202019905

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202019905 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108126067　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)	*C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/12 (2006.01)	*C07D403/14 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01)	*C07D487/04 (2006.01)*
C07D487/14 (2006.01)	*C07D491/04 (2006.01)*
C07D498/04 (2006.01)	*C07D498/14 (2006.01)*
C07D513/04 (2006.01)	*C07D515/04 (2006.01)*
A61K31/551 (2006.01)	*A61K31/554 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01)	*A61K31/501 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)	

(30)優先權：2018/07/24　世界智慧財產權組織　PCT/CN2018/096780

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG　(CH)
瑞士

(72)發明人：梁　軍 LIANG, JUN (US)；梅爾荷朵拉　蘇山特 MALHOTRA, SUSHANT (US)；曼多卡　洛罕　V MENDONCA, ROHAN V. (US)；拉賈帕克沙　諾米 RAJAPAKSA, NAOMI (US)；休　麥克 SIU, MICHAEL (US)；史迪瓦拉　克雷格 STIVALA, CRAIG (US)；泰利斯　約翰　C TELLIS, JOHN C. (US)；魏　斌清 WEI, BINQING (US)；張　布萊恩　K CHAN, BRYAN K. (CA)；朵羅伯尼克　喬伊　艾利森 DROBNICK, JOY ALISON (US)；賈亞德　李維斯　J GAZZARD, LEWIS J. (GB)；希佛朗　提摩西 HEFFRON, TIMOTHY (US)；瓊斯　葛萊漢 JONES, GRAHAM (GB)；藍克貝瑞　麥可 LAINCHBURY, MICHAEL (GB)；馬迪恩　安德魯 MADIN, ANDREW (GB)；賽華德　艾蓮 SEWARD, EILEEN (IE)；卡特萊特　馬修　W CARTWRIGHT, MATTHEW W. (GB)；甘西亞　伊曼紐拉 GANCIA, EMANUELA (IT)；菲佛　大衛 FAVOR, DAVID (US)；方　建朝 FONG, KIN CHIU (US)；古德　安德魯 GOOD, ANDREW (US)；胡　永漢 HU, YONGHAN (US)

(74)代理人：陳長文

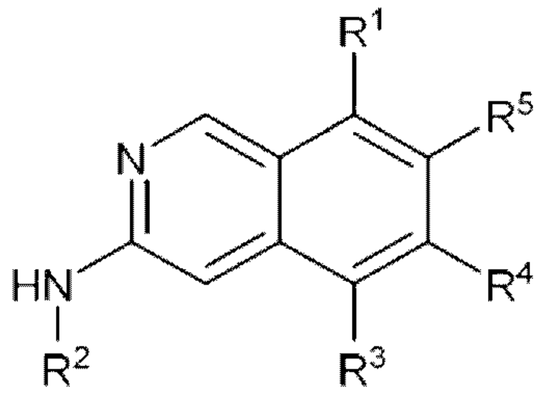
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：49 項　圖式數：0　共 343 頁

(54)名稱

異喹啉化合物及其用途

(57)摘要

本發明描述式(I)化合物：

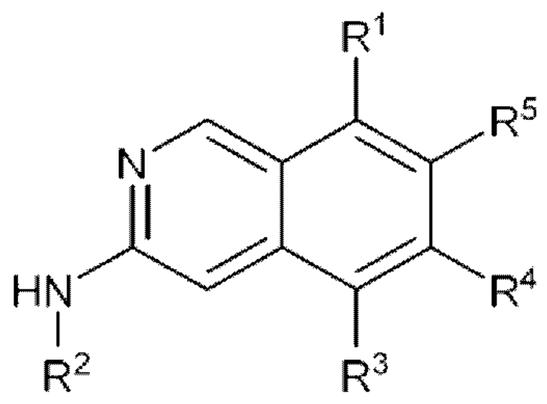


(I)

，

其變化形式，及其等作為 HPK1 (造血激酶 1)之抑制劑之用途。該等化合物適用於治療 HPK1 依賴性病症及增強免疫反應。本發明亦描述抑制 HPK1 之方法、治療 HPK1 依賴性病症之方法、增強免疫反應之方法及製備該等異喹啉化合物之方法。

Isoquinoline compounds of formula (I):

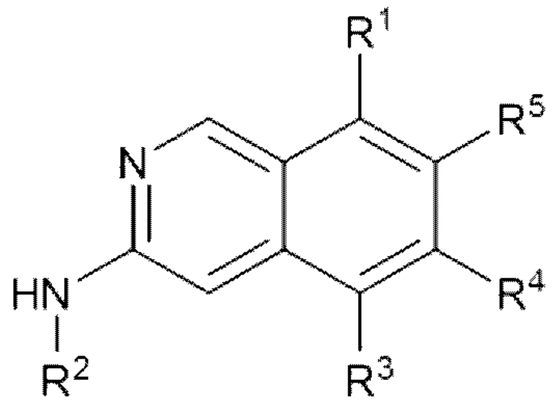


(I)

，

variations thereof, and their use as inhibitors of HPK1 (hematopoietic kinase 1) are described. The compounds are useful in treating HPK1-dependent disorders and enhancing an immune response. Also described are methods of inhibiting HPK1, methods of treating HPK1-dependent disorders, methods for enhancing an immune response, and methods for preparing the isoquinoline compounds.

特徵化學式：



(I)

202019905

【發明摘要】

【中文發明名稱】

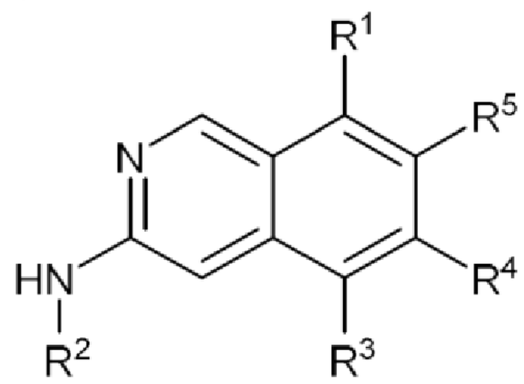
異喹啉化合物及其用途

【英文發明名稱】

ISOQUINOLINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明描述式(I)化合物：

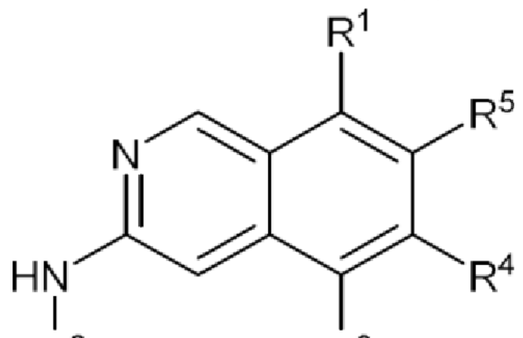


(I)，

其變化形式，及其等作為HPK1 (造血激酶1)之抑制劑之用途。該等化合物適用於治療HPK1依賴性病症及增強免疫反應。本發明亦描述抑制HPK1之方法、治療HPK1依賴性病症之方法、增強免疫反應之方法及製備該等異喹啉化合物之方法。

【英文】

Isoquinoline compounds of formula (I):



(I),

variations thereof, and their use as inhibitors of HPK1 (hematopoietic kinase 1) are described. The compounds are useful in treating HPK1-dependent disorders and enhancing an immune response. Also described are methods of inhibiting HPK1, methods of treating

HPK1-dependent disorders, methods for enhancing an immune response, and methods for preparing the isoquinoline compounds.

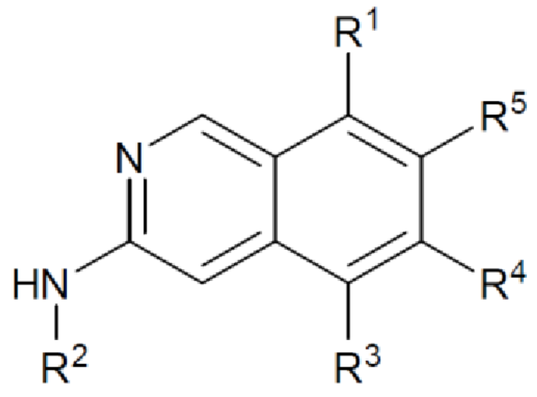
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

異喹啉化合物及其用途

【英文發明名稱】

ISOQUINOLINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明揭示一種異喹啉化合物，其為HPK1之抑制劑；含有此等化合物之組合物；及用於增強免疫反應及治療HPK1依賴性病症(諸如癌症)之方法。

【先前技術】

【0002】 腫瘤學家用於治療癌症之主要治療模式為手術切除、放射療法及經典化學治療藥物。不幸的是，手術切除對於許多腫瘤或癌症形式而言並非可行的選擇方案。此外，放射療法及化學治療藥物不僅靶向病變細胞且因此最終損傷健康細胞。正在利用抗原之腫瘤特異性表現或腫瘤細胞內特異性蛋白質之不當過表現或活化來研發更特異性靶向腫瘤細胞之治療劑，但腫瘤細胞易於突變且可變得對特異性靶向腫瘤細胞之藥物具有抗性。

【0003】 出現一種新穎的癌症治療範例，其利用患者自身的免疫系統解決由許多癌症利用之免疫躲避策略及增強抗腫瘤免疫。一種此類策略為抑制免疫反應之負調節子，該等負調節子通常用於維持外周耐受性，使得能夠將腫瘤抗原識別為非自身實體。

【0004】 造血祖細胞激酶1 (HPK1)為樹突狀細胞活化以及可經靶向以增強抗腫瘤免疫之T及B細胞反應之負調節子之實例。HPK1主要由造血

細胞(包括早期祖細胞)表現。在T細胞中，咸信HPK1借助於磷酸化Ser376處之SLP76 (Di Bartolo等人 (2007) *JEM* 204:681-691)及Thr254處之Gads，藉由降低信號傳導微叢集之持久性來負調節T細胞活化，其引起結合於磷酸化SLP76及Gads之14-3-3蛋白質之募集，自含有LAT之微叢集釋放SLP76-Gads-14-3-3複合物(Lasserre等人 (2011) *J Cell Biol* 195(5):839-853)。HPK1亦可回應於通常由腫瘤分泌之前列腺素E2而變得活化，促進腫瘤細胞躲避免疫系統。

【發明內容】

【0005】 揭示一種異喹啉化合物，其為HPK1之抑制劑；含有此等化合物之組合物；及用於增強免疫反應及治療HPK1依賴性病症(諸如癌症)之方法。

【0006】 在一個態樣中，提供一種式(I)化合物，或其任何變化形式，或其鹽(例如其醫藥學上可接受之鹽)，如本文中詳細描述。亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0007】 在另一態樣中，提供一種抑制HPK1之方法，其包含使個體中之HPK1與有效量之式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽接觸。亦提供一種增強有需要之個體中之免疫反應之方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 亦提供一種治療HPK1依賴性病症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例

中，HPK1依賴性病症為癌症，例如結腸直腸癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、惡性血液病及腎細胞癌。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與化學治療劑。

【0009】 亦提供式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於抑制HPK1、增強免疫反應或治療HPK1依賴性病症(諸如癌症)之方法。

【0010】 亦提供式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽在本文中詳細描述之方法中之用途，例如治療HPK1依賴性病症，諸如癌症。

【0011】 亦提供式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造在本文中詳細描述之方法中使用之藥劑，例如治療HPK1依賴性病症，諸如癌症。

【0012】 亦提供用於治療HPK1依賴性病症之套組，該套組包含醫藥組合物，其包含式(I)化合物或本文中詳細描述之其任何變化形式或其醫藥學上可接受之鹽；及使用說明書。

【0013】 在另一態樣中，提供一種製備式(I)化合物或其任何變化形式之方法。亦提供適用於合成式(I)化合物或其任何變化形式之化合物中間物。

【實施方式】

【0014】 本申請案主張2018年7月24日提交之國際專利申請案第PCT/CN2018/096780號之權利，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0015】 本文中揭示式(I)化合物或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，及其藥物組合物，其為HPK1 (造血祖細胞激酶1)之抑制劑或調節

劑。因此，化合物及組合物適用於治療由HPK1介導之疾病及病症。治療方法之一個實例為在患有癌症之個體之情況下。化合物不僅可用於對抗癌症，且亦可有利地用於增強有需要之個體之免疫反應。

【0016】現將在下文中更全面地描述本發明所揭示之標的物。然而，熟習本發明所揭示之標的物所屬之技術者將知曉具有前述說明中呈現之教示內容之權利的本文中所闡述之本發明所揭示之標的物之多種修飾及其他實施例。因此，應理解，本發明所揭示之標的物不限於所揭示之特定實施例且變化形式及其他實施例意欲包括於隨附申請專利範圍之範疇內。換言之，本文中所描述之標的物涵蓋所有替代物、修飾及等效物。在所併入之文獻、專利案及類似材料中之一或多者(包括(但不限於)定義術語、術語用法、所描述之技術等)與本申請案不同或抵觸的情況下，以本申請案為準。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬領域之技術者通常所理解相同之含義。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利案及其他參考文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0017】如本文中所使用，「烷基」係指具有指定數目之碳原子(亦即，C_{1-10}意謂一至十個碳原子)的飽和直鏈(亦即，非分支鏈)或分支鏈單價烴鏈或其組合。特定烷基為具有1至20個碳原子(「C_{1-20}烷基」)、具有1至8個碳原子(「C_{1-8}烷基」)、具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」)、具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烷基」)或具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)之烷基。烷基之實例包括(但不限於)諸如以下之基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、其同系物及異構體，例如正

戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似基團。

【0018】 如本文中所使用，「烯基」係指具有至少一個烯系不飽和位點(亦即，具有至少一個式C=C之部分)且具有指定數目之碳原子(亦即，C_{2-10}意謂二至十個碳原子)的不飽和直鏈(亦即，非分支鏈)或分支鏈單價烴鏈或其組合。烯基可呈「順式」或「反式」組態，或替代地呈「E」或「Z」組態。特定烯基為具有2至20個碳原子(「C_{2-20}烯基」)、具有2至8個碳原子(「C_{2-8}烯基」)、具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烯基」)或具有2至4個碳原子(「C_{2-4}烯基」)之烯基。烯基之實例包括(但不限於)諸如以下之基團：乙烯基(ethenyl/vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(或烯丙基)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、其同系物及異構體，及其類似基團。

【0019】 如本文中所使用，「炔基」係指具有至少一個炔系不飽和位點(亦即，具有至少一個式C≡C之部分)且具有指定數目之碳原子(亦即C_{2-10}意謂二至十個碳原子)的不飽和直鏈(亦即，非分支鏈)或分支鏈單價烴鏈或其組合。特定炔基為具有2至20個碳原子(「C_{2-20}炔基」)、具有2至8個碳原子(「C_{2-8}炔基」)、具有2至6個碳原子(「C_{2-6}炔基」)具有2至4個碳原子(「C_{2-4}炔基」)之炔基。炔基之實例包括(但不限於)諸如以下之基團：乙炔基(ethynyl/acetylenyl)、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或炔丙基)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、其同系物及異構體，及其類似基團。

【0020】 如本文中所使用，「伸烷基」係指與烷基相同，但具有二價的殘基。特定伸烷基為具有1至6個碳原子(「C_{1-6}伸烷基」)、1至5個碳原子(「C_{1-5}伸烷基」)、1至4個碳原子(「C_{1-4}伸烷基」)或1至3個碳原子(「C_{1-3}伸烷基」)之伸烷基。伸烷基之實例包括(但不限於)諸如以下之基

團：亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2-CH_2-)、伸丙基(-CH_2-CH_2-CH_2-)、伸丁基(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-)及其類似基團。

【0021】 如本文中所使用，「環烷基」係指具有指定數目之碳原子(亦即，C_{3-10}意指三至十個碳原子)之非芳族、飽和或不飽和環狀單價烴結構。環烷基可由一個環(諸如環己基)或多個環(諸如金剛烷基)組成，但不包括芳基。包含超過一個環之環烷基可為稠合、螺接或橋接的，或其組合。特定環烷基為具有3至12個環碳原子的環烷基。較佳環烷基為具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}環烷基」)或具有3至6個碳原子(「C_{3-6}炔基」)之環烴。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基、降葙基及其類似基團。

【0022】 如本文中所使用，「芳基」係指具有單個環(例如苯基)或多個稠環(例如萘基或蒽基)之不飽和芳族碳環基，該等稠環可為或可不為芳族。特定芳基為具有6至14個環狀(亦即，環)碳原子之芳基(「C_{6-14}芳基」)。具有超過一個環(其中至少一個環為非芳環)之芳基可在芳環位置或在非芳環位置處連接至母體結構。在一種變化形式中，具有超過一個環(其中至少一個環為非芳環)之芳基在芳族環位置處連接至母體結構。

【0023】 如本文中所使用，「雜芳基」係指具有1至14個環狀(亦即，環)碳原子及至少一個環狀雜原子(包括(但不限於)諸如氮、磷、氧及硫之雜原子)之不飽和芳族環狀基團。雜芳基可具有單個環(例如吡啶基、呋喃基)或多個稠環(例如吲哚嗪基、苯并噻吩基)，該等稠環可為或可不為芳族環。特定雜芳基為具有1至12個環狀(亦即，環)碳原子及1至6個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環狀(亦即，環)雜原子之5至14員環；具有1至8個環碳原子及1至4個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之5至10員

環；及具有1至5個環碳原子及1至4個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之5、6或7員環。在一種變化形式中，雜芳基包括具有1至6環碳原子及1至4個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之單環芳族5、6或7員環。在另一變化形式中，雜芳基包括具有1至12環碳原子及1至6個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之多環芳族環。具有超過一個環(其中至少一個環為非芳環)之雜芳基可在芳族環位置或在非芳族環位置處連接至母體結構。在一種變化形式中，具有超過一個環(其中至少一個環為非芳環)之雜芳基在芳環位置處連接至母體結構。

【0024】 如本文中所使用，「雜環」、「雜環狀」或「雜環基」係指飽和或不飽和非芳族環狀基團，其具有單個環或多個稠環，且具有1至14個環狀(亦即，環)碳原子及1至6個環狀(亦即，環)雜原子，諸如氮、磷、硫或氧，及其類似物。包含超過一個環之雜環可為稠合、螺接或橋接或其任何組合。在稠環系統中，一或多個稠環可為環烷基。特定雜環基為具有1至13個環碳原子及1至6個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之3至14員環；具有1至11個環碳原子及1至6個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之3至12員環；具有1至9個環碳原子及1至4個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之3至10員環；具有1至7個環碳原子及1至4個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之3至8員環；及具有1至5個環碳原子及1至4個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子之3至6員環。在一種變化形式中，雜環基包括單環3、4、5、6或7員環，其具有1至2、1至3、1至4、1至5或1至6個環碳原子及1至2、1至3或1至4個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子。在另一變化形式中，雜環基包括多環非芳環，其具有1至12個環碳原子及1至6個獨立地選自氮、磷、氧及硫之環雜原子。

【0025】「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及/或碘。「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之烷基，該一或多個鹵素可相同或不同。在殘基經超過一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分的個數的字首來提及，例如二鹵芳基、二鹵烷基、三鹵芳基等係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之芳基及烷基，該等鹵基可為，但不一定為相同鹵素；因此，4-氯-3-氟苯基屬於二鹵芳基之範疇內。其中各氫經鹵基置換之烷基稱為「全鹵烷基」。較佳全鹵烷基為三氟烷基($-CF_3$)。類似地，「全鹵烷氧基」係指其中鹵素置換烴中之各H的烷氧基，該烴構成烷氧基之烷基部分。全鹵烷氧基之一個實例為三氟甲氧基($-OCF_3$)。

【0026】「羰基」係指基團C=O。

【0027】「側氧基」係指部分=O。

【0028】「偕位」係指連接至同一個原子之兩個部分之間的關係。舉例而言，在殘基$-CH_2-CR^xR^y-$中，R^x及R^y為偕位且R^x可稱為R^y之偕位R基團。

【0029】「鄰位」係指連接至相鄰原子之兩個部分之間的關係。舉例而言，在殘基$-CHR^x-CHR^y-$中，R^x及R^y為鄰位且R^x可稱為R^y之鄰位R基團。

【0030】除非另外說明，否則「視情況經取代」意謂滿足以下條件之基團：其可未經取代或經一或多個(例如1、2、3、4或5個)關於該基團列舉之取代基取代，其中該等取代基可相同或不同。在一個實施例中，視情況經取代之基團具有一個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有兩個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有三個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有四個取代基。在一些實施

例中，視情況經取代之基團具有1至2、1至3、1至4或1至5個取代基。

【0031】本文中，字組「抑制劑」用於意謂抑制HPK1活性之分子。本文中，「抑制」意謂與不存在抑制劑之情況下的酶活性相比，降低目標酶之活性。在一些實施例中，術語「抑制」意謂HPK1活性降低至少約5%、至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約95%。在其他實施例中，抑制意謂HPK1活性降低約5%至約25%、約25%至約50%、約50%至約75%或約75%至100%。在一些實施例中，抑制意謂HPK1活性降低約95%至100%，例如活性降低95%、96%、97%、98%、99%或100%。此類降低可使用熟習此項技術者可識別的多種技術量測，包括活體外激酶分析法。

【0032】如本文中所使用，「HPK1拮抗劑」或「HPK1抑制劑」為降低、抑制或以其他方式減少HPK1之一或多種生物活性(例如絲胺酸/蘇胺酸激酶活性、在TCR活化時募集至TCR複合物、與蛋白質結合搭配物(諸如SLP76)相互相用)之分子。使用HPK1拮抗劑之拮抗作用未必指示完全消除HPK1活性。實情為，與適合的對照物相比，活性可降低統計顯著量，包括例如HPK1活性降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%或100%。在一些實施例中，HPK1拮抗劑降低、抑制或以其他方式減少HPK1之絲胺酸/蘇胺酸激酶活性。在一些此等實施例中，HPK1拮抗劑降低、抑制或以其他方式減少HPK1介導之SLP76及/或Gads之磷酸化。本發明所揭示之化合物直接結合於HPK1且抑制其激酶活性。

【0033】「特異性拮抗劑」意欲為以大於不相關目標之方式降低、

抑制或以其他方式減少既定目標之活性之試劑。舉例而言，HPK1特異性拮抗劑使HPK1之至少一種生物活性降低達以統計方式大於該拮抗劑對任何其他蛋白質(例如其他絲胺酸/蘇胺酸激酶)之抑制作用之量。在一些實施例中，拮抗劑對目標之IC_{50}為拮抗劑對非目標之IC_{50}之約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、1%、0.1%、0.01%、0.001%或更低。本發明所揭示之化合物可為或可不為特異性HPK1拮抗劑。特異性HPK1拮抗劑使HPK1之生物活性降低達以統計方式大於該拮抗劑對任何其他蛋白質(例如其他絲胺酸/蘇胺酸激酶)之抑制作用之量。在某些實施例中，HPK1拮抗劑特異性抑制HPK1之絲胺酸/蘇胺酸激酶活性。在一些此等實施例中，HPK1拮抗劑對HPK1之IC_{50}為HPK1拮抗劑對另一種絲胺酸/蘇胺酸激酶或其他類型之激酶(例如酪胺酸激酶)之IC_{50}之約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0.1%、0.01%、0.001%或更低。

【0034】 如本文中所使用，「治療(treatment/treating)」為用於獲得有利或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明的目的，有利或所需臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減少疾病所引起之一或多種症狀、減弱疾病程度、使疾病穩定(例如預防或延緩疾病惡化)、預防或延緩疾病擴散(例如轉移)、延緩或減緩疾病進程、改善疾病狀態、使疾病緩解(無論部分或完全)、減少治療疾病所需的一或多種藥物之劑量、增強另一種藥物之作用、延緩疾病進程、提高生活品質及/或延長存活期。「治療」亦涵蓋癌症之病理學結果之減輕。本發明之方法涵蓋此等治療態樣中之任一或多者。

【0035】 如本文中所使用，「延緩」癌症發展意謂延遲、阻礙、減

緩、阻滯、穩定及/或推遲該疾病之發展。此延緩可具有不同時間長度，其視疾病病史及/或所治療之個體而定。如熟習此項技術者顯而易見，足夠或顯著延遲可實際上涵蓋預防，從而使個體不發展疾病。「延緩」癌症發展之方法為在與不使用該方法時相比，在既定時間範圍內降低疾病發展機率及/或在既定時間範圍內減輕疾病程度之方法。此類比較通常基於臨床研究，使用統計顯著數目之個體。可使用標準方法偵測癌症發展，諸如常規體檢、乳房攝影術、成像或活檢。發展亦可指可能最初為不可偵測之疾病進程且包括發生、復發及發作。

【0036】 如本文中所使用，「具有風險」之個體係具有發展癌症之風險的個體。在進行本文中所描述之治療方法之前，「具有風險」之個體可能患有或可能未患有可偵測之疾病，且可能顯示或可能未顯示可偵測之疾病。「具有風險」表示個體具有一或多種所謂的風險因子，其為本文中所描述之與發展或癌症相關之可量測之參數。具有一或多種此等風險因子的個體比不具有此等風險因子的個體具有更高的發展癌症之機率。

【0037】 如本文中所使用，「組合療法」意謂包括兩種或更多種不同化合物之療法。因此，在一個態樣中，提供包含本文中詳細描述之化合物及另一種化合物之組合療法。在一些變化形式中，組合療法視情況包括一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑、非醫藥學活性化合物及/或惰性物質。

【0038】 如本文中所使用，術語「有效量」意指滿足以下條件之本發明之化合物之量：其與其功效及毒性參數組合應在既定治療形式中有效。如此項技術中所理解，有效量可為一或多個劑量，亦即，可能需要單次劑量或多次劑量以實現所需治療終點。可在投與一或多種治療劑之情形

下考慮有效量，且若(與一或多種其他藥劑結合)可獲得或已獲得所需或有利結果，則單一藥劑可視為以有效量投與。任何共同投與之化合物之適合劑量可視情況因化合物之組合作用(例如，加成或協同效應)而減少。在各種實施例中，組合物或療法之有效量可(i)減少癌細胞數目；(ii)降低腫瘤尺寸；(iii)在一定程度上抑制、阻滯、減緩且較佳停止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制(例如在一定程度上減緩且較佳停止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延緩腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解與癌症相關之一或多種症狀。在各種實施例中，該量足以改善、緩和、減輕及/或延緩癌症之一或多種症狀。

【0039】 如此項技術中所理解，「有效量」可為一或多個劑量，亦即，可能需要單次劑量或多次劑量以實現所需治療終點。可在投與一或多種治療劑之情況下考慮有效量，且若(與一或多種其他藥劑結合)可獲得或已獲得所需或有利結果，則化合物或其醫藥學上可接受之鹽可視為以有效量投與。

【0040】 「治療有效量」係指化合物或其鹽足以產生所需治療結果(例如降低癌症之一或多種症狀之嚴重程度或持續時間、穩定癌症之一或多種症狀之嚴重程度或消除癌症之一或多種症狀)之量。對於治療用途，有利或所需結果包括例如減少由疾病引起之一或多種症狀(生物化學、組織學及/或行為)，包括其在疾病發展期間呈現之併發症及中間病理表型；提高罹患疾病之患者的生活品質；減少治療疾病所需之其他藥物之劑量；增強另一種藥物之作用；延緩疾病進程；及/或延長患者存活期。

【0041】 「預防有效量」係指當向對癌症敏感及/或可能發展癌症之個體投與時，足以預防或降低癌症之一或多種未來症狀之嚴重程度的化合

物或其醫藥學上可接受之鹽之量。對於預防性用途，有利或所需結果包括例如消除或降低風險、減輕未來疾病之嚴重程度或延緩疾病發作(例如延緩疾病之生物化學、組織學及/或行為症狀、其併發症及在未來疾病發展期間呈現之中間病理表型)之結果。

【0042】 應理解，化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量(包括預防有效量)可在輔助環境中投與個體，輔助環境係指其中個體具有癌症病史且通常(但未必)已對療法(包括(但不限於)手術(例如手術切除)、放射療法及化學療法)起反應之臨床環境。然而，由於其癌症病史，將此等個體視為具有產生癌症之風險。「輔助環境」中之治療或投藥係指後續治療模式。

【0043】 如本文中所使用，「單位劑型」係指適用作單位劑量之物理離散單元，各單元含有預定量之活性成分，其經計算以與所需醫藥載劑或賦形劑結合產生所需治療作用。單位劑型可含有單一或組合療法。

【0044】 如本文中所使用，術語「控制釋放」係指含有藥物之調配物或其一部分，其中該藥物並非立即釋放，亦即在「控制釋放」調配物的情況下，投藥不會引起藥物立即釋放至吸收池中。該術語涵蓋儲槽式調配物，其經設計以在延長的時間段期間逐漸釋放藥物化合物。控制釋放調配物可包括多種藥物遞送系統，通常涉及將藥物化合物與具有所需釋放特徵(例如pH值依賴性或非pH值依賴性溶解度、不同程度的水溶性及其類似特徵)的載劑、聚合物或其他化合物混合及根據所需遞送途徑調配混合物(例如包衣膠囊、可植入儲集器、含有可注射溶液的可生物降解膠囊及其類似物)。

【0045】 如本文中所使用，「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接

受」意謂不為生物學上或以其他方式不合需要的物質，例如滿足以下條件之物質：可併入向患者投與之醫藥組合物中，而不造成任何顯著的不合需要之生物作用或以有害方式與含有其之組合物之任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑較佳滿足毒理學及製造測試之所需標準及/或包括於美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)製定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0046】 在一些實施例中，本發明之化合物之鹽為醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」為保留游離(非鹽)化合物之至少一些生物活性且可作為藥物或藥品給予個體之鹽。此類鹽包括例如：(1)酸加成鹽，其由無機酸形成，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或由有機酸形成，諸如乙酸、草酸、丙酸、丁二酸、順丁烯二酸、酒石酸及其類似物；(2)當存在於母體化合物中的酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換；或與有機鹼配位時形成的鹽。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及其類似物。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及其類似物。醫藥學上可接受之鹽可在製造製程中現場製備，或如下製備：分別使呈游離酸或鹼形式的經純化之本發明之化合物與適合的有機或無機鹼或酸分別發生反應，及在後續純化期間分離由此形成的鹽。

【0047】 如本文中所使用，術語「賦形劑」意謂可用於生產藥物或醫藥(諸如含有作為活性成分的本發明之化合物之錠劑)的惰性或非活性物質。術語賦形劑可涵蓋各種物質，包括(但不限於)用作以下之任何物質：黏合劑、崩解劑、包衣、壓縮/囊封助劑、乳膏或洗劑、潤滑劑、用於非經腸投藥之溶液、用於咀嚼錠之材料、甜味劑或調味劑、懸浮/膠凝劑，

或濕式造粒劑。黏合劑包括例如卡波姆(carbomer)、聚維酮(povidone)、三仙膠(xanthan gum)等；包衣包括例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、結冷膠(gellan gum)、麥芽糊精、腸溶衣等；壓縮/囊封助劑包括例如碳酸鈣、右旋糖、果糖dc (dc=「直接可壓縮」)、蜂蜜dc、乳糖(無水物或單水合物；視情況與阿斯巴甜糖(aspartame)、纖維素或微晶纖維素組合)、澱粉dc、蔗糖等；崩解劑包括例如交聯羧甲纖維素鈉、結冷膠、乙醇酸澱粉鈉等；乳膏或洗劑包括例如麥芽糊精、角叉菜膠等；潤滑劑包括例如硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉等；用於咀嚼錠之材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(單水合物，視情況與阿斯巴甜糖或纖維素組合)等；懸浮/膠凝劑包括例如角叉菜膠、乙醇酸澱粉鈉、三仙膠等；甜味劑包括例如阿斯巴甜糖、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等；且濕式造粒劑包括例如碳酸鈣、麥芽糊精、微晶纖維素等。在一些情況下，術語「賦形劑」及「載劑」可互換地使用。

【0048】 術語「個體」或「患者」係指動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似物。在某些實施例中，個體為人類或人類患者。

【0049】 在本申請案中，術語「異常細胞生長」、「不受調控之細胞生長」及「過度增生性病症」可互換地使用。除非另有指示，否則如本文中所使用，「異常細胞生長」係指不依賴於正常調節機制的細胞生長(例如接觸抑制喪失)。

【0050】 術語「癌症」係指個體中由不受調控之細胞生長表徵之病狀，其中癌細胞能夠局部侵襲及/或轉移至非相鄰位點。如本文中所使用，「癌細胞」、「癌性細胞」或「腫瘤細胞」係指由此不受調控之細胞生

長及侵襲性表徵之細胞。術語「癌症」涵蓋所有類型之癌症，包括(但不限於)癌瘤、黑色素瘤、母細胞瘤、肉瘤、淋巴瘤及白血病之所有形式，包括(但不限於)膀胱癌、膀胱癌瘤、腦瘤、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、子宮內膜癌、肝細胞癌、喉癌、肺癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌及甲狀腺癌、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、室管膜瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經母細胞瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、橫紋肌樣癌及腎胚細胞瘤(威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor))。

【0051】「化學治療劑」為適用於治療癌症之化合物或生物製劑。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN®)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲基三聚氰胺；多聚乙醯(acetogenins)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；δ-9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)；β-拉帕酮(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼(colchicines)；樺木酸；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓朴替康(topotecan)(HYCAMTIN®))、CPT-11 (伊立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼、東莨菪素(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚蟲素(bryostatin)；培美曲塞(pemetrexed)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新

(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；替尼泊苷(teniposide)；念珠藻環肽(cryptophycins)(尤其克瑞托欣(cryptophycin)1及克瑞托欣8)；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；盤克斯達汀(pancratistatin)；TLK-286；CDP323，一種口服α-4整合素抑制劑；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、雙氯乙基甲胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ωI1 (參見例如Nicolaou等人, *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))；達米辛(dynemicin)，包括達米辛A；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉比辛(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素D

(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin)(包括ADRIAMYCIN®、(N-嗎啉基)-小紅莓、氰基-(N-嗎啉基)-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓、鹽酸小紅莓脂質體注射劑(DOXIL®)及去氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®)、喃氟啶(tegafur)(UFTORAL®)、卡培他濱(capecitabine)(XELODA®)、埃坡黴素(epothilone)5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil；5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤(methotrexate)、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷(floxuridine)；抗腎上腺劑，諸如胺麩精(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛

磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗鳥胺酸(elfornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoids)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫比達摩(mopidanmol)；二胺硝吖啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecenes)(尤其T-2毒素、弗納庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)(ELDISINE®、FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇(taxoids)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL®)、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米粒子調配物(ABRAXANE™)及多西他賽(doxetaxel)(TAXOTERE®)；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；6-硫代鳥嘌呤(6-thioguanine)；巯基嘌呤；甲胺喋呤；

鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)(VELBAN®)；鉑；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)(ONCOVIN®)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；亮克沃林(leucovovin)；長春瑞賓(vinorelbine)(NAVELBINE®)；米托蒽醌(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或更多者之組合，諸如CHOP，其為環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松龍(prednisolone)之組合療法之縮寫，及FOLFOX，其為用奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及亮克沃林之組合進行之治療方案之縮寫。

【0052】化學治療劑之其他實例包括抗激素劑，其用於調節、減少、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素之作用，且通常呈全身性或全身治療形式。其本身可為激素。實例包括抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen) (包括NOLVADEX®他莫昔芬)、雷諾昔酚(raloxifene) (EVISTA®)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)；抗孕酮劑；雌激素受體下調劑(ERD)；雌激素受體拮抗劑，諸如氟維司群(fulvestrant) (FASLODEX®)；用於抑制或關閉卵巢之試劑，例如黃體生成激素釋放激素(LHRH)促效劑，諸如乙酸亮丙立德(leuprolide acetate) (LUPRON®及ELIGARD®)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸布舍瑞林

(buserelin acetate)及曲特瑞林(tripterelin)；抗雄激素劑，諸如氟他胺(fiutamide)、尼魯胺(nilutamide)及比卡魯胺(bicalutamide)；及抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特(aminoglutethimide)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)(MEGASE®)、依西美坦(exemestane)(AROMASIN®)、福美斯坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole) (RIVISOR®)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®)及阿那曲唑(anastrozole) (ARIMIDEX®)。此外，化學治療劑之此類定義包括雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(例如BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸鹽(DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽(ZOMETA®)、阿侖膦酸鹽(FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(AREDIA®)、替魯膦酸鹽(SKELID®)或利塞膦酸鹽(ACTONEL®)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其抑制涉及惡性細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現之反義寡核苷酸，諸如PKC-α、Raf、H-Ras及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如THERATOPE®疫苗及基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；拓樸異構酶1抑制劑(例如LURTOTECAN®)；抗雌激素劑，諸如氟維司群(fulvestrant)；EGFR抑制劑，諸如埃羅替尼(erlotinib)或西妥昔單抗(cetuximab)；抗VEGF抑制劑，諸如貝伐珠單抗(bevacizumab)；阿瑞替康(arinotecan)；rmRH (例如ABARELIX®)；17AAG (格爾德黴素(geldanamycin)衍生物，其為熱休克蛋白質(Hsp)90毒素)以及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0053】「化學治療劑」之定義亦包括：(i)用於調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素劑及選擇性雌激素受體調節劑

(SERM)，包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、曲洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮及FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬)；(ii)抑制酶芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺格魯米特、MEGASE® (乙酸甲地孕酮)、AROMASIN® (依西美坦；Pfizer)、福美斯坦、法屈唑、RIVISOR® (伏羅唑)、FEMARA® (來曲唑；Novartis)及ARIMIDEX® (阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素劑，諸如氟他胺、尼魯胺、比卡魯胺、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其抑制涉及異常細胞增殖之信號傳導路徑中之基因表現的反義寡核苷酸，例如PKC-α，Ralf及H-Ras；(vii)核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓樸異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成劑，諸如貝伐珠單抗(AVASTIN®，Genentech)；及(x)以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0054】 在一些實施例中，化學治療劑為免疫治療劑。如本文中所使用，「免疫治療劑」為特定地或非特定地增強免疫系統以幫助對抗癌症之化合物。免疫治療劑包括增強免疫系統之單株抗體及非特異性免疫療法，諸如細胞因子、介白素(例如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21)、干擾素(例如IFN-α、IFN-β、IFN-γ)、GM-CSF、沙力度胺(thalidomide)(THALOMID®，Celgene)、來那度胺

(lenalidomide)(REVLIMID®，Celgene)、泊利度胺(pomalidomide)(POMALYST®，Celgene)、咪喹莫特(imiquimod)(ZYCLARA®，Valeant)。適用作化學治療劑之單株抗體之非限制性實例包括曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®，Genentech)、貝伐珠單抗(bevacizumab)(AVASTIN®，Genentech)、西妥昔單抗(ERBITUX®，Bristol-Myers Squibb)、帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX®，Amgen)、伊派利單抗(ipilimumab)(YERVOY®，Bristol-Myers Squibb)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN®，Genentech)、阿侖單抗(alemtuzumab)(CAMPATH®，Genzyme)、奧伐木單抗(ofatumumab)(ARZERRA®，Genmab)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®，Wyeth)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(ADCETRIS®，Seattle Genetics)、^{90}Y標記之替伊莫單抗(^{90}Y-labelled ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN®，Biogen Idec)、^{131}I標記之托西莫單抗(^{131}I-labelled tositumomab)(BEXXAR®，GlaxoSmithKline)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)(KADCYLA®，Genentech)、布林莫單抗(blinatumomab)(BLINCYTO®，Amgen)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(PERJETA®，Genentech)、奧比珠單抗(obinutuzumab)(GAZYVA®，Genentech)、尼沃單抗(nivolumab)(OPDIVO®，Bristol-Myers Squibb)、派立珠單抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA®，Merck)、皮立珠單抗(pidilizumab)(CureTech)、MPDL3280A (描述於WO2010/077634中，其

以全文引用之方式併入本文中)、MDX-1105 (描述於WO2007/005874中，其以全文引用之方式併入本文中)及MEDI4736 (描述於WO2011/066389及US2013/034559中，其各自以全文引用之方式併入本文中)。另一種適用的免疫治療劑為AMP-224 (描述於WO2010/027827及WO2011/066342中，其各自以全文引用之方式併入本文中)。

【0055】

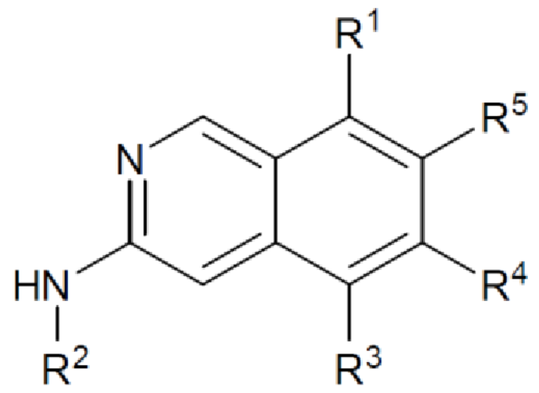
相關申請案之交叉參考

【0056】 本申請案主張2018年7月24日提交之國際專利申請案第PCT/CN2018/096780號之權利，其內容以全文引用之方式併入本文中。

化合物

【0057】 本文中所揭示之化合物為式(I)化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物。此等化合物為HPK1之有效抑制劑。

【0058】 在一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中：

R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)；

R^2為視情況經R^{10}取代之5至14員雜芳基；

R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-

OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^7$、$-C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-OR^7$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^7$、$-C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-OR^7$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^5$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^6獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^7獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳

基或3至12員雜環基；其中R^7為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^8獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^9獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{9a}及R^{9b}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{9a}及R^{9b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{9a}及R^{9b}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、-C(O)R^a、-C(O)OR^b、-C(O)NR^cR^d、-OR^b、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^cR^d、-

SR^b、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)(=NH)R^e$、$-S(O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-N(R^f)C(O)R^a$、$-N(R^f)C(O)OR^b$、$-N(R^f)C(O)NR^cR^d$、$-N(R^f)S(O)_2R^e$、$-N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$或$-P(O)R^gR^h$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^g及R^h獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^g及R^h為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^g及R^h與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a1}$、-$C(O)OR^{b1}$、-$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-OR^{b1}、-$OC(O)R^{a1}$、-$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、-SR^{b1}、-$S(O)R^{e1}$、-$S(O)_2R^{e1}$、-$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、-$NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、-$N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、-$N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$、-$N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$或-$P(O)R^{g1}R^{h1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g1}及R^{h1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g1}及R^{h1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{g1}及R^{h1}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a2}$、-$C(O)OR^{b2}$、-$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-OR^{b2}、-$OC(O)R^{a2}$、-$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$S(O)_2R^{e2}$、-$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、-$NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、-$N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、-$N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$或-$P(O)R^{g2}R^{h2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及

3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；

各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g2}及R^{h2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g2}及R^{h2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{g2}及R^{h2}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；及

各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0059】在一些實施例中，化合物不為表1X中之化合物及其鹽。在一些實施例中，本文中之化合物，諸如式(I)化合物，不為選自表1X中之第1x-63x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。在一些實施例中，本文中之化合物，諸如式(I)化合物，不為選自表1X中之第1x-62x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。在一些實施例中，本文中之化合物，諸如式(I)化合物，不為第63x號化合物及其鹽。在一些實施例中，本發明之化合物及使用本文中詳細描述之化合物之方法涵蓋任何式(I)化合物，包括表1X中所列之化合物及其鹽。

表1X

編號	名稱
1x	2H-異吲哚-2-甲酸、1,3-二氫-4-[[6-[(甲基胺基)羰基]-3-異喹啉基]胺基]-、1,1-二甲基乙基酯
2x	6-異喹啉甲醯胺、3-[(2-氰基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基)胺基]-N-甲基-
3x	3-異喹啉胺、N-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基-6-(4-哌啶基氧基)-
4x	3-異喹啉胺、N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-4-基)-6-(4-哌啶基氧基)-
5x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-
6x	3-異喹啉胺、N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-6-(4-哌啶基氧基)-
7x	3-異喹啉胺、N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-(4-哌啶基氧基)-
8x	2H-1-苯并哌喃-2-酮、3,4-二氫-4-(甲氧基甲基)-7-[[6-(4-哌啶基氧基)-3-異喹啉基]胺基]-
9x	6-異喹啉甲醯胺、3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-N-[(3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-
10x	6-異喹啉甲醯胺、3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-N-[(3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(苯基甲基)-3-吡咯啶基]-
11x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(苯基甲基)-3-吡咯啶基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
12x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1R)-1-(3-氯-4-氟苯基)丙基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
13x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
14x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-

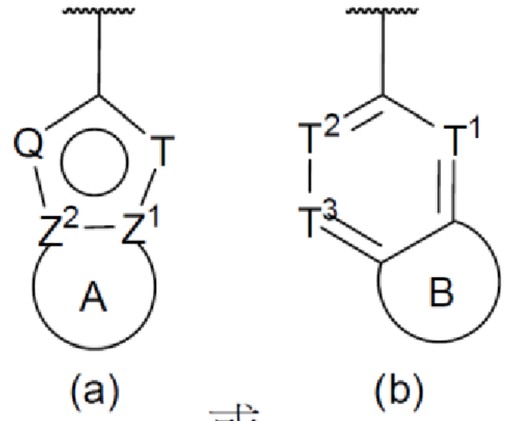
15x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
16x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1R)-1-(4-氯-3-氟苯基)丙基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
17x	6-異喹啉甲酸、3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
18x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1S)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基]-3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
19x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
20x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1R)-1-(4-氯-3-氟苯基)丙基]-3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
21x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙基]-3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
22x	6-異喹啉甲醯胺、3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-N-[(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-
23x	6-異喹啉甲酸、3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-
24x	6-異喹啉甲酸、3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-、甲酯
25x	3-異喹啉胺、6-溴-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-
26x	6-異喹啉甲醯胺、3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-N-[(1S)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙基]-
27x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-
28x	1H-吡唑-1-乙醇、4-[3-[[2-甲氧基-6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]胺基]-6-異喹啉基]-α,α-二甲基-
29x	1H-吡唑-1-乙醇、4-[3-[[5-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基-2-吡啶基]胺基]-6-異喹啉基]-α,α-二甲基-
30x	1H-吡唑-1-乙醇、4-[3-[[6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基-3-吡啶基]胺基]-6-異喹啉基]-α,α-二甲基-
31x	3-異喹啉胺、6-(1H-吡唑-4-基)-N-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-吡啶基]-
32x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1R)-1-(3-氯-4-氟苯基)丙基]-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]-
33x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]-
34x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]-
35x	6-異喹啉甲酸、3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]-
36x	6-異喹啉甲酸、3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]-、甲酯
37x	3-異喹啉胺、6-溴-N-(2-甲基-4-吡啶基)-
38x	6-異喹啉甲醯胺、N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙基]-3-[(2-甲基-4-吡啶基)胺基]-
39x	3-異喹啉胺、6-甲氧基-N-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-吡啶基]-
40x	3-異喹啉胺、6,7-二甲氧基-N-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-吡啶基]-
41x	3-異喹啉胺、6,7-二氟-N-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-吡啶基]-
42x	3-異喹啉胺、6-氯-8-甲基-N-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-吡啶基]-
43x	3-異喹啉胺、6-氯-N-[4-(1-吡咯啶基甲基)-2-吡啶基]-
44x	3-異喹啉胺、N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-

45x	3-異喹啉胺、N-(4-甲基-3-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
46x	3-異喹啉胺、N-(6-氟-3-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
47x	3-異喹啉胺、N-(2-甲基-4-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
48x	3-異喹啉胺、N-(6-甲氧基-3-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
49x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-4-吡啶基-
50x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-3-吡啶基-
51x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-2-吡啶基-
52x	3-異喹啉胺、N-(4-甲基-2-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
53x	3-異喹啉胺、N-(5-甲基-2-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
54x	3-異喹啉胺、N-(6-甲基-2-吡啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
55x	3-異喹啉胺、N-(2,6-二甲基-4-嘧啶基)-6-(4-哌啶基氧基)-
56x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-4-嘧啶基-
57x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-2-嘧啶基-
58x	2-吡嗪甲腈、5-[(6-氯-3-異喹啉基)胺基]-
59x	2-吡嗪甲腈、5-[(6,8-二甲氧基-3-異喹啉基)胺基]-
60x	胺基甲酸、N-[順-4-[[3-(2-吡嗪基胺基)-6-異喹啉基]氧基]環己基]-、1,1-二甲基乙基酯
61x	3-異喹啉胺、6-[(順-4-胺基環己基)氧基]-N-2-吡嗪基-
62x	3-異喹啉胺、6-(4-哌啶基氧基)-N-2-吡嗪基-
63x	2-丙醯胺、N-[3-[[6-[1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-羥基乙基]-3-異喹啉基]胺基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-

【0060】在一個態樣中，提供式(I)化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中R^1、R^3、R^4及R^5係如上文所定義，且R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之單環5或6員雜芳基。在一種變化形式中，化合物不為選自表1X中之第9x-62x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。在一種變化形式中，化合物不為選自表1X中之第9x-63x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。在一些實施例中，R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之5員雜芳基，限制條件為R^2不為吡唑基或經取代之吡唑基。在一些實施例中，R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之5員雜芳基，限制條件為R^2不為選自表1X中之第9x-27x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。在一些實施例中，R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之5員雜芳基，限制條件為R^2不為

選自表1X中之第9x-27x及63x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。

【0061】在一個態樣中，提供式(I)化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物，其中R^1、R^3、R^4及R^5係如上文所定義，且R^2為具有式(a)或(b)之多環雜芳基：



(a) 或 (b)，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，

Q為CR^{20}、NR^{21}、N、O或S；

T為N或CR^{22}；

Z^1及Z^2獨立地為N或C，限制條件為Z^1及Z^2中之至少一者為C；

T^1、T^2及T^3獨立地為N或CR^{23}；

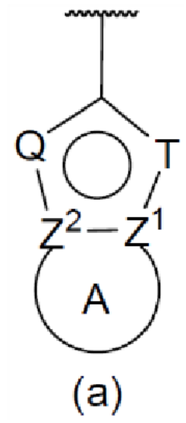
環A及環B獨立地為C_{5-8}環烷基或5至8員雜環，其具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子；其中C_{5-8}環烷基及5至8員雜環獨立地視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；且其中C_{5-8}環烷基或5至8員雜環之兩個取代基(當存在時)視情況共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接環烷基(例如C_{3-6}環烷基)，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接雜環基(例如3至6員雜環基)；及

R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}各自獨立地為氫或R^{10}。

【0062】在一些實施例中，環A或環B為視情況經R^{10}取代之C_{5-8}環烷基。在一些實施例中，環A或環B為視情況經R^{10}取代之5至8員雜環(例

如具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子)。在一些實施例中，C_{5-8}環烷基或5至8員雜環之兩個偕位取代基(當存在時)視情況與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接C_{3-6}環烷基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接3至6員雜環基。在一些實施例中，C_{5-8}環烷基或5至8員雜環之兩個鄰位取代基(當存在時)視情況與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜芳基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜環基。

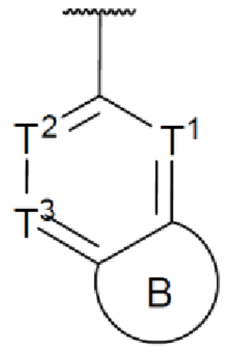
【0063】 在式(I)化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物之一些實施例中，其中R^1、R^3、R^4及R^5係如上文所定義且R^2為具有式(a)之多環雜芳基：



(a) ，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，Q、T、Z^1、Z^2及環A係如上文所定義。

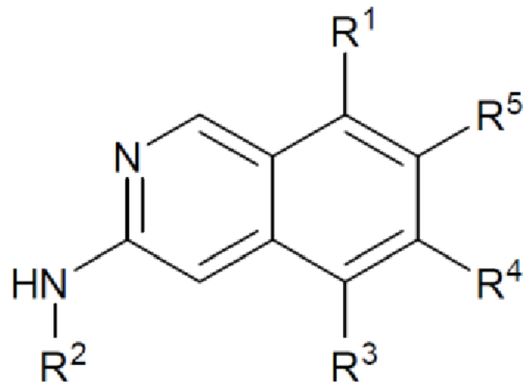
【0064】 在式(I)化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物(例如水合物)、前藥、代謝物或衍生物之一些實施例中，其中R^1、R^3、R^4及R^5係如上文所定義且R^2為具有式(b)之多環雜芳基：



(b) ，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，T^1、T^2、T^3及環B係如上文所定義。在一些實施例中，T^1、T^2及T^3中之至少一者為N。在一種變化形式中，化合物不為選自表1X中之第1x-8x號化合物中之一或多者之化合物及其鹽。在另一變化形式中，限制條件為R^4不為甲基胺基羰基心碳醯基[亦即，-C(O)NHMe]及六氫吡啶-4-基氧基。

【0065】 在一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)

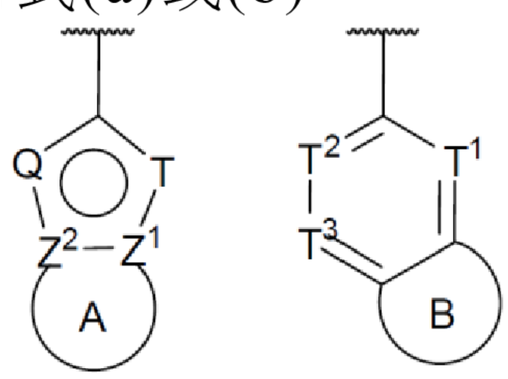
或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)；

R^2為(i)或(ii)：

(i) 單環5或6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代；或

(ii) 多環雜芳基，其具有式(a)或(b)：



(a) 或 (b)，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，

Q為CR^{20}、NR^{21}、N、O或S；

T為N或CR^{22}；

Z^1及Z^2獨立地為N或C，限制條件為Z^1及Z^2中之至少一者為C；

T^1、T^2及T^3獨立地為N或CR^{23}；

環A及環B獨立地為C_{5-8}環烷基或5至8員雜環，其具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由以下組成之群之成環雜原子：N、P、O及S (成環原子計數包括表示為Z^1及Z^2之原子)；其中C_{5-8}環烷基及5至8員雜環獨立地視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；且其中C_{5-8}環烷基或5至8員雜環之兩個取代基(當存在時)視情況共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接環烷基(例如C_{3-6}環烷基)，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接雜環基(例如3至6員雜環基)；

R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}各自獨立地為氫或R^{10}；

R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$P(O)R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、

C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$P(O)R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^5$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^6獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^7獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^7為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^8獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^9獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3

至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{9a}及R^{9b}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{9a}及R^{9b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{9a}及R^{9b}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^b$、-$C(O)NR^cR^d$、-OR^b、-$OC(O)R^a$、-$OC(O)NR^cR^d$、-SR^b、-$S(O)R^e$、-$S(O)_2R^e$、-$S(O)(=NH)R^e$、-$S(O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$N(R^f)C(O)R^a$、-$N(R^f)C(O)OR^b$、-$N(R^f)C(O)NR^cR^d$、-$N(R^f)S(O)_2R^e$、-$N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$或-$P(O)R^gR^h$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10

員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^g及R^h獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^g及R^h為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^g及R^h與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a1}$、-$C(O)OR^{b1}$、-$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-OR^{b1}、-$OC(O)R^{a1}$、-$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、-SR^{b1}、-$S(O)R^{e1}$、-$S(O)_2R^{e1}$、-$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、-

$NR^{c1}R^{d1}$、$-N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、$-N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、$-N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$、$-N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$或$-P(O)R^{g1}R^{h1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g1}及R^{h1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g1}及R^{h1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{g1}及R^{h1}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、-C(O)R^{a2}、-C(O)OR^{b2}、-C(O)$NR^{c2}R^{d2}$、-OR^{b2}、-OC(O)R^{a2}、-OC(O)$NR^{c2}R^{d2}$、-$S(O)_2R^{e2}$、-$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、-$NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、-$N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、-$N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$或-$P(O)R^{g2}R^{h2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、

2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；

各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

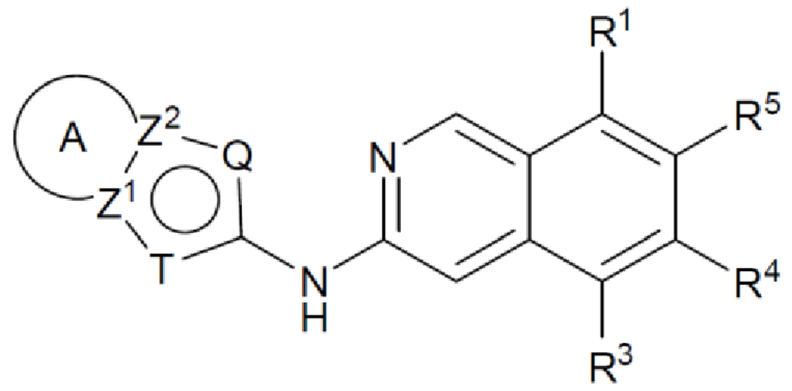
各R^{g2}及R^{h2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g2}及R^{h2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{g2}及R^{h2}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；及

各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

限制條件為化合物不為表1X中之化合物及其鹽。

【0066】 在一個態樣中，提供式(IA)化合物：



(IA)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)；

Q為CR^{20}、NR^{21}、N、O或S；

T為N或CR^{22}；

Z^1及Z^2獨立地為N或C，限制條件為Z^1及Z^2中之至少一者為C；

環A為C_{5-8}環烷基或5至8員雜環，其具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子；其中C_{5-8}環烷基及5至8員雜環獨立地視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；且其中C_{5-8}環烷基或5至8員雜環之兩個取代基(當存在時)視情況共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接環烷基(例如C_{3-6}環烷基)，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接雜環基(例如3至6員雜環基)；及

R^{20}、R^{21}及R^{22}各自獨立地為氫或R^{10}；

R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$P(O)R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-

$C(O)OR^7$、$-C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-OR^7$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^5$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^6獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^7獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^7為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^8獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^9獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜

芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{9a}及R^{9b}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{9a}及R^{9b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{9a}及R^{9b}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、-C(O)R^a、-C(O)OR^b、-C(O)NR^cR^d、-OR^b、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^cR^d、-SR^b、-S(O)R^e、-S(O)$_2R^e$、-S(O)(=NH)R^e、-S(O)$_2$NR^cR^d、-NR^cR^d、-N(R^f)C(O)R^a、-N(R^f)C(O)OR^b、-N(R^f)C(O)NR^cR^d、-N(R^f)S(O)$_2R^e$、-N(R^f)S(O)$_2$NR^cR^d或-P(O)R^gR^h；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}

之取代基取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^g及R^h獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^g及R^h為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^g及R^h與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a1}$、-$C(O)OR^{b1}$、-$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-OR^{b1}、-$OC(O)R^{a1}$、-$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、-SR^{b1}、-$S(O)R^{e1}$、-$S(O)_2R^{e1}$、-$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、-$NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、-$N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、-$N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-

$N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$、$-N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$或$-P(O)R^{g1}R^{h1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g1}及R^{h1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜

芳基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g1}及R^{h1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{g1}及R^{h1}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a2}$、-$C(O)OR^{b2}$、-$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-OR^{b2}、-$OC(O)R^{a2}$、-$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$S(O)_2R^{e2}$、-$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、-$NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、-$N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、-$N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$或-$P(O)R^{g2}R^{h2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；

各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

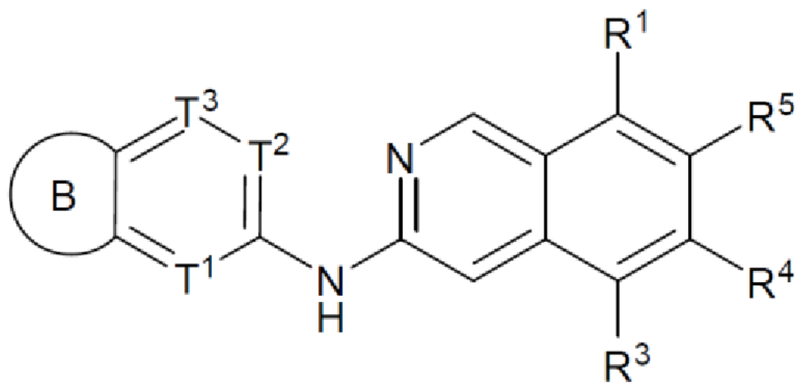
各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g2}及R^{h2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g2}及R^{h2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{g2}及R^{h2}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；及

各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0067】 在一個態樣中，提供式(IB)化合物：



(IB)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)；

T^1、T^2及T^3獨立地為N或CR^{23}；

環B為C_{5-8}環烷基或5至8員雜環，其具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子；其中C_{5-8}環烷基

及5至8員雜環獨立地視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；且其中C_{5-8}環烷基或5至8員雜環之兩個取代基(當存在時)視情況共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接環烷基(例如C_{3-6}環烷基)，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接雜環基(例如3至6員雜環基)；

