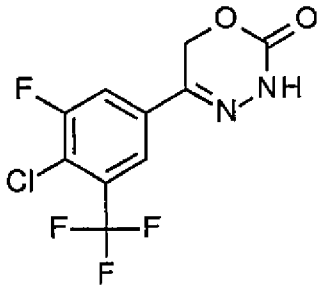
8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (br. s, 1H)。對掌性分析：管柱：纖維素-3 25 cm，移動相：20% IPA:80% CO_2，流量：4 mL/min，280 nm UV，運作時間：7分鐘，負離子MS

LC-MS (方法4, 7 min): R_t = 3.18 min; MS (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

【0549】

中間物69

5-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



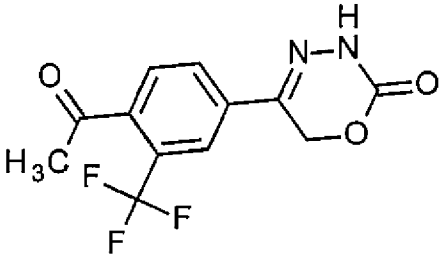
向(2Z)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-氯-3-氟-5-(三氟甲基)苯基]亞乙基}肼-1-甲酸甲酯(20 g，36%純度，中間物59)於200 mL乙醇中的溶液中添加0.39 g氫化鈉(9.7 mmol，60%純度)，所得混合物接著在氮氣下、在0℃下攪拌2小時。反應完成後，混合物用HCl (1 N)酸化至pH=1。直接真空移除溶劑，殘餘物藉由C18逆相管柱層析純化：[移動相A：Waters (0.1% NH4HCO3)，移動相B：ACN；流量：80 mL/min；梯度：40% B至70% B，歷時25分鐘]，得到2.01 g (34.4%)呈白色固體狀之產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.35 (br s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)

【0550】

中間物70

5-[4-乙醯基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



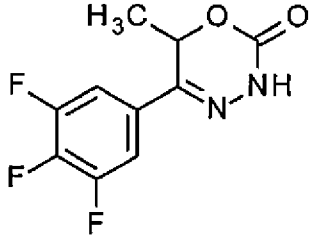
向5-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(500 mg，1.5 mmol，中間物78)於30 mL 1,4-二噁烷中的溶液中添加838 mg (2.3 mmol)三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷及89 mg (0.08 mmol)肆(三苯基膦)鈀(0)。所得混合物在110℃攪拌隔夜。冷卻至室溫之後，添加15 mL鹽酸溶液(1 M)。所得混合物在室溫下進一步攪拌4小時。在反應完成後，用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併之有機層用鹽水、水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，且殘餘物利用矽膠管柱層析(PE/EA = 3:1)純化，得到320 mg (65%)呈黃色固體狀之產物。

MS(ESIpos): m/z = 287 (M+H)+。

【0551】

中間物71

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向(外消旋)-2-[2-羥基-1-(3,4,5-三氟苯基)亞丙基]肼甲酸甲酯(95.0 mg，344 μmol，中間物52)於甲苯(2.0 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(143 mg，1.03 mmol)且此混合物在50℃下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物且用二氯甲烷稀釋殘餘物。濾出沈澱物且用二氯甲烷洗滌。真空濃縮濾液且

藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得5.00 mg (95%純度，6%產率)所需標題化合物。

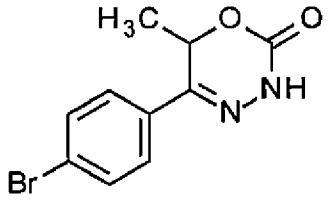
LC-MS (方法1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.400 (16.00), 1.417 (15.92), 2.074 (1.45), 2.518 (9.20), 2.523 (6.26), 5.768 (1.18), 5.785 (4.51), 5.802 (4.43), 5.820 (1.15), 7.668 (0.50), 7.679 (3.67), 7.695 (3.93), 7.702 (4.09), 7.719 (3.89), 7.730 (0.53), 11.337 (5.65)。

【0552】

中間物72

(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將(外消旋)-2-[-1-(4-溴苯基)-2-羥基亞丙基]肼甲酸甲酯(600 mg，1.99 mmol，中間物53)及碳酸鉀(826 mg，5.98 mmol)溶解於乙腈(9 mL)中且在50℃攪拌混合物隔夜。真空濃縮反應混合物且用二氯甲烷稀釋殘餘物。濾出沈澱物且真空濃縮濾液，獲得430 mg (95%純度，76%產率)所需標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIneg): m/z = 269 $[M-H]^-$

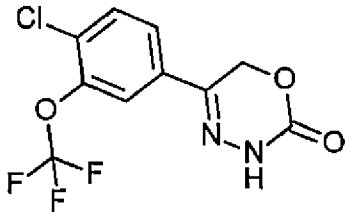
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.404 (14.54), 1.421 (14.87), 2.518 (1.89), 2.523 (1.26), 5.754 (1.10), 5.758 (0.51), 5.771 (4.34), 5.789 (4.17), 5.806 (1.06), 7.647 (0.53), 7.650 (2.93), 7.652 (2.17), 7.656 (1.32), 7.667 (2.22), 7.673 (16.00), 7.677 (3.81), 7.681 (3.98), 7.684 (15.37), 7.691 (2.09), 7.701 (1.39), 7.705 (2.06), 7.707

(2.93), 11.196 (1.47)。

【0553】

中間物73

5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



將(2)-2-{2-(乙醯氧基)-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]亞乙基}肼-甲酸甲酯(892 mg，2.42 mmol，中間物58)溶解於乙醇(10 ml)中且冷卻至0℃。緩慢添加氫化鈉(290 mg，60%純度，7.26 mmol)且在0℃攪拌混合物10分鐘。真空移除溶劑且添加水。水相用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。藉由層析純化殘餘物，獲得160 mg (90%純度，20%產率)所需標題化合物。

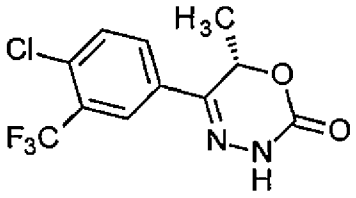
LC-MS (方法1): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 295 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.47), 1.172 (0.89), 1.190 (0.49), 1.987 (1.79), 2.518 (1.28), 2.523 (0.86), 4.034 (0.40), 5.393 (16.00), 7.734 (1.70), 7.739 (1.86), 7.755 (3.02), 7.760 (3.48), 7.803 (5.56), 7.825 (2.96), 7.844 (1.95), 7.848 (2.51), 7.851 (1.79), 11.245 (3.27)。

【0554】

中間物74

(6S)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



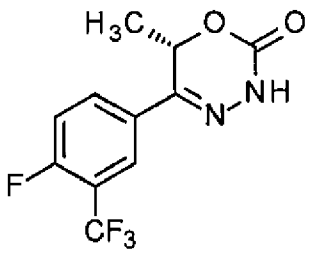
向含有5.0 g (S)-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙-1-酮(中間物42)的20 mL MeOH中添加1.94 g肼甲酸甲酯(21.6 mmol)及12滴0.1 N HCl溶液(*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 163)且在回流溫度下加熱混合物1小時。冷卻後，濃縮反應物，添加MeOH且濃縮以移除HCl及水(兩次)。向其中添加NaOMe溶液(2.26 g Na (98.4 mmol)，消耗於60 mL MeOH中)。1小時40分鐘之後，添加5.9 mL HOAc (98 mmol)且濃縮溶液且分配於EtOAc與水之間。移除EtOAc，乾燥且濃縮。經由0-20% EtOAc/己烷進行層析，隨後自CH_2Cl_2及己烷中再結晶，產生3.55 g呈白色固體狀之產物(62%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.93。LC-MS (方法): 質量293 (M + 1)+。對掌性SFC分析(管柱：ChiralPak AS-H，250x4.6 mm，5 um，移動相調節劑：100%甲醇，梯度：5至50%甲醇，歷經10分鐘，流量：4 mL/min，背壓：100巴，管柱溫度：40℃。UV偵測為200-400 nm)顯示以98.9:1.1比率所分離之對映異構體的滯留時間為5.54及5.95分鐘。

【0555】

中間物75

(6*S*)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

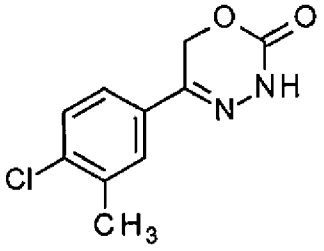


向含有3.4 g (S)-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-羥基丙-1-酮(14 mmol，中間物43)的15 mL MeOH及1.41 g肼甲酸甲酯(15.7 mmol)中添加9滴0.1 N HCl溶液(*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 163)且在回流下加熱混合物1小時。冷卻後，濃縮反應物，添加MeOH且濃縮以移除HCl及水(兩次)。向其中添加NaOMe溶液(1.64 g Na (71.5 mmol)，消耗於45 mL MeOH中)。2小時之後，添加4.3 mL HOAc (72 mmol)且濃縮溶液且分配於EtOAc與水之間。移除EtOAc，乾燥且濃縮。經由10-40% EtOAc/己烷進行層析，產生2.25 g (57%)油狀產物，其在靜置隔夜後凝固。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.68 (d, *J* = 12.6 Hz), -110.74 (q, *J* = 12.7 Hz)。LC-MS (方法): 質量277 (M + 1)+。

【0556】

中間物76

5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向2-[2-(乙醯氧基)-1-(4-氯-3-甲基苯基)亞乙基]肼甲酸甲酯(3.60 g，

12.1 mmol，中間物51)於乙腈(63 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(1.67 g，12.1 mmol)且在50℃攪拌混合物3小時。反應混合物用水稀釋且真空濃縮。濾出沈澱物，用水洗滌，在MTBE中攪拌，濾出且乾燥，獲得500 mg (19%產率，97%純度)所需標題化合物。

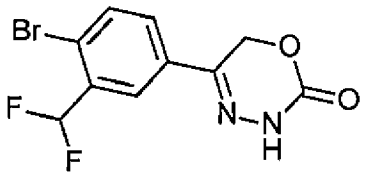
LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.97), 2.363 (14.47), 2.518 (0.67), 2.522 (0.51), 5.344 (16.00), 7.485 (2.22), 7.506 (4.13), 7.548 (1.82), 7.553 (1.83), 7.569 (0.93), 7.574 (1.01), 7.701 (2.51), 7.705 (2.30), 11.114 (1.64).

【0557】

中間物77

5-[4-溴-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



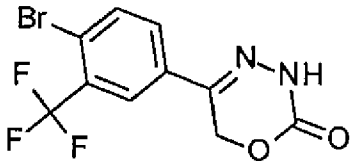
向8 g 2-(2-乙醯氧基-1-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)亞乙基)-肼甲酸甲酯(21.0 mmol，中間物61)於100 mL乙醇中的溶液中添加0.8 g (33.3 mmol)氫化鈉。所得混合物在0℃攪拌3小時。在反應完成之後(藉由TLC監測)，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水、水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑且殘餘物用矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化，得到4.2 g呈黃色固體狀之產物。藉由製備型HPLC純化100 mg [管柱：Xbridge prep C18 5 um 19*150 m；移動相A：Waters (0.1% NH4HCO3)，移動相B：ACN；流量：20 ml/min；梯度：30% B至55% B，歷時8分鐘；254及220 nm；t = 7.12分鐘]，得到44.4 mg呈白

色固體狀之產物。MS(ESIpos): m/z = 303 (M-H)+。

【0558】

中間物78

5-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在0℃，向1.4 g 2-(2-乙醯氧基-1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)亞乙基)-肼甲酸甲酯(2.7 mmol，中間物62)於50 mL乙醇中的溶液中添加0.2 g氫化鈉(4.1 mmol，60%純度)。所得混合物在0℃下、在氮氣氛圍下攪拌2小時。在反應完成後，用1 N氯化氫溶液將pH值調節至6至7，接著添加水且所得混合物用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水鈉乾燥。真空移除溶劑且殘餘物用矽膠管柱層析(EA/PE = 1/1)純化，得到0.43 g (49%)呈黃色固體狀之產物。

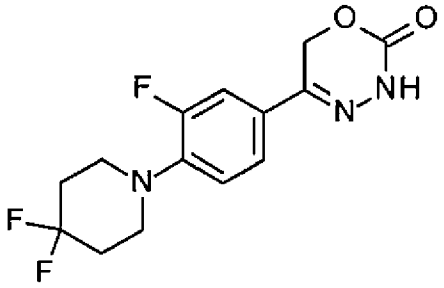
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H)

【0559】

實驗章節 - 實例

實例1

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(160 mg，754

μmol，中間物63)於N,N-二異丙基乙胺(530 μL，3.1 mmol)中的溶液中添加4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(1:1)(357 mg，2.26 mmol)及少量碳酸鈣。在110℃下攪拌反應混合物6天。接著添加水且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得25.0 mg (95%純度，10%產率)所需標題化合物。

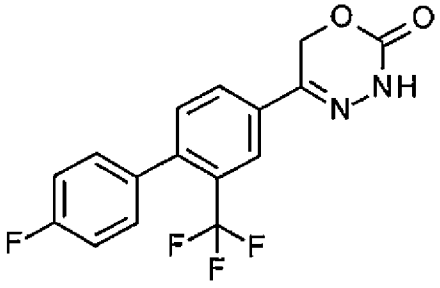
LC-MS (方法1): R_t =1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.069 (0.91), 2.074 (2.12), 2.082 (1.38), 2.104 (1.99), 2.118 (2.69), 2.132 (1.99), 2.153 (1.38), 2.166 (0.91), 2.518 (4.19), 2.523 (2.66), 3.206 (3.71), 3.221 (4.90), 3.234 (3.52), 5.307 (16.00), 7.126 (1.37), 7.148 (2.40), 7.170 (1.61), 7.448 (1.73), 7.453 (2.00), 7.469 (1.37), 7.475 (2.17), 7.482 (2.44), 7.487 (1.47), 7.517 (2.05), 7.523 (1.78), 11.025 (5.03)。

【0560】

實例3

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向含有5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(90.0 mg，323 μmol，中間物64)、(4-氟苯基)硼酸(45.2 mg，323 μmol)、碳酸鉀(89.3 mg，646 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.24 mg，19.4 μmol)的1,4-二噁烷(830 μL)及水(250 μL)中(氮氣氛圍)添加氯(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)(7.62 mg，9.69 μmol)且在80℃下攪拌混合物2小時。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。殘餘物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，獲得39.0 mg (90%純度，32%產率)所需標題化合物。

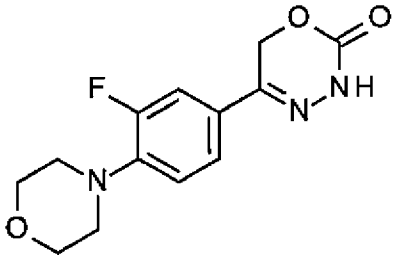
LC-MS (方法1): R_t =1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H)

【0561】

實例4

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



含有5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(160 mg，754 μmol，中間物63)的嗎啉(3.3 ml，38 mmol)在110℃攪拌18小時。真空濃縮反應混合物且藉由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度：25%→100%乙酸乙酯)純化，得到純度為95%的標題化合物(47.0 mg，21%產率)。

LC-MS (方法1): Rt = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

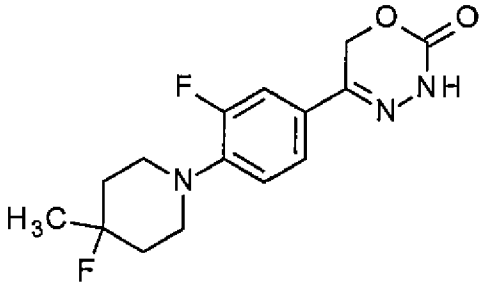
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.988 (0.44), 2.518 (1.55), 2.523 (1.03), 3.063 (4.44), 3.075 (5.51), 3.087 (4.72), 3.730 (4.99), 3.741 (5.47), 3.752 (4.67), 5.304 (16.00), 5.759 (0.42), 7.052 (1.25), 7.075 (2.47), 7.097 (1.51), 7.457 (1.53), 7.463 (2.35), 7.470

(2.13), 7.475 (2.25), 7.480 (1.82), 7.483 (1.59), 7.507 (2.04), 7.512 (1.63), 11.017 (4.58)。

【0562】

實例5

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(149 mg，702 μmol，中間物63)於N,N-二異丙基乙胺(490 μL，2.8 mmol)中的溶液中添加4-氟-4-甲基哌啶鹽酸鹽(1:1)(216 mg，1.40 mmol)且在100℃攪拌反應混合物3天。接著添加水且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得39.0 mg (95%純度，17%產率)所需標題化合物。

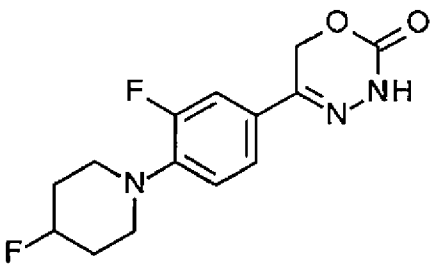
LC-MS (方法1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (d, J=21.60 Hz, 3 H) 1.87 (m, 4 H) 2.90 - 3.06 (m, 2 H) 3.27 (m, J=12.42 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 11.00 (s, 1 H)。

【0563】

實例6

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(102 mg，481 μmol，中間物63)於N,N-二異丙基乙胺(330 μL，1.9 mmol)中的溶液中添加4-氟哌啶鹽酸鹽(1:1)(134 mg，962 μmol)且反應混合物在80℃下攪拌一個週末。接著添加乙腈且在90℃下再次攪拌混合物一個週末。接著添加水且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得20.0 mg (95%純度，13%產率)所需標題化合物。

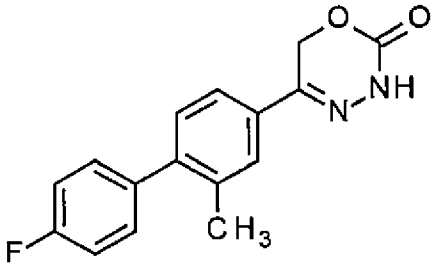
LC-MS (方法1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.809 (0.47), 1.818 (0.74), 1.826 (0.82), 1.835 (1.03), 1.843 (1.16), 1.851 (1.22), 1.860 (0.99), 1.868 (1.02), 1.877 (0.69), 1.886 (0.41), 1.950 (0.61), 1.960 (0.64), 1.971 (0.74), 1.981 (0.63), 1.993 (0.47), 2.004 (0.69), 2.014 (0.75), 2.024 (0.63), 2.036 (0.73), 2.045 (0.62), 2.058 (0.46), 2.075 (5.42), 2.518 (2.16), 2.523 (1.42), 3.026 (0.83), 3.036 (1.01), 3.044 (0.97), 3.055 (1.64), 3.067 (1.34), 3.074 (1.35), 3.084 (1.06), 3.198 (1.12), 3.221 (1.46), 3.247 (0.76), 4.783 (0.50), 4.791 (0.63), 4.800 (0.48), 4.905 (0.50), 4.913 (0.62), 4.922 (0.49), 5.299 (16.00), 7.083 (0.99), 7.107 (2.27), 7.129 (1.56), 7.435 (1.65), 7.440 (2.08), 7.459 (4.84), 7.492 (2.10), 7.497 (1.72), 11.007 (4.72)。

【0564】

實例7

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76、由4-氟苯基)醚酸合成標題化合物。

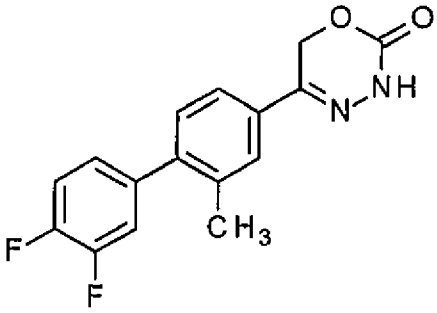
LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.09 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)

【0565】

實例8

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

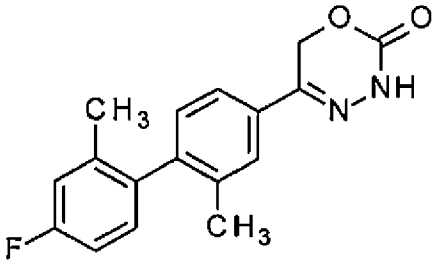
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.85), 2.278 (15.36), 2.518 (1.87), 2.523 (1.22), 5.384 (16.00), 7.204 (0.69), 7.208 (0.73), 7.215 (0.75), 7.219 (0.89), 7.226 (0.88), 7.229 (0.87), 7.236 (0.80), 7.240 (0.65), 7.301 (3.13), 7.320 (3.58), 7.477 (0.97), 7.483

(1.70), 7.497 (1.08), 7.505 (2.78), 7.511 (1.94), 7.526 (1.78), 7.532 (2.39), 7.554 (0.81), 7.599 (1.61), 7.602 (1.77), 7.619 (1.34), 7.622 (1.60), 7.666 (3.03), 11.103 (4.86)。

【0566】

實例9

5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

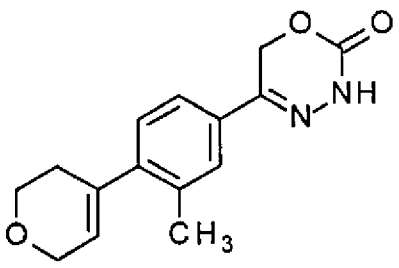
LC-MS (方法1): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (0.74), 1.232 (0.71), 2.000 (16.00), 2.027 (14.86), 2.323 (0.49), 2.327 (0.66), 2.331 (0.50), 2.522 (3.19), 2.665 (0.49), 2.669 (0.66), 2.673 (0.50), 5.389 (13.67), 7.076 (1.45), 7.082 (1.74), 7.092 (2.67), 7.097 (1.77), 7.103 (2.09), 7.108 (2.77), 7.128 (0.46), 7.145 (2.99), 7.165 (3.29), 7.173 (1.61), 7.179 (1.47), 7.199 (1.43), 7.204 (1.39), 7.579 (1.67), 7.582 (1.73), 7.599 (1.52), 7.602 (1.62), 7.672 (3.16), 11.082 (4.13)。

【0567】

實例10

5-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

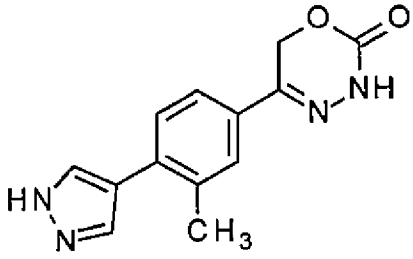
LC-MS (方法1): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.266 (1.67), 2.273 (2.29), 2.278 (2.32), 2.284 (1.79), 2.291 (1.33), 2.304 (16.00), 2.518 (1.39), 2.523 (0.91), 3.798 (2.85), 3.812 (6.11), 3.825 (2.73), 4.182 (1.67), 4.188 (4.45), 4.195 (4.45), 4.202 (1.71), 5.334 (15.96), 5.675 (1.70), 5.678 (2.51), 5.682 (1.73), 7.174 (3.10), 7.193 (3.46), 7.495 (1.62), 7.499 (1.80), 7.515 (1.35), 7.520 (1.65), 7.553 (3.14), 11.038 (4.63)。

【0568】

實例11

5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

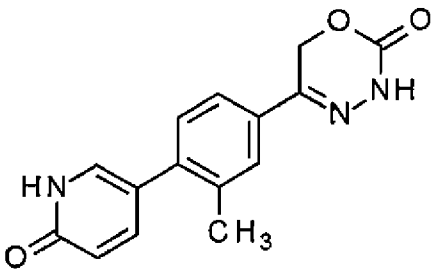
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.80), 2.327 (0.48), 2.425 (16.00), 2.522 (1.35), 2.539 (1.74), 2.669 (0.43), 5.356 (14.98), 7.490 (2.11), 7.511 (4.61), 7.538 (2.33), 7.542 (2.46), 7.559

(0.99), 7.562 (1.17), 7.606 (3.22), 7.811 (0.62), 8.060 (0.61), 11.033 (5.10), 13.065 (0.47)。

【0569】

實例12

5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

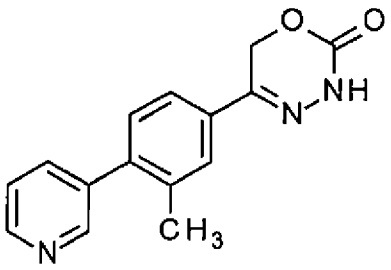
LC-MS (方法2): R_t = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.052 (0.76), 1.070 (0.42), 2.073 (4.95), 2.251 (0.91), 2.299 (15.80), 2.322 (0.85), 2.327 (1.18), 2.518 (3.08), 2.523 (2.05), 2.539 (1.31), 2.665 (0.58), 2.669 (0.82), 2.673 (0.58), 5.363 (16.00), 6.385 (3.14), 6.408 (3.19), 7.273 (3.32), 7.293 (3.74), 7.392 (2.30), 7.398 (2.52), 7.504 (2.67), 7.511 (2.34), 7.528 (2.45), 7.535 (2.25), 7.555 (1.76), 7.559 (1.92), 7.576 (1.45), 7.580 (1.67), 7.626 (3.23), 7.629 (2.90), 11.073 (5.50)。

【0570】

實例13

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

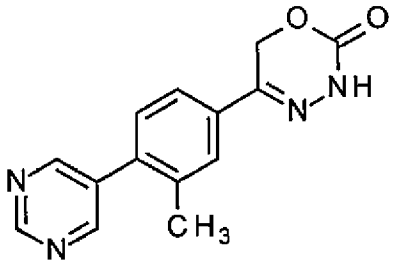
LC-MS (方法1): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.881 (0.51), 0.897 (0.57), 1.149 (0.58), 1.154 (0.62), 1.166 (0.64), 1.171 (0.76), 1.190 (0.46), 1.232 (1.40), 1.237 (0.80), 1.245 (0.59), 1.249 (1.17), 1.254 (0.57), 1.987 (1.11), 2.286 (14.79), 2.518 (2.63), 2.522 (1.86), 3.565 (14.67), 5.395 (16.00), 6.302 (0.81), 6.552 (0.70), 6.926 (0.50), 7.339 (3.03), 7.359 (3.43), 7.478 (1.32), 7.480 (1.35), 7.490 (1.34), 7.492 (1.40), 7.498 (1.50), 7.500 (1.52), 7.510 (1.45), 7.512 (1.47), 7.632 (1.61), 7.636 (1.75), 7.652 (1.35), 7.656 (1.55), 7.700 (2.93), 7.703 (2.67), 7.821 (1.27), 7.825 (1.67), 7.831 (1.30), 7.841 (1.16), 7.846 (1.52), 7.851 (1.09), 8.589 (2.72), 8.594 (4.18), 8.598 (2.45), 8.606 (1.96), 8.609 (1.78), 11.112 (4.34)。

【0571】

實例14

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

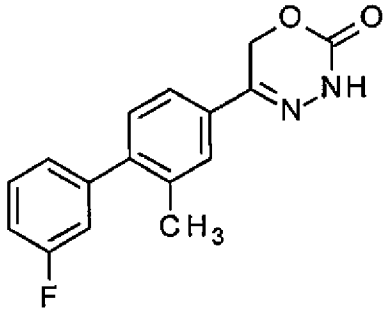
LC-MS (方法2): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.319 (12.30), 2.332 (0.49), 2.518 (1.72), 2.523 (1.21), 2.669 (0.43), 5.403 (12.20), 7.419 (2.41), 7.439 (2.83), 7.663 (1.35), 7.667 (1.42), 7.683 (1.09), 7.686 (1.22), 7.730 (2.45), 8.899 (16.00), 9.229 (6.75), 11.138 (3.44)。

【0572】

實例15

5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

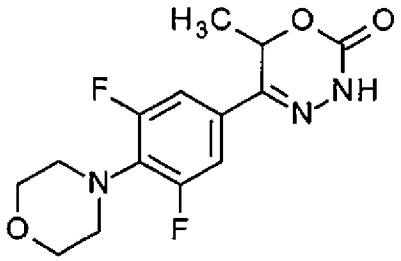
LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (2.59), 2.281 (15.90), 2.518 (2.55), 2.523 (1.79), 5.387 (16.00), 7.195 (1.20), 7.197 (2.06), 7.200 (1.75), 7.212 (1.77), 7.215 (3.98), 7.219 (3.51), 7.228 (1.73), 7.234 (1.62), 7.237 (1.60), 7.240 (1.45), 7.245 (1.67), 7.250 (1.96), 7.257 (0.46), 7.305 (3.31), 7.325 (3.65), 7.476 (0.88), 7.492 (1.19), 7.494 (1.03), 7.499 (1.04), 7.503 (0.54), 7.506 (0.46), 7.511 (1.00), 7.514 (1.02), 7.517 (1.02), 7.533 (0.76), 7.603 (1.67), 7.607 (1.80), 7.623 (1.38), 7.627 (1.60), 7.670 (3.10), 11.099 (4.72)。

【0573】

實例17

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



含有(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮(50.0 mg，205 μmol，中間物71)的嗎啉(0.45 mL)在100℃下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化，得到15.0 mg標題化合物(95%純度，22%產率)。

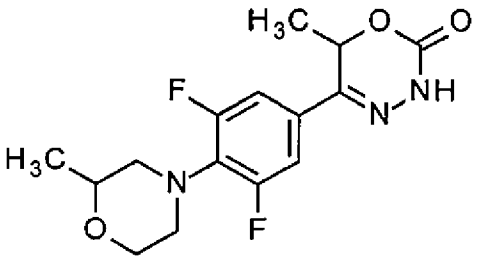
LC-MS (方法1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.71), 1.380 (14.79), 1.397 (16.00), 1.411 (3.93), 2.075 (2.64), 2.332 (3.00), 2.336 (1.36), 2.518 (14.71), 2.523 (9.79), 2.673 (3.00), 2.678 (1.29), 3.069 (0.93), 3.079 (2.00), 3.090 (2.00), 3.170 (7.79), 3.181 (5.86), 3.675 (8.79), 3.686 (9.57), 3.698 (8.14), 3.735 (1.93), 3.747 (3.07), 3.758 (1.79), 5.730 (1.07), 5.748 (4.36), 5.765 (4.29), 5.783 (1.07), 5.805 (1.07), 5.823 (1.07), 7.167 (0.57), 7.185 (0.50), 7.386 (0.71), 7.394 (1.07), 7.409 (6.36), 7.437 (6.21), 7.452 (0.79), 7.460 (0.57), 11.198 (9.64)。

【0574】

實例18

5-{3,5-二氟-4-[2-甲基嗎啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮(立體異構體混合物)



將(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，70%純度，287 μmol，中間物71)及(外消旋)-2-甲基嗎啉(87.0 mg，860 μmol)溶解於乙腈(1.0 mL)中且在100℃攪拌混合物隔夜。真空濃縮反應混合物且殘餘物用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層真空濃縮且藉由製備型HPLC純化，獲得22.0 mg (95%純度，22%產率)所需標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

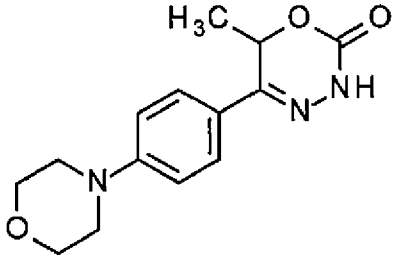
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.075 (15.75), 1.091 (16.00), 1.123 (3.56), 1.125 (3.68), 1.139 (3.64), 1.141 (3.72), 1.232 (0.45), 1.379 (13.42), 1.396 (14.69), 1.409 (5.24), 1.417 (1.51), 2.336 (0.82), 2.518 (14.28), 2.523 (9.17), 2.539 (1.72), 2.563 (0.45), 2.678 (0.82), 2.808 (1.06), 2.813 (0.94), 2.839 (1.84), 2.844 (1.35), 2.867 (1.47), 2.872 (1.39), 3.082 (0.70), 3.112 (2.21), 3.155 (2.91), 3.186 (1.88), 3.259 (0.45), 3.290 (0.86), 3.582 (0.78), 3.590 (1.02), 3.609 (2.46), 3.618 (2.25), 3.628 (1.47), 3.636 (2.01), 3.645 (1.96), 3.669 (1.23), 3.675 (1.23), 3.686 (0.53), 3.699 (0.82), 3.812 (1.96), 3.816 (1.64), 3.833 (1.27), 3.839 (1.60), 3.865 (0.74), 3.892 (0.57), 5.731 (0.94), 5.748 (3.72), 5.765 (3.76), 5.782 (1.06), 5.809 (1.02), 5.827 (0.98), 7.165 (0.70), 7.181 (0.74), 7.362 (0.41), 7.384 (0.78), 7.391 (1.15), 7.406 (5.77), 7.434 (5.57), 7.449 (0.74), 7.457 (0.49), 11.196

(9.70)。

【0575】

實例20

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向含有(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(78.0 mg，290 μmol，中間物72)的THF (1.3 mL)中添加嗎啉(51 μL，580 μmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(6.76 mg，14.5 μmol)(氬氣氛圍)且最後添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(930 μL，1.0 M，930 μmol)及二環己基膦基-2',6'-二異丙基-1,1'-聯苯)(2-(2-胺基乙基)苯基)鈀(II)(11.8 mg，14.5 μmol)。混合物在微波烘箱中、在80℃下攪拌4小時。反應混合物用甲醇稀釋，濾出且真空濃縮。殘餘物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，獲得15.0 mg (95%純度，18%產率)所需標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

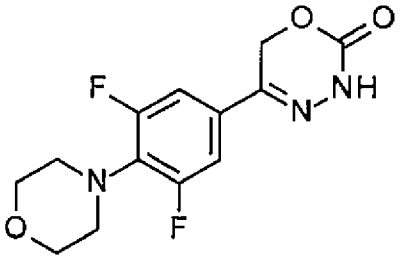
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.357 (1.77), 1.384 (15.47), 1.402 (16.00), 1.419 (0.41), 2.318 (0.53), 2.456 (0.44), 2.461 (0.71), 2.466 (0.86), 2.470 (1.04), 2.518 (6.00), 2.523 (4.11), 2.660 (0.50), 3.140 (0.41), 3.152 (0.56), 3.164 (0.56), 3.186 (7.42), 3.198 (9.17), 3.211 (7.96), 3.718 (8.70), 3.731 (9.94), 3.743 (8.01), 5.695 (1.09), 5.712 (4.58), 5.729 (4.55), 5.746 (1.09), 6.973 (7.78), 6.996

(8.28), 7.596 (9.38), 7.619 (8.43), 10.895 (5.71)。

【0576】

實例21

5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將2-{1-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-2-羥基亞乙基}肼甲酸甲酯(70.0 mg，213 μmol，中間物54)及碳酸鉀(88.1 mg，0.64 mmol)溶解於乙腈(0.5 mL)中且在65℃攪拌混合物4小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層真空濃縮且藉由製備型HPLC純化，獲得49.0 mg (95%純度，74%產率)所需標題化合物。

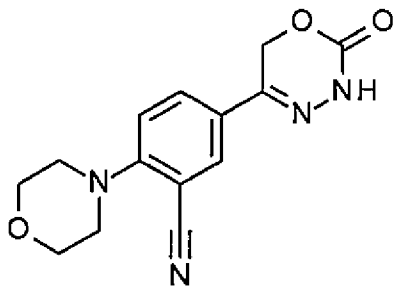
LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.47), 2.518 (7.37), 2.523 (5.54), 2.674 (0.72), 3.167 (5.67), 3.178 (4.32), 3.621 (0.42), 3.674 (6.41), 3.687 (7.16), 3.697 (5.99), 5.304 (16.00), 7.367 (0.58), 7.382 (3.99), 7.410 (3.94), 7.425 (0.58), 7.433 (0.42), 11.140 (4.55)。

【0577】

實例22

2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)苯甲腈



向2-{1-[3-氰基-4-(嗎啉-4-基)苯基]-2-羥基亞乙基}肼甲酸甲酯(600 mg，1.88 mmol，中間物55)於乙腈(5 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(781 mg，5.65 mmol)且在60℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。真空濃縮合併之有機相。用二氯甲烷處理殘餘物。濾出沈澱物，獲得150 mg標題化合物(95%純度，26%產率)。

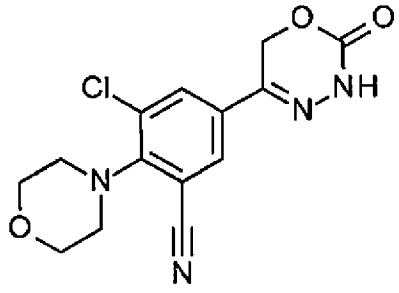
LC-MS (方法1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.44), 2.518 (1.22), 2.523 (0.84), 2.994 (3.48), 3.238 (4.31), 3.250 (5.44), 3.262 (4.75), 3.752 (5.00), 3.764 (5.40), 3.775 (4.58), 5.338 (16.00), 7.215 (3.21), 7.238 (3.38), 7.933 (2.04), 7.938 (2.41), 7.954 (1.74), 7.960 (2.39), 7.990 (4.64), 7.995 (3.60), 11.083 (4.34)。

【0578】

實例23

3-氯-2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)苯甲腈



向2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)苯甲腈(60.0 mg，210 μmol，實例22)於THF (2.1 mL)中的溶液中添加1-氯吡

咯啶-2,5-二酮(30.8 mg，231 μmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。真空濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得14.0 mg (95%純度，20%產率)所需標題化合物。

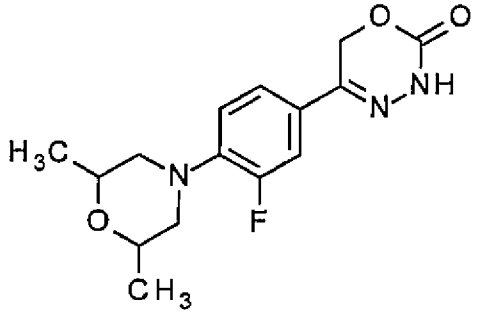
LC-MS (方法1): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.02), 2.523 (0.70), 3.323 (1.86), 3.328 (16.00), 3.345 (1.66), 3.730 (1.64), 3.741 (1.83), 3.752 (1.47), 5.353 (4.79), 7.998 (1.28), 8.003 (2.14), 8.019 (2.05), 8.024 (1.33), 11.224 (1.46)。

【0579】

實例24

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(70.0 mg，330 μmol，中間物63)於N,N-二異丙基乙胺(570 μL)中的溶液中添加2,6-二甲基嗎啉(57.0 mg，495 μmol)且在120℃攪拌反應混合物5天。真空濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得6.00 mg (95%純度，6%產率)所需標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

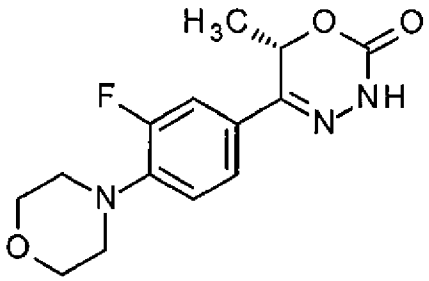
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.115 (16.00), 1.131 (15.50), 1.209 (2.57), 1.225 (2.74), 2.075 (0.62), 2.336 (1.01), 2.383

(1.51), 2.412 (2.18), 2.439 (1.79), 2.518 (11.75), 2.523 (8.39), 2.678 (0.95), 3.359 (2.07), 3.717 (0.90), 3.722 (1.01), 3.732 (1.06), 3.738 (1.23), 3.742 (1.23), 3.748 (1.12), 3.758 (1.01), 3.764 (0.84), 5.303 (14.10), 5.348 (0.39), 7.044 (1.01), 7.067 (2.01), 7.089 (1.23), 7.445 (1.45), 7.450 (1.79), 7.463 (1.90), 7.467 (3.13), 7.499 (1.79), 7.504 (1.40), 11.010 (4.31)。

【0580】

實例25-1

(6S)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



依循文獻程序(J. Med. Chem. 1990, 35, 163)，向含有320 mg 1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-羥基丙-1-酮(1.26 mmol，中間物36)的2 mL EtOH及2滴0.1 N HCl中添加113 mg (1.26 mmol)肼甲酸甲酯且在回流下加熱反應混合物。40分鐘之後，再添加11 mg肼甲酸甲酯且再繼續加熱20分鐘。冷卻後，濃縮混合物，且添加更多MeOH，隨後進行濃縮兩次，以移除殘餘水及酸。將粗產物溶解於1 mL EtOH中且向粗混合物中添加NaOEt溶液(289 mg鈉消耗於4 mL EtOH中)且攪拌混合物2小時，隨後過濾。將固體添加至弱酸性(HCl)水與EtOAc之混合物中。分離EtOAc層，乾燥且濃縮，得到125 mg (34%)呈灰白色固體狀之產物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9

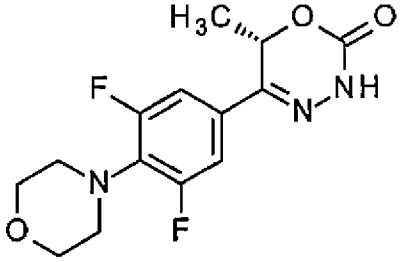
Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 4H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.67。LC-MS (方法): 294 $[M+H]^+$

對掌性SCF層析分離對映異構體：管柱：ChiralPak AS-H，250x4.6 mm，5 um，移動相調節劑：100%甲醇，梯度：5至50%甲醇歷時10分鐘，流量：4 mL/min，背壓：100巴，管柱溫度：40℃。UV偵測為200-400 nm。所分離之對映異構體的滯留時間：6.58及6.92分鐘。分析得自對映選擇性合成的產物顯示2.5 (6.58分鐘):97.5 (6.93分鐘)之比率。

【0581】

實例25-2

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



依循文獻程序(J. Med. Chem. 1990, 35, 163)，向含有1 g (S)-1-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-2-羥基丙-1-酮(5.34 mmol，中間物37)的5 mL MeOH及3滴0.1 N HCl中添加481 mg肼甲酸甲酯(5.34 mmol)且反應混合物在回流下加熱3小時，隨後冷卻，濃縮且兩次添加更多的MeOH且濃縮以移除殘餘水及HCl。粗產物幾乎不溶解於約10 mL MeOH中，過濾出固體且用MeOH沖洗，收集到935 mg固體。此固體於6 mL EtOH中攪拌且向其中添加NaOEt溶液(600 mg Na消耗於15 mL EtOH中)。所有固體快速溶解，但30分鐘之後出現大量沈澱物，且過濾且用冷EtOH沖洗。將490 mg固體溶解於EtOAc中，用弱酸性(HCl)水沖洗，將EtOAc層乾燥且濃縮，得到433

mg白色固體產物(51%)。

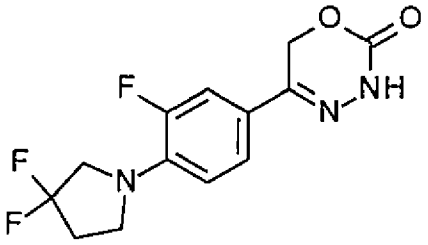
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 4H), 3.29 (s, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118.99。LC-MS (方法): 312 $[M+H]^+$