R^{23}為氫或R^{10}；

R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$P(O)R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$P(O)R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^5$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷

基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^6獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^7獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^7為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^8獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^9獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{9a}及R^{9b}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{9a}及R^{9b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷

基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{9a}及R^{9b}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^b$、-$C(O)NR^cR^d$、-OR^b、-$OC(O)R^a$、-$OC(O)NR^cR^d$、-SR^b、-$S(O)R^e$、-$S(O)_2R^e$、-$S(O)(=NH)R^e$、-$S(O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$N(R^f)C(O)R^a$、-$N(R^f)C(O)OR^b$、-$N(R^f)C(O)NR^cR^d$、-$N(R^f)S(O)_2R^e$、-$N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$或-$P(O)R^gR^h$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立

地選自R^{11}之取代基取代；

或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^g及R^h獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^g及R^h為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^g及R^h與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a1}$、-$C(O)OR^{b1}$、-$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-OR^{b1}、-$OC(O)R^{a1}$、-$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、-SR^{b1}、-$S(O)R^{e1}$、-$S(O)_2R^{e1}$、-$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、-$NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、-$N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、-$N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$、-$N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$或-$P(O)R^{g1}R^{h1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-}

$_{10}$芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g1}及R^{h1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g1}及R^{h1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{g1}及R^{h1}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個

獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^{a2}$、$-C(O)OR^{b2}$、$-C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$-OR^{b2}$、$-OC(O)R^{a2}$、$-OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$-S(O)_2R^{e2}$、$-S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$-NR^{c2}R^{d2}$、$-N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、$-N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、$-N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$-N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$、$-N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$或$-P(O)R^{g2}R^{h2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；

各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3

至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

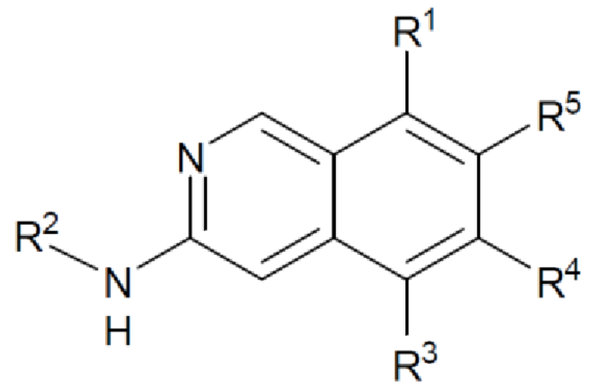
各R^{g2}及R^{h2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g2}及R^{h2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{g2}及R^{h2}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；及

各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

限制條件為化合物不為表1X中之第1x-8x號化合物及其鹽。

【0068】 在一個態樣中，提供式(IC)化合物：



(IC)

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)；

R^2為單環5或6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14

員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-C(O)R^6、-C(O)OR^7、-C(O)$NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-OC(O)R^6、-OC(O)$NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-S(O)R^9、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-P(O)$R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-N(R^8)C(O)R^6、-N(R^8)C(O)OR^7、-N(R^8)C(O)$NR^{8a}R^{8b}$、-N(R^8)$S(O)_2R^9$或-N(R^8)$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-C(O)R^6、-C(O)OR^7、-C(O)$NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-OC(O)R^6、-OC(O)$NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-S(O)R^9、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-P(O)$R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-N(R^8)C(O)R^6、-N(R^8)C(O)OR^7、-N(R^8)C(O)$NR^{8a}R^{8b}$、-N(R^8)$S(O)_2R^9$或-N(R^8)$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中R^5為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^6獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^7獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^7為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^8獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^9獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{9a}及R^{9b}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{9a}及R^{9b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{9a}及R^{9b}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^b$、-$C(O)NR^cR^d$、-OR^b、-$OC(O)R^a$、-$OC(O)NR^cR^d$、-SR^b、-$S(O)R^e$、-$S(O)_2R^e$、-$S(O)(=NH)R^e$、-$S(O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$N(R^f)C(O)R^a$、-$N(R^f)C(O)OR^b$、-$N(R^f)C(O)NR^cR^d$、-$N(R^f)S(O)_2R^e$、-$N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$或-$P(O)R^gR^h$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^g及R^h獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^g及R^h為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷

基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^{g}及R^{h}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a1}$、-$C(O)OR^{b1}$、-$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-OR^{b1}、-$OC(O)R^{a1}$、-$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、-SR^{b1}、-$S(O)R^{e1}$、-$S(O)_2R^{e1}$、-$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、-$NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、-$N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、-$N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、-$N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$、-$N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$或-$P(O)R^{g1}R^{h1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地

選自R^{12}之取代基取代；

或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g1}及R^{h1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g1}及R^{h1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{g1}及R^{h1}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a2}$、-$C(O)OR^{b2}$、-$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-OR^{b2}、-$OC(O)R^{a2}$、-$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$S(O)_2R^{e2}$、-$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、-$NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、-$N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、-$N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$或-$P(O)R^{g2}R^{h2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基

或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；

各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g2}及R^{h2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g2}及R^{h2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{g2}及R^{h2}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；及

各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

限制條件為化合物不為表1X中之第9x-62x號化合物及其鹽。

【0069】 在一些實施例中，化合物具有式(I)或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，R^1為氫、氟、氯、C_{3-4}環烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、-O(C_{1-6}烷基)或-O(C_{1-6}鹵烷基)。在一種變化形式中，R^1為氫、氟、氯或C_{1-6}烷基(例如甲基)。在另一變化形式中，R^1為氫、氟或甲基。在另一變化形式中，R^1為氫。

【0070】 在一些實施例中，化合物具有式(I)或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一些實施例中，R^3為氫、氟、氯、氰基、羥基、C_{3-4}環烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、-O(C_{1-6}烷基)或-O(C_{1-6}鹵烷基)。在一種變化形式中，R^3為氫、氟、氰基或C_{1-6}烷基(例如甲基)。在另一變化形式中，R^3為氫或氟。在另一變化形式中，R^3為氫。

【0071】 在一些實施例中，化合物具有式(I)或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-C(O)R^6、-C(O)OR^7、-C(O)N$R^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-OC(O)R^6、-OC(O)N$R^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-S(O)R^9、-S(O)$_2R^9$、-S(O)$_2$N$R^{8a}R^{8b}$、-P(O)$R^{9a}R^{9b}$、-N$R^{8a}R^{8b}$、-N(R^8)C(O)R^6、-N(R^8)C(O)OR^7、-N(R^8)C(O)N$R^{8a}R^{8b}$、-N(R^8)S(O)$_2R^9$或-N(R^8)S(O)$_2$N$R^{8a}R^{8b}$；其中R^5為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷

基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一些實施例中，R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基、$-OR^7$、$-NR^{8a}R^{8b}$或$-N(R^8)C(O)R^6$；其中R^5為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一些實施例中，R^5為氫、氟、氯、氰基、羥基、C_{3-4}環烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-O(C_{1-6}$烷基)或$-O(C_{1-6}$鹵烷基)。在一種變化形式中，R^5為氫、氟、氰基或C_{1-6}烷基。在另一變化形式中，R^5為氫、氟或氰基。在另一變化形式中，R^5為氫。

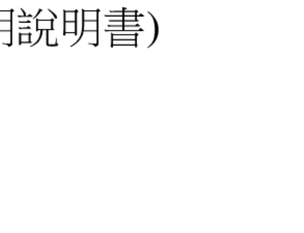
【0072】意欲且應理解，關於式(I)、(IA)、(IB)或(IC)所描述之R^1、R^3及R^5之每一種變化形式可組合，如同特定且個別地描述每一種組合一般。舉例而言，在一些實施例中，R^1為氫、氟、氯或C_{1-6}烷基(例如甲基)；R^3為氫或氟；且R^5為氫、氟或氰基。在一種變化形式中，R^1為氫、氟或甲基；R^3為氫；且R^5為氫。

【0073】在一些實施例中，化合物具有式(I)或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^7$、$-C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-OR^7$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、

3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0074】在一些實施例中，R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0075】在一些實施例中，R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、氰基、$-C(O)R^6$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0076】在一些實施例中，R^4為  。

【0077】在一些實施例中，R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基或3至14員雜環基；其中R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0078】在一些實施例中，R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或5至6

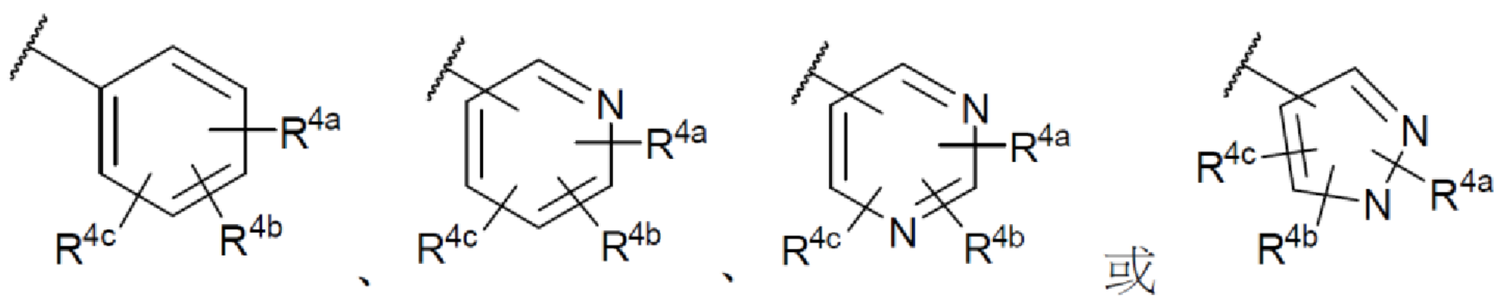
員雜環基；其中R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及5至6員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0079】在一些實施例中，R^4為

或

。

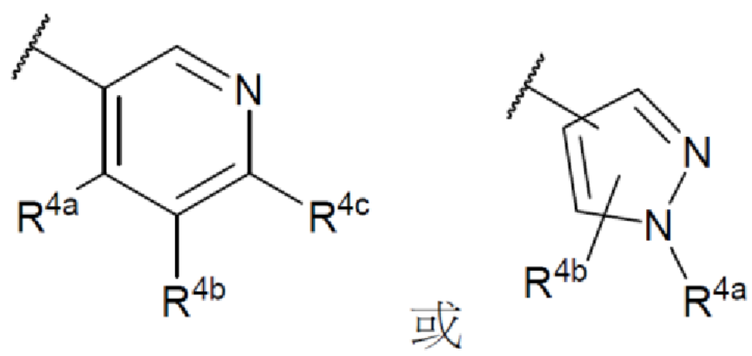
【0080】在一些實施例中，R^4為



或

，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}各自獨立地為氫或R^{10}，或兩個鄰位$R^{4(a-c)}$與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜芳基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜環基。



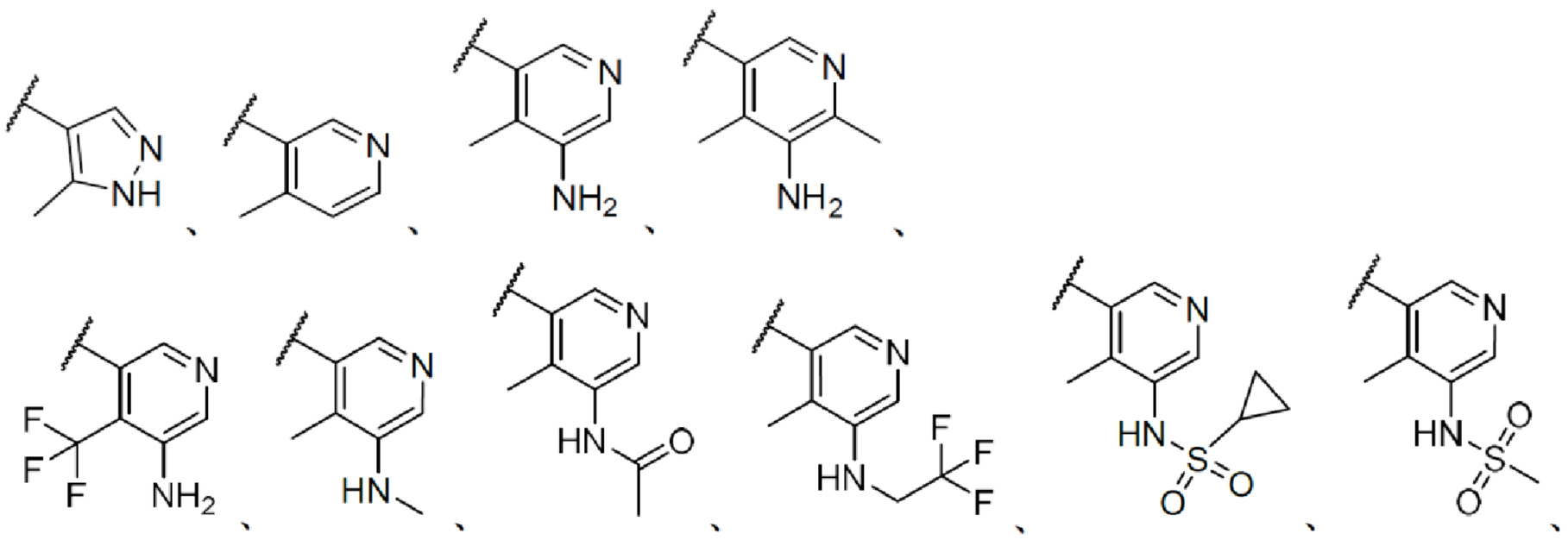
【0081】在一種變化形式中，R^4為

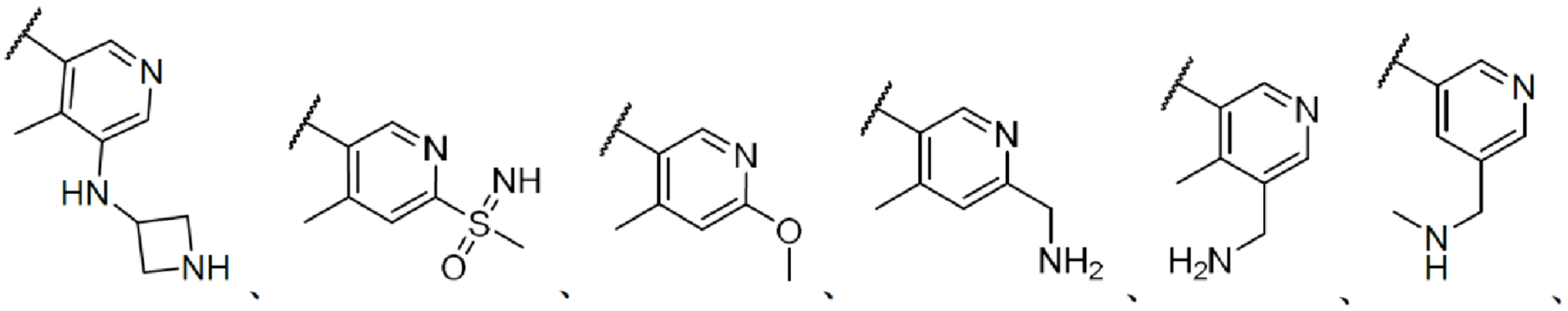
或

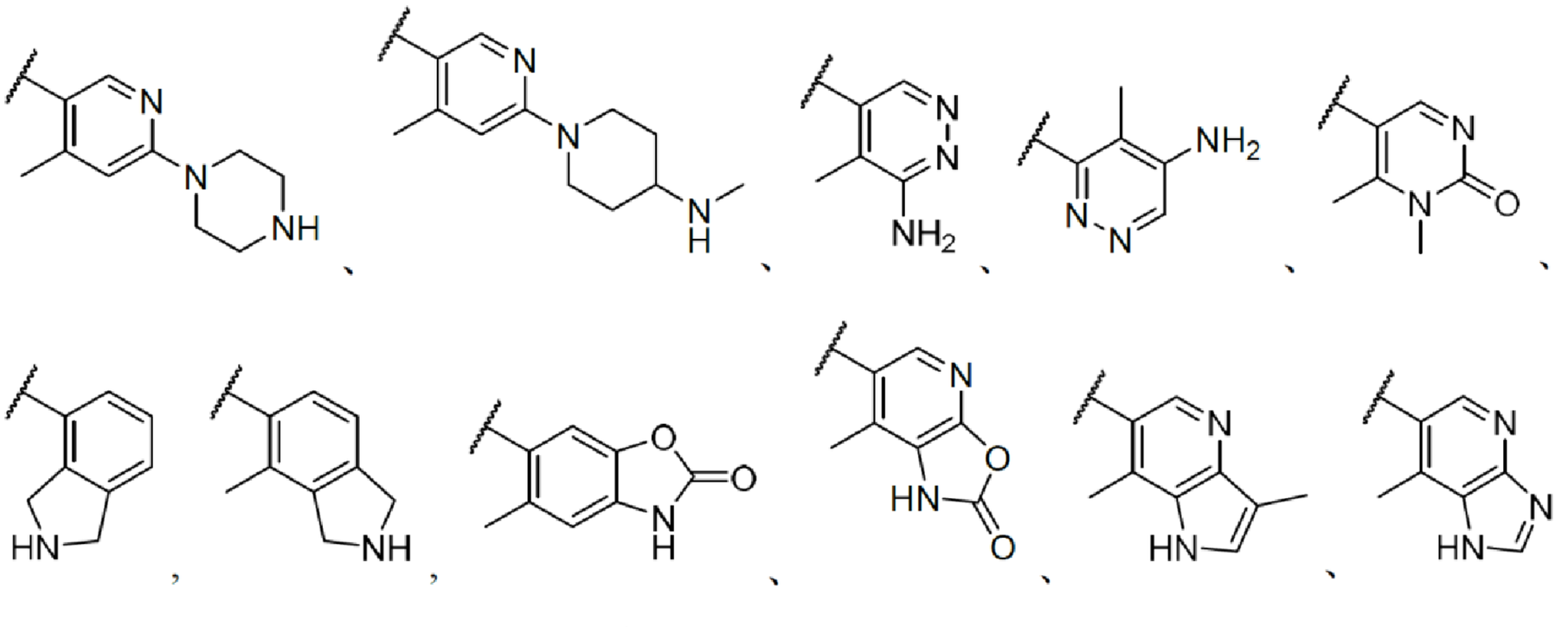
。

【0082】在一種變化形式中，R^4為視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之5至10員雜芳基。

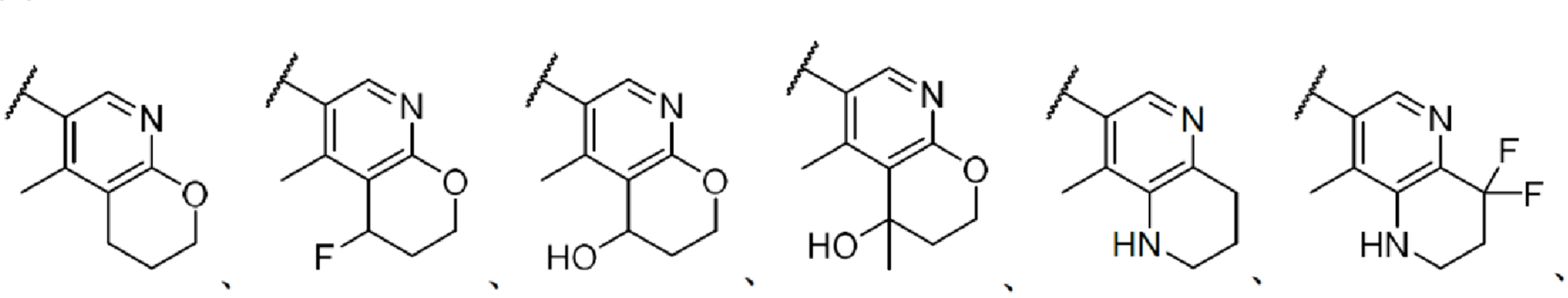
【0083】在一些實施例中，R^4為

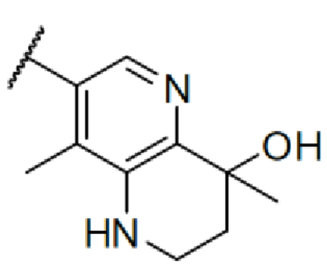
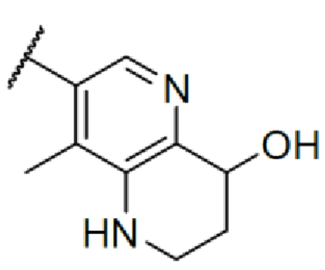
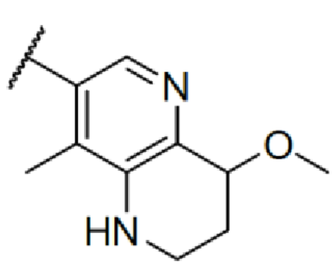
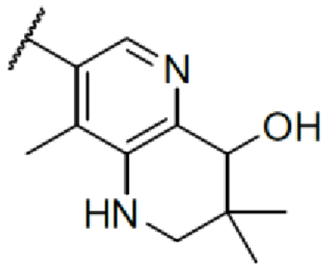
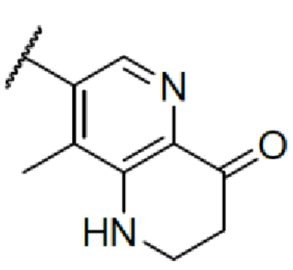
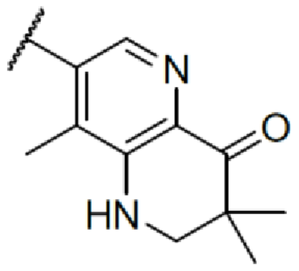
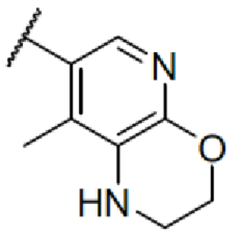
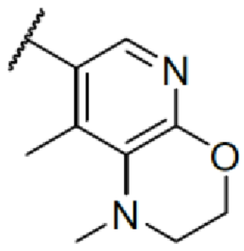
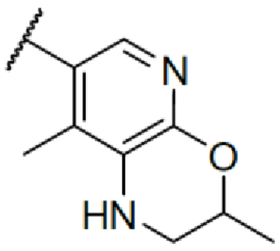
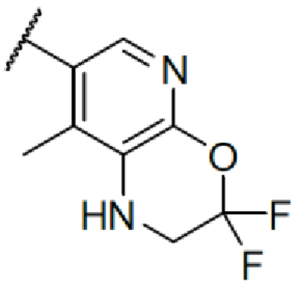
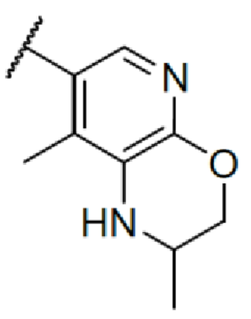
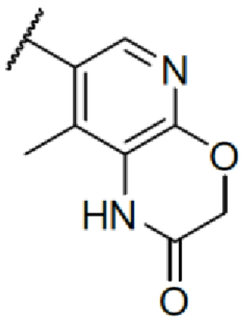
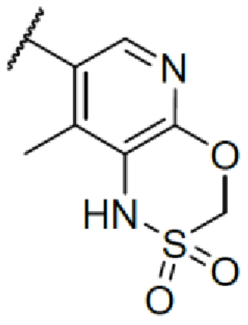
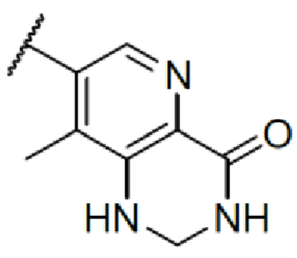
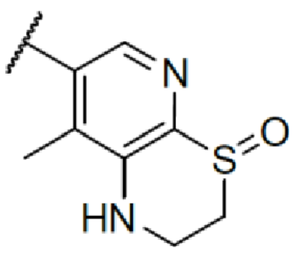
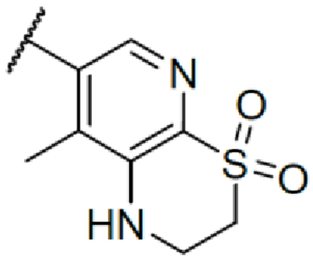
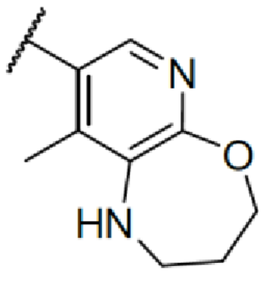
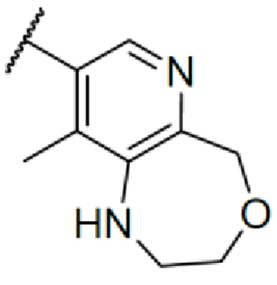
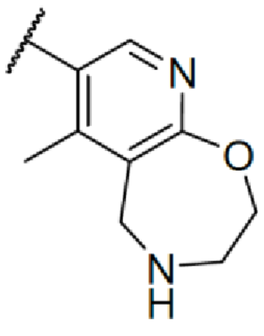




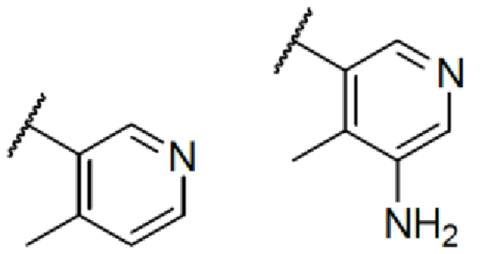
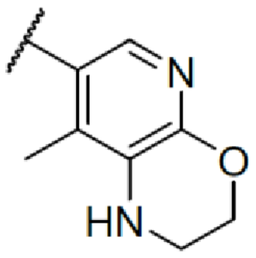
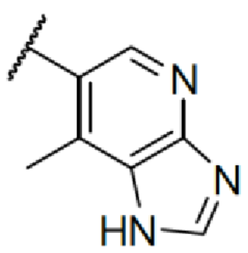
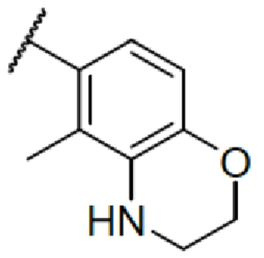


或

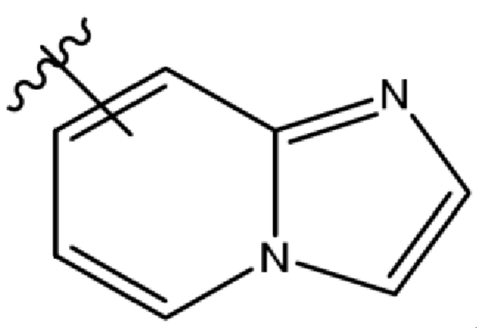
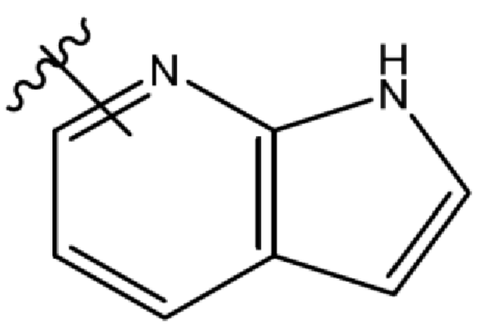
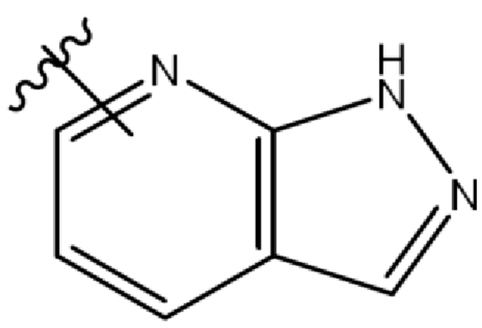


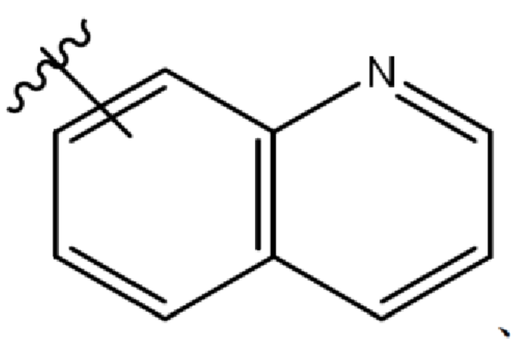
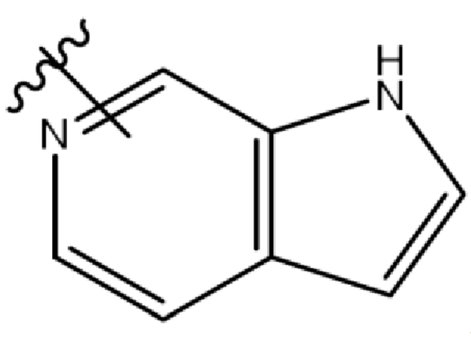
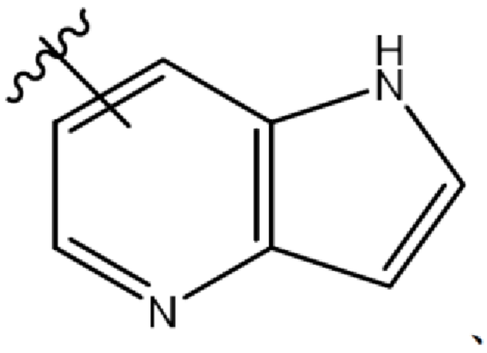
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

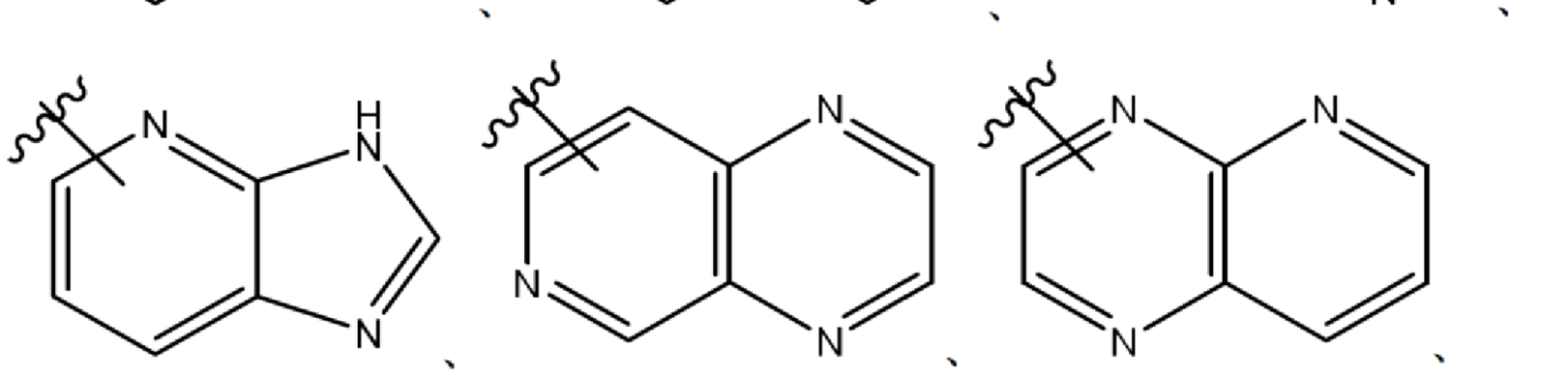
【0084】在一種變化形式中，R^4為

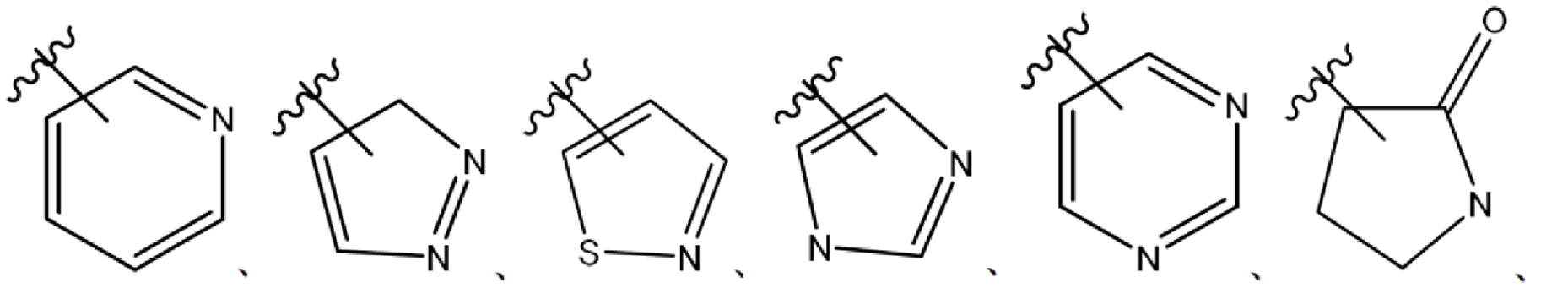
 、、  、  或  。

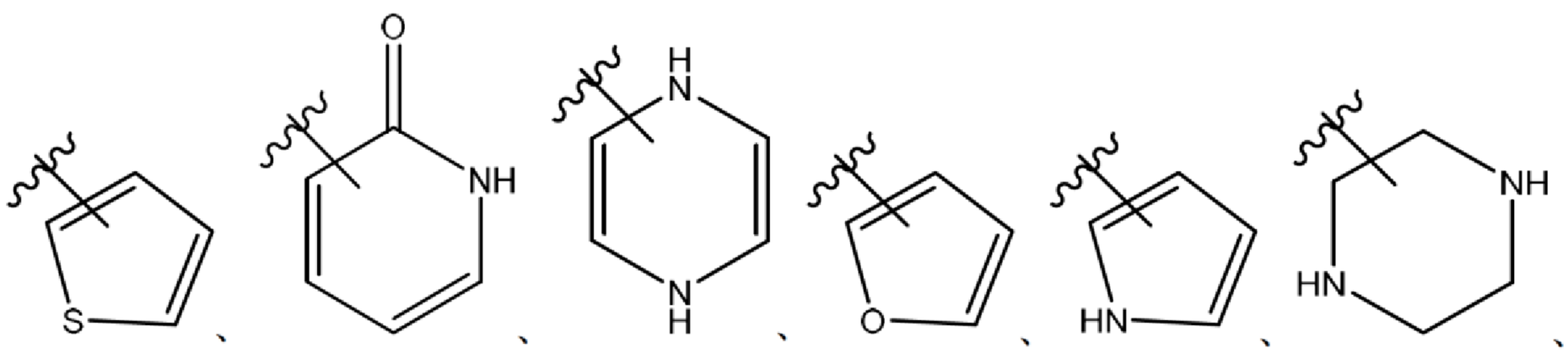
【0085】在另一變化形式中，R^4係選自由以下組成之群：

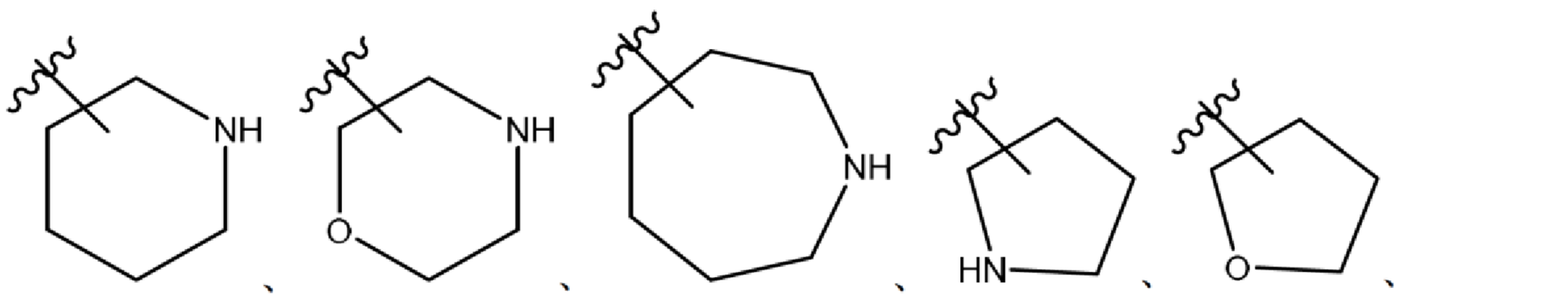
 、  、  、

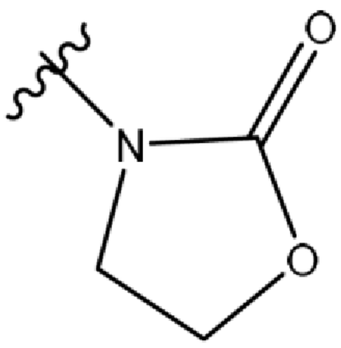
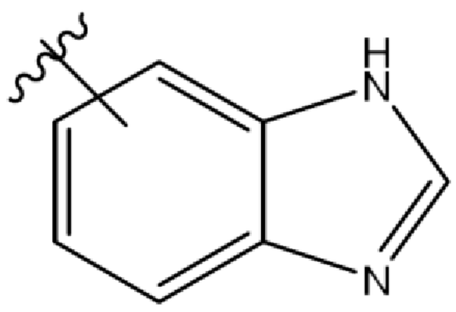
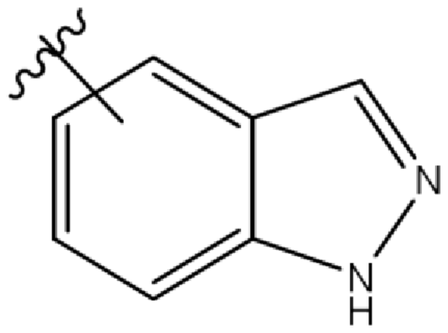
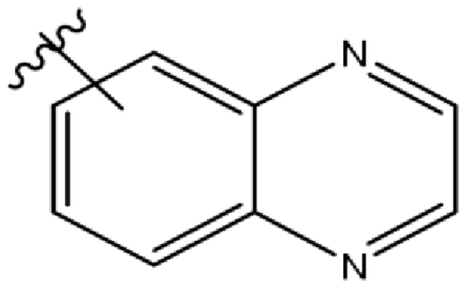
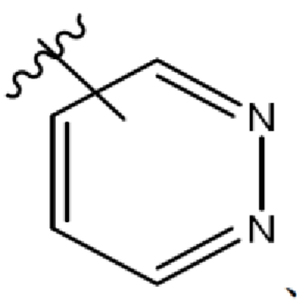
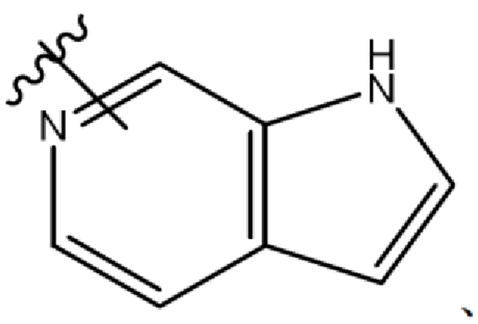
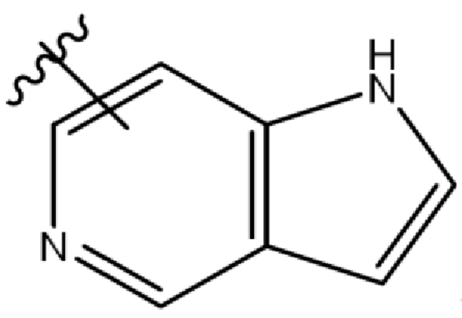
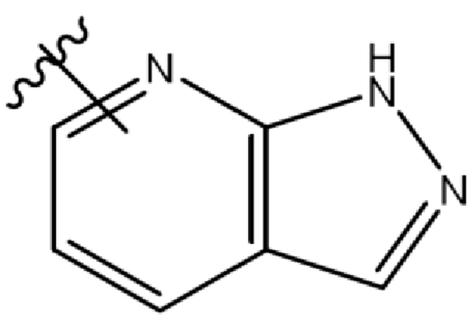
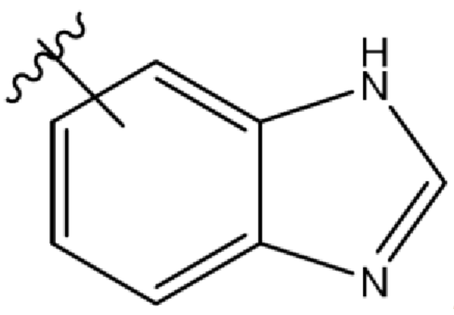
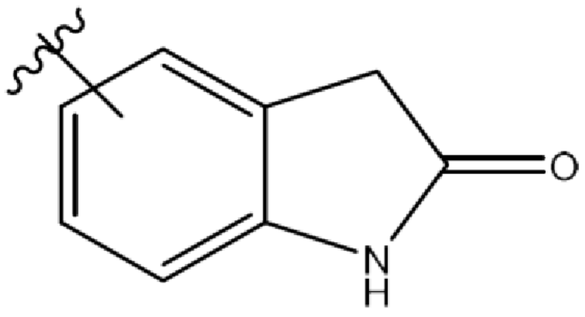
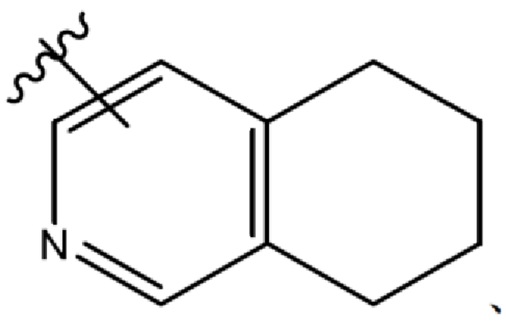
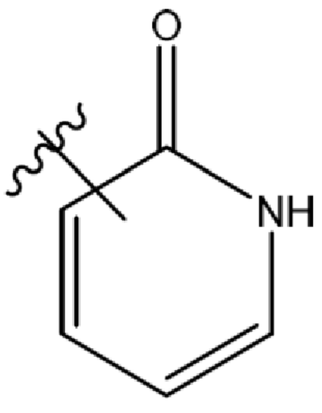
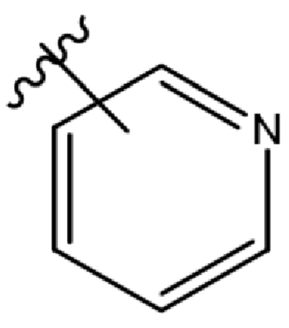
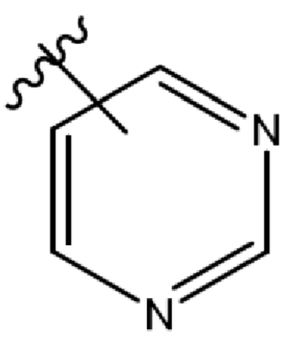
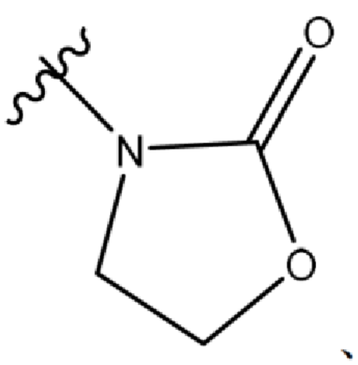
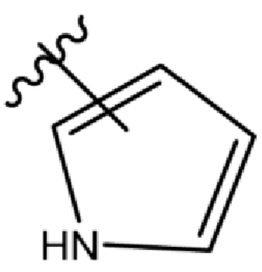
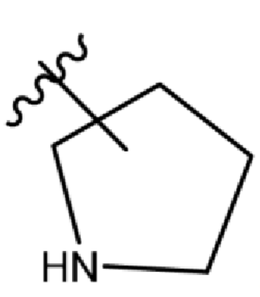
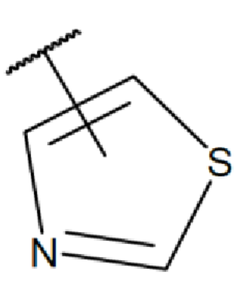
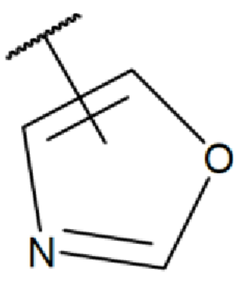
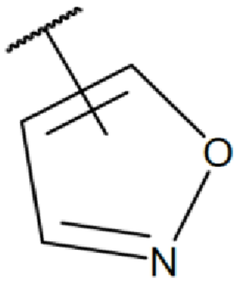
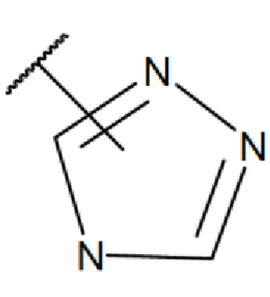
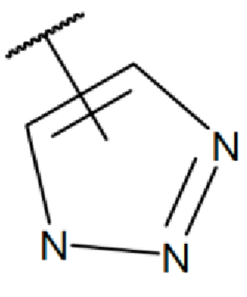
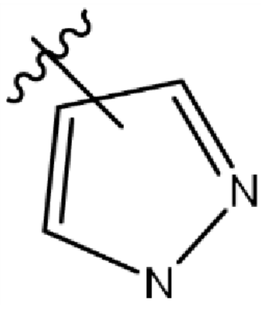
 、  、  、





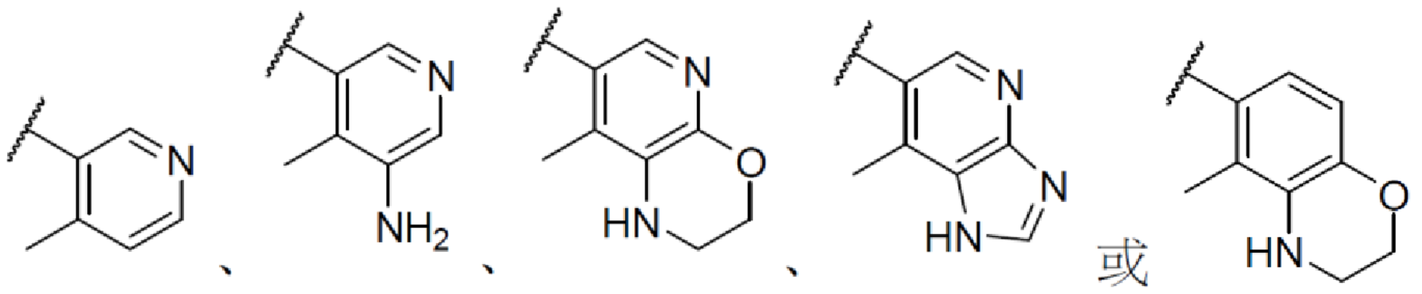





、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
及  ；其等各自可視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0086】意欲且應理解，關於式(I)、(IA)、(IB)或(IC)所描述之R^1、R^3及R^5或其組合之每一種變化形式可與關於式(I)、(IA)、(IB)或(IC)所描述之R^4之每一種變化形式組合，如同特定且個別地描述每一種組合一般。舉例而言，在一些實施例中，R^1為氫、氟、氯或C_{1-6}烷基(例如甲基)；R^3為氫或氟；R^5為氫、氟或氰基；且R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳

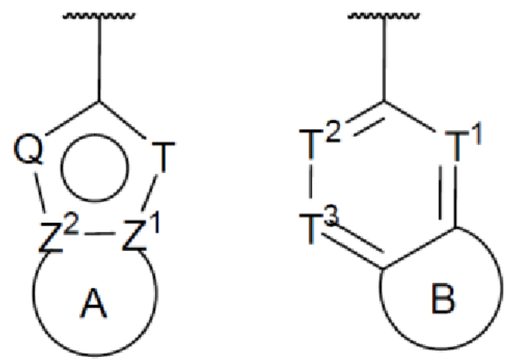
基或5至6員雜環基；其中R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及5至6員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一種變化形式中，R^1為氫、氟或甲基；R^3為氫；R^5為氫；且R^4為



或

。

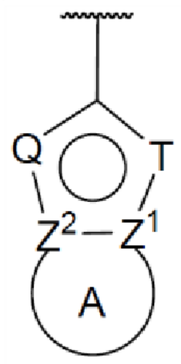
【0087】在一些實施例中，化合物具有式(I)或其變化形式，諸如(合適時)式(IA)、(IB)及(IC)，或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^2為視情況經R^{10}取代之5至14員雜芳基。在一些實施例中，R^2為單環5或6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一些實施例中，R^2為多環雜芳基，其具有式(a)或(b)：



(a) 或 (b)，

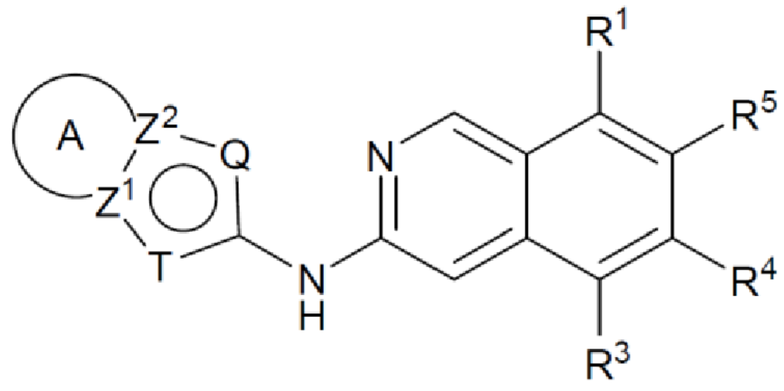
其中波浪線表示與母體結構之連接點。

【0088】在一些實施例中，化合物具有式(I)，或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^2為具有式(a)之多環雜芳基：



(a)；

或化合物具有式(IA)：



(IA)，

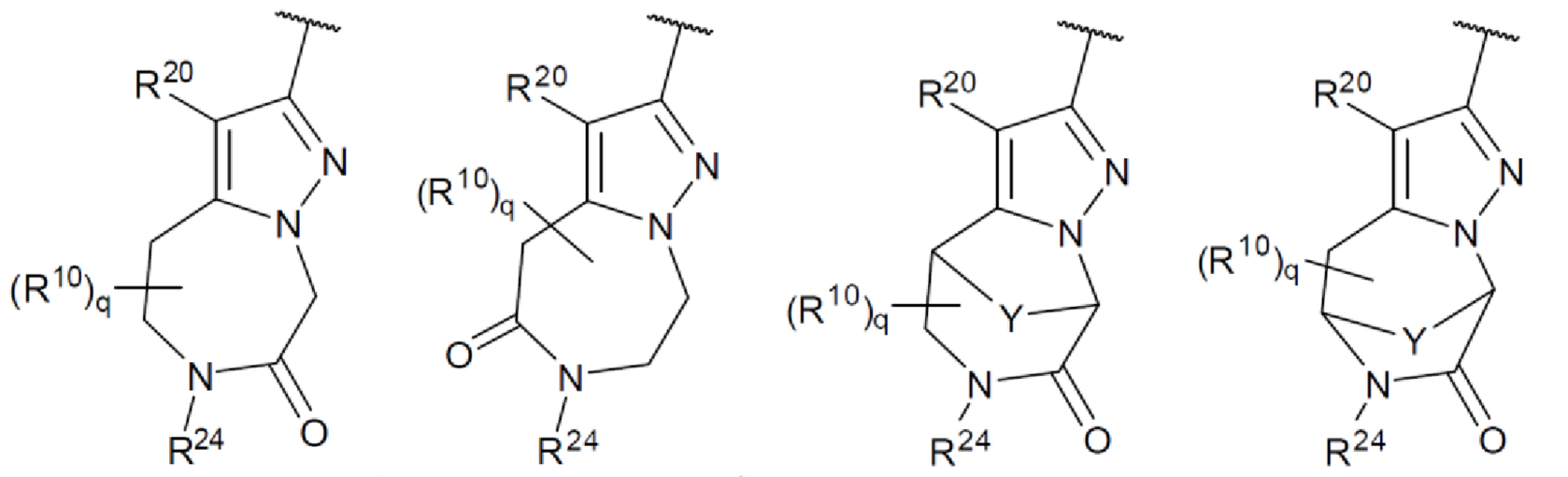
或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中Q、T、Z^1、Z^2及環A係如本文中所描述。

【0089】在一些實施例中，Q為CR^{20}、NR^{21}、N、O或S；T為N或CR^{22}；Z^1及Z^2獨立地為N或C，限制條件為Z^1及Z^2中之至少一者為C；環A為具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子之5至8員雜環，其中5至8員雜環視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代，且5至8員雜環之兩個偕位取代基(當存在時)視情況與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接C_{3-6}環烷基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接3至6員雜環基，或5至8員雜環之兩個鄰位取代基(當存在時)視情況與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜芳基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜環基；且R^{20}、R^{21}及R^{22}各自獨立地為氫或R^{10}。在一種變化形式中，R^{20}、R^{21}及R^{22}各自獨立地為氫、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0090】在一些實施例中，Q為CR^{20}。在一些實施例中，Q為NR^{21}、O或S。在一些實施例中，Q為NR^{21}。在一些實施例中，Q為S。在一些實施例中，T為N。在一些實施例中，T為NR^{22}。在一些實施例中，Z^1為N且Z^2為C。在一些實施例中，Z^1為C且Z^2為C。在一些實施例中，Z^1為C且Z^2為N。在一種變化形式中，Q為CR^{20}；T為N；Z^1為N且Z^2為C。在

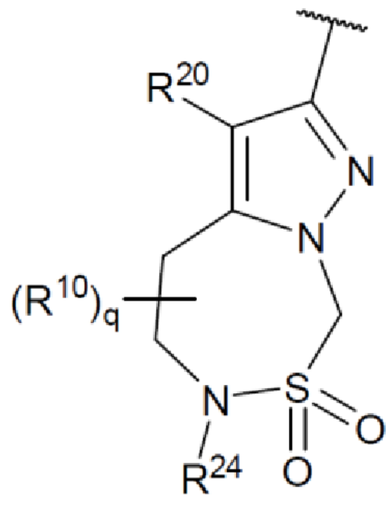
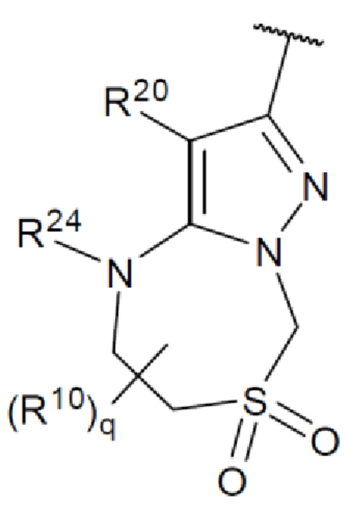
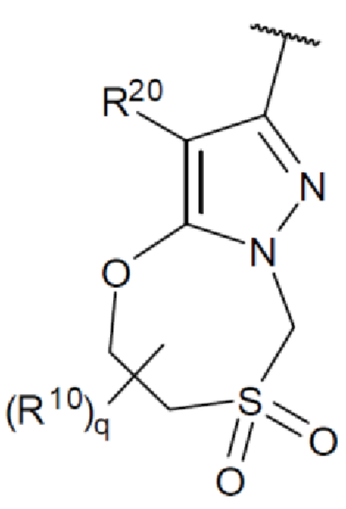
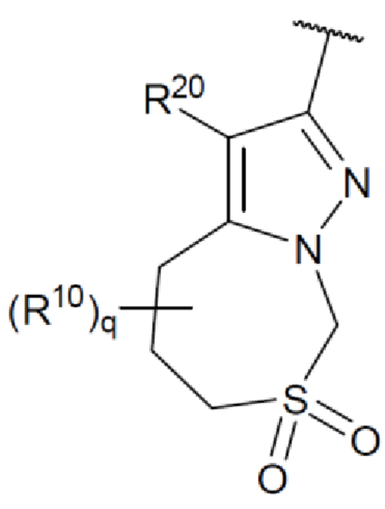
一些實施例中，Q為NR^{21}；T為N；Z^1為C且Z^2為C。在一些實施例中，Q為S；T為N；Z^1為C且Z^2為C。在一種變化形式中，R^{20}、R^{21}及R^{22}各自獨立地為氫、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基(例如甲基)或C_{1-6}鹵烷基(例如-CF_3)。在一種變化形式中，R^{20}為氫或甲基。在一種變化形式中，R^{20}為氫。在一種變化形式中，R^{21}為氫。在一種變化形式中，R^{22}為氫。

【0091】 在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：


、

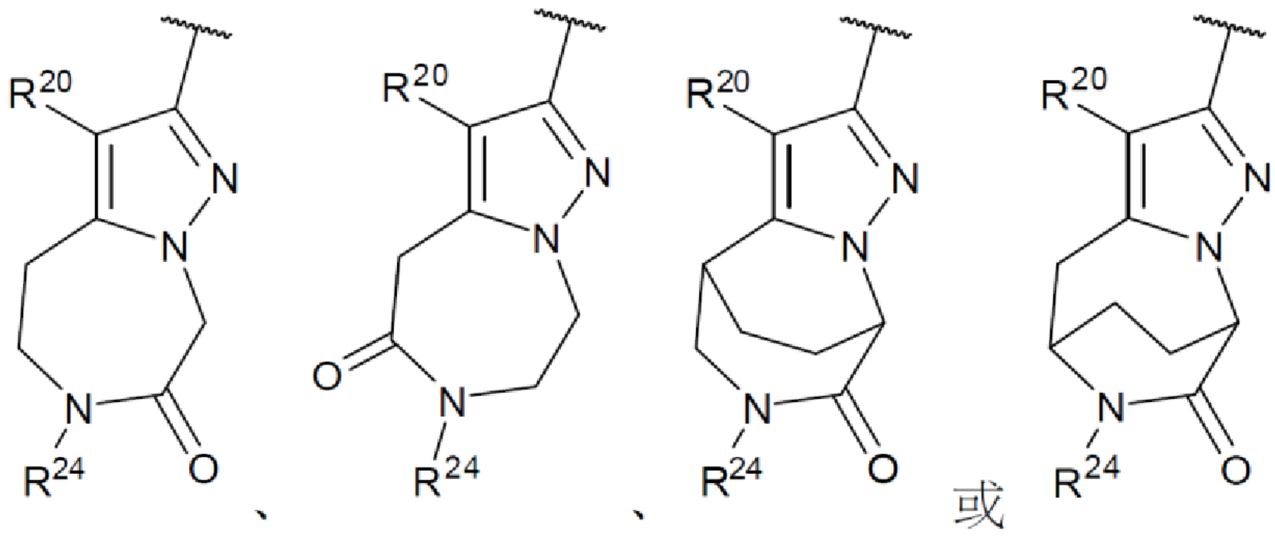
、

、

、

、

、

或

，

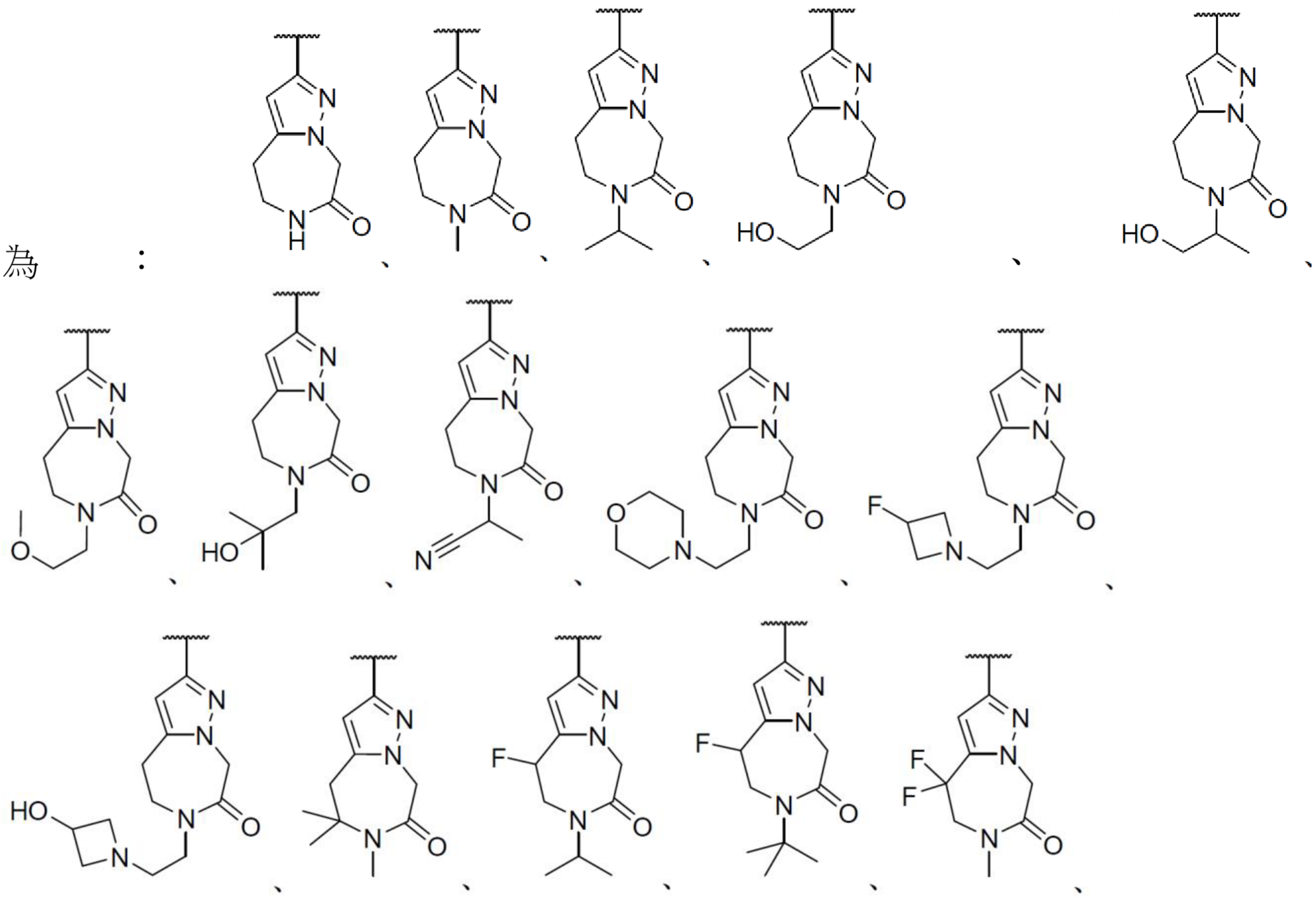
其中q為0、1、2、3、4、5或6；R^{24}獨立地為氫或R^{10}；Y為C_{1-4}伸烷基，其中視情況地，C_{1-4}伸烷基中之一或多個碳原子由選自氧、硫及氮之雜原子置換，且C_{1-4}伸烷基視情況經R^{10}取代；且R^{10}及R^{20}係如本文中詳細描述。在一些實施例中，兩個R^{10}取代基視情況共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之螺接、稠合或橋接環烷基(例如C_{3-6}環烷基)，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之螺接、稠合或橋接雜環基(例如3至6員雜環基)。在一種變化形式中，R^{24}獨立地為

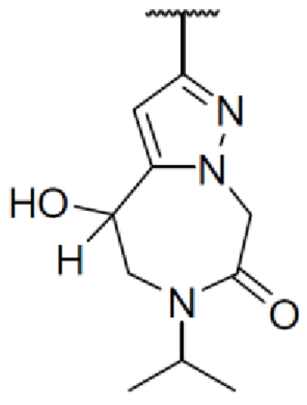
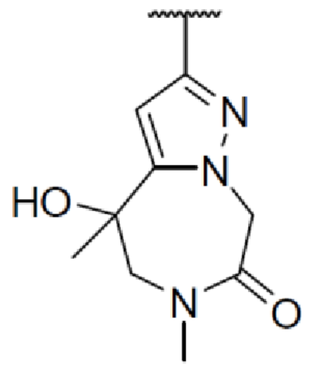
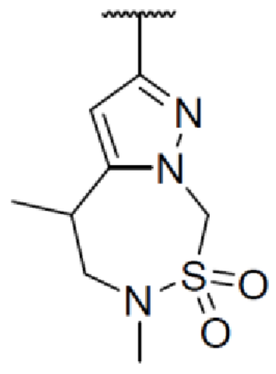
氫或C_{1-6}烷基；且R^{20}為氫。在一種變化形式中，R^{24}為氫。在一種變化形式中，Y為視情況經R^{10}取代之C_{1-4}伸烷基。在一種變化形式中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：



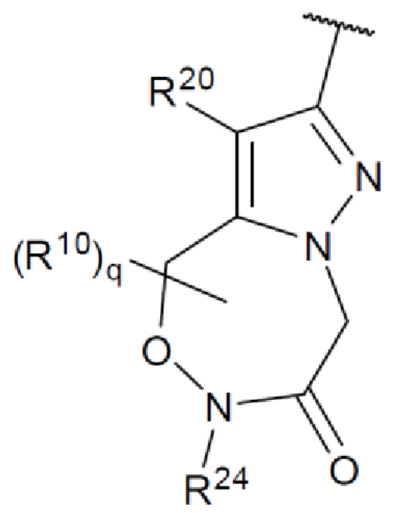
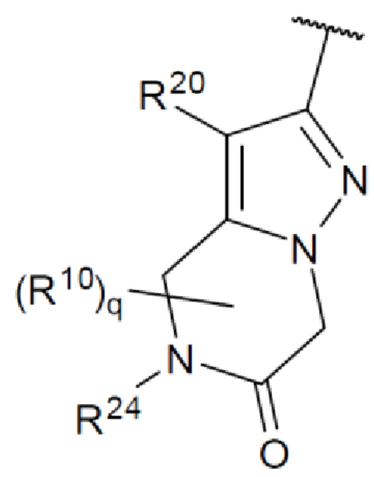
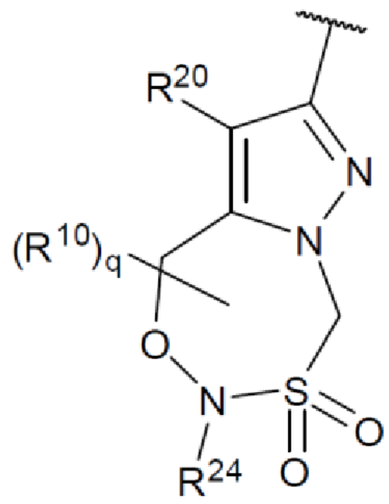
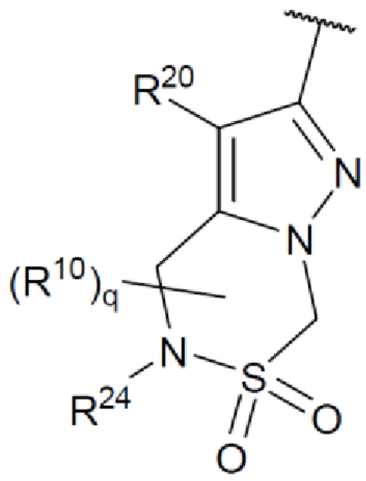
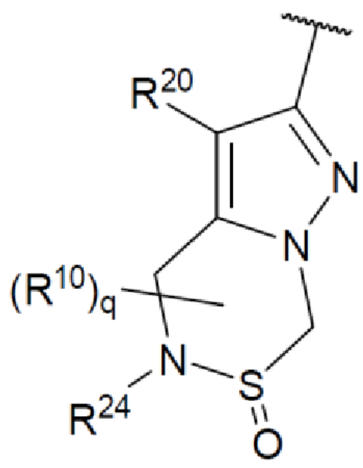
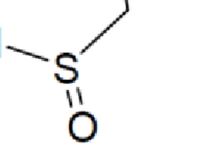
、、或。

在一種此類變化形式中，R^{24}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且R^{20}為氫。在一種此類變化形式中，R^{24}為氫。

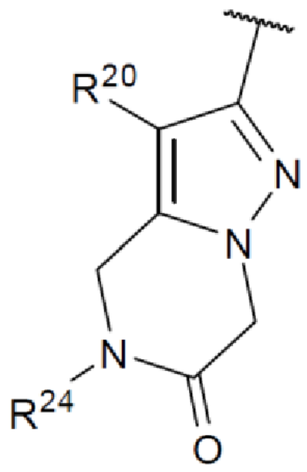
【0092】在一些實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為： 


、

或

。

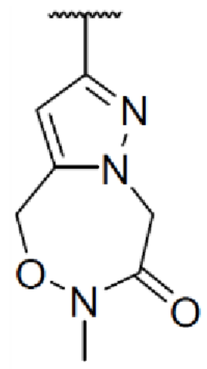
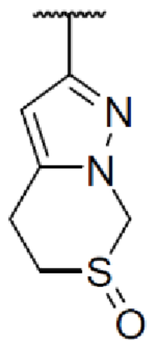
【0093】在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：


、

、

、

、

或

，

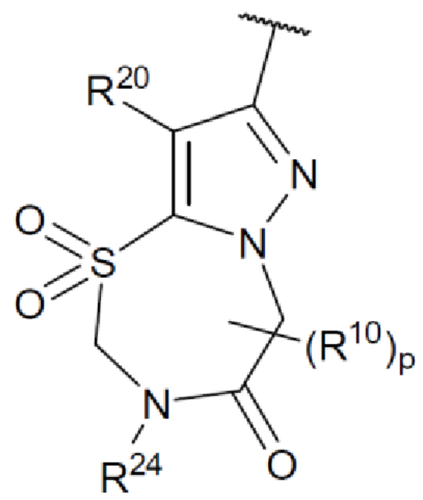
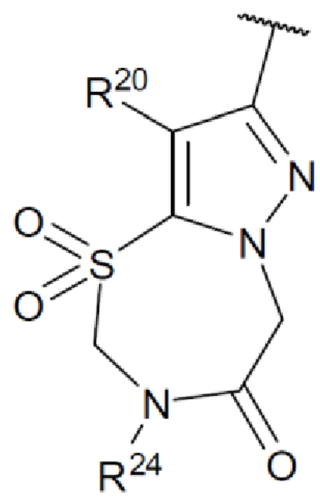
其中q為0、1、2、3或4；R^{24}獨立地為氫或R^{10}；且R^{10}及R^{20}係本文中詳細描述。在一種變化形式中，R^{24}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且R^{20}為氫。在一種變化形式中，R^{24}為氫。在一種變化形式中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：


。

在一種此類變化形式中，R^{24}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且R^{20}為氫。在一種此類變化形式中，R^{24}為氫。

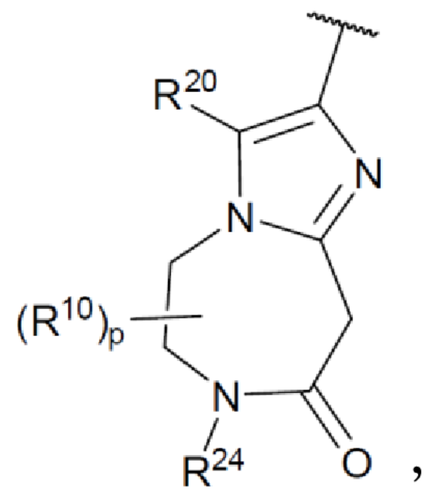
【0094】在一些實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：  或  。

【0095】在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：

 或  ，

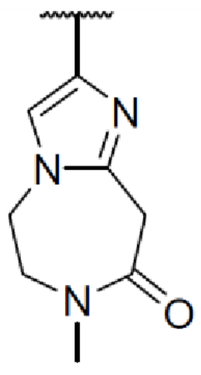
其中p為0、1、2、3或4；R^{24}獨立地為氫或R^{10}；且R^{10}及R^{20}係本文中詳細描述。在一種變化形式中，R^{24}獨立地為氫或$C_{1\text{-}6}$烷基；且R^{20}為氫。

【0096】在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：

 ，

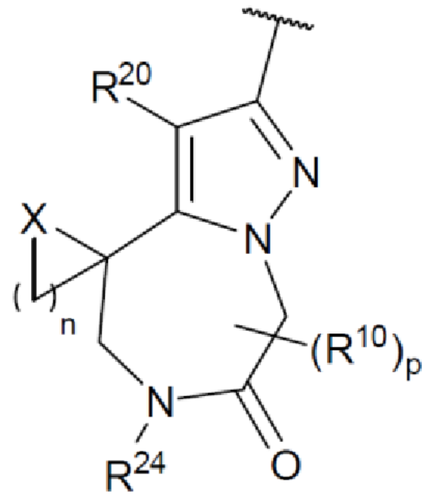
其中p為0、1、2、3或4；R^{24}獨立地為氫或R^{10}；且R^{10}及R^{20}係本文中詳細描述。在一種變化形式中，R^{24}獨立地為氫或$C_{1\text{-}6}$烷基；且R^{20}為氫。

【0097】在一些實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為

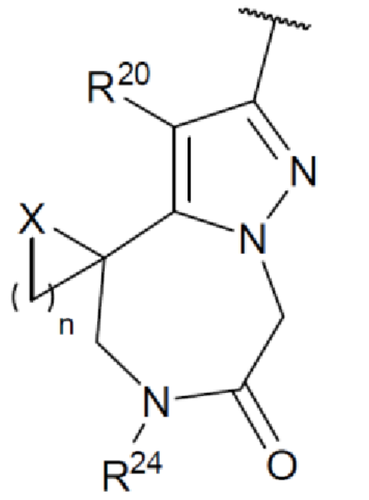


。

【0098】 在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：



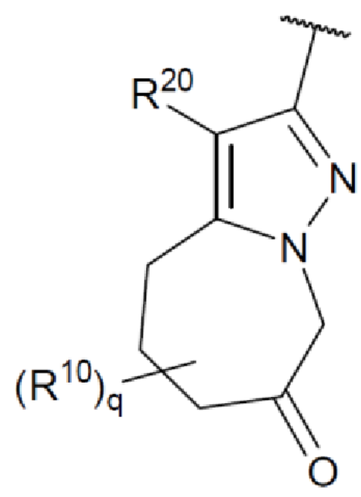
或



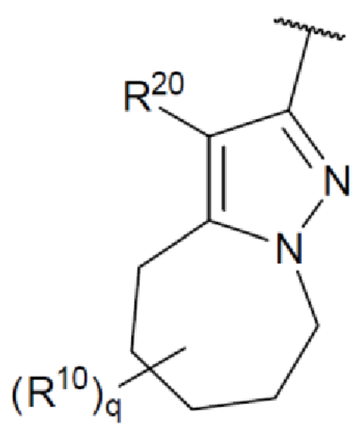
，

其　中X為CH_2、N、O或S；n為1、2、3或4；p為0、1、2、3或4；R^{24}為氫或R^{10}；且R^{10}及R^{20}係如本文中詳細描述。在一種變化形式中，R^{24}獨立地為氫或$C_{1\text{-}6}$烷基；且R^{20}為氫。

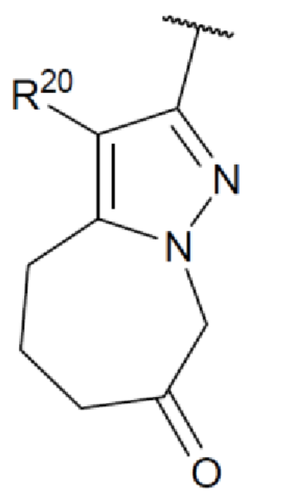
【0099】 在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：



、



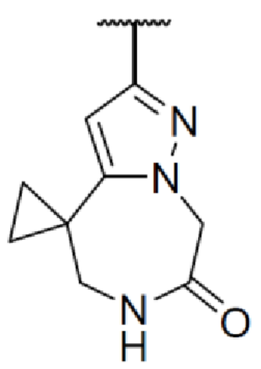
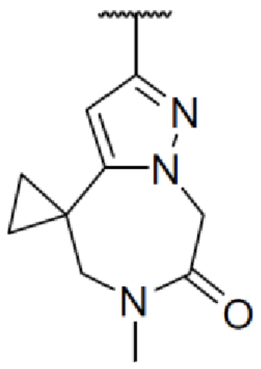
或



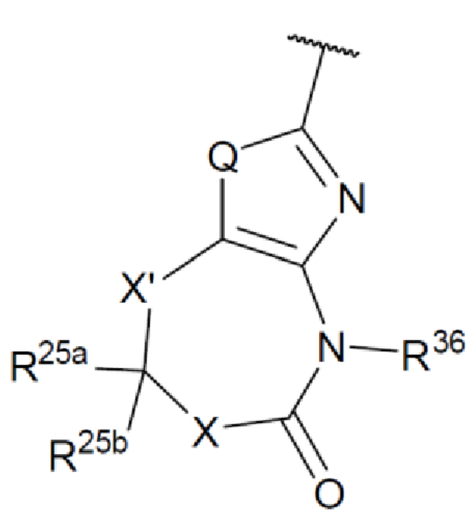
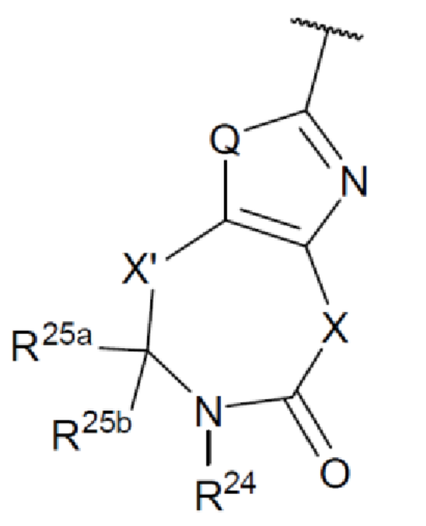
，

其中q為0、1、2、3、4、5或6；且R^{10}及R^{20}係如本文中詳細描述。在一種變化形式中，R^{20}為氫。

【0100】 在一些實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為


或

。

【0101】在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：


或

，

其中Q為NR^{21}、O或S；

X為$CR^{26a}R^{26b}$、NR^{24}、O或S，

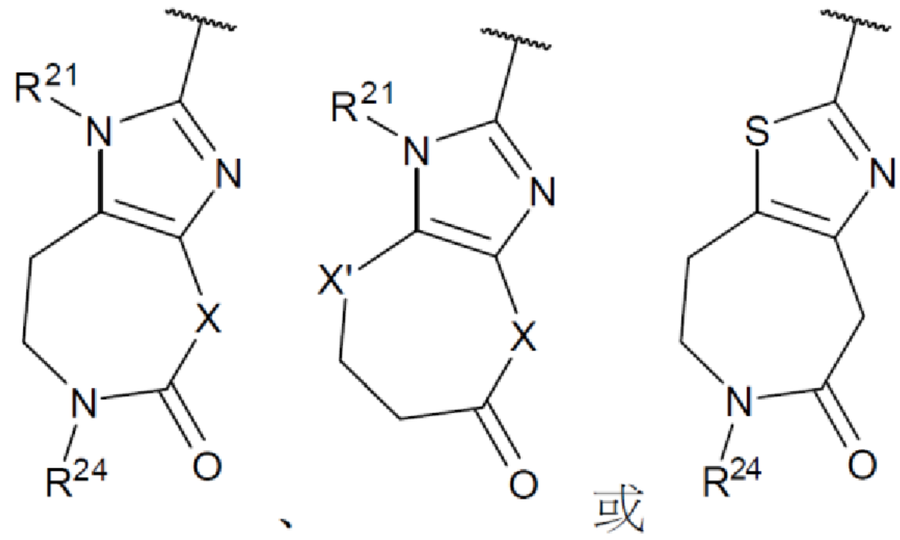
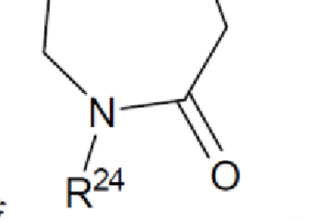
X'為$CR^{27a}R^{27b}$、NR^{24}、O、S或$S(O)_2$，

R^{24}、R^{25a}、R^{25b}、R^{26a}及R^{26b}獨立地為氫或R^{10}；

R^{27a}及R^{27b}獨立地為氫或R^{10}，或R^{27a}及R^{27b}與其等所連接之碳原子共同形成C_{3-8}環烷基或3至8員雜環基；及

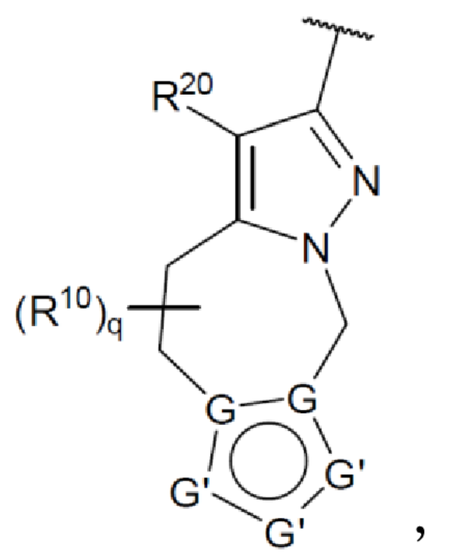
R^{10}及R^{21}係如本文中詳細描述。

在一種變化形式中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：


或

。

在一種此類變化形式中，R^{24} (當存在時)獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且R^{21} (當存在時)為氫。

【0102】 在一些此等實施例中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：



，

其中q為0、1、2、3、4、5或6；

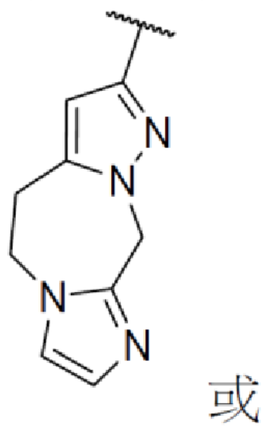
G獨立地為C或N；

G'獨立地為N、NR^{28}、CR^{29}、S或O；

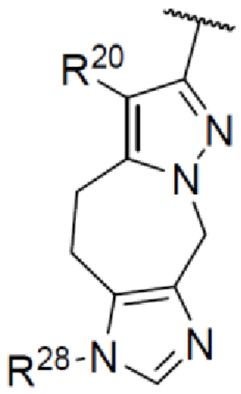
R^{28}及R^{29}獨立地為氫或R^{11}；或兩個鄰位基團R^{28}及R^{29}結合在一起以形成5至6員雜環基；及

R^{10}、R^{11}及R^{20}係如本文中詳細描述。

在一種變化形式中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：

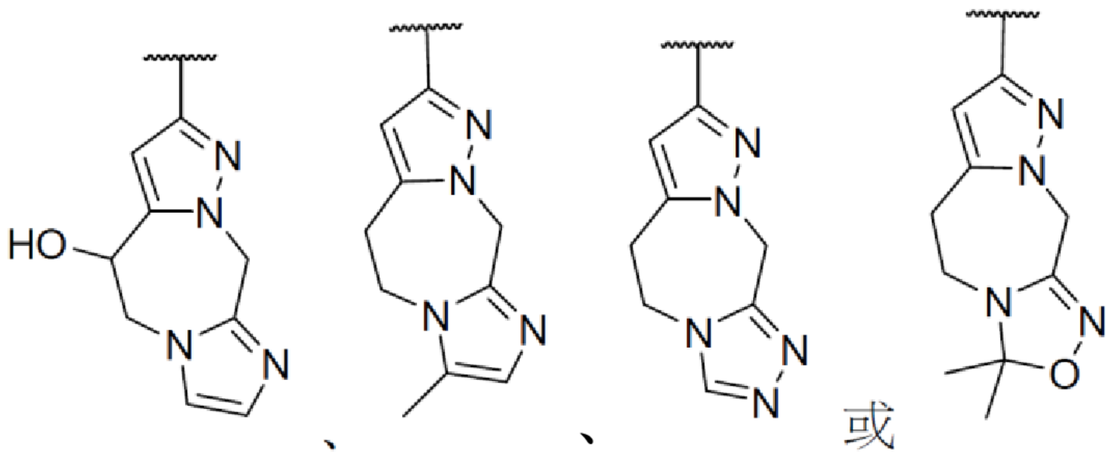


或



。

在一種變化形式中，式(I)或式(IA)中之式(a)的部分中之R^2為：



、

、

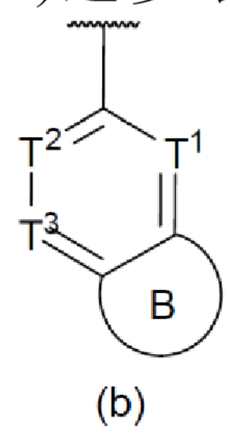
或

。

在一種此類變化形式中，R^{28}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且R^{20}為氫。

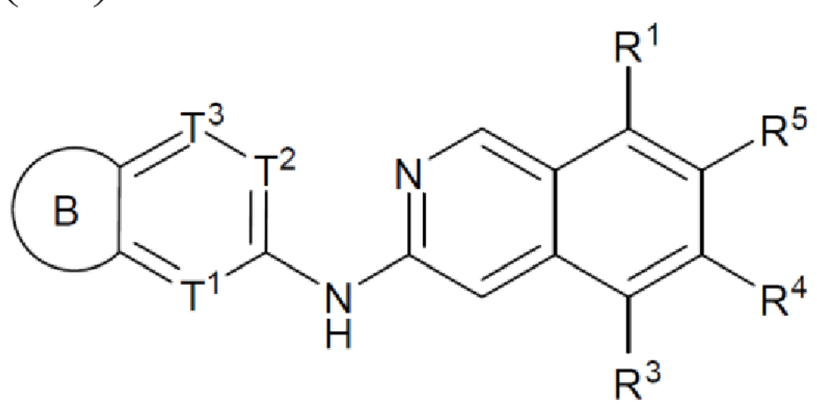
【0103】 在一些實施例中，化合物具有式(I)，或其鹽(例如醫藥學

上可接受之鹽)，其中R^2為具有式(b)之多環雜芳基：



(b)　；

或化合物具有式(IB)：



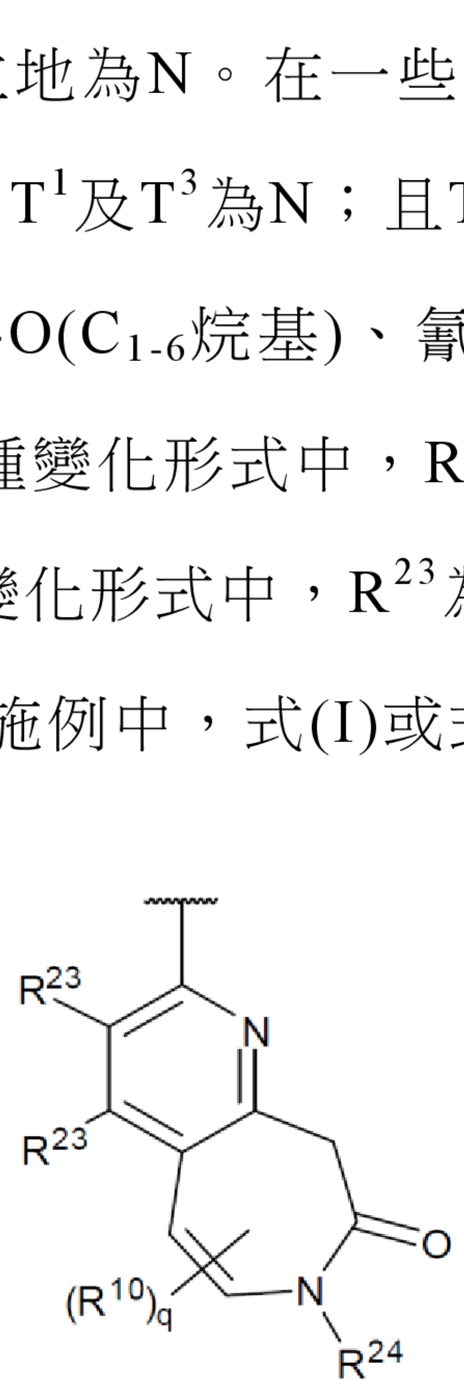
(IB)，

或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中T^1、T^2、T^3及環B係如本文中所描述。

【0104】在一些實施例中，T^1、T^2及T^3獨立地為N或CR^{23}；環B為5至8員雜環，其具有至少3個成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子，其中5至8員雜環視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代，且5至8員雜環之兩個偕位取代基(當存在時)視情況與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接C_{3-6}環烷基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接3至6員雜環基，或5至8員雜環之兩個鄰位取代基(當存在時)視情況與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜芳基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜環基；且R^{23}為氫或R^{10}。在一種變化形式中，T^1、T^2及T^3中之至少一者為N。在一種變化形式中，R^{23}為氫、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

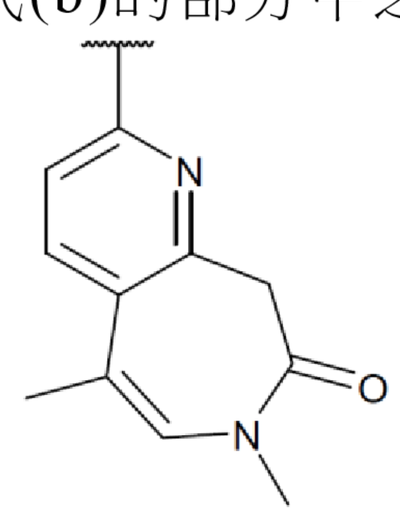
【0105】在一些實施例中，T^1、T^2及T^3中之至少一者為N。在一些實施例中，T^1、T^2及T^3中之一者為N；且T^1、T^2及T^3中之其餘兩者獨立地為CR^{23}。在一些實施例中，T^1為N，且T^2及T^3獨立地為CR^{23}。在一些實施例中，T^2為N，且T^1及T^3獨立地為CR^{23}。在一些實施例中，T^3為N，且T^1及T^2獨立地為CR^{23}。在一些實施例中，T^1、T^2及T^3中之一者為CR^{23}；且T^1、T^2及T^3中之其餘兩者獨立地為N。在一些實施例中，T^1及T^2為N；且T^3為CR^{23}。在一些實施例中，T^1及T^3為N；且T^2為CR^{23}。在一種變化形式中，R^{23}為氫、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基(例如甲基)或C_{1-6}鹵烷基(例如-CF_3)。在一種變化形式中，R^{23}為氫或甲基。在一種變化形式中，R^{23}為羥基。在一種變化形式中，R^{23}為氫。

【0106】在一些此等實施例中，式(I)或式(IB)中之式(b)的部分中之R^2為：



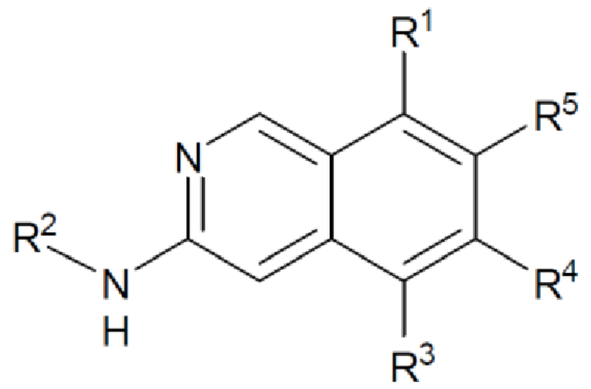
，

其中q為0、1、2、3或4；且R^{10}、R^{23}及R^{24}係如本文中詳細描述。在一種變化形式中，各R^{23}為氫且R^{24}為氫或C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一種變化形式中，式(I)或式(IB)中之式(b)的部分中之R^2為：



。

【0107】在一些實施例中，化合物具有式(I)或(IC)：

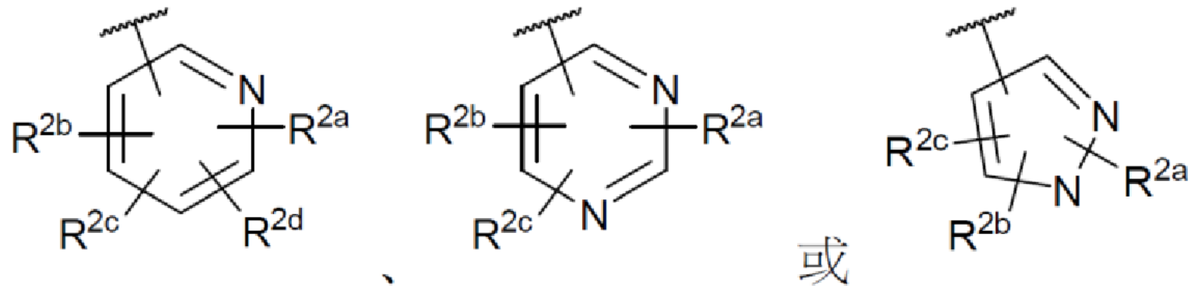


(IC)

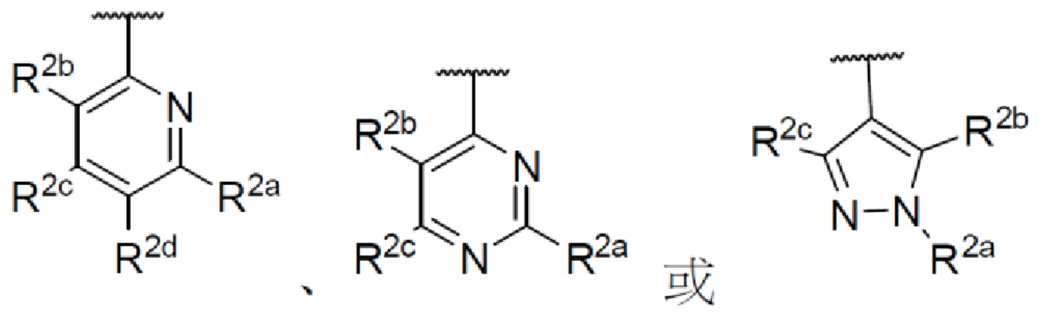
或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)，其中R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之單環5或6員雜芳基。

【0108】 在一些此等實施例中，R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之5員雜芳基。在一些此等實施例中，R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之6員雜芳基。

【0109】 在一些此等實施例中，R^2為



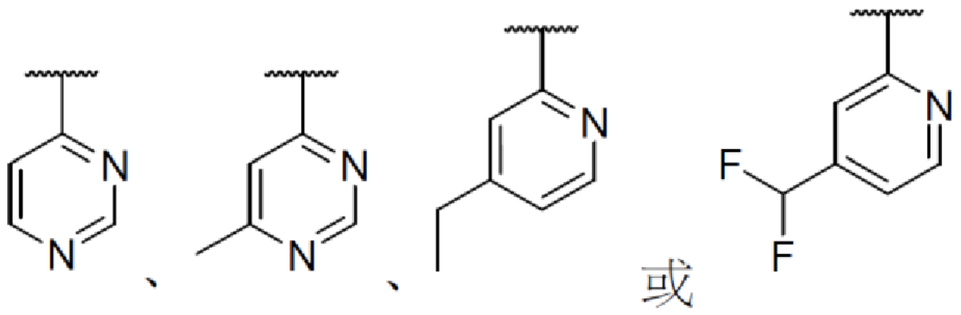
其中波浪線表示與母體結構之連接點，且R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2d}各自獨立地為氫或R^{10}。在一種變化形式中，R^2為



在一些實施例中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2d} (當存在時)各自獨立地為氫；視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之C_{1-6}烷基；視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之C_{3-8}環烷基；或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之3至14員雜環基。在一些實施例中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2d} (當存在時)各自獨立地為氫或視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵素及氰基之取代基取代之C_{1-6}烷基[例如甲基、乙基、二氟甲基或1-氰基乙基]。在一些實施例中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2d} (當

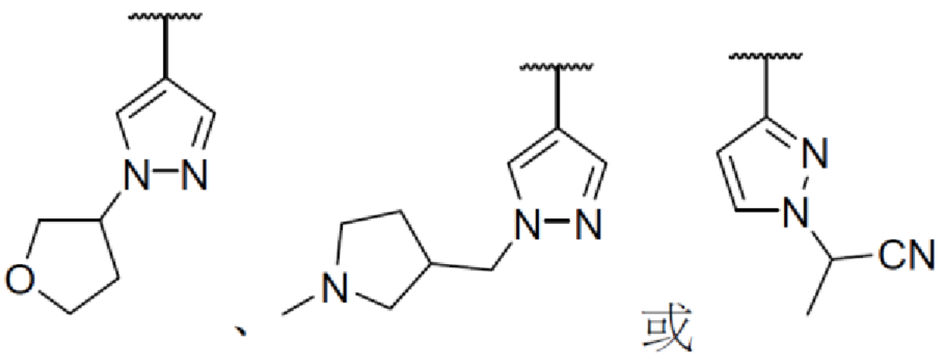
存在時)各自獨立地為氫或視情況經3至14員雜環基取代之C_{1-6}烷基[例如(1-甲基吡咯啶-3-基)甲基]，該3至14員雜環基視情況經C_{1-6}烷基取代。在一些實施例中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2d} (當存在時)各自獨立地為氫或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之3至14員雜環基[例如四氫呋喃-3-基]。

【0110】在一些實施例中，R^2為



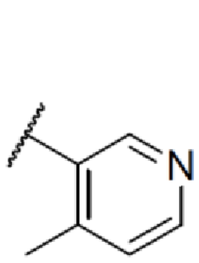
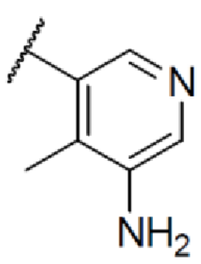
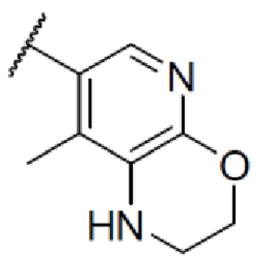
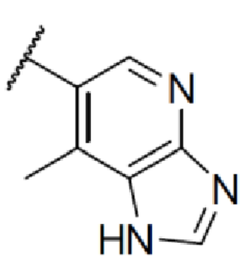
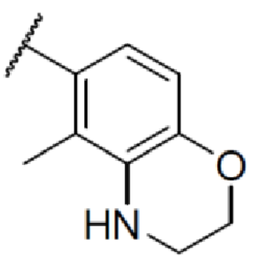
或。

【0111】在一些實施例中，R^2為



或。

【0112】在式(IC)化合物之一些實施例中，R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、氰基、$-C(O)R^6$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一種變化形式中，R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基或3至14員雜環基；其中R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【0113】 意欲且應理解，在合適時，關於式(I)、(IA)、(IB)或(IC)所描述之R^1、R^3、R^4及R^5或其組合之每一種變化形式可與關於式(I)、(IA)、(IB)或(IC)所描述之R^2之每一種變化形式組合，如同特定且個別地描述每一種組合一般。舉例而言，在一些實施例中，R^1為氫、氟、氯或C_{1-6}烷基(例如甲基)；R^3為氫或氟；R^5為氫、氟或氰基；R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或5至6員雜環基；其中R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及5至6員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；且R^2具有式(a)，其中Q為CR^{20}；T為N；Z^1為N；Z^2為C；且環A係如本文中詳細描述。在一種變化形式中，R^1為氫、氟或甲基；R^3為氫；R^5為氫；R^4為  、  、  、  或  ；且R^2具有式(a)，其中Q為CH；T為N；Z^1為N且Z^2為C。

【0114】 在式(I)化合物或其變化形式(諸如在合適時，式(IA)、(IB)及(IC))或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)之一些實施例中，各R^6獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一種變化形式中，R^6為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基或3至12員雜環基；其中R^6為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一種變化形式中，R^6為視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之3至12員雜環基[例如4-甲基哌嗪-1-基]。

【0115】 在式(I)化合物或其變化形式(諸如在合適時，式(IA)、(IB)

及(IC))或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)之一些實施例中，各R^7獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^7為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一種變化形式中，R^7為氫、視情況經R^{10}取代之C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^7為3至12員雜環基[例如哌啶-4-基]。

【0116】 在式(I)化合物或其變化形式(諸如在合適時，式(IA)、(IB)及(IC))或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)之一些實施例中，各R^8獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基。在一種變化形式中，R^8為氫或C_{1-6}烷基(例如甲基)。在一種變化形式中，各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經R^{10}取代之5至7員雜環基。

【0117】 在式(I)化合物或其變化形式(諸如在合適時，式(IA)、(IB)及(IC))或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)之一些實施例中，各R^9獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。在一種變化形式中，R^9為視情況經R^{10}取代之C_{1-6}烷基；或視情況經R^{10}取代之C_{6-}

$_{10}$芳基。

【0118】在式(I)化合物或其變化形式(諸如在合適時，式(IA)、(IB)及(IC))或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)之一些實施例中，各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)NR^cR^d$、$-OR^b$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^cR^d$、$-SR^b$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)(=NH)R^e$、$-S(O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-N(R^f)C(O)R^a$、$-N(R^f)C(O)OR^b$、$-N(R^f)C(O)NR^cR^d$、$-N(R^f)S(O)_2R^e$或$-N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代。

【0119】在一種變化形式中，R^{10}獨立地為側氧基；視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之C_{1-6}烷基；視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之5至10員雜芳基；鹵素、$-OR^b$、$-S(O)(=NH)R^e$、$-NR^cR^d$、$-N(R^f)C(O)R^a$或$-N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$。

【0120】在一種變化形式中，R^{10}獨立地為側氧基；鹵素；氰基；視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之C_{1-6}烷基；或$-OR^b$。

【0121】在一種變化形式中，R^{10}獨立地為$-NR^cR^d$、$-N(R^f)C(O)R^a$、$-N(R^f)C(O)OR^b$、$-N(R^f)C(O)NR^cR^d$、$-N(R^f)S(O)_2R^e$或$-N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$。

【0122】在一種變化形式中，R^{10}獨立地為側氧基、$-OR^b$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^cR^d$、$-SR^b$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)(=NH)R^e$或$-$

$S(O)_2NR^cR^d$。

【0123】在一種變化形式中，各R^{10}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)NR^cR^d$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代。

【0124】在一種變化形式中，各R^{10}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代。

【0125】在一種變化形式中，R^{10}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^{10}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之3至12員雜環基。

【0126】在一種變化形式中，R^{10}為鹵素、氰基、$-NR^cR^d$、$-C(O)NR^cR^d$、$-OR^b$、$-S(O)_2R^e$、C_{1-6}鹵烷基、$-(C_{1-6}$伸烷基$)-OH$或$-(C_{1-6}$伸烷基$)-OH$。

【0127】在一種變化形式中，R^{10}為羥基、氰基、鹵素、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-O(C_{1-6}$烷基$)$、$-SO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2NR^cR^d$、$-C(O)NR^cR^d$或$-N(R^f)C(O)R^a$。

【0128】在一些實施例中，各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代。在一種變化形式中，R^a獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0129】在一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷

基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代。在一種變化形式中，R^b獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0130】在一些實施例中，各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基。在一種變化形式中，各R^c及R^d獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0131】在一些實施例中，各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代。在一種變化形式中，R^e獨立地為C_{1-6}烷基。

【0132】在一些實施例中，各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^f為氫。

【0133】在一些實施例中，各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^{a1}$、$-C(O)OR^{b1}$、$-C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-OR^{b1}$、$-OC(O)R^{a1}$、$-OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-SR^{b1}$、$-S(O)R^{e1}$、$-S(O)_2R^{e1}$、$-S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$-NR^{c1}R^{d1}$、$-N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、$-N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、-

$N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$或$-N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0134】在一種變化形式中，各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基、鹵素、氰基或$-OR^{b1}$；其中R^{11}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代。

【0135】在一種變化形式中，R^{11}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^{11}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之3至8員雜環基。

【0136】在一種變化形式中，R^{11}為鹵素、氰基、$-NR^{c1}R^{d1}$、$-C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-OR^{b1}$、$-S(O)_2R^{e1}$、C_{1-6}鹵烷基、$-(C_{1-6}$伸烷基$)-OH$或$-(C_{1-6}$伸烷基$)-OH$。

【0137】在一種變化形式中，R^{11}為羥基、氰基、鹵素、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-O(C_{1-6}$烷基$)$、$-SO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$-C(O)NR^{c1}R^{d1}$或$-N(R^{f1})C(O)R^{a1}$。

【0138】在一種變化形式中，R^{11}為鹵素、氰基、$-O(C_{1-6}$烷基$)$、$-O(C_{1-6}$伸烷基$)-NH_2$或$-(C_{1-6}$伸烷基$)-OH$。

【0139】在一些實施例中，各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之

取代基取代。

【0140】在一些實施例中，各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代。在一種變化形式中，R^{b1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0141】在一些實施例中，各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基。在一種變化形式中，各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0142】在一些實施例中，各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代。在一種變化形式中，R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基。

【0143】在一些實施例中，各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^{f1}為氫。

【0144】在一些實施例中，各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a2}$、-$C(O)OR^{b2}$、-$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-OR^{b2}、-$OC(O)R^{a2}$、-

$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$-S(O)_2R^{e2}$、$-S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$-NR^{c2}R^{d2}$、$-N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、$-N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、$-N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$-N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$或$-N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代。

【0145】在一種變化形式中，各R^{12}獨立地為側氧基、鹵素、氰基、$-OR^{b2}$或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，各R^{12}獨立地為側氧基、鹵素、氰基或羥基。

【0146】在一種變化形式中，R^{12}為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之C_{1-6}烷基。

【0147】在一種變化形式中，R^{12}為側氧基、羥基、C_{1-6}烷基或$-O(C_{1-6}$烷基)。

【0148】在一些實施例中，各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代。在一種變化形式中，R^{a2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0149】在一些實施例中，各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代。在一種變化形式中，R^{b2}為氫。

【0150】在一些實施例中，各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員

雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基。在一種變化形式中，各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

【0151】在一些實施例中，各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代。在一種變化形式中，R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基。

【0152】在一些實施例中，各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基。在一種變化形式中，R^{f2}為氫。

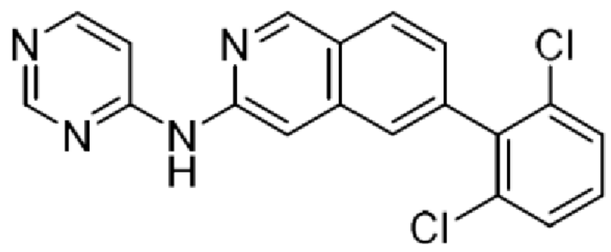
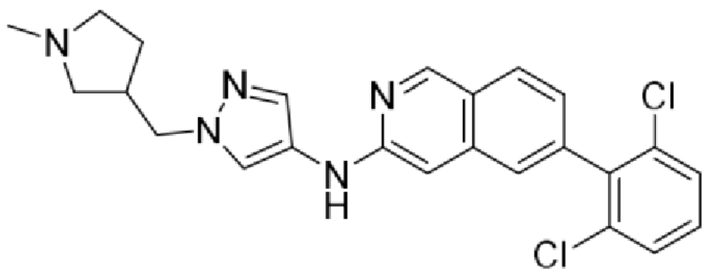
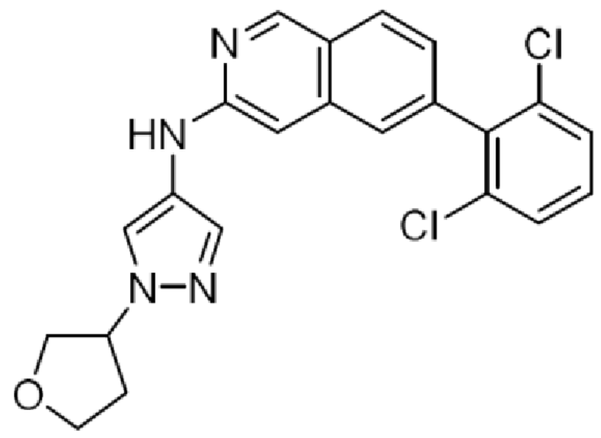
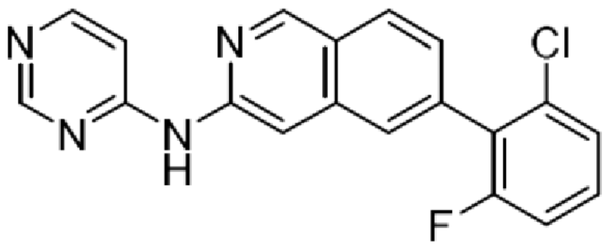
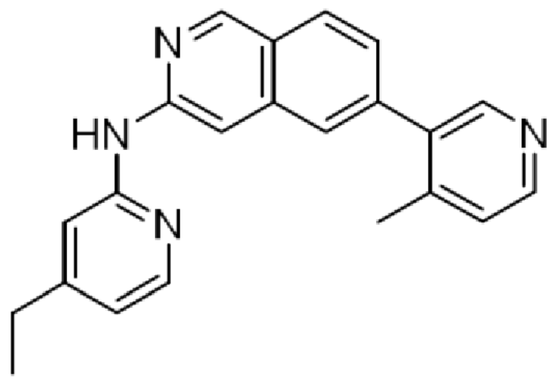
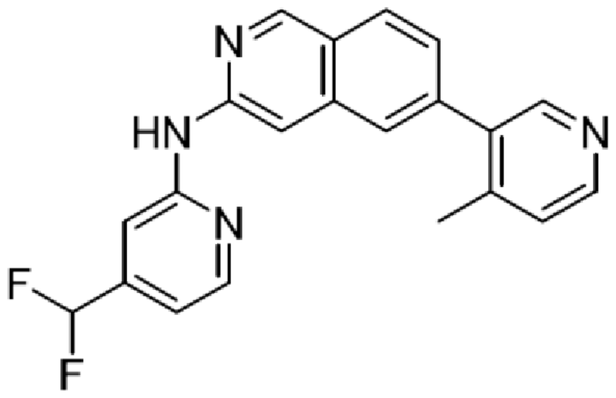
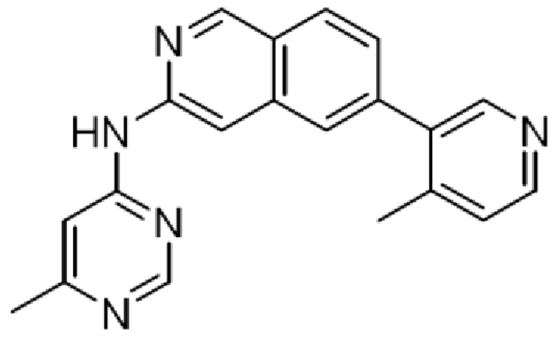
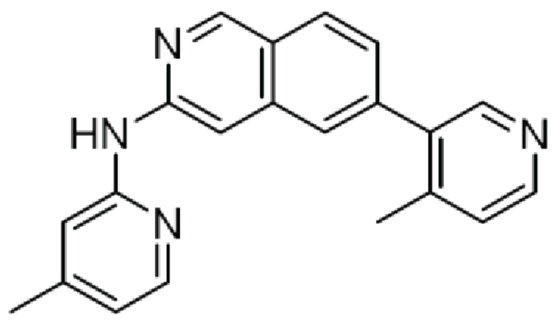
【0153】在一些實施例中，各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

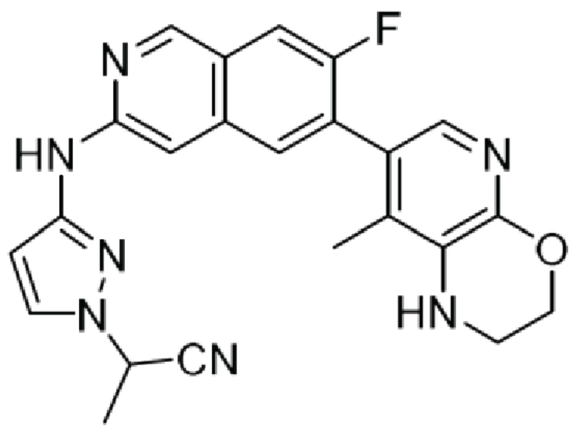
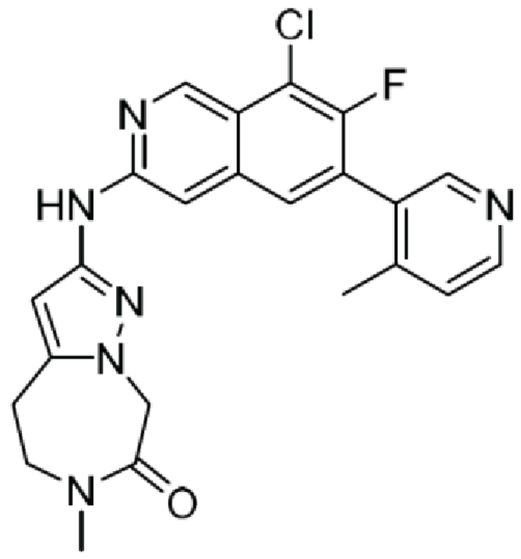
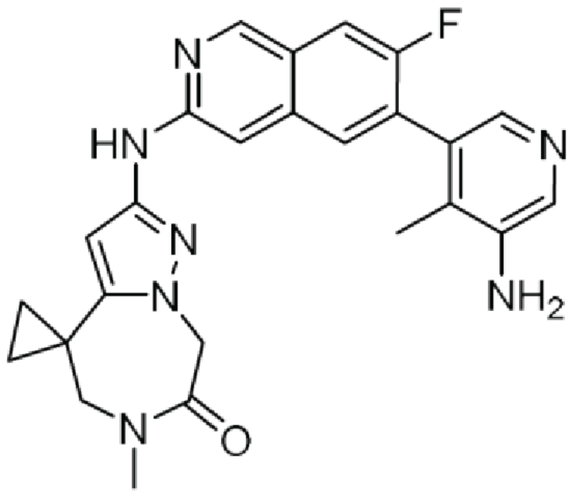
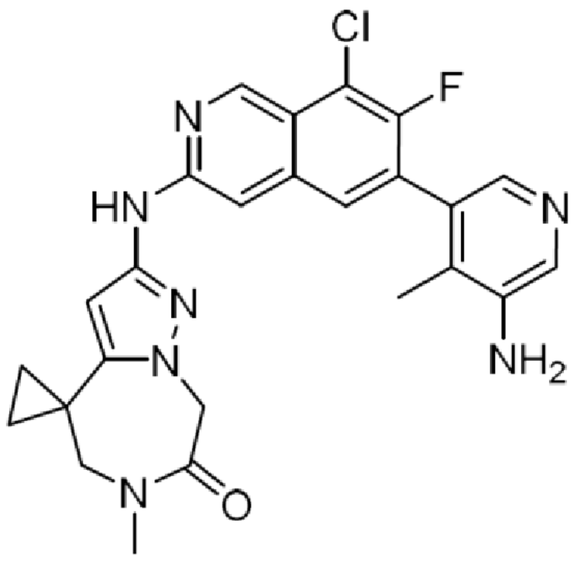
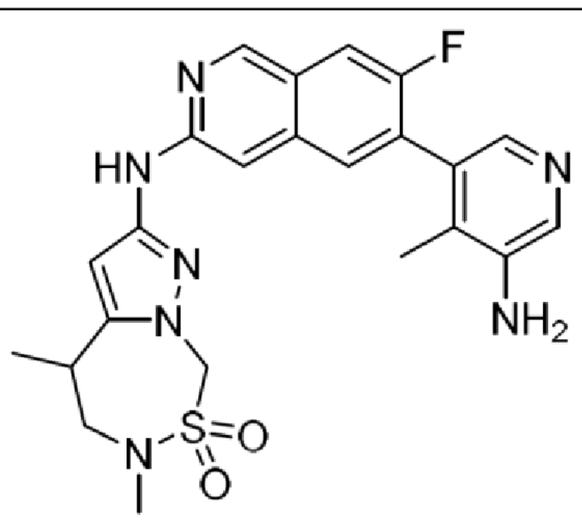
【0154】在一種變化形式中，各R^{13}獨立地為鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基或C_{1-6}烷基。

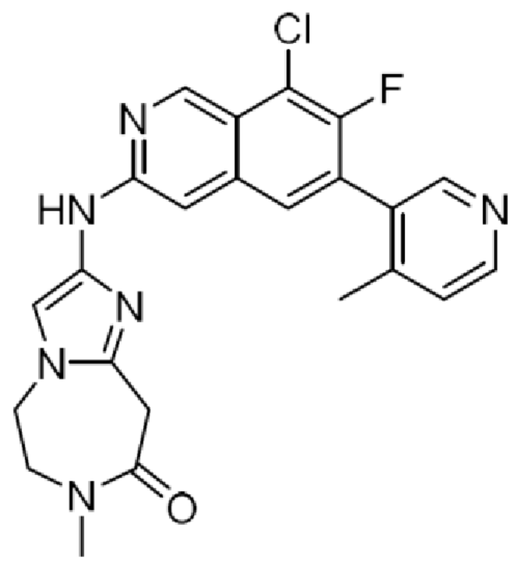
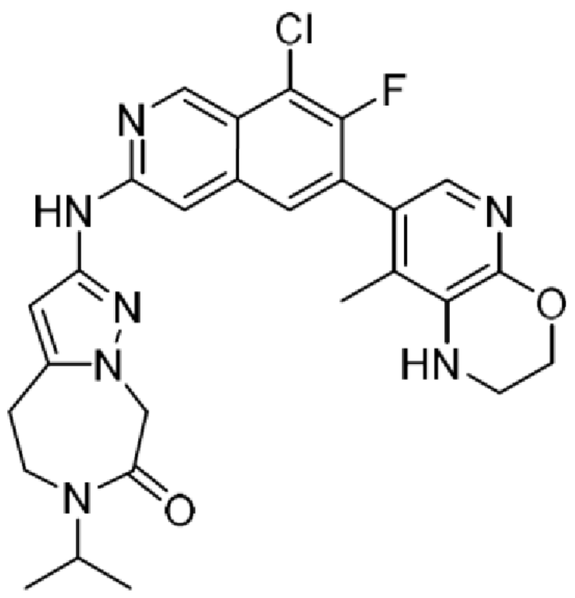
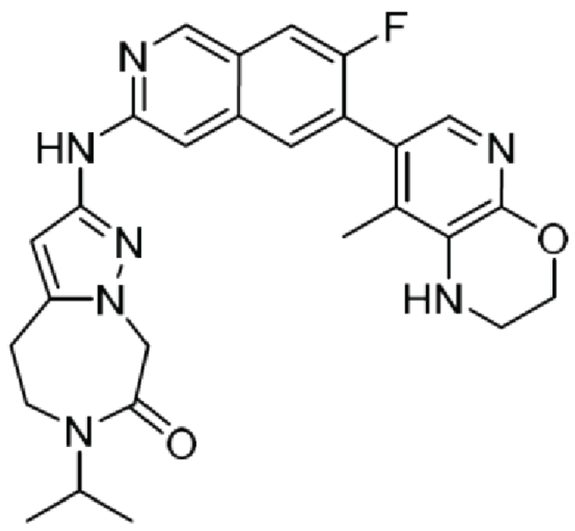
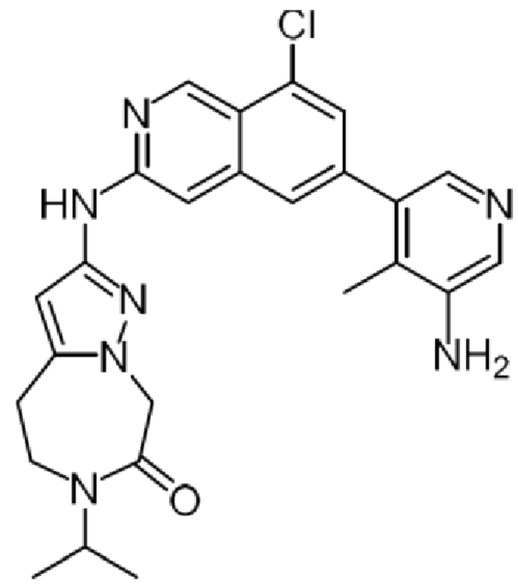
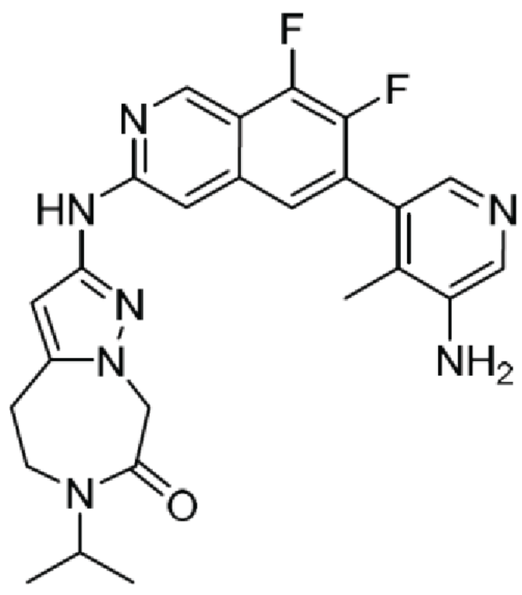
【0155】在一種變化形式中，R^{13}為側氧基、羥基、C_{1-6}烷基或-O(C_{1-6}烷基)。