對掌性SCF層析分離對映異構體：管柱：ChiralPak AS-H，250x4.6 mm，5 um，移動相調節劑：100%甲醇，梯度：5至50%甲醇歷時10分鐘，流量：4 mL/min，背壓：100巴，管柱溫度：40℃。UV偵測為200-400 nm。所分離對映異構體之滯留時間：5.77及5.92分鐘。分析得自對映選擇性合成的產物僅顯示5.92分鐘峰。

【0582】

實例26

5-[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向5-(3,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(115 mg，542 μmol，中間物63)於N,N-二異丙基乙胺(280 μl，1.6 mmol)及乙腈(1.0 ml，19 mmol)中的溶液中添加3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(1:1)(233 mg，1.63 mmol)。反應混合物在95℃攪拌16小時，接著在室溫下攪拌10天。接著添加水且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得25.0 mg (95%純度，15%產率)所需標題化合物。

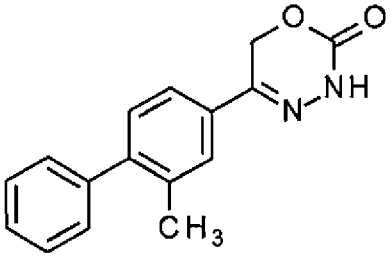
LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.04), 2.440 (0.55), 2.459 (1.13), 2.477 (1.85), 2.518 (3.17), 2.522 (2.01), 2.530 (1.21), 2.549 (0.59), 3.593 (1.52), 3.596 (1.61), 3.611 (2.90), 3.615 (2.95), 3.629 (1.52), 3.632 (1.46), 3.802 (1.13), 3.808 (1.21), 3.835 (2.28), 3.842 (2.33), 3.869 (1.15), 3.875 (1.12), 5.283 (16.00), 6.811 (1.40), 6.833 (2.27), 6.856 (1.52), 7.407 (1.79), 7.412 (2.06), 7.428 (1.56), 7.433 (2.03), 7.450 (2.39), 7.455 (1.74), 7.488 (2.10), 7.493 (1.91), 10.945 (4.54)。

【0583】

實例27

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

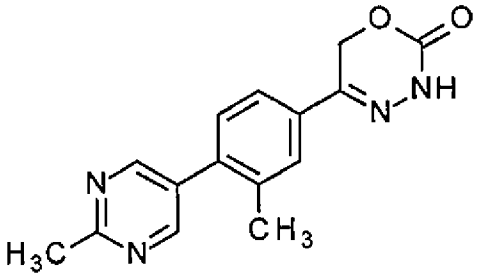
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.273 (14.45), 2.518 (2.88), 2.522 (1.87), 5.385 (16.00), 7.279 (2.96), 7.299 (3.38), 7.350 (2.25), 7.353 (3.50), 7.357 (1.60), 7.364 (0.99), 7.370 (5.69), 7.374 (4.65), 7.383 (0.75), 7.388 (2.34), 7.395 (0.58), 7.404 (1.42), 7.407 (1.78), 7.411 (0.82), 7.445 (3.64), 7.449 (1.40), 7.461 (2.34), 7.464 (4.34), 7.469 (1.00), 7.478 (0.65), 7.482 (1.54), 7.485 (0.91), 7.596

(1.46), 7.599 (1.58), 7.615 (1.21), 7.619 (1.47), 7.661 (2.73), 7.665 (2.41), 11.083 (4.11)。

【0584】

實例28

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

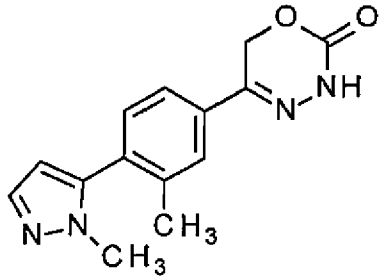
LC-MS (方法1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (0.60), 2.309 (14.06), 2.322 (0.90), 2.327 (1.04), 2.332 (0.75), 2.517 (3.94), 2.522 (2.64), 2.665 (0.81), 2.669 (1.16), 2.674 (1.14), 2.684 (16.00), 5.396 (12.61), 7.384 (2.72), 7.404 (3.11), 7.645 (1.46), 7.649 (1.64), 7.665 (1.20), 7.669 (1.43), 7.713 (2.82), 8.762 (14.78), 11.125 (4.23)。

【0585】

實例29

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物76合成標題化合物。

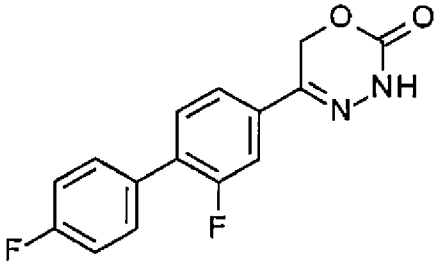
LC-MS (方法1): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.180 (10.00), 2.518 (1.44), 2.522 (0.92), 3.607 (16.00), 5.396 (9.67), 6.307 (3.52), 6.311 (3.58), 7.347 (1.98), 7.367 (2.26), 7.509 (3.43), 7.513 (3.50), 7.622 (1.08), 7.626 (1.14), 7.642 (0.91), 7.646 (1.00), 7.717 (1.97), 11.136 (2.85)。

【0586】

實例30

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

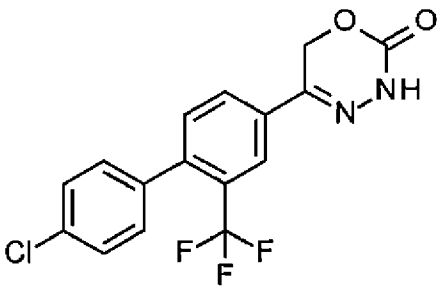
LC-MS (方法1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.62), 2.523 (1.13), 5.402 (16.00), 7.322 (3.02), 7.327 (0.94), 7.338 (1.15), 7.344 (6.59), 7.350 (1.08), 7.361 (0.99), 7.366 (3.44), 7.615 (0.62), 7.627 (1.86), 7.634 (4.89), 7.637 (3.92), 7.644 (5.15), 7.650 (6.98), 7.658 (1.19), 7.664 (3.32), 7.667 (3.42), 11.200 (4.60)。

【0587】

實例31

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向含有5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(107 mg，384 μmol，中間物64)、2-(4-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(137 mg，576 μmol)、碳酸鉀(106 mg，768 μmol)及2-(二環已基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(11.0 mg，23.0 μmol)的1,4-二噁烷(990 μl)及水(300 μl)中(氮氣氛圍)添加氯(2-二環已基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(9.06 mg，11.5 μmol)且在80℃下攪拌混合物2小時。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取三次。合併之有機相用抗水性過濾器過濾且真空濃縮。殘餘物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，獲得41.0 mg (95%純度，29%產率)所需標題化合物。

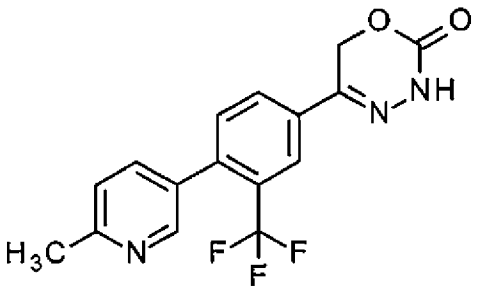
LC-MS (方法1): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 5.47 (s, 2H)

【0588】

實例32

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(95.0 mg，341 μmol，中間物64)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(112 mg，511 μmol)、碳酸鉀(94.2 mg，682 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.75 mg，20.5 μmol)懸浮於870 μL 1,4-二噁烷及260 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.05 mg，10.2 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將其該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到21.0 mg (95%純度，17%產率)標題化合物。

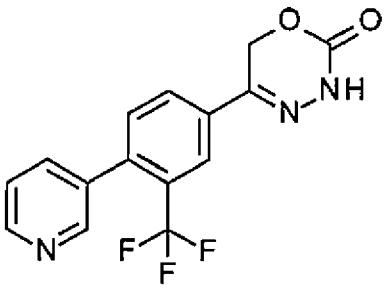
LC-MS (方法1): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.23), 2.327 (0.93), 2.331 (0.67), 2.518 (3.71), 2.523 (2.56), 2.539 (16.00), 2.669 (0.92), 2.673 (0.67), 5.477 (14.23), 7.357 (2.41), 7.377 (2.68), 7.545 (2.26), 7.566 (2.43), 7.660 (1.42), 7.666 (1.42), 7.680 (1.24), 7.686 (1.25), 8.029 (1.51), 8.033 (1.59), 8.049 (1.34), 8.052 (1.48), 8.128 (3.04), 8.133 (2.84), 8.396 (2.36), 8.401 (2.32), 11.260 (4.73)。

【0589】

實例33

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(86.0 mg，309 μmol，中間物64)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(94.9 mg，463 μmol)、碳酸鉀(85.3 mg，617 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(8.83 mg，18.5 μmol)懸浮於790 μL 1,4-二噁烷及240 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(7.29 mg，9.26 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到55.0 mg (95%純度，53%產率)標題化合物。

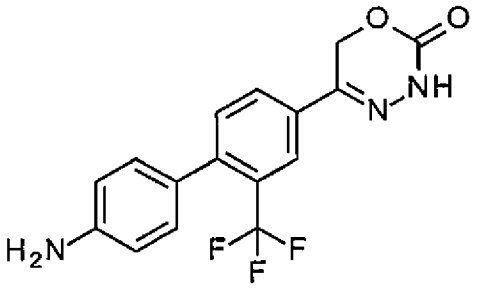
LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.44), 2.327 (0.81), 2.331 (0.60), 2.518 (3.34), 2.522 (2.08), 2.669 (0.82), 2.673 (0.60), 5.485 (16.00), 7.502 (1.57), 7.504 (1.58), 7.514 (1.64), 7.516 (1.65), 7.521 (1.79), 7.523 (1.76), 7.533 (1.79), 7.535 (1.79), 7.580 (2.69), 7.600 (2.89), 7.791 (1.75), 7.811 (1.50), 8.046 (1.84), 8.050 (1.92), 8.066 (1.64), 8.070 (1.77), 8.145 (3.63), 8.148 (3.42), 8.545 (2.93), 8.550 (2.86), 8.654 (2.67), 8.658 (2.74), 8.666 (2.69), 8.670 (2.53), 11.271 (5.14)。

【0590】

實例34

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(95.0 mg，341 μmol，中間物64)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(112 mg，511 μmol)、碳酸鉀(94.2 mg，682 μmol)及2-(異環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.75 mg，20.5 μmol)懸浮於870 μL 1,4-二噁烷及260 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.05 mg，10.2 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到15.0 mg (95%純度，12%產率)標題化合物。

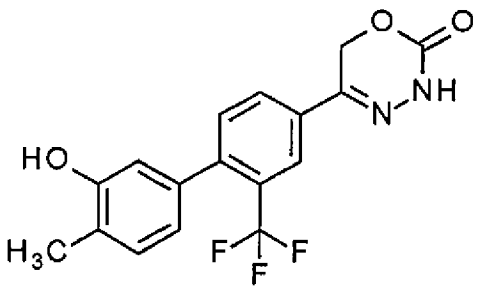
LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.00), 2.522 (1.38), 5.314 (6.31), 5.444 (16.00), 6.589 (0.68), 6.596 (5.91), 6.601 (1.80), 6.612 (1.95), 6.617 (6.48), 6.623 (0.68), 6.989 (4.19), 7.010 (3.67), 7.425 (2.50), 7.445 (2.66), 7.929 (1.64), 7.932 (1.70), 7.949 (1.45), 7.953 (1.59), 8.037 (3.39), 8.041 (3.14), 11.191 (5.48)。

【0591】

實例35

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(97.0 mg，348 μmol，中間物64)、(3-羥基-4-甲基苯基)硼酸(79.4 mg，522 μmol)、碳酸鉀(96.2 mg，696 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.96 mg，20.9 μmol)懸浮於890 μL 1,4-二噁烷及270 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.22 mg，10.4 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到41.0 mg (90%純度，30%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

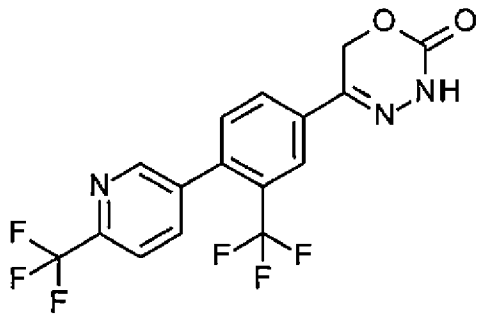
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.11), 2.123 (1.92), 2.160 (15.29), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.459 (16.00), 6.635 (1.73), 6.654 (1.85), 6.737 (3.58), 6.948 (0.43), 6.952 (0.40), 7.110 (2.75), 7.129 (2.57), 7.447 (2.70), 7.467 (2.86), 7.964 (1.82), 7.968 (1.89), 7.984 (1.62), 7.988 (1.75), 8.067 (3.65), 8.071 (3.42), 9.362 (0.76),

9.495 (7.97), 11.225 (5.99)。

【0592】

實例36

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(95.0 mg，341 μmol，中間物64)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(140 mg，511 μmol)、碳酸鉀(94.2 mg，682 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.75 mg，20.5 μmol)懸浮於870 μL 1,4-二噁烷及260 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.05 mg，10.2 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到59.0 mg (95%純度，42%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

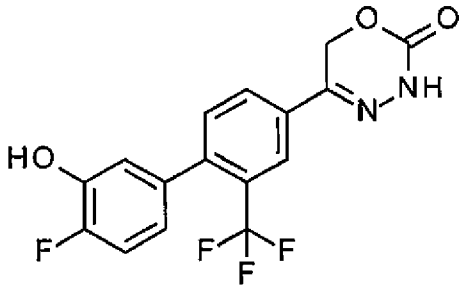
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.93), 2.518 (1.68), 2.522 (1.10), 5.496 (16.00), 7.660 (2.40), 7.680 (2.60), 8.044

(2.01), 8.046 (2.07), 8.064 (3.56), 8.066 (3.56), 8.084 (1.65), 8.088 (1.73), 8.109 (2.17), 8.133 (0.98), 8.138 (0.97), 8.178 (3.24), 8.182 (3.03), 8.774 (2.61), 11.297 (4.59)。

【0593】

實例37

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(90.0 mg，323 μmol，中間物64)、(4-氟-3-羥基苯基)硼酸(75.5 mg，485 μmol)、碳酸鉀(89.3 mg，646 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.24 mg，19.4 μmol)懸浮於1.5 mL 1,4-二噁烷及500 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(7.62 mg，9.69 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到38.0 mg (95%純度，32%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

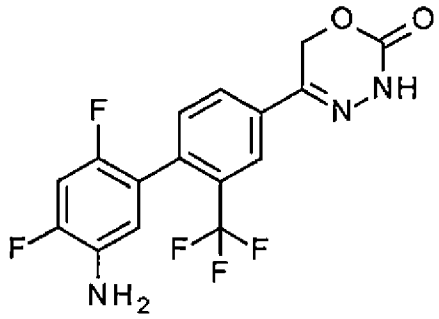
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.59), 2.461 (0.40), 2.466 (0.50), 2.471 (0.66), 2.518 (2.53), 2.522 (1.58), 5.462 (16.00), 6.709 (0.76), 6.714 (0.90), 6.719 (0.91), 6.725 (0.90), 6.730

(0.96), 6.735 (1.01), 6.740 (0.91), 6.746 (0.85), 6.887 (1.58), 6.893 (1.52), 6.909 (1.60), 6.914 (1.47), 7.189 (2.17), 7.210 (2.15), 7.217 (2.27), 7.238 (2.02), 7.483 (2.61), 7.503 (2.77), 7.975 (1.74), 7.980 (1.80), 7.995 (1.55), 7.999 (1.65), 8.077 (3.52), 8.081 (3.23), 10.097 (2.17), 11.238 (5.47)。

【0594】

實例38

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(94.0 mg，337 μmol，中間物64)、(5-胺基-2,4-二氟苯基)硼酸鹽酸鹽(1:1)(106 mg，506 μmol)、碳酸鉀(140 mg，1.01 mmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.65 mg，20.2 μmol)懸浮於1.5 mL 1,4-二噁烷及500 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(7.96 mg，10.1 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到62.0 mg (95%純度，47%產率)標

題化合物。

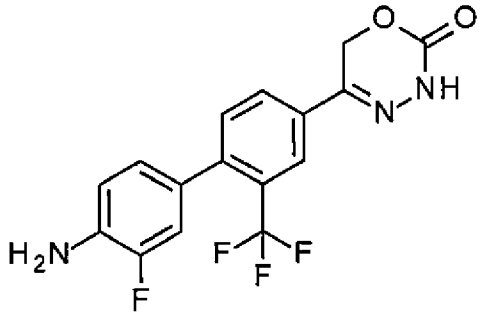
LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (9.18), 2.518 (1.73), 2.523 (1.22), 5.154 (5.11), 5.468 (16.00), 6.634 (1.32), 6.653 (1.50), 6.658 (1.44), 6.678 (1.30), 7.125 (1.76), 7.150 (1.95), 7.154 (1.94), 7.177 (1.76), 7.501 (2.48), 7.521 (2.63), 7.995 (1.70), 7.999 (1.76), 8.015 (1.51), 8.019 (1.66), 8.093 (3.39), 8.097 (3.16), 11.249 (4.52)。

【0595】

實例39

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(98.0 mg，352 μmol，中間物64)、2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(125 mg，528 μmol)、碳酸鉀(97.2 mg，703 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(10.1 mg，21.1 μmol)懸浮於900 μL 1,4-二噁烷及270 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.30 mg，10.6 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯

萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到41.0 mg (90%純度，30%產率)標題化合物。

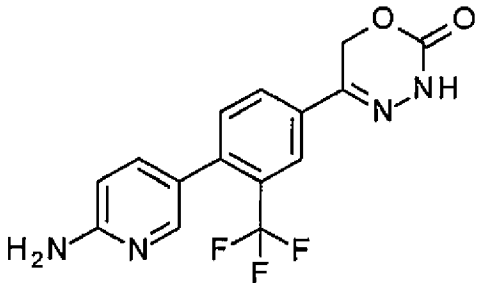
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.245 (5.29), 2.074 (13.20), 2.327 (1.00), 2.331 (0.72), 2.518 (3.88), 2.523 (2.65), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 5.391 (6.65), 5.451 (16.00), 6.787 (1.32), 6.808 (2.68), 6.830 (2.53), 6.852 (2.30), 6.856 (2.25), 6.872 (1.01), 6.877 (1.07), 6.968 (1.65), 6.973 (1.50), 6.999 (1.63), 7.469 (2.58), 7.489 (2.73), 7.694 (0.50), 7.949 (1.74), 7.953 (1.79), 7.969 (1.55), 7.973 (1.65), 8.054 (3.57), 8.058 (3.33), 11.213 (2.58)。

【0596】

實例40

5-[4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(80.0 mg，287 μmol，中間物64)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-胺(94.8 mg，431 μmol)、碳酸鉀(79.4 mg，574 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(8.21 mg，17.2 μmol)懸浮於740 μL 1,4-二噁烷及220 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分

鐘。接著添加氯(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)(6.78 mg，8.61 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到34.0 mg (95%純度，33%產率)標題化合物。

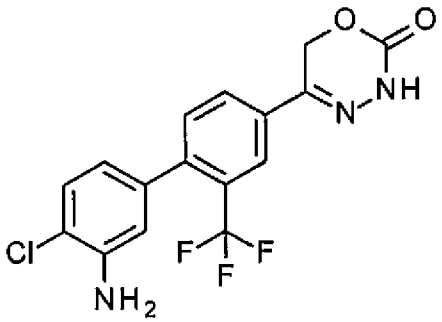
LC-MS (方法2): R_t = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.71), 2.518 (2.18), 2.522 (1.50), 5.454 (16.00), 6.179 (6.07), 6.487 (3.09), 6.489 (3.09), 6.509 (3.08), 6.511 (3.03), 7.348 (1.30), 7.354 (1.31), 7.369 (1.22), 7.374 (1.23), 7.479 (2.34), 7.500 (2.49), 7.852 (2.54), 7.858 (2.51), 7.967 (1.55), 7.971 (1.61), 7.988 (1.36), 7.991 (1.49), 8.072 (3.19), 8.076 (2.96), 11.216 (5.06)。

【0597】

實例41

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(94.0 mg，337 μmol，中間物64)、(3-胺基-4-氯苯基)硼酸(86.7 mg，506 μmol)、碳酸鉀(93.3 mg，675 μmol)及2-(二環己基膦基)-

2',4',6'-三異丙基聯苯(9.65 mg，20.2 μmol)懸浮於870 μL 1,4-二噁烷及260 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(7.96 mg，10.1 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到46.0 mg (95%純度，35%產率)標題化合物。

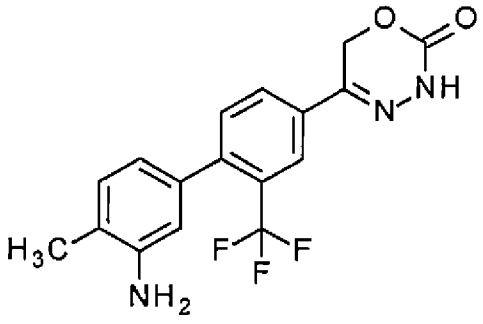
LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (16.00), 5.460 (7.51), 5.512 (2.42), 6.452 (0.76), 6.457 (0.77), 6.473 (0.78), 6.478 (0.78), 6.728 (1.65), 6.733 (1.55), 7.234 (2.26), 7.255 (2.09), 7.460 (1.24), 7.480 (1.31), 7.973 (0.83), 7.977 (0.87), 7.993 (0.74), 7.997 (0.80), 8.071 (1.68), 8.075 (1.54), 11.234 (1.84)。

【0598】

實例42

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(102 mg，366 μmol，中間物64)、(3-胺基-4-甲基苯基)硼酸

(82.9 mg，549 μmol)、碳酸鉀(101 mg，732 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(10.5 mg，22.0 μmol)懸浮於940 μL 1,4-二噁烷及280 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.64 mg，11.0 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到81.0 mg (95%純度，60%產率)標題化合物。

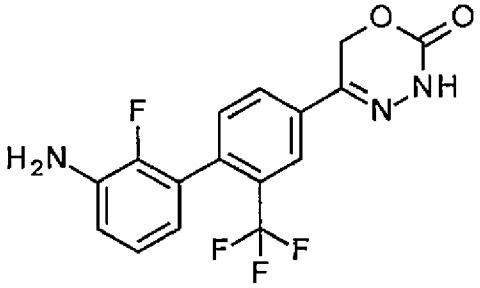
LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.86), 2.086 (13.85), 2.518 (1.16), 2.523 (0.79), 4.975 (4.73), 5.454 (16.00), 6.388 (1.53), 6.406 (1.61), 6.555 (3.24), 6.558 (3.06), 6.955 (2.54), 6.975 (2.44), 7.420 (2.52), 7.440 (2.64), 7.947 (1.68), 7.951 (1.73), 7.968 (1.48), 7.971 (1.62), 8.051 (3.40), 8.054 (3.14), 11.213 (5.28)。

【0599】

實例43

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器上，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(80.2 mg，288 μmol，中間物64)、2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(102 mg，432 μmol)、碳酸鉀(79.6

mg，576 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(8.23 mg，17.3 μmol)懸浮於740 μL 1,4-二噁烷及220 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(6.79 mg，8.64 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到51.0 mg (95%純度，48%產率)標題化合物。

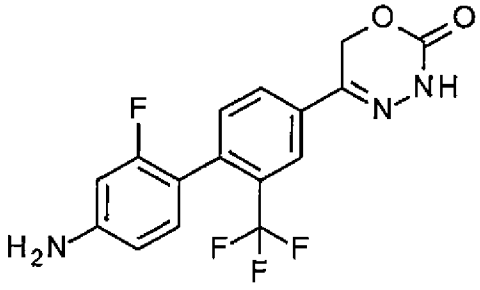
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (16.00), 2.323 (0.46), 2.327 (0.60), 2.331 (0.45), 2.518 (2.03), 2.522 (1.33), 2.665 (0.44), 2.669 (0.59), 2.673 (0.43), 5.253 (4.94), 5.472 (13.69), 6.369 (0.89), 6.385 (1.64), 6.401 (0.86), 6.797 (0.79), 6.801 (0.82), 6.817 (1.69), 6.821 (1.64), 6.838 (1.19), 6.842 (1.07), 6.896 (1.87), 6.916 (2.66), 6.936 (1.09), 7.493 (2.29), 7.513 (2.43), 7.992 (1.64), 7.995 (1.68), 8.016 (1.57), 8.096 (3.24), 8.099 (3.06)。

【0600】

實例44

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二呯-2-酮(82.0 mg，294 μmol，中間物64)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(105 mg，441 μmol)、碳酸鉀(81.3 mg，589 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(8.42 mg，17.7 μmol)懸浮於760 μL 1,4-二噁烷及230 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(6.95 mg，8.83 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到9.00 mg (95%純度，8%產率)標題化合物。

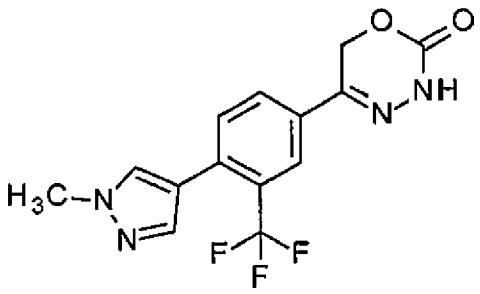
LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 352 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.73), 2.332 (1.24), 2.336 (0.55), 2.518 (5.59), 2.522 (3.67), 2.539 (0.67), 2.673 (1.24), 2.678 (0.55), 5.454 (16.00), 5.603 (5.98), 6.363 (1.85), 6.368 (2.13), 6.394 (1.58), 6.399 (2.43), 6.409 (2.88), 6.415 (1.70), 6.430 (2.52), 6.435 (2.09), 6.882 (1.31), 6.905 (2.31), 6.925 (1.15), 7.441 (2.40), 7.461 (2.55), 7.951 (1.70), 7.955 (1.76), 7.971 (1.49), 7.975 (1.61), 8.057 (3.49), 8.062 (3.22), 11.215 (5.56)。

【0601】

實例45

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呯-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(94.0 mg，337 μmol，中間物64)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(105 mg，506 μmol)、碳酸鉀(93.3 mg，675 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.65 mg，20.2 μmol)懸浮於870 μL 1,4-二噁烷及260 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(7.96 mg，10.1 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到47.0 mg (95%純度，41%產率)標題化合物。

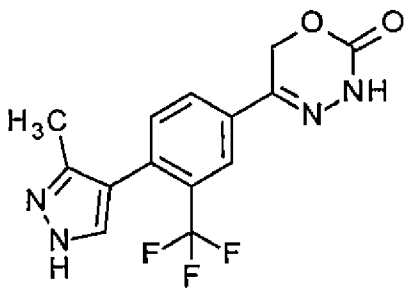
LC-MS (方法2): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.522 (0.64), 3.888 (0.63), 3.903 (16.00), 5.441 (11.08), 7.621 (1.97), 7.636 (3.95), 7.949 (1.37), 7.952 (1.44), 7.973 (4.85), 8.061 (2.56), 8.065 (2.43), 11.204 (2.04).

【0602】

實例46

5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(80.0 mg，287 μmol，中間物64)、(3-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(54.2 mg，431 μmol)、碳酸鉀(79.4 mg，574 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(8.21 mg，17.2 μmol)懸浮於740 μL 1,4-二噁烷及220 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(6.78 mg，8.61 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到17.0 mg (95%純度，17%產率)標題化合物。

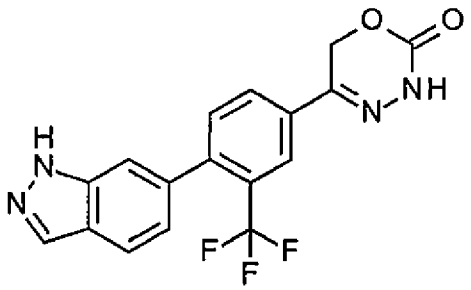
LC-MS (方法2): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.050 (1.20), 2.074 (0.83), 2.137 (2.21), 2.322 (0.54), 2.327 (0.73), 2.331 (0.53), 2.518 (2.70), 2.522 (1.78), 2.539 (1.91), 2.665 (0.54), 2.669 (0.74), 2.673 (0.54), 5.453 (16.00), 7.376 (0.65), 7.473 (1.29), 7.493 (1.38), 7.952 (1.89), 7.955 (1.96), 7.972 (1.69), 7.976 (1.81), 8.077 (3.55), 11.210 (4.03), 12.800 (0.50)。

【0603】

實例47

5-[4-(1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(115 mg，413 μmol，中間物64)、1H-吲唑-6-基硼酸(100 mg，619 μmol)、碳酸鉀(114 mg，825 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(11.8 mg，24.8 μmol)懸浮於1.1 mL 1,4-二噁烷及320 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(9.74 mg，12.4 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。由於不完全轉化，因此再次添加1H-吲唑-6-基硼酸(66 mg，408 μmol)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)(324.3 mg，412.9 μmol)且在80℃下加熱混合物隔夜。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到38.0 mg (95%純度，24%產率)標題化合物。

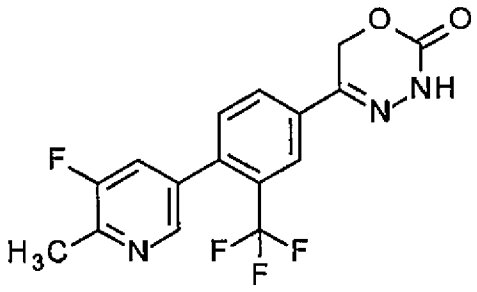
LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (4.84), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.489 (16.00), 7.051 (1.77), 7.072 (1.89), 7.468 (3.18), 7.575 (2.44), 7.596 (2.61), 7.824 (2.77), 7.845 (2.62), 8.017 (1.64), 8.021 (1.68), 8.037 (1.41), 8.041 (1.54), 8.126 (3.35), 8.131 (3.20), 8.147 (3.03), 11.252 (2.35), 13.190 (1.81)。

【0604】

實例48

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(95.0 mg，341 μmol，中間物64)、(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)硼酸(79.2 mg，511 μmol)、碳酸鉀(94.2 mg，682 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.75 mg，20.5 μmol)懸浮於1.5 mL 1,4-二噁烷及510 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.05 mg，10.2 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到16.0 mg (95%純度，13%產率)標題化合物。

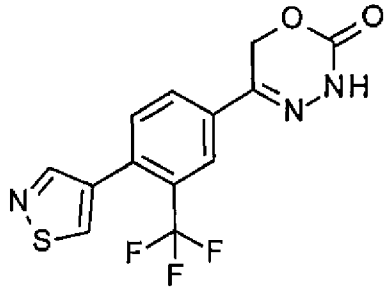
LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.62), 2.518 (9.97), 2.522 (5.37), 2.526 (8.33), 2.673 (0.58), 5.428 (3.94), 5.482 (16.00), 7.594 (2.25), 7.615 (2.41), 7.715 (1.42), 7.719 (1.42), 7.741 (1.41), 7.745 (1.42), 7.830 (0.46), 7.852 (0.60), 8.047 (1.49), 8.050 (1.57), 8.067 (1.31), 8.071 (1.46), 8.083 (0.62), 8.089 (0.55), 8.142 (2.98), 8.146 (2.76), 8.281 (2.75), 11.276 (3.96)。

【0605】

實例49

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(108 mg，388 μmol，中間物64)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,2-噻唑(123 mg，581 μmol)、碳酸鉀(107 mg，775 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(11.1 mg，23.3 μmol)懸浮於1.7 mL 1,4-二噁烷及580 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(9.15 mg，11.6 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到49.0 mg (95%純度，37%產率)標題化合物。

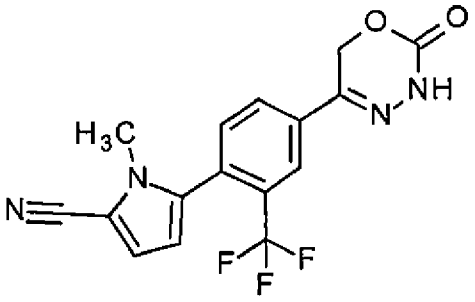
LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.96), 2.518 (0.74), 2.523 (0.54), 5.477 (16.00), 7.648 (2.03), 7.668 (2.24), 8.029 (1.38), 8.033 (1.43), 8.050 (1.22), 8.053 (1.32), 8.137 (2.69), 8.141 (2.50), 8.644 (4.81), 9.156 (5.87), 11.267 (1.51)。

【0606】

實例50

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(133 mg，476 μmol，中間物64)、(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)硼酸(107 mg，714 μmol)、碳酸鉀(132 mg，953 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(13.6 mg，28.6 μmol)懸浮於2.1 mL 1,4-二噁烷及710 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(11.2 mg，14.3 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到100 mg (95%純度，57%產率)標題化合物。

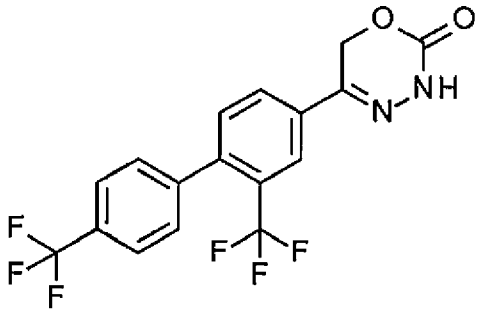
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min; MS (ESIneg): m/z = 347 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.15), 2.518 (1.22), 2.522 (0.78), 3.330 (16.00), 3.635 (0.51), 5.482 (14.16), 6.264 (2.68), 6.274 (2.75), 7.064 (5.04), 7.074 (4.86), 7.673 (2.28), 7.693 (2.48), 8.060 (1.59), 8.064 (1.68), 8.080 (1.40), 8.083 (1.53), 8.159 (3.14), 8.162 (3.01), 11.303 (4.44)。

【0607】

實例51

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(118 mg，424 μmol，中間物64)、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(173 mg，635 μmol)、碳酸鉀(117 mg，847 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(12.1 mg，25.4 μmol)懸浮於1.9 mL 1,4-二噁烷及630 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(10.0 mg，12.7 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到41.0 mg (95%純度，24%產率)標題化合物。

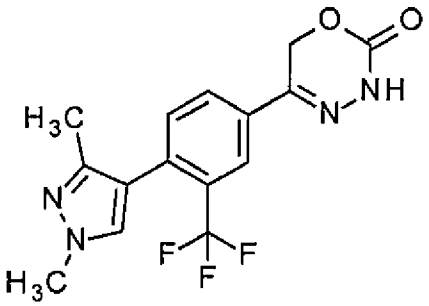
LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min; MS (ESIneg): m/z = 387 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.60), 2.518 (1.30), 2.522 (0.87), 5.485 (16.00), 7.558 (2.86), 7.573 (4.04), 7.578 (4.21), 7.592 (4.18), 7.840 (4.85), 7.861 (4.14), 8.040 (1.89), 8.044 (1.99), 8.064 (1.84), 8.139 (3.75), 8.142 (3.55), 11.272 (5.26)。

【0608】

實例52

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮(105 mg，377 μmol，中間物64)、1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(126 mg，565 μmol)、碳酸鉀(104 mg，754 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(10.8 mg，22.6 μmol)懸浮於1.5 mL 1,4-二噁烷及500 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(8.90 mg，11.3 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到46.0 mg (95%純度，34%產率)標題化合物。

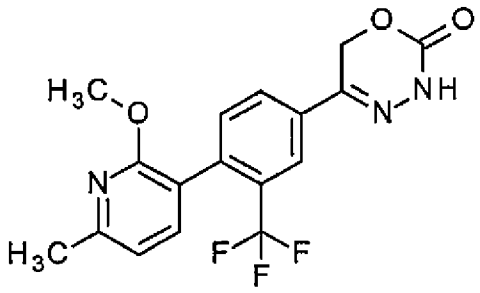
LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.016 (16.00), 2.518 (0.93), 2.522 (0.63), 3.331 (14.15), 5.451 (11.97), 7.476 (1.92), 7.497 (2.06), 7.657 (3.25), 7.951 (1.30), 7.955 (1.34), 7.971 (1.16), 7.975 (1.25), 8.070 (2.59), 8.074 (2.44), 11.213 (3.27)。

【0609】

實例53

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(150 mg，538 μmol，中間物64)、(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)硼酸(135 mg，808 μmol)、碳酸鉀(149 mg，1.08 mmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(15.4 mg，32.3 μmol)懸浮於2.4 mL 1,4-二噁烷及810 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(12.7 mg，16.2 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到87.0 mg (95%純度，42%產率)標題化合物。

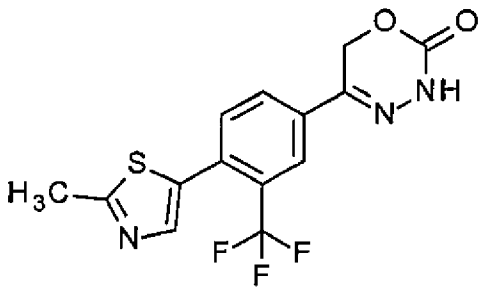
LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073 (2.23), 2.456 (14.29), 2.522 (0.48), 3.335 (16.00), 5.464 (12.60), 6.926 (2.62), 6.944 (2.85), 7.446 (2.39), 7.453 (2.89), 7.466 (2.72), 7.471 (2.82), 7.970 (1.51), 7.974 (1.61), 7.990 (1.37), 7.994 (1.51), 8.069 (3.06), 8.072 (2.92), 11.230 (4.14)。

【0610】

實例54

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(115 mg，413 μmol，中間物64)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,3-噻唑(139 mg，619 μmol)、碳酸鉀(114 mg，825 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(11.8 mg，24.8 μmol)懸浮於1.9 mL 1,4-二噁烷及620 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(9.74 mg，12.4 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將該反應混合物在加熱組中於80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到31.0 mg (95%純度，21%產率)標題化合物。

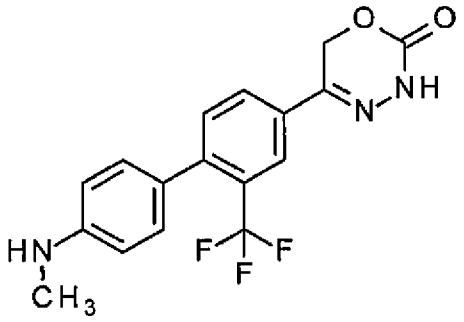
LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.55), 2.518 (1.43), 2.522 (0.95), 2.715 (16.00), 5.462 (12.09), 7.675 (5.53), 7.694 (2.05), 8.007 (1.29), 8.012 (1.33), 8.028 (1.10), 8.032 (1.17), 8.125 (2.43), 8.130 (2.27), 11.280 (1.79)。

【0611】

實例55

5-[4'-(甲基胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(167 mg，599 μmol，中間物64)、N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯胺(210 mg，899 μmol)、碳酸鉀(166 mg，1.20 mmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(17.1 mg，36.0 μmol)懸浮於2.7 mL 1,4-二噁烷及900 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(14.1 mg，18.0 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到41.0 mg (95%純度，19%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

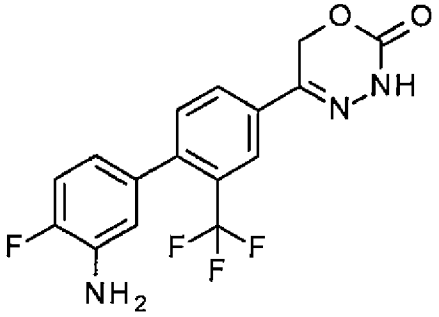
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.18), 2.518 (1.55), 2.522 (1.04), 2.701 (10.67), 2.714 (10.49), 5.447 (16.00), 5.897 (0.58), 5.909 (1.81), 5.922 (1.81), 5.934 (0.57), 6.578 (5.57), 6.599 (6.07), 7.068 (4.60), 7.089 (4.12), 7.436 (2.75), 7.456 (2.97), 7.935 (1.84), 7.939 (1.91), 7.955 (1.71), 7.959 (1.79), 8.045 (3.75), 8.049

(3.51), 11.196 (6.11)。

【0612】

實例56

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(90.0 mg，323 μmol，中間物64)、(3-胺基-4-氟苯基)硼酸(75.1 mg，485 μmol)、碳酸鉀(89.3 mg，646 μmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.24 mg，19.4 μmol)懸浮於830 μL 1,4-二噁烷及250 μL水中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。接著添加氯(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)(7.62 mg，9.69 μmol)。使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到41.0 mg (95%純度，34%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

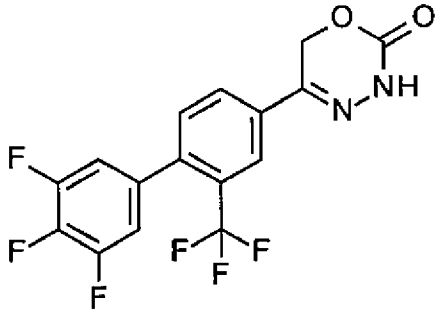
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (1.25), 2.518 (1.63), 2.523 (1.10), 5.295 (5.00), 5.458 (16.00), 6.412 (0.70), 6.417 (0.82), 6.422 (0.84), 6.432 (0.92), 6.438 (0.92), 6.442 (0.85), 6.448 (0.80), 6.694 (1.51), 6.699 (1.50), 6.715 (1.54), 6.720 (1.48), 7.017

(1.89), 7.038 (1.92), 7.046 (2.02), 7.067 (1.81), 7.452 (2.49), 7.473 (2.66), 7.960 (1.65), 7.964 (1.75), 7.981 (1.48), 7.984 (1.64), 8.062 (3.35), 8.066 (3.21), 11.226 (1.14)。

【0613】

實例58

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(115 mg，413 μmol，中間物64)、(3,4,5-三氟苯基)硼酸(109 mg，619 μmol)、碳酸鉀(114 mg，825 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(11.8 mg，24.8 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.9 mL)及水(620 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(9.74 mg，12.4 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。粗物質藉由使用二氧化矽管柱、己烷/乙酸乙酯梯度12-100%的急驟層析純化。濃縮所得產物溶離份且將殘餘物懸浮於10 mL己烷與1 mL第三丁基甲基醚之混合物中。過濾沈澱產物。濾餅用己烷洗滌且在真空下乾燥，得到96.0 mg (95%純度，59%產率)標題化合物。

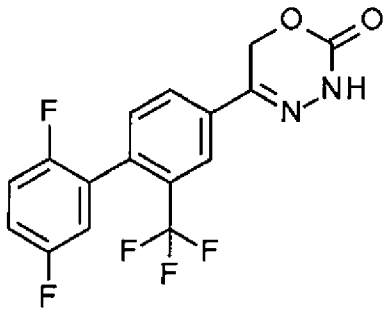
LC-MS (方法1): R_t = 1.32 min; MS (ESIneg): m/z = 373 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.48), 1.172 (0.93), 1.189 (0.47), 1.986 (1.46), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.475 (16.00), 5.488 (0.51), 7.388 (1.93), 7.405 (2.31), 7.409 (2.33), 7.426 (2.00), 7.557 (2.42), 7.578 (2.58), 8.028 (1.60), 8.032 (1.69), 8.049 (1.42), 8.052 (1.62), 8.116 (3.22), 8.120 (2.98), 11.275 (4.90)。

【0614】

實例59

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(115 mg，413 μmol，中間物64)、(2,5-二氟苯基)硼酸(97.8 mg，619 μmol)、碳酸鉀(114 mg，825 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(11.8 mg，24.8 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.9 mL)及水(620 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後，添加氯(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)(9.74 mg，12.4 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。粗物質藉由使用二氧化矽管柱、己烷/乙酸乙酯梯度12-100%的急驟層析純化。濃縮所得產物溶離份且將殘餘物懸浮於

10 mL已烷與1 mL第三丁基甲基醚之混合物中。過濾沈澱產物。濾餅用已烷洗滌且在真空下乾燥，得到95.0 mg (95%純度，61%產率)標題化合物。

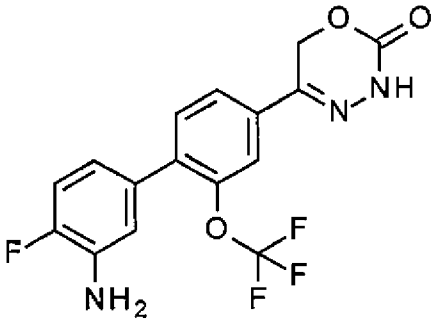
LC-MS (方法1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.91), 2.523 (1.24), 5.482 (16.00), 7.284 (0.71), 7.293 (0.71), 7.299 (1.21), 7.313 (0.64), 7.320 (0.66), 7.370 (1.06), 7.376 (2.19), 7.381 (1.30), 7.388 (2.61), 7.393 (2.36), 7.397 (1.70), 7.408 (1.66), 7.588 (2.39), 7.608 (2.55), 8.042 (1.66), 8.045 (1.74), 8.062 (1.47), 8.066 (1.61), 8.134 (3.31), 8.138 (3.06), 11.275 (4.91).