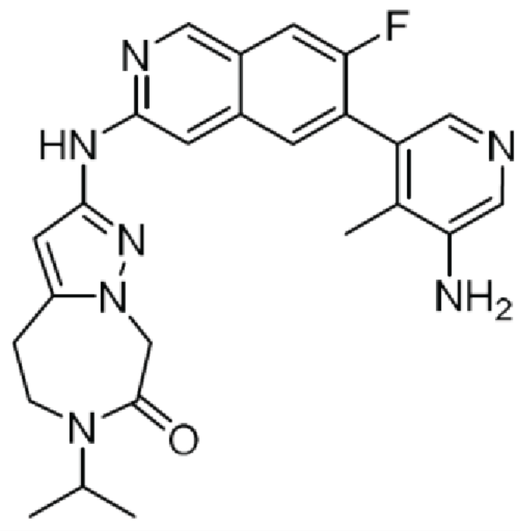
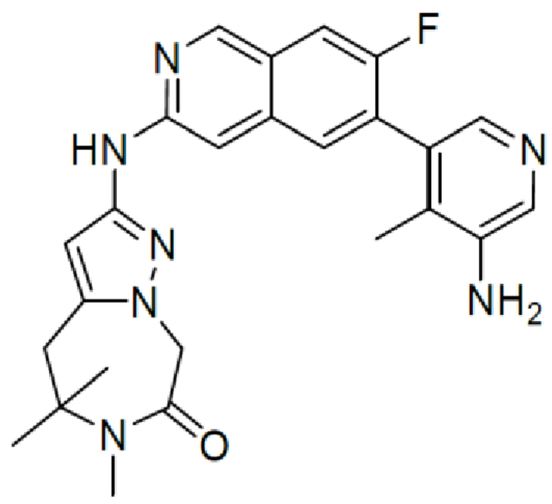
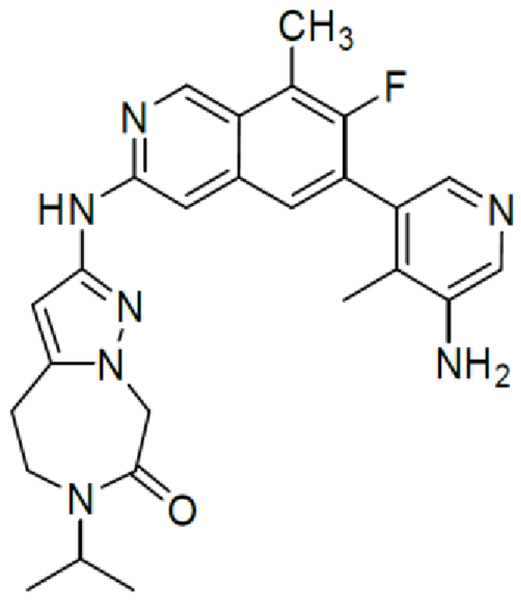
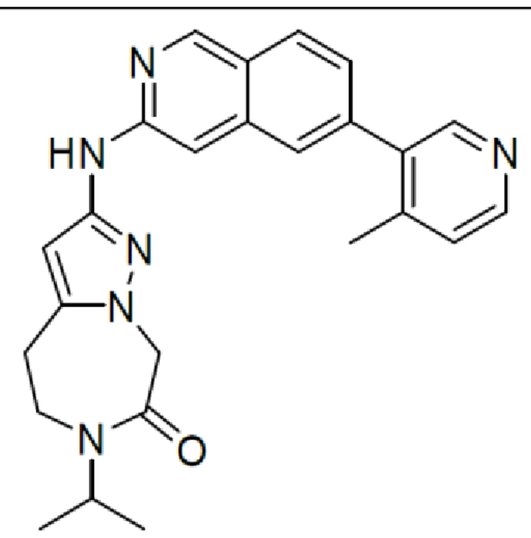
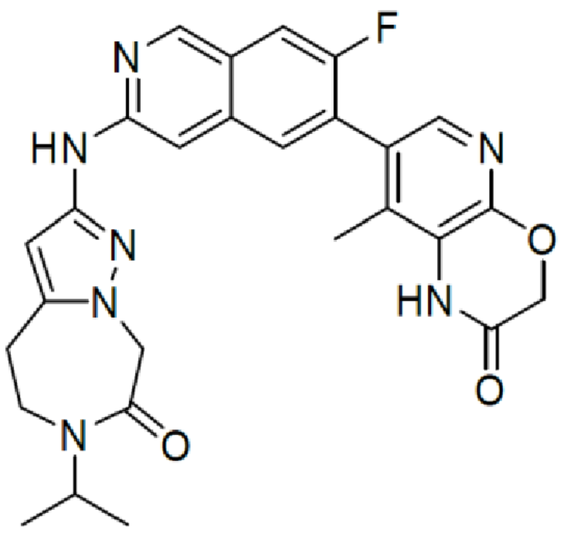
【0156】代表性化合物列舉於表1中。應理解，下表中之化合物編號及化合物名稱包括個別對映異構體及非對映異構體，且可容易地由其測定其相應結構。在一些實例中，由其各別特性(例如在對掌性HPLC上之滯留時間)或其生物活性鑑別對映異構體或非對映異構體，且對掌性中心之絕對立體組態係任意指定。

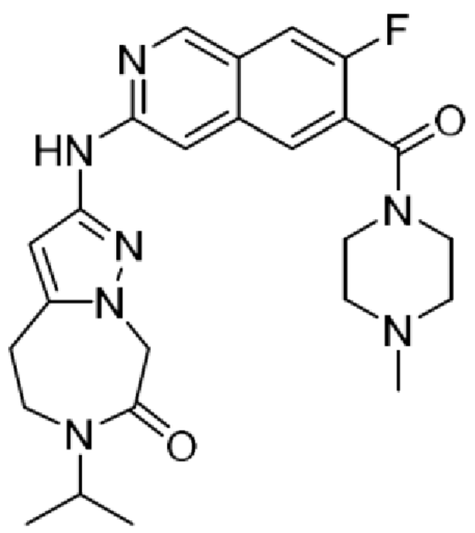
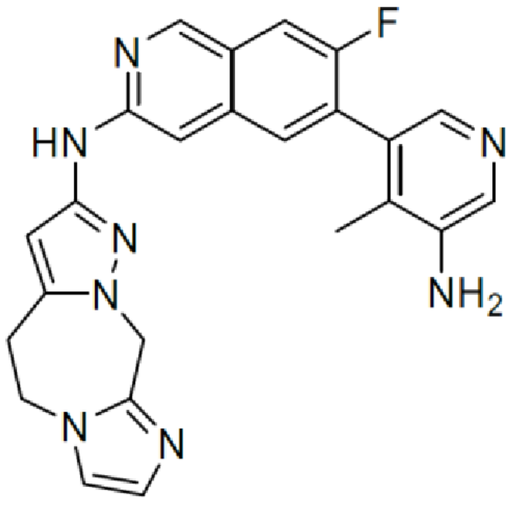
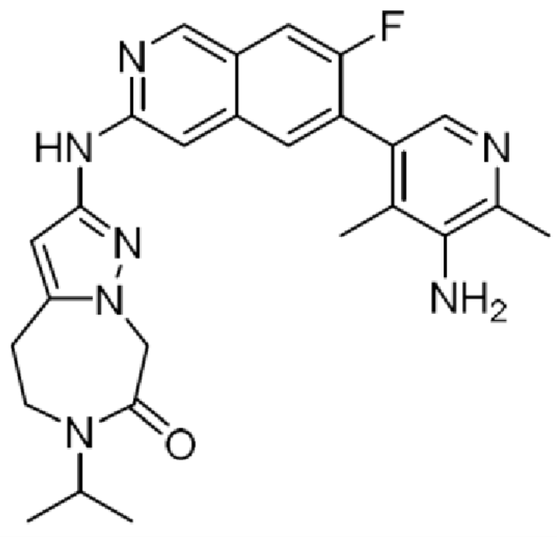
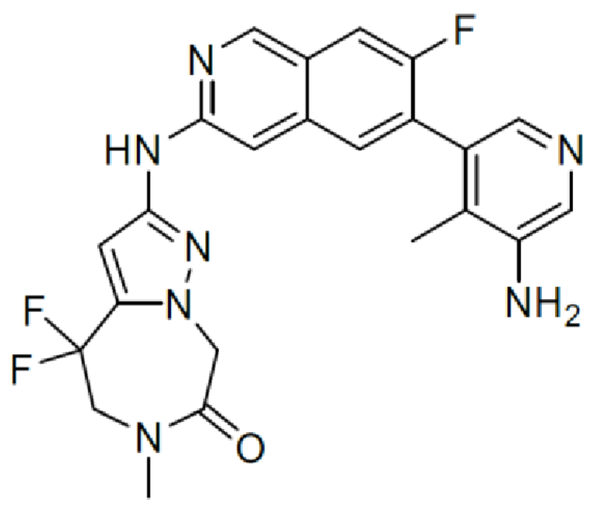
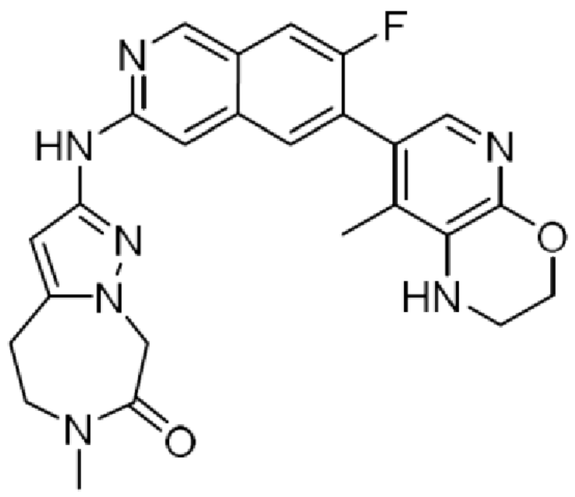
表1

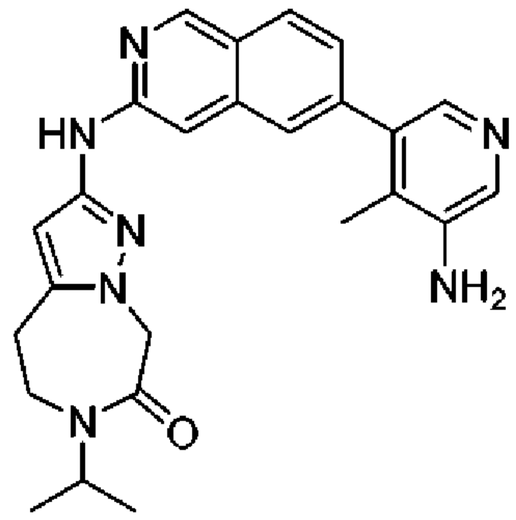
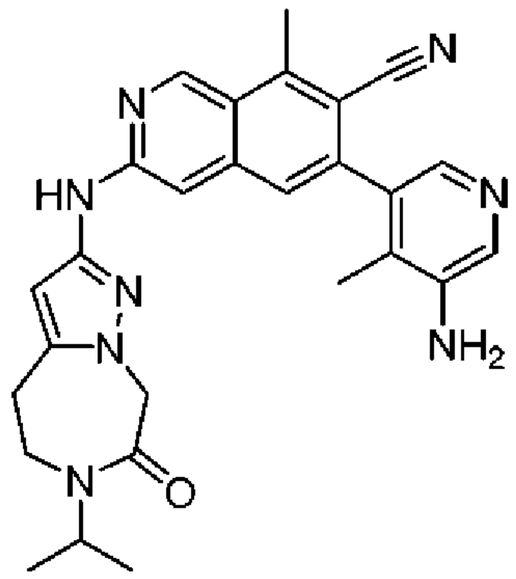
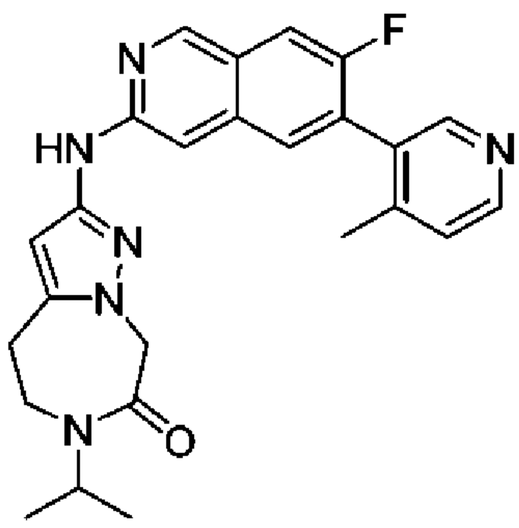
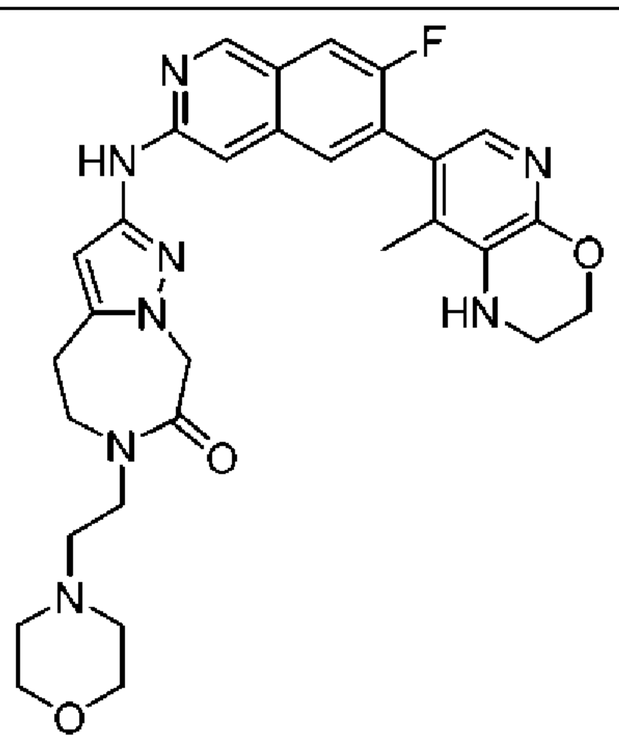
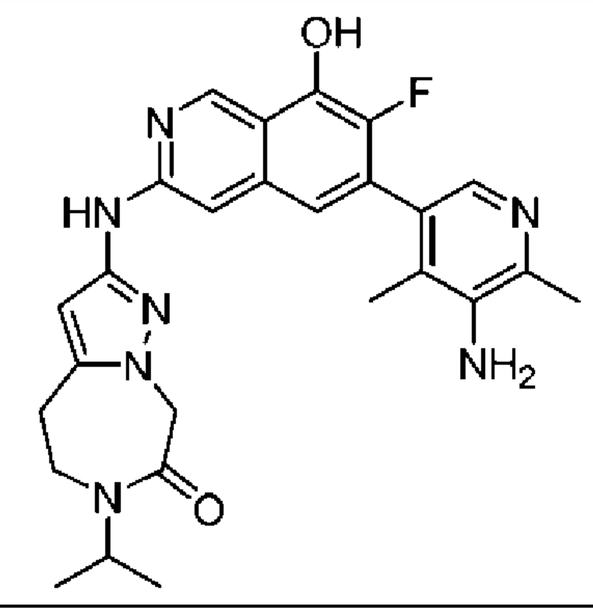
化合物編號	結構	名稱
101		6-(2,6-二氯苯基)-N-(嘧啶-4-基)異喹啉-3-胺
102		6-(2,6-二氯苯基)-N-(1-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異喹啉-3-胺
103		6-(2,6-二氯苯基)-N-(1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)異喹啉-3-胺
104		6-(2-氯-6-氟苯基)-N-(嘧啶-4-基)異喹啉-3-胺
105		N-(4-乙基吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺
106		N-(4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺
107		6-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(6-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-3-胺
108		N-(4-甲基吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺

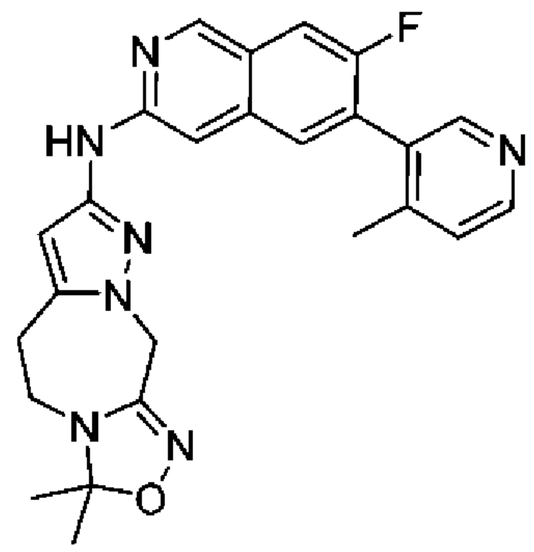
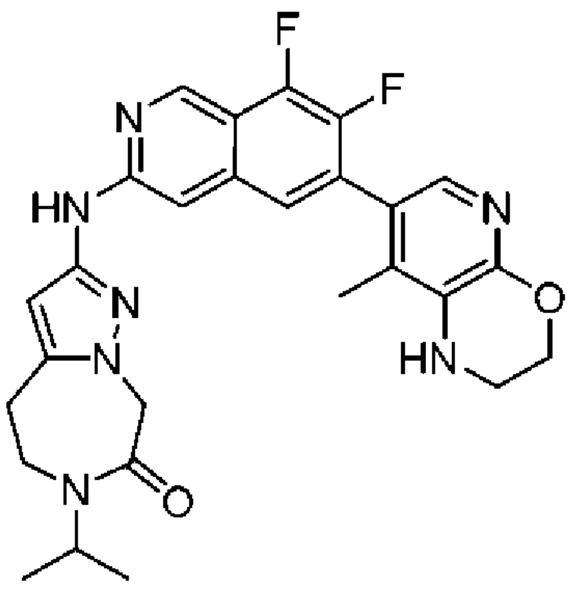
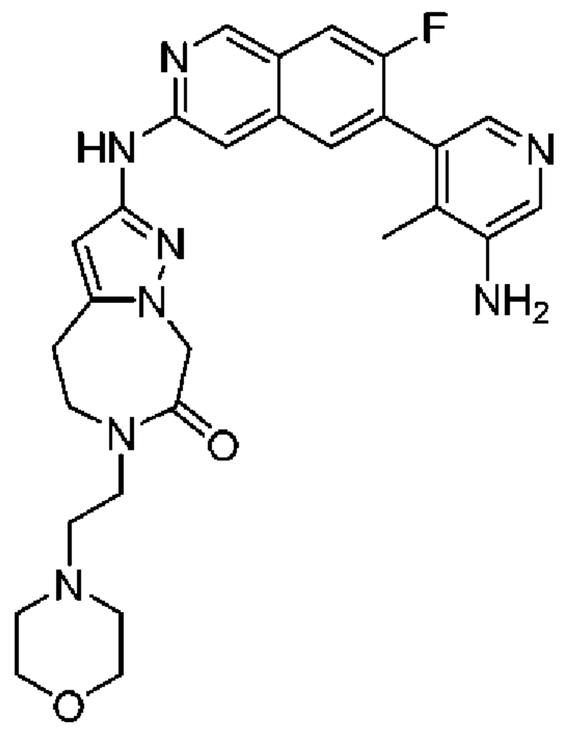
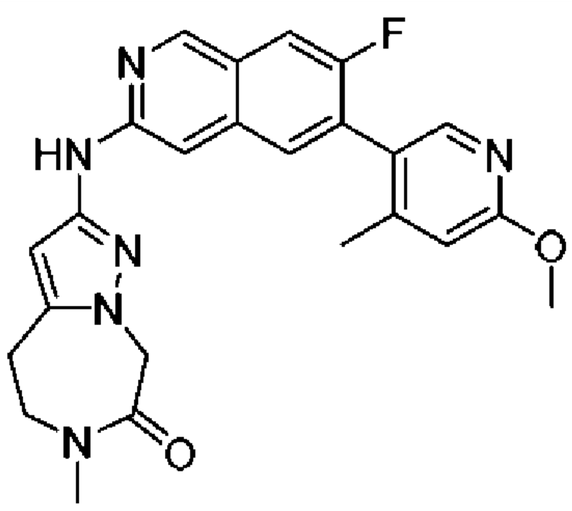
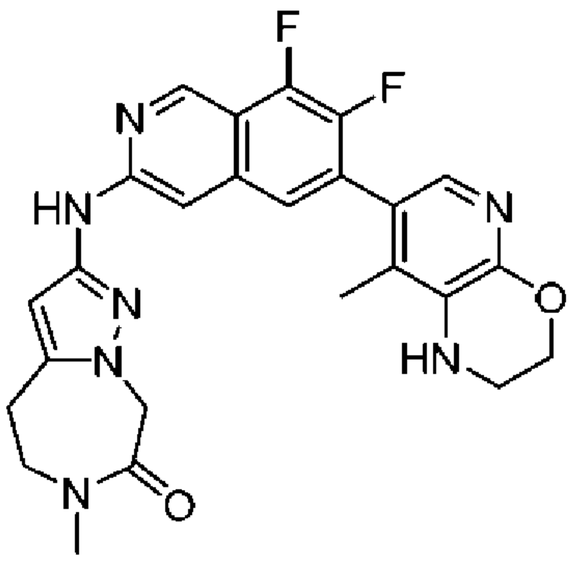
109		2-(3-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
109a 109b		(R)-2-(3-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (S)-2-(3-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
110		2-[[8-氯-7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基]胺基]-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮
111		2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-7-酮
112		2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-7-酮
113		7,7-二氧化2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H,8H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呼

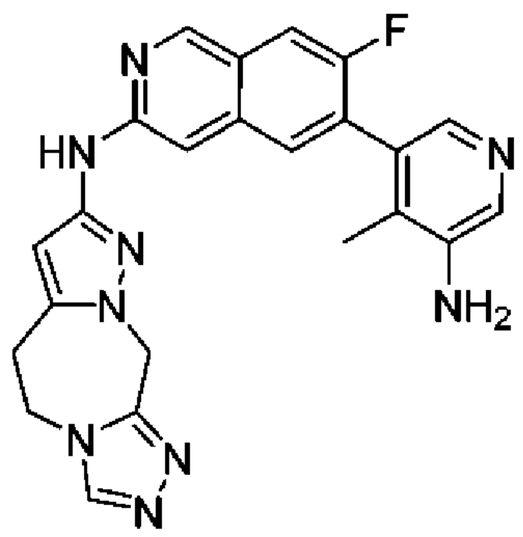
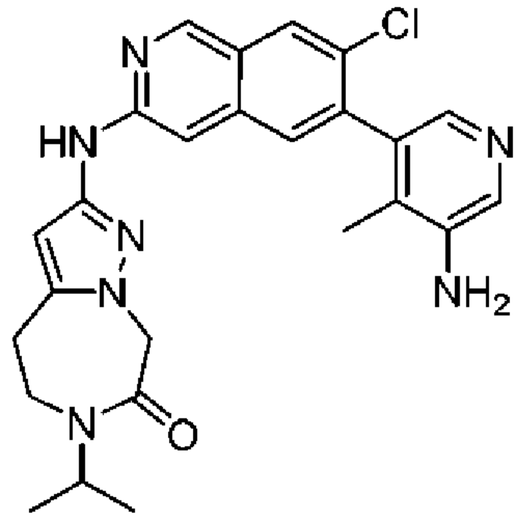
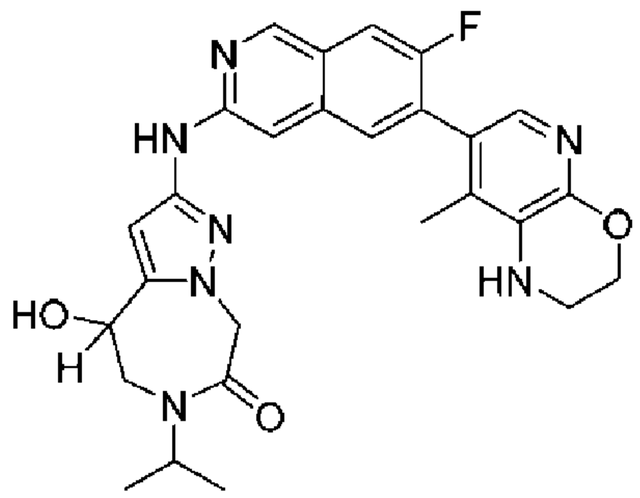
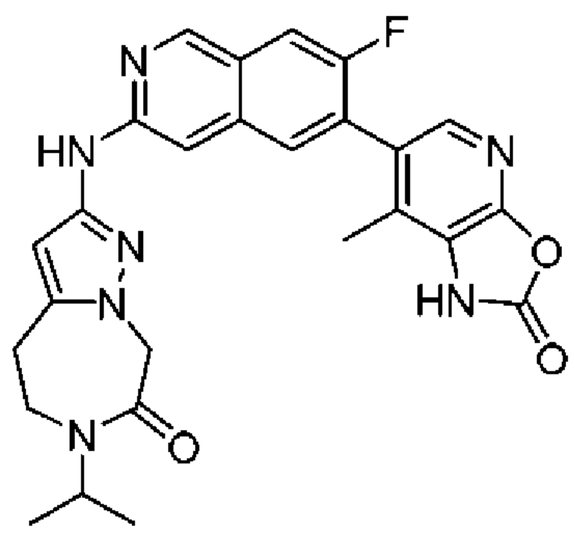
114		2-((8-氯-7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呼-8(9H)-酮
115		2-((8-氯-7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
116		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
117		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-8-氯異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
118		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

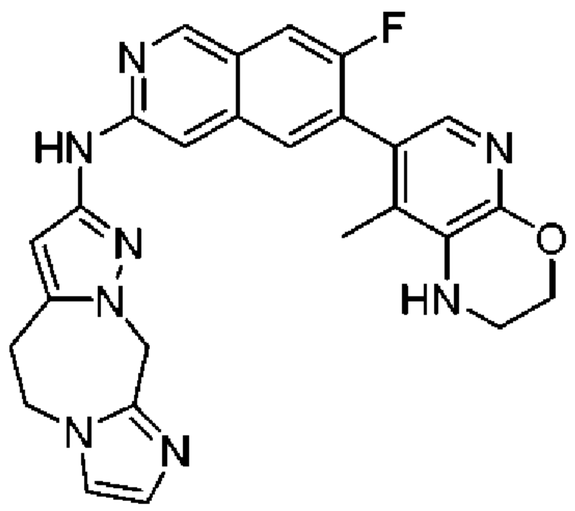
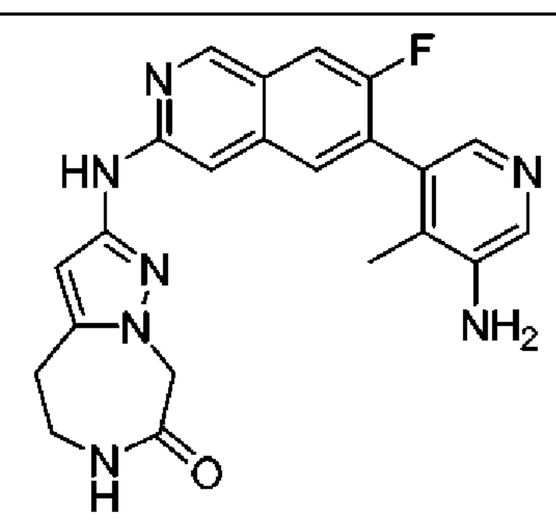
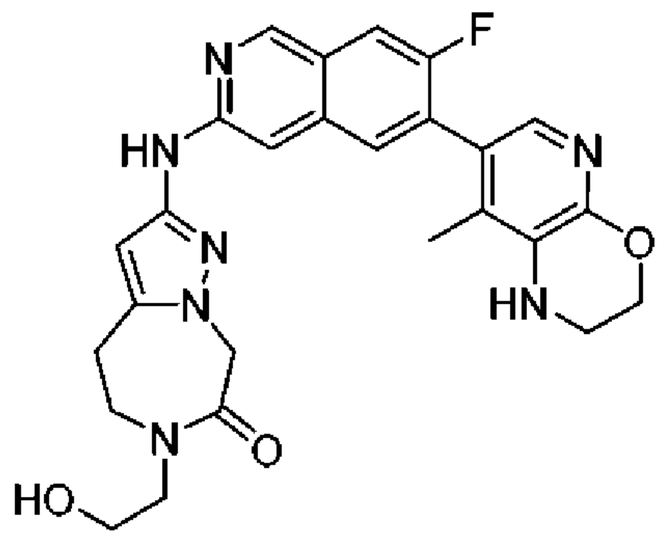
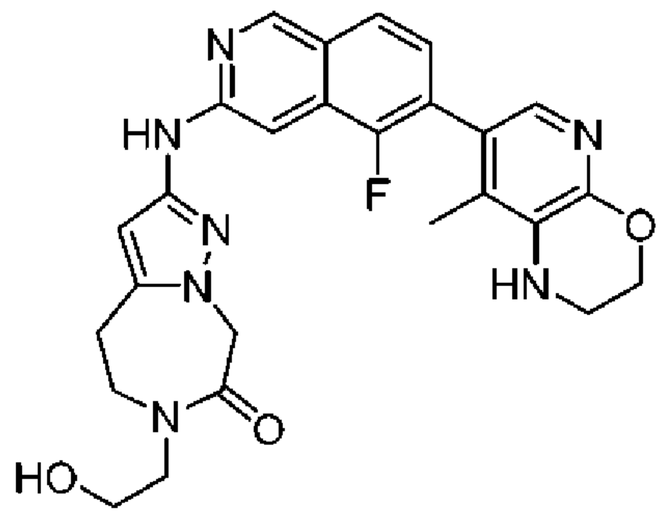
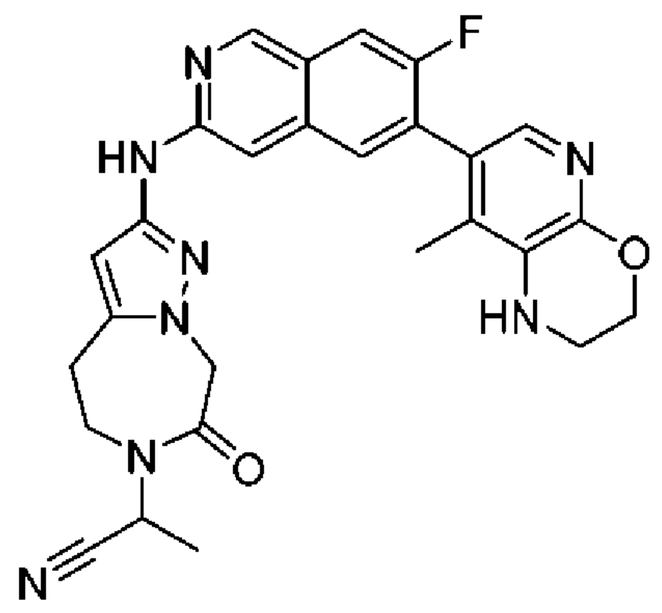
119		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
120		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,5,6-三甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
121		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-8-甲基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
122		6-異丙基-2-[[6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮
123		7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮

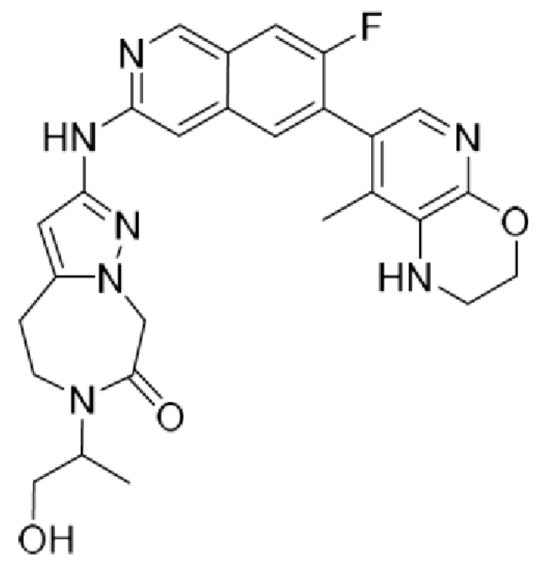
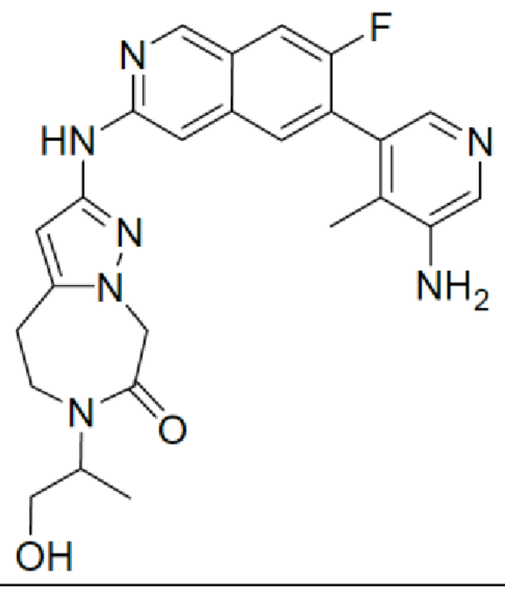
124		2-((7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
125		N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺
126		2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
127		2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-4,4-二氟-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮
128		7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯

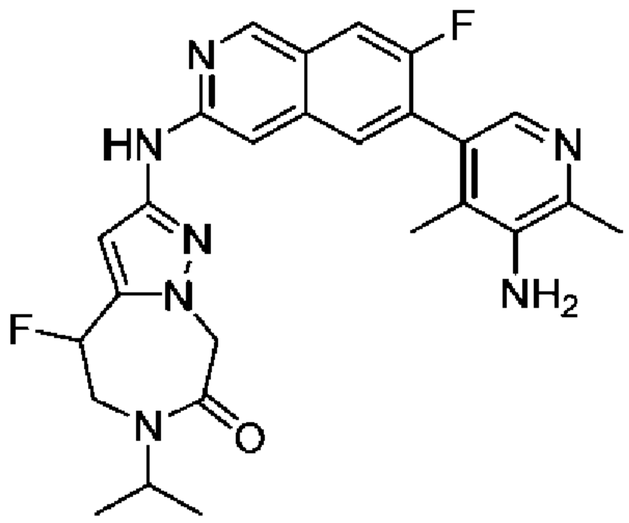
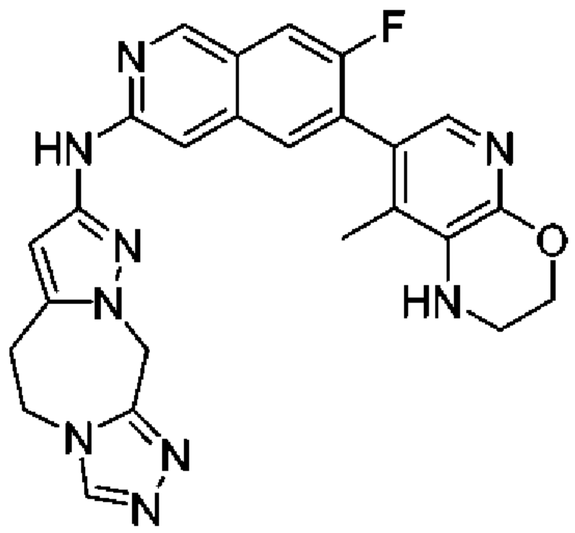
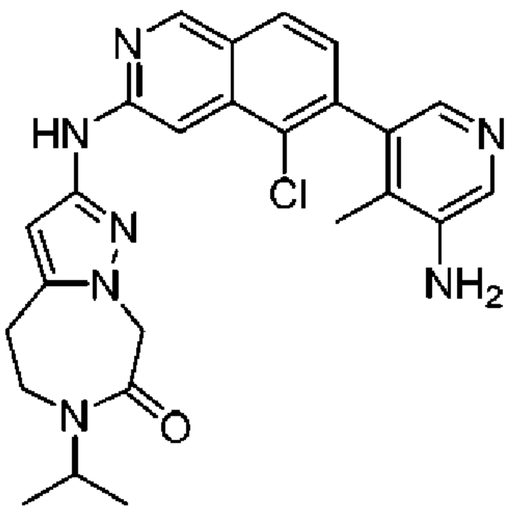
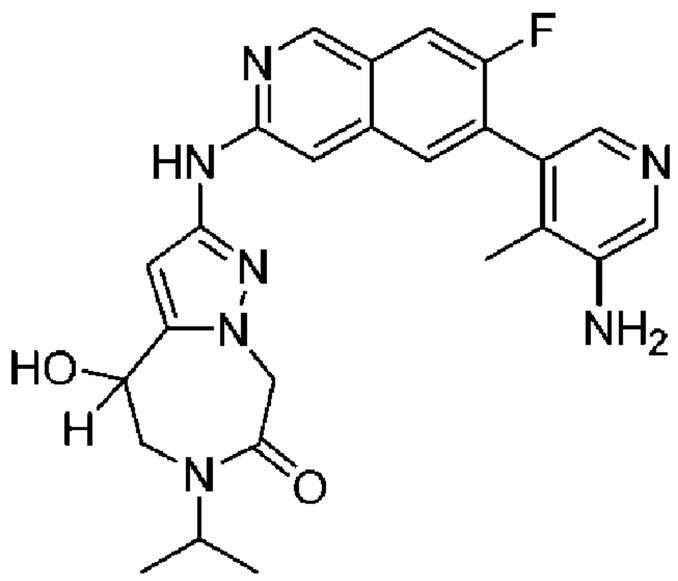
129		2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮
130		6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-8-甲基-異喹啉-7-甲腈
131		2-[[7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮
132		2-[[7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-異喹啉基]胺基]-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮
133		2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟-8-羥基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

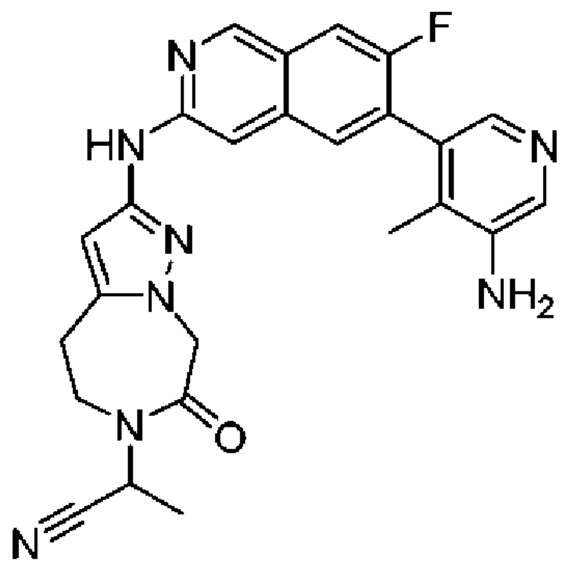
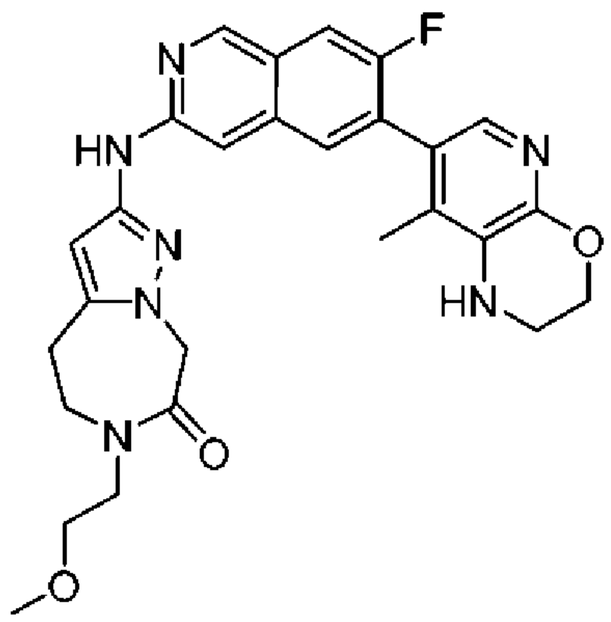
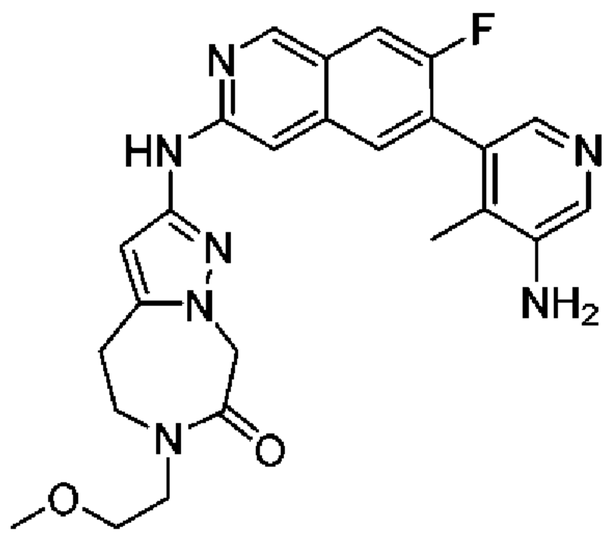
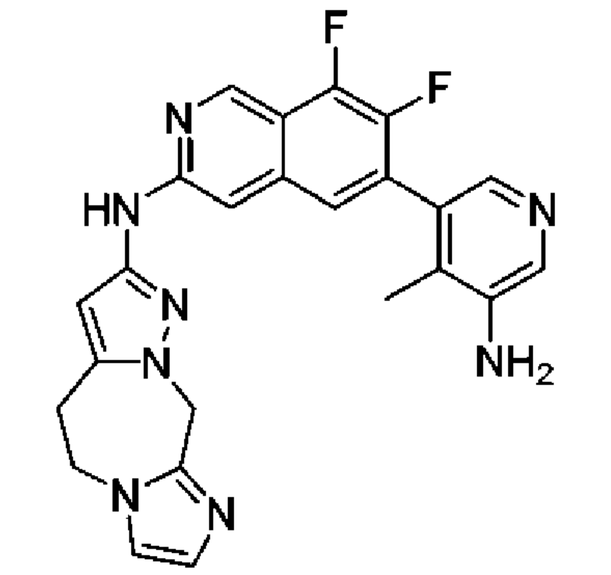
134		N-(7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)-3,3-二甲基-5,6-二氫-3H,11H-[1,2,4]噁二唑并[4,3-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺
135		2-((7,8-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
136		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
137		2-((7-氟-6-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
138		2-((7,8-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

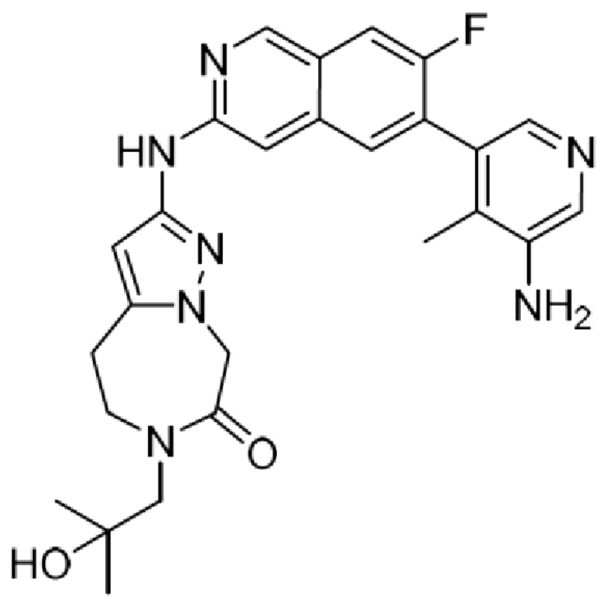
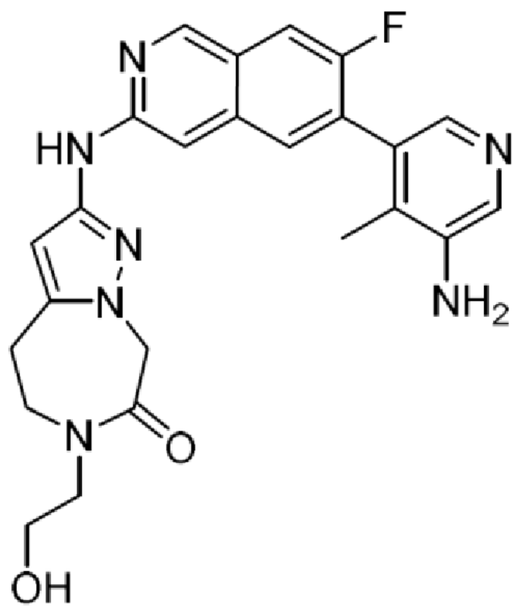
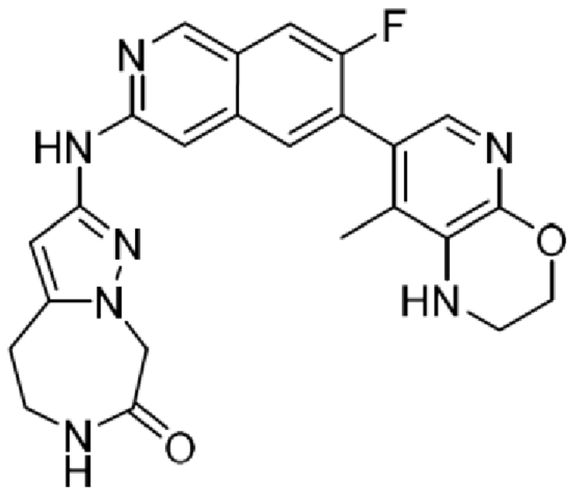
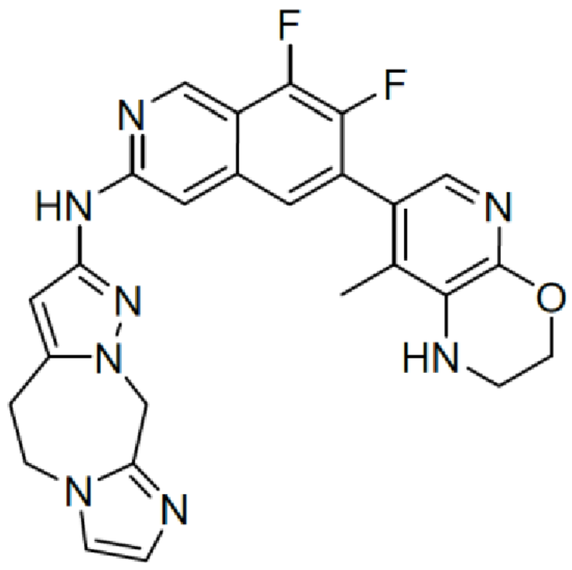
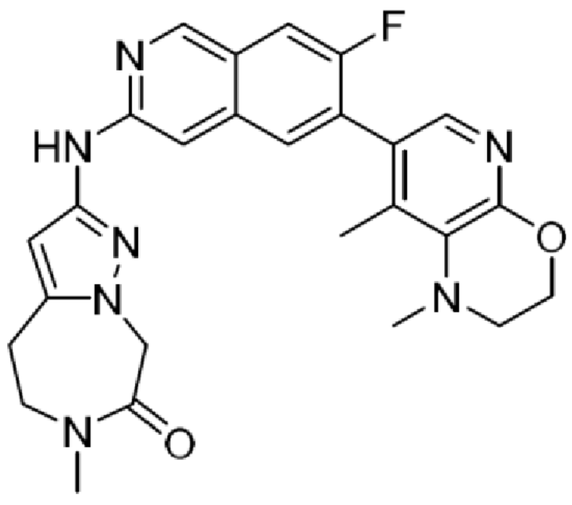
139		N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-吡唑并[1,5-d][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-8-胺
140		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氯異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
141		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
141a 141b		(R)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (S)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
142		6-(7-氟-3-((6-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-7-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶-2(1H)-酮

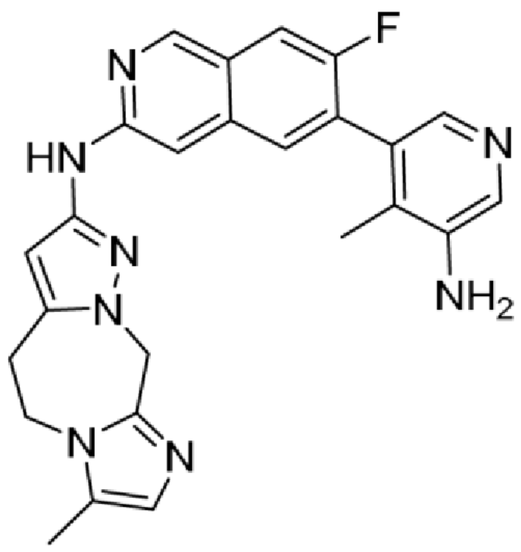
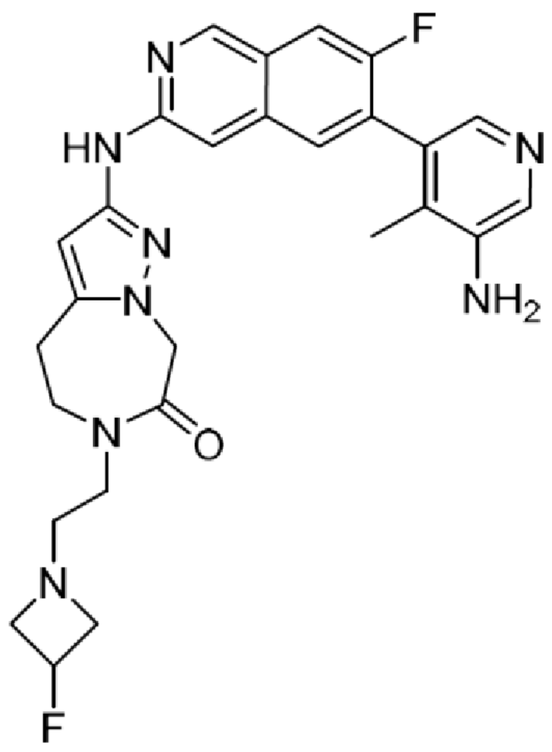
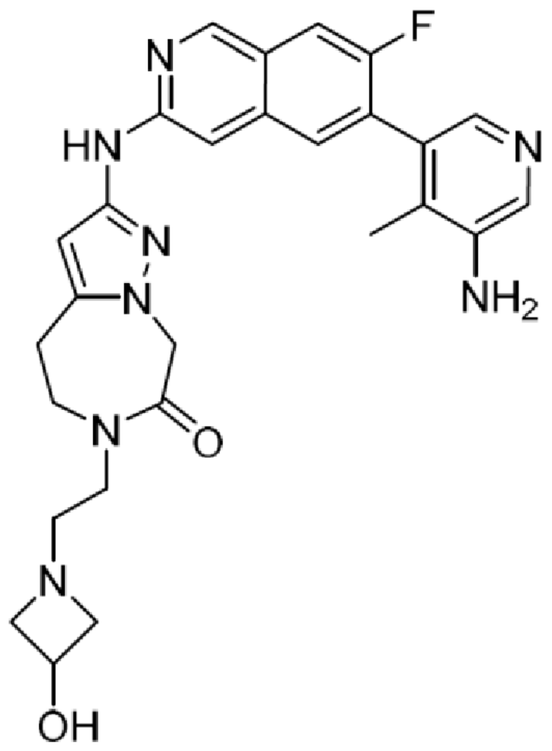
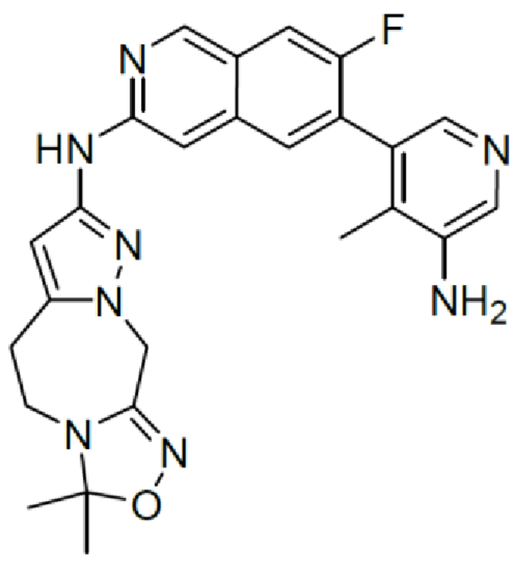
143		N-(7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺
144		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
145		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
146		2-((5-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
147		2-(2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈

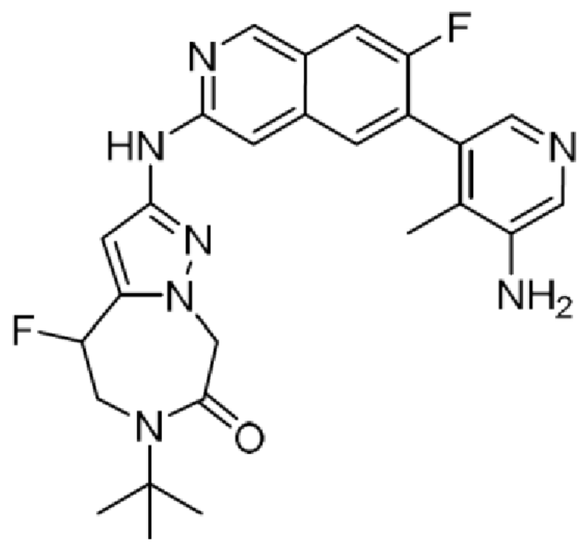
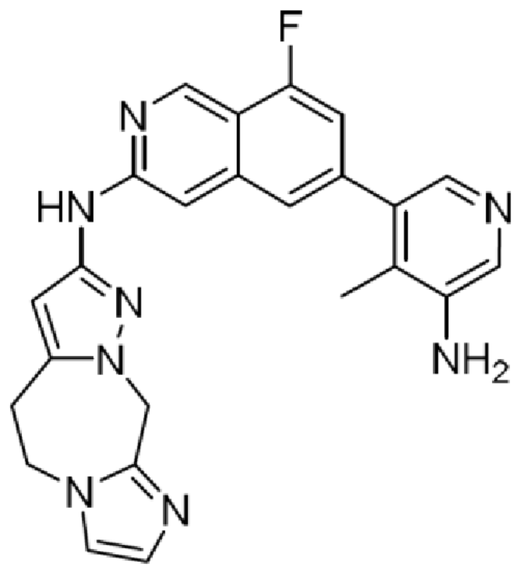
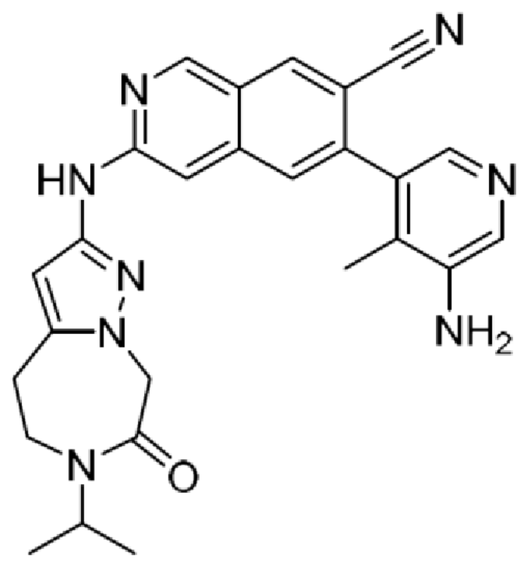
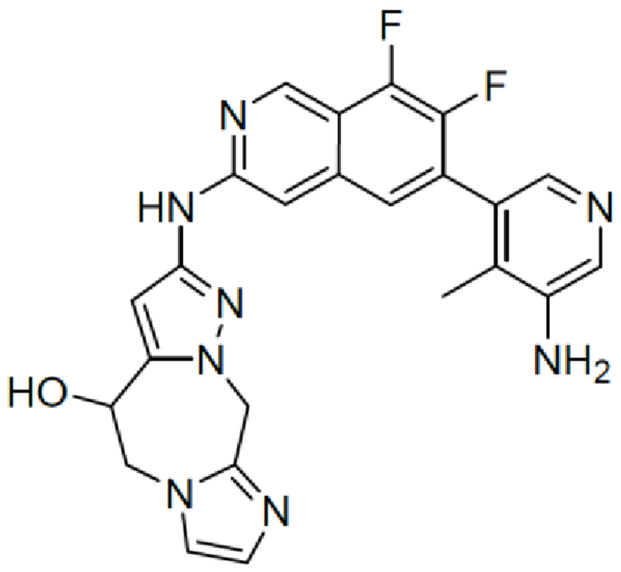
147a 147b		(S)-2-(2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-6-基)丙腈 (R)-2-(2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-6-基)丙腈
148		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
148a 148b		(S)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (R)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
149		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
149a 149b		(S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

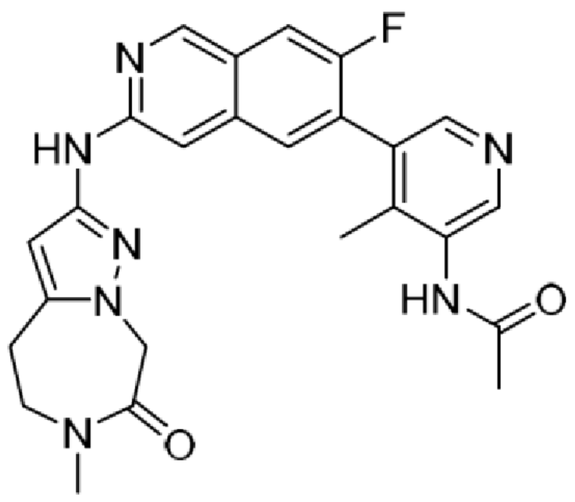
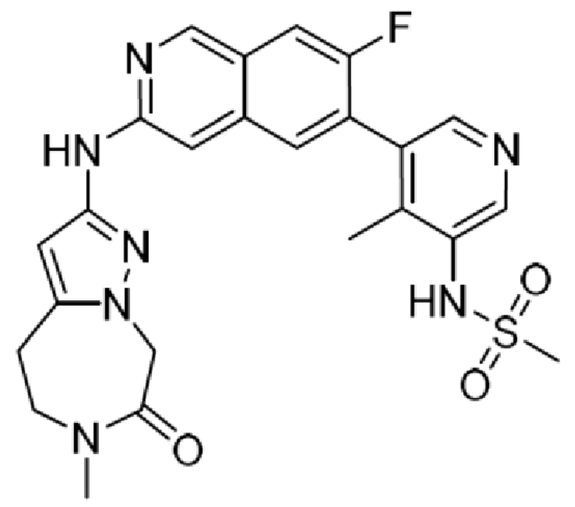
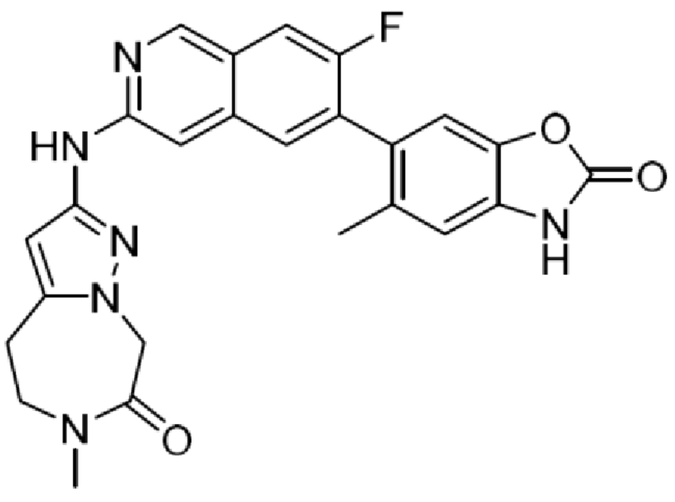
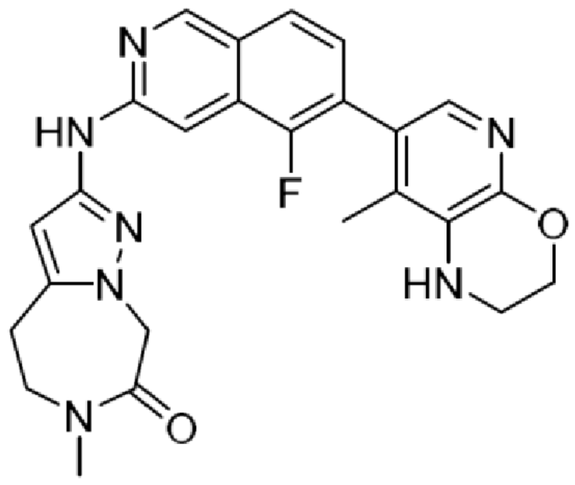
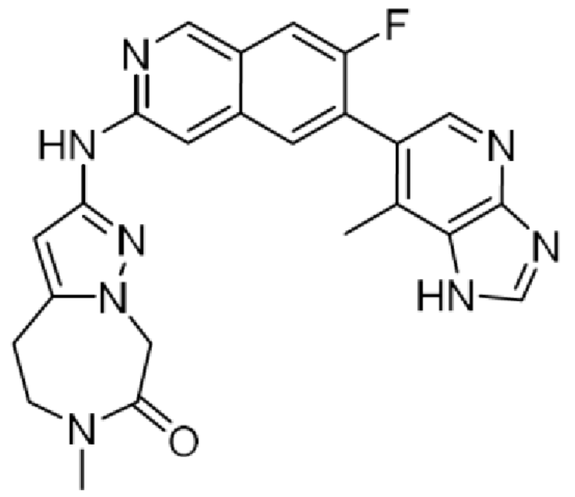
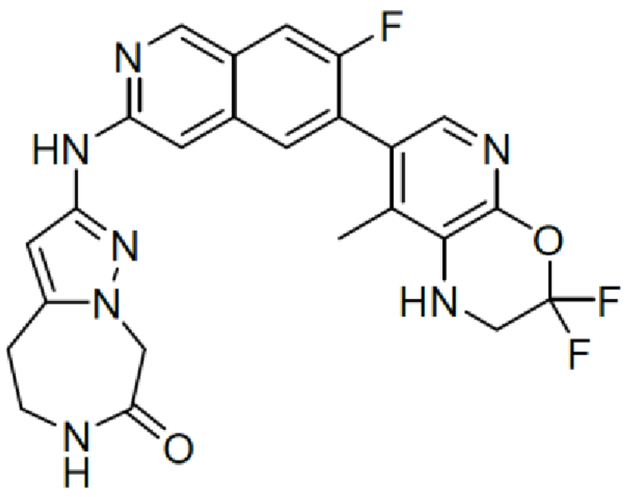
150		2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-氟-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
151		N-(7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-吡唑并[1,5-d][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-8-胺
152		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-5-氯異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
153		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
153a 153b		(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

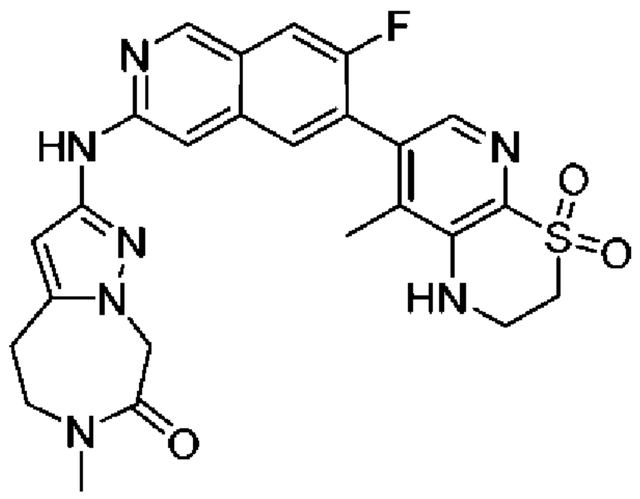
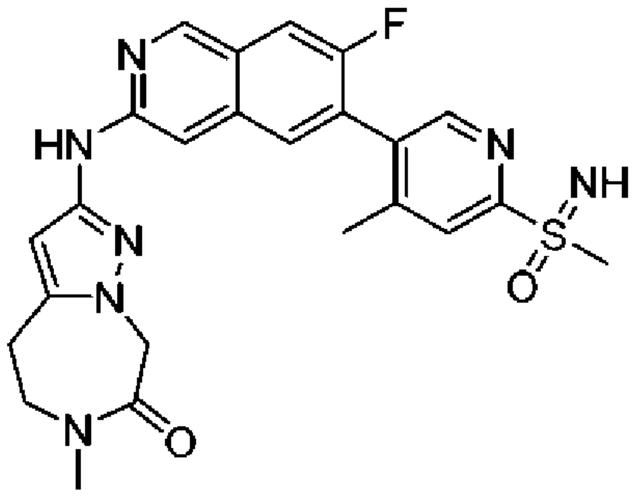
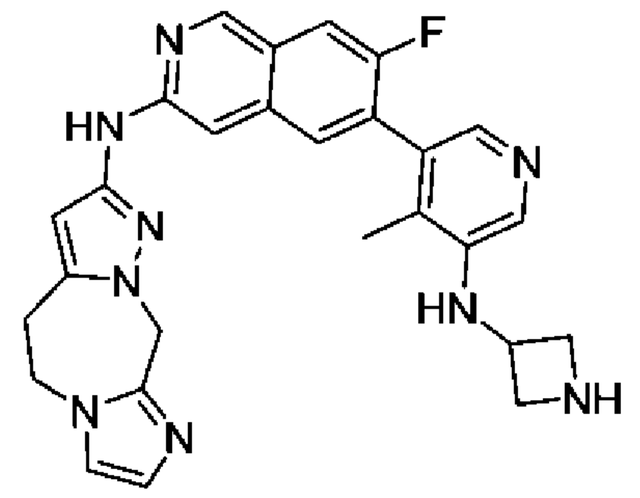
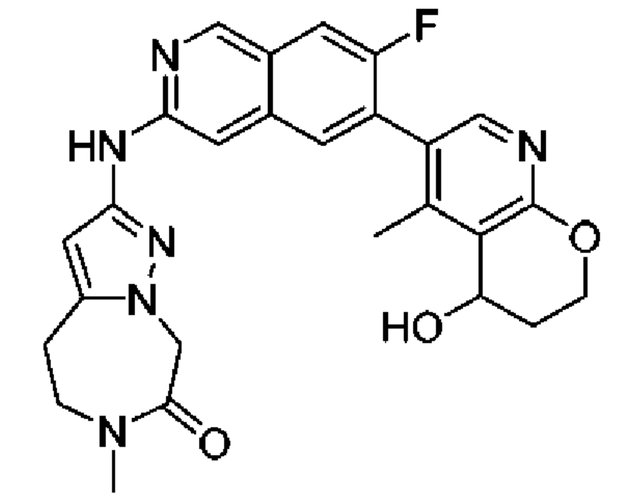
154		2-(2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈
154a 154b		(S)-2-(2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈 (R)-2-(2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈
155		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-甲氧基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
156		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-甲氧基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
157		N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺

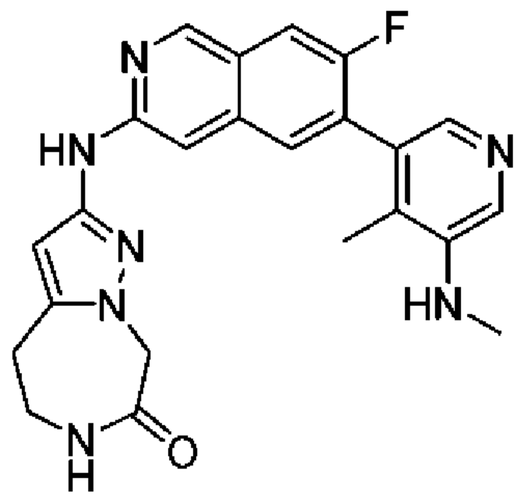
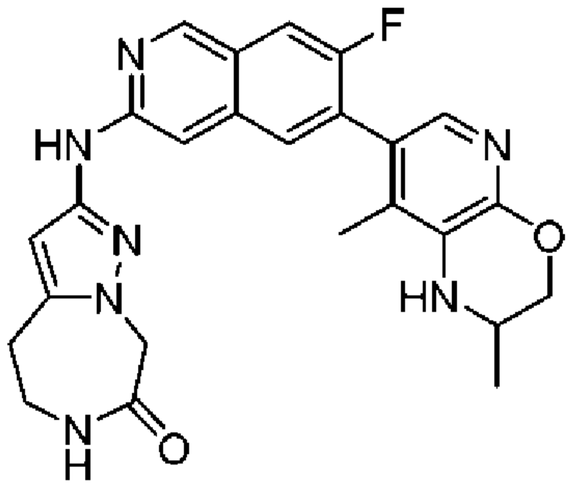
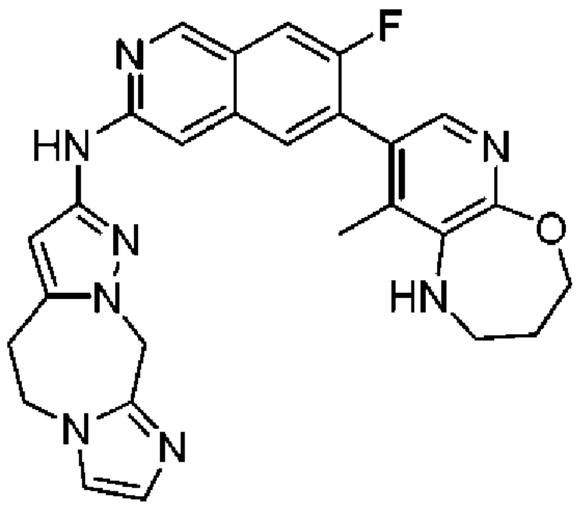
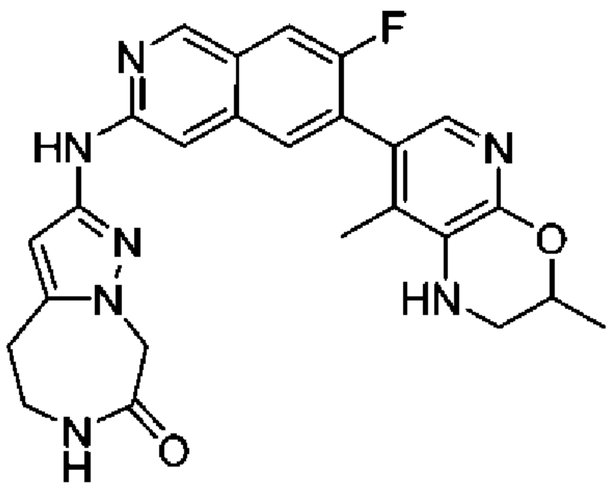
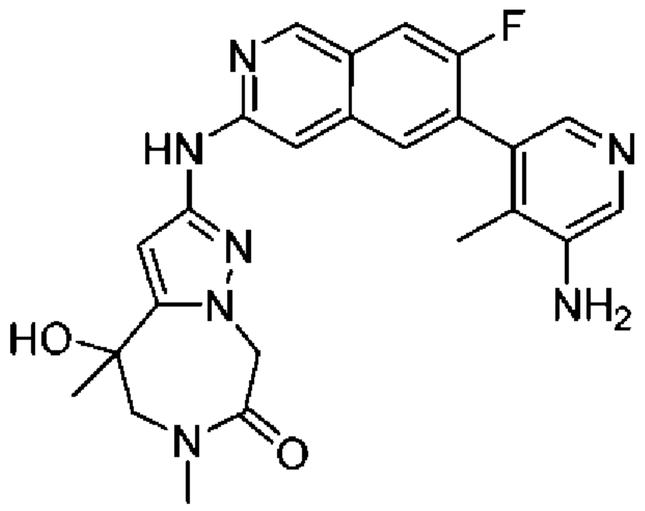
158		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
159		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
160		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
161		N-(7,8-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-胺
162		2-((6-(1,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

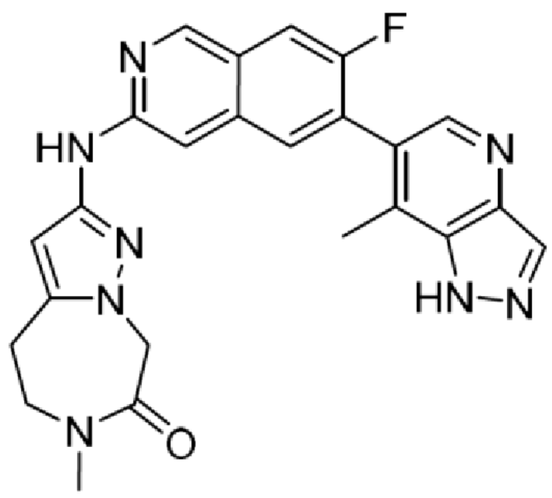
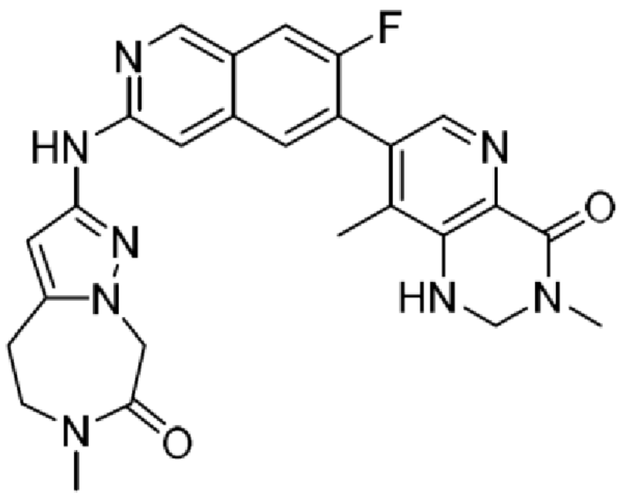
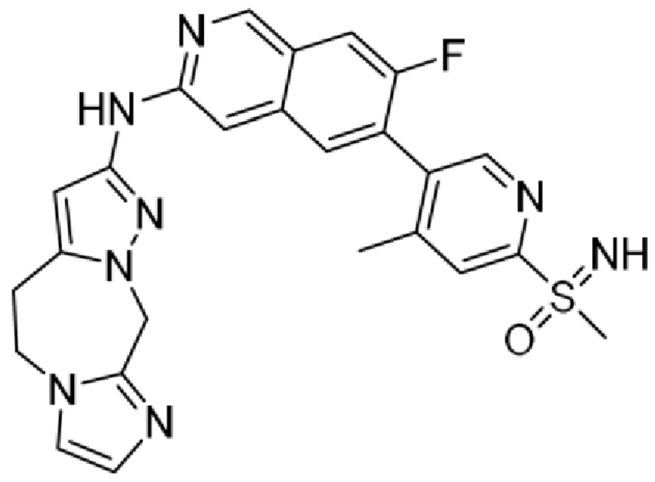
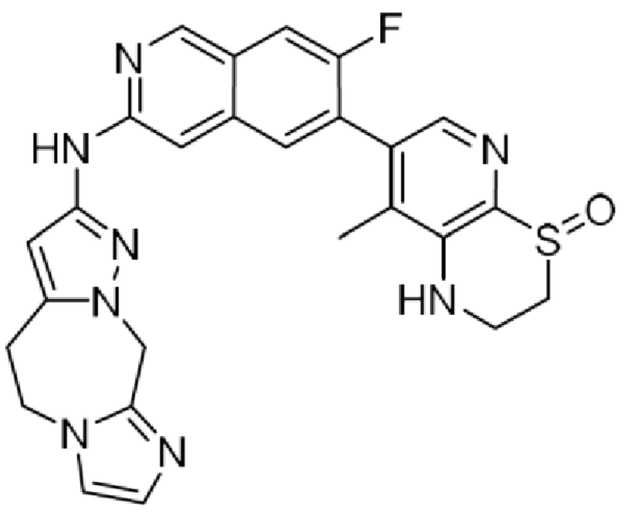
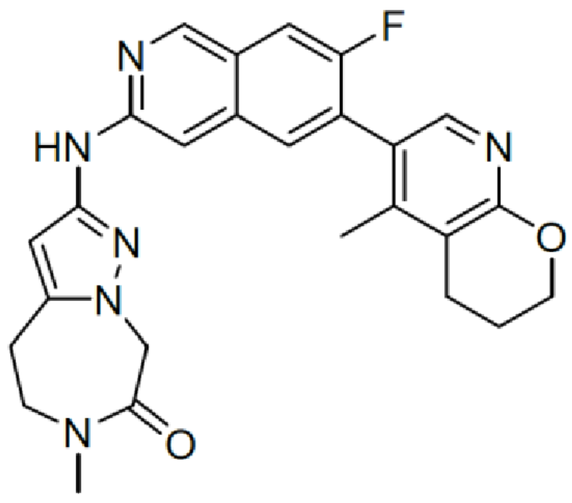
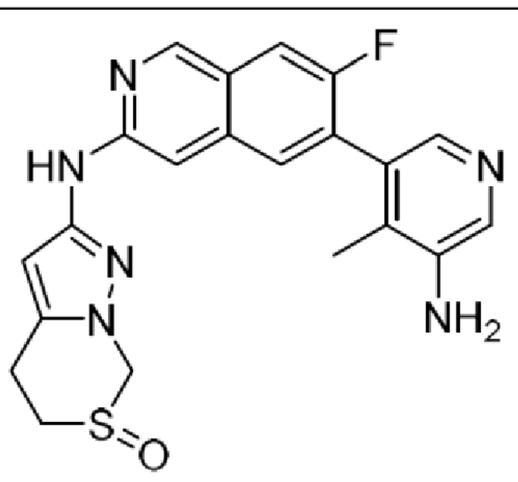
163		N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-3-甲基-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺
164		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
165		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
166		N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-3,3-二甲基-5,6-二氫-3H,11H-[1,2,4]噁二唑并[4,3-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺

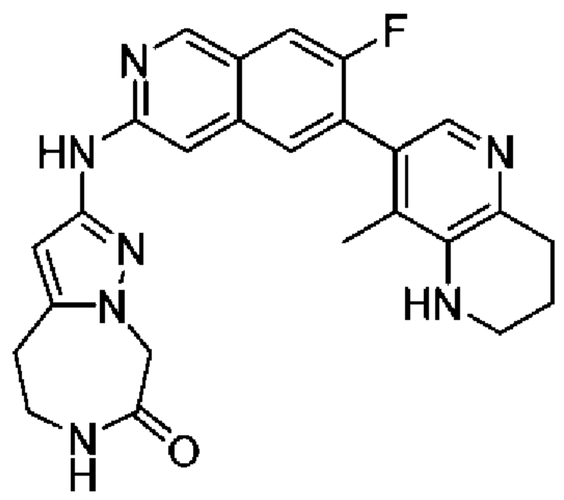
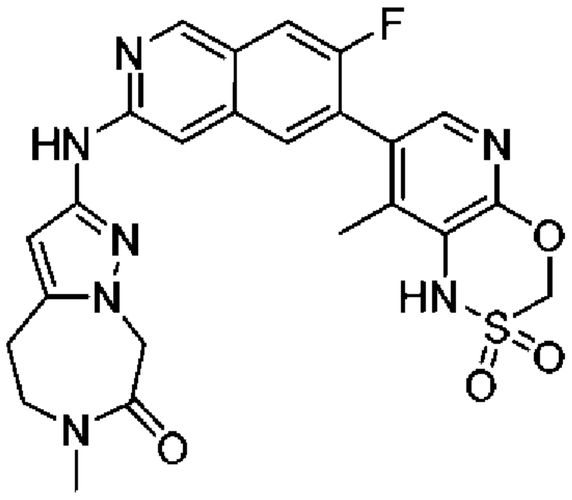
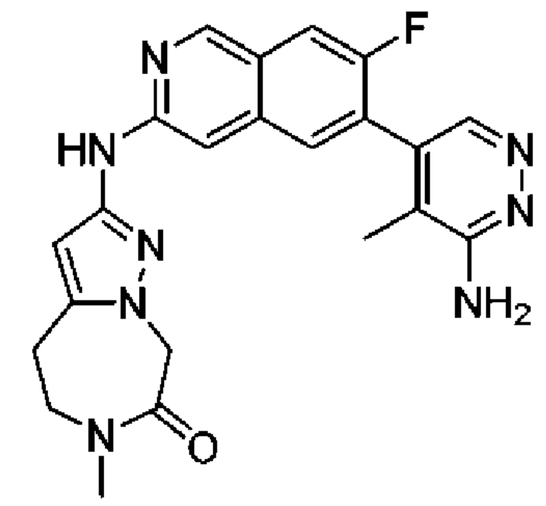
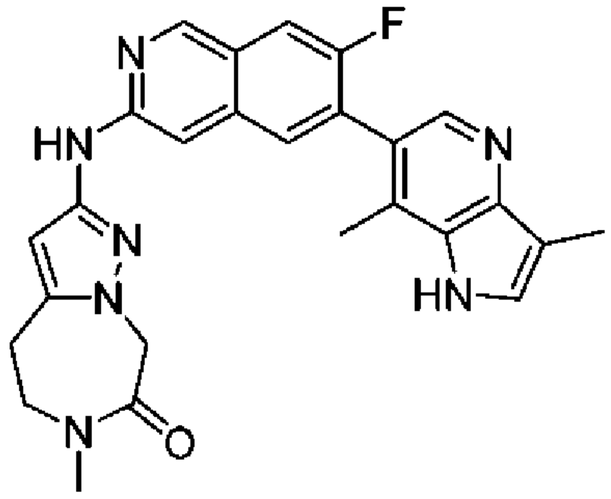
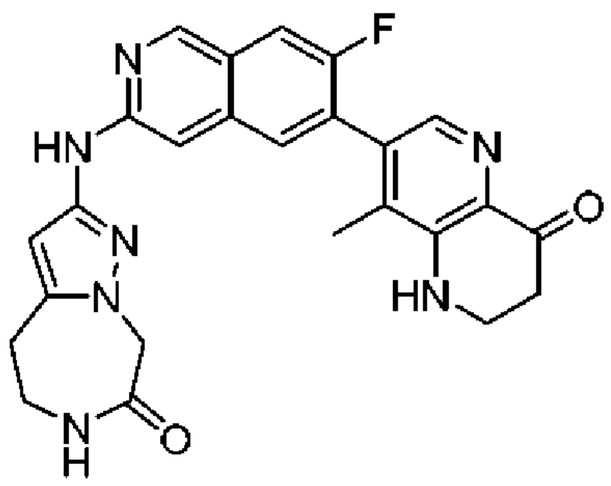
167		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(第三丁基)-4-氟-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
167a 167b		(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(第三丁基)-4-氟-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(第三丁基)-4-氟-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
168		N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-8-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-胺
169		6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-3-((6-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-7-甲腈
170		8-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-6-醇

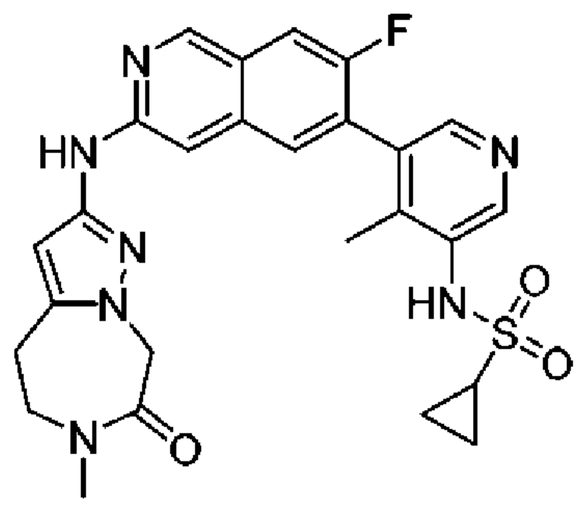
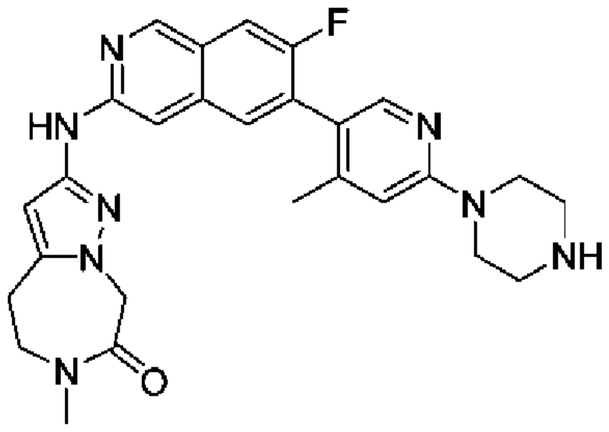
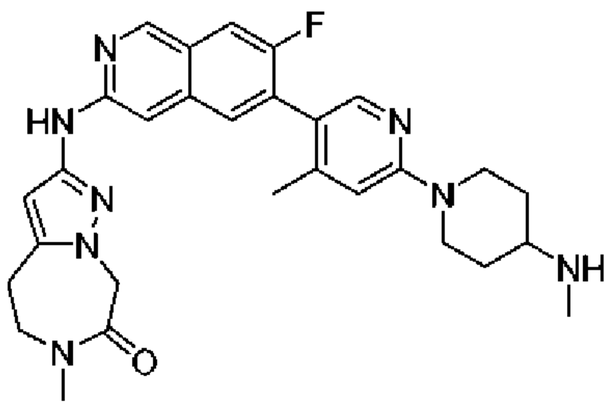
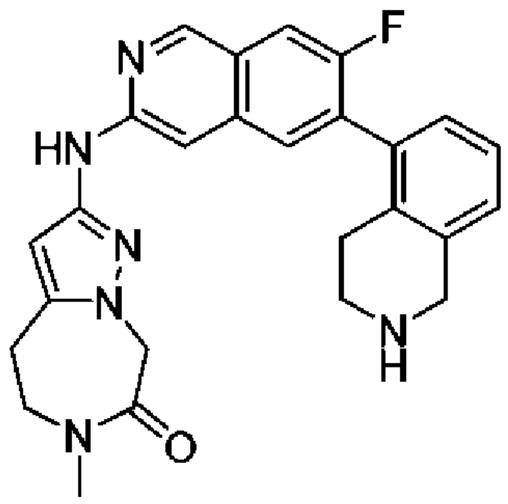
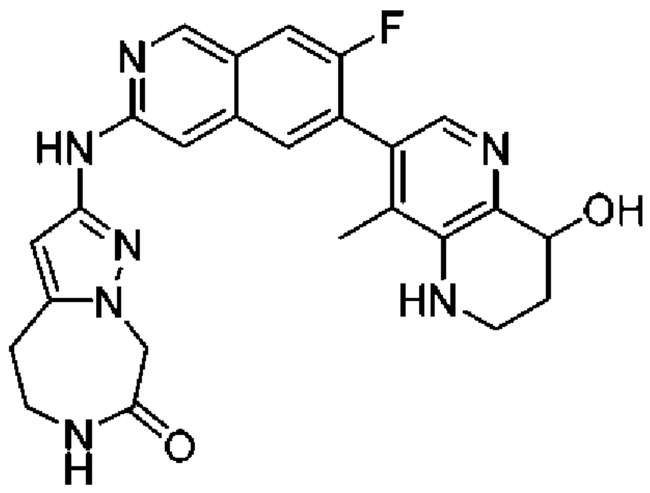
171		N-(5-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)乙醯胺
172		N-(5-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲烷磺醯胺
173		6-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-5-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮
174		2-((5-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
175		2-((7-氟-6-(7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
176		2-((6-(3,3-二氟-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

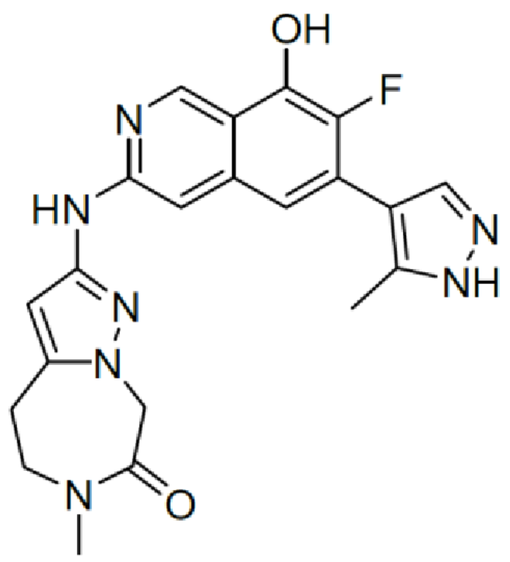
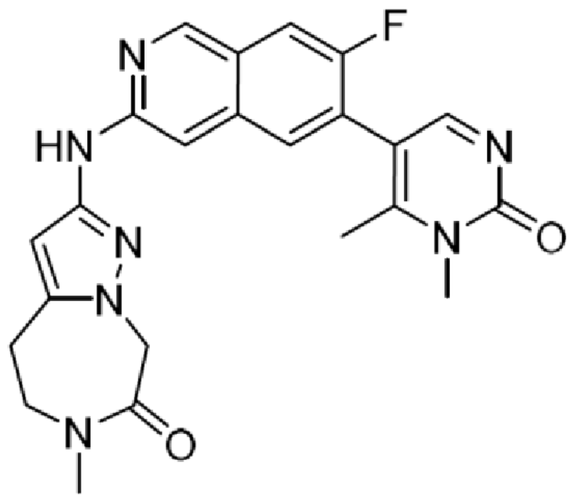
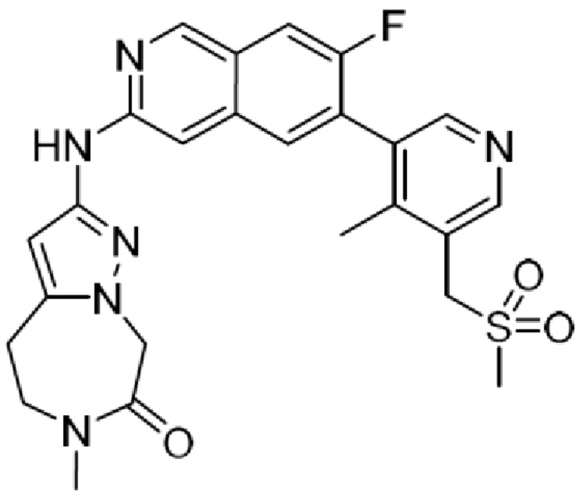
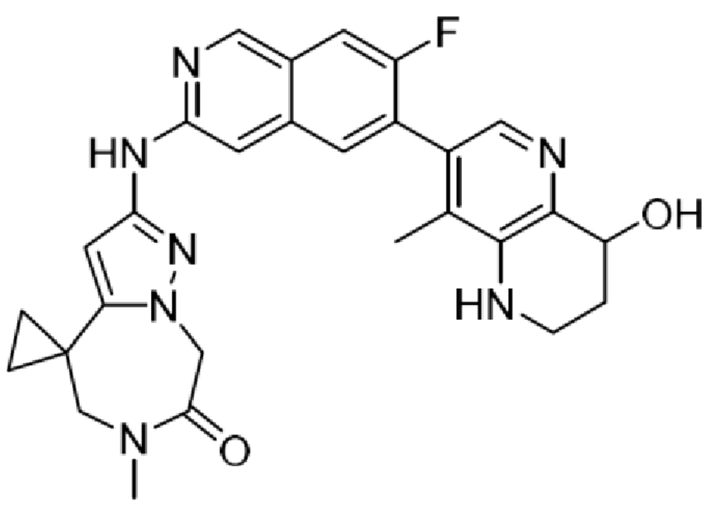
177		2-((7-氟-6-(8-甲基-4,4-二氧離子基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
178		2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(S-甲基磺醯亞胺醯基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
179		N-(6-(5-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺
180		2-((7-氟-6-(4-羥基-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
180a 180b		(S)-2-((7-氟-6-(4-羥基-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (R)-2-((7-氟-6-(4-羥基-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

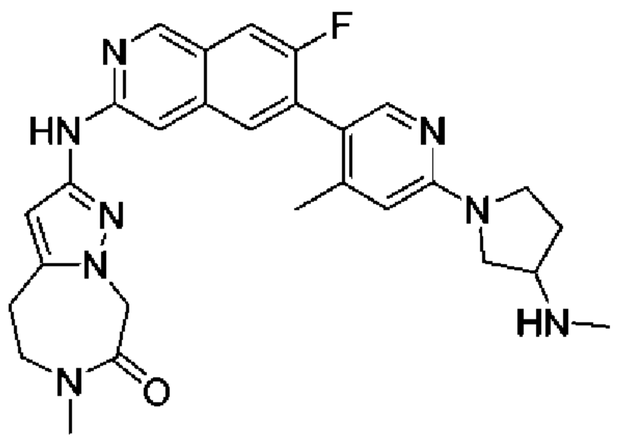
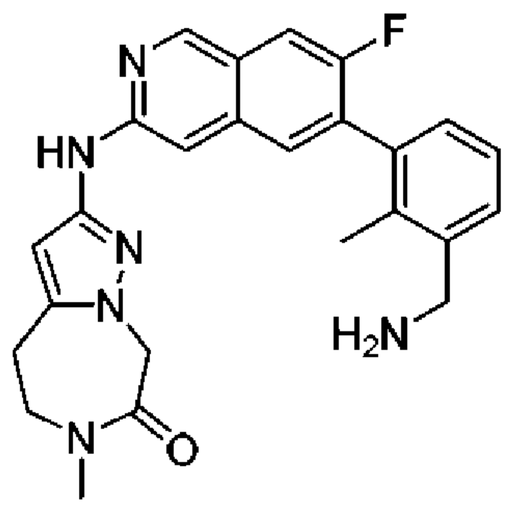
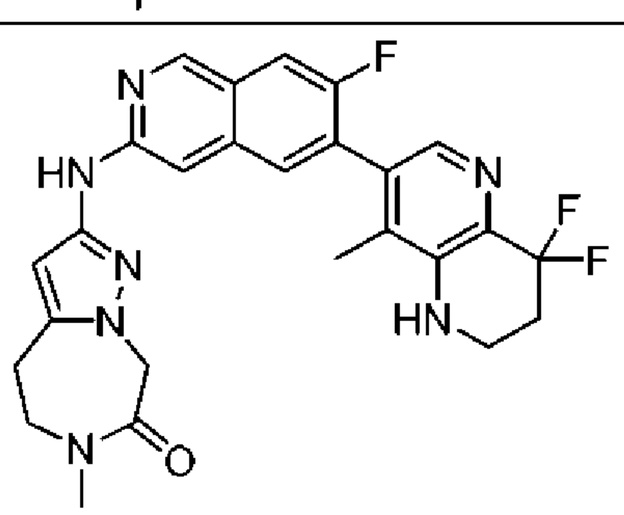
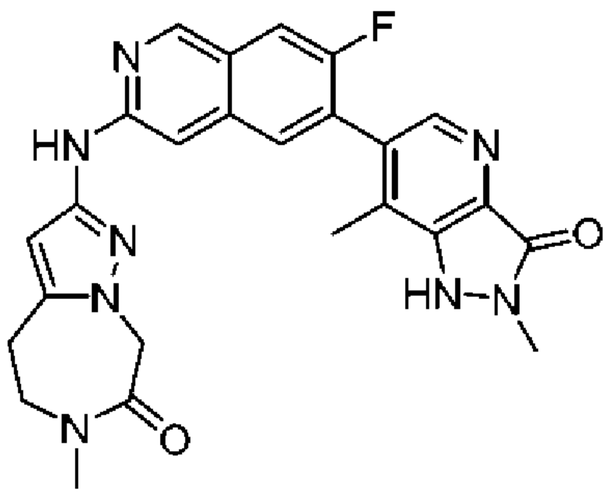
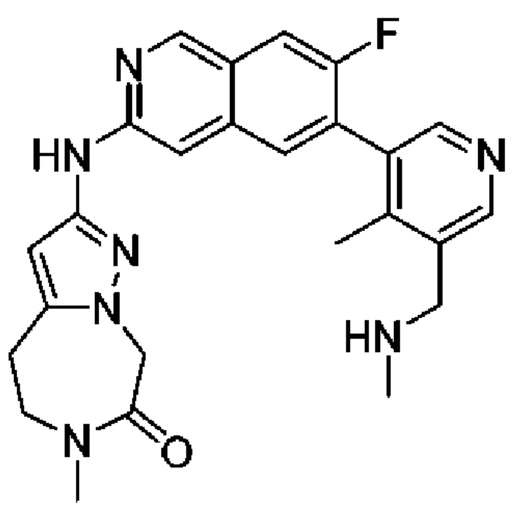
181		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-(甲基胺基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
182		2-((6-(2,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
183		N-(7-氟-6-(9-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呯-8-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺
184		2-((6-(3,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
185		2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
185a 185b		(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

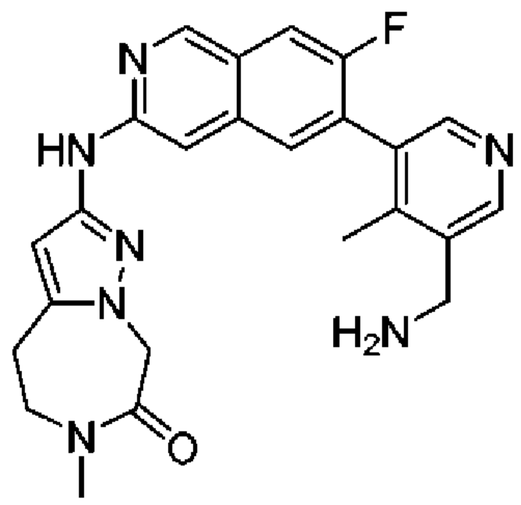
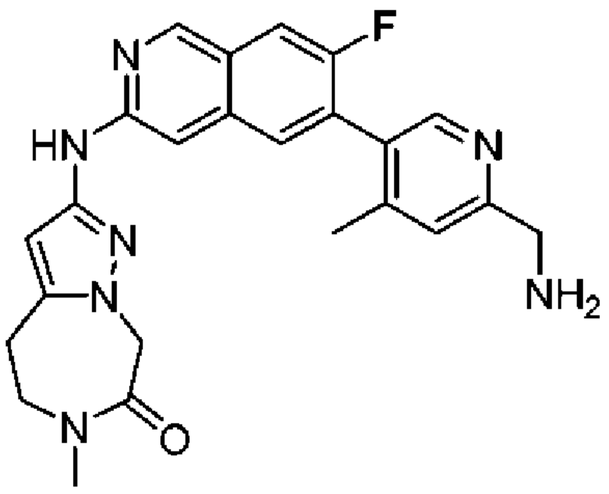
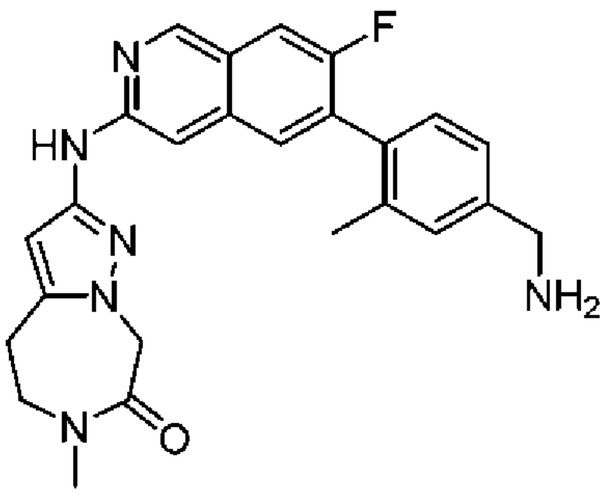
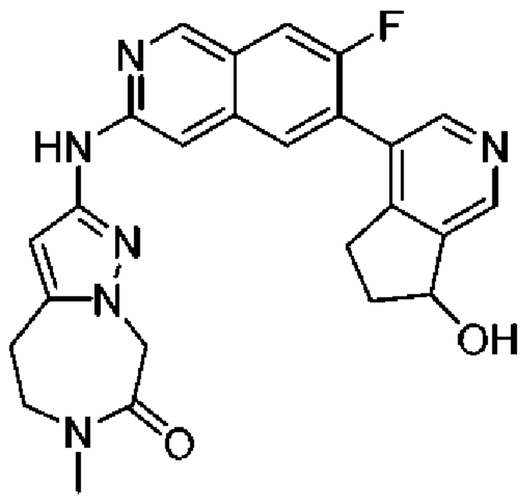
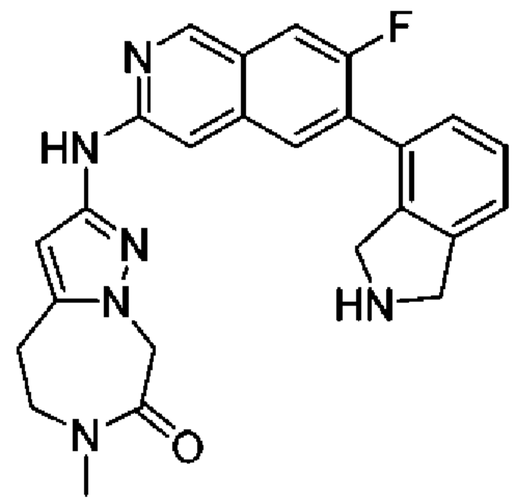
186		2-((7-氟-6-(7-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
187		7-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-3,8-二甲基-2,3-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮
188		(5-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-2-基)(亞胺基)(甲基)-l6-磺酮
189		4-氧化7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪
190		2-((7-氟-6-(5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
191		6-氧化(+/-)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4,5-二氫-7H-吡唑并[1,5-c][1,3]噻嗪

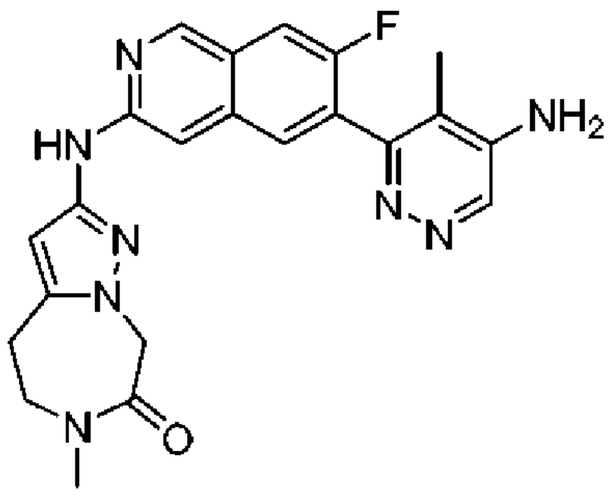
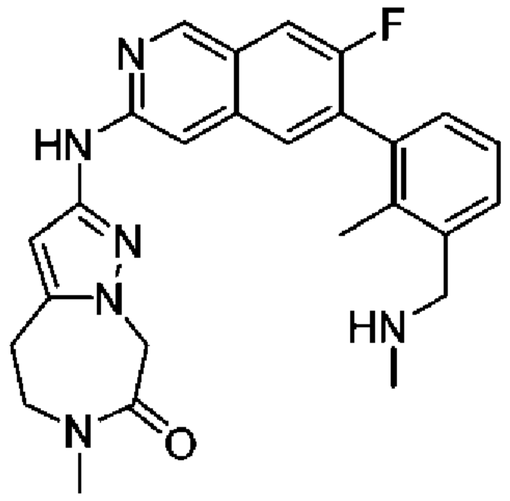
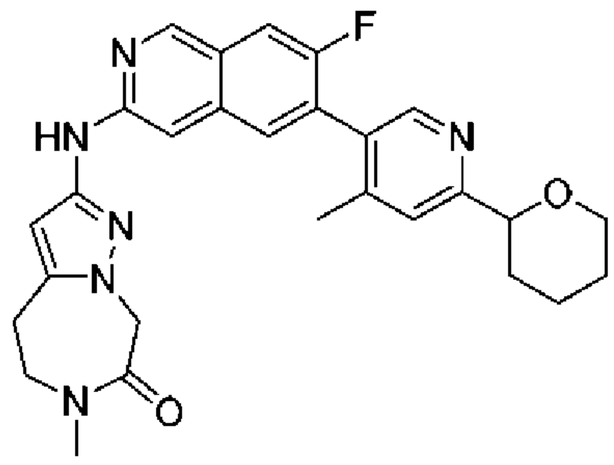
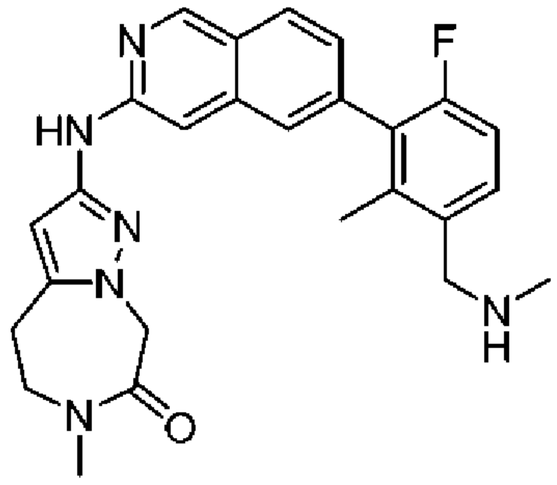
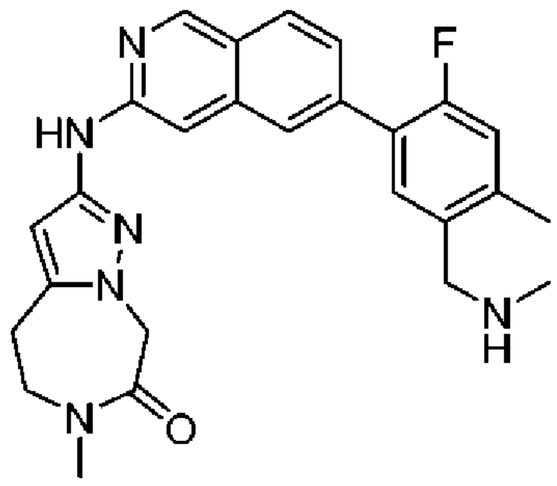
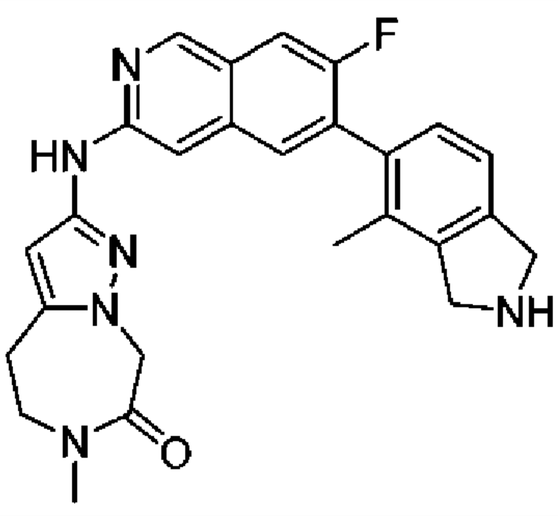
192		2-((7-氟-6-(4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啅啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
193		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,2-二氧離子基-1H,3H-吡啶并[3,2-e][1,3,4]噁噻嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
194		2-((6-(6-胺基-5-甲基噠嗪-4-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
195		2-((6-(3,7-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
196		2-((7-氟-6-(4-甲基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啅啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

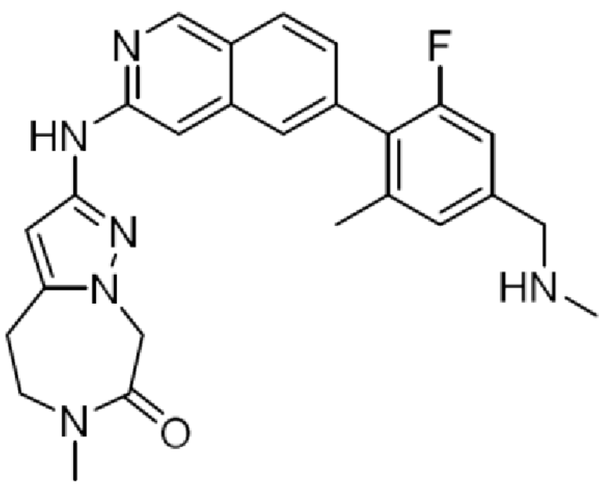
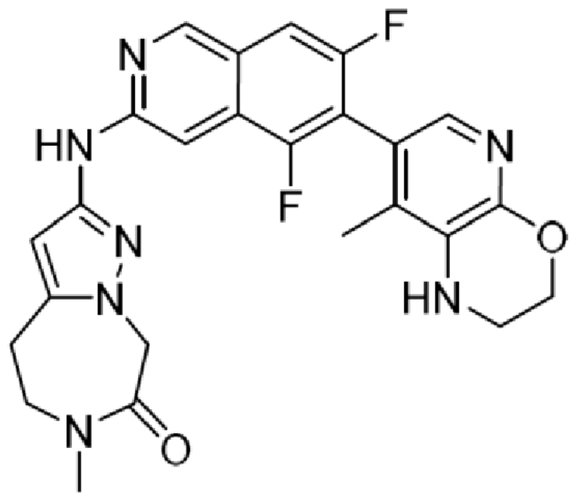
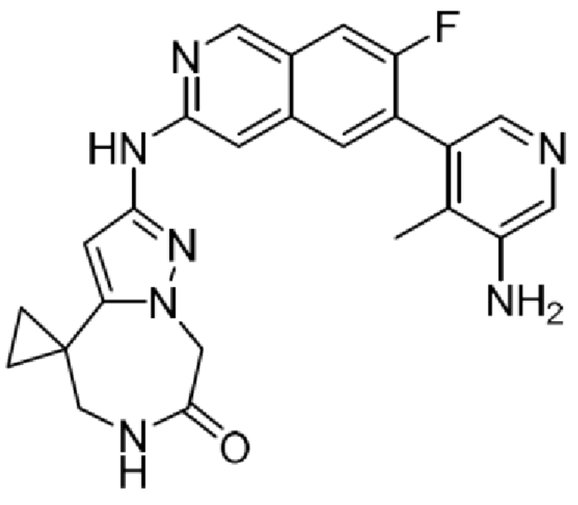
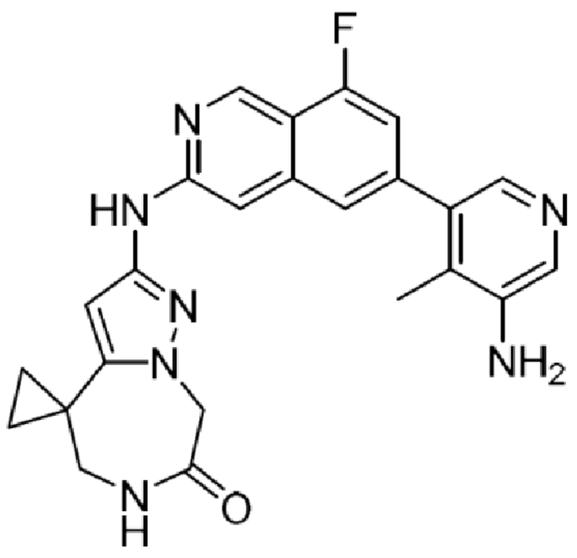
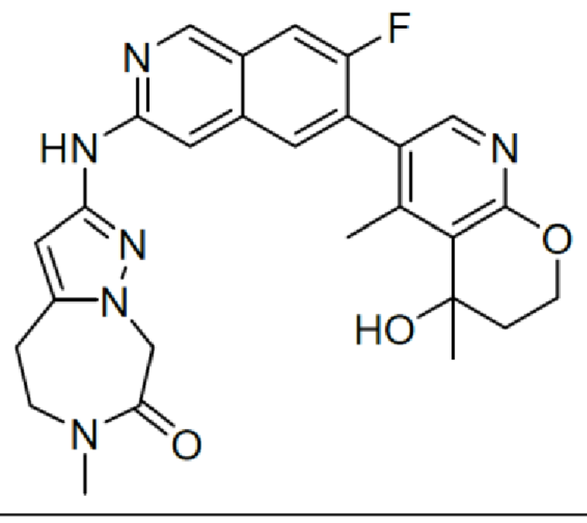
197		N-(5-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)環丙烷磺醯胺
198		2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
199		2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
200		2-((7'-氟-1,2,3,4-四氫-[5,6'-二異喹啉]-3'-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
201		2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
201a 201b		2-((7-氟-6-((8R)-8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 2-((7-氟-6-((8S)-8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

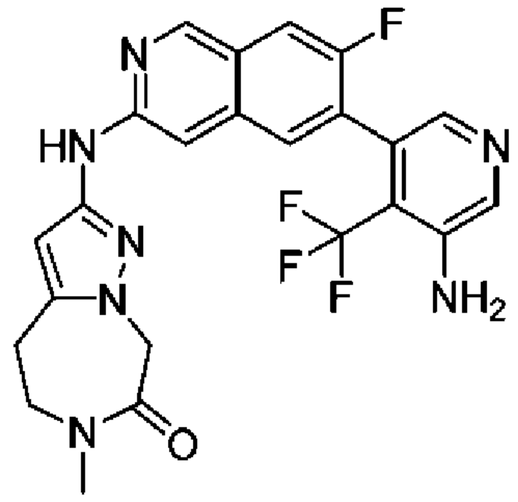
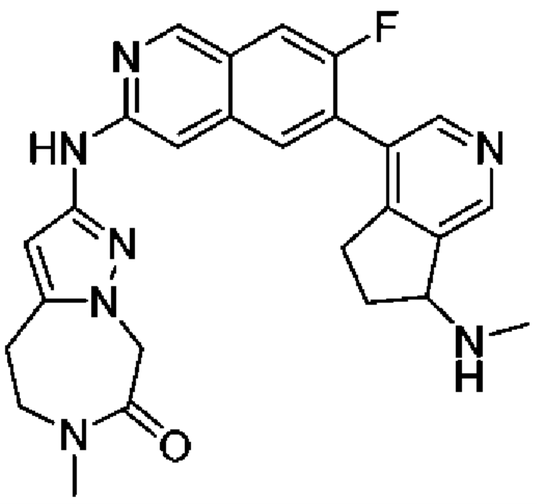
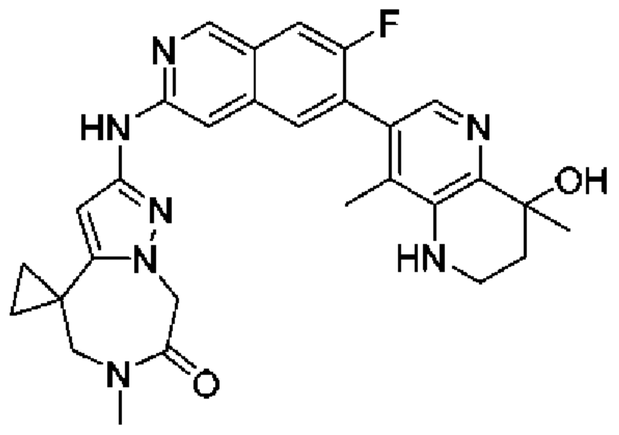
202		2-((7-氟-8-羥基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
203		2-((6-(1,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
204		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
205		2'-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-萘啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮
205a 205b		(R)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-萘啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮 (S)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-萘啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮

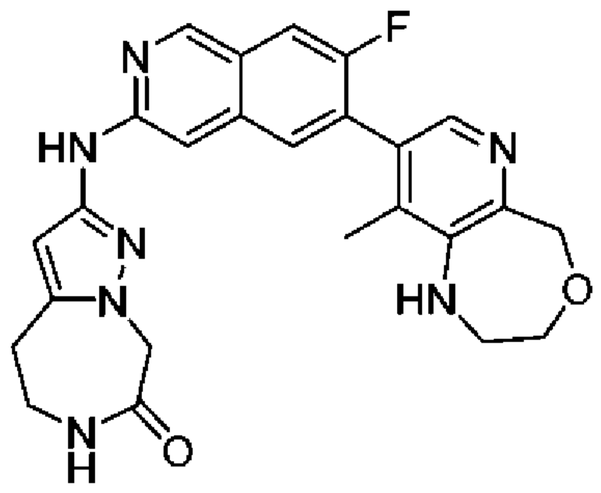
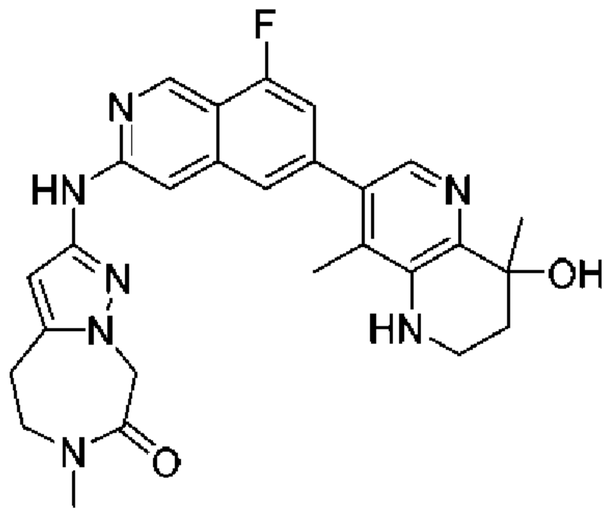
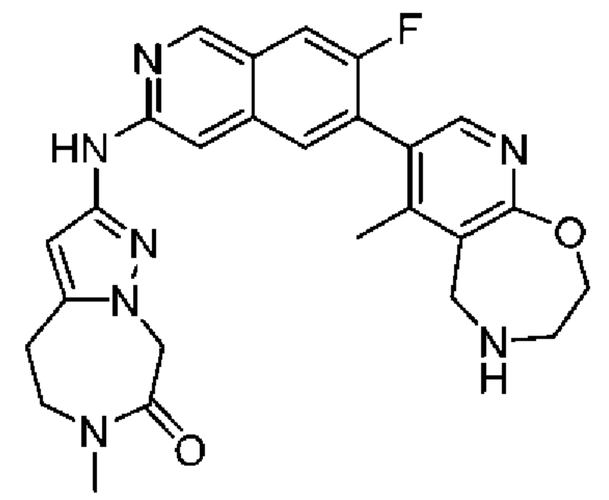
206		2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
206a 206b		(R)-2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (S)-2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
207		2-((6-(3-(胺基甲基)-2-甲基苯基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
208		2-((6-(8,8-二氟-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
209		2-((6-(2,7-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
210		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

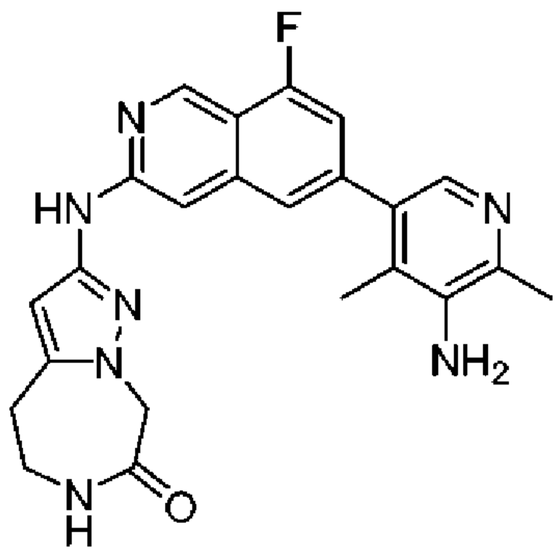
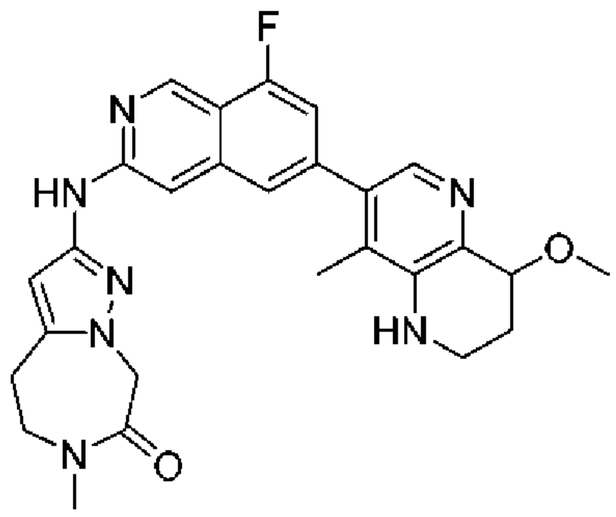
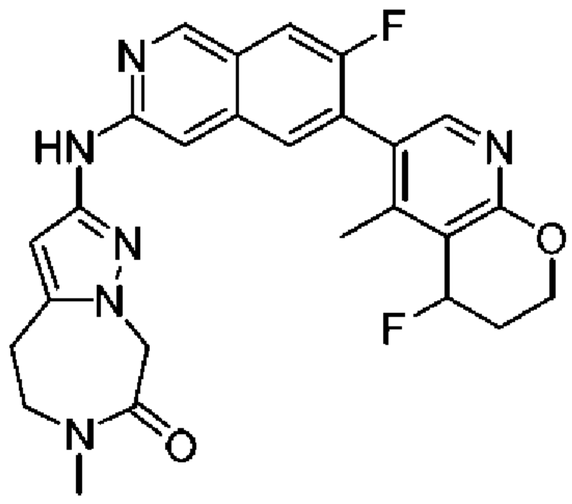
211		2-((6-(5-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
212		2-((6-(6-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
213		2-((6-(4-(胺基甲基)-2-甲基苯基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
214		(+/-)-2-((7-氟-6-(7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
215		2-((7-氟-6-(異吲哚啉-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