【0615】

實例60

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(105 mg，356 μmol，中間物73)、(3-胺基-4-氟苯基)硼酸(82.8 mg，535 μmol)、碳酸鉀(98.5 mg，713 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(10.2 mg，21.4 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(910 μL)及水(270 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(8.41 mg，10.7 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。粗物質藉由使用二氧化矽管柱、己烷/乙酸乙酯梯度12-100%的急驟層析純化。濃縮所得產物溶離份且將殘餘物懸浮於10 mL己烷與1 mL第三丁基甲基醚之混合物中。過濾沈澱產物。濾餅用己烷洗滌且在真空下乾燥，得到51.0 mg (90%純度，35%產率)標題化合物。

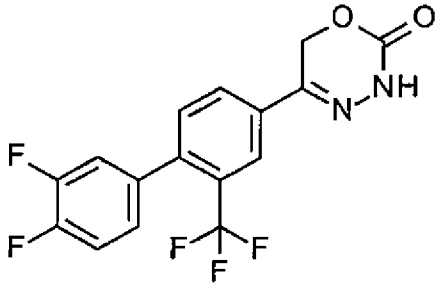
LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.48), 1.987 (0.76), 2.518 (1.80), 2.523 (1.13), 5.306 (5.02), 5.419 (16.00), 6.591 (1.05), 6.596 (1.16), 6.601 (1.20), 6.607 (1.22), 6.611 (1.28), 6.617 (1.36), 6.622 (1.21), 6.628 (1.21), 6.870 (2.07), 6.875 (2.02), 6.891 (2.11), 6.897 (2.03), 7.063 (2.07), 7.084 (1.98), 7.091 (2.14), 7.112 (1.90), 7.545 (4.04), 7.555 (0.51), 7.566 (4.74), 7.745 (1.91), 7.750 (3.58), 7.756 (2.74), 7.760 (3.47), 7.764 (2.97), 7.766 (4.07), 7.771 (1.30), 11.205 (5.80)。

【0616】

實例61

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(120 mg，431 μmol，中間物64)、(3,4-二氟苯基)硼酸(136 mg，861 μmol)、碳酸鉀(119 mg，861 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(12.3 mg，25.8 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.9 mL)及水(650 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(10.2 mg，12.9 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。粗物質藉由使用二氧化矽管柱、己烷/乙酸乙酯梯度12-100%的急驟層析純化。濃縮所得產物溶離份且將殘餘物懸浮於10 mL己烷與1 mL第三丁基甲基醚之混合物中。濾出沈澱產物。濾餅用己烷洗滌且在真空下乾燥，得到103 mg (95%純度，64%產率)標題化合物。

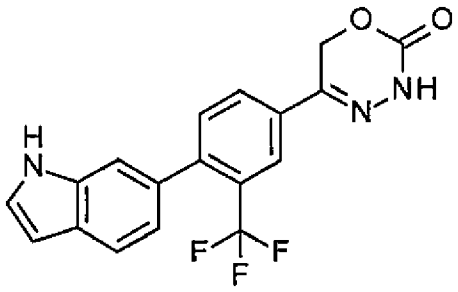
LC-MS (方法1): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.54), 2.522 (0.94), 5.474 (16.00), 5.758 (0.65), 7.188 (0.95), 7.204 (0.99), 7.466 (0.85), 7.471 (0.86), 7.485 (0.95), 7.493 (1.14), 7.499 (0.95), 7.514 (1.84), 7.535 (2.22), 7.541 (3.81), 7.562 (4.67), 7.583 (0.86), 8.015 (1.87), 8.018 (1.97), 8.035 (1.65), 8.038 (1.80), 8.110 (3.71), 8.114 (3.49), 11.262 (5.28)。

【0617】

實例62

5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(109 mg，391 μmol，中間物64)、1H-吲哚-6-基硼酸(94.5 mg，587 μmol)、碳酸鉀(108 mg，782 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(11.2 mg，23.5 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.8 mL)及水(500 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(9.23 mg，11.7 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到69.0 mg (95%純度，47%產率)標題化合物。

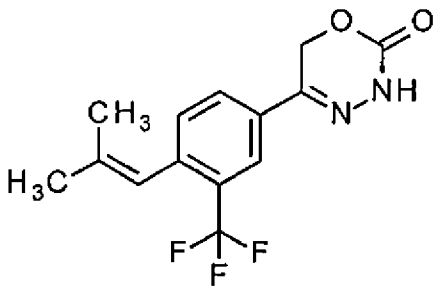
LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min; MS (ESIneg): m/z = 358 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.77), 2.518 (1.22), 2.522 (0.80), 5.480 (16.00), 6.478 (1.51), 6.480 (1.82), 6.483 (1.90), 6.485 (2.79), 6.488 (2.05), 6.490 (1.81), 6.493 (1.60), 6.944 (1.76), 6.946 (1.75), 6.964 (1.86), 6.966 (1.84), 7.351 (3.49), 7.421 (2.64), 7.428 (3.33), 7.435 (2.70), 7.539 (2.53), 7.559 (2.71), 7.587 (3.29), 7.608 (3.02), 7.986 (1.66), 7.989 (1.76), 8.006 (1.46), 8.010 (1.62), 8.102 (3.35), 8.107 (3.22), 11.227 (7.36)。

【0618】

實例63

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(112 mg，402 μmol，中間物64)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(110 mg，603 μmol)、碳酸鉀(111 mg，804 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(11.5 mg，24.1 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.8 mL)及水(600 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(9.49 mg，12.1 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到43.0 mg (95%純度，34%產率)標題化合物。

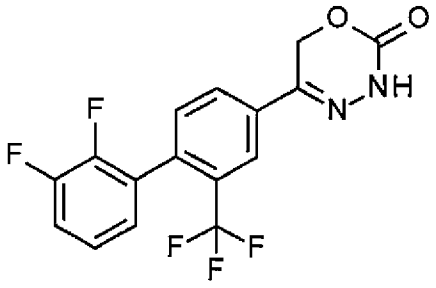
LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min; MS (ESIneg): m/z = 297 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.700 (10.62), 1.703 (10.58), 1.912 (9.28), 1.915 (9.39), 2.518 (1.56), 2.522 (1.02), 5.422 (16.00), 6.379 (1.51), 7.457 (2.02), 7.478 (2.17), 7.916 (1.43), 7.920 (1.55), 7.940 (1.44), 7.988 (2.99), 7.992 (2.72), 11.182 (4.02)。

【0619】

實例64

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(130 mg，467 μmol，中間物64)、(2,3-二氟苯基)硼酸(111 mg，700 μmol)、碳酸鉀(129 mg，933 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(13.3 mg，28.0 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(2.1 mL)及水(700 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(11.0 mg，14.0 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。粗物質藉由使用二氧化矽管柱、己烷/乙酸乙酯梯度12-100%的急驟層析純化。濃縮所得產物溶離份且將殘餘物懸浮於10 mL己烷與1 mL第三丁基甲基醚之混合物中。過濾沈澱產物。濾餅用己烷洗滌且在真空下乾燥，得到81.0 mg (95%純度，46%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min; MS (ESIneg): m/z = 355 $[M-H]^-$

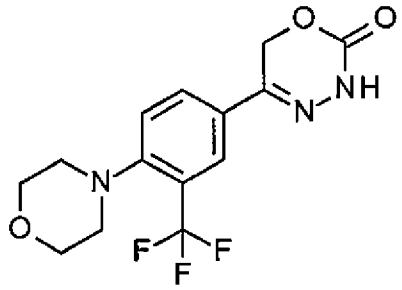
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.73), 1.986 (1.43), 2.518 (1.33), 2.523 (0.87), 5.486 (16.00), 7.168 (0.70), 7.187 (1.29), 7.203 (0.90), 7.292 (0.55), 7.295 (0.52), 7.305 (0.63), 7.308 (0.67), 7.313 (1.02), 7.325 (1.01), 7.329 (0.91), 7.332 (0.62), 7.336 (0.50), 7.345 (0.54), 7.349 (0.47), 7.527 (0.47), 7.531 (0.49), 7.550

(0.94), 7.557 (0.62), 7.567 (0.56), 7.573 (0.95), 7.576 (0.86), 7.594 (0.49), 7.597 (0.47), 7.612 (2.25), 7.633 (2.43), 8.052 (1.60), 8.056 (1.65), 8.073 (1.41), 8.077 (1.51), 8.149 (3.16), 8.153 (2.90), 11.280 (4.37)。

【0620】

實例65

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，381 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加嗎啉(170 μL，1.9 mmol)。混合物在80℃攪拌隔夜且接著在150℃攪拌隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到20.0 mg (95%純度，15%產率)標題化合物。

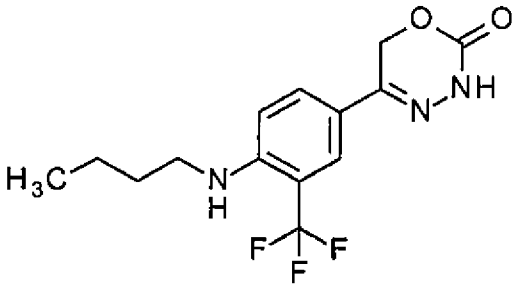
LC-MS (方法1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.49), 2.331 (0.67), 2.518 (4.11), 2.522 (2.52), 2.539 (0.51), 2.673 (0.68), 2.897 (4.65), 2.908 (5.70), 2.919 (4.90), 3.699 (5.05), 3.711 (5.60), 3.721 (4.98), 5.396 (16.00), 7.596 (1.76), 7.618 (1.98), 7.938 (1.29), 7.943 (1.97), 7.962 (6.78), 11.134 (4.65)。

【0621】

實例66

5-[4-(丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(105 mg，401 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加丁-1-胺(44 μL，440 μmol)。將混合物在100℃下攪拌2小時。添加更多的丁-1-胺(44 μL，440 μmol)且在100℃繼續攪拌隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到77.0 mg (95%純度，58%產率)標題化合物。

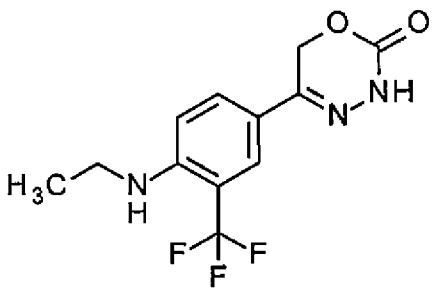
LC-MS (方法1): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.879 (5.19), 0.897 (13.15), 0.915 (6.10), 1.297 (1.33), 1.315 (2.20), 1.334 (2.25), 1.353 (1.52), 1.372 (0.43), 1.487 (0.71), 1.506 (1.67), 1.518 (1.27), 1.524 (2.25), 1.542 (1.41), 1.560 (0.50), 2.518 (1.62), 2.522 (1.02), 3.216 (1.04), 3.233 (2.23), 3.249 (2.24), 3.265 (1.01), 5.289 (16.00), 5.903 (0.75), 5.917 (1.49), 5.931 (0.73), 6.861 (2.11), 6.882 (2.20), 7.719 (4.74), 7.742 (1.52), 7.747 (1.15), 10.869 (4.91)。

【0622】

實例67

5-[4-(乙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(155 mg，591 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加乙胺(330 μL，2.0 M於四氫呋喃中，650 μmol)。在60℃下攪拌混合物隔夜。再次添加乙胺(180 μL，2.0 M於四氫呋喃中，355 μmol)且在60℃下繼續攪拌隔夜。再次添加更多的乙胺(180 μL，2.0 M於四氫呋喃中，355 μmol)且在60℃下再次加熱隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到75.0 mg (95%純度，42%產率)標題化合物。

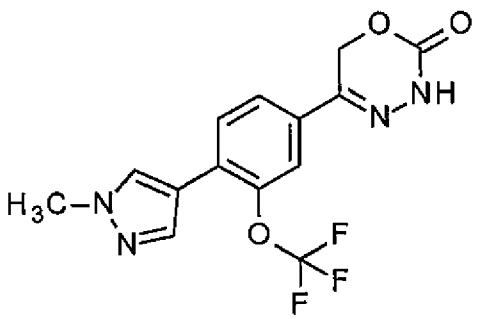
LC-MS (方法1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.121 (5.12), 1.139 (12.23), 1.156 (5.23), 2.074 (1.79), 2.518 (2.25), 2.522 (1.36), 3.247 (0.59), 3.264 (1.98), 3.280 (2.39), 3.297 (1.97), 3.314 (0.66), 5.292 (16.00), 5.905 (0.72), 5.919 (1.42), 5.933 (0.71), 6.865 (2.11), 6.887 (2.22), 7.725 (3.88), 7.751 (1.46), 7.756 (1.12), 10.873 (4.44)。

【0623】

實例68

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(135 mg，458 μmol，中間物73)、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(86.6 mg，687 μmol)、碳酸鉀(127 mg，916 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(13.1 mg，27.5 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.5 mL)及水(500 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(10.8 mg，13.7 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在60℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到21.0 mg (95%純度，13%產率)標題化合物。

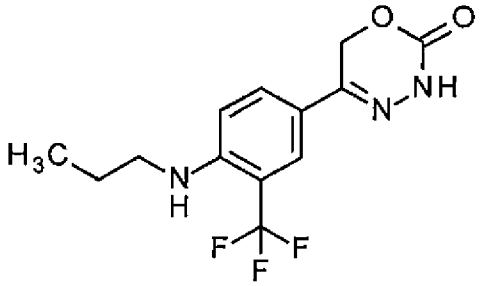
LC-MS (方法1): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 341 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.52), 1.172 (0.91), 1.190 (0.57), 1.231 (0.74), 1.987 (1.41), 2.323 (0.77), 2.326 (1.01), 2.331 (0.76), 2.539 (0.74), 2.665 (0.77), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 3.910 (16.00), 5.397 (11.22), 7.686 (1.50), 7.690 (1.70), 7.706 (1.73), 7.710 (2.31), 7.731 (2.73), 7.847 (3.32), 7.867 (2.56), 7.921 (5.07), 8.187 (4.85), 11.160 (4.16)。

【0624】

實例69

5-[4-(丙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(125 mg，477 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加丙-1-胺(43 μl，520 μmol)。在100℃下攪拌混合物18小時。再次添加丙-1-胺(43 μl，520 μmol)且在100℃繼續攪拌2小時。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到62.0 mg (95%純度，41%產率)標題化合物。

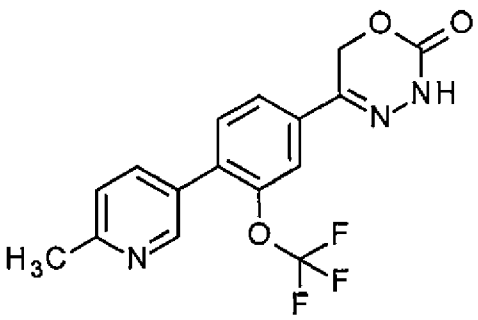
LC-MS (方法1): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 302 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.866 (4.91), 0.885 (12.24), 0.903 (5.74), 1.525 (1.47), 1.543 (2.53), 1.561 (2.53), 1.579 (1.44), 2.518 (2.77), 2.522 (2.03), 3.183 (1.10), 3.198 (2.27), 3.217 (2.34), 3.233 (1.14), 5.289 (16.00), 5.935 (0.76), 5.950 (1.51), 5.964 (0.79), 6.865 (2.02), 6.887 (2.14), 7.717 (5.83), 7.740 (1.63), 7.745 (1.23), 10.871 (4.72)。

【0625】

實例70

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(90.0 mg，305 μmol，中間物73)、(6-甲基吡啶-3-基)硼酸(62.8 mg，458 μmol)、碳酸鉀(84.4 mg，611 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(8.74 mg，18.3 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(780 μl)及水(240 μl)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(10.8 mg，13.7 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在60℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到21.0 mg (95%純度，19%產率)標題化合物。

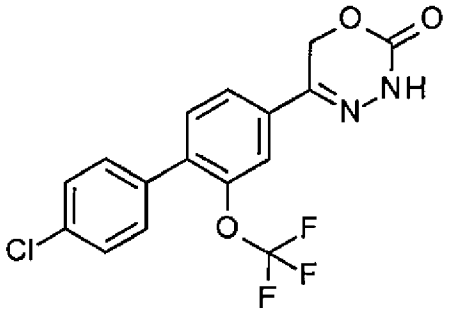
LC-MS (方法1): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 352 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327 (0.93), 2.331 (0.69), 2.518 (4.00), 2.523 (2.78), 2.536 (16.00), 2.669 (0.96), 2.673 (0.70), 5.439 (14.58), 7.388 (2.55), 7.408 (2.74), 7.692 (3.17), 7.714 (4.28), 7.808 (2.01), 7.812 (3.15), 7.822 (2.47), 7.829 (6.74), 7.834 (3.20), 7.848 (1.94), 7.854 (2.01), 8.577 (2.82), 8.581 (2.84), 11.239 (4.67)。

【0626】

實例71

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(135 mg，458 μmol，中間物73)、(4-氯苯基)硼酸(107 mg，687 μmol)、碳酸鉀(127 mg，916 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(13.1 mg，27.5 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.5 ml)及水(500 μl)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(10.8 mg，13.7 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在60℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到44.0 mg (95%純度，25%產率)標題化合物。

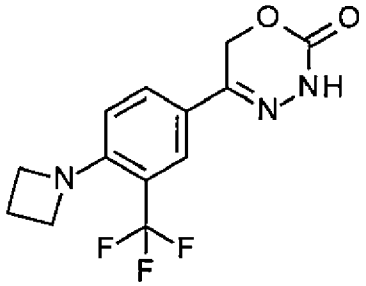
LC-MS (方法1): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 371 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.80), 2.518 (3.98), 2.522 (2.72), 5.435 (16.00), 7.522 (0.44), 7.526 (3.04), 7.533 (1.36), 7.543 (2.03), 7.549 (9.55), 7.554 (2.06), 7.565 (1.96), 7.569 (10.05), 7.575 (2.12), 7.586 (1.42), 7.592 (3.22), 7.651 (3.61), 7.661 (0.48), 7.672 (4.83), 7.795 (1.81), 7.799 (3.79), 7.805 (2.72), 7.809 (3.36), 7.813 (2.75), 7.816 (3.69), 7.820 (1.38), 11.235 (4.85)。

【0627】

實例72

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，381 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中且添加氮雜環丁烷(57 μl，840 μmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到37.0 mg (95%純度，31%產率)標題化合物。

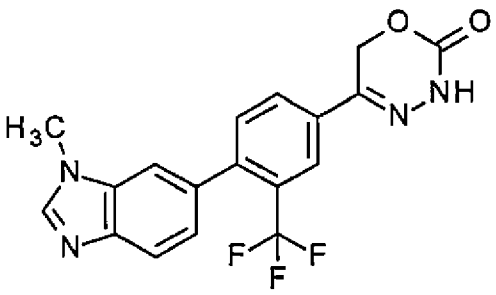
LC-MS (方法1): Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 300 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.56), 2.260 (0.51), 2.278 (1.44), 2.297 (2.23), 2.316 (1.60), 2.322 (0.64), 2.327 (0.58), 2.335 (0.65), 2.518 (1.50), 2.523 (1.06), 4.067 (2.57), 4.085 (4.57), 4.103 (2.46), 5.305 (16.00), 6.588 (2.04), 6.609 (2.12), 7.737 (1.31), 7.742 (1.84), 7.764 (5.76), 10.908 (3.53)。

【0628】

實例73

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(136 mg，488 μmol，中間物64)、(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)硼酸(129 mg，732 μmol)、碳酸鉀(135 mg，976 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(14.0 mg，29.3 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(2.2 ml)及水(730 μl)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(11.5 mg，14.6 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌3小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到90.4 mg (50%產率)標題化合物。

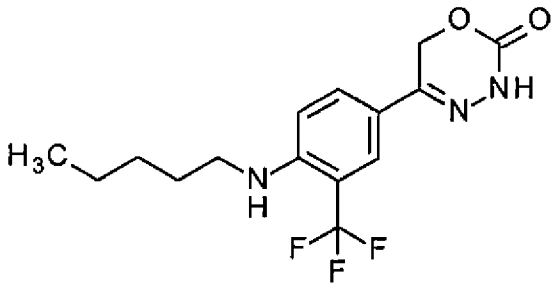
LC-MS (方法2): Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14)。

【0629】

實例74

5-[4-(戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(115 mg，439 μmol，中間物66)溶解於DMSO (920 μl)中，且添加戊-1-胺(55 μl，480 μmol)。在100℃下攪拌混合物18小時。再次添加戊-1-胺(55 μl，480 μmol)且在100℃繼續攪拌2小時。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到71.0 mg (95%純度，47%產率)標題化合物。

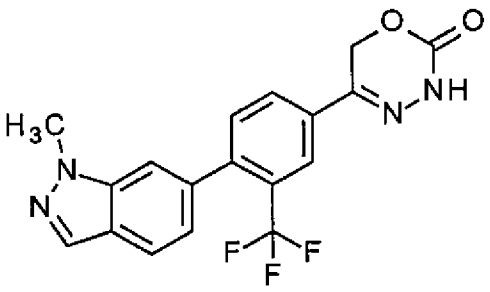
LC-MS (方法1): Rt = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 330 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.847 (2.92), 0.864 (9.07), 0.881 (3.05), 1.282 (2.81), 1.291 (4.88), 1.300 (3.93), 1.309 (2.93), 1.331 (0.52), 1.504 (0.45), 1.522 (1.41), 1.539 (2.00), 1.557 (1.36), 2.518 (1.91), 2.522 (1.17), 3.206 (1.06), 3.223 (2.26), 3.240 (2.27), 3.256 (1.03), 5.289 (16.00), 5.914 (0.82), 5.928 (1.62), 5.943 (0.80), 6.855 (2.16), 6.877 (2.28), 7.718 (5.77), 7.742 (1.64), 10.870 (5.21)。

【0630】

實例75

5-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(114 mg，409 μmol，中間物64)、(1-甲基-1H-吲唑-6-基)硼酸(108 mg，614 μmol)、碳酸鉀(113 mg，818 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(11.7 mg，24.5 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.8 ml)及水(610 μl)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(9.66 mg，12.3 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌18小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到63.0 mg (90%純度，37%產率)標題化合物。

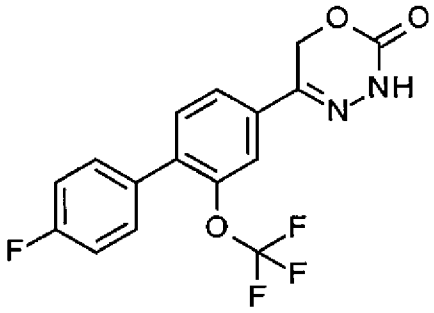
LC-MS 方法1): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14)。

【0631】

實例76

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(180 mg，611 µmol，中間物73)、(4-氟苯基)酮酸(128 mg，916 µmol)、碳酸鉀(169 mg，1.22 mmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(17.5 mg，36.7 µmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.6 ml)及水(470 µl)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(14.4 mg，18.3 µmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在60℃下攪拌2小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且真空乾燥。藉由層析純化，得到121 mg (95%純度，53%產率)標題化合物。

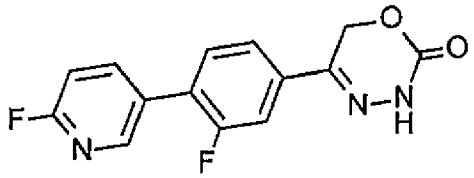
LC-MS (方法1): Rt = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.72), 1.987 (1.44), 2.518 (1.57), 2.523 (1.10), 5.433 (16.00), 7.325 (2.97), 7.331 (0.88), 7.341 (1.10), 7.347 (6.45), 7.353 (1.07), 7.364 (1.01), 7.369 (3.40), 7.543 (3.25), 7.549 (1.30), 7.557 (3.71), 7.566 (3.07), 7.573 (1.08), 7.579 (2.79), 7.640 (3.66), 7.661 (4.66), 7.785 (1.97), 7.789 (3.47), 7.794 (1.05), 7.797 (2.31), 7.801 (3.17), 7.806 (4.24), 11.225 (4.88)。

【0632】

實例77

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



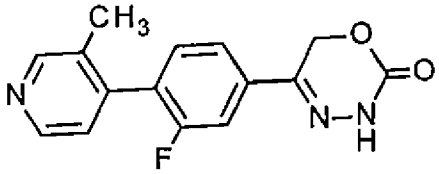
類似於實例3中所述的程序，由5-(4-氯-3-氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(中間物65)及4-氟吡啶-3-基酮酸合成標題化合物。

LC-MS (方法11): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$

【0633】

實例78

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



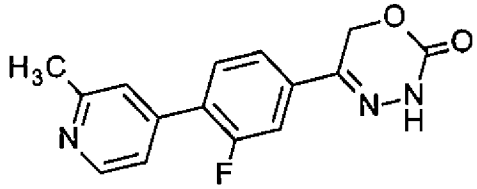
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0634】

實例79

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



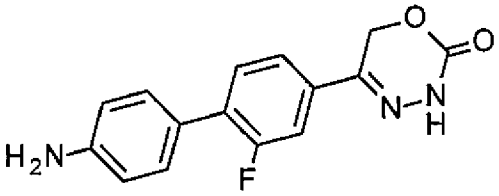
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0635】

實例80

5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



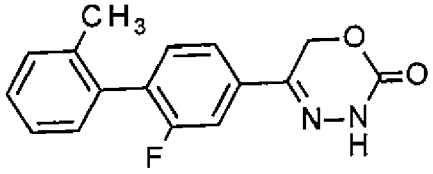
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0636】

實例81

5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



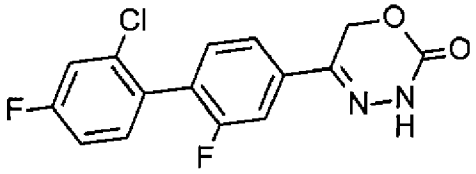
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

【0637】

實例82

5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



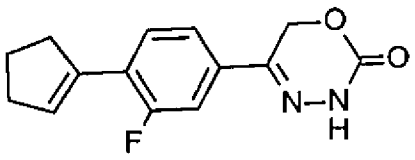
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 323 $[M+H]^+$

【0638】

實例83

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



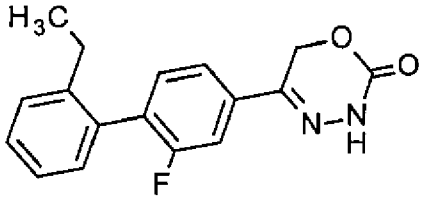
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

【0639】

實例84

5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



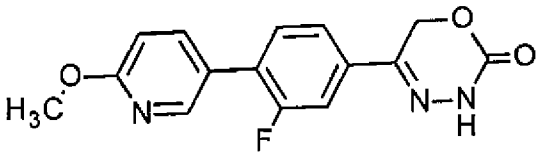
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

【0640】

實例85

5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



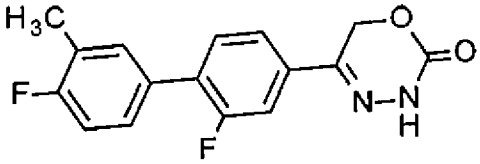
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

【0641】

實例86

5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



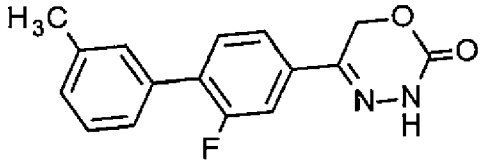
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

【0642】

實例87

5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



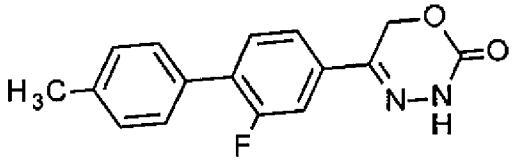
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

【0643】

實例88

5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



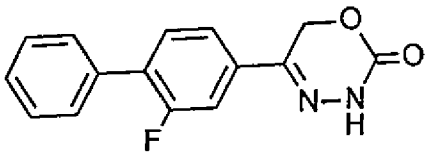
類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

【0644】

實例89

5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

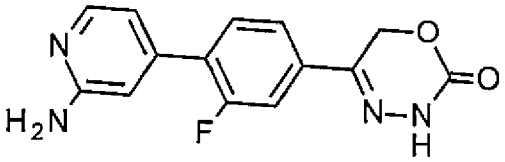
LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

【0645】 類似於實例89，由中間物65藉由與各自相應的硼酸或相應的4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基酯(除非另有說明，否則購自商業來源)反應製備以下實例：實例90至實例118。

【0646】

實例90

5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

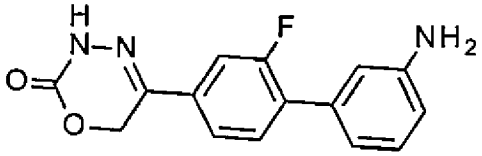


LC-MS (方法1): R_t = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

【0647】

實例91

5-[4-(3-胺基苯基)-3-氟-苯基]-3,6-二氫-1,3,4-噁二吡-2-酮

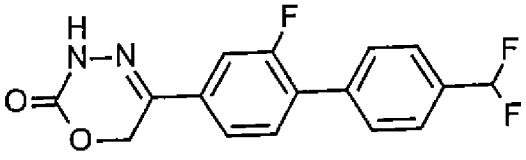


LC-MS (方法1): R_t = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0648】

實例92

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

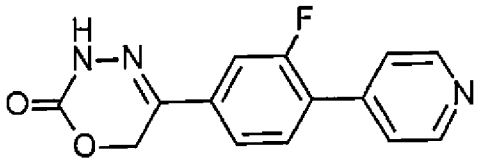


LC-MS (方法1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

【0649】

實例93

5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

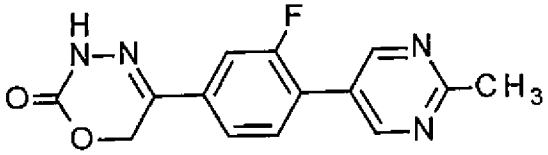


LC-MS (方法1): R_t = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

【0650】

實例94

5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

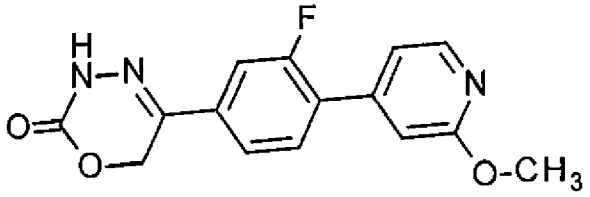


LC-MS (方法1): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

【0651】

實例95

5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

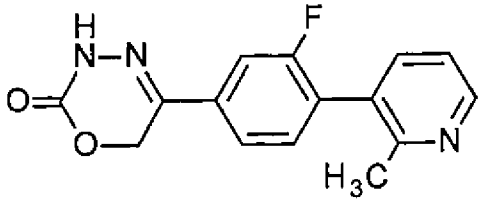


LC-MS (方法1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

【0652】

實例96

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮

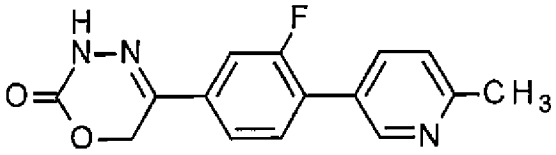


LC-MS (方法1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0653】

實例97

5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

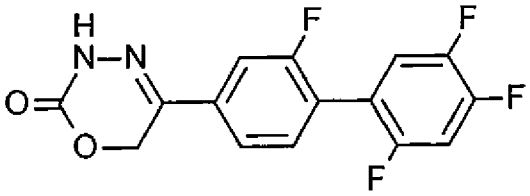


LC-MS (方法1): R_t = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0654】

實例98

5-(2,2',4',5'-四氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

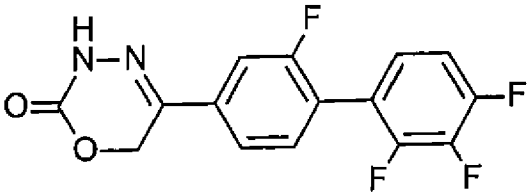


LC-MS (方法1): R_t = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

【0655】

實例99

5-(2,2'，3'，4'-四氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

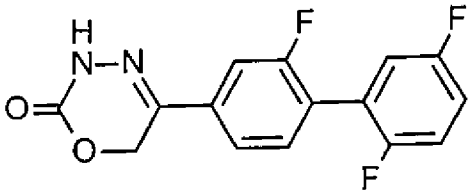


LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

【0656】

實例100

5-(2,2',5'-三氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

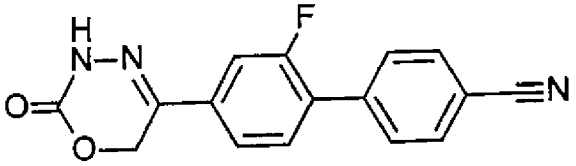


LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

【0657】

實例101

2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)[1,1'-聯苯]-4-甲腈

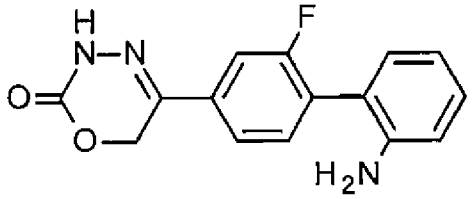


LC-MS (方法1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

【0658】

實例102

5-(2'-胺基-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

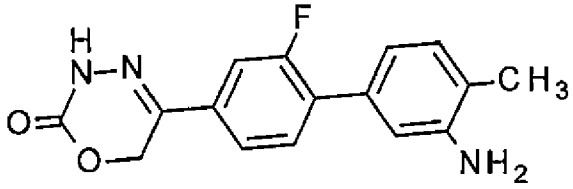


LC-MS (方法1): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0659】

實例103

5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

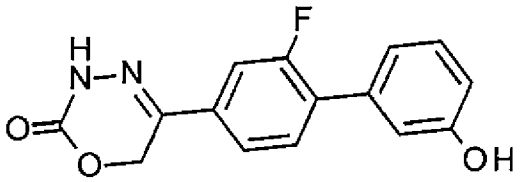


LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

【0660】

實例104

5-(2-氟-3'-羥基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

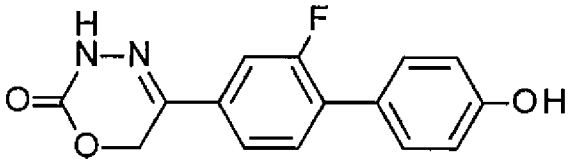


LC-MS (方法1): R_t = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

【0661】

實例105

5-(2-氟-4'-羥基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

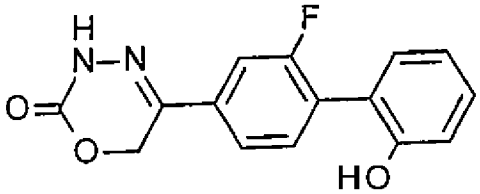


LC-MS (方法1): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

【0662】

實例106

5-(2-氟-2'-羥基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

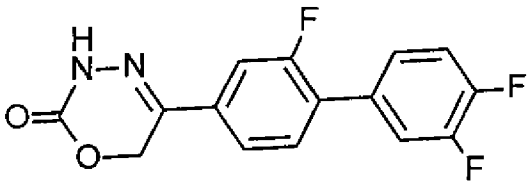


LC-MS (方法1): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

【0663】

實例107

5-(2,3',4'-三氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

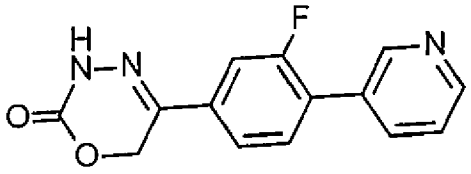


LC-MS (方法1): R_t = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

【0664】

實例108

5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

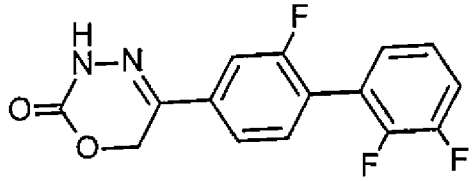


LC-MS (方法1): R_t = 0.59 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

【0665】

實例109

5-(2,2'，3'-三氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

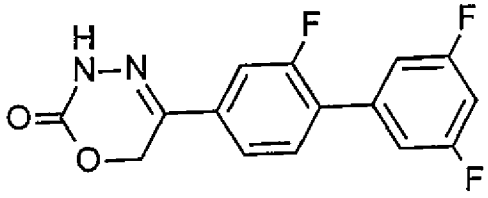


LC-MS (方法1): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

【0666】

實例110

5-(2,3',5'-三氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

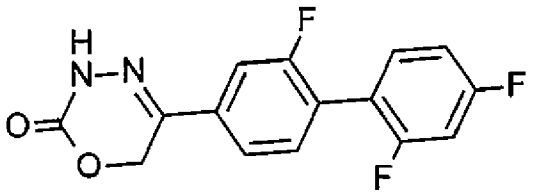


LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

【0667】

實例111

5-(2,2',4'-三氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

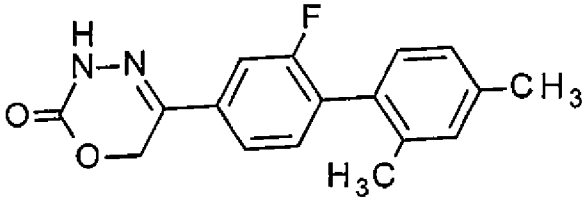


LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

【0668】

實例112

5-(2-氟-2',4'-二甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

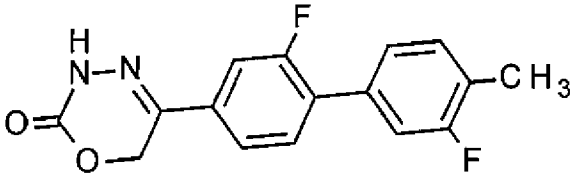


LC-MS (方法1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

【0669】

實例113

5-(2,3'-二氟-4'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

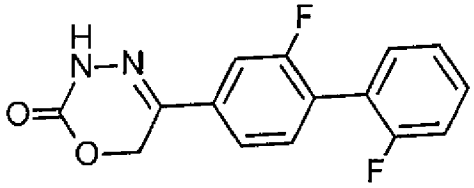


LC-MS (方法1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

【0670】

實例114

5-(2,2'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

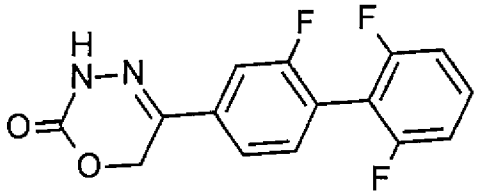


LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

【0671】

實例115

5-(2,2',6'-三氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

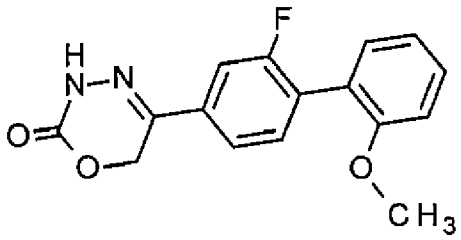


LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

【0672】

實例116

5-(2-氟-2'-甲氧基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

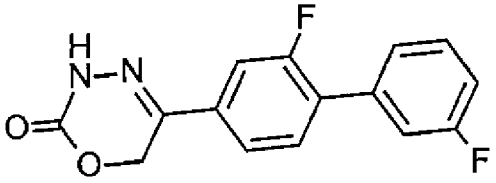


LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

【0673】

實例117

5-(2,3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

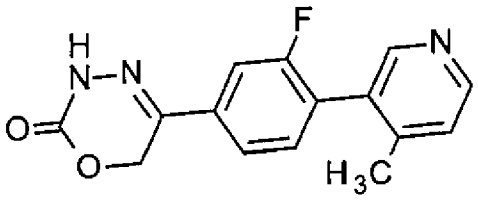


LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

【0674】

實例118

5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

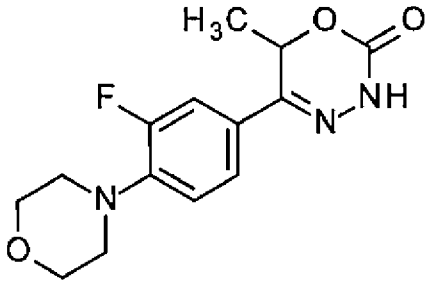


LC-MS (方法1): R_t = 0.55 min; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

【0675】

實例119

(外消旋)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



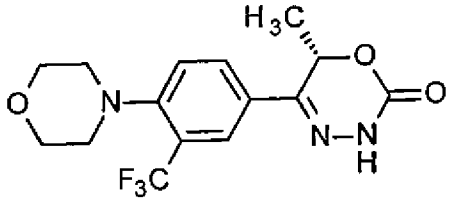
依循文獻程序(J. Med. Chem. **1990**, 35, 163)，向含有370 mg (外消旋)-1-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-羥基丙-1-酮(1.46 mmol，中間物33)的4 mL EtOH及5-6滴0.1 N HCl中添加131 mg (1.46 mmol)肼甲酸甲酯且在回流下加熱反應物1小時。冷卻後，濃縮混合物，且添加更多MeOH，隨後進行濃縮兩次，以移除殘餘水及酸。向粗混合物中添加NaOEt溶液(350 mg鈉消耗於5 mL EtOH中)且攪拌混合物隔夜。次日，濾出固體且添加至弱酸性(HCl)水與EtOAc之混合物中。分離EtOAc層，乾燥且濃縮，得到107 mg (25%)呈灰白色固體狀之產物。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -120.66. LC-MS (方法): 294 $[M+H]^+$

【0676】

實例120

(6S)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



向含有3.30 g (S)-2-羥基-1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(10.8 mmol，中間物41)及972 mg肼甲酸甲酯(10.8 mmol)的10 mL MeOH中添加6滴0.1 N HCl (水溶液)，且在回流溫度下加熱反應物1小時。冷卻後，濃縮反應物，添加MeOH且濃縮以移除水及HCl(兩次)。將粗反應混合物溶解於約20 mL EtOH中且添加至NaOEt (12.4 g鈉(54 mmol)消耗於30 mL EtOH中)之溶液中。90分鐘之後，添加3 mL乙酸，產生大量沈澱。濾出固體且用EtOH沖洗，溶解於EtOAc中且用水洗滌。乾燥EtOAc，濃縮，得到980 mg呈白色固體之標題化合物(26%)，使其自EtOH中再結晶。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.29. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.72, 148.98, 146.92, 129.73, 127.71, 127.11 (q, *J* = 29.4 Hz), 125.04 (q, *J* = 5.0, 4.4 Hz), 123.83, 119.53, 71.87, 67.12, 53.45, 17.36. MS: 344 (M + 1)+。

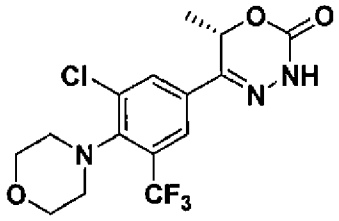
【0677】 對掌性SCF層析分離對映異構體：管柱：ChiralPak AD-H，250x4.6 mm，5 um，移動相調節劑：100%甲醇，梯度：3至50%甲醇歷時8分鐘，流量：4 mL/min，背壓：100巴，管柱溫度：40℃。UV偵

測為200-400 nm。對應於對映異構體在6.36及7.15分鐘之峰的比率為99.61:0.39。

【0678】

實例121

(6*S*)-5-(-[(3-氯-4--(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將104 mg (0.304 mmol) (S)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(實例120)的溶液溶解於2 mL HOAc中且經由冰浴使溶液冷卻至15-20℃。向其中添加0.295 mL NaOCl溶液(10-15%可用氯，Aldrich)。約30分鐘之後，添加另外100 μL的NaOCl溶液。另外30分鐘之後，將反應內容物連同水及CH_2Cl_2一起轉移至分液漏斗中。分離CH_2Cl_2層且用Na_2SO_3溶液、接著用鹽水沖洗，隨後乾燥且濃縮。使用20-40% EtOAc層析(兩次)，產生19 mg純淨產物(17%)。

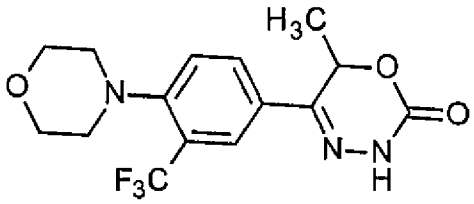
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 4H), 2.74 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.14。LC-MS (方法): 質量378 (M + 1)+。

【0679】

實例126

(外消旋)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二

咔-2-酮



將100 mg (外消旋)-2-羥基-1-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(0.33 mmol，中間物40)、33 mg肼甲酸甲酯(0.36 mmol)及2滴0.1 N HCl於1 mL MeOH中的溶液在60℃下加熱1小時。冷卻後，濃縮反應物，MeOH添加兩次，隨後濃縮以移除殘餘水及HCl。將粗產物溶解於1 mL MeOH中且向其中添加NaOMe溶液(75 mg Na消耗於1 mL MeOH中)且攪拌溶液2小時，隨後添加200 μL HOAc。沈澱物在攪拌下溶解且經由水及EtOAc轉移至分液漏斗中。分離EtOAc層，乾燥，濃縮且經由20-50% EtOAc層析，產生39 mg呈白色固體狀之產物(35%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.05 - 2.96 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.29。LC-MS (方法): 344 (M + 1)+。

【0680】 對掌性SCF層析分離實例126之對映異構體：管柱：ChiralPak AD-H，250x4.6 mm，5 um，移動相調節劑：100%甲醇，梯度：3至50%甲醇歷時8分鐘，流量：4 mL/min，背壓：100巴，管柱溫度：40℃。UV偵測為200-400 nm。對映異構體之滯留時間：6.30及7.10分鐘。

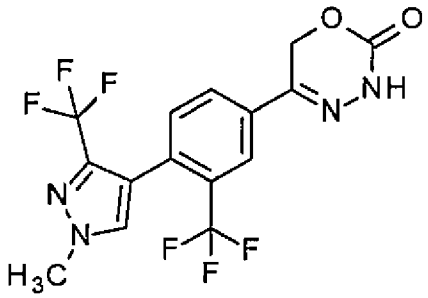
【0681】 類似於實例3，由中間物64藉由與各自相應的硼酸或相應

的4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基酯(除非另有說明，否則購自商業來源)反應製備以下實例：實例127至實例130。

【0682】

實例127

5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



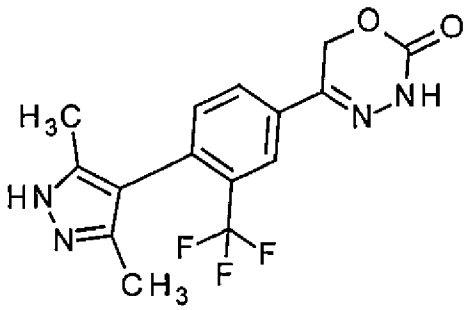
LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.02), 2.522 (1.30), 3.987 (14.22), 5.464 (16.00), 7.511 (2.16), 7.531 (2.32), 7.986 (1.57), 7.990 (1.64), 8.007 (1.39), 8.010 (1.52), 8.063 (3.50), 8.094 (3.14), 8.098 (2.96), 11.253 (4.82).

【0683】

實例128

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



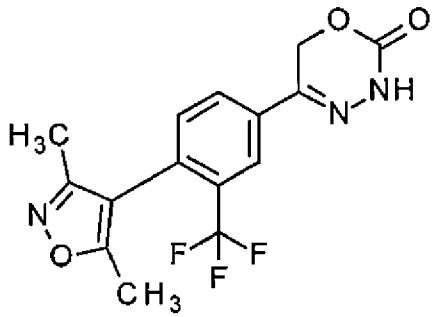
LC-MS (方法2): R_t = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.875 (1.00), 1.947 (0.99), 2.518 (1.20), 2.523 (0.87), 2.539 (16.00), 5.462 (6.32), 7.370 (0.92), 7.390 (0.95), 7.962 (0.61), 7.966 (0.62), 7.983 (0.54), 7.986 (0.58), 8.085 (1.23), 8.089 (1.15), 11.215 (1.68), 12.345 (0.47).

【0684】

實例129

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



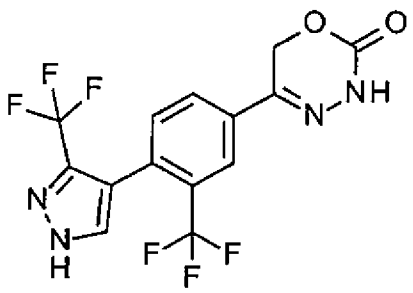
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.966 (16.00), 2.074 (7.48), 2.169 (12.93), 2.518 (0.86), 2.523 (0.59), 5.476 (12.53), 7.542 (1.69), 7.562 (1.79), 8.045 (1.11), 8.048 (1.16), 8.065 (0.99), 8.068 (1.09), 8.143 (2.21), 8.148 (2.04).

【0685】

實例130

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



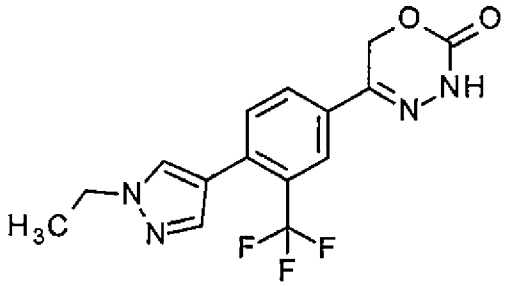
LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min; MS (ESIneg): m/z = 377 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.45), 2.518 (1.64), 2.523 (1.09), 5.466 (16.00), 7.513 (2.08), 7.533 (2.23), 7.984 (1.53), 7.988 (1.58), 8.004 (1.34), 8.008 (1.47), 8.081 (3.12), 8.094 (3.11), 8.098 (2.90), 11.248 (1.64).

【0686】

實例131

5-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呯-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呯-2-酮(120 mg，431 μmol，中間物64)、(1-乙基-1H-吡唑-4-基)酮酸(90.4 mg，646 μmol)、碳酸鉀(119 mg，861 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(12.3 mg，25.8 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.9 mL)及水(650 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(10.2 mg，12.9 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混

合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到45.0 mg (95%純度，29%產率)標題化合物。

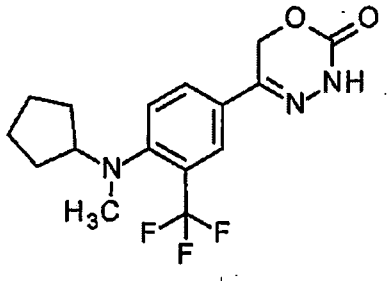
LC-MS (方法1): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.388 (6.84), 1.406 (14.43), 1.424 (6.92), 2.075 (1.76), 2.518 (3.48), 2.523 (2.49), 4.168 (1.84), 4.187 (5.81), 4.205 (5.52), 4.223 (1.78), 5.443 (16.00), 7.639 (2.44), 7.648 (4.66), 7.660 (2.64), 7.949 (1.60), 7.953 (1.67), 7.969 (1.37), 7.974 (1.48), 8.017 (4.66), 8.061 (3.08), 8.066 (2.91), 11.201 (3.48)。

【0687】

實例132

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，381 µmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加N-甲基環戊胺(99 µl，840 µmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到2.40 mg (95%純度，2%產率)標題化合物。

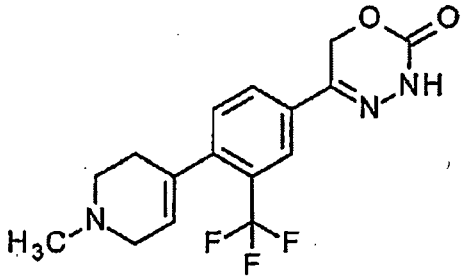
LC-MS (方法2): Rt = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.326 (0.78), 1.345 (1.03), 1.354 (1.09), 1.374 (1.03), 1.393 (0.48), 1.457 (0.54), 1.466 (0.74), 1.473 (1.26), 1.485 (1.36), 1.492 (1.20), 1.503 (1.05), 1.572 (0.50), 1.586 (0.99), 1.603 (1.42), 1.613 (1.14), 1.624 (0.76), 1.647 (0.76), 1.665 (0.99), 1.677 (1.14), 1.694 (1.05), 1.705 (0.76), 2.332 (0.80), 2.518 (4.29), 2.523 (3.01), 2.539 (0.78), 2.565 (16.00), 3.496 (0.68), 3.513 (0.97), 3.532 (0.62), 5.396 (14.95), 7.641 (1.63), 7.663 (1.88), 7.927 (4.79), 7.932 (2.46), 7.943 (1.61), 7.948 (0.85), 11.124 (3.94)。

【0688】

實例133

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(109 mg，391 μmol，中間物64)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(131 mg，587 μmol)、碳酸鉀(108 mg，782 μmol)及二環已基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(11.2 mg，23.5 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.5 mL)及水(500 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(2-二環已基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(9.23 mg，11.7 μmol)。再次使氮氣通

過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到61.0 mg (95%純度，44%產率)標題化合物。

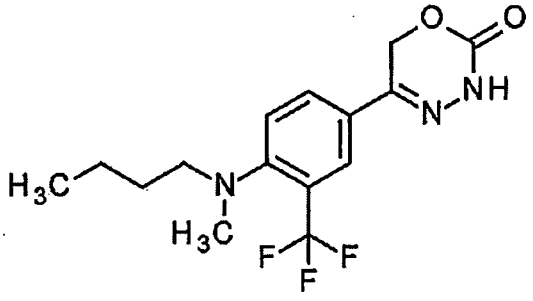
LC-MS (方法1): Rt = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (0.64), 2.276 (15.55), 2.311 (2.18), 2.316 (2.25), 2.322 (1.96), 2.518 (1.45), 2.523 (1.12), 2.536 (2.66), 2.549 (4.64), 2.563 (1.94), 2.951 (3.63), 2.958 (3.57), 5.418 (16.00), 5.563 (1.89), 7.431 (2.37), 7.451 (2.55), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 7.931 (1.43), 7.934 (1.64), 7.981 (3.40), 7.985 (3.07)。

【0689】

實例134

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，381 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加N-甲基丁-1-胺(99 μl，840 μmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到32.0 mg (95%純度，24%產率)標題化合物。

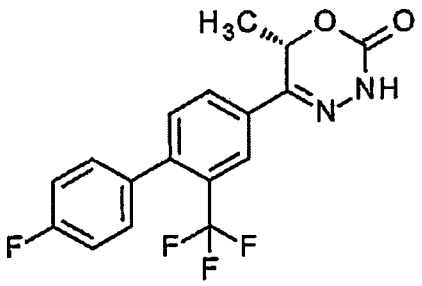
LC-MS (方法1): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.814 (4.69), 0.833 (11.78), 0.850 (5.68), 1.223 (1.11), 1.240 (1.92), 1.260 (2.01), 1.279 (1.38), 1.297 (0.42), 1.361 (0.68), 1.375 (0.99), 1.380 (1.33), 1.399 (1.84), 1.413 (0.85), 1.418 (1.11), 1.435 (0.42), 2.323 (0.49), 2.327 (0.72), 2.332 (0.52), 2.518 (2.56), 2.523 (1.91), 2.673 (16.00), 2.943 (2.08), 2.962 (2.58), 2.980 (1.98), 5.382 (15.03), 7.517 (1.94), 7.538 (2.11), 7.890 (1.22), 7.895 (1.63), 7.920 (3.73), 7.925 (1.96), 11.095 (4.03)。

【0690】

實例135

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使(6S)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(96.0 mg，328 μmol，中間物74)、(4-氟苯基)硼酸(68.9 mg，492 μmol)、碳酸鉀(90.7 mg，656 μmol)及二環己基[2';4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(9.38 mg，19.7 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.5 mL)及水(500 μL)中。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(7.74 mg，9.84 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌。混

合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到65.0 mg (95%純度，53%產率)標題化合物。

旋光角度：-303.9°(DMSO，1.0000 g/100 ml，20℃，589 nm)

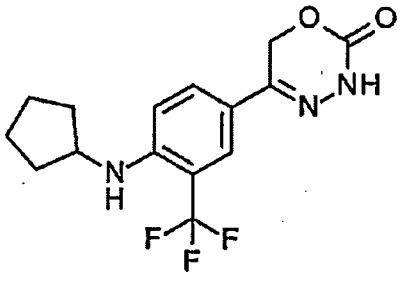
LC-MS (方法2): Rt = 1.28 min; MS (ESIneg): m/z = 351 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 1.47 (d, 3H)

【0691】

實例136

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，381 µmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加環戊胺(83 µl，840 µmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到59.0 mg (95%純度，45%產率)標題化合物。

LC-MS方法1): Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

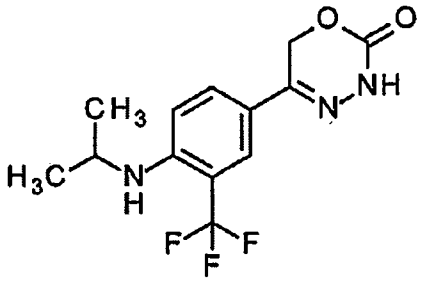
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.498 (0.84), 1.515 (1.31), 1.531 (1.56), 1.546 (2.28), 1.556 (2.19), 1.574 (1.62), 1.581 (1.20), 1.589 (1.27), 1.593 (1.23), 1.605 (0.51), 1.609 (0.52), 1.614

(0.67), 1.629 (0.56), 1.633 (0.49), 1.637 (0.49), 1.659 (1.46), 1.674 (1.72), 1.688 (1.12), 1.959 (0.59), 1.976 (1.28), 1.988 (1.45), 2.005 (1.58), 2.018 (0.99), 2.074 (0.98), 2.518 (4.95), 2.523 (3.46), 3.916 (0.51), 3.932 (0.97), 3.948 (1.00), 3.963 (0.57), 5.108 (1.49), 5.125 (1.44), 5.301 (16.00), 6.942 (2.14), 6.964 (2.28), 7.738 (3.92), 7.744 (2.52), 7.766 (1.60), 7.771 (1.31), 10.898 (4.59)。

【0692】

實例137

5-[4-(丙-2-基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，381 µmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 mL)中，且添加丙-2-胺(46 µl，550 µmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到35.0 mg (95%純度，22%產率)標題化合物。

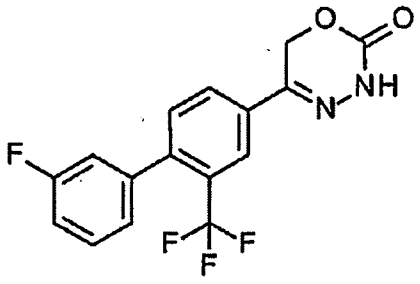
LC-MS (方法1): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.195 (15.78), 1.211 (16.00), 1.232 (0.44), 2.518 (2.46), 2.522 (1.54), 3.806 (0.43), 3.822 (0.66), 3.841 (0.67), 3.857 (0.44), 5.018 (1.03), 5.038 (1.00), 5.297 (12.01), 6.936 (1.55), 6.957 (1.64), 7.737 (3.71), 7.761 (1.17), 10.890 (3.44)。

【0693】

實例138

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在反應容器中，使5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(136 mg，487 μmol，中間物64)、2-(3-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(162 mg，731 μmol)、碳酸鉀(135 mg，974 μmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]膦(13.9 mg，29.2 μmol)懸浮於1,4-二噁烷(2.2 mL)及水(370 μL)。混合物用氮氣脫氣5分鐘。隨後添加氯(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)(11.5 mg，14.6 μmol)。再次使氮氣通過反應混合物。將其在加熱組中、在80℃下攪拌3小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO中，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到93.0 mg (95%純度，54%產率)標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 1.23 min; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (0.76), 1.171 (1.52), 1.189 (0.73), 1.986 (2.93), 2.518 (1.50), 2.522 (0.92), 4.016 (0.63), 4.034 (0.63), 5.475 (16.00), 7.171 (1.74), 7.192 (2.71), 7.199 (1.44), 7.223 (1.29), 7.284 (0.68), 7.288 (0.65), 7.290 (0.67), 7.305 (1.39), 7.311 (1.34), 7.325 (0.83), 7.327 (0.83), 7.331 (0.80), 7.334

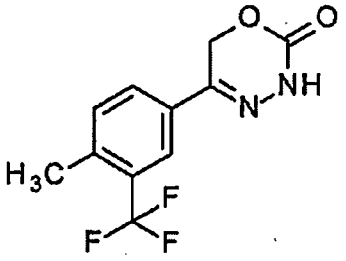
(0.73), 7.490 (1.02), 7.505 (1.32), 7.509 (1.45), 7.524 (1.55), 7.530 (1.08), 7.538 (2.61), 7.545 (1.03), 7.558 (2.72), 8.014 (1.67), 8.019 (1.78), 8.035 (1.49), 8.038 (1.66), 8.113 (3.37), 8.118 (3.19), 11.259 (4.93)。

【0694】 類似於實例3中所述的程序、由中間物64藉由與各自相應硼酸或相應的4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基酯(除非另有說明，否則購自商業來源)反應來製備實例139至實例156之以下化合物。

【0695】

實例139

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



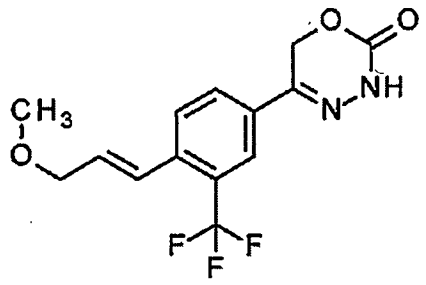
LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min; MS (ESIneg): m/z = 257 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.96), 2.474 (6.67), 2.478 (6.66), 2.518 (0.94), 2.522 (0.57), 5.403 (16.00), 7.538 (1.74), 7.558 (1.96), 7.859 (1.42), 7.863 (1.50), 7.883 (1.33), 7.953 (2.78), 11.155 (3.34)。

【0696】

實例140

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



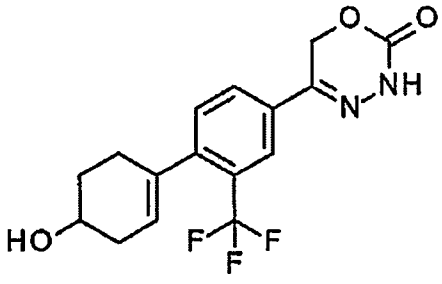
LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min; MS (ESIneg): m/z = 313 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.27), 2.522 (0.83), 3.319 (16.00), 3.331 (13.80), 4.105 (1.72), 4.109 (1.86), 4.117 (1.86), 4.122 (1.83), 5.424 (7.79), 6.556 (0.61), 6.595 (0.81), 6.835 (0.54), 6.841 (0.55), 6.874 (0.42), 6.880 (0.42), 7.938 (4.05), 7.976 (1.82), 11.203 (2.37)。

【0697】

實例141

(外消旋)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮



LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min; MS (ESIneg): m/z = 339 $[M-H]^-$

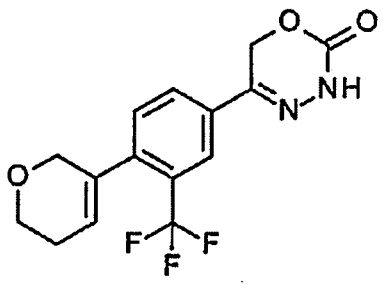
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.064 (1.48), 1.177 (0.71), 1.563 (0.63), 1.575 (0.49), 1.582 (0.52), 1.588 (0.73), 1.594 (0.86), 1.606 (0.49), 1.618 (0.79), 1.836 (0.79), 1.845 (0.83), 1.855 (0.66), 1.865 (0.64), 1.876 (0.64), 1.949 (0.50), 1.956 (0.57), 1.968 (0.55), 1.975 (0.55), 1.993 (0.63), 2.000 (0.66), 2.012 (0.68), 2.019

(0.62), 2.278 (2.23), 2.327 (0.73), 2.331 (0.71), 2.340 (0.87), 2.384 (0.68), 2.518 (0.85), 2.522 (0.55), 2.539 (0.51), 3.771 (0.43), 3.782 (0.68), 3.790 (0.85), 3.796 (0.78), 3.801 (0.82), 4.724 (4.22), 4.735 (3.92), 5.411 (16.00), 5.440 (1.74), 7.407 (2.63), 7.427 (2.78), 7.892 (1.82), 7.896 (1.93), 7.912 (1.60), 7.916 (1.79), 7.964 (3.75), 7.968 (3.41), 11.178 (5.86)。

【0698】

實例142

5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呯-2-酮



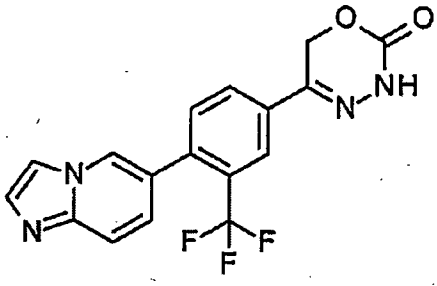
LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min; MS (ESIneg): m/z = 325 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.94), 2.204 (2.14), 2.214 (2.16), 2.518 (1.14), 2.523 (0.73), 3.753 (2.48), 3.767 (5.24), 3.780 (2.38), 4.151 (4.13), 4.156 (4.10), 5.421 (16.00), 5.763 (1.71), 7.497 (2.48), 7.518 (2.69), 7.922 (1.72), 7.925 (1.81), 7.942 (1.52), 7.946 (1.67), 8.009 (3.48), 8.013 (3.21), 11.206 (4.88).

【0699】

實例143

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二呯-2-酮



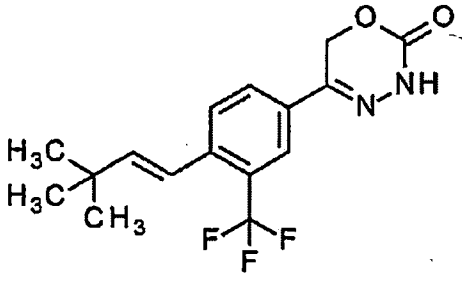
LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.21), 2.522 (1.42), 5.491 (16.00), 7.180 (1.78), 7.204 (1.95), 7.630 (3.35), 7.649 (6.76), 7.652 (9.28), 7.675 (2.96), 8.005 (5.24), 8.048 (1.88), 8.052 (1.96), 8.068 (1.65), 8.071 (1.79), 8.147 (3.72), 8.150 (3.50), 8.630 (3.88), 11.276 (5.50)。

【0700】

實例144

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



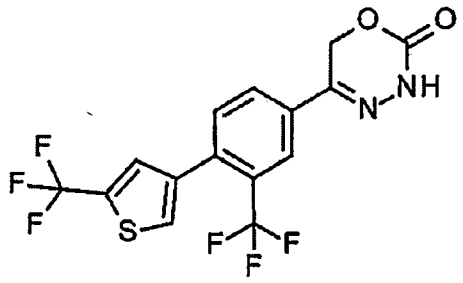
LC-MS (方法1): R_t = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.112 (16.00), 2.074 (0.56), 5.420 (3.54), 6.553 (1.48), 7.877 (0.71), 7.922 (0.56), 7.943 (0.48), 7.950 (0.91), 11.187 (1.16).

【0701】

實例145

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



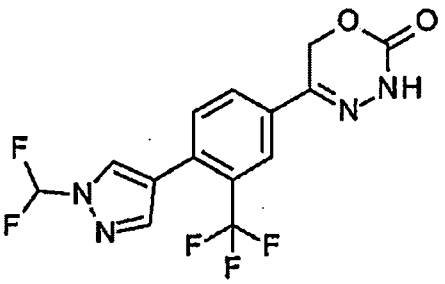
LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.07), 2.518 (1.51), 2.523 (0.90), 5.472 (16.00), 7.640 (2.38), 7.660 (2.58), 7.801 (2.85), 8.016 (1.70), 8.020 (1.81), 8.029 (4.25), 8.033 (4.41), 8.040 (1.69), 8.118 (3.18), 8.122 (2.97), 11.268 (5.08).

【0702】

實例146

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向含有5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(900.0 mg，3.2 mmol，中間物64)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(946 mg，3.88 mmol，CAS 1206640-82-5)、碳酸鉀(892 mg，6.5 mmol)及2-(二環已基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(92 mg，194 μmol)的1,4-二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中(氮

氣氛圍)添加氯(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)(76 mg，97 μmol)且在80℃下攪拌混合物15小時。將反應混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取四次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化(酸性條件)，獲得766 mg (99%純度，65%產率)所需標題化合物。

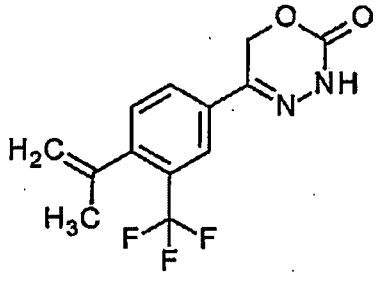
LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 5.46 (s, 2H)

【0703】

實例147

5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



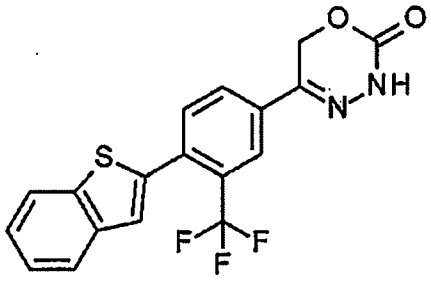
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min; MS (ESIneg): m/z = 283 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.050 (11.86), 2.074 (0.50), 2.518 (1.27), 2.522 (0.78), 4.863 (3.04), 5.295 (2.22), 5.299 (3.26), 5.303 (2.18), 5.424 (16.00), 7.474 (2.45), 7.494 (2.62), 7.928 (1.66), 7.932 (1.81), 7.948 (1.47), 7.952 (1.69), 7.992 (3.47), 7.995 (3.05), 11.198 (4.16).

【0704】

實例148

5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



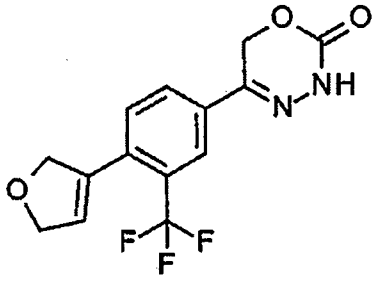
LC-MS (方法1): R_t = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.57), 2.327 (0.51), 2.522 (1.96), 2.669 (0.51), 5.486 (16.00), 7.410 (0.44), 7.414 (0.74), 7.428 (2.23), 7.434 (2.91), 7.443 (4.69), 7.451 (3.14), 7.457 (2.43), 7.471 (0.80), 7.475 (0.47), 7.525 (5.46), 7.774 (2.77), 7.794 (3.15), 7.925 (2.05), 7.934 (1.26), 7.942 (1.75), 7.948 (1.82), 8.025 (1.93), 8.031 (1.79), 8.040 (1.11), 8.048 (3.61), 8.070 (1.77), 8.074 (1.90), 8.162 (3.87), 8.166 (3.76), 11.297 (5.22).

【0705】

實例149

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

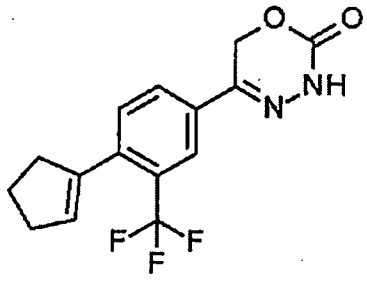
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327 (0.45), 2.518

(1.74), 2.523 (1.11), 2.669 (0.46), 4.746 (1.09), 4.757 (2.48), 4.760 (2.45), 4.764 (2.22), 4.770 (3.35), 4.792 (2.88), 4.805 (2.24), 4.815 (0.92), 5.433 (16.00), 5.437 (2.82), 6.102 (2.35), 7.597 (2.34), 7.617 (2.56), 7.949 (1.69), 7.953 (1.74), 7.969 (1.46), 7.973 (1.56), 8.054 (3.27), 8.057 (3.02), 11.230 (4.55).

【0706】

實例150

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



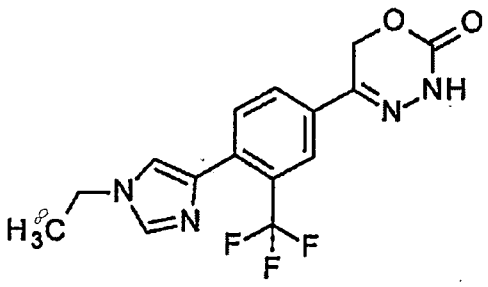
LC-MS (方法1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.940 (0.63), 1.959 (2.02), 1.978 (2.99), 1.996 (2.24), 2.015 (0.77), 2.074 (4.02), 2.470 (1.87), 2.477 (2.41), 2.518 (2.20), 2.522 (1.26), 2.615 (1.28), 2.620 (1.39), 2.634 (2.18), 2.639 (2.08), 2.652 (1.26), 2.658 (1.13), 2.664 (0.69), 2.668 (0.50), 5.420 (16.00), 5.781 (2.28), 7.497 (2.46), 7.517 (2.66), 7.906 (1.75), 7.909 (1.81), 7.926 (1.54), 7.930 (1.66), 7.997 (3.48), 8.000 (3.21), 11.191 (4.59).

【0707】

實例151

5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



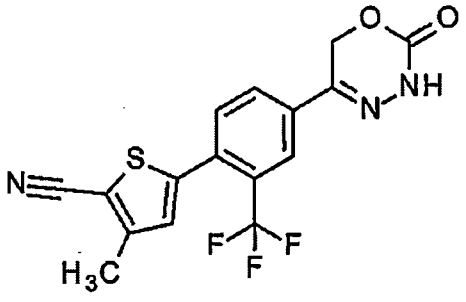
LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.000 (6.19), 1.438 (6.42), 1.456 (13.18), 1.475 (6.58), 1.555 (2.58), 1.942 (0.65), 3.969 (1.94), 3.987 (5.59), 4.005 (5.47), 4.024 (1.78), 5.213 (16.00), 7.520 (4.84), 7.711 (1.85), 7.715 (1.93), 7.732 (2.06), 7.736 (2.12), 7.922 (3.82), 8.055 (3.05), 8.076 (2.69), 8.284 (1.68)。

【0708】

實例152

3-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲腈



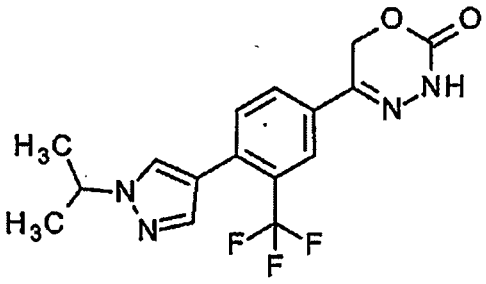
LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.81), 2.442 (16.00), 2.518 (1.66), 2.523 (1.09), 5.470 (11.67), 7.264 (3.83), 7.713 (1.86), 7.734 (2.07), 8.040 (1.30), 8.044 (1.35), 8.060 (1.11), 8.064 (1.21), 8.149 (2.53), 8.152 (2.40), 11.311 (3.61).

【0709】

實例153

5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



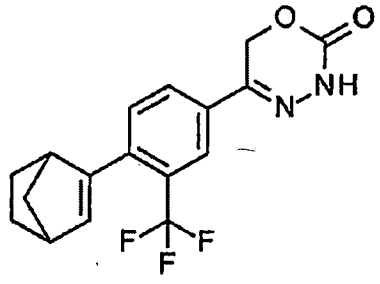
LC-MS (方法1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.442 (15.58), 1.459 (16.00), 2.074 (0.44), 2.326 (0.54), 2.331 (0.41), 2.522 (1.75), 2.668 (0.54), 2.673 (0.41), 4.551 (1.01), 4.568 (1.37), 4.584 (0.99), 5.444 (9.60), 7.644 (2.97), 7.653 (1.70), 7.674 (1.71), 7.947 (1.06), 7.951 (1.19), 7.968 (0.90), 7.972 (1.06), 8.033 (3.24), 8.059 (2.07), 8.063 (2.11), 11.200 (3.20).

【0710】

實例154

(外消旋)-5-[4-(雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

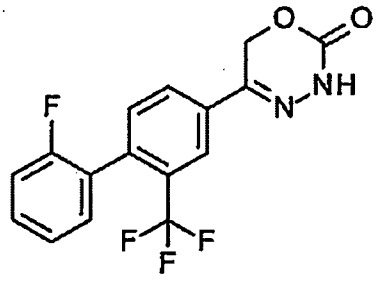
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.103 (1.01), 1.122

(0.42), 1.127 (0.42), 1.143 (1.33), 1.165 (1.23), 1.181 (1.16), 1.204 (1.33), 1.226 (0.57), 1.239 (1.91), 1.259 (2.01), 1.552 (1.41), 1.568 (1.00), 1.573 (1.23), 1.728 (0.77), 1.736 (1.30), 1.743 (0.97), 1.755 (1.97), 1.762 (1.94), 1.772 (0.88), 1.779 (1.17), 1.787 (0.72), 2.327 (0.40), 2.518 (1.66), 2.523 (0.99), 2.669 (0.42), 3.014 (1.99), 3.017 (1.99), 3.115 (2.26), 5.416 (16.00), 6.148 (2.52), 6.155 (2.43), 7.420 (2.58), 7.440 (2.74), 7.899 (1.83), 7.902 (1.88), 7.919 (1.62), 7.923 (1.72), 7.999 (3.61), 8.003 (3.32), 11.193 (4.98)。

【0711】

實例155

5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



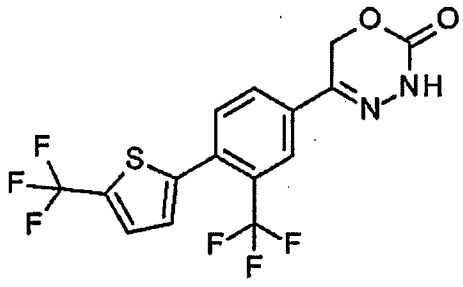
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (2.38), 2.518 (1.38), 2.523 (0.93), 5.482 (16.00), 7.279 (0.79), 7.282 (0.85), 7.298 (1.94), 7.301 (2.29), 7.306 (1.21), 7.318 (2.17), 7.326 (2.53), 7.329 (2.48), 7.344 (1.32), 7.350 (2.10), 7.362 (0.54), 7.367 (0.44), 7.490 (0.61), 7.495 (0.54), 7.504 (0.72), 7.508 (1.04), 7.511 (0.90), 7.516 (0.66), 7.521 (0.73), 7.527 (0.82), 7.528 (1.00), 7.534 (0.55), 7.546 (2.33), 7.566 (2.26), 8.026 (1.43), 8.030 (1.52), 8.047 (1.29), 8.050 (1.41), 8.128 (2.88), 8.132 (2.71), 11.261 (0.84)。

【0712】

實例156

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



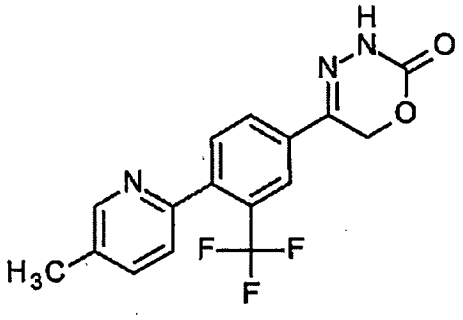
LC-MS (方法1): R_t = 1.36 min; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.71), 2.523 (1.80), 5.476 (16.00), 5.758 (0.90), 7.308 (1.89), 7.316 (1.94), 7.757 (2.58), 7.777 (3.04), 7.785 (2.32), 7.788 (2.37), 7.792 (1.65), 7.795 (2.22), 7.797 (2.14), 8.041 (1.87), 8.045 (1.91), 8.062 (1.57), 8.066 (1.68), 8.159 (3.53), 8.162 (3.35), 11.307 (4.85).