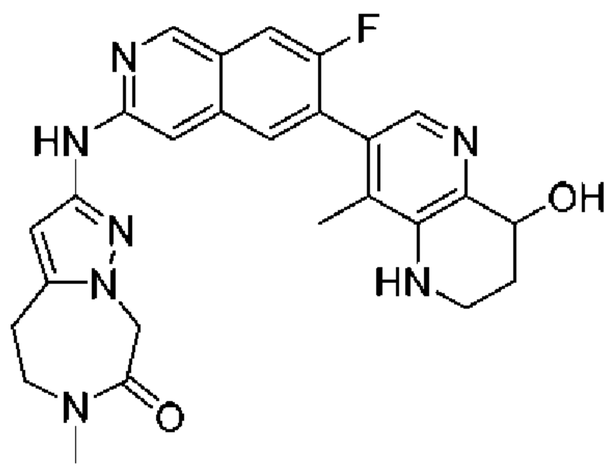
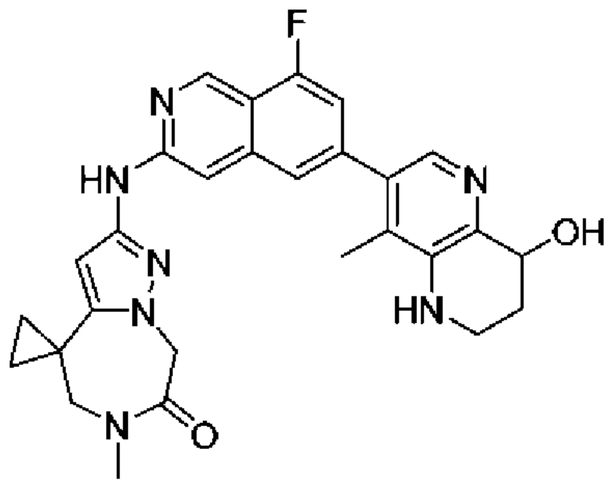
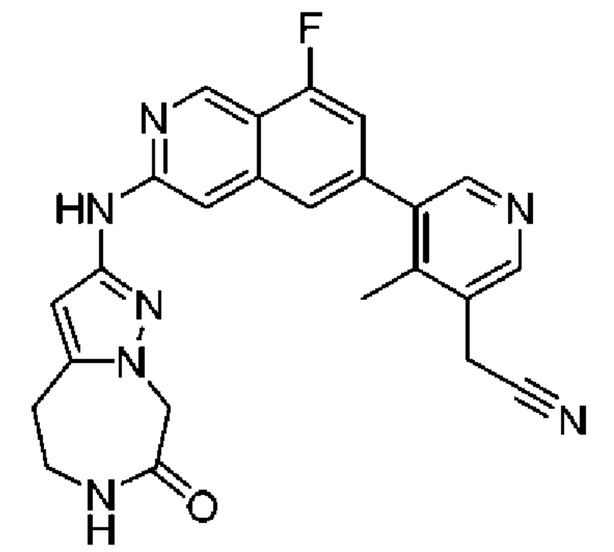
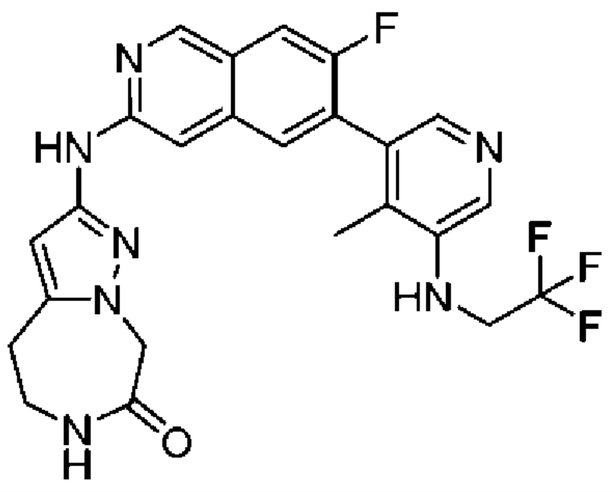
216		2-((6-(5-胺基-4-甲基噠嗪-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
217		2-((7-氟-6-(2-甲基-3-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
218		(+/-)-2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
219		2-((6-(6-氟-2-甲基-3-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
220		2-((6-(2-氟-4-甲基-5-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
221		2-((7-氟-6-(4-甲基異吲哚啉-5-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

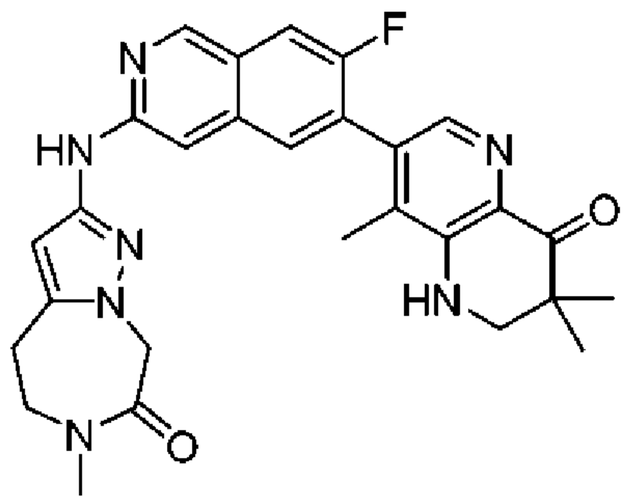
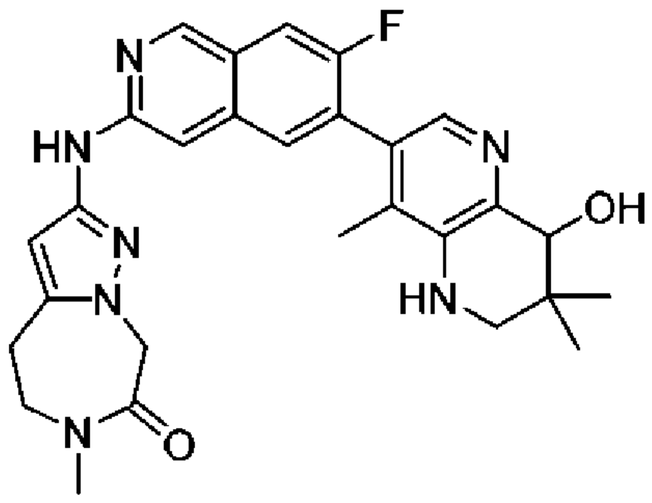
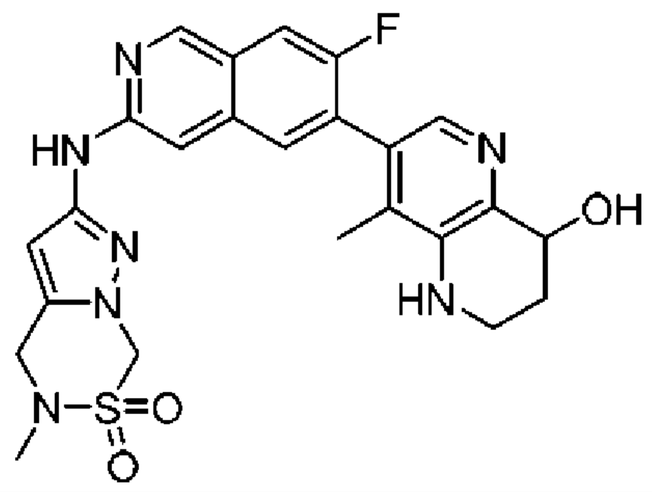
222		2-((6-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
223		2-((5,7-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
224		2'-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮
225		2'-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-8-氟異喹啉-3-基)胺基)-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮
226		2-((7-氟-6-(4-羥基-4,5-二甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

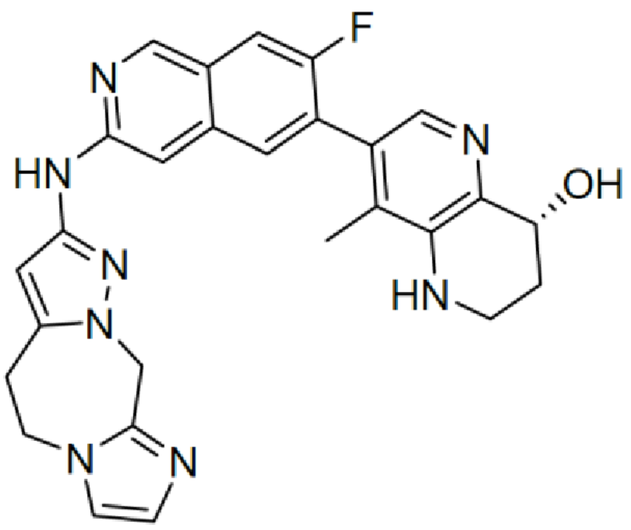
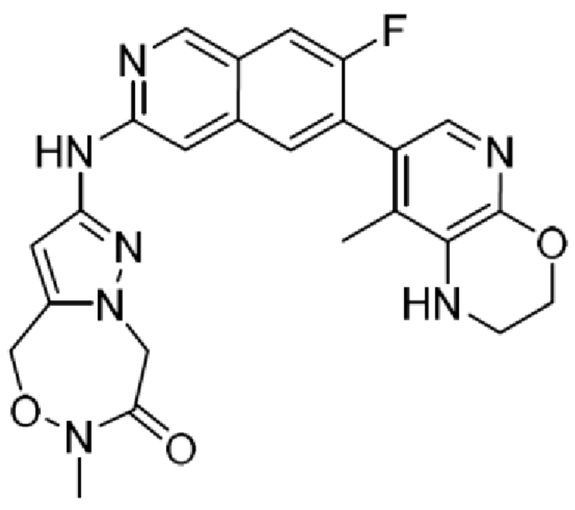
226a 226b		(S)-2-((7-氟-6-(4-羥基-4,5-二甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (R)-2-((7-氟-6-(4-羥基-4,5-二甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
227		2-((6-(5-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
228		2-((7-氟-6-(7-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
228a 228b		(R)-2-((7-氟-6-(7-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (S)-2-((7-氟-6-(7-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮
229		2'-((7-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-喏啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮

229a 229b		(S)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮 (R)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮
230		2-((7-氟-6-(9-甲基-1,2,3,5-四氫吡啶并[3,2-e][1,4]噁氮呼-8-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
231		2-((8-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
231a 231b		(R)-2-((8-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (S)-2-((8-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
232		2-((7-氟-6-(6-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

233		2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-8-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
234		2-((8-氟-6-(8-甲氧基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
234a 234b		(S)-2-((8-氟-6-(8-甲氧基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (R)-2-((8-氟-6-(8-甲氧基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
235		2-((7-氟-6-(4-氟-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
235a 235b		(S)-2-((7-氟-6-(4-氟-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (R)-2-((7-氟-6-(4-氟-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

236		2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
236a 236b		(S)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (R)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
237		2'-((8-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮
237a 237b		(S)-2'-((8-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮 (R)-2'-((8-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮
238		2-(5-(8-氟-3-((7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)乙腈
239		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

240		2-((7-氟-6-(4,7,7-三甲基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
241		2-((7-氟-6-(8-羥基-4,7,7-三甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
241a 241b		(R)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4,7,7-三甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (S)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4,7,7-三甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮
242		6,6-二氧化2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5-甲基-4,5-二氫-7H-吡唑并[5,1-d][1,2,5]噻二嗪
242a 242b		6,6-二氧化(S)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5-甲基-4,5-二氫-7H-吡唑并[5,1-d][1,2,5]噻二嗪 6,6-二氧化(R)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5-甲基-4,5-二氫-7H-吡唑并[5,1-d][1,2,5]噻二嗪

243		7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-喘啶-4-醇
243a 243b		(S)-7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-喘啶-4-醇 (R)-7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-喘啶-4-醇
244		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-4H,6H-吡唑并[1,5-e][1,2,5]噁二氮呼-7(8H)-酮

【0157】在一些實施例中，提供選自表1中之第101-244號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第101-239號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第101-201、203-204及206-239號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第101-109號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第110-239號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第110-201、203-204及206-239號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第110-244號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，提供選自表1中之第202、205及240-244號化合物之化合物或其鹽(例如醫藥學上可接受

之鹽)。

【0158】本文中所描述之式(I)化合物或其鹽可以立體異構形式存在(例如，其含有一或多個不對稱碳原子)。個別立體異構體(對映異構體及非對映異構體)及此等立體異構體之混合物包括於本文中揭示之標的物之範疇內。類似地，應理解，式(I)之化合物或鹽可以除化學式中所展示以外的互變異構形式存在且此等形式亦包括於本文中揭示之標的物之範疇內。應理解，本文中揭示之標的物包括本文中所描述之特定群組之組合及子集。本文中揭示之標的物之範疇包括立體異構體之混合物以及經純化之對映異構體或對映異構性/非對映異構性增濃混合物。應理解，本文中揭示之標的物包括本文中所定義之特定群組之組合及子集。

【0159】本文中揭示之標的物亦包括本文中所描述之化合物之經同位素標記之形式，但事實上，一或多個原子由具有與通常在自然界中發現之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換。可併入本文中所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯之同位素，諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。

【0160】本文中揭示之標的物包括式(I)化合物之前藥、代謝物、衍生物及醫藥學上可接受之鹽。式(I)化合物之代謝物包括藉由包含使式(I)化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之時間的方法而產生之化合物。

【0161】若式(I)化合物為鹼，則可藉由此項技術中可用的任何適合的方法製備所需醫藥學上可接受之鹽，例如用無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、磷酸及其類似物)或有機酸(諸如乙酸、順丁

烯二酸、丁二酸、杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、哌喃糖酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、α羥基酸(諸如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如對甲苯磺酸或乙烷磺酸)或其類似物)處理游離鹼。

【0162】 若式(I)化合物為酸，則可藉由任何適合的方法製備所需醫藥學上可接受之鹽，例如用無機或有機鹼(諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或其類似物)處理游離酸。適合的鹽之說明性實例包括(但不限於)來源於胺基酸(諸如甘胺酸及精胺酸)、氨、一級胺、二級胺及三級胺以及環狀胺(諸如哌啶、嗎啉及哌嗪)之有機鹽，及來源於鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽。

【0163】 式(I)化合物可呈「前藥」形式，其包括具有可活體內代謝之部分之化合物。通常，前藥藉由酯酶或藉由其他可活化藥物之機制在活體內代謝。前藥及其用途之實例為此項技術中熟知的(參見例如Berge等人(1977)「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66:1-19)。前藥可在化合物之最終分離及純化期間現場製備，或藉由分別使經純化之化合物以其游離酸形式或羥基與適合的酯化劑反應。羥基可經由用羧酸處理而轉化成酯。前藥部分之實例包括經取代及未經取代、分支鏈或非分支鏈低碳烷基酯部分(例如，丙酸酯)、低碳烯基酯、二低碳烷基-胺基低碳烷基酯(例如，二甲基胺基乙基酯)、醯基胺基低碳烷基酯(例如，乙醯氧基甲基酯)、醯氧基低碳烷基酯(例如，特戊醯氧甲基酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基-低碳烷基酯(例如，苯甲基酯)、經(例如，甲基、鹵基或甲氧基取代基)取代之芳基及芳基-低碳烷基酯、醯胺、低碳烷基醯胺、二低碳烷基醯胺及羥基醯胺。亦包括經由其他機制在活體內轉化成活性形式之前藥。在各態

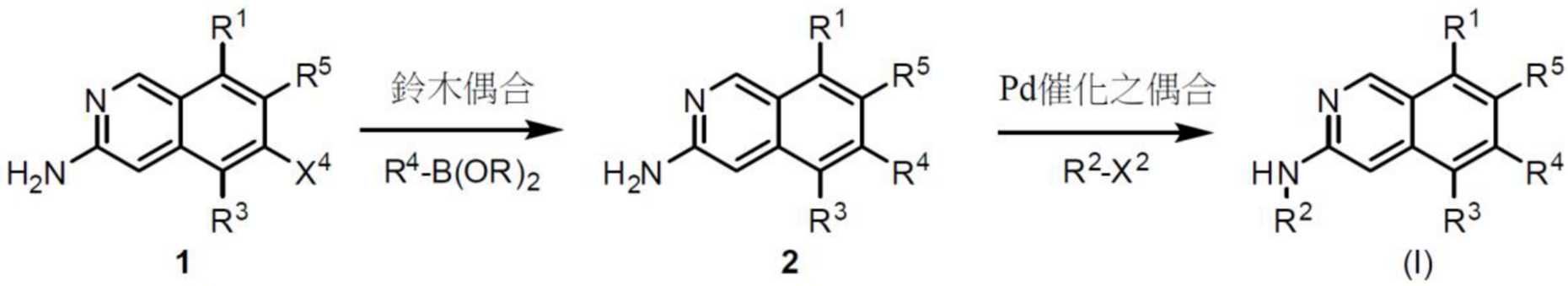
樣中，本發明化合物為本文中之化學式中之任一者之前藥。

【0164】

一般合成方法

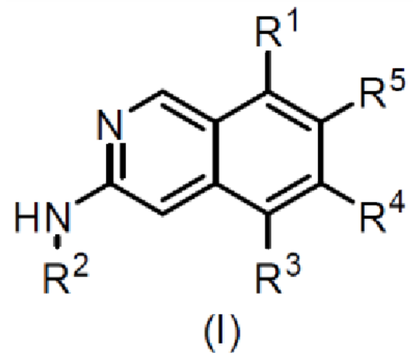
【0165】 可藉由實例中之程序且通常藉由流程1及2來製備式(I)化合物或其前驅體，其中R基團係如式(I)中所描述。

流程1



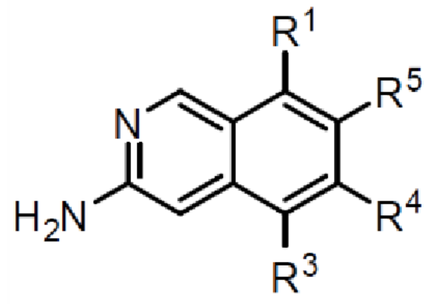
【0166】 流程1展示用於由式**2**化合物(其可由式**1**化合物製備，其中X^4為鹵素(例如Cl、Br或I))製備式(I)化合物之一般合成流程，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如本文中詳細描述。可經由在溶劑(例如1,4-二噁烷及水或乙腈及水)中，在鹼(例如碳酸鈉或乙酸鉀)存在下，使用基於鈀之催化劑(例如$Pd(dppf)Cl_2$或$(Ph_3P)_4Pd$)使式**1**化合物與相應的式R^4-$B(OR)_2$之硼酸或硼酸酯四甲基乙二醇酯(其中R為H、視情況經取代之C_{1-6}烷基，或兩個OR基團與其等所連接之硼原子共同形成環(例如四甲基乙二醇硼酸酯))進行鈴木偶合(Suzuki coupling)來實現R^4之安置。接著，經由在催化劑(例如tBuBrettPhos Pd G_3或XantPhos/$Pd_2(dba)_3$)、鹼(例如碳酸銫)及溶劑(例如1,4-二噁烷)存在下，式2化合物與相應的式R^2-X^2 (其中X^2為Cl、Br或I)之芳基或雜芳基鹵化物之Pd催化之偶合來安置R^2。

【0167】 提供一種用於製備式(I)化合物或其鹽之方法：



(I) ，

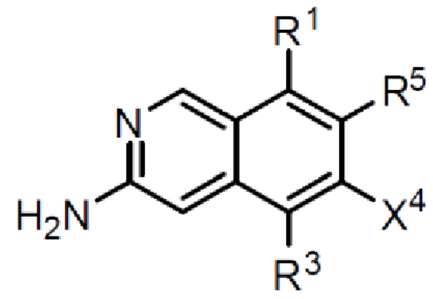
其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如本文中詳細描述，其包含使式2化合物或其鹽：



2，

其中R^1、R^3、R^4及R^5係如關於式(I)所定義，視情況呈其受保護形式，與式R^2-X^2之化合物(其中X^2為Cl、Br或I)在Pd催化劑(例如tBuBrettPhos Pd G_3或XantPhos/$Pd_2(dba)_3$)、鹼(例如碳酸銫)及溶劑(例如1,4-二噁烷)存在下反應。在一些實施例中，在高溫(例如約80-100℃)下進行反應。

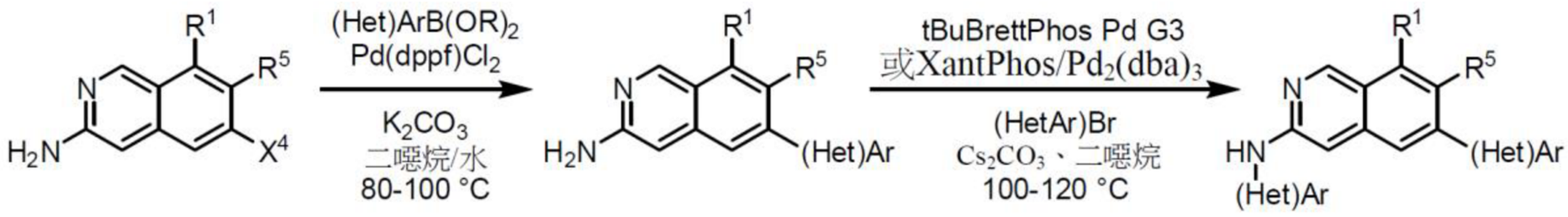
【0168】在一些實施例中，該方法進一步包含使式**1**化合物或其鹽：



1，

其中R^1、R^3及R^5係如關於式(I)或式**2**所定義，視情況呈其受保護形式，與式R^4-$B(OR)_2$之化合物(其中R為H、視情況經取代之C_{1-6}烷基，或兩個OR基團與其等所連接之硼原子共同形成環(例如四甲基乙二醇硼酸酯))在用於鈴木偶合之催化劑(例如$Pd(dppf)Cl_2$或$(Ph_3P)_4Pd$))、鹼(例如碳酸鈉或乙酸鉀)及溶劑(例如1,4-二噁烷及水或乙腈及水)存在下反應，以形成式**2**化合物。在一些實施例中，在高溫(例如約100-120℃)下進行鈴木偶合反應。

流程2



【0169】 流程2展示如流程1中之一般合成方法之實例，其中在式(I)化合物中，R^2為視情況經取代之雜芳基，R^3為氫且R^4為視情況經取代之雜芳基；在形成式2化合物之鈴木偶合反應之步驟中，用於鈴木偶合之催化劑為$Pd(dppf)Cl_2$，鹼為碳酸鉀，且溶劑為1,4-二噁烷及水；且在形成式(I)化合物之鈀催化之偶合反應之步驟中，Pd催化劑為tBuBrettPhos Pd G_3或$XantPhos/Pd_2(dba)_3$，鹼為碳酸銫，且溶劑為1,4-二噁烷。

醫藥組合物及調配物

【0170】 本發明所揭示之化合物可與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑一起調配成醫藥組合物。

【0171】 式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))可根據標準醫藥學實務調配成醫藥組合物。根據此態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))及醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0172】 典型調配物係藉由混合式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))與載劑、稀釋劑或賦形劑而製備。適合的載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者熟知的，且包括諸如碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及其類似物之材料。所使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將取決於式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))之施用手段及目的。溶劑通常係選擇基於待向哺乳動物投與之熟習此項技術者公認的安全(GRAS)的溶劑。一般而言，安全溶劑係無毒水性溶劑，諸如水及可溶於水或可混溶於

水中之其他無毒溶劑。適合的水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如，PEG 400、PEG 300)等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及用於提供藥物(亦即，式(I)化合物或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或其醫藥組合物)之優美呈現或有助於製造醫藥產品(亦即，藥劑)的其他已知添加劑。

【0173】 調配物可使用習知溶解及混合程序來製備。舉例而言，在上文所描述之賦形劑中之一或多者存在下，使主體原料藥(亦即，式(I)化合物或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))之穩定形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))溶解於適合的溶劑中。式(I)化合物通常調配成醫藥劑型以提供易於控制之劑量的藥物且使患者能夠順應處方方案。

【0174】 視用於投與藥物之方法而定，可以多種方式封裝用於施用之醫藥組合物(或調配物)。通常，用於分配之製品包括將醫藥調配物以適當形式存放於其中之容器。適合的容器為熟習此項技術者熟知的且包括諸如瓶子(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬筒及其類似物之材料。容器亦可包括防開啟裝配件以防止輕易獲取封裝之內含物。此外，容器上附有描述容器內含物之標籤。標籤亦可包括適當的警告。

【0175】 可製備用於各種投藥途徑及類型之醫藥學調配物。舉例而言，具有所需純度之式(I)化合物可視情況與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 第16版, Osol, A.編)以凍乾調配物、經研磨之粉末或水性溶液形式混合。調

配可藉由在環境溫度下，在適合的pH值下且在所需純度下與生理學上可接受之賦形劑或載劑(亦即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之賦形劑或載劑)一起混合來進行。調配物之pH值主要取決於化合物之特定用途及濃度，但可在約3至約8範圍內。在pH 5之乙酸鹽緩衝液中之調配物為適合的實施例。

【0176】 式(I)化合物可為無菌的。特定言之，用於活體內投藥之調配物應為無菌的。此類滅菌可藉由經由無菌過濾膜過濾而容易地實現。

【0177】 化合物通常可以固體組合物、凍乾調配物或水性溶液形式儲存。

【0178】 包含式(I)化合物之醫藥組合物可以符合良好醫學實務之方式(亦即，量、濃度、方案、療程、媒劑及投藥途徑)調配、給藥及投與。在此情形中考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑傳遞位點、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。所投與之化合物之「治療有效量」將藉由此類考慮因素來調節，且為預防、改善或治療凝血因子介導之病症所需之最小量。在一些實施例中，該量低於對宿主具有毒性或使得宿主對出血更敏感之量。

【0179】 可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑為在所用劑量及濃度下對接受者無毒性的，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約

10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子性界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。活性醫藥成分亦可包埋於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊中，例如分別在膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或在巨乳液中之羥基甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊。此類技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A.編 (1980)中。

【0180】 可製備式(I)化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合的實例包括含有式(I)或Ia之化合物之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形物品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(US 3773919)、L-麩胺酸與γ-乙基-L-麩胺酸之共聚物、不可降解型乙烯-乙酸乙烯酯、可降解型乳酸-乙醇酸共聚物(諸如LUPRON DEPO™)(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙立德構成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0181】 調配物包括適用於本文中詳細描述之投藥途徑之調配物。調配物可方便地以單位劑型存在，且可藉由藥劑學領域中熟知的任何方法製備。技術及調配物通常見於*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA)中。此類方法包括使活性成分與構成

一或多種附屬成分之賦形劑或載劑結合的步驟。通常，藉由使活性成分與液體賦形劑或載劑或細粉狀固體賦形劑或載劑或其兩者均勻且緊密結合且接著視需要使產物成形來製備調配物。

【0182】 適用於口服投藥之式(I)化合物之調配物可製備為離散單元，諸如丸劑、膠囊、扁囊劑或錠劑，其等各自含有預定量之式(I)或Ia之化合物。

【0183】 壓縮錠劑可藉由在適合的機器中壓縮呈自由流動形式之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分(諸如粉末或顆粒)來製備。可藉由在適合的機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成分之混合物來製備模製錠劑。可將錠劑視情況包覆或刻痕且視情況調配，以便提供自其緩慢或控制釋放之活性成分。

【0184】 可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糊漿或酏劑以用於經口用途。可根據製造醫藥組合物之技術中已知的任何方法製備欲用於口服使用的式(I)化合物之調配物，且此類組合物可含有一或多種試劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供可口製劑。含有與適用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑摻合的活性成分之錠劑係可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；結合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包覆或可藉由已知技術(包括微囊封裝)包覆以延緩在胃腸道中之崩解及吸收，且因此提供較長時段的持續作用。舉例而言，諸如單硬脂酸甘油

酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲材料可單獨或與蠟一起使用。

【0185】 對於眼部或其他外部組織(例如口腔及皮膚)之治療，調配物較佳以含有例如0.075至20% w/w之量的活性成分之局部軟膏或乳膏形式施用。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可與水包油乳膏基質一起調配成乳膏。

【0186】 視需要，乳膏基質之水相可包括多元醇，亦即具有兩個或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部調配物宜包括增強活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。此類經皮滲透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。

【0187】 乳液之油相可自已知成分以已知方式構成。儘管相可僅包含乳化劑，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪及油之混合物。與親脂性乳化劑共同包括之親水性乳化劑可充當穩定劑。在存在或不存在穩定劑下，乳化劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。適用於調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

【0188】 式(I)化合物之水性懸浮液含有與適用於製備水性懸浮液之賦形劑摻合的活性材料。此類賦形劑包括懸浮劑，諸如羧基甲基纖維素鈉、交聯羧甲纖維素、聚維酮(povidone)、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；及分散或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙

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

【0189】 式(I)化合物之醫藥組合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))可呈無菌可注射製劑(諸如無菌可注射水性或油性懸浮液)形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為存於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑(諸如1,3-丁二醇)中之無菌可注射溶液或懸浮液。無菌可注射製劑亦可製備為凍乾粉末。可使用可接受之媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油可習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任何溫和的非揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸亦可用於製備可注射劑。

【0190】 可與賦形劑或載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。舉例而言，意欲用於人類口服投藥之時間釋放調配物可含有約1至1000 mg活性物質與適合及便利量之賦形劑或載劑材料(其可在全部組合物之約5至約95%(重量:重量)之範圍內變化)之混配物。醫藥組合物可製備成提供可易於量測之量以便投藥。舉例而言，意欲用於靜脈內輸注之水性溶液每毫升溶液可含有約3 至500 μg活性成分，以便可以約30 mL/hr之速率進行適合體積之輸注。

【0191】 適用於非經腸投藥之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期受體之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

【0192】 適用於眼部之局部投藥的調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合的賦形劑或載劑(尤其活性成分之水性溶劑)中。活性成分較佳以約0.5至20% w/w，例如約0.5至10% w/w，例如約1.5% w/w之濃度存在於此類調配物中。

【0193】 適用於口腔中之局部投藥之調配物包括在調味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中包含活性成分的口含錠；在惰性基質(諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之片劑；以及在適合的液體賦形劑或載劑中包含活性成分之漱口劑。

【0194】 用於直腸投藥之調配物可以具有適合的基質(包含例如可可脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。

【0195】 適用於肺內或經鼻投藥之調配物的粒度例如在0.1至500微米範圍內(包括在0.1至500微米範圍內以諸如0.5、1、30、35微米等之微米數遞增之粒徑)，其藉由經鼻腔快速吸入或藉由經口吸入以到達肺泡小囊來投與。適合的調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適用於噴霧劑或乾燥粉末投藥之調配物可根據習知方法製備，且可與其他治療劑(諸如迄今為止用於治療或預防如下文所描述之病症的化合物)一起遞送。

【0196】 適用於經陰道投藥之調配物可呈現為子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊狀物、發泡體或噴霧劑調配物形式，除活性成分以外，其亦含有諸如此項技術中已知為適合的賦形劑或載劑。

【0197】 調配物可封裝於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，其僅需要在臨使用之前添加無菌液體賦形劑或載劑(例如水)以用於注射。即用型注射溶液及懸浮液由先前所描述之種類之無菌散劑、粒劑及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為

含有如上文中所述之日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分的調配物。

【0198】 標的物進一步提供獸醫用組合物，其包含至少一種如上所定義之活性成分及因此獸醫用賦形劑或載劑。獸醫用賦形劑或載劑為適用於投與組合物之目的的材料且可為固體、液體或氣體材料，其在其他方面為惰性的或在獸醫學領域中可接受且與活性成分相容。此等獸醫用組合物可以非經腸、經口或藉由任何其他所需途徑投與。

【0199】 在特定實施例中，包含本發明所揭示之化合物之醫藥組合物進一步包含化學治療劑。在一些此等實施例中，化學治療劑為免疫治療劑。

使用方法

【0200】 本發明所揭示之化合物可用於抑制HPK1酶之活性。HPK1，亦稱為有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1或MAP4K1，為Ste20相關絲胺酸/蘇胺酸激酶之生髮中心激酶子族之成員。HPK1藉由磷酸化及活化MAP3K蛋白質(包括MEKK1、MLK3及TAK1)，引起MAPK Jnk之活化來發揮MAP4K之功能。

【0201】 在一個實施例中，本文中揭示之標的物係關於抑制HPK1之方法，該方法包含使HPK1與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物接觸。

【0202】 在一個實施例中，本文中揭示之標的物係關於用於增強有需要之個體之免疫反應之方法，其中該方法包含向該個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物。在此實施例之某些態樣中，個體之T細胞與投與化合物或醫藥組

合物之前相比具有以下中之至少一者：激活增強、活化增強、遷移增強、增殖增強、存活率增強及溶胞活性增強。在此實施例之某些態樣中，T細胞活化之特徵在於與投與化合物或醫藥組合物之前相比，γ-IFN+ CD8 T細胞之出現率提高、γ-IFN+CD4 T細胞之出現率提高或T細胞之IL-2或顆粒酶B產量增加。在此實施例之某些態樣中，與投與化合物或醫藥組合物之前相比，T細胞之數目增加。在此實施例之某些態樣中，T細胞為抗原特異性CD8 T細胞。在此實施例之某些態樣中，T細胞為抗原特異性CD4 T細胞。在此實施例之某些態樣中，個體之抗原呈現細胞與投與化合物或醫藥組合物之前相比具有增強之成熟及活化。在此實施例之某些態樣中，抗原呈現細胞為樹突狀細胞。在此實施例之某些態樣中，抗原呈現細胞成熟之特徵在於CD83+樹突狀細胞之出現率增加。在此實施例之某些態樣中，抗原呈現細胞活化之特徵在於樹突狀細胞上之CD80及CD86之表現增加。在一些態樣中，式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其藥物組合物提供針對腫瘤或病毒之免疫反應之一般激活(亦即，疫苗)，以用於增強/產生抗病毒/腫瘤免疫性。

【0203】 在本文中所描述之方法中，向患有如本文中其他地方所描述之癌症的個體投與式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其藥物組合物。

【0204】 在一個實施例中，本文中揭示之標的物係關於用於治療HPK1依賴性病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物。在此實施例之某些態樣中，HPK1依賴性病症為癌症。在此實施例之某些態樣中，癌症包含至少一種選自由以下組成之群之癌症：結腸直腸

癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、惡性血液病及腎細胞癌。在此實施例之某些態樣中，癌症具有升高之T細胞浸潤量。在此實施例之某些態樣中，與投與化合物或組合物之前相比，個體之癌細胞選擇性地具有升高之I類MHC抗原表現之表現。

【0205】 在本文中所描述之方法中，該方法可進一步包含向該個體投與化學治療劑。在此實施例之某些態樣中，同時向個體投與化學治療劑及化合物或組合物。在此實施例之某些態樣中，在投與化合物或組合物之前向個體投與化學治療劑。在此實施例之某些態樣中，在投與化合物或該組合物之後向個體投與化學治療劑。

【0206】 HPK1聚核苷酸及多肽為此項技術中已知的(Hu等人(1996) *Genes Dev.* 10: 2251-2264，其以全文引用之方式併入本文中)。某些HPK1聚核苷酸及包含人類HPK1聚核苷酸之多肽為可獲得的且序列為已知的，例如GenBank寄存編號NM_007181.5之核苷酸141-2642及經編碼之人類HPK1多肽(寄存編號NP_009112.1)；及GenBank寄存編號NM_001042600.2之核苷酸141-2606及經編碼之人類HPK1多肽(寄存編號NP_001036065.1)。

【0207】 HPK1多肽包含多種保守性結構基元。HPK1多肽包含胺基端Ste20樣激酶結構域，其包括ATP結合位點。激酶結構域之後為四個富含脯胺酸(PR)之基元，其充當含有SH3之蛋白質(諸如CrkL、Grb2、HIP-55、Gads、Nck及Crk)之結合位點。HPK1回應於TCR或BCR刺激而變得磷酸化及活化。TCR及BCR誘導之位於PR1與PR2之間的酪胺酸殘基之磷酸化介導與T細胞中之SLP-76或B細胞中之BLNK之經由SLP-76或BLNK SH2結構域之結合，且為激酶活化所需的。在HPK1之C端發現之香橼同

源性結構域可充當調節結構域且可涉及巨分子相互作用。

【0208】本發明所揭示之化合物直接結合於HPK1且抑制其激酶活性。在一些實施例中，本發明所揭示之化合物降低、抑制或以其他方式減少HPK1介導之SLP76及/或Gads之磷酸化。

【0209】本發明所揭示之化合物可為或可不為特異性HPK1拮抗劑。特異性HPK1拮抗劑使HPK1之生物活性降低達以統計方式大於該拮抗劑對任何其他蛋白質(例如其他絲胺酸/蘇胺酸激酶)之抑制作用之量。在某些實施例中，本發明所揭示之化合物特異性抑制HPK1之絲胺酸/蘇胺酸激酶活性。在一些此等實施例中，HPK1拮抗劑對HPK1之IC_{50}為HPK1拮抗劑對另一種絲胺酸/蘇胺酸激酶或其他類型之激酶(例如酪胺酸激酶)之IC_{50}之　　約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0.1%、0.01%、0.001%或更低。

【0210】本發明所揭示之化合物可用於抑制HPK1之方法中。此類方法包含使HPK1與有效量之本發明之化合物接觸。「接觸」意欲使化合物與經分離之HPK1酶或表達HPK1之細胞(例如T細胞、B細胞、樹突狀細胞)足夠鄰近，使得化合物能夠結合於HPK1且抑制其活性。可經由向個體投與化合物來活體外或活體內使化合物與HPK1接觸。

【0211】可使用此項技術中已知之任何用於量測HPK1之激酶活性之方法來測定是否已抑制HPK1，包括活體外激酶分析法、用對HPK1之磷酸化目標(諸如SLP76及Gads)具有特異性之抗體進行之免疫墨點法，或HPK1激酶活性之下游生物作用之量測，諸如14-3-3蛋白質募集至磷酸化SLP7及Gads、SLP76-Gads-14-3-3複合物自含有LAT之微叢集之釋放，或T或B細胞活化。

【0212】 本發明所揭示之化合物可用於治療HPK1依賴性病症。如本文中所使用，「HPK1依賴性病症」為其中HPK1活性為病理學病狀之成因或維持所需之病理學病狀。在一些實施例中，HPK1依賴性病症為癌症。

【0213】 本發明所揭示之化合物亦可用於增強有需要之個體之免疫反應。此類方法包含投與有效量之本發明之化合物(亦即，式(I)化合物或其變化形式，諸如式(IA)、(IB)及(IC)，或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物)。

【0214】 如本文中所使用，「增強免疫反應」係指對抗原之任何免疫原性反應之改良。對抗原之免疫原性反應之改良之非限制性實例包括樹突狀細胞之成熟或遷移增強、T細胞(例如CD4 T細胞、CD8 T細胞)之活化增強、T細胞(例如CD4 T細胞、CD8 T細胞)增殖增強、B細胞增殖增強、T細胞及/或B細胞之存活率增加、抗原呈現細胞(例如樹突狀細胞)之抗原呈現改良、抗原清除率改良、T細胞之細胞因子(例如介白素-2)之產量增加、對前列腺素E2誘導之免疫抑制之抗性增加及CD8 T細胞之激活及/或溶胞活性增強。

【0215】 在一些實施例中，與投與式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物之前相比，個體之CD8 T細胞具有增強之激活、活化、增殖及/或溶胞活性。在一些實施例中，CD8 T細胞激活之特徵在於CD8 T細胞中之CD44表現增加及/或溶胞活性增強。在一些實施例中，CD8 T細胞活化之特徵在於γ-IFN$^+$ CD8 T細胞之出現率提高。在一些實施例中，CD8 T細胞為抗原特異性T細胞。

【0216】 在一些實施例中，與投與式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物之前相比，個體之CD4 T細胞具有增強之激活、活化、增殖及/或溶胞活性。在一些實施例中，CD4 T細胞激活之特徵在於CD4 T細胞中之CD44表現增加及/或溶胞活性增強。在一些實施例中，CD4 T細胞活化之特徵在於γ-IFN$^+$ CD4 T細胞之出現率提高。在一些實施例中，CD4 T細胞為抗原特異性T細胞。

【0217】 在一些實施例中，與投與式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物之前相比，個體之抗原呈現細胞具有增強之成熟及活化。在一些實施例中，抗原呈現細胞為樹突狀細胞。在一些實施例中，抗原呈現細胞成熟之特徵在於CD83$^+$樹突狀細胞之出現率增加。在一些實施例中，抗原呈現細胞活化之特徵在於樹突狀細胞上CD80及CD86之表現增加。

【0218】 在一些實施例中，與投與式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物之前相比，個體中之細胞介素IL-10及/或趨化因子IL-8(鼠類KC之人類同源物)之血清含量降低。

【0219】 TCR之接合可引起HPK1活化，其充當TCR誘導之AP-1反應路徑之負調節劑。咸信HPK1借助於磷酸化Ser376處之SLP76 (Di Bartolo等人 (2007) *JEM* 204:681-691)及Thr254處之Gads，藉由降低信號傳導微叢集之持久性來負調節T細胞活化，其引起結合於磷酸化SLP76及Gads之14-3-3蛋白質之募集，自含有LAT之微叢集釋放SLP76-Gads - 14-3-3複合物，其引起T細胞功能障礙，包括能力缺失及耗竭(Lasserre等

人 (2011) *J Cell Biol* 195(5):839-853)。

【0220】 術語「功能障礙」在免疫功能障礙之情形下係指對抗原刺激之免疫反應降低之狀態。該術語包括其中可發生抗原識別之耗竭及/或能力缺失之共同成分，但隨後的免疫反應對控制感染或腫瘤生長無效。

【0221】 如本文中所使用，術語「功能障礙」亦包括對抗原識別具有頑抗性或不起反應，特定言之，將抗原識別轉譯成下游T細胞效應功能(諸如增殖、細胞介素產生(例如IL-2、γ-IFN)及/或目標細胞殺傷)之能力減弱。

【0222】 術語「能力缺失」係指由經由T細胞受體之信號傳遞不完全或不充分而引起之對抗原刺激不起反應之狀態(例如在不存在ras活化之情況下細胞內Ca^{+2}增加)。在不存在共刺激之情況下，T細胞能力缺失亦可由抗原刺激引起，引起細胞變成即使在共刺激情形下仍對後續抗原活化具有抗性。無反應狀態通常可由存在介白素-2解決。能力缺失T細胞不經歷純系擴增及/或獲得效應功能。

【0223】 術語「耗竭」係指T細胞耗竭，如在多種慢性感染及癌症期間發生之由持續TCR信號傳導引起之T細胞功能障礙之狀態。其與能力缺失之區別在於其並非由信號傳導不完全或不足引起，而係由持續信號傳導引起。其由不良效應功能、抑制性受體之持續表現及與功能性效應子或記憶體T細胞不同之轉錄狀態定義。耗竭可阻止感染及腫瘤之最佳控制。耗竭可由外源性陰性調節路徑(例如免疫調節細胞介素)以及細胞內源性陰性調節(共刺激)路徑(PD-1、B7-H3、B7-H4等)引起。

【0224】 在一些實施例中，向個體投與式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍

生物可引起T細胞功能增強。在一些實施例中，投與本文中所描述之HPK1抑制劑可增強/更新/再活化免疫反應或活化重新免疫反應。

【0225】「增強T細胞功能」意謂誘導、引起或刺激T細胞以具有持續或擴增之生物功能，或更新或再活化耗竭或非活性T細胞。增強T細胞功能之實例包括：細胞介素(例如γ-干擾素、IL-2、IL-12及TNFα)之分泌增加、增殖增加、抗原反應(例如病毒、病原體或腫瘤清除率)增加(與介入之前的此類水準相比)及CD8 T細胞或CD4 T細胞之效應子顆粒(諸如顆粒酶B)產量增加。在一個實施例中，增強水準為至少50%，或者60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。量測此增強作用之方式為一般熟習此項技術者已知的。

【0226】因此，本發明所揭示之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物適用於治療T細胞功能障礙病症。「T細胞功能障礙病症」為由對抗原刺激之反應降低表徵之T細胞病症或病狀。在特定實施例中，T細胞功能障礙病症為與HPK1之激酶活性增加特定相關之病症。在另一實施例中，T細胞功能障礙病症為其中T細胞能力缺失或分泌細胞介素、增殖或進行溶胞活性之能力降低之病症。在特定態樣中，反應降低可引起對表現免疫原之病原體或腫瘤之控制無效。由T細胞功能障礙表徵之T細胞功能障礙病症之實例包括起因不明的急性感染、慢性感染及腫瘤免疫性。

【0227】因此，本發明所揭示之化合物可用於治療其中需要增強免疫原性之病狀，諸如提高腫瘤免疫原性以用於治療癌症。

【0228】「免疫原性」係指特定物質引起免疫反應之能力。在由免疫反應進行之腫瘤細胞之清除中，腫瘤為免疫原性且增強腫瘤免疫原性輔

助物。病毒亦可為免疫原性且增強/活化免疫原性可有助於免疫反應清除病毒粒子。

【0229】「腫瘤免疫性」係指其中腫瘤躲避免疫識別及清除之過程。因此，作為治療概念，腫瘤免疫性在此類躲避作用減弱且腫瘤由免疫系統識別及攻擊時被「治療」。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤縮小及腫瘤清除。

【0230】在一個態樣中，本文提供一種用於治療有需要之個體中之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物。在一些實施例中，個體患有黑色素瘤。黑色素瘤可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有結腸直腸癌。結腸直腸癌可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有非小細胞肺癌。非小細胞肺癌可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有胰臟癌。胰臟癌可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有惡性血液病。惡性血液病可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有卵巢癌。卵巢癌可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有乳癌。乳癌可處於早期或晚期。在一些實施例中，個體患有腎細胞癌。腎細胞癌可處於早期或晚期。在一些實施例中，癌症具有升高之T細胞浸潤量。

【0231】在一個態樣中，提供一種用於治療有需要之個體中之病毒感染之方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物。在一個態樣中，提供一種用於增強或強化有需要之個體中之對疫苗(諸如癌症疫苗或個人化癌症疫苗(PCV))或CAR-T細胞療法之反應之方法，其

包含向個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物。

【0232】 本發明所揭示之化合物可以此項技術中已知的任何適合的方式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物係靜脈內、肌肉內、皮下、局部、經口、經皮、腹膜內、眶內、藉由植入、藉由吸入、鞘內、腦室內、瘤內或鼻內投與。

【0233】 在一些實施例中，連續地投與HPK1拮抗劑。在其他實施例中，間歇地投與HPK1拮抗劑。此外，用有效量之HPK1拮抗劑治療個體可包括單一治療或可包括一系列治療。

【0234】 應理解，活性化合物之適合的劑量取決於在一般熟練醫師或獸醫之知識範圍內的多種因素。活性化合物之劑量將例如視個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投藥時間、投藥途徑、分泌率及任何藥物組合而變化。

【0235】 亦應瞭解，用於治療之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物之有效劑量可在特定治療過程內增加或降低。劑量之變化可由診斷分析法之結果引起及變得顯而易見。

【0236】 在一些實施例中，以約0.001 μg/kg與約1000 mg/kg之間的劑量向個體投與HPK1拮抗劑，包括(但不限於)約0.001 μg/kg、約0.01 μg/kg、約0.05 μg/kg、約0.1 μg/kg、約0.5 μg/kg、約1 μg/kg、約10 μg/kg、約25 μg/kg、約50 μg/kg、約100 μg/kg、約250 μg/kg、約500 μg/kg、約1 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約25 mg/kg、約50

mg/kg、約100 mg/kg及約200 mg/kg。

【0237】 在一些實施例中，提供一種用於治療有需要之個體中之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、代謝物或衍生物，且進一步包含投與其他療法。其他療法可為放射療法、手術(例如乳房腫瘤切除術及乳房切除術)、化學療法、基因療法、DNA療法、病毒療法、RNA療法、免疫療法、骨髓移植、奈米療法、單株抗體療法或前述各者之組合。其他療法可呈佐劑或新輔助療法形式。在一些實施例中，其他療法為投與抗轉移劑。在一些實施例中，其他療法為投與副作用限制劑(例如意欲減少治療之副作用之出現及/或強度的藥劑，諸如抗噁心劑等)。在一些實施例中，其他療法為放射療法。在一些實施例中，其他療法為手術。在一些實施例中，其他療法為放射療法與手術之組合。在一些實施例中，其他療法為γ照射。在一些實施例中，其他療法為靶向PI3K/AKT/mTOR路徑之療法、HSP90抑制劑、微管蛋白抑制劑、細胞凋亡抑制劑及/或化學預防劑。

【0238】 其他療法可為一或多種化學治療劑。因此，治療癌症之方法可包含投與本發明所揭示之HPK1拮抗劑及至少一種化學治療劑。

【0239】 如本文中所使用，「結合」係指除一種處理形式以外亦投與另一種處理形式。因此，「結合」係指在向個體投與一種處理形式之前、在投與一種處理形式期間或在投與一種處理形式之後投與另一種處理形式。

【0240】 舉例而言，可依序(在不同時間)或同時(在相同時間)投與HPK1拮抗劑及化學治療劑。可藉由相同投藥途徑或不同投藥途徑投與

HPK1拮抗劑及化學治療劑。

【0241】在某些實施例中，HPK1拮抗劑係與另一種免疫療法結合投與。舉例而言，HPK1拮抗劑可與靶向PD-L1/PD-1路徑之化學治療劑或生物製劑組合。已知的抑制性檢查點路徑涉及經由PD-1受體進行之信號傳導。計劃性死亡1 (PD-1)受體以及其配位體PD-L1及PD-L2與CTLA-4皆為相同的共調節分子家族之成員。關於更多內容，參見：http://www.onclive.com/web-exclusives/the-role-of-anti-pd-l1-immunotherapy-in-cancer/2#sthash.cGfYa1T1.dpuf。阻斷PD-L1結合於PD-1及CD80之化學治療劑或生物製劑可防止PD-L1介導之T細胞活化之抑制/遏制。計劃性細胞死亡配位體-1 (PD-L1)在抗原呈現細胞(APC)及其他免疫細胞上廣泛表現。其在來自大量人類癌症之腫瘤細胞上上調，且與抗腫瘤T細胞免疫性之抑制相關。PD-L1為細胞表面蛋白質，其結合於經活化T之細胞、B細胞及其他骨髓細胞上之受體PD-1及CD80。已發現結合於經活化之T細胞上的PD-1之PD-L1可干擾T細胞增殖及抑制免疫反應。癌細胞上PD-L1之過表現可使此等細胞躲避免疫偵測及消除。腫瘤細胞上之大量PD-L1表現與腫瘤侵襲性增加及不良預後相關。阻斷PD-L1結合於PD-1之化學治療劑或生物製劑包括抗PD-L1抗體，尤其諸如德瓦魯單抗(durvalumab)、尼沃單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidlizumab)、MPDL3280A、MK-3475及BMS-936559。在一些實施例中，HPK1拮抗劑係與PD-1拮抗劑(諸如抗PD-1抗體)、PD-L1拮抗劑(諸如抗PD-L1抗體)及/或PD-L2拮抗劑(諸如抗PD-L2抗體)結合投與。抗PD-L1抗體之實例包括(但不限於)艾維路單抗(avelumab)、阿特珠單抗(阿特珠單抗)(亦稱為MPDL3280A)、派立珠單抗(pembrolizumab)(亦稱為MK-3475)、

LY3300054 (Eli Lilly)、STI-A1014 (Sorrento)、KN035 (Suzhou Alphamab)及BMS-936559 (Bristol Myers Squibb)。抗PD-1抗體之實例包括(但不限於)尼沃單抗、皮立珠單抗、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、BGB-108 (BeiGene)、BGB-A317 (BeiGene)、JS-001 (Shanghai Junshi)、STI-A1110 (Sorrento)、INCSHR-1210 (Incyte)、PF-06801591 (Pfizer)、TSR-042 (亦稱為ANB011；Tesaro/AnaptysBio)、AM0001 (ARMO Biosciences)及ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings)。

【0242】在另一實例中，HPK1拮抗劑可與靶向OX40及其配位體OX40L (其為TNF超家族之成員)之化學治療劑或生物製劑組合。OX40表現於經活化之CD4(+)及CD8(+) T細胞以及多種其他淋巴及非淋巴細胞上。來自OX40之針對習知T細胞之共刺激信號可促進分裂及存活，增強效應子及記憶體群體在其針對抗原被產生時之純系擴增。OX40亦抑制T-調節細胞之分化及活性，進一步擴大此過程。OX40及OX40L亦調節來自T細胞、抗原呈現細胞、自然殺手細胞及自然殺手T細胞之細胞介素產量，且調節細胞介素受體信號傳導。作為已知可控制T細胞之一種最重要的共刺激分子，已證實刺激OX40為用於癌症之治療性免疫接種策略之目標。某些OX40促效劑包括GBR 830且此等促效劑揭示於Linch等人 Frontiers in Oncology, 第5卷, 第1-10頁 (2015)中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0243】在其他實例中，HPK1拮抗劑可與靶向以下之化學治療劑或生物製劑組合：CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、CD40、ICOS、HVEM、NKG2D、MICA、2B4、IL-2、IL-12、IFNγ、IFNα、

TNFα、IL-1、CDN、HMGB1、TLR、PD-L1軸　　、CTLA-4、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、CD226、前列腺素、VEGF、內皮素B、IDO、精胺酸酶、MICA/MICB、TIM-3、IL-10、IL-4、IL-13、TIGIT或TGFβ。在其他實例中，HPK1拮抗劑可與包含以下之免疫療法組合：PD-L1軸　、CTLA-4、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、CD226、前列腺素、VEGF、內皮素B、IDO、精胺酸酶、MICA/MICB、TIM-3、IL-10、IL-4或IL-13拮抗劑。在其他實例中，HPK1拮抗劑可與包含以下之免疫療法組合：CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、CD40、ICOS、HVEM、NKG2D、MICA、2B4、IL-2、IL-12、IFNγ、IFNα、TNFα、IL-1、CDN、HMGB1或TLR促效劑。

【0244】 在另一實例中，HPK1拮抗劑可與PCV組合。在另一實例中，HPK1拮抗劑可與授受性T細胞療法組合。

【0245】 提供一種抑制HPK1之方法，該方法包含使個體中之HPK1與有效量之以下接觸：式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽；或包含式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0246】 一種用於增強有需要之個體之免疫反應之方法，其中該方法包含向該個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽；或包含式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0247】 在一些實施例中，個體患有癌症。

【0248】 亦提供用於治療HPK1依賴性病症之方法，該方法包含向

有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽；或包含式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0249】 在一些實施例中，該HPK1依賴性病症為癌症。

【0250】 在一些實施例中，其中癌症包含至少一種選自由以下組成之群之癌症：結腸直腸癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、惡性血液病及腎細胞癌。

【0251】 在一些實施例中，該方法進一步包含向該個體投與化學治療劑。

【0252】

【0253】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物，其係用於如本文中所描述之用於抑制HPK1之方法、如本文中所描述之用於增強有需要之個體之免疫反應之方法及/或如本文中所描述之用於治療HPK1依賴性病症之方法中。

【0254】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物，其係用於如本文中所描述之用於抑制HPK1之方法中。

【0255】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物，其係用於如本文中所描述之用於增強有需要之個體之免疫反應之方法中。

【0256】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合

物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物，其係用於如本文中所描述之用於治療HPK1依賴性病症之方法中。

【0257】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以抑制HPK1之藥劑、用以增強有需要之個體之免疫反應之藥劑及/或用以治療HPK1依賴性病症之藥劑。

【0258】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以抑制HPK1之藥劑。

【0259】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以增強有需要之個體之免疫反應之藥劑。

【0260】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療HPK1依賴性病症之藥劑。

【0261】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於如本文中所描述之用於抑制HPK1之方法、如本文中所描述之用於增強有需要之個體之免疫反應之方法及/或如本文中所描述之用於治療HPK1依賴性病症之方法中。

【0262】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於如本文中所描述之用於抑制HPK1之方法中。

【0263】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於如本文中所描述之用於增強有需要之個體之免疫反應之方法中。

【0264】 在一些實施例中，本發明亦提供本文中所描述之式(I)化合物或其變化形式(諸如式(IA)、(IB)及(IC))或本文中所描述之醫藥組合物之用途，其係用於如本文中所描述之用於治療HPK1依賴性病症之方法中。

【0265】 在一些實施例中，在停止治療之後，治療引起個體中之持續反應。「持續反應」係指在停止治療之後，對降低腫瘤生長之持續作用。舉例而言，與投藥階段開始時之尺寸相比，腫瘤尺寸可保持相同或較小。在一些實施例中，持續反應之持續時間長度至少與治療持續時間相同、為治療持續時間之1.5倍、2.0倍、2.5倍或3.0倍。

【0266】 本文中揭示之治療方法可引起部分或完全反應。如本文中所使用，「完全反應」或「CR」係指所有目標病灶消失；「部分反應」或「PR」係指目標病灶之最長直徑之總和(SLD)降低至少30%，以基線SLD作為參考；及「穩定疾病」或「SD」係指目標病灶既未充分收縮至PR合格，亦未充分增加至PD合格，以治療開始時之最小SLD作為參考。如本文中所使用，「整體反應率」(ORR)係指完全反應(CR)率與部分反應(PR)率之總和。

【0267】 本文中揭示之治療方法可引起接受HPK1拮抗劑投藥之個體之無進展存活期及總存活期增加。如本文中所使用，「無進展存活期」(PFS)係指治療期間及治療後之時間長度，其間所治療之疾病(例如癌症)

未惡化。無進展存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者經歷穩定疾病之時間量。

【0268】 如本文中所使用，「總存活期」係指可能在特定持續時間之後存活之組中個體之百分比。

【0269】 在一些實施例中，接受HPK1拮抗劑投藥之個體為哺乳動物，諸如家養動物(例如牛、綿羊、貓、犬及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴子)、兔及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在一些實施例中，所治療之個體為人類。

【0270】 需要癌症治療之個體可為顯示癌症症狀之個人、已診斷患有癌症之個體、癌症得到緩解之個體或具有增加之產生癌症之風險(例如遺傳傾向性、某些膳食或環境暴露)之個體。

【0271】 在任一中所描述之方法中，在一個態樣中，個體為人類，諸如需要該方法之人類。個體可為已診斷患有或懷疑患有HPK1依賴性病症(諸如癌症)之人類。個體可為未患有可偵測之疾病，但具有產生癌症之一或多種風險因素的人類。

【0272】 亦提供用於進行本文中詳細描述之方法之套組，其包含一或多種本文中所描述之化合物或包含本文中所描述之化合物之醫藥組合物。套組可使用本文中所揭示之任何化合物。在一種變化形式中，套組使用本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。套組可用於本文中所描述之用途中之任一或多者且相應地，可含有用於治療HPK1依賴性病症(諸如癌症)之使用說明書。在一些實施例中，套組含有用於治療癌症之使用說明書。

【0273】 套組通常包含適合的包裝。套組可包含一或多個包含本文

中所描述之任何化合物之容器。各組分(若存在超過一種組分)可封裝於獨立容器中，或在交叉反應性及存放期允許的情況下，可將一些組分合併於一個容器中。套組中之一或多種組分可為無菌的且/或可包含於無菌包裝內。

【0274】 套組可呈單位劑型、散裝包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量形式。舉例而言，可提供含有足夠劑量之如本文中所揭示之化合物(例如治療有效量)及/或適用於HPK1依賴性病症(例如癌症)之第二醫藥活性化合物之套組，以提供個體之長期有效治療，諸如一週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月中之任一者或更長時間。套組亦可包括多個單位劑量之化合物及使用說明書，且以足以供藥房(例如，醫院藥房及混配藥房)儲存及使用之量封裝。

【0275】 關於本發明之方法中之各組分的使用，套組可視情況包括一組說明書，通常為書面說明書，但含有說明書的電子儲存媒體(例如磁盤或光盤)亦為可接受的。套組所包括的說明書通常包括關於各組分及其投與個體的資訊。

【0276】 提供以下實例作為說明而非作為限制。

實例

LC/MS方法

【0277】 **方法K**：使用作為電離源之ESI、Shim-Pack XR-ODS C18 2.2 μm，3.0×50管柱及1.2毫升/分鐘流動速率，用Shimadzu 20AD HPLC及Shimadzu LCMS2020質譜儀進行實驗。溶劑系統為以95%水/0.05% TFA (溶劑A)及5%乙腈/0.05% TFA (溶劑B)為起始物質，經2.0分鐘增加至95%溶劑B之梯度。最終溶劑系統再保持恆定歷時0.7分鐘。

【0278】**方法L**：使用作為電離源之ESI、Ascentis Express C18 2.7 μm，2.1×50 mm管柱及1.0毫升/分鐘流動速率，用Shimadzu 30AD HPLC及Shimadzu LCMS2020質譜儀進行實驗。溶劑系統為以95%水/0.05% TFA (溶劑A)及5%乙腈/0.05% TFA (溶劑B)為起始物質，經2.0分鐘增加至95%溶劑B之梯度。最終溶劑系統再保持恆定歷時0.7分鐘。

【0279】**方法M**：使用作為電離源之ESI、Poroshell HPH-C18 2.7 μm，3.0×50 mm管柱及1.2毫升/分鐘流動速率，用Shimadzu 20AD XR HPLC及Shimadzu LCMS2020質譜儀進行實驗。溶劑系統為以95%水/5 Mm碳酸氫銨(溶劑A)及5%乙腈(溶劑B)為起始物質，經2.0分鐘增加至95%溶劑B之梯度。最終溶劑系統再保持恆定歷時0.7分鐘。

【0280】**方法N**：使用ESI作為電離源，用與Agilent MSD (6140)質譜儀耦合之Agilent 1290 UHPLC進行實驗。LC分離使用Phenomenex XB-C18，1.7 mm，50×2.1 mm管柱及0.4毫升/分鐘流動速率。溶劑A為具有0.1% FA之水，且溶劑B為具有0.1% FA之乙腈。梯度由以下組成：經7分鐘2-98%溶劑B，且在平衡1.5分鐘之後，保持98% B歷時1.5分鐘。LC管柱溫度為40℃。UV吸光度係在220 nm及254 nm下收集，且質譜完全掃描應用於全部實驗。