【0713】

實例157

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向5-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-3H-1,3,4-噁二吡-2(6H)-酮(100 mg，0.3 mmol，中間物78)於3 mL N,N-二甲基甲醯胺中的溶液中添加5-甲基

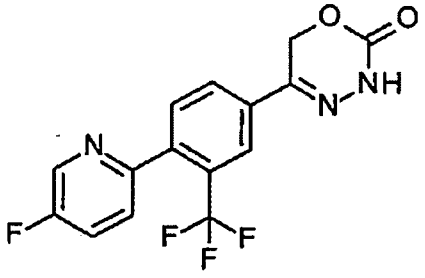
吡啶-2-基硼酸(85 mg，0.6 mmol)、碳酸銫(303 mg，0.9 mmol)、乙酸鈀(II)(7 mg，0.03 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(34 mg，0.03 mmol)及氯化銅(I)(31 mg，0.3 mmol)。所得混合物在100℃下、在氮氣氛圍下攪拌隔夜。在反應完成後，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用飽和氯化銨水溶液洗滌，隨後用水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，且殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：Xbridge prep C18 5µm 19*150 mm；移動相A：水(0.1% TFA)，移動相B：ACN；流量：20 ml/min；梯度：25% B至52% B歷時8分鐘；254及220 nm；Rt：7.23分鐘)。藉由凍乾移除溶劑，得到11 mg (11%)呈白色固體狀之標題化合物。MS(ESIpos): m/z = 336 (M+H)+。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

【0714】

實例158

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



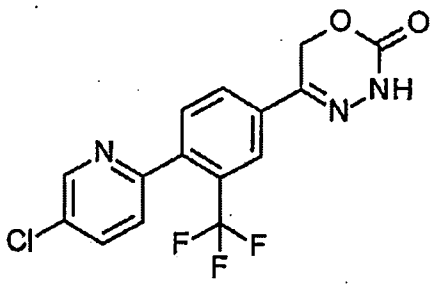
類似於實例157，由中間物78製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$。

【0715】

實例159

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



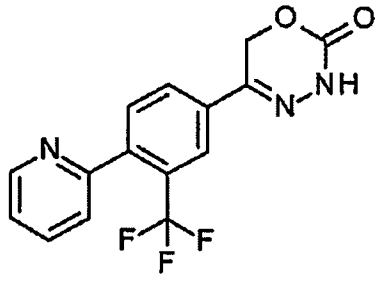
類似於實例157，由中間物78製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 356 $(M+H)^+$。

【0716】

實例160

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



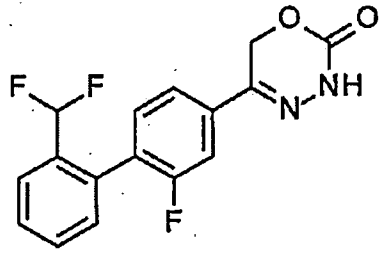
類似於實例157，由中間物78製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 322 $(M+H)^+$。

【0717】

實例161

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

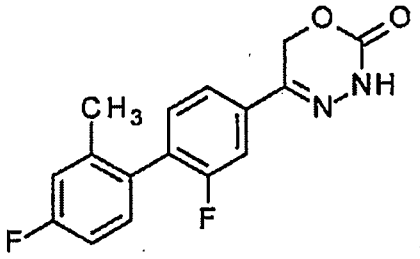
LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327 (0.56), 2.332 (0.41), 2.518 (3.66), 2.522 (2.23), 2.539 (0.72), 2.673 (0.42), 5.420 (16.00), 6.640 (1.33), 6.776 (2.59), 6.913 (1.22), 7.395 (1.43), 7.411 (1.68), 7.435 (1.39), 7.456 (2.95), 7.475 (1.80), 7.613 (0.51), 7.628 (1.57), 7.631 (1.66), 7.644 (3.75), 7.647 (4.44), 7.651 (7.09), 7.656 (3.06), 7.668 (2.39), 7.672 (2.33), 7.680 (2.78), 7.684 (1.97), 7.749 (1.67), 7.754 (1.82), 7.770 (1.35), 11.225 (4.66)。

【0718】

實例162

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

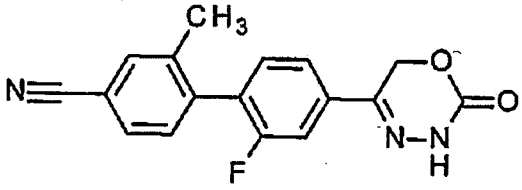
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.145 (11.95), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (2.83), 2.523 (1.78), 2.669 (0.70), 2.673 (0.51), 5.409 (16.00), 7.103 (0.60), 7.110 (0.70), 7.125 (1.41), 7.131 (1.66), 7.146 (1.37), 7.153 (0.94), 7.164 (0.43), 7.167 (0.41), 7.207 (1.43), 7.214 (1.29), 7.232 (1.48), 7.239 (1.33), 7.247 (1.80), 7.262 (1.88), 7.269 (1.46), 7.284 (1.30), 7.372 (0.66), 7.376 (0.51), 7.390 (0.52), 7.393 (0.64), 7.397 (1.36), 7.417 (2.96), 7.436 (1.60), 7.464 (0.83), 7.484 (0.55), 7.627 (4.67), 7.630 (2.19), 7.650 (4.12), 8.095

(0.52), 8.115 (0.49), 11.198 (4.49)。

【0719】

實例163

2'-氟-2-甲基-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)[1,1'-聯苯]-4-甲腈



類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

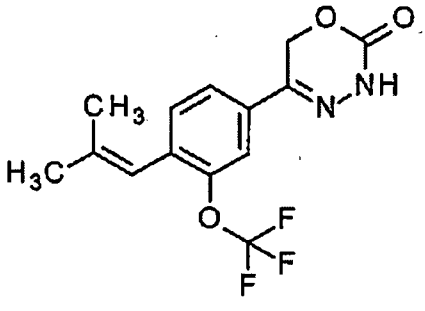
LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.186 (14.22), 2.326 (0.41), 2.522 (1.38), 2.669 (0.42), 5.416 (16.00), 7.440 (3.40), 7.447 (1.50), 7.460 (3.99), 7.467 (3.36), 7.487 (1.93), 7.665 (6.13), 7.684 (2.12), 7.687 (2.88), 7.691 (2.86), 7.759 (2.10), 7.762 (2.17), 7.779 (1.83), 7.782 (1.94), 7.866 (3.86), 11.224 (5.70)。

【0720】

實例164

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物73合成標題化合物。

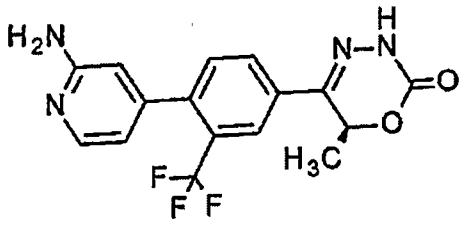
LC-MS (方法1): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.765 (12.45), 1.767 (12.30), 1.922 (10.62), 1.925 (10.53), 2.075 (0.51), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.385 (16.00), 6.238 (2.53), 7.463 (2.46), 7.484 (3.00), 7.669 (5.19), 7.674 (3.38), 7.677 (2.32), 7.686 (2.32), 7.690 (1.32), 11.160 (4.38)。

【0721】

實例165

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



將(6S)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(97%，200 mg，0.66 mmol，中間物74)、2-胺基吡啶-4-硼酸頻哪醇酯(219 mg，0.66 mmol)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯[XPhos](19 mg，39.78 μmol)及K_2CO_3 (0.88 mL，1.33 mmol)在1,4-二噁烷(2.65 mL)中攪拌。混合物用氮氣充分脫氣5分鐘。接著添加氯(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)、X-Phos胺基聯苯氯化鈀預催化劑[XPhos-Pd-G2](31 mg，19.89 μmol)且所得混合物在密封管中、在80℃加熱1小時。允許混合物冷卻至室溫，接著用EtOAc (10 mL)稀釋且用鹽水(10 mL)洗滌。水層用EtOAc (10 mL)洗滌，合併有機物，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由

Biotage Isolera™層析(10 g KP-Sil，用庚烷-EtOAc溶離，1:0至0:1)純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(146.3 mg，61%，97%純度)。

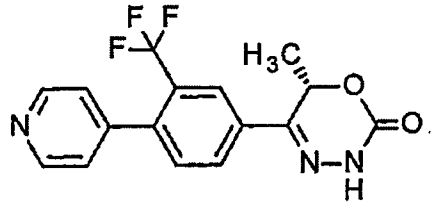
LCMS (方法4, 7 min) Rt= 1.33 min, MS (ESIPos): m/z = 351.1 (M+H)+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.00-5.86 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)

【0722】

實例166

(6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



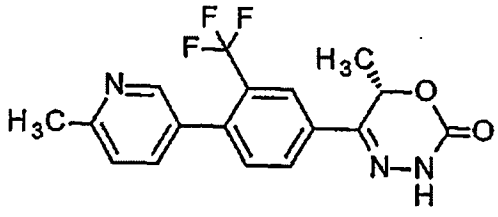
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

【0723】

實例167

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



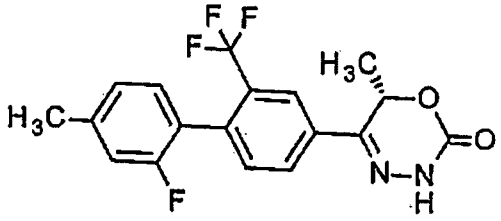
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

【0724】

實例168

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



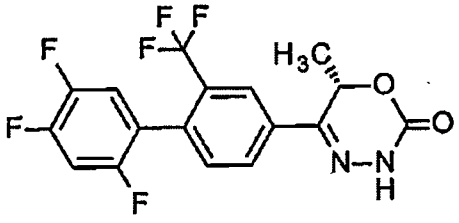
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

【0725】

實例169

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



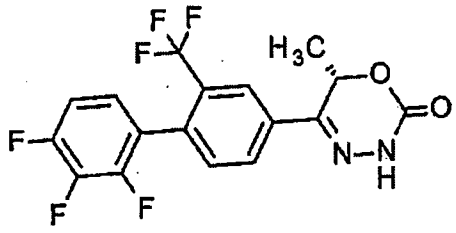
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

【0726】

實例170

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



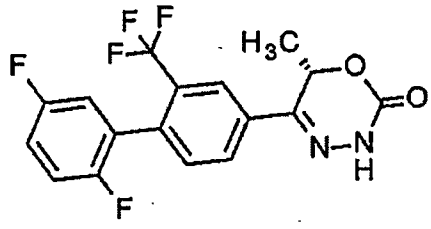
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

【0727】

實例171

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



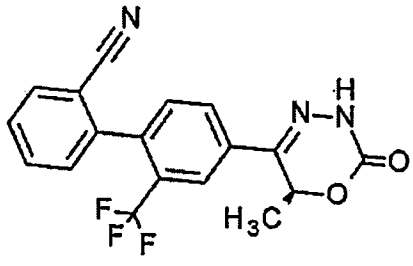
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0728】

實例172

4'-[(6S)-6-甲基-2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-甲腈



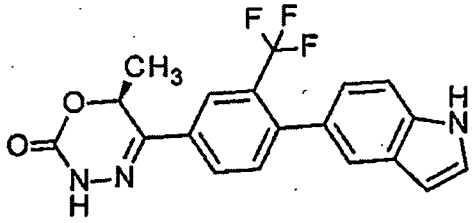
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

【0729】

實例173

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



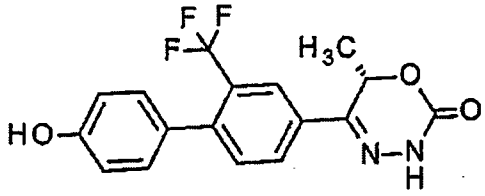
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

【0730】

實例174

(6S)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



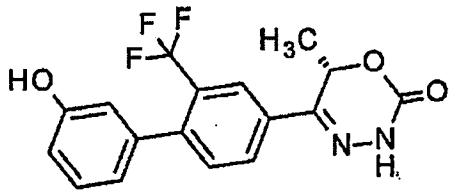
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

【0731】

實例175

(6S)-5-[3'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



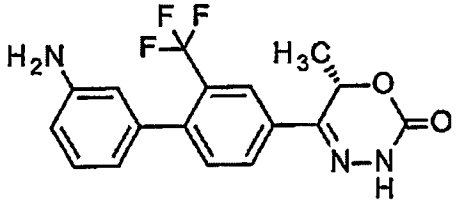
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

【0732】

實例176

(6S)-5-[3'-胺基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



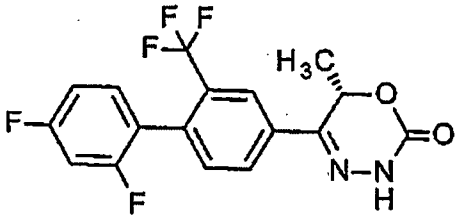
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

【0733】

實例177

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



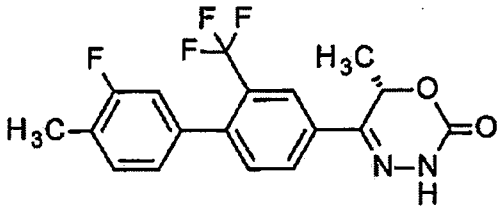
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0734】

實例178

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



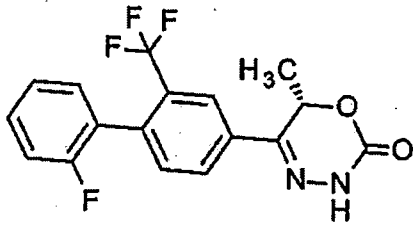
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

【0735】

實例179

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



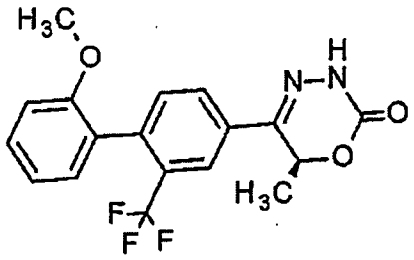
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

【0736】

實例180

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



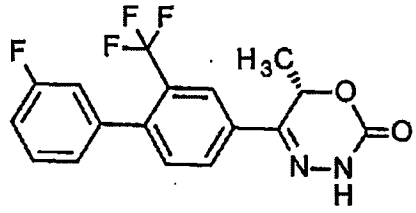
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

【0737】

實例181

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



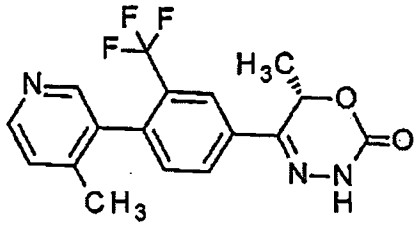
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

【0738】

實例182

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唏-2-酮



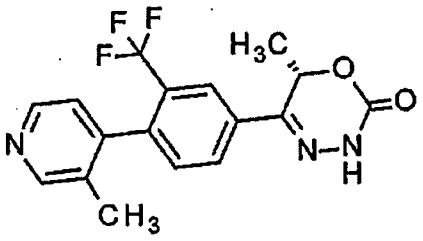
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

【0739】

實例183

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



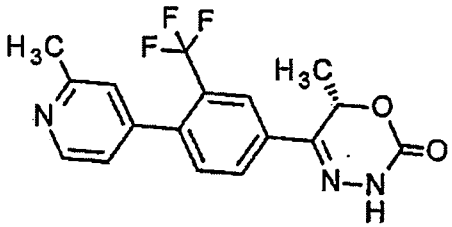
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

【0740】

實例184

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



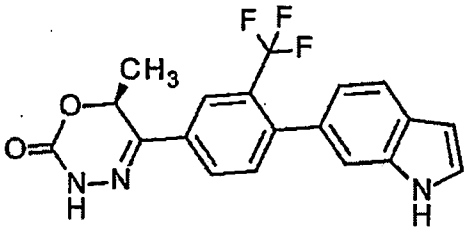
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.68 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

【0741】

實例185

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



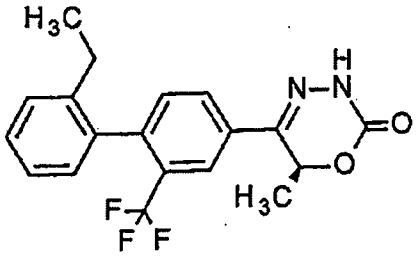
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

【0742】

實例186

(6S)-5-[2'-乙基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



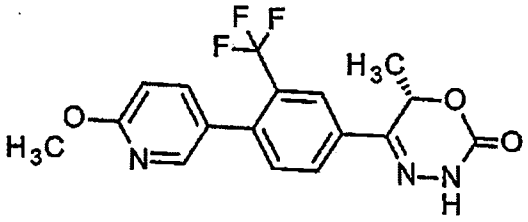
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

【0743】

實例187

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



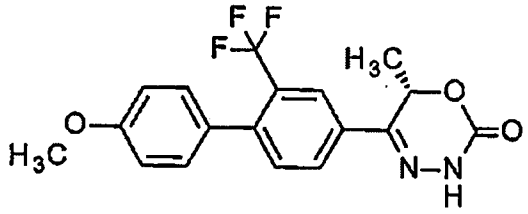
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

【0744】

實例188

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



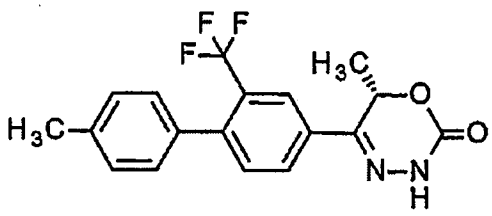
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

【0745】

實例189

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



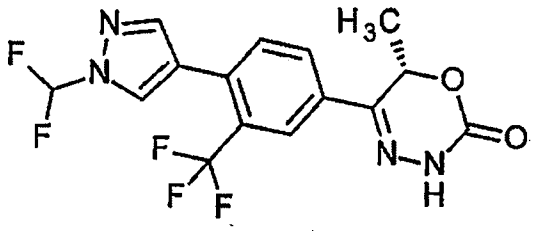
類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

【0746】

實例190

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



類似於實例3，由中間物74合成標題化合物。

LCMS (方法3, 2 min) 100% @ Rt = 1.10 mins, MS (ESIPos): m/z = 374.90 $(M+H)^+$

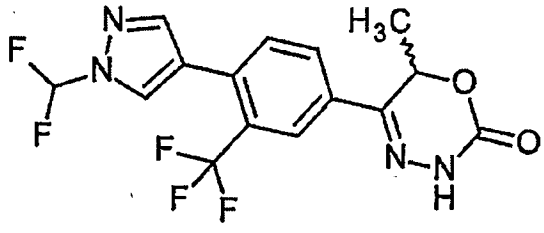
LCMS (方法3, 7 min) 100% @ Rt = 3.83 mins, MS (ESIPos): m/z = 374.85 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ = 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 - 7.52 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.90 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

【0747】

實例191

(外消旋)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



類似於實例3，由中間物68合成標題化合物。

LCMS (方法3, 7 min) 100% @ Rt = 2.97 mins, MS (ESIPos): m/z = 375.1 $(M+H)^+$

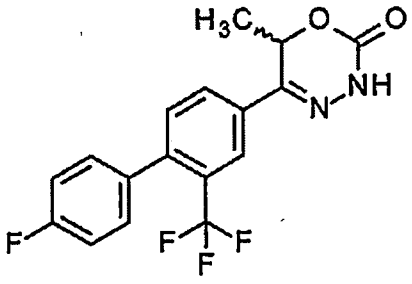
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 5.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 8.01 (m, 2H), 8.04 (dd,

J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H)。

【0748】

實例192

(外消旋)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物68合成標題化合物。

LCMS (方法4, 7 min) Rt= 3.62 min, MS (ESIPos): m/z = 353.1 $(M+H)^+$

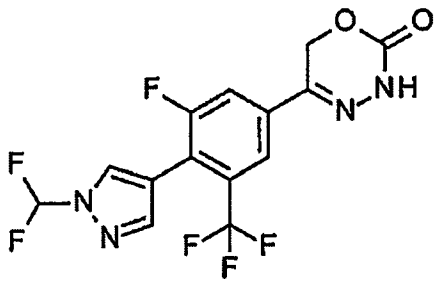
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 - 1.50 (m, 3H), 5.94 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 11.30 (s, 1H)。

對掌性分析條件：管柱：纖維素-3 25 cm，移動相：25%乙醇：75% CO_2，流量：4 mL/min，280 nm UV，運作時間：5分鐘，負離子MS

【0749】

實例193

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物69合成標題化合物。

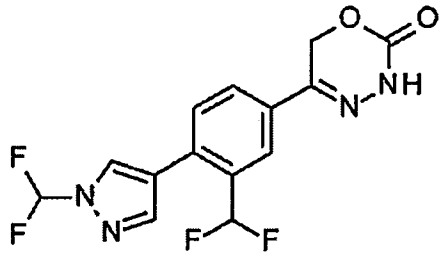
LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.77), 2.523 (2.01), 5.458 (16.00), 7.764 (1.60), 7.911 (3.39), 7.950 (4.30), 7.965 (1.44), 7.969 (1.74), 7.991 (7.30), 8.059 (1.39), 8.506 (5.10), 11.345 (4.91)。

【0750】

實例195

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



類似於實例3，由中間物77合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

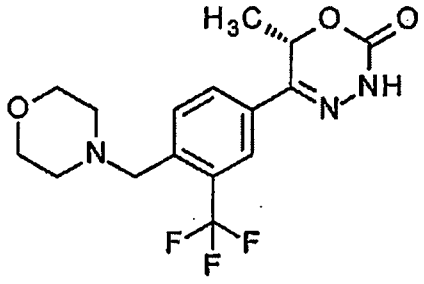
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.323 (0.47), 2.327 (0.66), 2.522 (5.80), 2.665 (0.49), 2.669 (0.67), 5.442 (16.00), 7.007 (1.44), 7.143 (3.09), 7.279 (1.29), 7.677 (2.23), 7.697 (2.73), 7.755 (1.76), 7.897 (2.13), 7.901 (4.21), 7.916 (1.69), 8.049 (4.88), 8.085

(6.78), 8.505 (6.67), 11.194 (4.98)。

【0751】

實例196

(6S)-6-甲基-5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



經由氮氣填充的氣球使(6S)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮(200 mg，0.68 mmol，中間物74)、(嗎啉-4-基)甲基三氟硼酸鉀(212 mg，1.03 mmol)、乙酸鉀(201 mg，2.05 mmol)、乙酸鈀(II)(20.2 mg，0.03 mmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯//RuPhos (31.9 mg，0.07 mmol)於甲苯/水(12:1 v:v；3.4 mL)中的雙相混合物脫氣5分鐘。所得混合物在100℃加熱16小時。此後，反應混合物用EtOAc及水稀釋且經由矽藻土墊過濾。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。殘餘物質藉由Biotage Isolera™層析(矽膠，用庚烷-EtOAc 1:0至0:1溶離)純化，合併所需溶離份且真空濃縮。將所得膠狀物溶解於乙醚中且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之所需化合物(135 mg，53%)。

LCMS (方法3, 2 min) 100% @ Rt = 0.79 min, MS (ESIpos): m/z = 358.05 $(M+H)^+$。

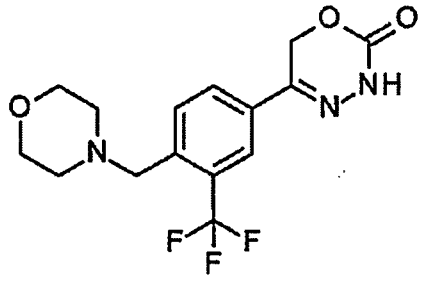
LCMS (方法3, 7 min) 96% @ Rt = 2.41 min, MS (ESIpos): m/z = 358.05 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.49 - 2.54 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 4H), 5.58 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)；由此獲得之物質含有2.5% Et_2O (根據NMR信號積分)

【0752】

實例197

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例196，由中間物64製備標題化合物。

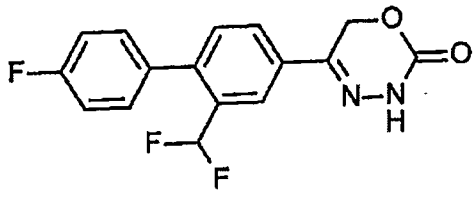
LC-MS (方法1): R_t = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.388 (4.77), 2.399 (3.58), 2.518 (1.63), 2.523 (1.06), 3.581 (4.43), 3.592 (6.01), 3.604 (4.27), 3.640 (5.70), 5.416 (16.00), 7.858 (1.56), 7.879 (2.28), 7.959 (2.28), 7.977 (6.36), 11.182 (4.83)。

【0753】

實例198

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



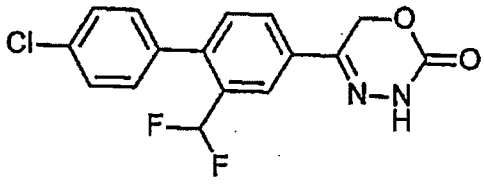
向5-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-3H-1,3,4-噁二吡-2(6H)-酮(100 mg，0.3 mmol，中間物77)於二噁烷/水(5 mL，v:v = 5:1)中的溶液中添加氯化1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵鈀(II)(26 mg，0.03 mmol)、碳酸鈉固體(100 mg，1.0 mmol)及4-氟苯基硼酸(91 mg，0.6 mmol)，且在100℃、在氮氣氛圍下攪拌混合物隔夜。在反應完成後，真空移除溶劑且用水稀釋殘餘物。所得混合物用乙酸乙酯萃取且合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑且殘餘物經由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)純化，得到40 mg仍不純的標題化合物，接著藉由製備型HPLC [管柱：XBridge C18 19*150；移動相A：水/10 mmol/L NH_4HCO_3，移動相B：ACN，流量：20 mL/min；梯度：35% B至60% B歷時8分鐘]再純化，得到10.8 mg (10%產率)呈白色固體狀之標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 319 $(M-H)^+$。

【0754】

實例199

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



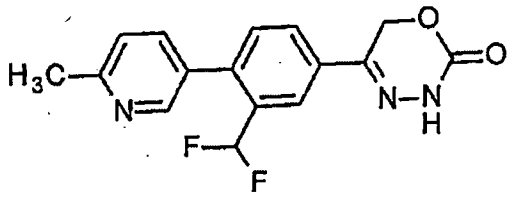
類似於實例198，由中間物77製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 335 $(M-H)^+$。

【0755】

實例200

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



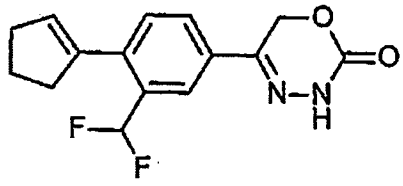
類似於實例198，由中間物77製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$。

【0756】

實例201

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



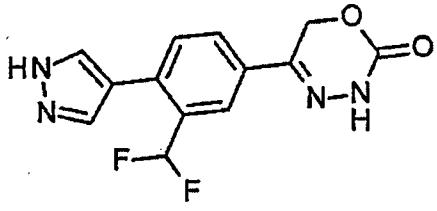
類似於實例198，由中間物77製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 291$(M-H)^+$。

【0757】

實例202

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



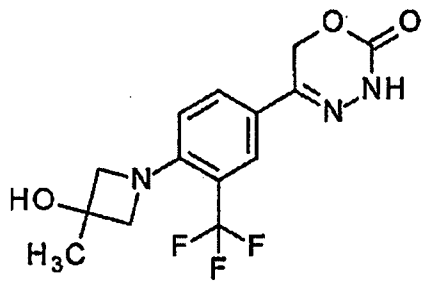
類似於實例198，由中間物77製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 293 $(M+H)^+$。

【0758】

實例203

5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(160 mg，610 μmol，中間物66)溶解於DMSO (2.0 ml)中，且添加3-甲基氮雜環丁-3-醇氯化氫(113 mg，915 μmol)及碳酸鉀(253 mg，1.83 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到69.0 mg (95%純度，33%產率)標題化合物。

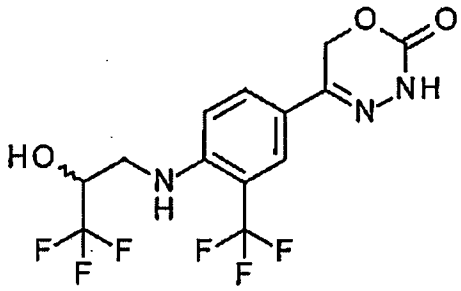
LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.439 (16.00), 2.074 (0.54), 2.323 (0.62), 2.326 (0.83), 2.331 (0.62), 2.665 (0.62), 2.669 (0.81), 2.673 (0.62), 3.892 (2.29), 3.912 (4.58), 3.946 (5.07), 3.967 (2.44), 5.311 (14.85), 5.639 (4.09), 6.619 (2.76), 6.642 (2.83), 7.736 (1.79), 7.742 (2.15), 7.764 (2.33), 7.778 (4.22), 7.782 (3.22), 10.918 (5.44)。

【0759】

實例204

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例203，由中間物66製備標題化合物。

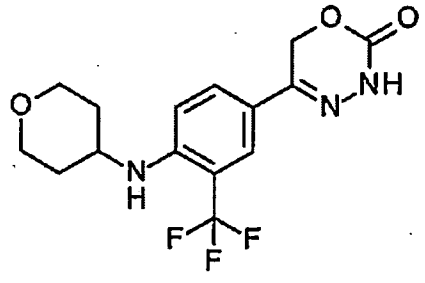
LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.23), 2.522 (0.95), 3.366 (0.46), 3.380 (0.59), 3.385 (0.60), 3.400 (1.07), 3.419 (0.85), 3.434 (0.64), 3.547 (0.67), 3.559 (0.99), 3.572 (0.78), 3.581 (0.58), 3.593 (0.68), 3.607 (0.47), 4.233 (0.69), 4.244 (0.79), 4.251 (0.77), 4.261 (0.70), 5.309 (16.00), 5.838 (0.83), 5.852 (1.62), 5.867 (0.82), 6.615 (3.02), 6.632 (3.00), 6.975 (2.08), 6.997 (2.16), 7.759 (7.02), 7.780 (1.72), 10.911 (5.36)。

【0760】

實例205

5-{4-[(噁烷-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(291 mg，1.11 mmol，中間物66)溶解於DMSO (2.0 ml)中，且添加噁烷-4-胺(225 mg，2.22 mmol)。在100℃攪拌混合物隔夜。添加另一份噁烷-4-胺(113 mg，1.11 mmol)且在100℃攪拌隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到139 mg (95%純度，35%產率)標題化合物。

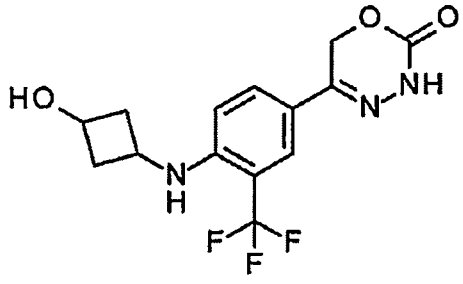
LC-MS (方法1): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.535 (0.43), 1.546 (0.50), 1.567 (1.09), 1.575 (1.16), 1.594 (1.29), 1.606 (1.17), 1.624 (0.65), 1.634 (0.56), 1.818 (1.67), 1.824 (1.69), 1.850 (1.33), 1.855 (1.31), 2.518 (1.10), 2.522 (0.69), 3.401 (1.24), 3.406 (1.50), 3.430 (2.82), 3.434 (2.82), 3.459 (1.61), 3.463 (1.33), 3.731 (0.61), 3.741 (0.56), 3.750 (0.60), 3.845 (1.68), 3.865 (1.26), 3.871 (1.50), 5.162 (1.41), 5.183 (1.37), 5.302 (16.00), 7.039 (1.85), 7.064 (1.98), 7.736 (4.97), 7.741 (2.83), 7.752 (1.74), 10.898 (5.13)。

【0761】

實例206

(順/反)-5-[4-{[3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(130 mg，496 µmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，添加N,N-二異丙基乙胺(260 µl，1.5 mmol)及(順/反)-3-胺基環丁-1-醇氯化氫(135 mg，1.09 mmol)。在100℃攪拌混合物隔夜且接著在100℃另外攪拌2天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到70.0 mg (95%純度，41%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

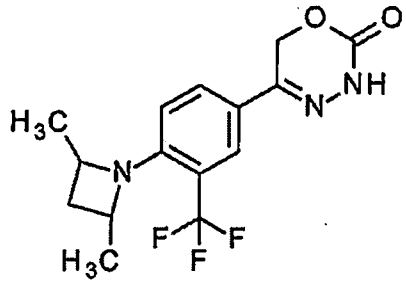
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.805 (0.77), 1.812

(0.59), 1.825 (1.72), 1.833 (1.60), 1.846 (1.64), 1.853 (1.84), 1.867 (0.64), 1.874 (0.83), 2.254 (0.49), 2.518 (3.34), 2.523 (2.22), 2.539 (0.94), 2.696 (0.74), 2.703 (0.76), 2.713 (1.64), 2.720 (1.60), 2.725 (1.29), 2.730 (1.35), 2.735 (1.63), 2.742 (1.61), 2.752 (0.76), 2.759 (0.77), 3.449 (0.46), 3.468 (0.85), 3.484 (0.83), 3.501 (0.44), 3.855 (0.59), 3.873 (1.13), 3.890 (1.13), 3.907 (0.56), 5.095 (2.90), 5.103 (0.87), 5.111 (2.78), 5.271 (0.50), 5.296 (16.00), 5.621 (1.65), 5.636 (1.87), 6.759 (1.96), 6.782 (2.04), 7.726 (1.87), 7.742 (5.61), 10.897 (4.98)。

【0762】

實例207

(外消旋)-5-{4-[2,4-二甲基氮雜環丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 µmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加(外消旋)-2,4-二甲基氮雜環丁烷氯化氫(153 mg，1.26 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到34.0 mg (95%純度，17%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

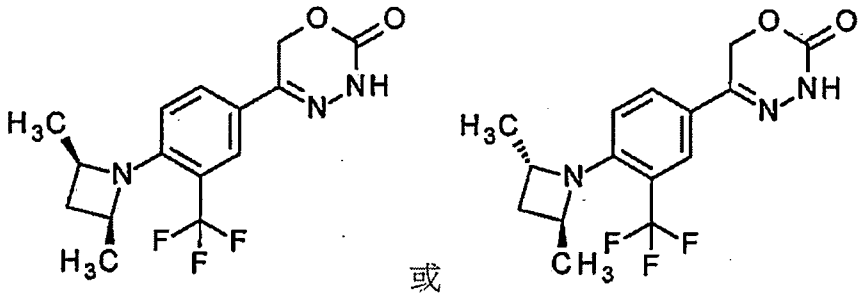
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.180 (15.90), 1.196

(16.00), 1.331 (8.34), 1.346 (8.44), 1.371 (0.78), 1.452 (0.51), 1.467 (0.99), 1.478 (0.71), 1.482 (0.68), 1.493 (0.99), 1.508 (0.54), 1.905 (0.71), 2.037 (1.87), 2.327 (1.97), 2.331 (1.43), 2.518 (8.14), 2.523 (5.45), 2.665 (1.57), 2.669 (2.14), 2.674 (2.21), 2.696 (0.68), 2.701 (0.95), 2.722 (0.48), 4.106 (0.58), 4.122 (0.99), 4.140 (0.99), 4.156 (0.61), 4.457 (2.35), 4.471 (2.31), 5.289 (1.19), 5.326 (14.33), 5.332 (13.92), 5.339 (9.02), 5.370 (1.06), 6.897 (4.09), 6.919 (4.26), 7.196 (1.19), 7.220 (1.23), 7.768 (2.76), 7.773 (3.06), 7.790 (2.45), 7.795 (3.00), 7.822 (3.03), 7.828 (7.76), 7.834 (5.79), 8.026 (0.68), 8.031 (0.61), 10.970 (8.10), 10.997 (2.55)。

【0763】

實例208

(順或反)-5-{4-[2,4-二甲基氮雜環丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



或

得自實例207的副產物，單一立體異構體：32.0 mg (95%純度，16%產率)。

LC-MS (方法1): R_t = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

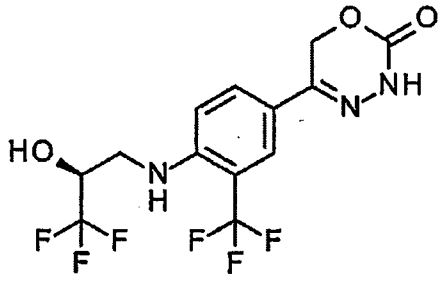
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.180 (0.55), 1.196 (0.50), 1.330 (16.00), 1.346 (15.95), 1.452 (0.85), 1.467 (1.64), 1.478

(1.09), 1.482 (1.09), 1.493 (1.66), 1.508 (0.84), 2.323 (0.53), 2.326 (0.68), 2.331 (0.50), 2.522 (2.13), 2.653 (0.82), 2.674 (2.18), 2.679 (1.27), 2.696 (1.18), 2.700 (1.66), 2.721 (0.76), 4.105 (1.18), 4.122 (2.02), 4.140 (1.94), 4.156 (1.10), 5.339 (15.37), 7.196 (2.28), 7.219 (2.38), 7.821 (4.79), 7.827 (3.48), 7.836 (2.35), 10.997 (4.38)。

【0764】

實例209

5-[4-{[3,3,3-三氟-(2S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(530 mg，1.86 mmol，中間物66)溶解於DMSO (9 mL)中，且添加(2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇鹽酸鹽(1:1)(1.4 g，7.8 mmol)，隨後添加碳酸鈣(0.8 g，7.7 mmol)。在100℃攪拌混合物3天。過濾反應混合物且藉由製備型HPLC (鹼性，梯度：0.00-0.50 min 17% B (40→70 mL/min)，0.51-5.50 min 33-34% B (70 mL/min))純化，得到237 mg (99%純度，16%產率)標題化合物。

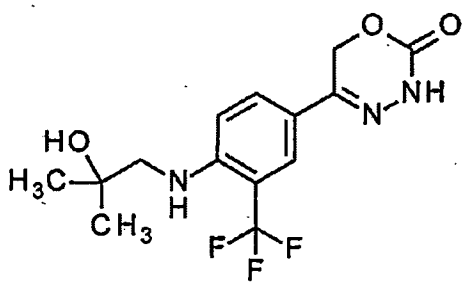
LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.85 (br t, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.25 (br d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H)

【0765】

實例210

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(3.2 g，12.3 mmol，中間物66)溶解於DMSO (22 mL)中，且添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(2.2 g，24.6 mmol)，隨後添加碳酸鈣(1.23 g，12.3 mmol)。在100℃攪拌混合物5天。過濾反應混合物且藉由製備型HPLC (酸性條件)純化，得到3.1 g (99%純度，76%產率)標題化合物。

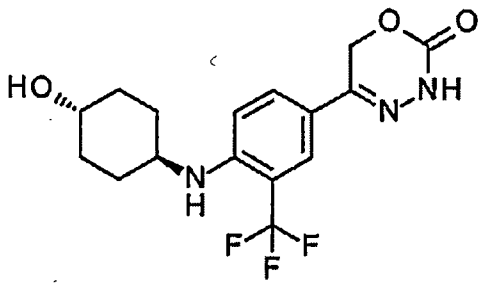
LC-MS (方法1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.12 (d, 2H), 1.23-1.14 (m, 6H)

【0766】

實例211

(反)-5-[4-{[4-羥基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(320 mg，97%純度，1.18 mmol，中間物66)溶解於DMSO (3.0 ml)中，且添加(反)-4-胺基環己-1-醇(273 mg，2.37 mmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到234 mg (97%純度，54%產率)標題化合物。

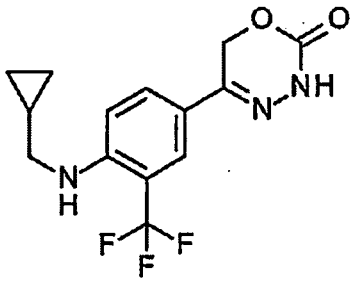
LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min; MS (ESIneg): m/z = 356 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.290 (1.19), 1.297 (1.06), 1.322 (2.77), 1.352 (2.73), 1.378 (1.12), 1.384 (1.27), 1.416 (0.42), 1.802 (1.57), 1.828 (1.98), 1.880 (2.09), 1.906 (1.44), 2.073 (0.98), 2.518 (1.45), 2.522 (0.91), 3.409 (0.73), 3.420 (1.09), 3.431 (1.29), 3.442 (1.17), 3.456 (1.01), 3.465 (0.85), 4.590 (3.68), 4.601 (3.59), 4.946 (1.58), 4.966 (1.54), 5.294 (16.00), 6.968 (2.28), 6.991 (2.43), 7.717 (4.14), 7.726 (2.26), 7.749 (1.67), 10.889 (6.00)。

【0767】

實例212

5-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加1-環丙基甲胺(110 μl，1.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到102 mg (95%純度，54%產率)標題化合物。

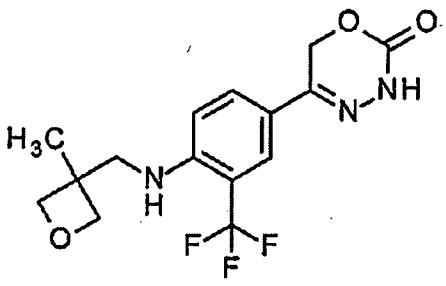
LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.233 (0.90), 0.245 (3.25), 0.248 (2.94), 0.257 (3.23), 0.260 (3.07), 0.271 (1.18), 0.422 (1.20), 0.432 (2.85), 0.436 (3.03), 0.442 (1.50), 0.447 (1.41), 0.452 (3.06), 0.457 (2.84), 0.467 (0.95), 1.084 (0.61), 1.088 (0.61), 1.092 (0.62), 1.096 (0.52), 1.104 (1.00), 1.112 (0.51), 1.116 (0.58), 1.121 (0.58), 1.124 (0.54), 2.518 (2.09), 2.523 (1.38), 3.118 (2.18), 3.133 (3.59), 3.149 (2.08), 5.295 (16.00), 5.888 (0.75), 5.902 (1.47), 5.916 (0.72), 6.936 (2.04), 6.958 (2.15), 7.729 (5.36), 7.752 (1.52), 7.757 (1.12), 10.879 (4.64)。

【0768】

實例213

5-[4-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(120 mg，458 μmol，中間物66)溶解於DMSO (800 μl)中，且添加1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲胺(92.6 mg，915 μmol)。在100℃下攪拌混合物3天。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到93.0 mg (95%純度，56%產率)標題化合物。

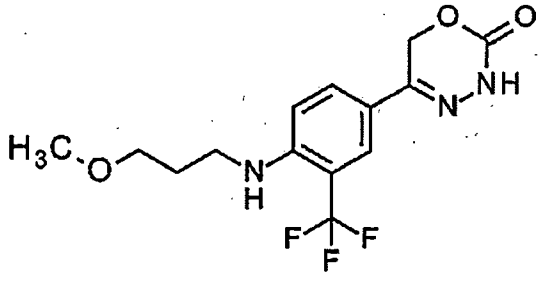
LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.275 (16.00), 2.518 (1.01), 2.523 (0.62), 3.417 (3.57), 3.432 (3.59), 4.196 (6.36), 4.211 (6.95), 4.449 (5.85), 4.464 (5.27), 5.302 (13.69), 5.943 (0.63), 5.957 (1.27), 5.972 (0.63), 6.991 (1.48), 7.013 (1.59), 7.725 (1.51), 7.744 (5.58), 10.890 (4.43)。

【0769】

實例214

5-{4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮(260

mg，992 μmol，中間物66)溶解於DMSO (2.0 ml)中，且添加3-甲氧基丙-1-胺(200 μl，2.0 mmol)。在100℃下攪拌混合物64小時。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到267 mg (99%純度，80%產率)標題化合物。

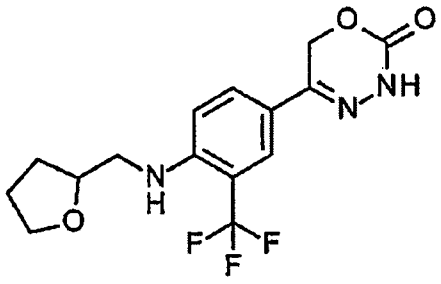
LC-MS (方法1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.786 (0.98), 1.801 (1.53), 1.817 (1.01), 2.073 (0.41), 2.518 (0.61), 3.243 (16.00), 3.270 (0.53), 3.286 (1.28), 3.301 (1.29), 3.316 (0.64), 3.410 (1.50), 3.425 (2.89), 3.439 (1.42), 5.293 (7.70), 6.066 (0.75), 6.852 (1.05), 6.874 (1.09), 7.730 (2.05), 7.756 (0.75), 10.878 (2.38)。

【0770】

實例215

(外消旋)-5-[4-({[氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加(外消旋)-1-[氧雜環戊-2-基]甲胺(130 μl，1.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到108 mg (95%純度，52%產率)標題化合物。

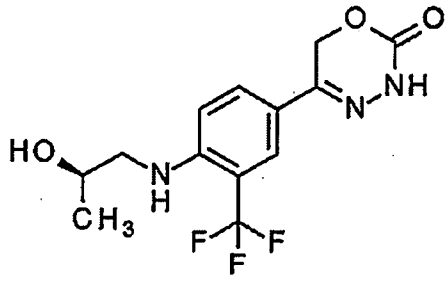
LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.591 (0.79), 1.603 (0.56), 1.611 (0.99), 1.619 (0.88), 1.628 (0.67), 1.636 (0.62), 1.641 (1.02), 1.657 (0.57), 1.783 (0.50), 1.798 (1.22), 1.815 (1.68), 1.819 (1.63), 1.829 (1.49), 1.836 (1.72), 1.846 (0.93), 1.850 (1.20), 1.866 (0.59), 1.885 (0.69), 1.902 (0.89), 1.906 (0.56), 1.914 (0.99), 1.923 (0.64), 1.931 (0.72), 1.934 (0.68), 1.945 (0.55), 2.327 (0.41), 2.518 (1.66), 2.523 (1.12), 2.669 (0.40), 3.212 (0.48), 3.226 (0.65), 3.245 (0.96), 3.261 (1.15), 3.275 (0.85), 3.352 (1.06), 3.359 (0.66), 3.372 (0.72), 3.386 (0.49), 3.610 (0.75), 3.630 (1.56), 3.647 (2.03), 3.664 (1.09), 3.732 (1.03), 3.748 (1.82), 3.765 (1.50), 3.768 (1.38), 3.785 (0.81), 4.026 (1.18), 4.038 (1.37), 4.042 (1.23), 4.054 (1.15), 5.298 (16.00), 5.690 (0.81), 5.703 (1.49), 5.717 (0.78), 6.965 (1.95), 6.987 (2.02), 7.731 (6.98), 7.752 (1.70), 10.890 (5.24)。

【0771】

實例216

5-[4-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(260 mg，992 μmol，中間物66)溶解於DMSO (2.5 ml)中，且添加(2R)-1-胺基丙-2-醇(160 μl，2.0 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用

DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到218 mg (95%純度，66%產率)標題化合物。

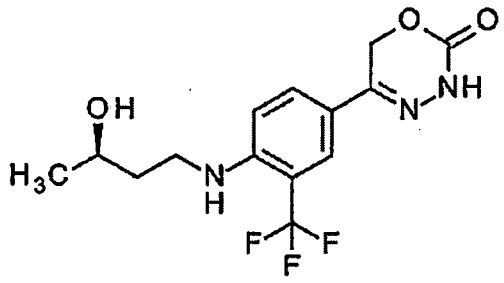
LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.103 (10.18), 1.118 (10.29), 2.518 (1.03), 2.522 (0.64), 3.029 (0.52), 3.041 (0.61), 3.047 (0.62), 3.060 (1.03), 3.072 (0.84), 3.079 (0.87), 3.090 (0.74), 3.197 (0.72), 3.210 (1.13), 3.224 (0.93), 3.242 (0.79), 3.256 (0.52), 3.821 (0.41), 3.834 (0.85), 3.850 (1.11), 3.866 (0.78), 4.950 (3.78), 4.962 (3.73), 5.300 (16.00), 5.644 (0.86), 5.657 (1.44), 5.670 (0.84), 6.910 (1.93), 6.932 (1.99), 7.737 (7.21), 7.757 (1.77), 10.888 (5.40)。

【0772】

實例217

5-[4-{[(3R)-3-羥基丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1000 μl)中，且添加(2R)-4-胺基丁-2-醇(102 mg，1.14 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到86.0 mg (95%純度，43%產率)標題化合物。

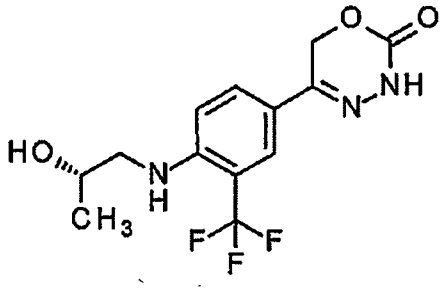
LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.087 (10.42), 1.102 (10.69), 1.532 (0.62), 1.551 (0.91), 1.566 (1.16), 1.586 (1.04), 1.603 (0.41), 1.643 (0.40), 1.658 (0.96), 1.668 (1.02), 1.676 (0.77), 1.685 (0.73), 1.693 (0.63), 1.702 (0.57), 2.327 (0.45), 2.522 (1.03), 2.669 (0.45), 3.268 (0.73), 3.284 (1.69), 3.299 (2.38), 3.314 (1.99), 3.742 (0.91), 3.747 (0.91), 3.758 (0.91), 4.773 (3.53), 4.784 (3.42), 5.292 (16.00), 6.218 (0.94), 6.231 (1.79), 6.243 (0.92), 6.851 (2.46), 6.873 (2.55), 7.726 (4.84), 7.752 (1.77), 10.871 (5.39)。

【0773】

實例218

5-[4-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，97%純度，555 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加(2S)-1-胺基丙-2-醇(99 μl，98%純度，1.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物18小時。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到152 mg (98%純度，85%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

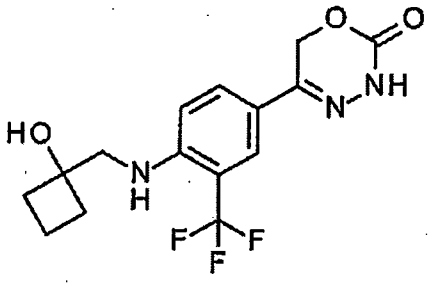
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.102 (10.45), 1.118 (10.65), 2.522 (0.80), 3.029 (0.54), 3.040 (0.63), 3.046 (0.65), 3.060

(1.08), 3.072 (0.87), 3.079 (0.90), 3.090 (0.77), 3.196 (0.73), 3.210 (1.18), 3.224 (0.95), 3.241 (0.81), 3.256 (0.54), 3.821 (0.44), 3.833 (0.89), 3.850 (1.17), 3.866 (0.83), 3.878 (0.41), 4.950 (4.60), 4.962 (4.59), 5.300 (16.00), 5.645 (0.89), 5.657 (1.48), 5.669 (0.87), 6.910 (2.00), 6.932 (2.06), 7.737 (7.43), 7.756 (1.82), 10.888 (5.53)。

【0774】

實例219

5-[4-{[(1-羥基環丁基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(320 mg，1.22 mmol，中間物66)溶解於DMSO (2.0 ml)中，且添加1-(胺基甲基)環丁-1-醇(247 mg，2.44 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到231 mg (95%純度，52%產率)標題化合物。

LC-MS (方法1): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

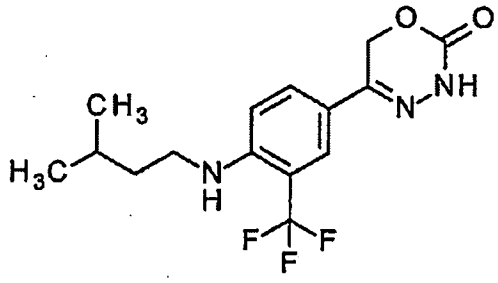
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.546 (0.74), 1.569 (1.05), 1.591 (0.73), 1.637 (0.72), 1.644 (0.54), 1.654 (0.80), 1.665 (0.53), 1.976 (4.50), 1.993 (4.03), 1.998 (5.17), 2.015 (2.05), 2.074 (14.34), 2.518 (1.22), 2.522 (0.84), 3.279 (4.02), 3.291 (4.05), 5.278 (1.45), 5.308 (16.00), 5.527 (3.57), 7.000 (2.21), 7.022 (2.34), 7.746

(3.95), 7.752 (2.30), 7.774 (1.55), 7.779 (1.23), 10.898 (5.51)。

【0775】

實例220

5-{4-[(3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二啡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二啡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加3-甲基丁-1-胺(150 μl，1.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到106 mg (95%純度，53%產率)標題化合物。

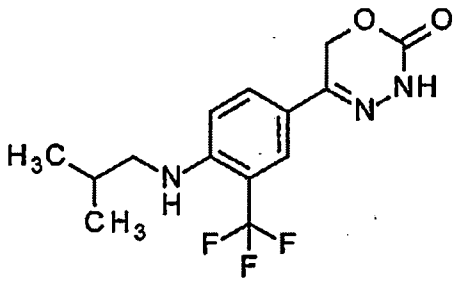
LC-MS (方法1): R_t = 1.34 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.898 (15.35), 0.914 (16.00), 1.413 (0.60), 1.430 (1.37), 1.449 (1.39), 1.467 (0.77), 1.606 (0.67), 1.623 (0.77), 1.640 (0.58), 2.518 (1.24), 2.523 (0.87), 3.227 (0.56), 3.242 (1.04), 3.263 (1.05), 3.278 (0.55), 5.289 (9.24), 5.866 (0.41), 5.880 (0.82), 5.894 (0.41), 6.849 (1.20), 6.871 (1.25), 7.715 (1.22), 7.720 (2.09), 7.727 (1.19), 7.749 (0.82), 7.754 (0.65), 10.871 (2.70)。

【0776】

實例221

5-{4-[(2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加2-甲基丙-1-胺(130 μl，1.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到115 mg (95%純度，61%產率)標題化合物。

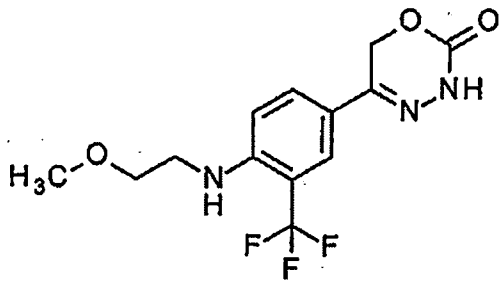
LC-MS (方法1): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.875 (15.59), 0.892 (16.00), 1.895 (0.77), 1.912 (0.95), 1.928 (0.73), 2.518 (2.28), 2.522 (1.46), 2.669 (0.50), 3.046 (1.72), 3.062 (2.63), 3.078 (1.65), 5.287 (12.60), 5.958 (0.63), 5.972 (1.23), 5.987 (0.61), 6.865 (1.49), 6.889 (1.55), 7.712 (5.25), 7.730 (1.38), 10.870 (3.92)。

【0777】

實例222

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(1.05 g，92%純度，3.68 mmol，中間物66)溶解於DMSO (7.0 ml)中，且添加2-甲氧基乙-1-胺(710 µl，99%純度，8.1 mmol)。在100℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC (酸性條件)純化，得到786 mg (100%純度，67%產率)標題化合物。

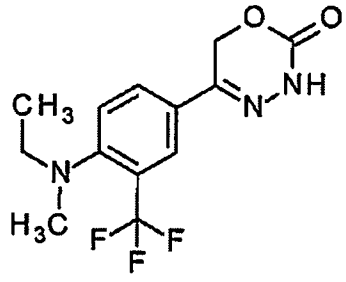
LC-MS (方法1): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.76 (br t, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.41 (q, 2H), 3.27 (s, 3H)

【0778】

實例223

5-{4-[乙基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 µmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加N-甲基乙胺(110 µl，1.3 mmol)。在100℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用DMSO

稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到73.0 mg (95%純度，40%產率)標題化合物。

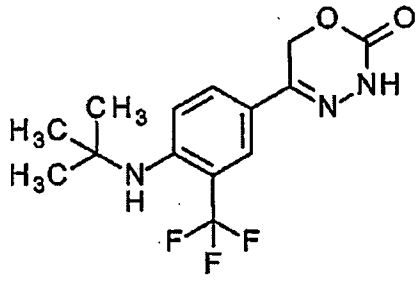
LC-MS (方法1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.964 (4.46), 0.981 (10.06), 0.999 (4.62), 2.074 (0.54), 2.518 (1.54), 2.523 (0.99), 2.666 (16.00), 2.967 (1.15), 2.985 (3.62), 3.002 (3.54), 3.020 (1.08), 5.387 (14.58), 7.533 (1.84), 7.554 (2.02), 7.904 (1.16), 7.910 (1.65), 7.931 (5.31), 11.105 (3.70)。

【0779】

實例224

5-[4-(第三丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例205，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

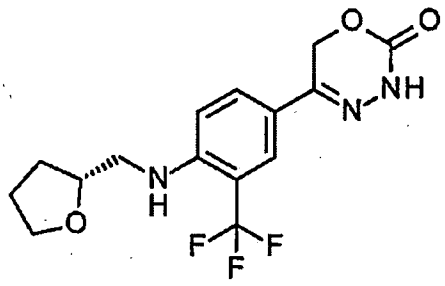
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.400 (16.00), 1.412 (1.99), 1.428 (2.69), 2.522 (1.01), 4.320 (0.50), 4.628 (0.62), 5.302 (4.05), 7.153 (0.66), 7.176 (0.70), 7.740 (0.77), 7.745 (1.05), 7.750 (0.95), 7.757 (0.61), 10.918 (1.26)。

【0780】

實例225

5-[4-({[(2R)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例205，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

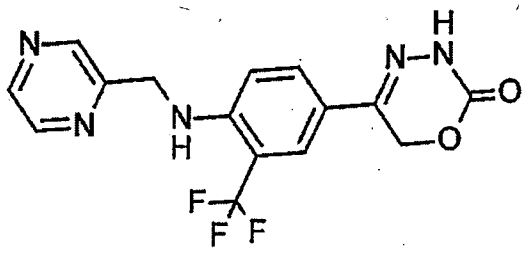
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.591 (0.72), 1.594 (0.54), 1.603 (0.49), 1.607 (0.56), 1.611 (0.92), 1.619 (0.83), 1.628 (0.62), 1.635 (0.55), 1.641 (0.98), 1.657 (0.54), 1.782 (0.47), 1.797 (1.10), 1.802 (0.80), 1.815 (1.49), 1.818 (1.44), 1.829 (1.32), 1.836 (1.57), 1.845 (0.82), 1.850 (1.09), 1.866 (0.56), 1.885 (0.62), 1.901 (0.83), 1.906 (0.50), 1.914 (0.93), 1.919 (0.43), 1.923 (0.58), 1.928 (0.64), 1.930 (0.65), 1.934 (0.62), 1.945 (0.50), 1.950 (0.46), 2.518 (1.37), 2.522 (0.83), 3.212 (0.44), 3.225 (0.57), 3.245 (0.88), 3.261 (1.03), 3.275 (0.76), 3.352 (0.87), 3.359 (0.54), 3.371 (0.62), 3.386 (0.43), 3.609 (0.72), 3.630 (1.47), 3.647 (1.89), 3.664 (1.05), 3.732 (1.00), 3.749 (1.69), 3.752 (1.06), 3.765 (1.42), 3.768 (1.25), 3.785 (0.82), 4.026 (1.09), 4.038 (1.26), 4.042 (1.15), 4.054 (1.08), 5.298 (16.00), 5.422 (1.05), 5.690 (0.73), 5.704 (1.37), 5.718 (0.70), 6.965 (1.80), 6.987 (1.88), 7.731 (6.58), 7.752 (1.56), 10.890 (5.06)。

【0781】

實例226

5-[4-{[(吡啉-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(39.3 mg，150 μmol，中間物66)溶解於DMSO (2.0 ml)中，且添加1-(吡吡-2-基)甲胺(32.7 mg，300 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(77.5 mg，600 μmol)。在120℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾且藉由製備型HPLC純化。

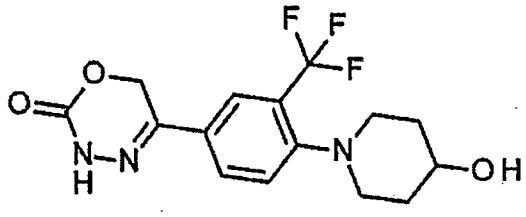
LC-MS (方法1): R_t = 0.88 min; MS (ESIneg): m/z = 350 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.21), 2.083 (2.28), 2.458 (0.58), 2.518 (2.41), 2.522 (1.52), 2.539 (0.67), 4.667 (3.73), 4.681 (3.71), 5.276 (16.00), 6.788 (2.49), 6.810 (3.40), 6.825 (1.81), 6.839 (0.85), 7.666 (1.52), 7.670 (1.62), 7.687 (1.41), 7.693 (1.52), 7.782 (3.37), 7.787 (3.09), 8.541 (3.63), 8.547 (4.20), 8.589 (3.98), 8.593 (4.86), 8.616 (3.59), 8.620 (3.29), 8.623 (3.38), 8.626 (2.54), 10.896 (5.03)。

【0782】

實例227

5-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



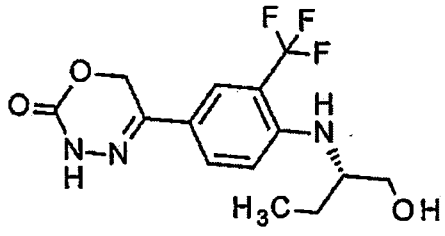
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

【0783】

實例228

5-[4-{[(2S)-1-羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



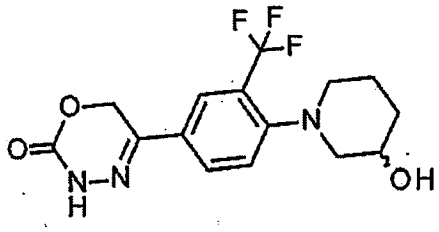
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

【0784】

實例229

(外消旋)-5-[4-(3-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



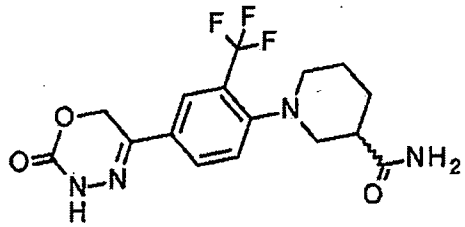
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

【0785】

實例230

(外消旋)-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲醯胺



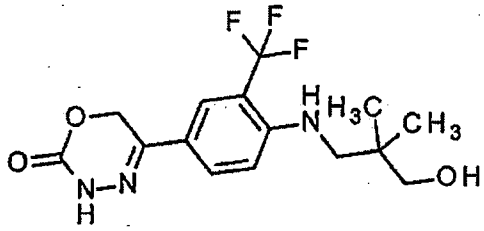
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0786】

實例231

5-{4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



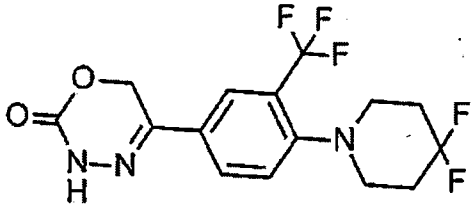
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

【0787】

實例232

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



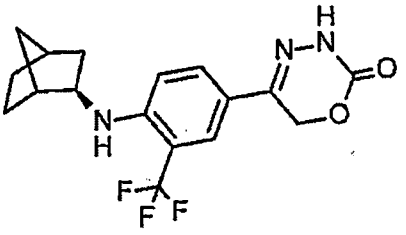
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

【0788】

實例233

5-[4-{[(1R,2R,4R)雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



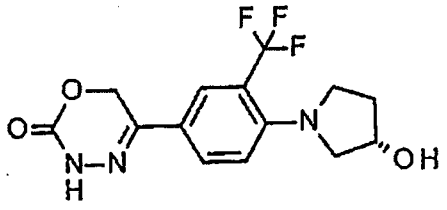
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0789】

實例234

5-{4-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



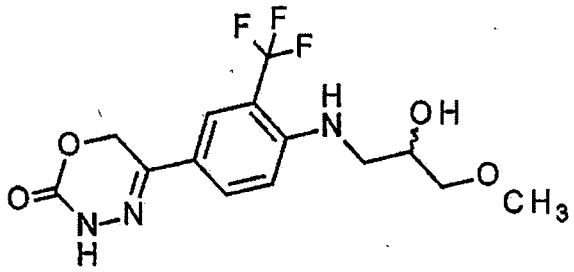
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

【0790】

實例235

(外消旋)-5-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



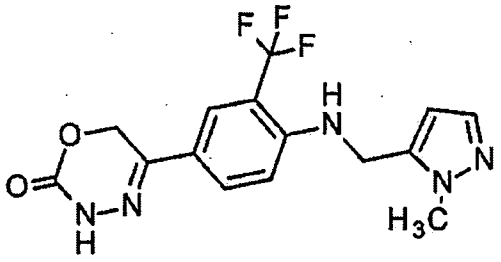
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

【0791】

實例236

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



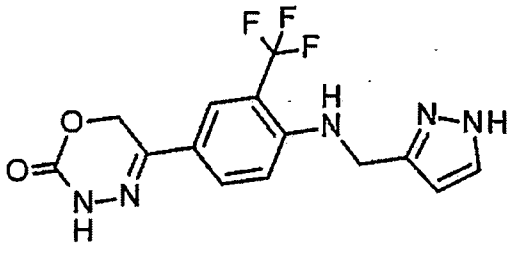
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0792】

實例237

5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



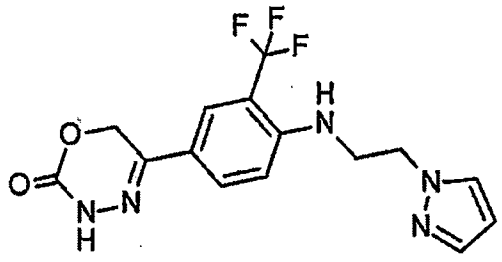
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

【0793】

實例238

5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



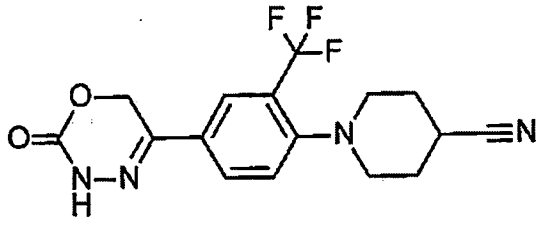
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0794】

實例239

1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈



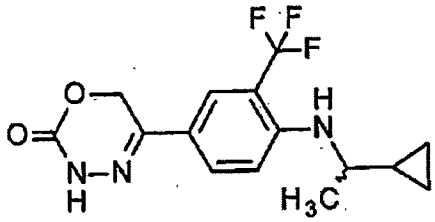
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

【0795】

實例240

(外消旋)-5-{4-[(1-環丙基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



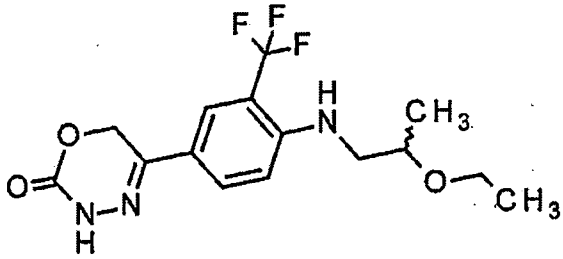
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

【0796】

實例241

(外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



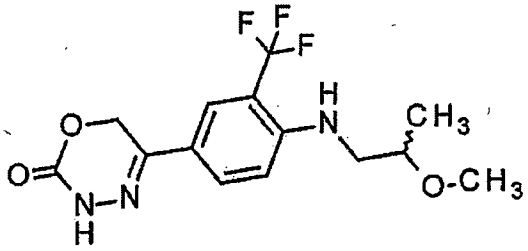
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

【0797】

實例242

(外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



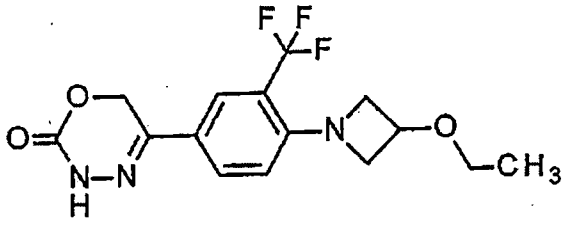
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

【0798】

實例243

5-[4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



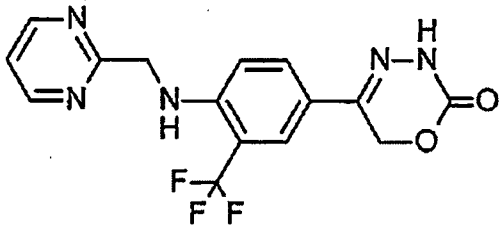
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

【0799】

實例244

5-[4-{[(嘧啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



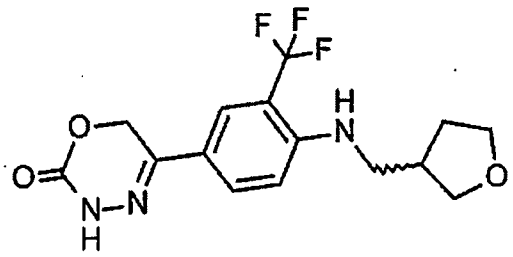
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

【0800】

實例245

(外消旋)-5-[4-{[(氧雜環戊-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



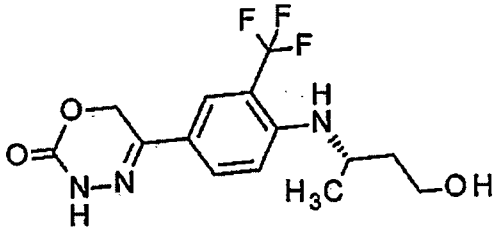
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

【0801】

實例246

5-[4-{[(2S)-4-羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



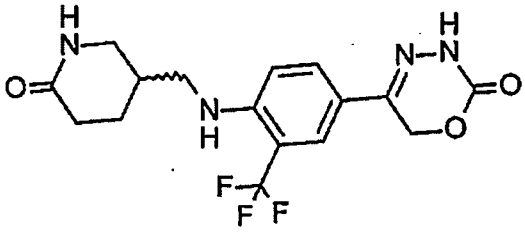
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

【0802】

實例247

(外消旋)-5-[4-{[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



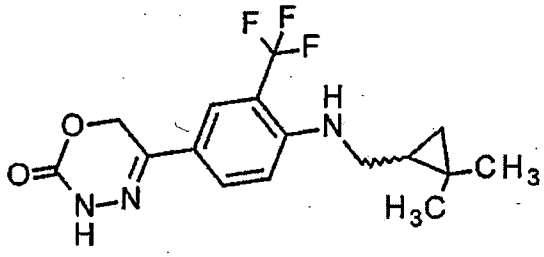
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0803】

實例248

(外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



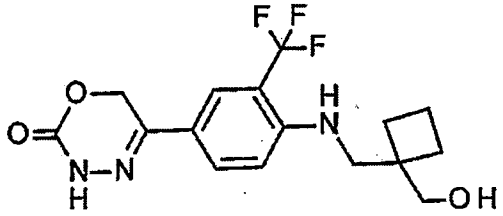
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

【0804】

實例249

5-[4-({[1-(羥基甲基)環丁基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



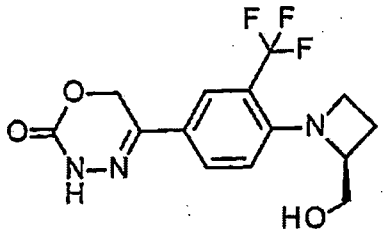
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

【0805】

實例250

5-{4-[(2S)-2-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



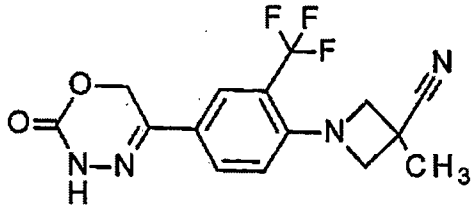
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

【0806】

實例251

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈



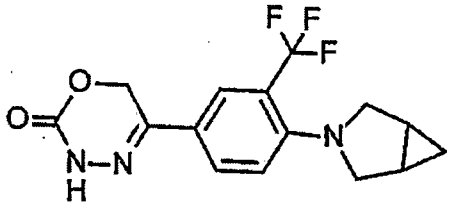
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

【0807】

實例252

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



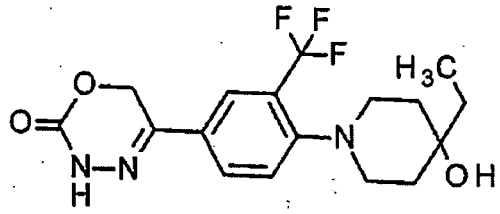
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

【0808】

實例253

5-[4-(4-乙基-4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



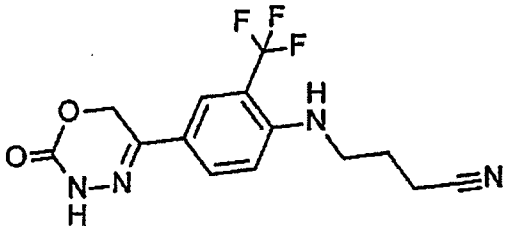
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

【0809】

實例254

4-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈



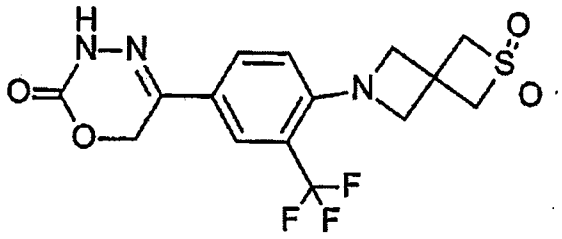
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

【0810】

實例255

6-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-2 λ^6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮



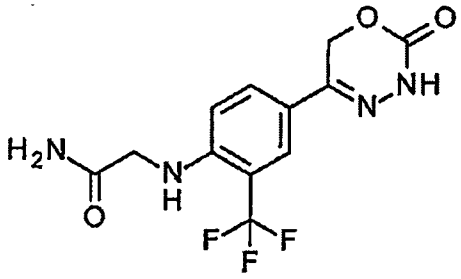
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

【0811】

實例256

N^2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

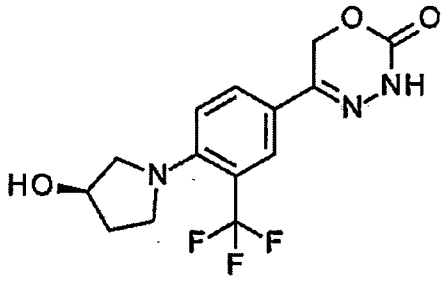
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.54), 2.323 (0.49), 2.327 (0.64), 2.331 (0.47), 2.522 (1.98), 2.665 (0.49), 2.669 (0.64), 2.673 (0.46), 3.809 (4.91), 3.822 (4.81), 5.304 (16.00), 5.411 (1.30), 6.085 (1.06), 6.097 (2.01), 6.109 (1.01), 6.637 (2.32), 6.661 (2.34), 7.301 (2.21), 7.528 (2.20), 7.763 (7.67), 7.781 (2.11), 7.992 (0.67), 10.907 (6.07)。

【0812】

實例257

5-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二吡-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

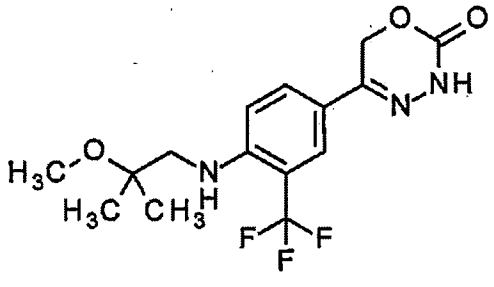
LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.845 (0.62), 1.855 (0.68), 1.877 (1.00), 1.884 (1.00), 1.892 (0.93), 1.939 (0.52), 1.950 (0.57), 1.959 (0.84), 1.969 (1.12), 1.981 (0.93), 1.993 (1.03), 2.003 (0.62), 2.012 (0.43), 2.074 (0.82), 2.331 (0.77), 2.518 (3.97), 2.523 (2.39), 2.673 (0.75), 3.153 (1.35), 3.179 (1.51), 3.367 (1.55), 3.551 (0.68), 3.575 (1.43), 3.593 (2.16), 3.611 (1.30), 4.368 (1.59), 5.021 (1.07), 5.320 (16.00), 7.009 (2.74), 7.032 (2.89), 7.727 (1.94), 7.733 (2.05), 7.749 (1.73), 7.755 (1.89), 7.855 (4.15), 7.861 (3.85), 8.335 (0.53), 10.925 (5.42)。

【0813】

實例258

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

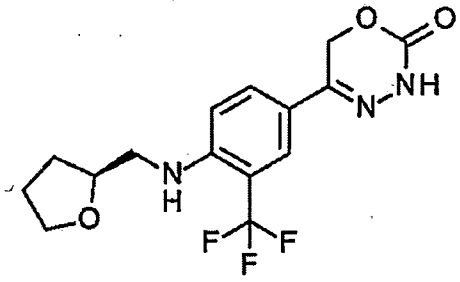
LC-MS (方法1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (16.00), 3.122 (11.15), 3.229 (2.00), 3.241 (1.94), 5.125 (0.66), 5.307 (6.19), 6.949 (0.91), 6.971 (0.95), 7.754 (2.50), 7.778 (0.71), 10.904 (2.14)。

【0814】

實例259

5-[4-({[(2S)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

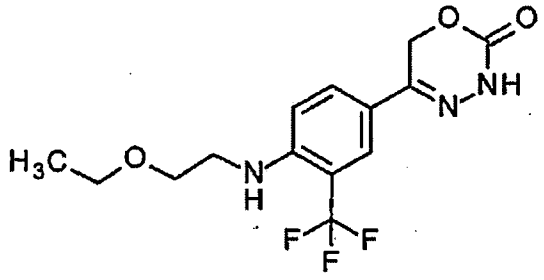
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.591 (0.74), 1.603 (0.50), 1.611 (0.95), 1.619 (0.85), 1.628 (0.64), 1.636 (0.58), 1.641 (1.00), 1.657 (0.55), 1.782 (0.47), 1.797 (1.12), 1.815 (1.55), 1.819 (1.50), 1.829 (1.39), 1.836 (1.64), 1.850 (1.13), 1.866 (0.57), 1.885 (0.65), 1.901 (0.85), 1.906 (0.52), 1.914 (0.96), 1.923 (0.60), 1.931 (0.68), 1.934 (0.65), 1.945 (0.52), 2.518 (1.86), 2.523 (1.15), 3.212 (0.45), 3.225 (0.61), 3.245 (0.91), 3.261 (1.08), 3.275 (0.78), 3.352 (0.91), 3.359 (0.58), 3.372 (0.65), 3.386 (0.46), 3.609 (0.73), 3.630 (1.51), 3.647 (1.96), 3.664 (1.07), 3.732 (1.01), 3.748 (1.75), 3.752

(1.11), 3.765 (1.44), 3.768 (1.32), 3.785 (0.83), 4.026 (1.13), 4.038 (1.31), 4.042 (1.21), 4.054 (1.12), 5.298 (16.00), 5.422 (0.75), 5.691 (0.77), 5.705 (1.44), 5.718 (0.74), 6.965 (1.88), 6.987 (1.97), 7.731 (6.79), 7.752 (1.62), 10.890 (5.13)。

【0815】

實例260

5-{4-[(2-乙氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

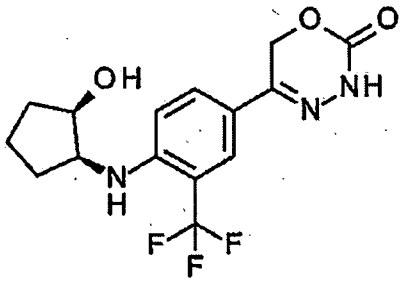
LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.082 (6.73), 1.099 (13.49), 1.116 (6.96), 3.377 (1.78), 3.391 (4.78), 3.405 (5.37), 3.418 (2.53), 3.431 (2.74), 3.449 (6.91), 3.466 (6.79), 3.483 (2.36), 3.534 (4.56), 3.548 (7.56), 3.563 (3.32), 5.300 (16.00), 5.739 (2.79), 6.936 (3.28), 6.958 (3.43), 7.739 (8.49), 7.764 (2.77), 10.894 (6.48)。

【0816】

實例261

5-[4-{[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

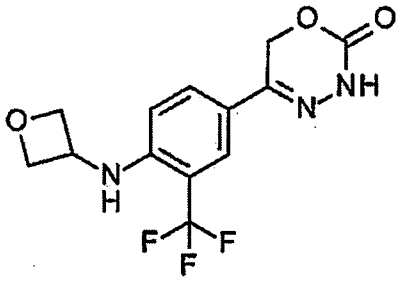
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.336 (0.59), 1.347 (0.44), 1.358 (0.85), 1.367 (0.79), 1.378 (0.57), 1.389 (0.83), 1.409 (0.48), 1.489 (0.46), 1.497 (0.57), 1.510 (0.74), 1.518 (0.81), 1.530 (0.83), 1.539 (0.83), 1.549 (0.63), 1.560 (0.79), 1.578 (0.90), 1.592 (0.79), 1.599 (0.81), 1.604 (0.96), 1.612 (0.94), 1.624 (0.79), 1.631 (0.72), 1.637 (0.66), 1.644 (0.63), 1.715 (0.55), 1.722 (0.68), 1.730 (0.85), 1.740 (0.88), 1.747 (0.85), 1.758 (0.88), 1.770 (0.83), 1.776 (0.66), 1.787 (0.55), 1.796 (0.81), 1.810 (0.85), 1.818 (0.77), 1.827 (0.88), 1.831 (0.81), 1.841 (0.66), 1.848 (0.68), 1.858 (0.48), 1.863 (0.46), 2.075 (0.44), 2.089 (0.59), 2.100 (0.85), 2.107 (0.55), 2.119 (0.88), 2.130 (0.53), 2.332 (0.88), 2.518 (4.25), 2.523 (3.11), 2.540 (0.70), 2.673 (0.88), 3.727 (0.70), 3.742 (0.94), 3.758 (0.74), 4.124 (1.05), 5.302 (16.00), 5.355 (0.77), 5.677 (1.23), 5.693 (1.18), 6.911 (1.88), 6.933 (1.95), 7.740 (5.98), 7.762 (1.47), 8.354 (1.27), 10.889 (3.26)。

【0817】

實例262

5-{4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二

咔-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

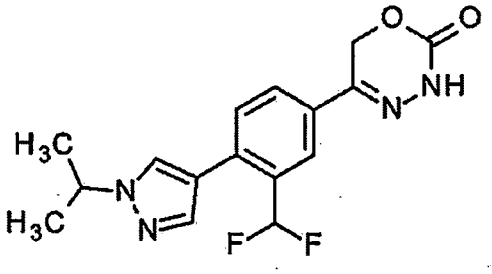
LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (2.13), 2.523 (1.57), 2.539 (3.28), 4.554 (2.34), 4.570 (5.65), 4.585 (3.91), 4.660 (0.55), 4.674 (0.90), 4.688 (0.90), 4.703 (0.56), 4.820 (3.06), 4.837 (5.21), 4.853 (2.56), 5.305 (16.00), 6.321 (1.57), 6.332 (1.54), 6.539 (2.11), 6.561 (2.18), 7.713 (1.22), 7.719 (1.39), 7.736 (1.14), 7.741 (1.37), 7.782 (2.88), 7.787 (2.47), 10.925 (4.42)。

【0818】

實例263

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮



向5-(3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3H-1,3,4-噁二咔-2(6H)-酮(100 mg，0.32 mmol，實例202)於二噁烷/水(5 ml，v:v = 5:1)中的溶液中添加氯化1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵鈀(II)(26 mg，0.03 mmol)、碳酸

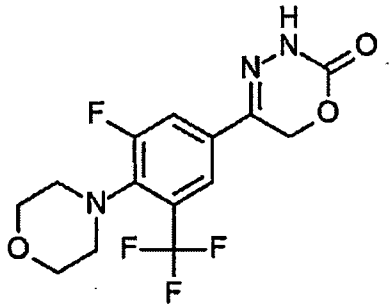
鈉(101 mg，1.0 mmol)、2-碘丙烷(90 mg，0.7 mmol)且在100℃、在氮氣氛圍下攪拌混合物隔夜。在反應完成後，真空移除溶劑且用水稀釋殘餘物。所得混合物用乙酸乙酯萃取且合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑且殘餘物經由製備型HPLC [管柱：XBridge C18 19*150；移動相A：水/10 mmol/L NH_4HCO_3，移動相B：MeCN；流量：20 mL/min；梯度：20% B至60% B歷時8分鐘]，得到9.9 mg (8%產率)呈白色固體狀之標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 335 $(M+H)^+$。

【0819】

實例264

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



向2-(2-乙醯氧基-1-(3-氟-4-嗎啉基-5-(三氟甲基)苯基)亞乙基)肼甲酸甲酯(300 mg，0.7 mmol，中間物60)於20 mL乙醇中的溶液中添加氫化鈉(28 mg，0.7 mmol，60%純度)，所得混合物接著在室溫下攪拌隔夜。反應之後，真空移除溶劑，且添加水，且接著用乙酸乙酯萃取混合物。合併之有機層用鹽水、水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，且殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：Xbridge Prep C18, 5 um,19*150 mm；移動相A：水(0.1% TFA)，移動相B：ACN；流量：20 mL/min；梯度：25% B至64% B歷時8分鐘；254 nm及220 nm；t：7.18分鐘)，得到

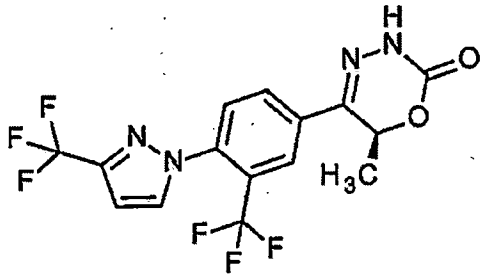
61.4 mg (25%)呈白色固體狀之標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$。

【0820】

實例265

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



向溶解於20 mL DMF中的(6S)-5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮(3.0 g，11 mmol，中間物75)及7.3 g 3-三氟甲基吡唑(54 mmol)中添加7.0 g粉末狀Cs_2CO_3 (22 mmol)，且混合物在60℃下加熱5小時且接著在室溫下攪拌隔夜。添加水且混合物用EtOAc洗滌若干次，合併之EtOAc層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，濃縮且在二氧化矽上用10-40% EtOAc/己烷層析，分離出3.7 g呈灰白色固體狀之產物(87%)。使該物質自熱CH_2Cl_2/己烷中再結晶以產生白色晶體。對掌性SFC分析(對掌性Pak AD-H管柱，3-50% MeOH歷時8分鐘，流量4 mL/min)顯示0.06:99.94對映異構體比率，滯留時間4.18及4.74分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -59.33, -62.28. 13C NMR (101

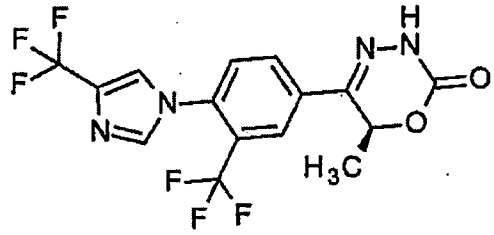
MHz, CDCl3) δ 148.37, 145.71, 144.81 (q, J = 38.7 Hz), 138.73, 133.45 - 133.21 (m), 133.13, 129.84, 129.53, 126.81 (q, J = 32.2 Hz), 124.56 (q, J = 5.2 Hz), 123.78 - 120.91 (m), 119.68 - 116.75 (m), 105.80, 71.84, 17.38。

LC-MS (方法): 質量277 (M + 1)。

【0821】

實例266

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮

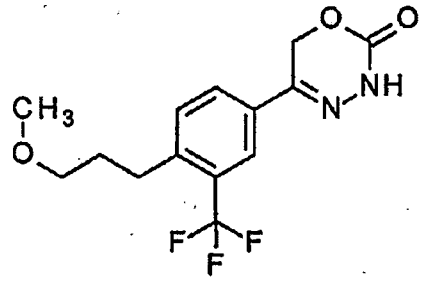


向溶解於2 mL DMF中的100 mg (0.36 mmol) (S)-5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮(中間物75)及73 mg 4-三氟甲基咪唑(0.54 mmol)中添加235 mg粉末狀Cs2CO3 (0.72 mmol)且混合物在80℃下加熱5小時，隨後冷卻至室溫。添加水且混合物用EtOAc沖洗數次，合併的EtOAc 用水及鹽水沖洗，乾燥(MgSO4)且濃縮。添加二氯甲烷且4-三氟甲基咪唑開始不溶解且濾出。0-70% EtOAc層析分離出不純產物，將其溶解於EtOAc中且用1 N HCl萃取，隨後乾燥且濃縮，產生53 mg呈白色固體狀之標題產物(38%)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -59.59, -63.01。質量393 (M + 1)

【0822】

實例267

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在氬氣氛圍下，將5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(45.0 mg，143 μmol，實例140)溶解於乙醇(2.0 ml)中，接著添加Pd/C (8.59 mg，14.3 μmol)且在氬氣氛圍下攪拌混合物4小時。催化劑經矽藻土移除，用二氯甲烷洗滌且真空蒸發有機相，產生37.3 mg (95%純度，78%產率)標題化合物。

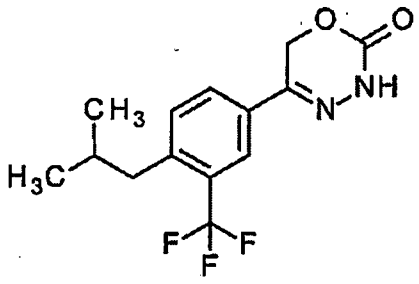
LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.764 (0.51), 1.780 (1.40), 1.799 (1.64), 1.819 (1.46), 1.835 (0.56), 2.669 (0.41), 2.787 (1.49), 2.807 (1.97), 2.826 (1.37), 3.331 (16.00), 3.357 (2.50), 3.372 (4.84), 3.388 (2.33), 5.406 (11.07), 7.576 (1.87), 7.597 (2.10), 7.902 (1.69), 7.923 (1.55), 7.950 (3.05), 11.160 (3.49)。