【0281】**方法O**：使用ESI電離，用Waters Acquity UPLC及Waters LCT Premier XE質譜儀進行實驗。LC分離使用Acquity UPLC BEH C18，1.7 mm，2.1×50mm管柱及0.6 mL/min流動速率。MPA (移動相A)為水/0.05% TFA且MPB (移動相B)為乙腈/0.05% TFA。梯度由以下組成：經5分鐘2-98%溶劑B，且在平衡0.5分鐘之後，保持98% B歷時0.5分鐘。LC管柱溫度為40℃。UV資料係在220 nm及254 nm下收集，且質譜

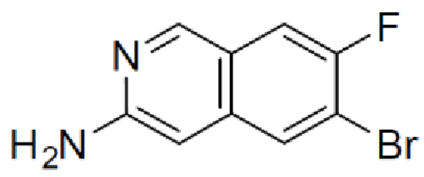
完全掃描應用於全部實驗。

【0282】**方法P**：使用作為電離源之ESI、Shim-Pack GIST 2.0 μm，3.0 mm×50 mm管柱及1.0毫升/分鐘流動速率，用Shimadzu 20AD HPLC及Shimadzu LCMS2020質譜儀進行實驗。溶劑系統為以90%水/5 mM NH_4HCO_3 (溶劑A)及10%乙腈(溶劑B)為起始物質，經2.0分鐘增加至100%溶劑B之梯度。最終溶劑系統再保持恆定歷時0.7分鐘。

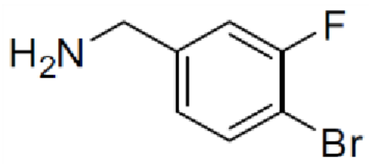
合成實例

實例1

6-溴-7-氟-異喹啉-3-胺

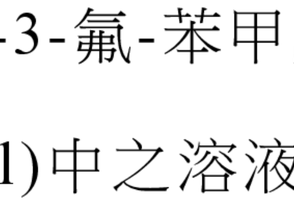


步驟1：(4-溴-3-氟苯基)甲胺



【0283】在60℃下攪拌4-溴-3-氟-苯甲腈(5.0 g，25 mmol)於BH_3·THF (80 mL，1 mol/L，80 mmol)中之溶液3小時。用MeOH (20 mL)及HCl (20 mL，12 M)淬滅反應物。所得溶液用EtOAc (3×200 mL)萃取，經無水$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到(4-溴-3-氟苯基)甲胺(4.5 g，粗物質)，其未經純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 204。

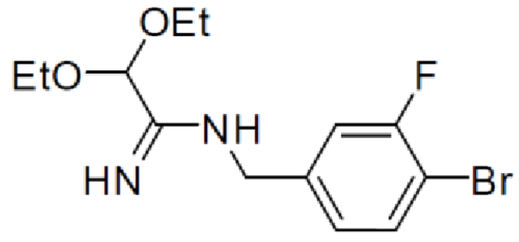
步驟2：2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯



【0284】在25℃下攪拌2,2-二乙氧基乙腈(4.0 g，30.97 mmol)及甲醇鈉(1.2 mL，5.4 mol/L，6.19 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液3小時，接

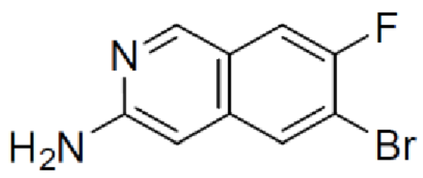
著濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於二氯甲烷(200 mL)中且用水(3×80 mL)及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(5 g，粗物質)，其未經純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 162。

步驟3：N-(4-溴-3-氟苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



【0285】 在25℃下攪拌(4-溴-3-氟-苯基)甲胺(4.5 g，粗物質)、2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(5 g，粗物質)於甲醇(40 mL)中之溶液3小時。使反應物濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於二氯甲烷中。有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，得到N-(4-溴-3-氟苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(5.0 g，粗物質)，其未經純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 333。

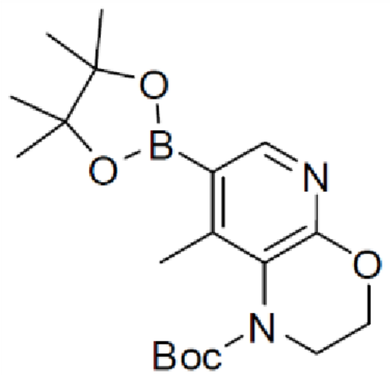
步驟4：6-溴-7-氟-異喹啉-3-胺



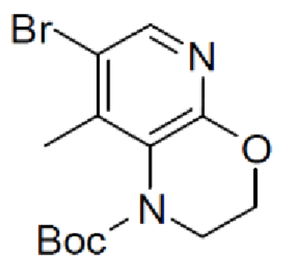
【0286】 在60℃下攪拌N-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]-2,2-二乙氧基-乙胺(5.0 g，粗物質)於H_2SO_4 (30 mL)中之溶液12小時。使反應混合物冷卻至0℃且添加NaOH以調節至pH=9。用DCM (3×150 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮至乾燥。用EA/PE (3/7)溶離在矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-溴-7-氟-異喹啉-3-胺與6-溴-5-氟異喹啉-3-胺之混合物(800 mg。**6:6a=5:1**，3.32 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 241。

實例2

8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯

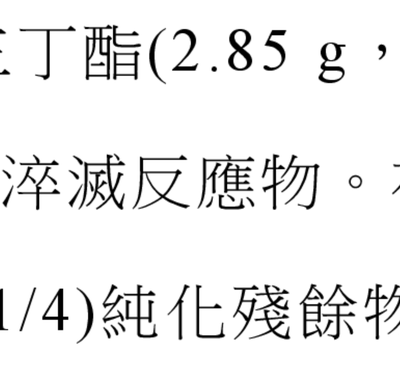


步驟1：7-溴-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



【0287】在0℃下，向7-溴-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(1 g，4.37 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (8.73 mL，8.73 mmol，1 mol/L)。在0℃下，在氮氣下攪拌所得溶液0.5小時。接著，添加二碳酸二-第三丁酯(2.85 g，13.07 mmol)且在室溫下攪拌反應物2小時。用甲醇(50 mL)淬滅反應物。在真空中濃縮溶劑。藉由矽膠急驟層析(乙酸乙酯/石油醚，1/4)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之7-溴-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(800 mg，2.43 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 329.2$。

步驟2：8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯

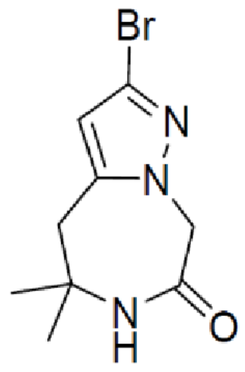


【0288】在90℃下，在氮氣下攪拌7-溴-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(6.2 g，18.83 mmol)、雙(頻哪醇根基)

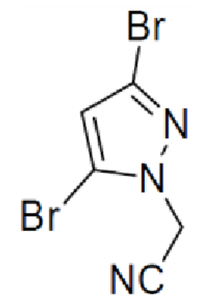
二硼(23.93 g，94.22 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(2.76 g，3.77 mmol)及乙酸鉀(5.55 g，56.62 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物2.5小時。在真空中濃縮溶劑。用乙酸乙酯/石油醚(30%)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(5 g，13.29 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 376.3。

實例3

2-溴-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮

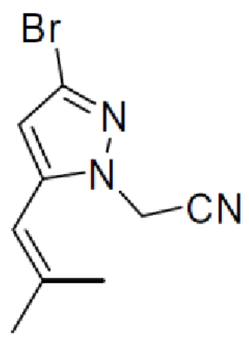


步驟1：2-(3,5-二溴吡唑-1-基)乙腈



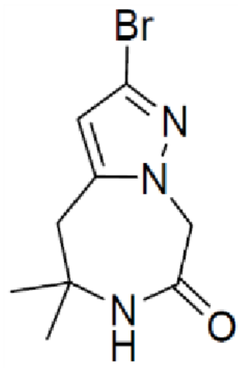
【0289】在25℃下攪拌3,5-二溴-1H-吡唑(1.0 g，4.43 mmol)及碳酸鉀(1.22 g，8.85 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物10分鐘。添加溴乙腈(796.59 mg，6.64 mmol)且在25℃下攪拌反應物2小時。在過濾之後，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋濾液。用水洗滌反應物。有機相經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用石油醚/二氯甲醇(1/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3,5-二溴吡唑-1-基)乙腈(950 mg，3.59 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =264。

步驟2：2-[3-溴-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡唑-1-基]乙腈



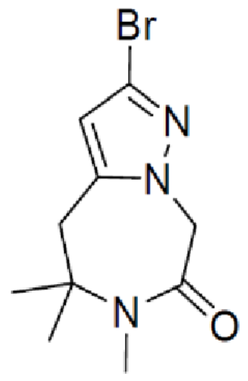
【0290】 在100℃下，在氮氣下攪拌2-(3,5-二溴吡唑-1-基)乙腈(1.0 g，3.77 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧硼喃(687.29 mg，3.77 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (552.64 mg，0.75 mmol)及碳酸鉀(1.56 g，11.32 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之混合物1小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離藉由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-[3-溴-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡唑-1-基]乙腈(700 mg，2.92 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =240。

步驟3：2-溴-5,5-二甲基-6,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮



【0291】 在65℃下攪拌2-[3-溴-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡唑-1-基]乙腈(700 mg，2.92 mmol)於甲基磺酸(15 mL)中之混合物3天。用冰水淬滅反應物。用氫氧化鈉水溶液將反應混合物調節至pH 9-10。所得溶液用二氯甲烷萃取且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_4HCO_3之水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-5,5-二甲基-6,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(300 mg，1.16 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =258。

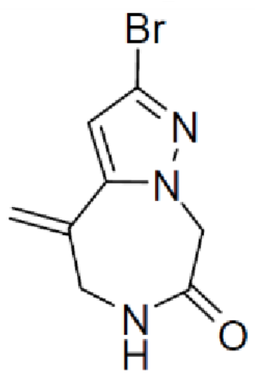
步驟4：2-溴-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮



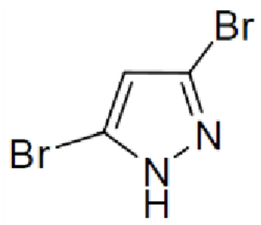
【0292】 在25℃下攪拌2-溴-5,5-二甲基-6,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(100 mg，0.39 mmol)及第三丁醇鉀(52.07 mg，0.46 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物10分鐘。添加碘甲烷(82.52 mg，0.58 mmol)。在25℃下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮反應物且用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離藉由矽膠急驟層析純化，得到呈白色固體狀之2-溴-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(80 mg，0.29 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =272。

實例4

2-溴-4-亞甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



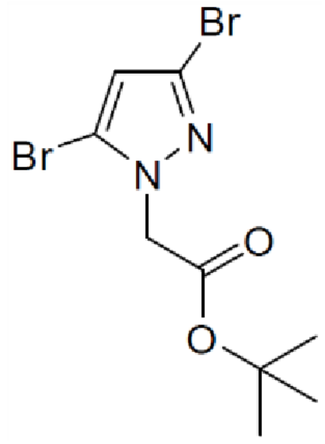
步驟1：3,5-二溴-1H-吡唑



【0293】 在N_2下，向3 L 3頸圓底燒瓶中添加含化合物**1** (200 g，656 mmol，1.0當量)之二甲基四氫呋喃(1000 mL)且接著使溶液冷卻至-78℃。在-78℃下，經1小時向以上溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M，525 mL，2.0當量)且在-78℃下攪拌混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1，R_f=0.51)證實反應完成且形成一個主要新斑點。在0℃下，將反應混合物倒入水(1000 mL)中且用2 N HCl將溶液之pH值酸化至4-5。用乙酸

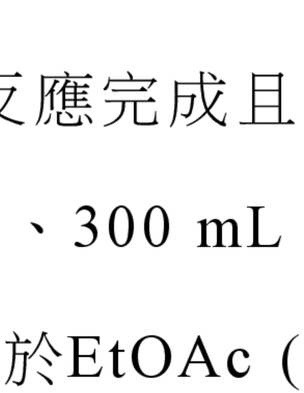
乙酯(1000 mL、800 mL、400 mL)萃取所得溶液。合併之有機相用鹽水(800 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(284 g，1.26 mol，95.8%產率)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟2：2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯



【0294】向3,5-二 溴-1H-吡 唑(137 g，607 mmol，1.0當 量)於MeCN (959 mL)中之溶液中添加2-氯乙酸第三丁酯(137 g，910 mmol，131 mL，1.5當量)、K_2CO_3 (137 g，989 mmol，1.63當量)及TBAI (11.0 g，29.7 mmol，0.049當量)。在25℃下攪拌所得溶液12小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=5/1，R_f=0.74)證實反應完成且形成一個主要新斑點。過濾反應混合物且用EtOAc (500 mL×3、300 mL、200 mL)洗滌濾餅。濃縮合併之濾液，得到殘餘物，使其溶解於EtOAc (2.0 L)中，接著相繼用水(1.0 L)及鹽水(1.0 L)洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之標題化合物(744 g，粗物質)。^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.35 (s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

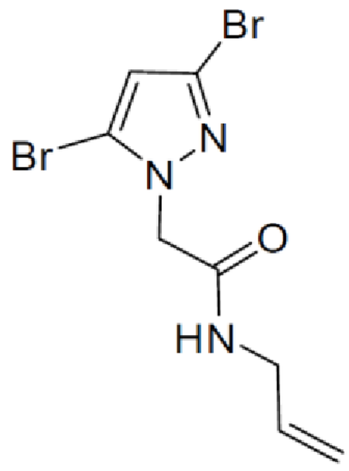
步驟3：2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙酸



【0295】向化合物2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯(248

g，729 mmol，1.0當量)於DCM (140 mL)中之溶液中添加TFA (2.08 kg，18.2 mol，1.35 L，25當量)且將所得溶液加熱至80℃且攪拌2小時。以此規模一式三份地設置反應。TLC (石油醚/乙酸乙酯=5/1，R_f=0.03)證實反應完成且形成一個主要新斑點。在減壓下濃縮合併之反應混合物，得到粗產物。用石油醚/乙酸乙酯(4/1，1.0 L)稀釋粗產物且在25℃下攪拌所得懸浮液1小時，接著過濾。收集濾餅且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(471 g，1.66 mol，75.8%產率)。**^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO) δ 13.3 (br s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.96 (s, 2 H)。

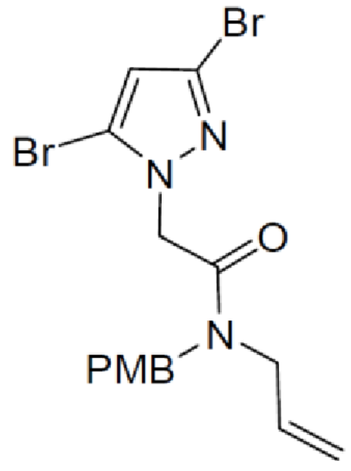
步驟4：N-烯丙基-2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙醯胺



【0296】在0℃下，向2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙酸(157 g，553 mmol，1.0當量)於DMF (1.10 L)中之溶液中添加DIPEA (357 g，2.77 mol，482 mL，5.0當量)及EDCI (138 g，719 mmol，1.3當量)，在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。添加HOBt (97.1 g，719 mmol，1.3當量)且在0℃下再攪拌混合物30分鐘。在0℃下添加丙-2-烯-1-胺(47.4 g，830 mmol，62.2 mL，1.5當量)且使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。以此規模一式三份地設置反應。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1，R_f=0.60)證實反應完成且形成一個主要新斑點。合併三批反應物且將反應混合物倒入冰水(12.0 L)中，接著用乙酸乙酯(2.00 L、2.00 L、1.00 L)萃取。合併之有機相用鹽水(2.0 L)洗滌且接著在真空中濃縮，得到粗產物。在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(340

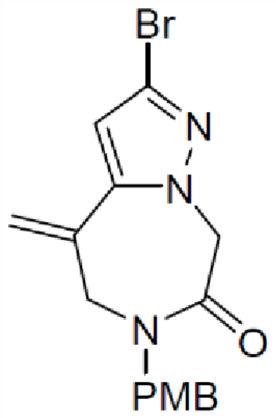
g，1.05 mol，63.5%產率)。^{1}H NMR: (400MHz, CDCl3) δ 6.41 (s, 1 H), 5.89 (br s, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 5.08 - 5.17 (m, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 3.86 - 3.93 (m, 2 H)。

步驟5：N-烯丙基-2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)乙醯胺



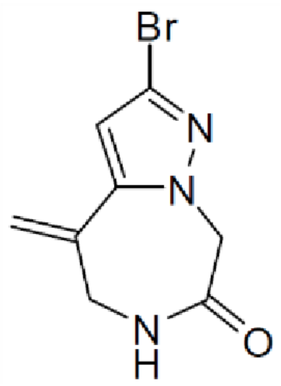
【0297】 向N-烯丙基-2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙醯胺(103 g，319 mmol，1.0當量)於THF (721 mL)中之溶液中添加KOH (32.2 g，574 mmol，1.8當量)、18-冠-6 (3.37 g，12.8 mmol，0.04當量)及1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(64.9 g，415 mmol，56.5 mL，1.3當量)，接著在25℃下攪拌混合物64小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=2/1，R_f=0.50)證實形成一個主要新斑點。再重複反應兩次。合併三批反應物且向反應混合物中添加水(1.00 L)，且用1 M HCl將pH值調節至7-8，用EtOAc (1.00 L，800 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(800 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗產物。在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)純化粗產物，得到呈黃色油狀之標題化合物(320 g，722 mmol，75.5%產率)。

步驟6：2-溴-6-(4-甲氧基苯甲基)-4-亞甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



【0298】 在Ar下，向N-烯丙基-2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)-N-(4-甲氧基苯甲基)乙醯胺(50.0 g，113 mmol，1.0當量)於DMF (1.0 L)中之溶液中添加K_2CO_3 (31.2 g，226 mmol，2.0當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (17.0 g，14.7 mmol，0.13當量)，接著在120℃下攪拌混合物16小時。再重複反應六次。合併七批反應物且在真空中濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物。向殘餘物中添加水(2.0 L)及乙酸乙酯(2.0 L)。收集有機層，接著用乙酸乙酯(1.0 L、1.0 L)再萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水(1.0 L)洗滌且濃縮，得到粗產物。在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(74.1 g，204 mmol，25.9%產率，98.7%純度)。^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 - 6.92 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 5.50 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.02 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H)。

步驟7：2-溴-4-亞甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

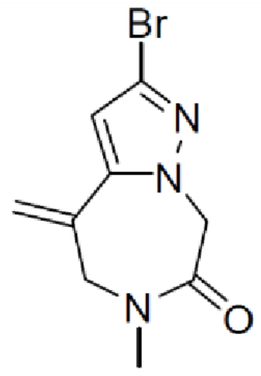


【0299】 在25℃下攪拌2-溴-6-(4-甲氧基苯甲基)-4-亞甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(3.90 g，10.8 mmol，1.0當量)、TFA (38.4 g，336 mmol，24.9 mL，31.3當量)及三氟甲磺酸(16.2 g，

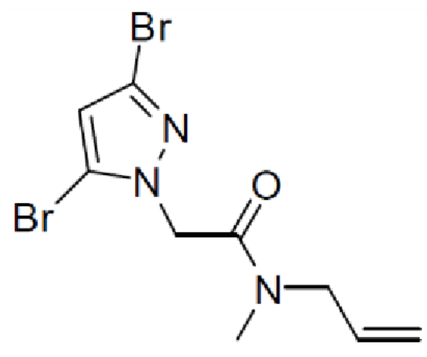
108 mmol，9.5 mL，10當量)於DCM (28 mL)中之溶液12小時。濃縮反應混合物，得到殘餘物。向殘餘物中添加水(100 ml)，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液將pH值調節至6-7，用EtOAc (100 mL×3、60 mL×3)萃取。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗產物。在矽膠上藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)純化粗產物，得到呈灰色固體狀之標題化合物(1.90 g，7.85 mmol，72.9%產率)。^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H)。

實例5

2-溴-6-甲基-4-亞甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



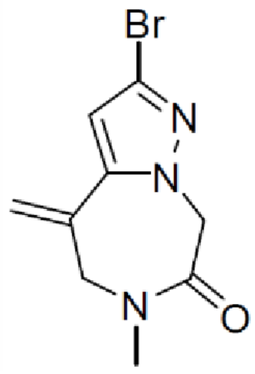
步驟1：2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)-N-甲基-N-(丙-2-烯-1-基)乙醯胺



【0300】在室溫下，攪拌2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)乙酸(15 g，52.84 mmol)、甲基(丙-2-烯-1-基)胺(5.7 g，80.15 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(27 g，208.9 mmol)及HATU (30 g，78.9 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(500 mL)中之溶液16小時。所得混合物用乙酸乙酯稀釋且接著用氯化鈉溶液洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且接著在真空中濃縮。用乙酸乙酯/石油醚(2/3)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃

色油狀之2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)-N-甲基-N-(丙-2-烯-1-基)乙醯胺(16.3 g，92%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 338.0。

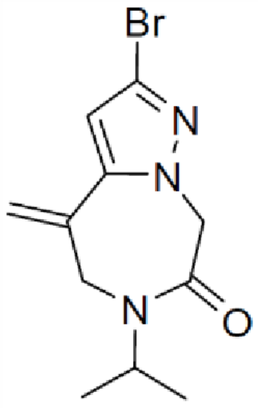
步驟2：2-溴-6-甲基-4-亞甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



【0301】在80℃下攪拌2-(3,5-二溴-1H-吡唑-1-基)-N-甲基-N-(丙-2-烯-1-基)乙醯胺(5 g，14.84 mmol)、乙酸鈀(166 mg，0.74 mmol)、三苯基膦(388 mg，1.48 mmol)、TBAB (4.8 g，14.890 mmol)及乙酸鉀(4.2 g，42.80 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物10小時。使混合物冷卻至室溫，接著過濾且在真空下濃縮。用乙酸乙酯/石油醚(2/1)溶離在矽膠管柱上純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-溴-6-甲基-4-亞甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(3.2 g，84%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 258.1。

實例6

2-溴-6-異丙基-4-亞甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

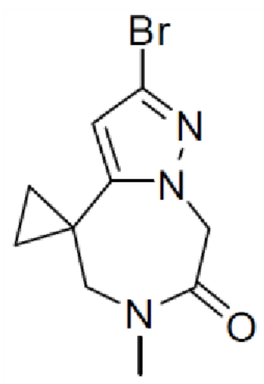


【0302】在25℃下，向N-烯丙基-2-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-異丙基-乙醯胺(6.3 g，17.26 mmol)、二乙酸鈀(386.5 mg，1.73 mmol)、三苯基

膦(904.29 mg，3.45 mmol)及四丁基溴化銨(5.56 g，17.26 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(150 mL)中之混合物中添加乙酸鉀(4.87 g，51.77 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物12小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且接著用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。用乙酸乙酯/石油醚(2/3)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-溴-6-異丙基-4-亞甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(2.34 g，8.23 mmol，47.7%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 284。

實例7

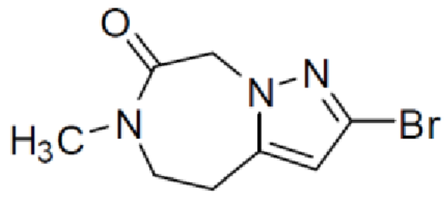
2'-溴-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮



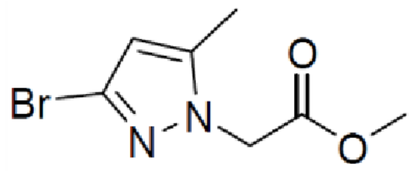
【0303】在室溫下，攪拌三甲基氧化銻碘(1.29 g，5.86 mmol)及第三丁醇鉀(656 mg 5.85 mmol)於二甲亞碸(30 mL)中之混合物30分鐘。接著，添加2-溴-6-甲基-4-亞甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(500 mg，1.95 mmol)於二甲亞碸(3 mL)中之溶液且在50℃下攪拌混合物12小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。用二氯甲烷/甲醇(10/1)藉由矽膠管柱純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2'-溴-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮(120 mg，23%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 270。

實例8

2-溴-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

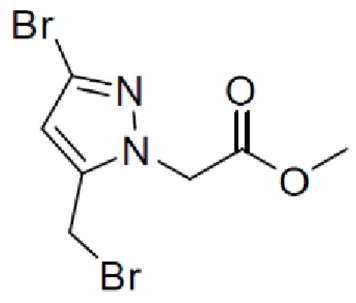


步驟1：2-(3-溴-5-甲基-吡唑-1-基)乙酸甲酯



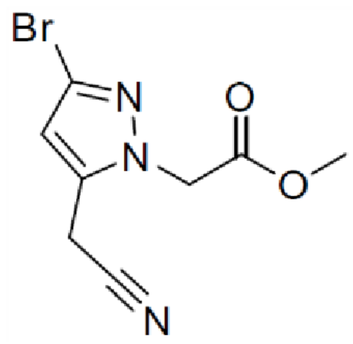
【0304】向3-溴-5-甲基-1H-吡唑(100 g，621.12 mmol)、2-氯乙酸甲酯(101.11 g，931.68 mmol)及K_2CO_3 (154.29 g，1118 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 L)中之溶液中添加TBAI (11.46 g，31.06 mmol)。在20℃下攪拌所得溶液12小時。用EA (5000 mL)稀釋反應混合物。用水(300 mL×3)洗滌溶液，接著有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。用PE/DCM (60/40)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-5-甲基-吡唑-1-基)乙酸甲酯(120 g，82.9%產率)。

步驟2：2-[3-溴-5-(溴甲基)吡唑-1-基]乙酸甲酯



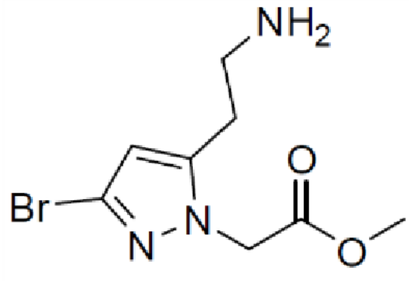
【0305】在室溫下攪拌2-(3-溴-5-甲基-吡唑-1-基)乙酸甲酯(50.0 g，214.54 mmol)及AIBN (3.52 g，21.45 mmol)於四氯化碳(1500 mL)中之溶液5分鐘。添加1-溴-2,5-吡咯啶二酮(40.09 g，225.26 mmol)。在80℃下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物。用PE/EA (92/8)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-[3-溴-5-(溴甲基)吡唑-1-基]乙酸甲酯(35.5 g，53%產率)。

步驟3：2-(3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯



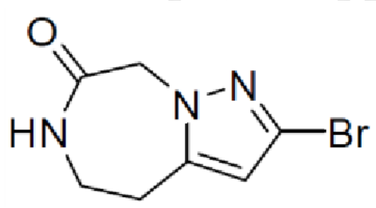
【0306】 在室溫下攪拌2-[3-溴-5-(溴甲基)吡唑-1-基]乙酸甲酯(35.4 g，113.48 mmol)及氰化鈉(8.87 g，181.02 mmol)於二甲亞碸(550 mL)中之溶液1小時。用EA (2.5 L)稀釋反應溶液。用水(200 mL×5)洗滌溶液，接著有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。用DCM/MeOH (99/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(17.6 g，60%產率)。

步驟4：2-(5-(2-胺基乙基)-3-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯



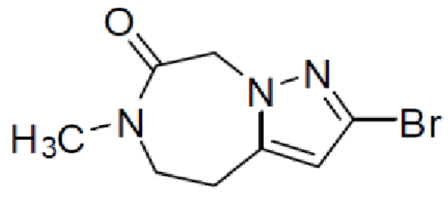
【0307】 向2-[3-溴-5-(氰基甲基)吡唑-1-基]乙酸甲酯(3.0 g，11.62 mmol)於甲醇(600 mL)中之溶液中添加PtO_2 (600 mg，2.64 mmol)。在25℃下，在10 atm氫氣下攪拌混合物15小時，接著過濾且未經純化即直接用於下一步驟中。

步驟5：2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



【0308】 向2-[5-(2-胺基乙基)-3-溴-吡唑-1-基]乙酸甲酯之粗甲醇溶液(600 mL)中添加三乙胺(70 mL)。在25℃下攪拌混合物15小時。在真空中濃縮所得溶液。用DCM/MeOH (98/2)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(1.12 g，41.9%產率，兩個步驟)。

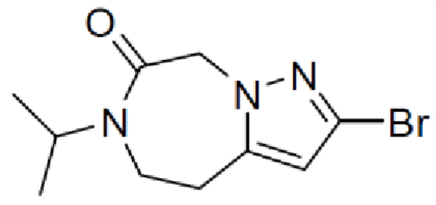
步驟6：2-溴-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮



【0309】在20℃下，向2-溴-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼(469.53 mg，2.17 mmol)及第三丁醇鉀(365.74 mg，3.26 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物中添加碘甲烷(616.86 mg，4.35 mmol)。在20℃下攪拌所得溶液1小時。在真空中濃縮混合物。用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到2-溴-6-甲基-4,5,7,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼(400 mg，1.74 mmol，80%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 244$

實例9

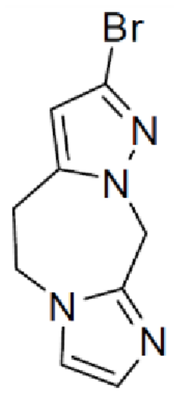
2-溴-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮



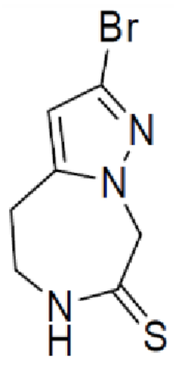
【0310】在0℃下攪拌2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(3.0 g，13.04 mmol)及NaH (1.56 g，39.12 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(75 mL)中之溶液10分鐘。接著，添加2-碘丙烷(11.08 g，65.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。用水淬滅反應物。在真空中濃縮混合物。藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_4HCO_3之水)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(2.1 g，7.7166 mmol，59.2%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ =$ 272。

實例10

8-溴-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼

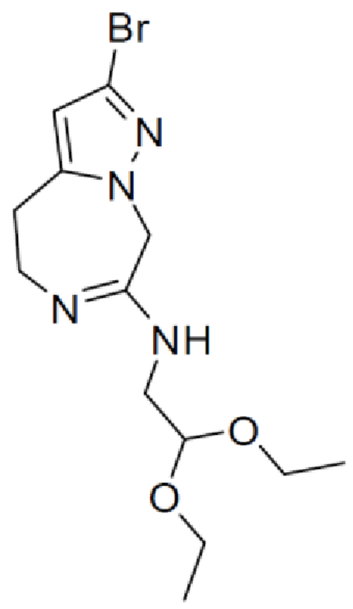


步驟1：2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-硫酮



【0311】 在90℃下攪拌2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(314 mg，1.36 mmol)及勞森試劑(Lawesson reagent)(551.4 mg，1.36 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-硫酮(265 mg，78.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 246.0。

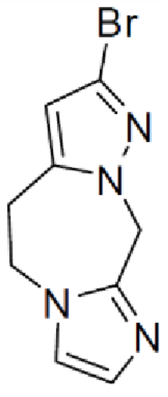
步驟2：2-溴-N-(2,2-二乙氧基乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-胺



【0312】 在80℃下攪拌2-溴-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-硫酮(265.0 mg，1.07 mmol)、2,2-二乙氧基乙-1-胺(1.42 g，10.7 mmol)及碳酸銀(590 mg，2.14 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物1小

時。在真空中濃縮反應混合物。用水(0.05% TFA)/CH_3CN (85/15)溶離藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-溴-N-(2,2-二乙氧基乙基)-5,8-二 氫-4H-吡 唑 并[1,5-d][1,4]二 氮 呼-7-胺(295 mg，80%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 345.0。

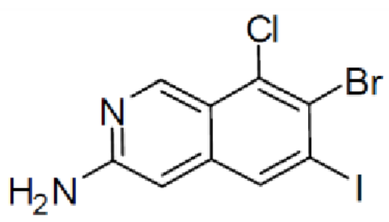
步驟3：8-溴-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼



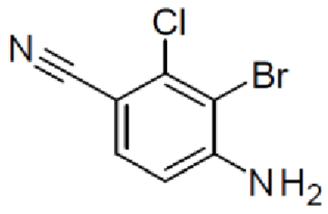
【0313】 在80℃下攪拌2-溴-N-(2,2-二乙氧基乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-胺(228 mg，0.66 mmol)及濃鹽酸(0.17 mL，0.66 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液1小時。在真空中濃縮反應物。用水(0.05% TFA)/ACN (85/15)溶離藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈棕色油狀之8-溴-5,6-二 氫-11H-咪 唑 并[1,2-a]吡 唑 并[1,5-d][1,4]二 氮 呼(150 mg，89.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 253.0。

實例11

7-溴-8-氯-6-碘基異喹啉-3-胺



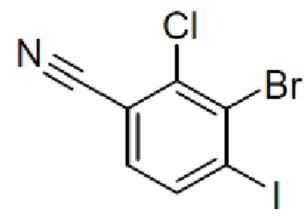
步驟1：4-胺基-3-溴-2-氯苯甲腈



【0314】 向4-胺基-2-氯苯甲腈(1.5 g，9.83 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑啶二酮(1.5 g，5.25 mmol)。在25℃下攪拌溶液2小時。藉由添加飽和$NaHSO_3$溶液(30 mL)來淬滅反應

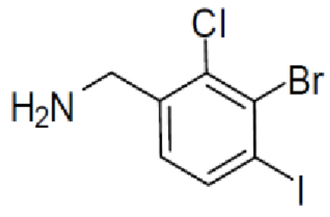
物且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。濃縮有機層，接著藉由急驟層析(10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-胺基-3-溴-2-氯苯甲腈及4-胺基-5-溴-2-氯苯甲腈之混合物(850 mg，5/2比率之區位異構體，26%產率)，其直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2.6H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2.6H), 4.81(bs, 5H), 4.71 (bs, 2H)。

步驟2：3-溴-2-氯-4-碘基苯甲腈



【0315】向CuI (51.63 g，271.74 mmol)於乙腈(300 mL)中之懸浮液中添加亞硝酸第三丁酯(33.59 g，326.09 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。添加4-胺基-3-溴-2-氯苯甲腈及4-胺基-5-溴-2-氯苯甲腈之混合物(3/4比率，25 g，108.7 mmol)，接著在65℃下攪拌反應混合物12小時。在冷卻至室溫之後，混合物用飽和$Na_2S_2O_4$溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由急驟管柱層析(5%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之3-溴-2-氯-4-碘基苯甲腈(5 g，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)。

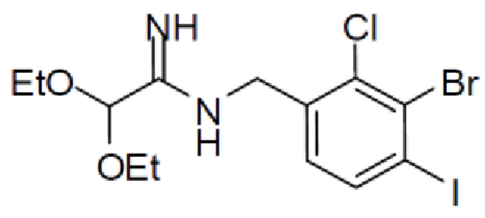
步驟3：(3-溴-2-氯-4-碘基苯基)甲胺



【0316】向3-溴-2-氯-4-碘基苯甲腈(3 g，8.76 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加硼烷-THF (30 mL，1 M於THF中，30 mmol)。在N_2下，在65℃下攪拌混合物3小時。在冷卻至室溫之後，藉由添加甲醇(10

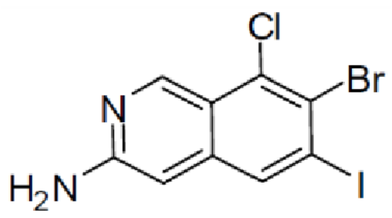
mL)及HCl (12 N，10 mL)來淬滅混合物。將反應物濃縮至乾燥，接著使殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(50 mL×2)萃取。丟棄有機層且經由添加飽和$NaHCO_3$水溶液將水層調節至pH 9。用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取混合物，接著合併之有機層用水(10 mL×2)及鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之(3-溴-2-氯-4-碘基苯基)甲胺(3 g，99%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 345.9。

步驟4：N-(3-溴-2-氯-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



【0317】向(3-溴-2-氯-4-碘基苯基)甲胺(2.5 g，7.22 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(3.75 g，23.26 mmol)。在25℃下攪拌溶液12小時，接著濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中，用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(3-溴-2-氯-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(3 g，87%產率)，其直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 474.9。

步驟5：7-溴-8-氯-6-碘基異喹啉-3-胺

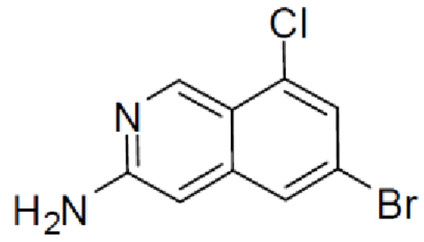


【0318】在60℃下攪拌硫酸(10 mL)及N-(3-溴-2-氯-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(3 g，6.31 mmol)之混合物12小時。使反應混合物冷卻至0℃且接著添加NaOH以調節至pH 9。用二氯甲烷(100 mL×3)萃取所得溶液。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃

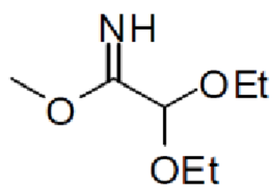
縮，得到呈黃色固體狀之7-溴-8-氯-6-碘基異喹啉-3-胺(2.4 g，99%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 382.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (s, 2H)。

實例12

6-溴-8-氯-異喹啉-3-胺

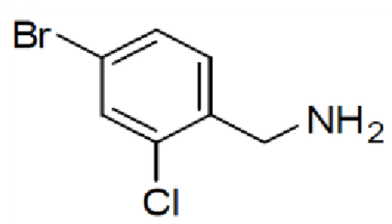


步驟1：2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯



【0319】向經攪拌之二乙氧基乙腈(7.0 g，54.2 mmol)於無水甲醇(50 mL)中之溶液中添加甲醇鈉於甲醇中之溶液(4.2 mL，20%，8.4 mmol)。在添加之後，在室溫下攪拌反應混合物48小時。將反應物濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於氯仿中，且有機層用水洗滌，乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(8.37 g，95%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

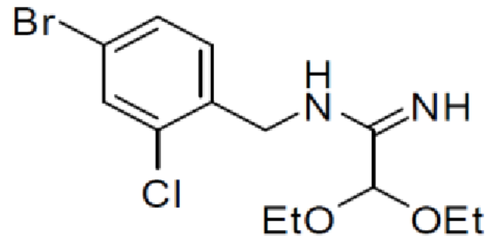
步驟2：4-溴-2-氯-苯基)甲胺



【0320】向50 mL圓底燒瓶中添加含BH_3-THF (1.0 M於THF中，32.5 mL，32.5 mmol)及4-溴-2-氯苯甲腈(1.76 g，8.13 mmol)之THF (10 mL)。將混合物加熱至回流保持2小時。藉由添加3 M HCl水溶液來淬滅反

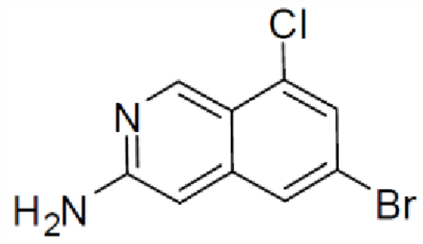
應混合物。藉由添加NaOH水溶液(5重量%)來調節至pH 8，且用二氯甲烷萃取。乾燥有機層，過濾且濃縮，得到(4-溴-2-氯-苯基)甲胺(1.62 g，90%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 220.0。

步驟3：N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,2-二乙氧基-乙脒



【0321】向經攪拌之(4-溴-2-氯-苯基)甲胺(2.47 g，11.2 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中逐滴添加2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(2.7 g，16.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。使反應物濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於二氯甲烷中。有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，得到呈白色固體狀之粗N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,2-二乙氧基-乙脒(3.76 g，89%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 349.0

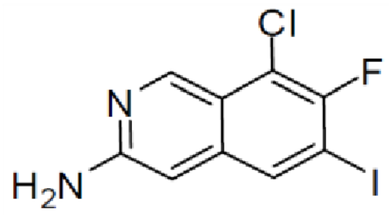
步驟4：6-溴-8-氯-異喹啉-3-胺



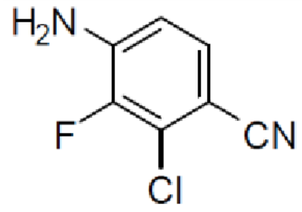
【0322】在N_2下，在0℃下，向粗N-[(4-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,2-二乙氧基-乙脒(1.9 g，5.05 mmol)中添加濃H_2SO_4 (14.9 g，152 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時，接著冷卻至0℃且用1 M NaOH水溶液調節至pH 7.0。接著，用二氯甲烷萃取混合物(3次)且合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮至乾燥。藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯:石油醚=1:3)純化粗混合物，得到呈黃色固體狀之6-溴-8-氯-異喹啉-3-胺(410 mg，33%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 256.9

實例13

8-氯-7-氟-6-碘基異喹啉-3-胺

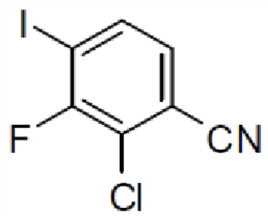


步驟1：4-胺基-2-氯-3-氟苯甲腈



【0323】向密封管中添加氰化銅(I)(1.2 g，13.37 mmol)、4-溴-3-氯-2-氟苯胺(1 g，4.46 mmol)及1-甲基-2-吡咯啶酮(8 mL)。混合物在微波反應器中，在170℃下加熱1小時。藉由添加飽和NH_4Cl (20 mL)溶液來淬滅反應混合物且過濾。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取濾液。合併之有機層用鹽水(3×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，經矽膠墊過濾且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之4-胺基-2-氯-3-氟苯甲腈(700 mg，92%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 171.1。

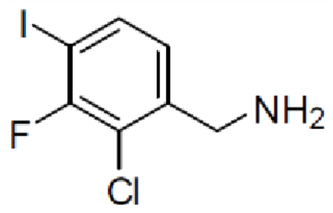
步驟2：2-氯-3-氟-4-碘基苯甲腈



【0324】在N_2下，在65℃下，向CuI (3341 mg，17.59 mmol)於乙腈(50 mL)中之懸浮液中添加亞硝酸第三丁酯(1811 mg，17.59 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘，接著添加4-胺基-2-氯-3-氟苯甲腈(2 g，11.73 mmol)。在65℃下攪拌混合物12小時。在冷卻至室溫之後，混合物用飽和$Na_2S_2O_4$水溶液(30 mL)及NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液得到粗產物，藉由急驟層析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)純

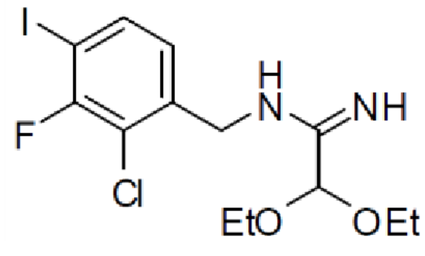
化，得到呈黃色固體狀之2-氯-3-氟-4-碘基苯甲腈(1 g，30%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, *J* = 5.6, 8.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H)。

步驟3：(2-氯-3-氟-4-碘基苯基)甲胺



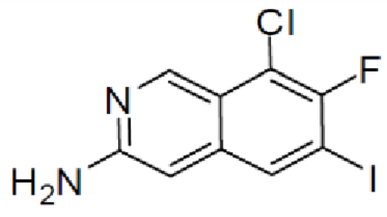
【0325】在0℃下，向硼烷-THF (35.53 mL，1 M於THF中，35.53 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加2-氯-3-氟-4-碘基苯甲腈(1 g，3.55 mmol)。接著，使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由逐滴添加HCl溶液(6 M，2 mL)來淬滅反應溶液，接著用$NaHCO_3$水溶液中和至pH=8且用二氯甲烷(2×200 mL)萃取。合併之有機層用水(2×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到(2-氯-3-氟-4-碘基苯基)甲胺(400 mg，粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 285.9。

步驟4：N-(2-氯-3-氟-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



【0326】向2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(0.3 g，1.88 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加(2-氯-3-氟-4-碘基苯基)甲胺(250 mg，0.88 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物12小時，且接著濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中，相繼用水(2×10 mL)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(2-氯-3-氟-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(360 mg，粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 415.0。

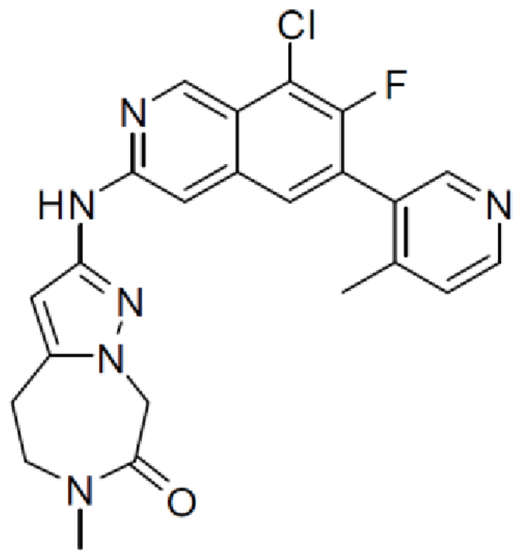
步驟5：8-氯-7-氟-6-碘基異喹啉-3-胺



【0327】在60℃下攪拌N-(2-氯-3-氟-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(0.36 g，0.87 mmol)及濃H_2SO_4 (10 mL，26.05 mmol)之溶液12小時。使混合物冷卻至0℃，用NaOH (10重量%)調節至pH=9，接著用二氯甲烷(5×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-氟-6-碘基異喹啉-3-胺(0.25 g，粗物質)，其未經進一步純化即直接使用。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 322.9。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H)。

實例101

2-[[8-氯-7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基]胺基]-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(**化合物110**)

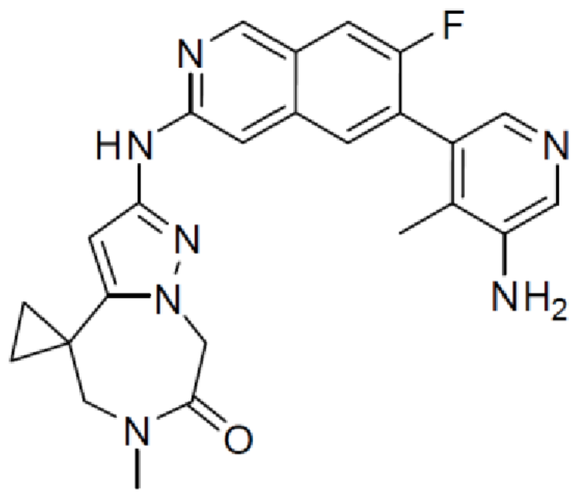


【0328】向8-氯-7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺(100 mg，0.35 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加2-溴-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(110 mg，0.45 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(72 mg，0.07 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并哌喃(80 mg，0.14 mmol)及碳酸銫(290 mg，0.89 mmol)。

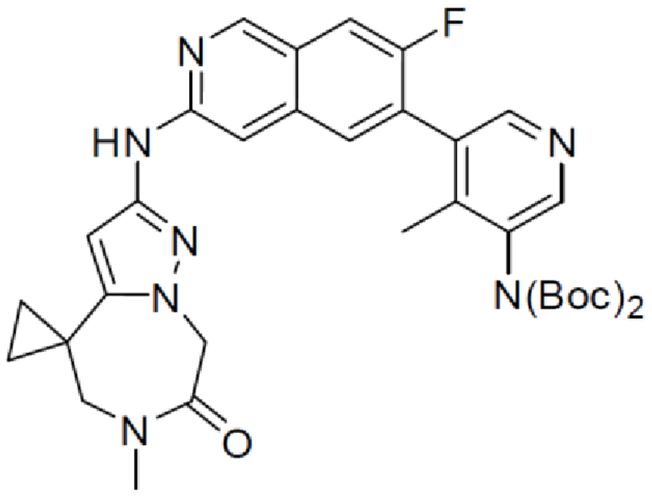
在110℃下攪拌所得混合物2小時且冷卻至室溫。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (XBridge Prep C18 OBD，19×15 mm，5 μm；8分鐘內含10 mmol NH_4HCO_3之水:CH_3CN=50%-77%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[8-氯-7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基]胺基]-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(45 mg，29%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 451.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

實例102

2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-4,1'-環丙烷]-7-酮(**化合物111**)

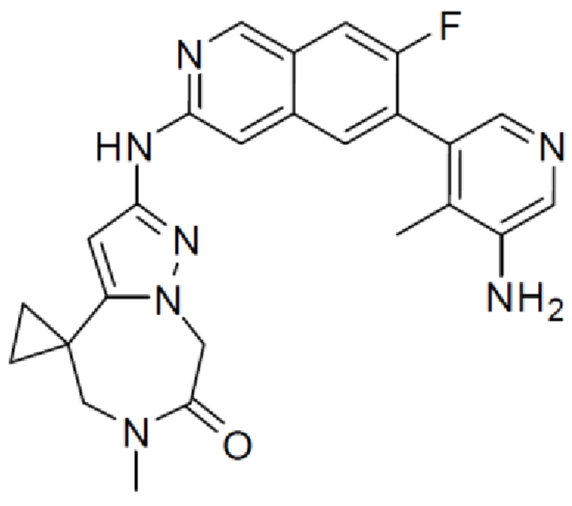


步驟1：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-4,1'-環丙烷]-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0329】 在130℃下攪拌N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.40 mmol)、2-溴-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-4,1'-環丙烷]-7-酮(129 mg，0.48 mmol)、t-BuBrettphos Pd G3 (137 mg，0.16 mmol)、t-Bubrettphos (97 mg，0.2 mmol)及碳酸銫(391 mg，1.2 mmol)於1,4-二噁烷中之溶液1小時。在真空中濃縮溶劑。用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離藉由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-4,1'-環丙烷]-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸酯(60 mg，0.091 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 658.3。

步驟2：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-4,1'-環丙烷]-7-酮

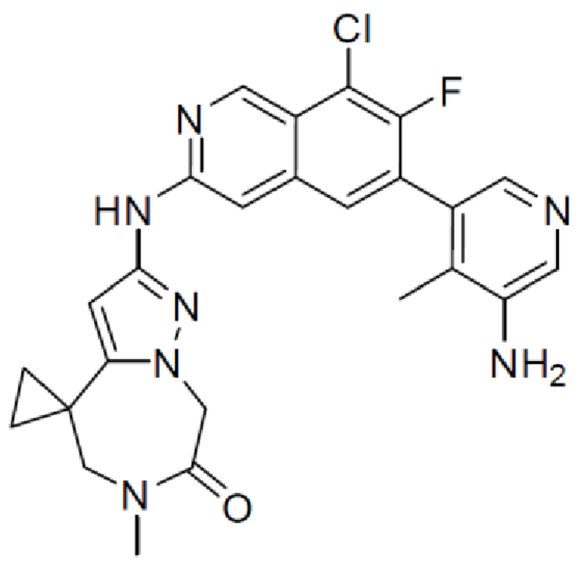


【0330】 在室溫下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-4,1'-環丙烷]-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.08 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1.0 mL)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液1小時。在真空中濃縮溶劑。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC(Xbridge C18，19×15mm，5 μm；7分鐘內含10 mmol NH_4HCO_3之水:CH_3CN=28-43%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-

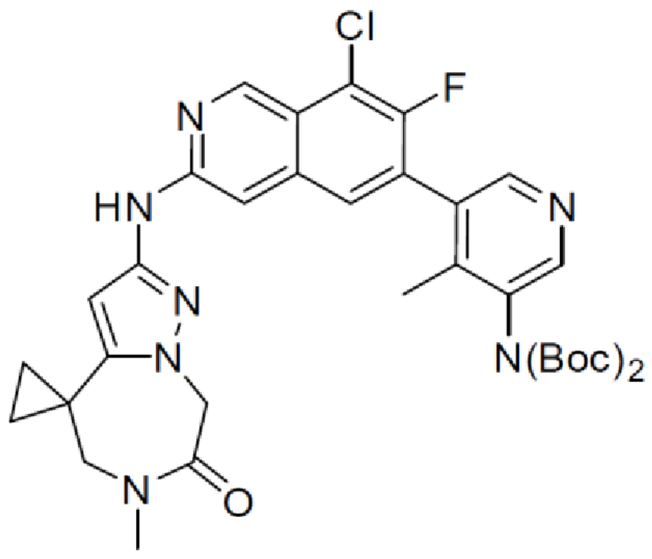
7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-7-酮(13.8 mg，0.03 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 458.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 2H), 0.97-093 (m, 2H)。

實例103

2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-7-酮(**化合物112**)



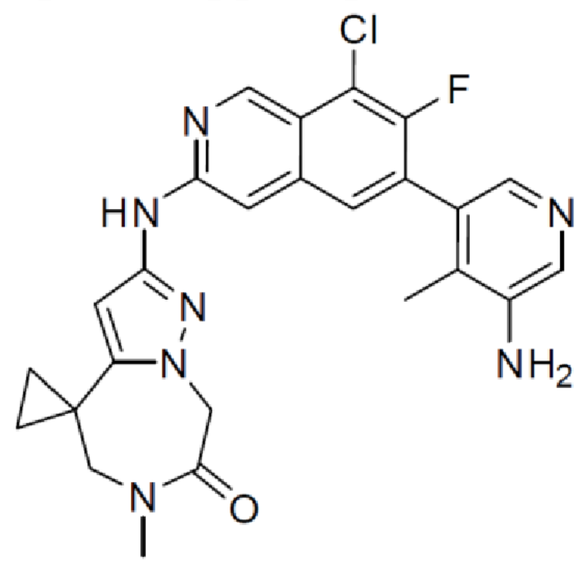
步驟1：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0331】在130℃下攪拌N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(90 mg，0.18 mmol)、2-溴-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-

7-酮(50 mg，0.19 mmol)、t-BuBrettphos Pd G3 (63 mg，0.07 mmol)、t-Bubrettphos (45.0 mg，0.09 mmol)、碳酸銫(181.0 mg，0.56 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液1小時。在真空中濃縮所得混合物。用甲醇/二氯甲烷(4/96)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(58 mg，45%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 694.3。

步驟2：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-7-酮

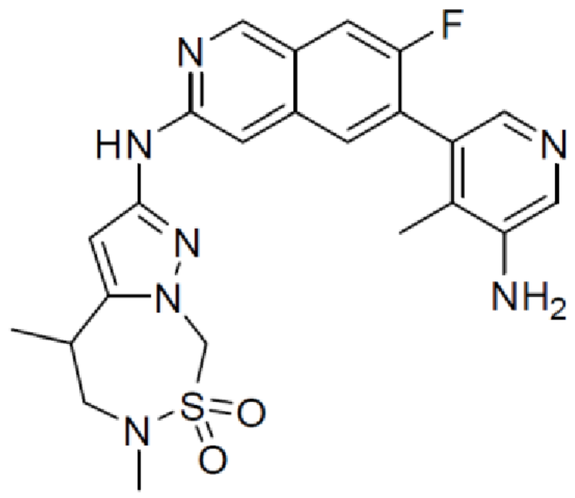


【0332】在25℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(105.0 mg，0.15 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1.0 mL)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液1小時。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (Xbridge C18 19×150；CH_3CN/含10 mmol/L NH_4HCO_3之H_2O=30%-48%；7分鐘，25 ml/min)純化粗產物，得到2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-甲基-螺[5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-4,1'-環丙烷]-7-酮(1.5

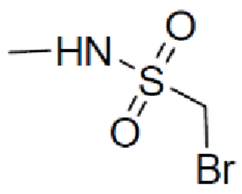
mg，1.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 492.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.19-1.17 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H)。

實例104

7,7-二氧化2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H,8H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯(**化合物113**)

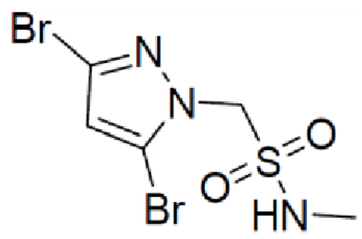


步驟1：1-溴-N-甲基-甲烷磺醯胺



【0333】在25℃下攪拌甲基胺(1.94 mL，3.88 mmol)及溴甲烷磺醯氯(500.0 mg，2.58 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液2小時。反應溶液用二氯甲烷(40 mL)稀釋且接著用水(10 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈白色固體狀之1-溴-N-甲基-甲烷磺醯胺(400 mg，2.13 mmol)。LCMS (ESI, m/z) $[M+H]^+$ =188。

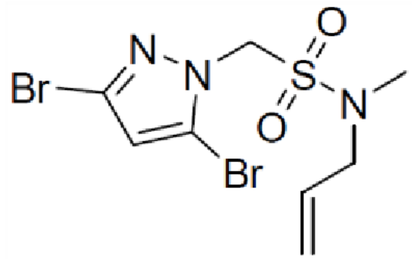
步驟2：1-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺



【0334】在80℃下攪拌1-溴-N-甲基-甲烷磺醯胺(200 mg，1.06

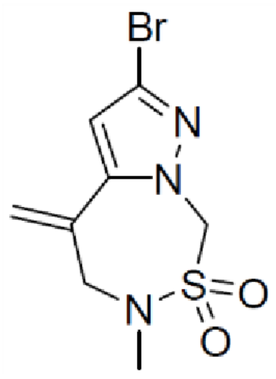
mmol)、3,5-二溴-1H-吡唑(240.24 mg，1.06 mmol)及碳酸鉀(220.17 mg，1.6 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液12小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈無色油狀之1-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺(300 mg，0.90 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =332。

步驟3：N-烯丙基-1-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺



【0335】在25℃下攪拌1-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺(200 mg，0.60 mmol)、烯丙基溴(145.32 mg，1.2 mmol)及碳酸鉀(165.77 mg，1.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液12小時。在真空中濃縮溶劑。藉由逆相層析(乙腈0-50/含0.1% NH_3之水)純化殘餘物，得到呈無色油狀之N-烯丙基-1-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺(200 mg，0.54 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =372。

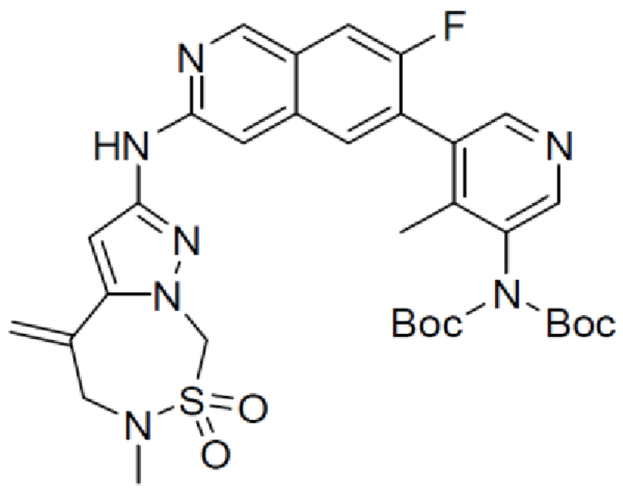
步驟4：7,7-二氧化2-溴-6-甲基-4-亞甲基-5,8-二氫吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯



【0336】在氮氣下，在90℃下攪拌[N-烯丙基-1-(3,5-二溴吡唑-1-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺(200 mg，0.54 mmol)、四丁基溴化銨(172.63 mg，0.54 mmol)、二乙酸鈀(12.01 mg，0.05 mmol)、三苯基膦(28.09 mg，0.11 mmol)及乙酸鉀(157.62 mg，1.61 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液12小時。用水稀釋反應混合物。所得溶液用乙酸乙酯萃取且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用EA/PE (1/4)

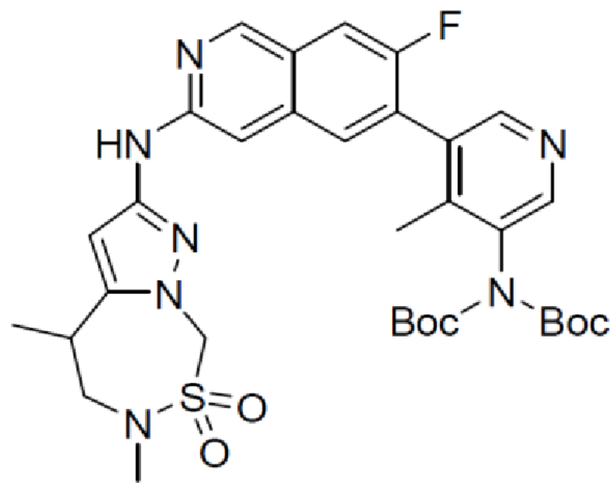
溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之7,7-二氧化2-溴-6-甲基-4-亞甲基-5,8-二氫吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯(90 mg，0.31 mmol)。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$=292。

步驟5：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-甲基-4-亞甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