【0823】

實例268

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例267，由實例63合成標題化合物。

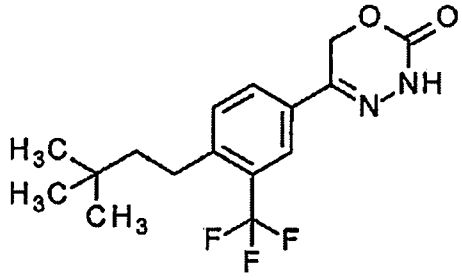
LC-MS (方法1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.879 (14.98), 0.896 (15.48), 1.928 (0.57), 1.945 (0.70), 1.962 (0.56), 2.518 (1.14), 2.523 (0.79), 2.646 (2.31), 2.664 (2.39), 5.411 (16.00), 7.554 (1.79), 7.574 (2.00), 7.897 (1.28), 7.901 (1.42), 7.917 (1.08), 7.922 (1.30), 7.958 (2.77), 7.962 (2.39), 11.162 (3.15)。

【0824】

實例269

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮



類似於實例267，由實例144合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

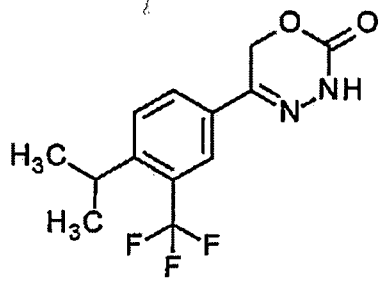
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.939 (1.27), 0.948 (16.00), 1.399 (0.56), 1.411 (0.41), 1.421 (0.48), 1.432 (0.41), 1.443 (0.58), 2.518 (0.41), 2.698 (0.44), 5.404 (4.21), 7.552 (0.60), 7.573

(0.67), 7.891 (0.50), 7.911 (0.46), 7.935 (0.95), 11.151 (1.28)。

【0825】

實例270

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在氬氣氛圍下，將5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(90.0 mg，317 μmol，實例147)溶解於乙醇(4.0 ml)中，接著添加Pd/C (19.0 mg，31.7 μmol)且在氫氣氛圍下攪拌混合物2小時。催化劑經矽藻土移除，用二氯甲烷洗滌且真空蒸發有機相，產生72.0 mg (95%純度，75%產率)標題化合物。

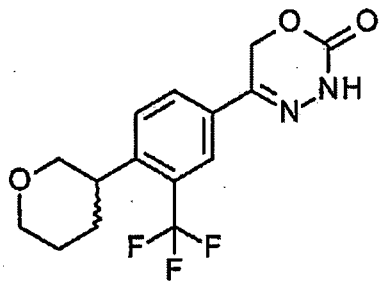
LC-MS (方法1): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.241 (15.87), 1.258 (16.00), 2.518 (1.04), 2.523 (0.68), 3.224 (0.69), 3.240 (0.90), 3.256 (0.66), 5.406 (15.12), 7.740 (2.07), 7.760 (2.48), 7.926 (4.00), 7.932 (2.51), 7.953 (1.55), 11.150 (3.85)。

【0826】

實例271

(外消旋)-5-{4-[噁烷-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在高壓釜容器中，在氬氣氛圍下，將5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮(40.0 mg，123 μmol，實例142)溶解於乙醇(2.0 ml)及THF (0.4 mL)中，接著添加Pd/C (15.0 mg，31.7 μmol)。容器用氫氣(26.2巴)加壓且在室溫下攪拌21小時。濾出催化劑，且真空蒸發有機相。粗產物使用質量觸發製備型HPLC純化，產生16.0 mg (95%純度，38%產率)標題化合物。

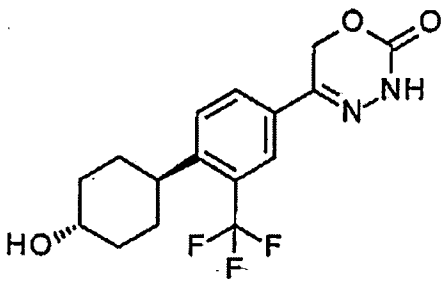
LC-MS (方法1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.307 (0.41), 1.324 (0.40), 1.674 (1.60), 1.843 (1.21), 1.863 (1.70), 2.518 (2.74), 2.523 (1.86), 3.082 (0.63), 3.435 (0.66), 3.445 (0.62), 3.463 (2.10), 3.471 (1.19), 3.489 (2.63), 3.499 (0.69), 3.516 (1.19), 3.702 (1.10), 3.711 (0.97), 3.729 (0.89), 3.738 (0.77), 3.887 (0.97), 3.913 (0.77), 5.408 (16.00), 7.756 (1.93), 7.777 (2.40), 7.929 (1.78), 7.950 (1.49), 7.969 (3.43), 11.172 (4.69)。

【0827】

實例272

(反)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



類似於實例271，由實例141合成標題化合物。

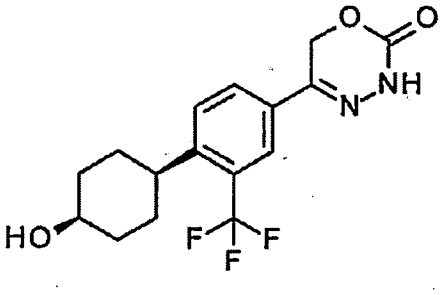
LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.206 (0.45), 1.225 (1.07), 1.236 (1.26), 1.253 (1.14), 1.265 (1.22), 1.284 (0.52), 1.295 (0.48), 1.615 (1.03), 1.652 (1.96), 1.670 (2.65), 1.933 (1.39), 1.957 (1.34), 2.331 (0.91), 2.336 (0.43), 2.518 (4.32), 2.523 (2.73), 2.673 (0.89), 2.760 (0.66), 3.504 (0.50), 3.520 (0.81), 3.531 (0.81), 3.542 (0.43), 4.622 (4.07), 4.634 (3.95), 5.399 (16.00), 5.412 (1.18), 7.701 (1.88), 7.721 (2.23), 7.897 (1.57), 7.902 (1.86), 7.925 (4.57), 11.146 (5.52)。

【0828】

實例273

(順)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



標題化合物在實例272之合成期間作為副產物分離。

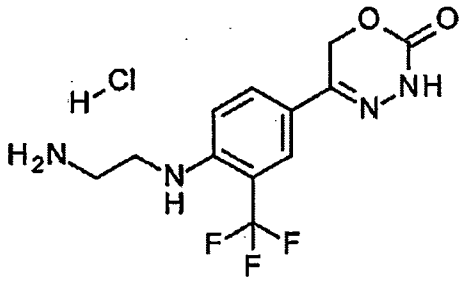
LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.408 (1.39), 1.436 (1.46), 1.487 (0.67), 1.521 (1.58), 1.555 (1.02), 1.762 (1.69), 1.793 (1.28), 1.892 (0.53), 1.923 (1.32), 1.949 (1.23), 1.980 (0.46), 2.331 (0.97), 2.336 (0.46), 2.518 (5.45), 2.522 (3.25), 2.669 (1.37), 2.673 (1.00), 2.678 (0.46), 2.801 (0.44), 2.829 (0.77), 3.914 (1.37), 3.921 (1.37), 4.485 (3.52), 4.495 (3.48), 5.402 (16.00), 7.677 (1.97), 7.698 (2.27), 7.929 (3.83), 7.938 (2.13), 7.959 (1.51), 11.150 (5.15)。

【0829】

實例274

5-{4-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮-鹽酸鹽



將{2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(86.0 mg，214 μmol，中間物67)溶解於1,4-二噁烷(3.0 ml)中，接著添加鹽酸之1,4-二噁烷溶液(530 μl，4.0 M，2.1 mmol)且攪拌3天。隨後，再添加多份1,4-二噁烷(2.0 ml)及鹽酸之1,4-二噁烷溶液(270 μl，4.0 M，1.1 mmol)且攪拌混合物隔夜。真空乾燥反應混合物，產生72.0 mg (95%純度，94%產率)。

LC-MS (方法1): R_t = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

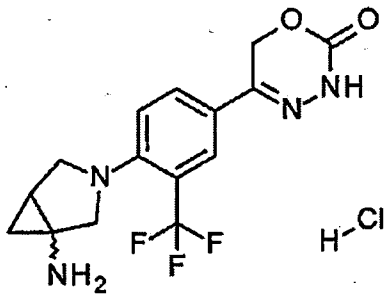
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.33), 2.523 (0.83), 2.933 (0.66), 2.948 (0.67), 3.513 (0.85), 3.529 (0.83), 3.565

(16.00), 5.317 (5.64), 6.183 (0.59), 7.003 (0.74), 7.027 (0.78), 7.767 (1.39), 7.772 (1.21), 7.780 (0.74), 7.949 (0.78), 10.922 (2.06)。

【0830】

實例275

(外消旋)-5-{4-[1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮-鹽酸鹽



步驟1：類似於實例205，由中間物66製備{3-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基}胺基甲酸第三丁酯。

步驟2：類似於實例274，使{3-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基}胺基甲酸第三丁酯脫除保護基，得到標題化合物。

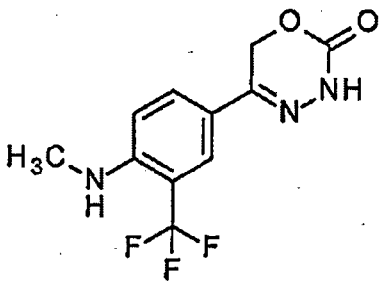
LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.328 (0.40), 3.351 (0.77), 3.435 (0.55), 3.458 (0.55), 3.565 (16.00), 3.618 (0.46), 5.363 (2.05), 7.906 (0.57), 7.912 (0.46), 8.789 (0.70), 11.078 (0.83)。

【0831】

實例276

5-[4-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



將5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(150 mg，572 μmol，中間物66)溶解於DMSO (1.0 ml)中，且添加(甲基胺基)乙腈(96 μl，1.3 mmol)。在100℃攪拌混合物隔夜。再次添加(甲基胺基)乙腈(96 μl，1.3 mmol)且在100℃攪拌隔夜。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機層使用抗水性過濾器乾燥且在減壓下濃縮濾液。反應混合物用DMSO稀釋，過濾且藉由製備型HPLC純化，得到5.60 mg (95%純度，3%產率)標題化合物。

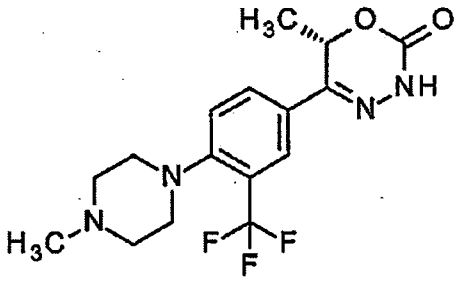
LC-MS (方法1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.46), 2.523 (1.03), 2.808 (8.32), 2.820 (8.21), 5.297 (16.00), 6.160 (1.14), 6.172 (1.13), 6.782 (2.23), 6.805 (2.34), 7.725 (2.45), 7.730 (3.10), 7.754 (1.58), 7.759 (1.18), 7.777 (1.40), 7.782 (1.18), 10.873 (4.35)。

【0832】

實例277

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌吡-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



(6S)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(200 mg，0.68 mmol，中間物74)及1-甲基哌吡 (1.52 mL，13.67 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(0.6 mL)中的溶液在140℃下加熱16小時。使反應混合物分配於EtOAc與飽和氯化鈉水溶液之間，分離有機層且用飽和氯化鈉水溶液洗滌(x4)，乾燥($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。殘餘物質藉由Biotage Isolera™層析(矽膠，用MeOH/DCM 0:1至1:9溶離)純化，合併所需溶離份且真空濃縮，得到不純的所需物質(66 mg，83%純度)。此物質藉由逆相Biotage Isolera™層析(C18，用MeCN-水1:9至1:0溶離)進一步純化，合併所需溶離份且凍乾，得到呈淺粉紅色固體狀之標題化合物(9.8 mg，4%)。

LCMS (方法3, 2 min) 92% @ Rt = 0.83 min, MS (ESIpos): m/z = 357.10 $(M+H)^+$。

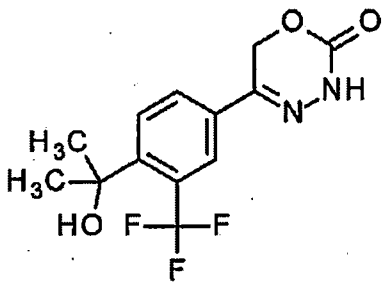
LCMS (MS18, 7 min) 92% @ Rt = 2.60 min, MS (ESIpos): m/z = 357.45 $(M+H)^+$。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.93 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 5.85 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H) - 2個缺失的哌吡環質子信號被溶劑峰覆蓋。

【0833】

實例278

5-[4-(2-羥基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



在0℃，向5-[4-乙醯基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，0.35 mmol，中間物70)於15 mL四氫呋喃中的溶液中添加0.12 mL溴化甲基鎂(3.5 mmol，3 mol/L於乙醚中)。所得混合物在0℃下、在氮氣氛圍下攪拌1小時。在反應完成後，添加冰水且所得混合物用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑，殘餘物藉由製備型HPLC純化[管柱：XBridge，RP18 OBD 19*150 mm；移動相A：水(0.1% NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流量：20 mL/min；梯度：25% B至40% B歷時8分鐘，保持1.5分鐘；254及220 nm，Rt：6.28分鐘]得到35.4 mg(33%)呈白色固體狀之標題化合物。

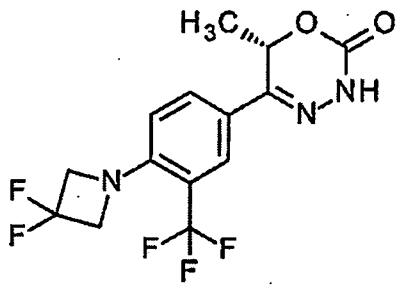
MS (ESIpos):m/z = 303 $(M+H)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 1.55 (s, 6H)。

【0834】

實例279

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



(6S)-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(100 mg，0.34 mmol，中間物74)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(60.3 mg，0.47 mmol)、磷酸鉀(197 mg，0.93 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(14.2 mg，0.02 mmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯//XPhos (29.6 mg，0.06 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中的懸浮液經由氮氣填充的氣球脫氣且在100℃加熱20小時。此後，允許反應混合物冷卻至室溫且分配於IPA/DCM (1:4 v:v)與水之間，經由相分離濾筒分離有機層，且真空濃縮。殘餘物質藉由Biotage Isolera™層析(矽膠，用EtOAc/庚烷(0:1至1:1至1:0)溶離)純化，合併所需溶離份且真空濃縮，得到70 mg (54%產率)呈淡黃色固體之標題化合物。

LCMS (方法3, 2 min) 99% @ Rt = 1.17 min, MS (ESIpos): m/z = 390.95 $(M+MeCN+H)^+$。

LCMS (方法3, 7 min) 92% @ Rt = 4.02 min, MS (ESIpos): m/z = 390.95 $(M+MeCN+H)^+$。

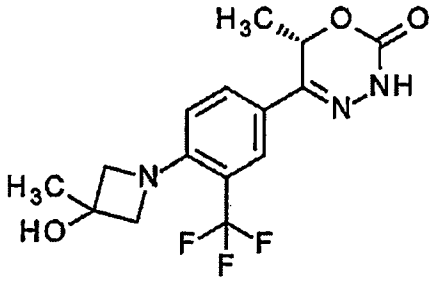
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.51 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 5.83 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

【0835】

實例280

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-

二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例280，由中間物74及3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷合成標題化合物。

LCMS (方法3, 2 min) 97% @ Rt = 1.04 min, MS (ESIpos): m/z = 334.00 $(M+H)^+$。

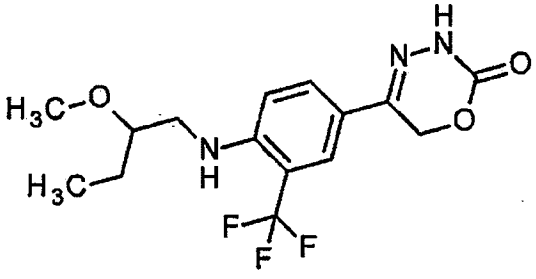
LCMS (方法3, 7 min) 100% @ Rt = 3.52 min, MS (ESIpos): m/z = 334.00 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

【0836】

實例281

5-{4-[(2-甲氧基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



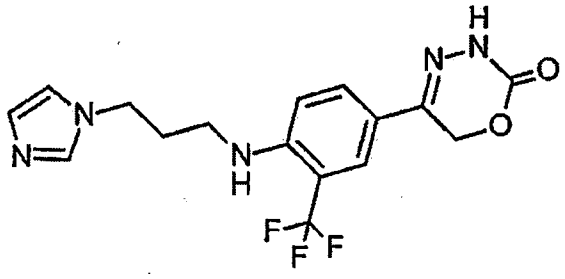
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

【0837】

實例282

5-[4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



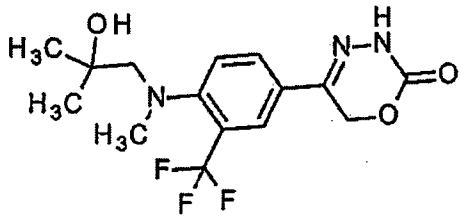
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

【0838】

實例283

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



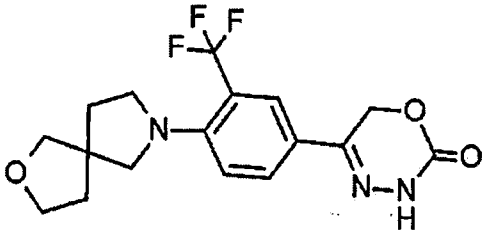
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

【0839】

實例284

5-[4-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬-7-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



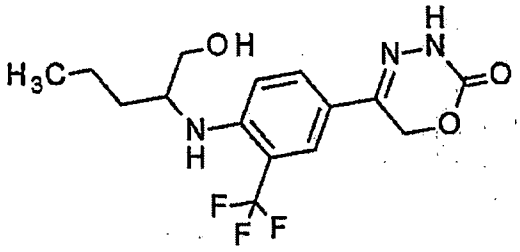
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

【0840】

實例285

5-{4-[(1-羥基戊-2-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



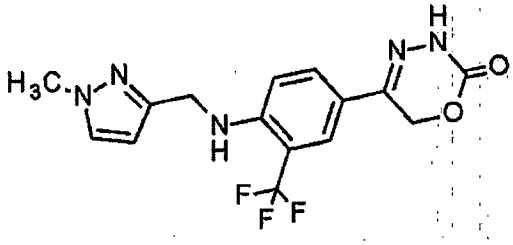
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

【0841】

實例286

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



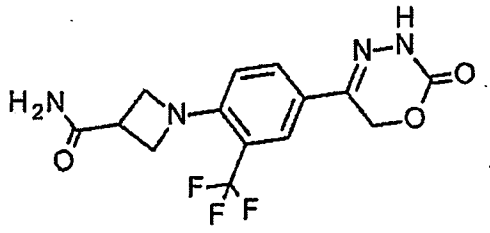
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0842】

實例287

1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲醯胺



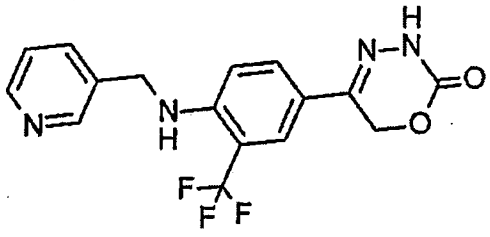
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

【0843】

實例288

5-[4-{[(吡啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



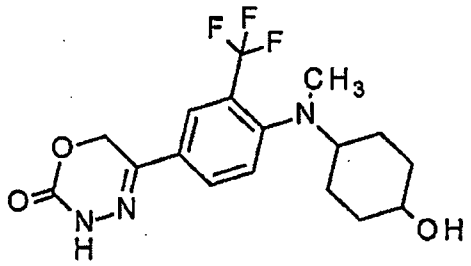
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.61 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

【0844】

實例289

5-{4-[(4-羥基環已基)(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



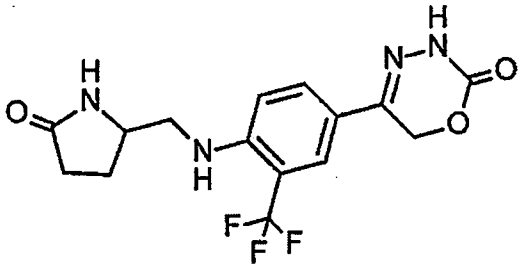
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

【0845】

實例290

5-[4-{[(5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



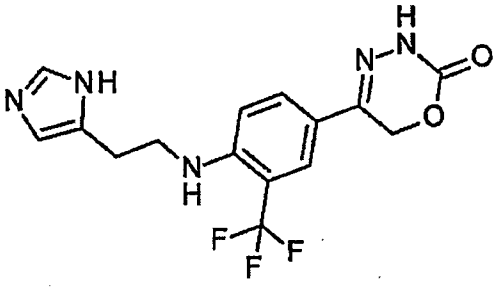
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

【0846】

實例291

5-[4-{[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



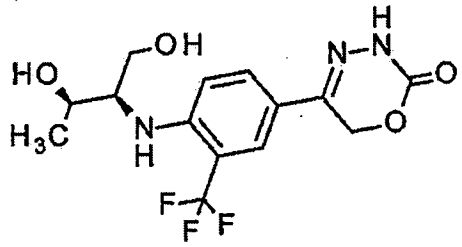
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.49 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0847】

實例292

5-[4-{[(2R,3R)-1,3-二羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



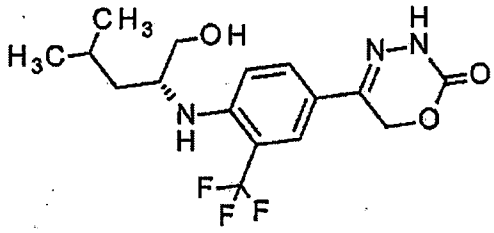
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

【0848】

實例293

5-[4-{[(2R)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



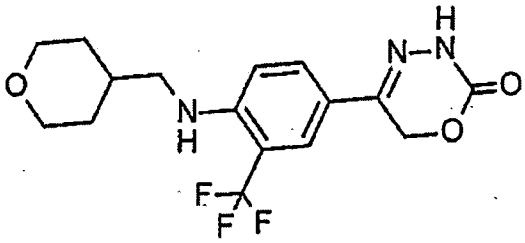
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

【0849】

實例294

5-[4-{[(噁烷-4-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



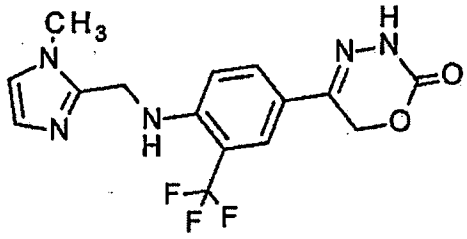
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

【0850】

實例295

5-[4-{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



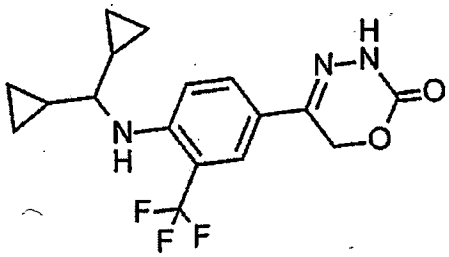
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.45 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0851】

實例296

5-{4-[(二環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



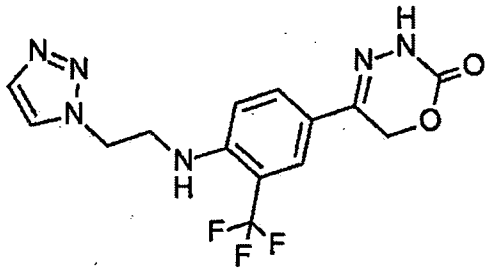
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0852】

實例297

5-[4-{[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



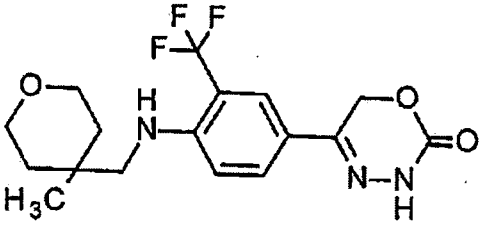
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

【0853】

實例298

5-[4-{[(4-甲基氧雜環己-4-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



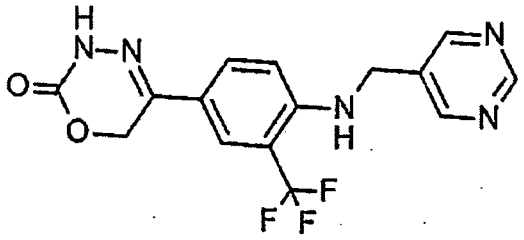
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

【0854】

實例299

5-[4-{[(嘧啶-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



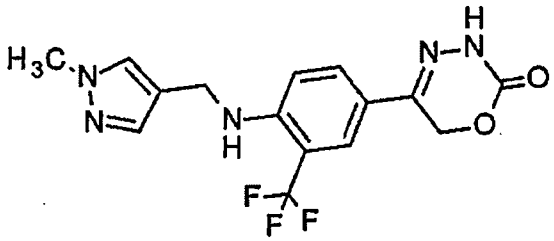
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

【0855】

實例300

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



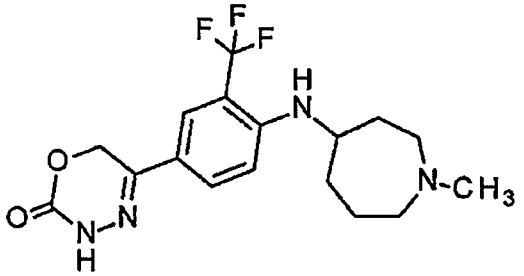
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

【0856】

實例301

5-{4-[(1-甲基氮雜環庚-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唍-2-酮



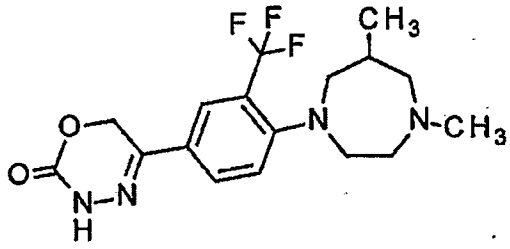
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0857】

實例302

5-[4-(4,6-二甲基-1,4-二氮雜環庚-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



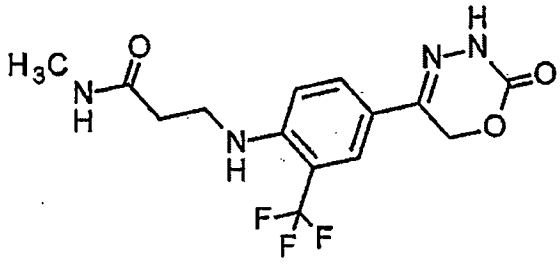
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.55 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0858】

實例303

N-甲基-N^3-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-β-丙胺醯胺



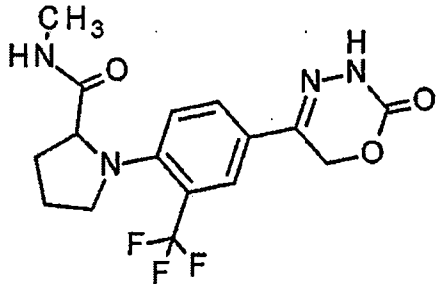
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

【0859】

實例304

N-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]脯胺醯胺



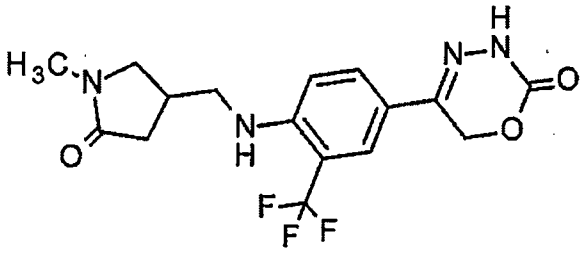
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0860】

實例305

5-[4-{[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



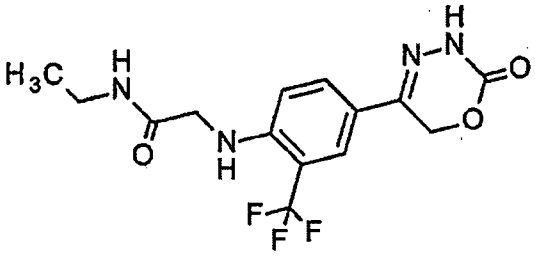
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0861】

實例306

-乙基-N^2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺



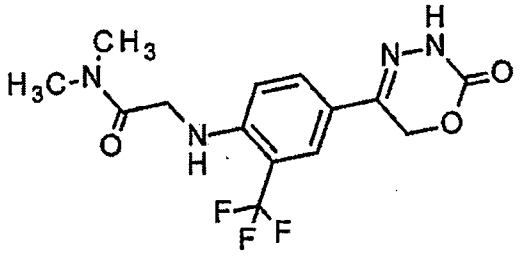
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

【0862】

實例307

N,N-二甲基-N^2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺

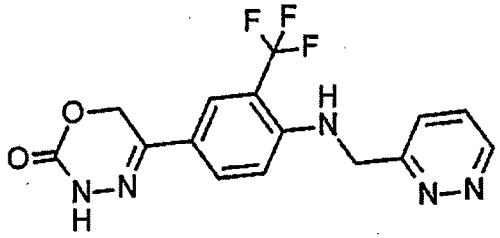


LC-MS (方法1): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

【0863】

實例308

5-[4-{[(噠吡-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



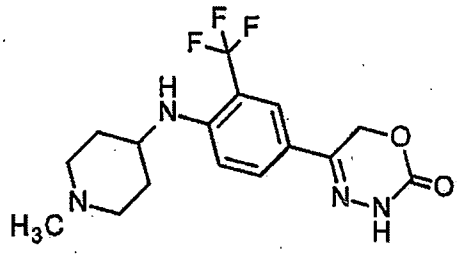
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

【0864】

實例309

5-{4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



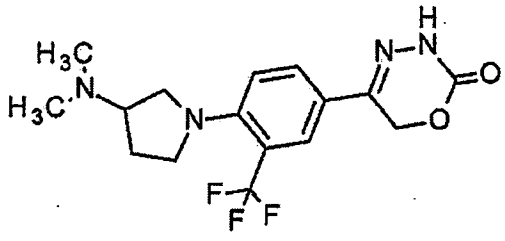
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.48 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

【0865】

實例310

5-{4-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



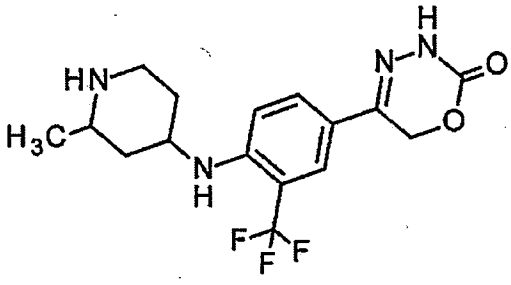
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

【0866】

實例311

5-{4-[(2-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二唑-2-酮



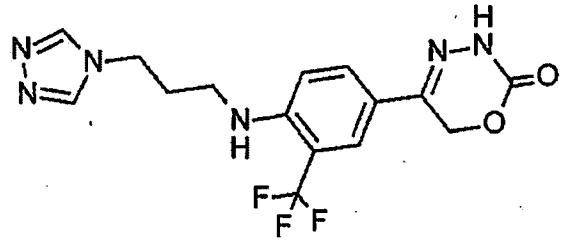
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

【0867】

實例312

5-[4-{[3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



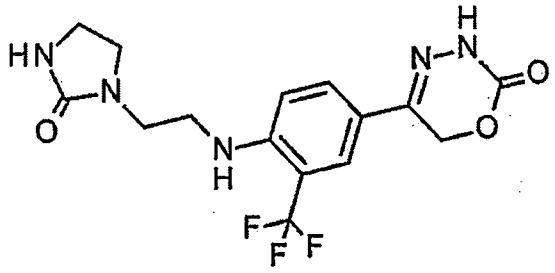
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

【0868】

實例313

5-[4-{[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



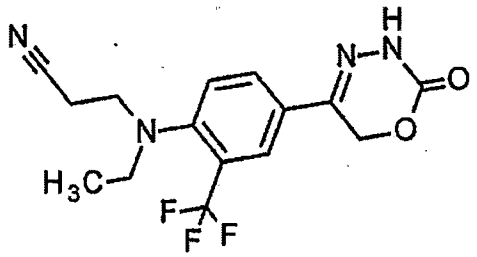
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

【0869】

實例314

3-{乙基[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]胺基}丙腈



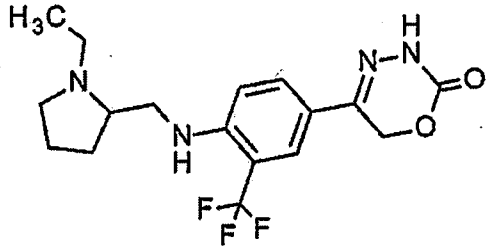
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

【0870】

實例315

5-[4-{[(1-乙基吡咯啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-2-酮



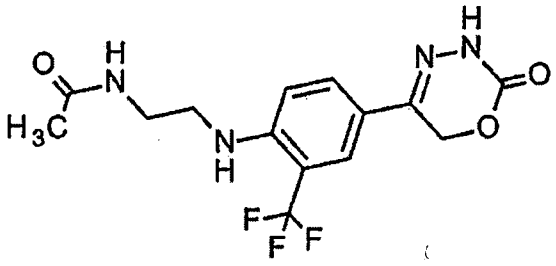
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0871】

實例316

N-{2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吩-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]乙基}乙醯胺



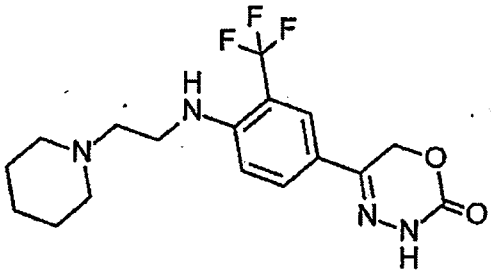
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

【0872】

實例317

5-[4-{[2-(哌啶-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



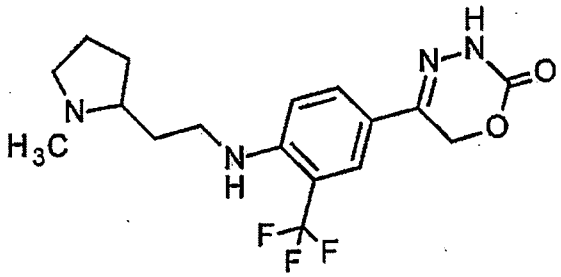
類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0873】

實例318

5-[4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例226，由中間物66製備標題化合物。

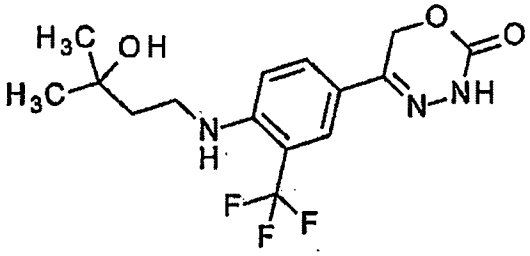
LC-MS (方法1): R_t = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

【0874】

實例319

5-{4-[(3-羥基-3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-

噁二吡-2-酮



類似於實例132，由中間物66製備標題化合物。

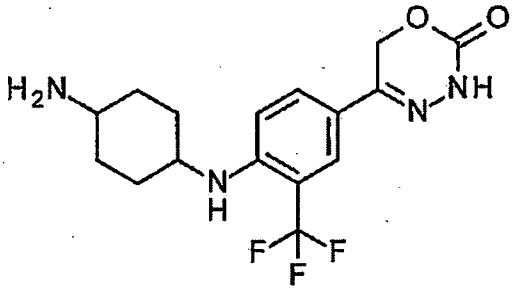
LC-MS (方法1): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (16.00), 1.663 (0.83), 1.681 (1.79), 1.698 (0.85), 2.518 (0.61), 3.273 (0.44), 3.290 (1.02), 3.302 (1.01), 3.320 (0.55), 4.668 (3.46), 5.293 (7.07), 6.407 (0.73), 6.832 (0.98), 6.855 (1.03), 7.723 (1.11), 7.728 (1.73), 7.735 (0.96), 7.757 (0.70), 7.762 (0.56), 10.870 (2.45)。

【0875】

實例320

5-[4-{[4-胺基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(立體異構體混合物)



類似於實例132，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

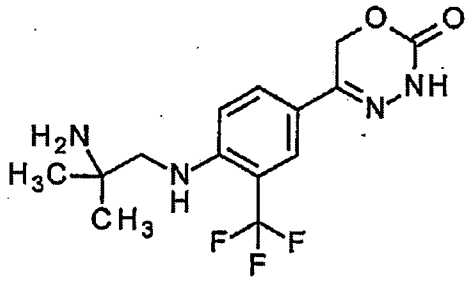
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.311 (0.95), 1.338 (1.33), 1.566 (1.33), 1.575 (1.72), 1.587 (2.17), 1.597 (2.32), 1.611 (1.90),

1.621 (1.94), 1.630 (1.54), 1.748 (1.66), 1.759 (1.27), 1.768 (1.26), 1.777 (1.14), 1.880 (0.48), 1.907 (0.51), 2.518 (2.24), 2.523 (1.56), 2.539 (0.82), 2.836 (0.86), 3.324 (1.17), 3.627 (0.62), 4.882 (0.98), 4.903 (0.97), 5.293 (4.48), 5.300 (16.00), 6.953 (1.71), 6.975 (1.87), 7.718 (0.92), 7.727 (0.59), 7.741 (6.05), 7.761 (1.52), 10.894 (0.40)。

【0876】

實例321

5-{4-[(2-胺基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例132，由中間物66製備標題化合物。

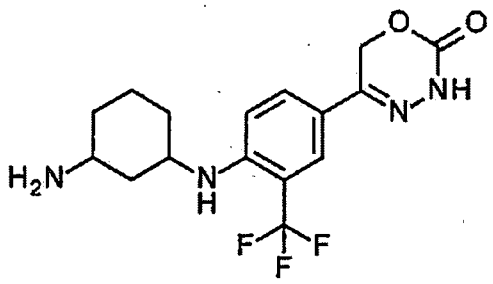
LC-MS (方法): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.092 (16.00), 1.621 (0.70), 2.518 (1.01), 2.523 (0.65), 2.971 (1.78), 2.983 (1.77), 5.299 (7.03), 5.857 (0.60), 6.867 (0.81), 6.891 (0.86), 7.737 (2.42), 7.754 (0.74), 10.880 (1.18)。

【0877】

實例322

5-[4-{[3-胺基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮(立體異構體混合物)



類似於實例132，由中間物66製備標題化合物。

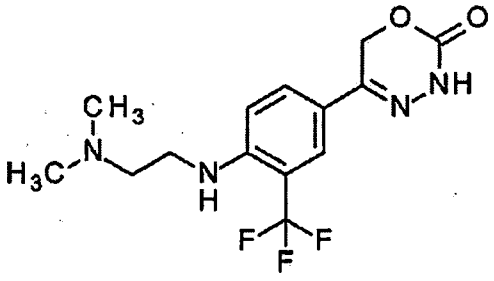
LC-MS (方法1): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.147 (0.69), 1.170 (0.75), 1.195 (0.50), 1.239 (0.68), 1.261 (1.15), 1.292 (1.73), 1.314 (1.43), 1.337 (1.03), 1.357 (1.07), 1.382 (0.92), 1.404 (0.64), 1.457 (0.43), 1.543 (0.46), 1.570 (0.51), 1.650 (1.16), 1.659 (1.16), 1.682 (1.98), 1.698 (2.56), 1.722 (2.08), 1.895 (1.24), 1.926 (1.16), 2.518 (2.84), 2.522 (1.75), 2.888 (0.85), 2.994 (0.41), 3.642 (0.72), 4.852 (0.43), 4.871 (0.42), 5.289 (16.00), 5.300 (5.89), 6.897 (1.75), 6.920 (1.84), 6.956 (0.72), 6.979 (0.78), 7.713 (7.13), 7.732 (2.73), 7.738 (2.60), 7.748 (0.88), 7.770 (0.58), 10.877 (0.75)。

【0878】

實例323

5-[4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例132，由中間物66製備標題化合物。

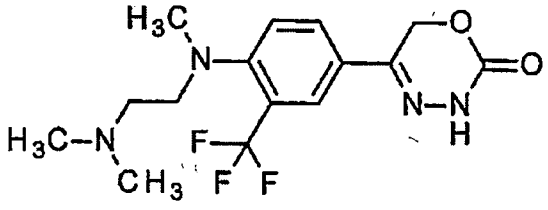
LC-MS (方法1): R_t = 0.58 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.186 (16.00), 2.467 (0.79), 2.483 (2.15), 2.518 (0.97), 2.522 (0.61), 3.252 (0.87), 3.264 (0.85), 5.302 (5.87), 5.779 (0.49), 6.877 (0.75), 6.899 (0.78), 7.740 (0.81), 7.744 (1.20), 7.756 (0.61), 7.778 (0.50), 7.784 (0.41), 10.894 (1.17)。

【0879】

實例324

5-[4-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



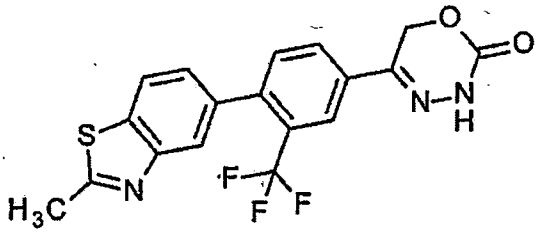
類似於實例132，由中間物66製備標題化合物。

LC-MS (方法): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.083 (16.00), 2.285 (0.78), 2.304 (0.89), 2.308 (0.61), 2.322 (0.99), 2.518 (0.86), 2.523 (0.55), 2.720 (5.24), 3.062 (0.75), 3.081 (0.82), 3.098 (0.69), 5.383 (5.03), 7.549 (0.60), 7.569 (0.66), 7.892 (0.42), 7.897 (0.61), 7.918 (2.09), 11.100 (0.79)。

實例325

5-[4-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物64製備標題化合物。

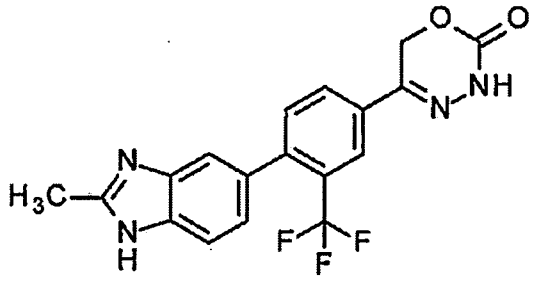
LC-MS (方法): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (1.24), 1.171 (2.57), 1.189 (1.26), 1.987 (4.28), 2.518 (1.06), 2.523 (0.71), 2.831 (16.00), 4.017 (0.97), 4.034 (0.97), 5.489 (10.98), 7.341 (1.21), 7.344 (1.21), 7.361 (1.26), 7.364 (1.26), 7.582 (1.81), 7.603 (1.95), 7.848 (2.36), 8.029 (1.22), 8.033 (1.26), 8.049 (1.08), 8.053 (1.18), 8.112 (2.79), 8.135 (4.89), 11.257 (4.10)。

【0880】

實例326

5-[4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物64製備標題化合物。

LC-MS (方法): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

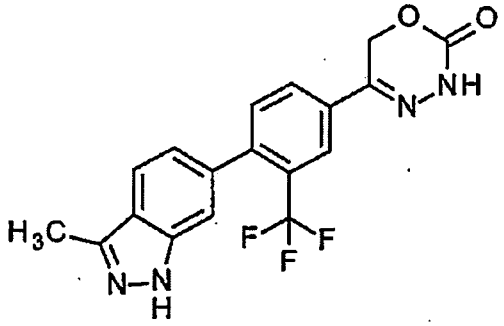
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (3.86), 2.518 (2.91), 2.523 (1.64), 5.478 (16.00), 7.042 (1.26), 7.062 (2.20), 7.083 (1.18), 7.346 (2.05), 7.430 (2.27), 7.450 (2.16), 7.471 (1.90), 7.524

(1.62), 7.540 (3.42), 7.560 (2.98), 7.988 (2.21), 8.008 (2.00), 8.101 (4.18), 11.231 (4.23), 11.235 (3.86), 12.311 (1.82), 12.342 (1.57)。

【0881】

實例327

5-[4-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



類似於實例3，由中間物64製備標題化合物。

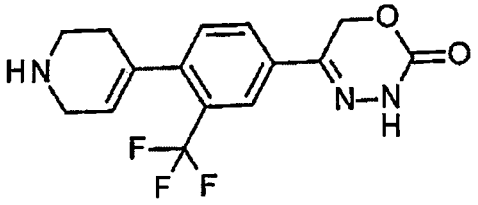
LC-MS (方法): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.524 (16.00), 5.486 (11.79), 5.758 (0.87), 7.007 (1.57), 7.028 (1.65), 7.371 (3.17), 7.557 (2.09), 7.578 (2.25), 7.754 (2.38), 7.774 (2.27), 8.011 (1.48), 8.015 (1.50), 8.032 (1.32), 8.035 (1.39), 8.120 (2.90), 8.123 (2.68), 11.251 (4.44), 12.748 (3.12).

【0882】

實例328

5-[4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二𠯿-2-酮



類似於實例3，由中間物64製備標題化合物。

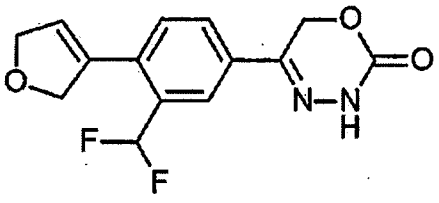
LC-MS (方法): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.93), 2.162 (1.73), 2.518 (2.42), 2.522 (1.40), 2.539 (0.52), 2.890 (2.15), 3.362 (1.06), 3.537 (0.43), 5.418 (16.00), 5.601 (1.78), 7.409 (1.05), 7.429 (1.21), 7.916 (1.72), 7.936 (1.59), 7.982 (2.87), 11.188 (0.95)。

【0883】

實例329

5-[3-(二氟甲基)-4-(2,5-二氫呋喃-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



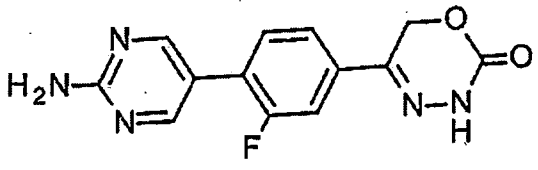
類似於實例198，由中間物77製備標題化合物。

MS(ESIpos): m/z = 293 (M-H)+.

【0884】

實例330

5-[4-(2-胺基嘧啶-5-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮



類似於實例3，由中間物65合成標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

【0885】

實驗章節 - 生物分析

實例在所選生物學分析中測試一或多次。當測試超過一次時，資料係以平均值形式或以中值形式報導，其中

- 平均值(亦稱為算術平均值)表示所得值之總和除以測試次數，且
- 中值表示當以升序或降序排列時，該組值的中間數。若資料集中之值個數為奇數，則中值為中間值。若資料集中之值個數為偶數，則中值為兩個中間值之算術平均值。

【0886】 合成實例一或多次。當合成超過一次時，生物學分析資料表示利用獲自一或多個合成批次之測試的資料集計算的平均值或中值。

【0887】 本發明化合物之活體外活性可在以下分析中證明：

【0888】

分析1

細胞增殖量測

活體外檢查通式(I)化合物對人類癌細胞之抗增殖活性。出於此目的，將適當數目個細胞(海拉：800；SK-MEL-3：1000；A549：800)經由適當生長培養基((A549：DMEM/Ham's F12 (Biochrom；# FG 4815，含有穩定的麩醯胺酸)、FCS 10%最終(Biochrom；#S 0415)；海拉：DMEM/Ham's F12 (Biochrom；# FG 4815，含有穩定的麩醯胺酸)、FCS 10%最終(Biochrom；# S 0415)；SK-MEL-3：McCoy's 5A (Biochrom；# F 1015)、FCS 10%最終(Biochrom；# S 0415)、L-丙胺醯基-L-麩醯胺酸最終：2 mM (Biochrom；# K 0302))接種於384孔盤中且在37℃下培育隔夜。在24小時之後，一個盤(0小時盤)上之細胞用30 µl/孔之CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄# G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且藉助於VICTOR V (Perkin Elmer)量測發光，以便測定治療開始時

之細胞存活率。測試盤上之細胞用通式(I)化合物處理且在37℃下培育72小時。利用10步2.5倍連續稀釋(通常以100 nM的最大藥物最終濃度開始)，藉助於HP D300數位分配器將化合物添加至細胞中。作為對照，用媒劑(0.3%最終濃度之DMSO)處理細胞。在72小時之後，細胞用30 μl/孔腔之CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄# G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且藉助於VICTOR V (Perkin Elmer)量測發光，以測定在處理結束時之細胞存活率。使用來自0小時盤(=最大抑制)及DMSO對照物(=最小抑制)之值測定各測試物質對細胞生長之作用百分比及由其獲得之IC50。使用4參數擬合計算IC50值。

表2：若干實例對不同細胞株之活體外抗增殖IC_{50}值

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]
	(子宮頸癌)	(黑色素瘤)	(黑色素瘤)
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	
45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	
60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	
70	15	29	
71	20	38	
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4
93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	
105	8	15	
106	9	16	
107	6	12	
108	6	13	
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0.3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2
131	2	6	
132	16	38	
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0.3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
144	6	13	
145	27	47	
146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	
165	1	1	1
166	1	1	1
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	
190	0.2	0.4	0.4
191	0.4	1	1
192	2	6	7

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0.5	1	
207	9	14	
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	
217	14	16	
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		
234	2		
235	4		
236	4		
237	0.4		
238	7		
239	0.3	1	1
240	3	12	10
241	6		

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		
251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24
270	9	15	
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50
277	0.3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0.1	0.4	0.4
中間物64	29	53	
中間物66	56	>100	
中間物72	78	260	
中間物73	58	>100	
中間物74	6	11	
中間物75	22	45	
中間物76	40	75	
中間物77	40	65	

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
中間物78	8	20	
中間物67	>100	>100	
12	20	58	
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		
282	13		
283	13		
284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		
294	45		
295	47		
296	59		
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		

實例(中間物，若指定)	海拉細胞	SK-MEL-3	IGR37
311	>100		
312	>100		
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

【0889】 因此，本發明之一個態樣為式(I)化合物用於治療子宮頸癌、的用途。

【0890】 本發明之另一態樣為式(I)化合物用於治療皮膚癌、尤其黑色素瘤的用途。

【0891】 本發明之又一個態樣為式(I)化合物用於治療皮膚癌、尤其黑色素瘤及子宮頸癌的用途。

【0892】 另一態樣為式(I)化合物，其以<100 nM之IC_{50}值有效抑制腫瘤細胞增殖(例如海拉細胞)。

表3-1：若干實例對不同細胞株之活體外抗增殖IC_{50}值

	實例	31	92	139	146	267	269	277
細胞株		IC_{50} [nM]						
乳房	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100
紅白血病	HEL 92.1.7	47	9	>100	13	26	44	>100
神經膠母細胞瘤	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
神經膠母細胞瘤	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
黑色素瘤	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
黑色素瘤	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
卵巢畸胎癌	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

表3-2：若干實例對不同細胞株之活體外抗增殖IC_{50}值

	實例	1	3	4	7	8	135
細胞株		IC_{50} [nM]					
星形細胞瘤	H4	30	25	47	44	50	
乳房	Hs 578T		29				
紅白血病	HEL 92.1.7	20	25				
神經膠母細胞瘤	DK-MG		21				
肺	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
黑色素瘤	IGR-1	89	99				>100
黑色素瘤	CHL-1		9				
黑色素瘤	HMCB	19	26				13
黑色素瘤	COLO741						1
黑色素瘤	C32						15
黑色素瘤	A-2058						24
卵巢畸胎癌	PA-1		22				

【0893】

分析2

細胞增殖量測

活體外檢查通式(I)化合物對人類癌細胞之抗增殖活性。出於此目的，經由適當生長培養基將500個細胞(包括海拉細胞、A2058細胞、DU145細胞、HMCB細胞、IGR37細胞、NCIH1734細胞、OSRC2細胞)或750個細胞(包括CAL51細胞、COLO741細胞、DBTRG05MG細胞、DKMG細胞、G292CLONEA141B1細胞、GB1細胞、HEL細胞、HEL9217細胞、JHUEM1細胞、L3.3細胞、LI7細胞、TE4細胞)或1000個細胞(包括8505C細胞、HUT78細胞、NCIH1563細胞、NCIH2122細胞、NCIH2172細胞、RVH421細胞、SKMEL3細胞)或1500個細胞(包括C32細胞、HS578T細胞、JHOM1細胞、NCIH196細胞、OVKATE細胞)接種於384孔盤中且在37℃下培育隔夜。24小時之後，測試盤上的細胞用通式(I)化合物處理且在37℃下培育72小時。經由10步(或超過10步)連續稀釋，藉助於HP D300數位分配器將化合物添加至細胞中。作為對照，用媒劑

(0.3%最終濃度之DMSO)處理細胞。在72小時之後，細胞用20 μl/孔之50% CTG於PBS中之溶液(Promega Cell Titer Glo (目錄# G755B及G756B))處理且在室溫下培育10分鐘，且藉助於VICTOR V (Perkin Elmer)量測發光，以測定在處理結束時之細胞存活率。利用得自未處理孔的值(=存活率百分比)測定各種測試物質對細胞生長的作用百分比及自其推導的IC_{50}。使用4參數擬合計算IC_{50}值。

表4：若干實例對不同細胞株之活體外抗增殖IC_{50}值

		實例編號		
實例		**135**	**146**	**265**
細胞株		IC_{50} [nM]		
乳房導管癌	HS578T	33	20	116
乳房NS	CAL51		37	
子宮頸	HeLa	2	2	5
神經膠質瘤_星形細胞瘤	DKMG	22	13	59
肺腺癌	NCIH1563	18		46
肺腺癌	NCIH2122		3	
肺非小細胞癌瘤	H2172	38	37	101
肺非小細胞癌瘤	H196	150	32	355
黑色素瘤	A2058	38	25	96
黑色素瘤	C32	58	52	132
黑色素瘤	RVH421	140	47	262
黑色素瘤	SKMEL3	5	3	10
食道鱗狀細胞癌	TE4	15		41
卵巢腺癌	JHOM1		8	
胰臟NS	L3.3	82	15	312
前列腺NS	DU145		14	

【0894】因此，本發明之一個態樣為式(I)化合物用於治療腦癌(尤其神經膠質瘤，更尤其神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤)、乳癌(尤其導管癌及腺癌)、子宮頸癌、AML (尤其紅白血病)、肺癌(尤其NSCLC腺癌及SCLC)、皮膚癌(尤其黑色素瘤)、食道癌(尤其鱗狀細胞癌)、卵巢癌(尤其畸胎癌、腺癌)、胰臟癌及前列腺癌的用途。

【0895】

分析3

活體內異種移植模型

檢查實例135及146之化合物在鼠類之人類癌症異種移植模型中的抗腫瘤活性。出於此目的，將腫瘤細胞皮下植入小鼠。依據20-40 mm^2之平均腫瘤尺寸，將動物隨機分為治療組及對照組(每組至少n=10個動物)且初始僅以媒劑或相應化合物治療(配方：90% PEG400/10%乙醇；施用路徑：經口(「p.o.」，口服)。經口施用體積為10 ml/kg。在每日治療兩次的情況下，每天兩次施用之間的時間間隔為6-7小時。每週至少一次測定腫瘤尺寸及體重。藉助於電子測徑規偵測腫瘤面積[長度(mm)×寬度(mm)]。當研究基於德國及歐洲動物福祉規定達到預定的倫理終點時，結束實驗。活體內抗腫瘤功效係以研究結束時的T/C比率(治療/對照；治療組之平均腫瘤重量/對照組之平均腫瘤重量)呈現於表8中。T/C低於0.5的化合物定義為具有活性(亦即，有效)。利用SigmaStat軟體評估統計分析。進行單因子變異數分析且藉由逐對比較程序(鄧恩方法(Dunn's method))比較與對照組的差異。

【0896】 實例135及146之化合物在人類腫瘤之不同異種移植模型中進行單一療法治療後顯示強抗腫瘤功效。具體言之，化合物實例135及/或實例146有效減小子宮頸癌、卵巢畸胎癌、AML及黑色素瘤之腫瘤面積。

表5：實例135之化合物、實例146之化合物及實例265之化合物在小鼠之不同人類癌症異種移植模型中的抗腫瘤活性

異種移植模型	自患者分離的細胞株	實例	劑量及時程	T/C
IGR-37	黑色素瘤	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0.05*
IGR-37	黑色素瘤	135	10 mg/kg 2QD p.o.	0.06*
HEL92.1.7	AML	146	40 mg/kg 2QD p.o.	0.08*
海拉	子宮頸癌	146	5 mg/kg 2QD p.o.	0.08*
A2058	黑色素瘤	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0.23*
PA-1	卵巢畸胎癌	146	20 mg/kg 2QD p.o.	0.49*
PA-1	卵巢畸胎癌	135	5 mg/kg 2QD p.o.	0.63
IGR-37	黑色素瘤	265	10 mg/kg 2QD p.o.	0.27*

* P<0.05，治療相對於對照(研究結束時)

T/C = 治療組之平均最終腫瘤重量相對於對照組之平均最終腫瘤重量的比率

縮寫2QD意謂每天兩次，p.o.意謂經口或口服。

【0897】

分析4

用於抑制PDE3A酶的方法

使用市售3H-cAMP閃爍近接分析(SPA，Perkin Elmer)系統進行酶抑制研究。為測定實例化合物對PDE3A反應之活體外作用，將2 μl相應實例化合物於DMSO中之溶液(連續稀釋液)置於微量滴定盤(Isoplate-96/200W；Perkin Elmer)之孔中。添加來自過度表現人類全長PDE3A之Sf9細胞(SB Drug Discovery, UK)的PDE3A細胞提取物於緩衝液A (50 mM Tris/HCl pH 7.5、8.3 mM $MgCl_2$、1.7 mM EDTA、0.2% BSA)中的50 μl稀釋液。選擇PDE3A細胞提取物之稀釋度以使得反應動力學為線性且消耗的受質小於70% (典型稀釋度1:5000)。藉由添加50 μl (0.025 μCi)用無BSA之緩衝液A 1:2000稀釋之受質[8-3H]腺苷3',5'-環狀磷酸酯(1 μCi/μl；Perkin Elmer)起始反應。在室溫下培育60分鐘後，藉由添加25 μl含有18 mg/ml鈧閃爍近接珠粒(Perkin Elmer)於水中之懸浮液終止反應。密封微量滴定盤且於Microbeta閃爍計數器(PerkinElmer Wallac)中量測。藉由對PDE3A活性百分比相對於對數化合物濃度作圖，自S形曲線測定IC_{50}值。

【0898】

分析5

PDE3B酶抑制

使用市售3H-cAMP閃爍近接分析(SPA，Perkin Elmer)系統進行酶抑制研究。為測定實例化合物對PDE3B反應之活體外作用，將2 μl相應實例化合物於DMSO中之溶液(連續稀釋液)置於微量滴定盤(Isoplate-96/200W；Perkin Elmer)之孔中。添加50 μl來自過度表現人類全長PDE3B之Sf9細胞(SB Drug Discovery, UK)之PDE3B細胞提取物於緩衝液A (50 mM Tris/HCl pH 7.5、8.3 mM $MgCl_2$、1.7 mM EDTA、0.2% BSA)中的稀釋液。選擇PDE3B細胞提取物之稀釋度以使得反應動力學為線性且消耗的受質小於70% (典型稀釋度1:6000)。藉由添加50 μl (0.025 μCi)用無BSA之緩衝液A 1:2000稀釋之受質[8-3H]腺苷3',5'-環狀磷酸酯(1 μCi/μl；Perkin Elmer)起始反應。在室溫下培育60分鐘後，藉由添加25 μl含有18 mg/ml鈧閃爍近接珠粒(Perkin Elmer)於水中之懸浮液終止反應。密封微量滴定盤且於Microbeta閃爍計數器(PerkinElmer Wallac)中量測。藉由對PDE3B活性百分比相對於對數化合物濃度作圖，自S形曲線測定IC50值。

【0899】本發明之一個態樣為式(I)化合物，其以<100 nM之IC_{50}值有效抑制例如海拉細胞之腫瘤細胞增殖，同時酶PDE3A或PDE3B抑制之IC_{50}值通常比腫瘤細胞增殖之IC_{50}值高>2.5倍。

【0900】本發明之另一態樣為式(I)化合物，其以<100 nM之IC_{50}值有效抑制例如海拉細胞之腫瘤細胞增殖，同時酶PDE3A或PDE3B抑制之IC_{50}值通常比腫瘤細胞增殖之IC_{50}值高>10倍。

【0901】本發明之一個態樣為式(I)化合物，其以<100 nM之IC_{50}值有效抑制例如海拉細胞之腫瘤細胞增殖，同時酶PDE3A或PDE3B抑制之

IC_{50}值通常比腫瘤細胞增殖之IC_{50}值高>30倍。

表6：PDE3A及PDE3B之抑制

實例/中間物	PDE3A IC_{50} [nM]	PDE3B IC_{50} [nM]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110
17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185
23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79
31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190
50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390

54	100	89
55	280	250
56	180	80
58	310	570
59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193
65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152
69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210
87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130
98	100	120
99	88	100
100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240
107	150	160

108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230
113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95
118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50
136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47
143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210
149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26
154	70	120
155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200

165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520
173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130
179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260
183	200	170
184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790
197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66
201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73
215	66	100

216	103	167
217	65	210
218	35	89
219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187
227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100
244	120	150
245	75	100
246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86
253	190	155
254	45	31
255	100	76
256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112

265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10
273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000
279	20	23
280	11	9
中間物64	610	490
中間物66	>1000	>1000
中間物72	320	400
中間物73	720	>1000
中間物74	34	100
中間物75	240	710
中間物76	375	130
中間物77	150	330
中間物78	140	180
中間物67	6	7
12	31	30
14	63	71
22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150

326	17	30
327	11	16
328	74	91
329	100	93

【0902】

分析6

低溫保藏之人類肝細胞的方法：

研究低溫保藏之人類肝細胞的活體外代謝穩定性(包括計算肝臟活體內血液清除率(CL)及最大經口生物可用性(Fmax))

將低溫保藏之肝細胞(例如購自Celsis InVitroTechnologies)短暫解凍，用45 mL預溫熱之活體外GRO HT培養基洗滌且在50xg下離心5分鐘。將細胞集結粒再懸浮於5 ml Krebs-Henseleit黃油(KHB)中。藉由錐蟲藍排除法測定細胞存活率。

【0903】 在代謝穩定性分析中，將肝細胞以1.0×10^6個活細胞/毫升之密度分配於玻璃小瓶中之含有5% FCS之WME中。添加測試化合物至1 μM之最終濃度。在培育期間，以580 rpm連續振盪肝細胞懸浮液且在2、8、16、30、45及90分鐘時獲取等分試樣，隨即向其中添加等體積的冷甲醇。使樣品在-20℃下冷凍隔夜，隨後在3000 rpm下離心15分鐘之後，用Agilent 1290 HPLC系統聯合LCMS/MS偵測來分析上清液。

【0904】 根據濃度-時間曲線確定測試化合物之半衰期。根據半衰期計算固有清除率。以及其他參數，肝臟血流量、活體內及活體外肝細胞量。計算肝活體內血液消除率(CL)及最大口服生物可用性(Fmax)。使用下式計算肝臟活體內血液清除率(CL血液)及最大口服生物可用性(Fmax)：CL'固有[ml/(min*kg)] = kel [1/min] / ((細胞數/培育體積[ml]) * fu,inc) * (細胞數/肝臟重量[g]) * (比肝臟重量[肝臟之公克數/體重之公斤

數])；充分攪拌之CL血液[L/(h*kg)] = (QH [L/(h*kg)] * fu,血液 * CL'固有 [L/(h*kg)]) / (QH [L/(h*kg)] + fu,血液 * CL'固有 [L/(h*kg)])；Fmax = 1-CL血液 / QH，且使用以下參數值：肝臟血流量 - 每公斤人類1.32 L/h；比肝臟重量 - 每公斤體重21 g；活體內肝臟細胞 - 每公克肝臟1.1×10^8個細胞，活體外肝臟細胞 - 1.0×10^6/ml；fu,inc及fu,血液視為1。

表7：低溫保藏之人類肝細胞測試結果

實例	Fmax [%]	Cl血液[L/h/kg]
1	82	0.24
3	70	0.39
4	100	<0.01
7	75	0.33
9	85	0.19
31	52	0.64
71	86	0.19
76	80	0.27
111	76	0.32
121	90	0.13
135	26	0.98
140	61	0.51
146	60	0.53
161	59	0.55
162	53	0.62
165	33	0.88
190	32	0.90
195	100	<0.01
198	67	0.44
199	29	0.94
203	54	0.61
224	74	0.35
256	95	0.07
260	35	0.86
265	61	0.51
267	80	0.27
268	78	0.30
269	69	0.41
270	100	<0.01
281	35	0.85

【0905】

分析7

非嚙齒動物(例如犬)之活體內藥物動力學

活體內藥物動力學實驗：測試化合物以0.1至1 mg/kg之劑量靜脈內

(i.v.)且以0.3至3 mg/kg之劑量胃內投與非嚙齒動物(例如雌性米格魯犬(Beagle dogs))，該等測試化合物以良好耐受量、使用增溶劑(諸如PEG400)調配為溶液且通常以短期輸注(15分鐘)給與。

【0906】 獲取血液樣品，例如在隱靜脈給藥之後的2分鐘、8分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時及24小時。視預期半衰期而定，在隨後的時間點(例如48小時、72小時)時獲取額外樣品。

【0907】 胃內投藥之後藥物動力學：測試化合物胃內給與空腹的非嚙齒動物(例如犬)。獲取血液樣品，例如在給藥之後的5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時及24小時。視預期半衰期而定，在隨後的時間點(例如48小時、72小時)時獲取額外樣品。將血液收集至肝素鋰管(Monovetten®, Sarstedt)中且以3000 rpm離心15分鐘。自上清液(血漿)獲取較小的等分試樣(例如100 µL)且藉由添加等分的冰冷乙腈(例如400 µL)而沈澱且在-20℃下冷凍隔夜。隨後將樣品解凍且在4℃下以3000 rpm離心20分鐘。獲取上清液之等分試樣以便使用Agilent HPLC系統聯合LCMS/MS偵測進行分析測試。使用PK計算軟體，藉由非隔室分析計算PK參數。

【0908】 **自靜脈內給藥之後之濃度-時間曲線推導的PK參數**：CL血漿：測試化合物之總血漿清除率(L/kg/h)；CL血液：測試化合物之總血液清除率：CL血漿*Cp/Cb (縮寫：CLp)，L/kg/h)，其中Cp/Cb為血漿與血液中之濃度的比率。

【0909】 **自胃內給藥之後之濃度時間曲線計算的PK參數**：Cmax：最大血漿濃度(mg/L)；Cmaxnorm：Cmax除以所投與劑量(kg/L)；

Tmax：觀測到Cmax時之時間點(小時)。根據靜脈內與胃內濃度時間曲線計算之參數：AUCnorm：t=0時至無窮大(外推)之濃度-時間曲線下面積除以所投與劑量(kg*h/L)；AUC(0-t最後)norm：t=0時至可以量測血漿濃度之最後時間點之濃度-時間曲線下面積除以所投與劑量(kg*h/L)；t1/2：終末半衰期(小時)；F：口服生物可用性：胃內投藥後之AUCnorm除以靜脈內投藥後之AUCnorm (%)。

表8：活體內藥物動力學測試結果

實例	犬CL血液[L/h/kg]
3	2.39
31	0.49
135	0.49
146	2.84

【0910】

分析8

嚙齒動物(例如小鼠)之活體內藥物動力學

動物的圈養及處置嚴格依照歐洲及德國實驗室動物福祉指南(European and German Guidelines for Laboratory Animal Welfare)進行。動物任意接受食物及水。為了定量血漿中之循環化合物，以溶解形式將一定劑量(1-100 mg/kg)經口投與6-8週齡的雌性NMRInu/nu小鼠(n=3只小鼠/時間點)。

【0911】將血液收集至肝素鋰管(Monovetten®, Sarstedt)中且以3000 rpm離心15分鐘。自上清液(血漿)獲取較小的等分試樣(例如100 µL)且藉由添加等分的冰冷乙腈(例如400 µL)而沈澱且在-20℃下冷凍隔夜。隨後將樣品解凍且在4℃下以3000 rpm離心20分鐘。獲取上清液之等分試樣以便使用Agilent HPLC系統聯合LCMS/MS偵測進行分析測試。使用PK計算軟體，藉由非隔室分析計算PK參數。

【0912】

分析9

利用免疫沈澱及免疫墨點法驗證PDE3A調節劑誘導之PDE3A蛋白質相互作用

用表現V5標記之SLFN12或V5標記之GFP的ORF過度表現構築體轉染海拉細胞。ORF表現構築體獲自TRC (純系ID：TRCN0000468231、TRCN0000476272、ccsbBroad304_99997)。在轉染後72小時，用10 μM DNMDP或曲喹辛(trequinsin)處理細胞4小時，隨後使用ModRipa溶解緩衝液溶解且將PDE3A免疫沈澱。對於各種條件而言，將2 mg總蛋白質溶解物與1 μg抗PDE3A抗體一起在4℃下培育隔夜，之後添加7.5 μl蛋白A-Dynabeads及蛋白G-Dynabeads (Life Technologies 10001D及10003D)且再培育1小時。洗滌珠粒且用30 μl LDS PAGE凝膠負載緩衝液溶離所結合之蛋白質。在4-12% Tris-甘胺酸PAGE凝膠上解析輸入物(約60 μg總蛋白質溶解物)及IP產物，且用抗V5抗體(Life Technologies R96205，1:5000)、Bethyl抗PDE3A抗體(1:1000)及得自LiCOR Biosciences之二次抗體(目錄# 926-32210及926068021，各1:10,000)進行免疫墨點法。洗滌墨點且使用LiCOR Odyssey紅外成像儀成像。

【0913】

其他實施例

自前述說明顯而易見，可對本文所述之發明作出變化及修飾以根據各種用途及條件將其採納。此類實施例亦屬於以下申請專利範圍之範疇內。

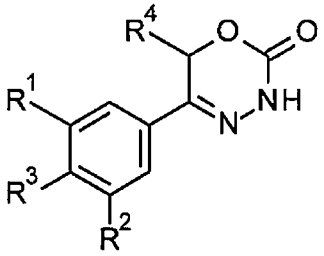
【0914】 本文變數之任何定義中之要素清單之敘述包括該變數作為

任何單一要素或所列要素組合(或子組合)之定義。本文實施例之敘述包括該實施例作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其一部分的組合。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，



式(I)

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代；

C_3-C_9環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代；

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

$C(O)NR^5R^6$基團

及NR^5R^6基團；

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的及視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-$C(O)R^5R^6$基團及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為4-吡啶基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子、C_1-C_6烷基、-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基、-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基、C_3-C_6環烷基，及C_3-C_5雜環烷基；

R^7/R^8獨立地選自氫原子，其限制條件為排除R^7 = R^8 = 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

C(O)NR^5R^6基團，

NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代；

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基；

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基；

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代；及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨

立地選自C_1-C_3烷基及羥基；且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代；

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5-C_7環烯基，其視情況經羥基取代；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基；

C(O)NR^5R^6基團，及

NR^5R^6基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-、-S-及-NR^9-的雜原子，該雜環烷基為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代；

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自鹵素原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C(O)NR^5R^6基團；

NR^5R^6基團；

C_1-C_3烷氧基；

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基；且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代；

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5-C_7環烯基；

3至7員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3烷氧基，及

C(O)NR^5R^6基團；

5至7員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代，

芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

NR^5R^6基團；

C_1-C_3烷氧基；

C_3-C_7環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基；且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經選自以下的取代基取代：羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代；

C_4-C_6環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5-C_7環烯基；

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至6員雜環烷基，其包含選自-O-及-NR^9-的雜原子，其為部分不飽和的且視情況經選自C_1-C_3烷基及鹵素原子的取代基取代；

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及NR^5R^6基團，其限制

條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

C_1-C_3烷氧基；

C_3-C_6環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

4至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代；

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基；且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_3烷氧基取代；

C_3-C_7環烷基，其視情況經羥基取代；

C_5-C_6環烯基，其視情況經羥基取代；

3至6員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

5至7員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團；

單環或雙環雜芳基，其視情況經一或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_6烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

及雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基；且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，

其中

R^1選自氫原子、鹵素原子、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

R^3選自

3至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

及C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

芳基，其視情況經一個或兩個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及C_1-C_3鹵烷基；

單環或雙環雜芳基，其視情況經選自以下的取代基取代：鹵素原子、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及C_1-C_3烷基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，其視情況經一或兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子；

羥基；

C_1-C_3烷氧基；

C_3-C_5環烷基，其視情況進一步經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3羥基烷基；

5至6員雜環烷基，其包含一或兩個獨立地選自-O-及-NR^9-的雜原子，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代，

雜芳基，其視情況進一步經C_1-C_3烷基取代；

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基或C_1-C_3烷基取代；

4至5員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基；且

R^9為氫原子或C_1-C_3烷基或一鍵。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，

其中

R^1選自CF_3及氟原子；

R^2為氫原子；

R^3選自

芳基，其視情況經選自鹵素原子及C_1-C_3鹵烷基的取代基取代，

單環雜芳基，其經選自C_1-C_3鹵烷基及NR^5R^6基團的取代基取代；及NR^7R^8基團；

R^4選自氫原子及甲基；

R^5/R^6獨立地選自氫原子及甲基；

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫；及

C_1-C_3烷基，其視情況經一個、兩個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自鹵素原子、羥基及甲氧基。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，其中該化合物係選自由以下之群：

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-氟-2,2'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二

咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-(3'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基嗎啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3,5-二氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-5-基)苯甲腈，

3-氯-2-(嗎啉-4-基)-5-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-5-基)苯甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-羥基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-3'-羥基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[5'-胺基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6胺基-吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-甲基-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-胺基-2'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-

噁二咁-2-酮，

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

1-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈，

5-[2,4'-雙(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4'-(甲基胺基)-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3'-胺基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(乙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-

2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-氯-2,4'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2'-乙基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,4'-二氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4',5'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',3',4'-四氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

2'-氟-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)聯苯-4-甲腈，

5-(2'-胺基-2-氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(3'-胺基-2-氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-3'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-4'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-羥基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',3'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3',5'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',4'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2',4'-二甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3'-二氟-4'-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,2',6'-三氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(2,3'-二氟聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(嗎啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6*S*)-5-(-[(3-氯-4--(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

6*S*)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(4-嗎啉基-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{4-[環戊基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{4-[丁基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(環戊基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(外消旋)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氫[1,1'-聯苯]-4-基]-

3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-5-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲腈，

5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(外消旋)-5-[4-(雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

2'-氟-2-甲基-4'-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-5-基)[1,1'-聯苯]-4-甲腈，

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-

噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[4-(2胺基-吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

4'-[(6S)-6-甲基-2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-甲腈，

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[4'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[3'-羥基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[3'-胺基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-

1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-{4-[(嗎啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4-(環戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(噁烷-4-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(順/反)-3-羥基環丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(順或反)-2,4-二甲基氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(反)-4-羥基環己基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二

氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

-{4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[(外消旋)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[2(R)-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(3R)-3-羥基丁基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-羥基環丁基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(3-甲基丁基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[乙基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(第三丁基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[(2R)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(吡吡-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(2S)-1-羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮 (外消旋混合物),

(外消旋)-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲醯胺,

5-{4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1R,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二

氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈，

(外消旋)-5-{4-[(1-環丙基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮

(外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮

5-[4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-{[(嘧啶-2-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

5-[4-{[(氧雜環戊-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮 (外消旋混合物),

5-[4-{[(2S)-4-羥基丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(6-側氧基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咔-2-酮，

(外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基環丙基)甲基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-({[1-(羥基甲基)環丁基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2S)-2-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

3-甲基-1-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮雜環丁烷-3-甲腈，

5-[4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(4-乙基-4-羥基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

4-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈，

6-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2 λ^6-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮，

N^2-[4-(2-側氧基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘胺醯胺，

5-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮

5-[4-({[(2S)-氧雜環戊-2-基]甲基}胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫

-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-乙氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[(1S,2R)-2-羥基環戊基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[3-氟-4-(嗎啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(外消旋)-5-{4-[噁烷-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁

二咁-2-酮，

(反)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮 (反式異構體),

(順)-5-{4-[4-羥基環己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-{4-[(2胺基-乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮—鹽酸鹽

5-{4-[1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮—鹽酸鹽，

5-[4-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌咁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-[4-(2-羥基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，及

(6S)-5-[4-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽、或其混合物，其中該化合物係選自由以下之群：

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二咁-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羥基丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，

(6S)-5-[4-(2-胺基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮，及

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮。

【請求項10】

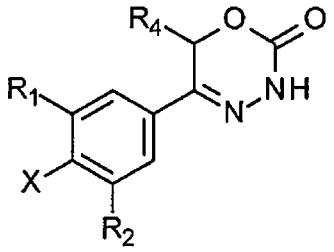
如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物，其係

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)聯苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮。

【請求項11】

一種製備如請求項1至10中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物的方法，該方法包含

步驟A：使通式(II)之中間化合物：



(II)，

其中

X為Cl、Br、I，或選自(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基的離去基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1選自氫原子、氟原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子、氟原子；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

在過渡金屬催化之偶合條件下發生反應，

該反應係藉由使式(II)之該中間化合物與選自以下的有機硼化合物反應

式(IIIa)之硼酸

$$(R^x)B(OH)_2$$

(IIIa)，

下式之硼酸酯

$$(R^x)B(OR^Y)_2$$

(IIIb)，

及下式之四氟硼酸鹽

$$(R^x)BF_4$$

(IIIc)，

其中

R^x為視情況經一或兩個取代基取代的C_1-C_6烷基且各取代基獨立地選自羥基、C_1-C_4烷氧基及3至7員雜環烷基；

C_2-C_6烯基，其視情況經C_1-C_4烷氧基取代；

C_5-C_9環烯基，其視情況經羥基取代；

3至9員雜環烷基，其包含一個、兩個或三個獨立地選自-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$及-NR^9-的雜原子，

且該雜環烷基視情況進一步包含選自以下的橋接基團：-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-及-CH_2-NR^9-；

且該雜環烷基視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自

鹵素原子；

側氧基(=O)；

氰基；

羥基；

C_1-C_3烷基，其視情況進一步經羥基取代；

C_1-C_3鹵烷基；

C_1-C_3烷氧基；

C_1-C_3鹵烷氧基；

C(O)NR^5R^6基團，及

NR^5R^6基團；

5至9員雜環烷基，其為部分不飽和的且視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自側氧基(=O)、C_1-C_3烷基、-C(O)R^5R^6基團及鹵素原子；

芳基，其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及NR^5R^6基團

單環或雙環雜芳基，其視情況經一個、兩個或三個取代基取代且各取代基獨立地選自鹵素原子、C_1-C_3烷基、氰基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、羥基及NR^5R^6基團，其限制條件為該單環雜芳基不為吡啶-4-基；

R^y為C_1-C_6烷基，或兩個殘基R^y連起來為C_2-C_6伸烷基，

該反應在以下各者存在下進行：鹼，及

鈀催化劑，其選自：

二氯雙(三苯膦)鈀、肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)/參環己基膦、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀、氯化雙(二苯膦二茂鐵)鈀(II)、1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀二聚體、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基)鈀、乙酸鈀(II)/二環己基(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)膦、氯化[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)單二氯甲烷加合物、

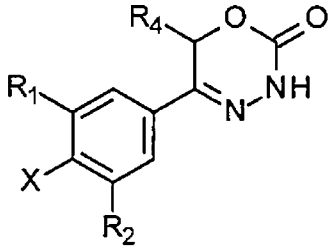
[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)、乙酸鈀(II)及(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，

及視情況存在的額外配位體；

或者

該方法包含

步驟B：使通式(II)之中間化合物：



(II)　　，

其中

R^4具有如上文所定義之含義，

X為F或Cl，其限制條件為若X為Cl，則R^1或R^2不可為F；

R^1選自氫原子、鹵素原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

其限制條件為若X為Cl，則R^1不可為氟原子；

R^2選自氫原子及鹵素原子；

其限制條件為若X為Cl，則R^2不可為氟原子；

另外的限制條件為R^1及R^2中之至少一者發揮吸電子效應；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

與以下各者反應：

相應的胺，其視情況呈游離鹼形式或呈鹽形式，其選自HNR^7R^8及具

有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴，

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子，

氰基，

羥基，

$C(O)NR^5R^6$基團，

NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義之3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

含有一個N-H作為環原子的部分不飽和3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的部分不飽和3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，及

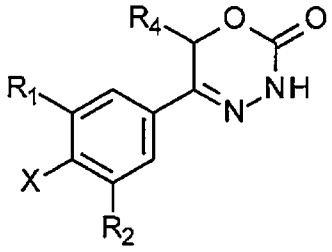
含有一個N-H作為環原子的雜芳烴應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的雜芳基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

該反應視情況在鹼存在下且視情況在惰性溶劑存在下且在室溫至160℃範圍內之溫度下進行；

或者

該方法包含

步驟C：使通式(II)之中間化合物：



(II)，

其中

X為Cl、Br、I，或選自(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基的離去基，存在於(苯基磺醯基)氧基中的苯基

視情況經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^1選自氫原子、氟原子、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及C_1-C_3鹵烷氧基；

R^2選自氫原子、氟原子；

R^4選自氫原子及C_1-C_3烷基；

與以下各者反應：

相應的胺，其視情況呈游離鹼形式或呈鹽形式，其選自HNR^7R^8及具有一個N-H作為環原子的環胺，該環胺分別選自含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷、部分不飽和3至9員雜環烷，及雜芳烴，

其中

R^7/R^8獨立地選自

氫原子，其限制條件為排除$R^7 = R^8 =$ 氫，

C_1-C_6烷基，

其視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代且該取代基獨立地選自

鹵素原子、氰基、羥基、$C(O)NR^5R^6$基團、NR^5R^6基團，

C_1-C_3烷氧基，

C_3-C_7環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代且該等取代基獨立地選自C_1-C_3烷基、側氧基(=O)、羥基及C_1-C_3羥基烷基；

3至7員雜環烷基，其本身視情況經C_1-C_3烷基或側氧基(=O)取代，

雜芳基，其本身視情況經C_1-C_3烷基取代；

-C_1-C_5伸烷基-O-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-S-C_1-C_5烷基，

-C_1-C_5伸烷基-NR^5-C_1-C_5烷基，

C_3-C_6環烷基，其視情況經羥基取代，及

3至6員雜環烷基，其視情況經一或兩個取代基取代，該取代基獨立地選自C_1-C_3烷基及羥基，

含有一個N-H作為環原子的3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義之3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

含有一個N-H作為環原子的部分不飽和3至9員雜環烷應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的部分不飽和3至9員雜環烷基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，及

含有一個N-H作為環原子的雜芳烴應理解為環胺，該環胺對應於如上文針對R^3所定義的雜芳基，限制條件為其含有一個N-H作為環原子，

該反應係在惰性溶劑中、在鹼及鈀催化劑、配位體存在下，及在惰性溶劑存在下、在60℃至160℃範圍內之溫度下進行，

以便使用該等步驟之一獲得式(I)化合物。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中步驟A中該過渡金屬催化之偶合條件為鈴木偶合(Suzuki couplings)、根岸偶合(Negishi couplings)、熊田偶合(Kumada couplings)或施蒂勒偶合(Stille couplings)；步驟A中式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中之R^x為視情況經3至7員雜環烷基取代的甲基；步驟B中式

(II)中之X為F；或步驟B或C中之鹽為鹽酸鹽。

【請求項13】

如請求項11或12之方法，

該等方法包含

對於化合物(II)而言：R^1為三氟甲基且R^2為氫原子，

對於步驟A：

使用鈴木偶合條件且該鈀催化劑為氯(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)，且該配位體為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯，及/或

對於步驟B：

兩個殘基R^y連起來為$-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$以形成頻哪醇酯，該鹼為碳酸鉀或乙酸鉀，及/或

對於步驟C：

該鈀催化劑為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)且該配位體為2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘。

【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項15】

一種醫藥組合，其包含：

一或多種第一活性成分，其選自如請求項1至10中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合

物，及

一或多種其他活性成分。

【請求項16】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物的用途，其用於製備供治療過度增殖疾病用的藥劑。

【請求項17】

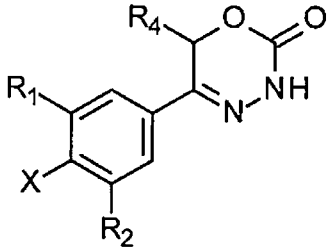
如請求項16之用途，其中該過度增殖疾病為癌症疾病。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中該癌症疾病為腦癌、乳癌、子宮頸癌、急性骨髓白血病(AML)、肺癌、皮膚癌、食道癌、卵巢癌、胰臟癌及前列腺癌。

【請求項19】

一種化合物，其具有通式(II)之結構：



(II)　　，

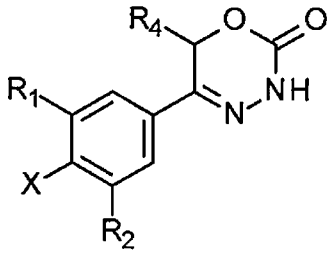
其中R^1係選自CF_3及氟原子，R^2係氫原子及R^4係選自氫原子及C_1-C_3烷基且X為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子或選自(C_1-C_4烷基磺醯基)氧基、(C_1-C_4氟烷基磺醯基)氧基及(苯基磺醯基)氧基的基團，其未經取代或經一個、兩個、三個、四個或五個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自鹵素、硝基、氰基、C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基。

【請求項20】

如請求項19之通式(II)化合物，其係5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氫-2H-1,3,4-噁二吡-2-酮。

【請求項21】

一種如請求項19或20之通式(II)化合物用於製備如請求項1至10中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物或鹽或前述各者之混合物的用途，



(II)，

其中R^1、R^2及R^4具有如針對如請求項1至7中任一項之通式(I)化合物所定義的含義且X為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子或離去基。