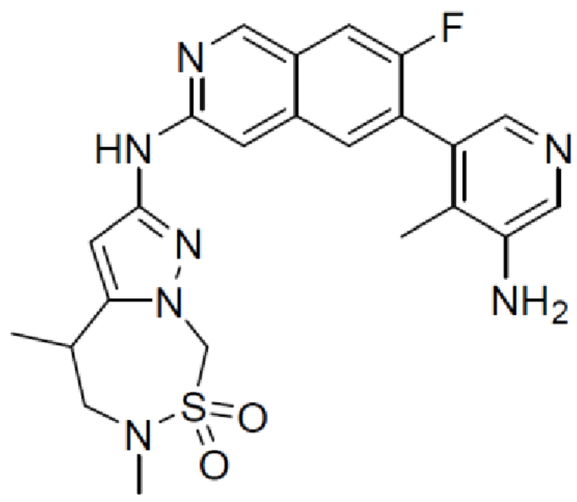
【0337】在氮氣下，在120℃下攪拌7,7-二氧化2-溴-6-甲基-4-亞甲基-5,8-二氫吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯(200 mg，0.68 mmol)、N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(309.89 mg，0.62 mmol)、t-BuBrettphos (165.67 mg，0.34 mmol)、t-BuBrettphos G3 (233.85 mg，0.27 mmol)及碳酸銫(557.93 mg，1.71 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物1小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯/石油醚(4/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-甲基-4-亞甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.088 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$=680。

步驟6：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,6-二甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0338】在氫氣氛圍下，在25℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-甲基-4-亞甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(60.0 mg，0.09 mmol)及雷氏鎳(Raney nickel)(10.0 mg)於甲醇(10 mL)中之溶液5小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,6-二甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.073 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =682。

步驟7：N-[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]-4,6-二甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-胺

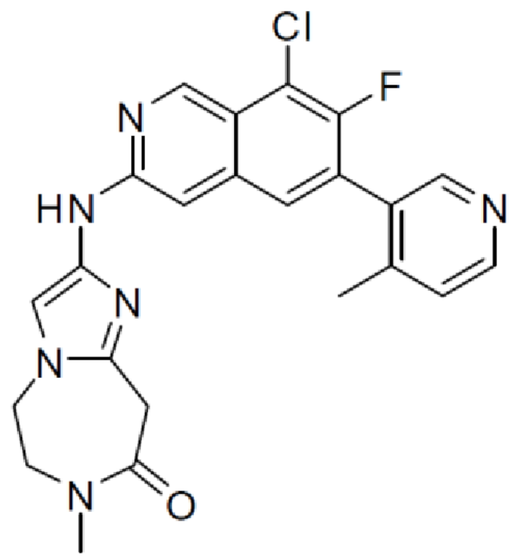


【0339】在25℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,6-二甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.09 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1 mL，1.76 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液2小時。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)調節至pH=8。藉由逆相層析(乙腈0-40%/含0.1% NH_3之水)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體

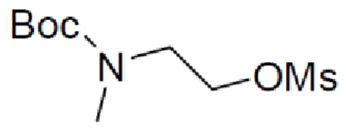
狀之N-[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]-4,6-二甲基-7,7-二側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[5,1-e][1,2,6]噻二氮呯-2-胺(12.2 mg，0.025 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 482；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 8.03 (s, 2H) 7.84-7.82 (m, 1H) 7.70 (s, 2H) 6.19-6.02 (m, 2H) 5.50-5.28 (m, 3H), 3.58-3.56 (m, 2H) 3.28-3.21 (m, 1H) 3.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H) 1.26 (s, 3H)。

實例105

2-((8-氯-7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呯-8(9H)-酮(**化合物114**)



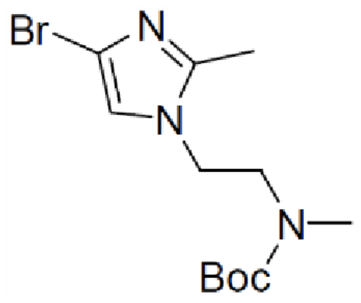
步驟1：甲烷磺酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯



【0340】在氮氣下，在0℃下，向(2-羥基乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(6.0 g，34.24 mmol)及三乙胺(6.92 g，68.48 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(4.68 g，41.09 mmol)。在0℃下攪拌反應物1小時。用水(3×20 mL)洗滌所得溶液。有機相經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈無色油狀之甲烷磺酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(8 g，31.58 mmol，92.2%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =254。

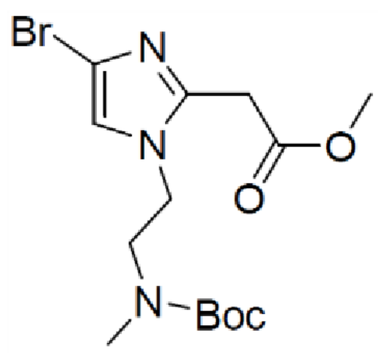
步驟2：N-[2-(4-溴-2-甲基-咪唑-1-基)乙基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁

酯



【0341】在氮氣下，在0℃下，向5-溴-2-甲基-1H-咪唑(5.0 g，31.06 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(1.12 g，46.58 mmol，60%)。在0℃下攪拌反應物30分鐘，接著添加甲烷磺酸2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙酯(8.0 g，31.58 mmol)。在室溫下攪拌反應物12小時。反應物用水(1 mL)淬滅且再用水(100 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得溶液。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(C18，乙腈0-40/含0.1% NH_3H_2O之水)純化殘餘物，得到呈無色油狀之N-[2-(4-溴-2-甲基-咪唑-1-基)乙基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(6 g，18.86 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =318。

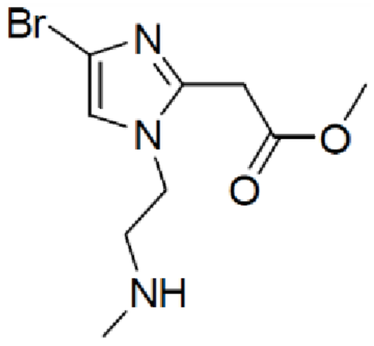
步驟3：2-[4-溴-1-[2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙基]咪唑-2-基]乙酸甲酯



【0342】在氮氣下，在-70℃下，向N-[2-(4-溴-2-甲基-咪唑-1-基)乙基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(2.0 g，6.29 mmol)及碳酸二甲酯(2.83 g，31.43 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (7.54 mL，18.86 mmol，2.5 mol/L)。在-70℃至-30℃下攪拌所得溶液2小時且接著用水(1 mL)淬滅。在真空中濃縮所得溶液且藉由逆相層析(C18，乙

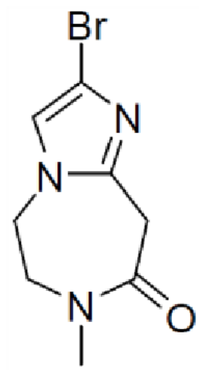
腈0-40/含0.1% NH_3之水)純化，得到呈無色固體狀之2-[4-溴-1-[2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙基]咪唑-2-基]乙酸甲酯(400 mg，1.06 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =376。

步驟4：2-[4-溴-1-[2-(甲基胺基)乙基]咪唑-2-基]乙酸甲酯



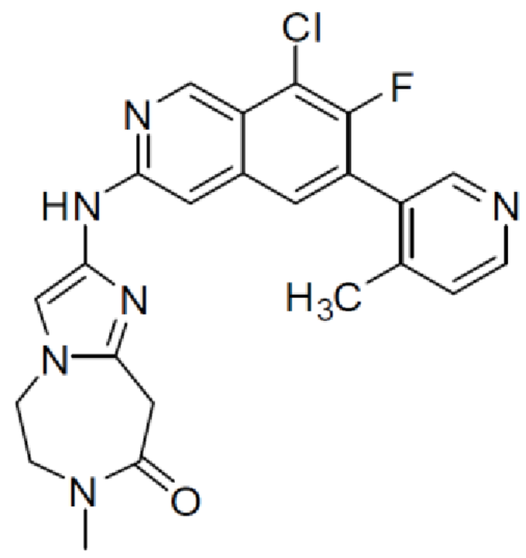
【0343】 在25℃下攪拌2-[4-溴-1-[2-[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]乙基]咪唑-2-基]乙酸酯(400 mg，1.06 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1 mL，1.06 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液2小時。在真空中濃縮反應物，得到呈無色固體狀之2-[4-溴-1-[2-(甲基胺基)乙基]咪唑-2-基]乙酸甲酯(250 mg，粗物質)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =276。

步驟5：2-溴-7-甲基-6,9-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呼-8-酮



【0344】 在25℃下攪拌2-[4-溴-1-[2-(甲基胺基)乙基]咪唑-2-基]乙酸甲酯(250 mg，粗物質)及三乙胺(914.42 mg，9.05 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液12小時。在真空中濃縮反應物且藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_3之水)純化，得到呈無色油狀之2-溴-7-甲基-6,9-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呼-8-酮(160 mg，0.66 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 244。

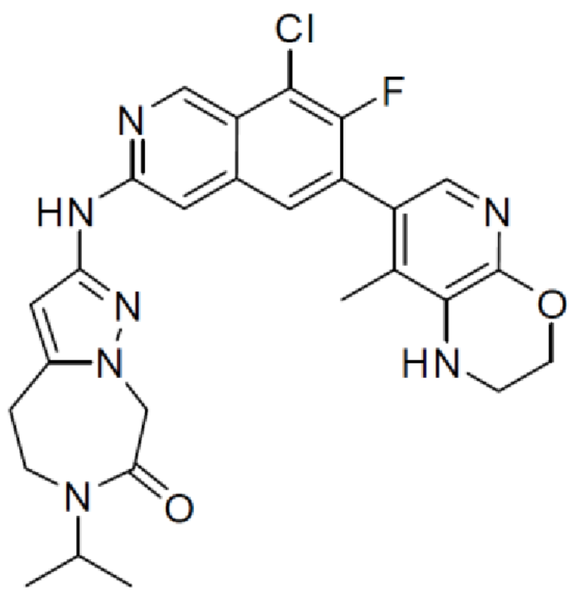
步驟6：2-[[8-氯-7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-7-甲基-6,9-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呼-8-酮



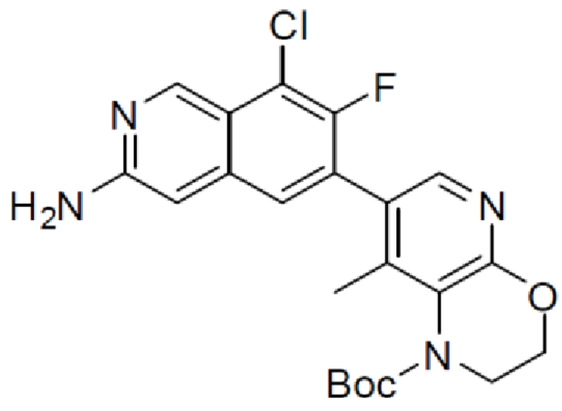
【0345】在氮氣下，在120℃下攪拌2-溴-7-甲基-6,9-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呯-8-酮(50 mg，0.20 mmol)、8-氯-7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)異喹啉-3-胺(47.15 mg，0.16 mmol)、t-BuBrettPhos G3 (69.97 mg，0.08 mmol)、t-BuBrettPhos (49.67 mg，0.10 mmol)及碳酸銫(200 mg，0.61 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物3小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_4HCO_3之水)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[8-氯-7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-7-甲基-6,9-二氫-5H-咪唑并[1,2-d][1,4]二氮呯-8-酮(5.7 mg，0.013 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 451；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.49 (s,1H) 7.72 (s, 1H) 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

實例106

2-((8-氯-7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物115**)

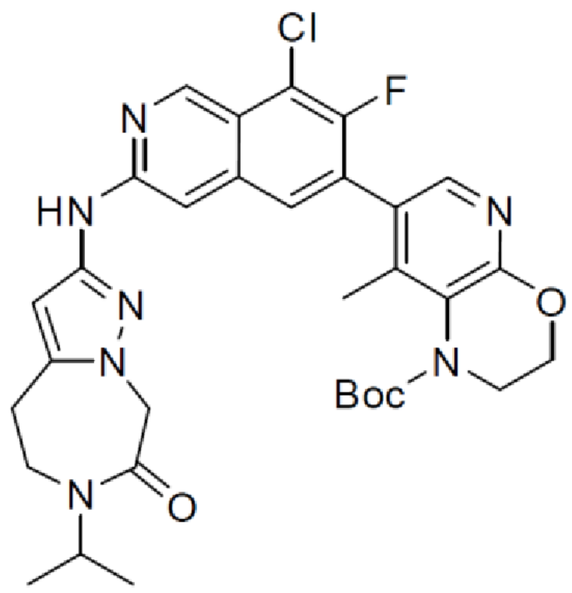


步驟1：7-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



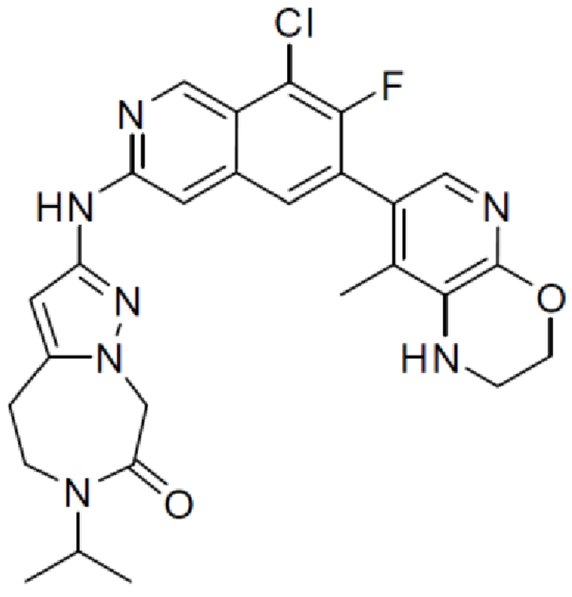
【0346】 在90℃下攪拌8-氯-7-氟-6-碘基-異喹啉-3-胺(1.14 g，3.54 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(518.19 mg，0.71 mmol)、碳酸鉀(1.47 g，10.62 mmol)及8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，5.32 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物1小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用PE/EA (3/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，3.37 mmol)。LCMS (ESI) [M+H]+ = 445。

步驟2：7-[8-氯-7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



【0347】在120℃下攪拌7-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.11 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(36.7 mg，0.13 mmol)、t-BuBrettphos Pd G3 (19.17 mg，0.02 mmol)、t-BuBrettphos (25.98 mg，0.04 mmol)及碳酸銫(109.85 mg，0.34 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物1小時。一式四份地設置反應，接著過濾合併之批料且在真空下濃縮。用二氯甲醇/甲醇(20/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-[8-氯-7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.024 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 517.24。

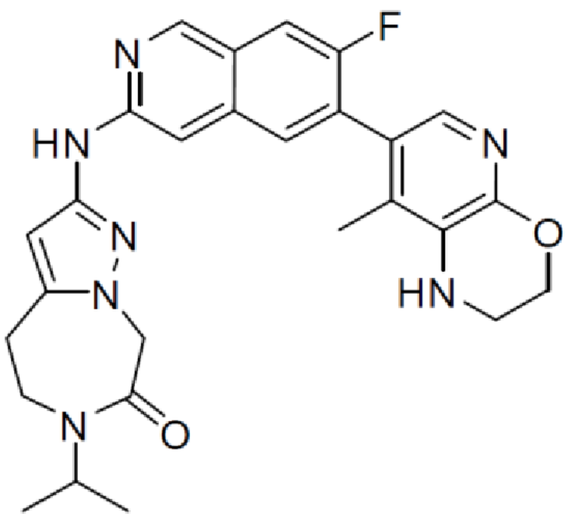
步驟3：2-((8-氯-7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



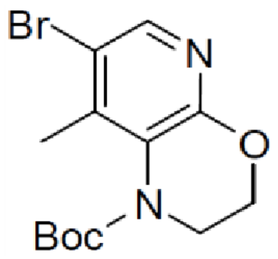
【0348】 在25℃下攪拌7-[8-氯-7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.024 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(2 mL)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液1小時。在真空中濃縮反應混合物。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用二氯甲醇/甲醇(20/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-((8-氯-7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(30 mg，0.056 mmol)。

實例107

2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物116**)



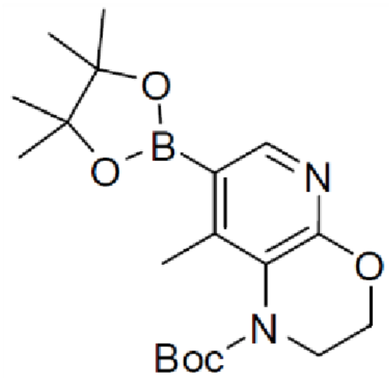
步驟1：7-溴-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



【0349】 在0℃下，向7-溴-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]

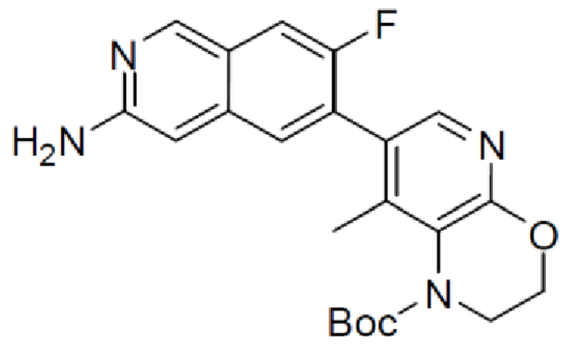
噁嗪(1 g，4.37 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (8.73 mL，8.73 mmol，1 mol/L)。在0℃下，在氮氣下攪拌所得溶液0.5小時。接著，添加二碳酸二-第三丁酯(2.85 g，13.07 mmol)且在室溫下攪拌反應物2小時。用甲醇(50 mL)淬滅反應物。在真空中濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(乙酸乙酯/石油醚，1/4)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之7-溴-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(800 mg，2.43 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 329.2。

步驟2：8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



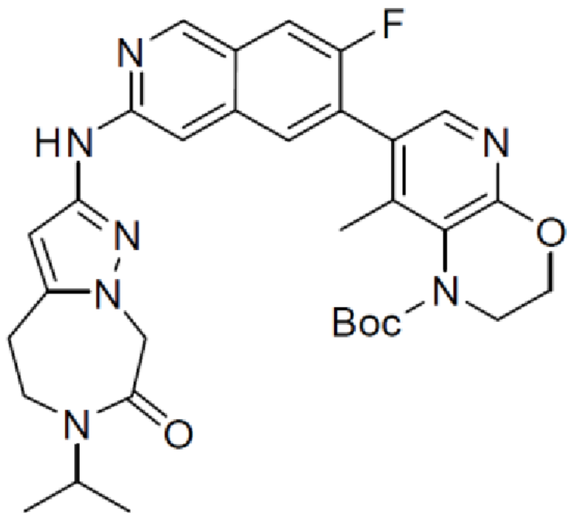
【0350】在90℃下，在氮氣下攪拌7-溴-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(6.2 g，18.83 mmol)、雙頻哪醇根基二硼(23.93公克，94.22 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(2.76 g，3.77 mmol)及乙酸鉀(5.55公克，56.62 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物2.5小時。在真空中濃縮反應混合物。用乙酸乙酯/石油醚(30%)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(5 g，13.29 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 376.3。

步驟3：7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



【0351】在100℃下，在氮氣下攪拌8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(160 mg，0.43 mmol)、6-溴-7-氟-異喹啉-3-胺(80 mg，0.33 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(41.14 mg，0.06 mmol)及碳酸鈉(91.43 mg，0.86 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)/水(0.2 mL)中之混合物12小時。在真空中濃縮反應混合物。用EA/PE (30%)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.24 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 411.2。

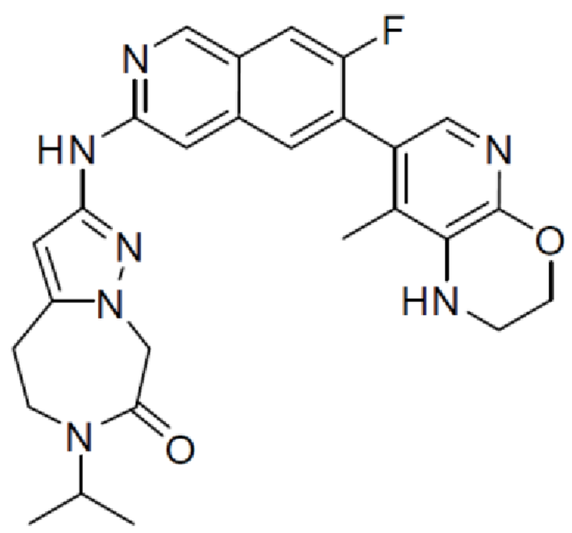
步驟4：7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



【0352】在100℃下攪拌7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.49 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(200 mg，0.73 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(100 mg，0.10 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并哌喃(120 mg，0.21 mmol)及碳酸銫(500 mg，

1.53 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物。用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色油狀之7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.50 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 601.7。

步驟5：2-[[7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮

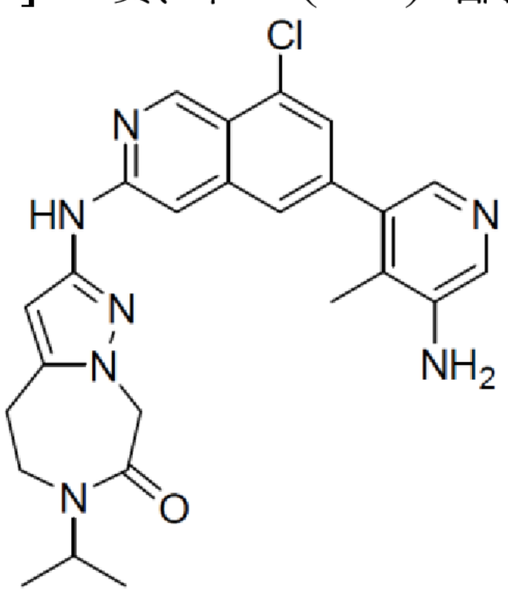


【0353】在25℃下攪拌7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.50 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(5 mL)中之混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。藉由製備型HPLC (Atlantis HILIC OBD，19×150 mm×5 μm；10分鐘內水(0.1%FA):CH_3CN=22%-30%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(22.5 mg，0.045 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 501；^1H NMR (300 MHz,

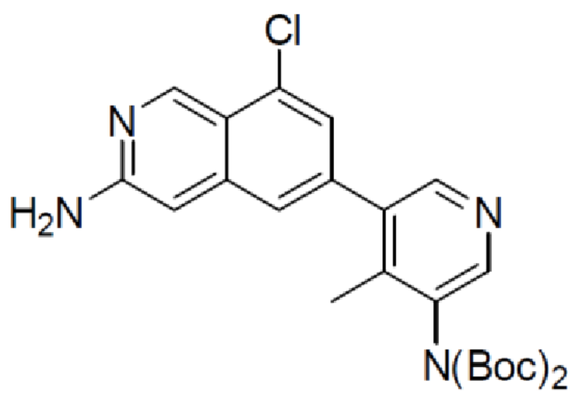
DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H),3.30-2.98 (m, 2H), 1.93 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例108

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-8-氯異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物117**)



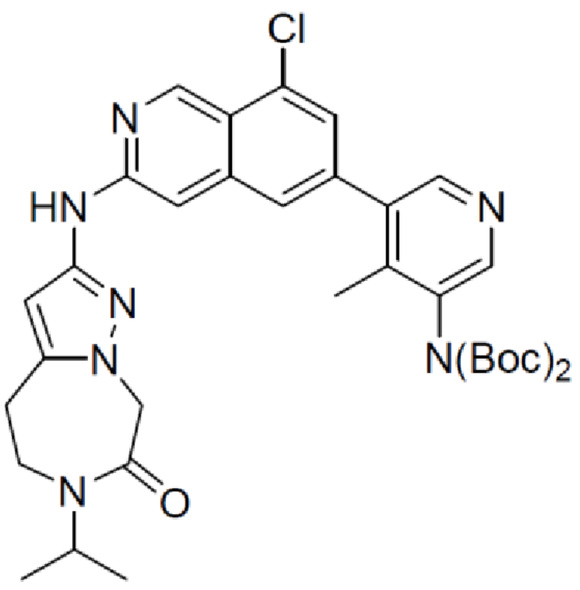
步驟1：*N*-[5-(3-胺基-8-氯-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-*N*-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯



【0354】 在90℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(927.66 mg，2.14 mmol)、6-溴-8-氯-異喹啉-3-胺(500 mg，1.94 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(141.94 mg，0.19 mmol)、碳酸鉀(803.85 mg，5.83 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)水(1 mL)中之溶液8小時。在真空中濃縮反應混合物。用二氯甲烷/甲醇(15/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析

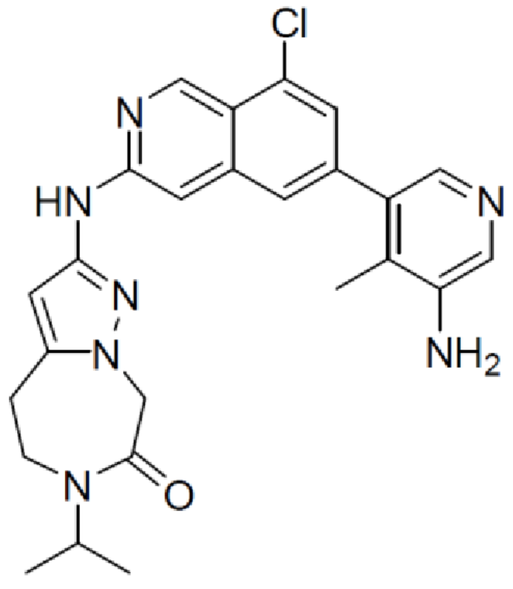
純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[5-(3-胺基-8-氯-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.03 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =485。

步驟2：*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[5-[8-氯-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0355】 在130℃下攪拌N-[5-(3-胺基-8-氯-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.25 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(101 mg，0.37 mmol)、tBuBrettphospd G3 (84.52 mg，0.10 mmol)、tBuBrettphos (60 mg，0.12 mmol)及碳酸銫(241.99 mg，0.74 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液1.5小時。在真空中濃縮反應混合物。用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[5-[8-氯-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(82 mg，0.12 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 676。

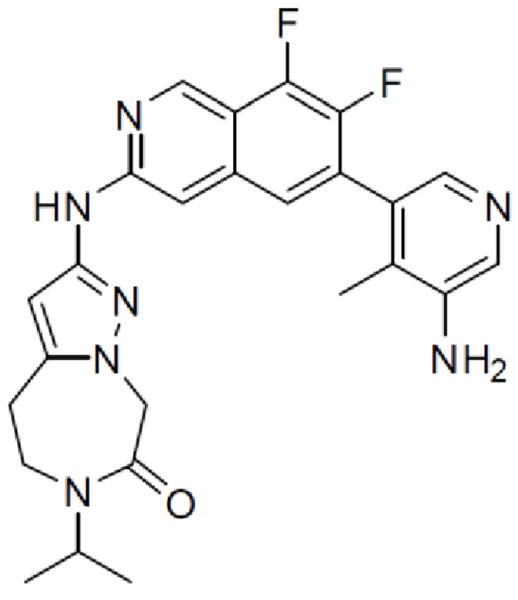
步驟3：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



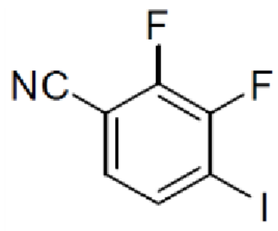
【0356】在20℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.18 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1.0 mL，0.18 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液1小時。在真空中濃縮反應混合物。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (Atlantis HILIC OBD，19×150mm，5 μm；9分鐘內含10 mmol NH_4HCO_3之水:CH_3CN=18%-43%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(80 mg，0.17 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 476；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例109

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物118**)

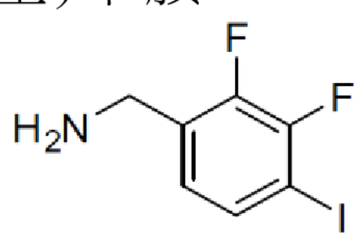


步驟1：2,3-二氟-4-碘基苯甲腈



【0357】在氮氣下，在65℃下攪拌亞硝酸第三丁酯(6.48 mL，54.5 mmol)及碘化銅(I)(0.69 mL，20.44 mmol)於乙腈(50 mL)中之混合物10分鐘。接著，添加4-胺基-2, 3-二氟-苯甲腈(2.1 g，13.63 mmol)且在65℃下攪拌混合物6小時。使反應溶液冷卻至室溫且接著經由添加硫代硫酸鈉水溶液(1 M，30 mL)來淬滅。所得溶液用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用石油醚/乙酸乙酯(5/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2,3-二氟-4-碘基-苯甲腈(2.2 g，8.30 mmol)。GCMS M^+：265。

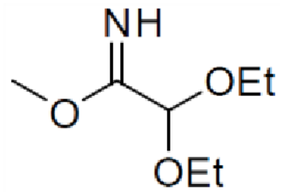
步驟2：(2,3-二氟-4-碘基苯基)甲胺



【0358】在0℃下，在氮氣下，向2,3-二氟-4-碘基-苯甲腈(2.2 g，8.30 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加硼烷-四氫呋喃複合物(83 ml，83 mmol，1 M於THF中)。在室溫下攪拌反應物12小時且藉由添加鹽酸溶液(20 ml，6 M於水中)淬滅。所得溶液用二氯甲烷(3×100 ml)萃取且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到(2,3-二氟-4-

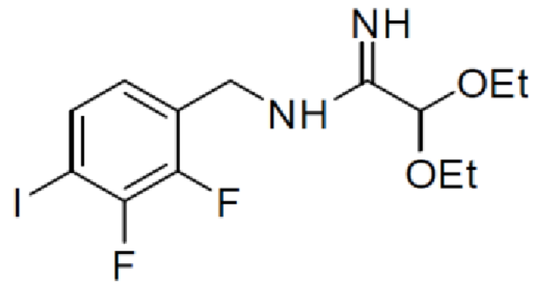
碘基苯基)甲胺(0.84 g，粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 270$。

步驟3：2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯



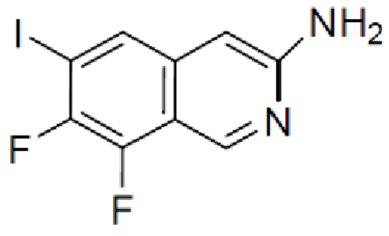
【0359】向二乙氧基乙腈(5 g，38.75 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加乙醇鈉(0.42 g，7.75 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時。在真空中濃縮所得溶液，接著殘餘物用二氯甲烷(100 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(4.8 g，粗物質)。粗產物未經純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 162$。

步驟4：N-(2,3-二氟-4-碘基苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



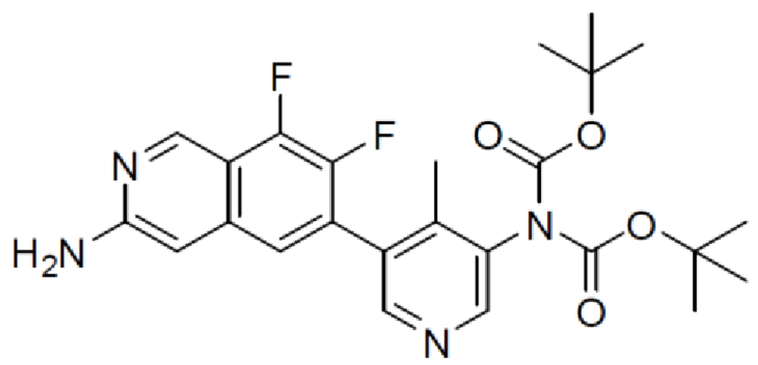
【0360】向(2,3-二氟-4-碘基-苯基)甲胺(0.84 g，粗物質)於甲醇(14 mL)中之溶液中添加2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(2.01 g，12.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。所得溶液用二氯甲烷(100 mL)稀釋且接著用鹽水(50 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[(2,3-二氟-4-碘基-苯基)甲基]-2,2-二乙氧基-乙脒(910 mg，粗物質)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 399$。

步驟5：7,8-二氟-6-碘基異喹啉-3-胺



【0361】 在60℃下攪拌N-[(2, 3-二氟-4-碘基-苯基)甲基]-2,2-二乙氧基-乙胺(910.0 mg，粗物質)於濃硫酸(10 mL)中之混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫且接著倒在冰(10 mL)上。用氫氧化鈉溶液(5重量%)將所得溶液調節至pH 8。所得溶液用二氯甲烷(3×100 mL)萃取且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7,8-二氟-6-碘基異喹啉-3-胺(500 mg，1.63 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$= 307。

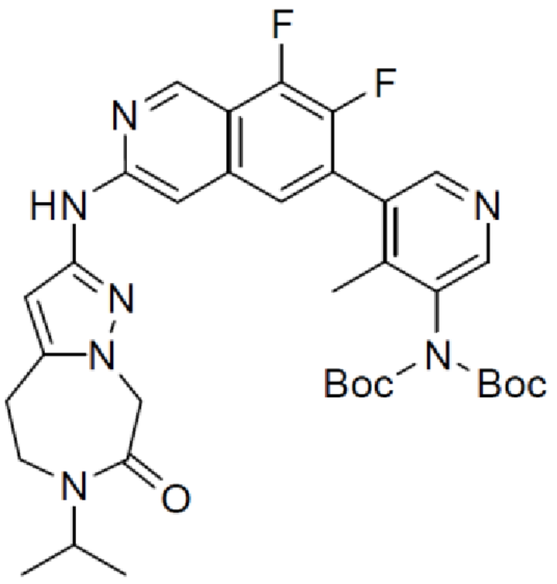
步驟6：N-[5-(3-胺基-7,8-二氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯



【0362】 向7,8-二氟-6-碘基-異喹啉-3-胺(300.0 mg，0.98 mmol)及N-第三丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(638.62 mg，1.47 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(110.26 mg，0.20 mmol)及碳酸鉀(405 mg，2.94 mmol)。在80℃下攪拌混合物3小時。使所得混合物冷卻至室溫且接著在真空中濃縮。用石油/乙醚(1/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[5-(3-胺基-7,8-二氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(230 mg，0.46 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 487.5。

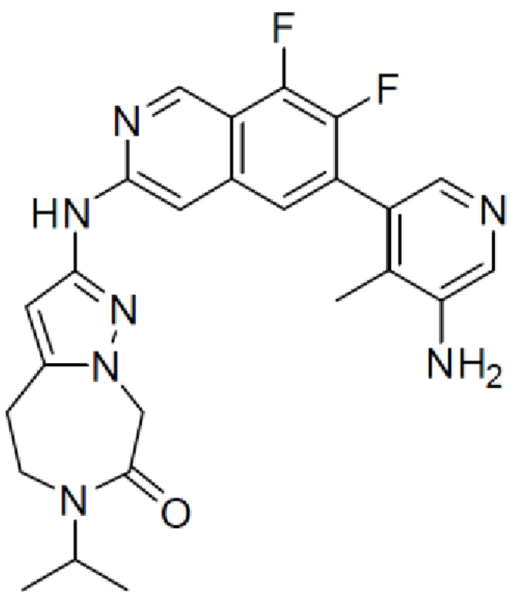
步驟7：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7,8-二氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-

3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0363】 在氮氣下，向N-[5-(3-胺基-7,8-二氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-(第三丁氧基甲基)胺基甲酸第三丁酯(225.0 mg，0.46 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(187.99 mg，0.69 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(84.34 mg，0.09 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(106 mg，0.184 mmol)及碳酸銫(452.93 mg，1.38 mmol)。在100℃下攪拌反應物4小時。使所得混合物冷卻至室溫且接著在真空中濃縮。用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7,8-二氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(171 mg，0.25 mmol)。LCMS (ESI, m/z) $[M+H]^+$ = 678.7。

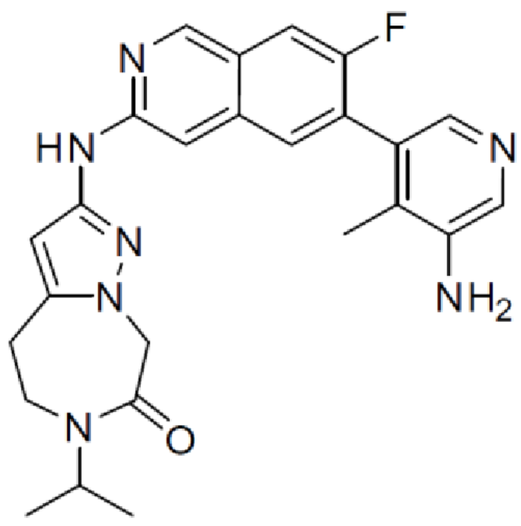
步驟8：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氟-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



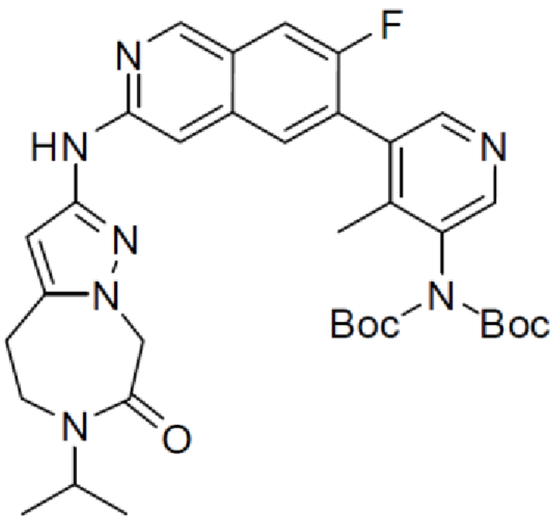
【0364】向N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7,8-二氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(171.25 mg，0.21 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)調節至pH=8。在真空中濃縮所得溶液。藉由製備型HPLC (XBridge Shield RP18 OBD，5 μm，19×150 mm；7分鐘內含10 mmol/L NH_4HCO_3之水/CH_3CN=20-40%，25 ml/min)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7,8-二氟-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(24.9 mg，0.052 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 478.5；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.65-4.54 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例110

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物119**)



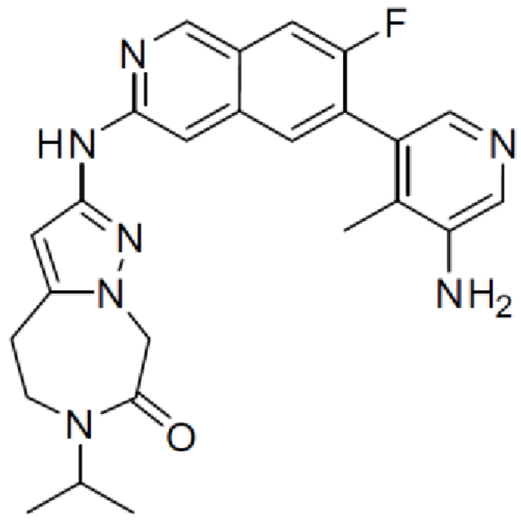
步驟1：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0365】 在氮氣下，向N-[5-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.43 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(140 mg，0.51 mmol)、tBuBretphospG3 (146 mg，0.17 mmol)、tBuBretphos (100 mg，0.21 mmol)及Cs_2CO_3 (420 mg，1.29 mmol)。反應物在120℃下攪拌1小時且接著冷卻至室溫。在真空中濃縮所得混合物。用甲醇/二氯甲烷(1/10)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色油狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.30 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 659.8。

步驟2：2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-

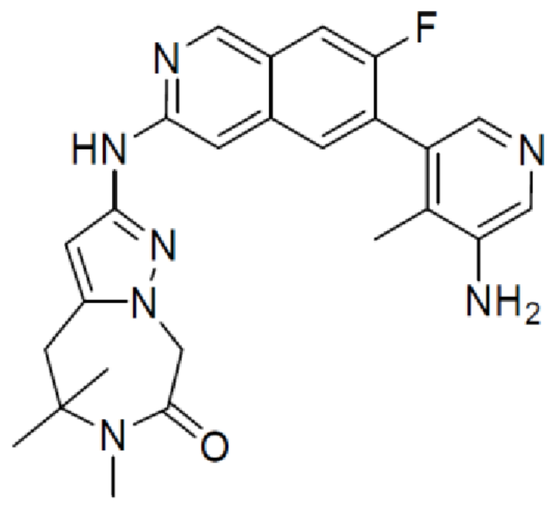
異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮



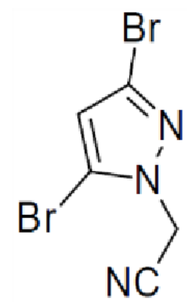
【0366】在25℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.30 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1 mL，0.30 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液2小時。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)調節至pH=8。藉由製備型HPLC (Atlantis HILIC OBD管柱19×150 mm×5 μm；7分鐘內水(10 mmol/L NH_4HCO_3):CH_3CN=10%-60%)純化殘餘物，得到呈彩色固體狀之[2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(45.7 mg，0.10 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 459；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例111

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,5,6-三甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物120**)

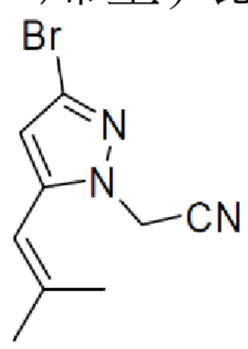


步驟1：2-(3,5-二溴吡唑-1-基)乙腈



【0367】在25℃下攪拌3,5-二溴-1H-吡唑(1.0 g，4.43 mmol)及碳酸鉀(1.22 g，8.85 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物10分鐘。添加溴乙腈(796.59 mg，6.64 mmol)且在25℃下攪拌反應物2小時。在過濾之後，濾液用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，接著用水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用石油醚/二氯甲醇(1/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3,5-二溴吡唑-1-基)乙腈(950 mg，3.59 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =264。

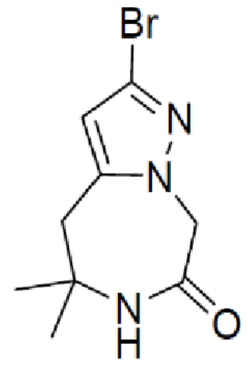
步驟2：2-[3-溴-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡唑-1-基]乙腈



【0368】在100℃下，在氮氣下攪拌2-(3,5-二溴吡唑-1-基)乙腈(1.0 g，3.77 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧硼喃(687.29 mg，3.77 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (552.64 mg，0.75 mmol)及碳酸鉀(1.56 g，11.32 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之混合物1小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離藉由

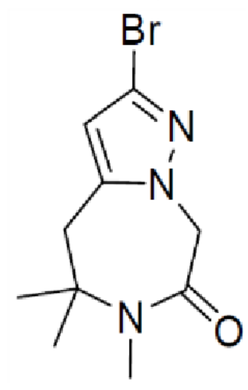
矽膠急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-[3-溴-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡唑-1-基]乙腈(700 mg，2.92 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =240。

步驟3：2-溴-5,5-二甲基-6,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



【0369】 在65℃下攪拌2-[3-溴-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡唑-1-基]乙腈(700 mg，2.92 mmol)於甲基磺酸(15 mL)中之混合物3天。用冰水淬滅反應物。用氫氧化鈉水溶液將反應混合物調節至pH 9-10。所得溶液用二氯甲烷萃取且經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_4HCO_3之水)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-5,5-二甲基-6,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(300 mg，1.16 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =258。

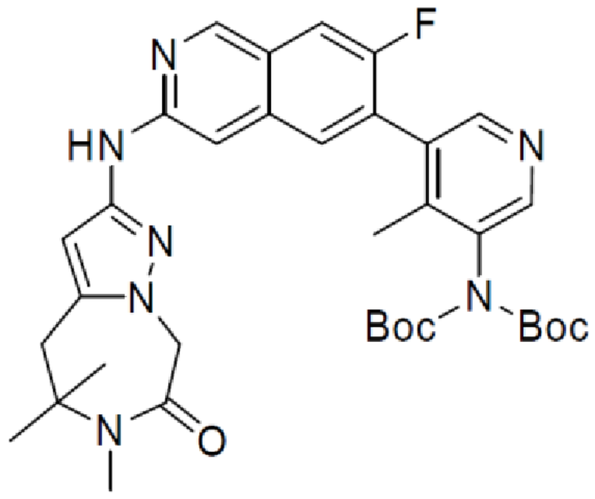
步驟4：2-溴-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



【0370】 在25℃下攪拌2-溴-5,5-二甲基-6,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(100 mg，0.39 mmol)及第三丁醇鉀(52.07 mg，0.46 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物10分鐘。添加碘甲烷(82.52 mg，0.58 mmol)。在25℃下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮反應物且用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離藉由矽膠急驟層析純化，得到呈白色固體狀之2-溴-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(80 mg，0.29

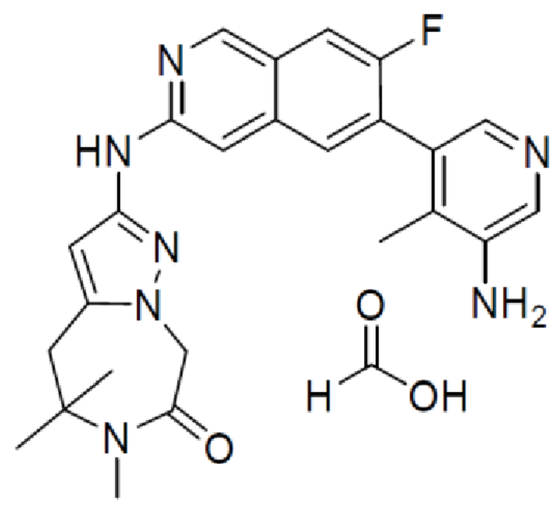
mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =272。

步驟5：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(5,5,6-三甲基-7-側氧基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0371】在120℃下，在氮氣下攪拌2-溴-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(70 mg，0.26 mmol)、N-[5-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(120.51 mg，0.26 mmol)、t-BuBrettPhos-Pd-G3 (87.87 mg，0.10 mmol)、t-BuBrettPhos (62.38 mg，0.13 mmol)及碳酸銫(251.56 mg，0.77 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物2小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯/石油醚(95/5)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(5,5,6-三甲基-7-側氧基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.046 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =660。

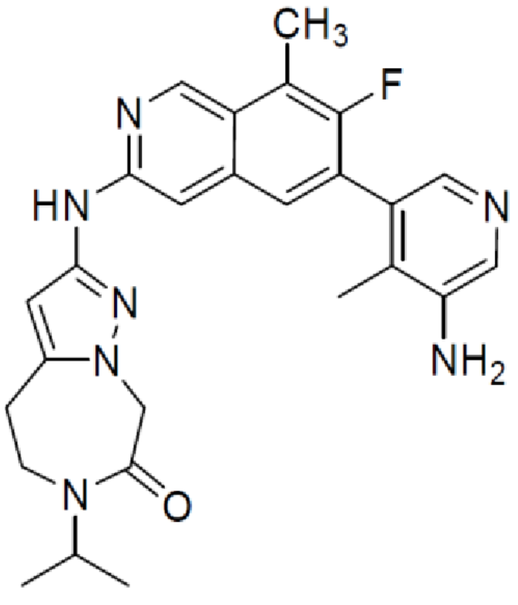
步驟6：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮甲酸鹽



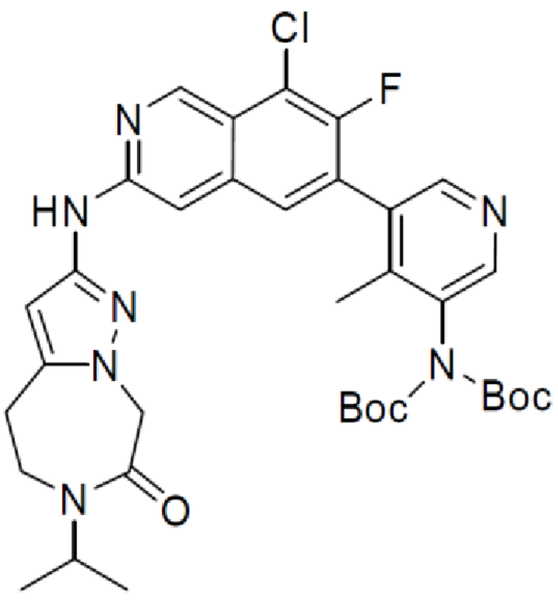
【0372】 在25℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(5,5,6-三甲基-7-側氧基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.05 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1 mL，0.05 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液2小時。在真空中濃縮反應物。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相HPLC (乙腈0-40/含0.1%甲酸之水)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-5,5,6-三甲基-4,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮甲酸鹽(7.4 mg，0.015 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 460；^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)。

實例112

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-8-甲基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物121**)

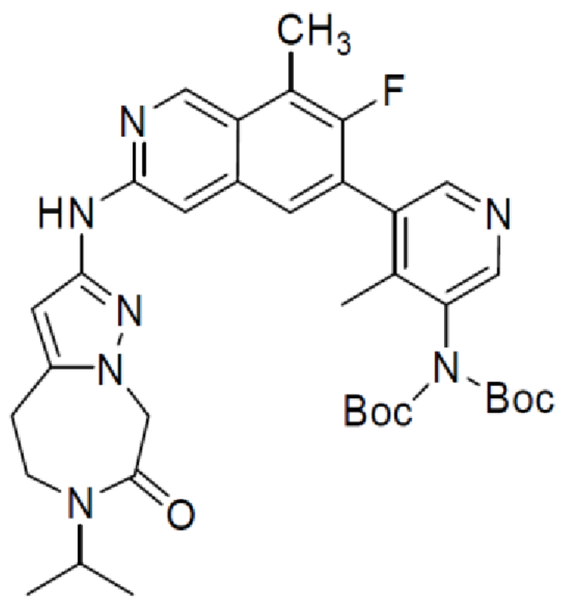


步驟1：7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



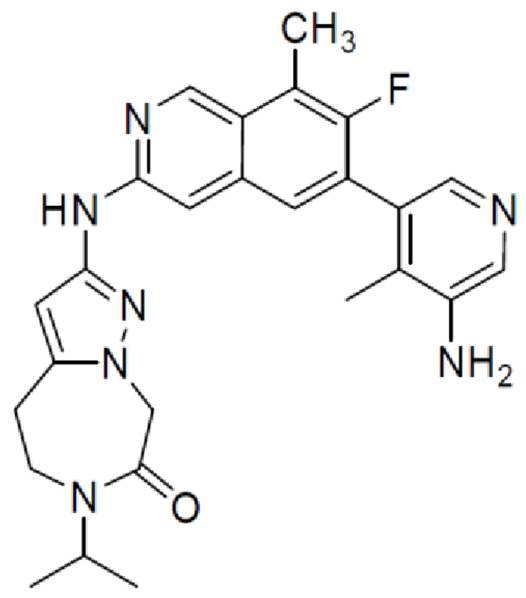
【0373】在100℃下，在氮氣下攪拌N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.20 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(50 mg，0.18 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(75 mg，0.07 mmol)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并哌喃(85 mg，0.15 mmol)及碳酸銫(360 mg，1.1 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物3小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色油狀之7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(61 mg，0.088 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 694.2。

步驟2：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-8-甲基-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0374】在100℃下，在氮氣下攪拌三甲基環三硼氧烷(61 mg，0.07 mmol)、N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.12 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(14 mg，0.012 mmol)及碳酸鉀(50 mg，0.36 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2.5 mL)中之混合物12小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色油狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-8-甲基-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.089 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 673.8。

步驟3：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-8-甲基-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮

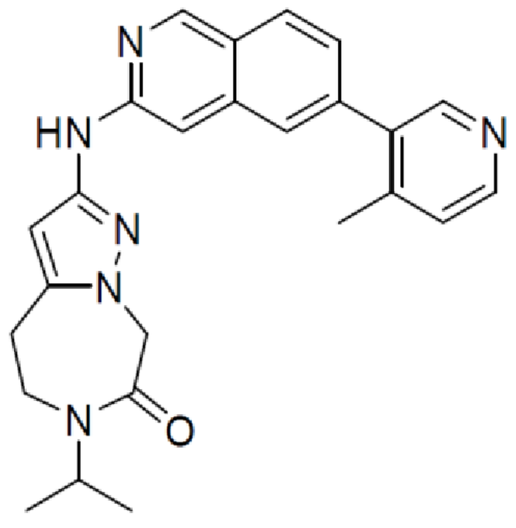


【0375】在25℃下攪拌N-第三丁氧基羰基-N-[5-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-8-甲基-6-

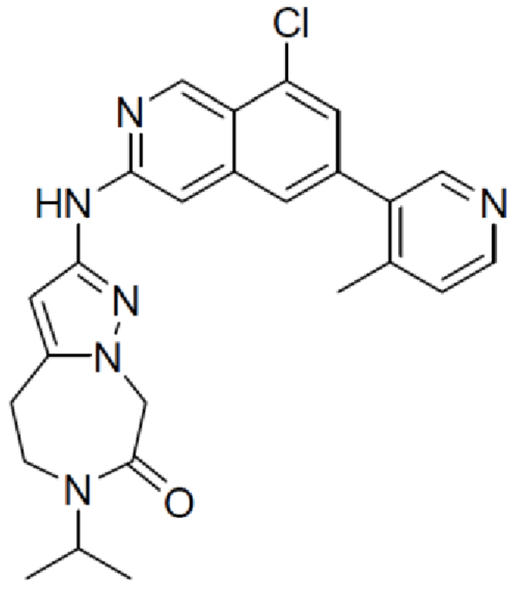
異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.12 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(2 mL，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液3小時。用含氨之甲醇(7 M)將反應混合物調節至pH=7。在真空中濃縮反應物。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之[2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-8-甲基-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(11.7 mg，0.023 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 473；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例113

6-異丙基-2-[[6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(**化合物122**)

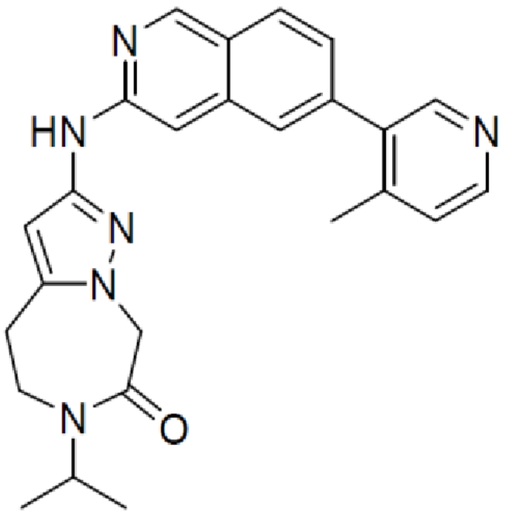


步驟1：2-((8-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



【0376】 在120℃下攪拌8-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺(120 mg，0.44 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(101 mg，0.37 mmol)、tBuBrettphospd G3 (84.52 mg，0.10 mmol)、tBuBrettphos (60 mg，0.12 mmol)及碳酸銫(241.99 mg，0.74 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物1.5小時。在真空中濃縮反應物且用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離藉由矽膠急驟層析純化，得到呈黃色固體狀之2-((8-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(82 mg，0.18 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 461$。

步驟2：6-異丙基-2-[[6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮

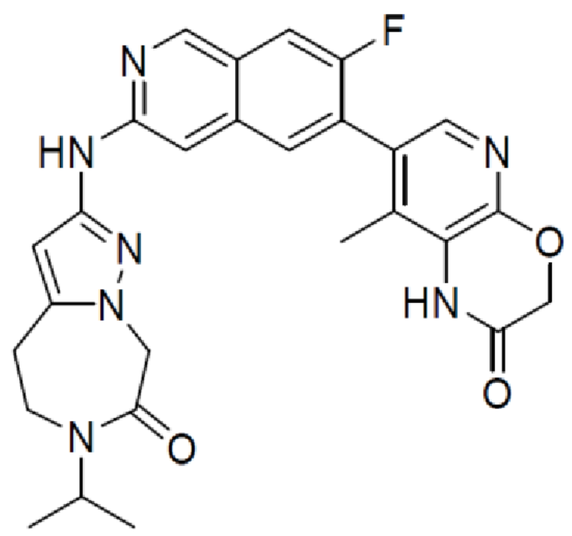


【0377】 在25℃下攪拌2-[[8-氯-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(40 mg，0.09 mmol)、硼氫化鈉(16.49 mg，0.43 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(12.67 mg，0.02 mmol)及TMEDA (80.53 mg，0.69 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之混合物1.5小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(15/1)溶離，在矽膠上藉由純化急驟層析殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-異丙基-2-[[6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(10.8 mg，0.025 mmol)。LCMS

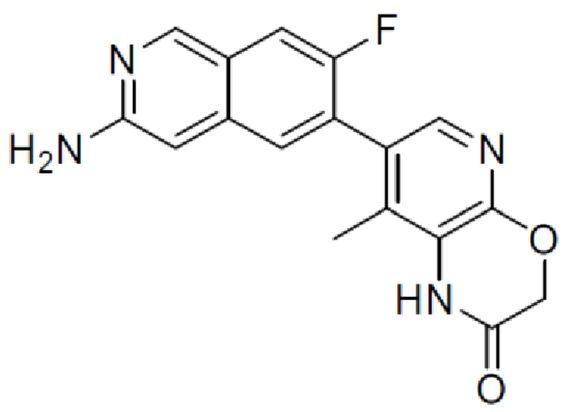
(ESI) $[M+H]^+$ = 427；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.01(s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.79 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 2.99 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

實例114

7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮(**化合物123**)



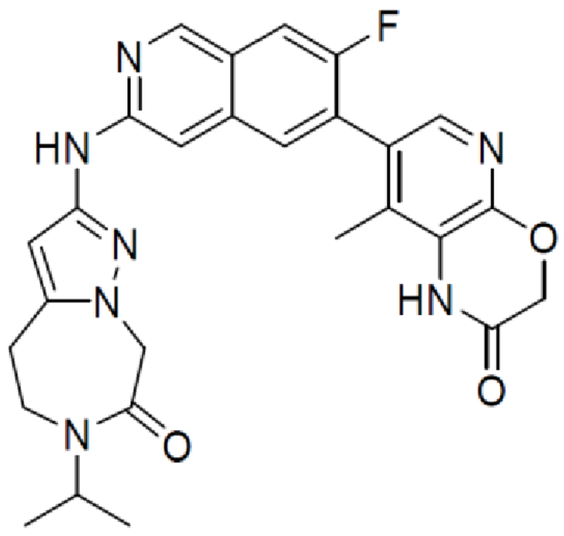
步驟1：7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮



【0378】在80℃下，在氮氣下攪拌7-氟-6-碘基異喹啉-3-胺(149 mg，0.52 mmol)、Pd(dppf)C_{12} (76 mg，0.10 mmol)、碳酸鉀(215.6 mg，1.56 mmol)及8-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮(151 mg，0.52 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物2小時。在真空中濃縮反應物且用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離藉由

矽膠純化，得到呈黃色固體狀之7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-1H-吡 啶 并[2,3-b][1,4]噁 嗪-2-酮(120 mg，0.37 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 325.1。

步驟2：7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮

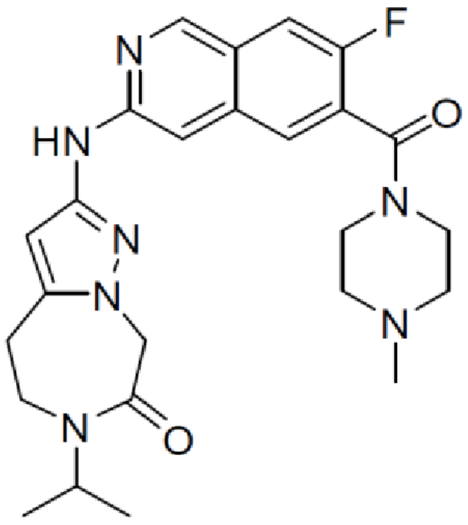


【0379】在130℃下攪拌2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(80.56 mg，0.30 mmol)、7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-1H-吡 啶 并[2,3-b][1,4]噁 嗪-2-酮(80 mg，0.25 mmol)、t-BuBrettphosPd G3 (84.27 mg，0.10 mmol)、t-BuBrettphos (59.57 mg，0.12 mmol)及碳酸銫(241.25 mg，0.74 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL，超乾型)中之混合物1.5小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液且藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_4HCO_3之水)純化，得到呈黃色固體狀之7-[7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮(19.4 mg，0.038 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 516；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.58 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88-7.70 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.60 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz,

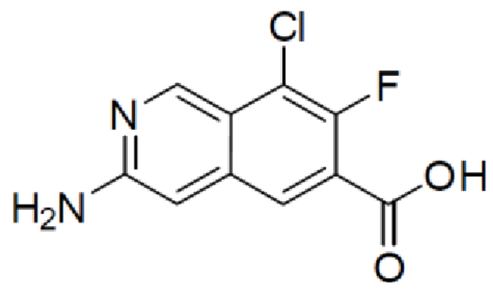
6H)。

實例115

2-((7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物124**)

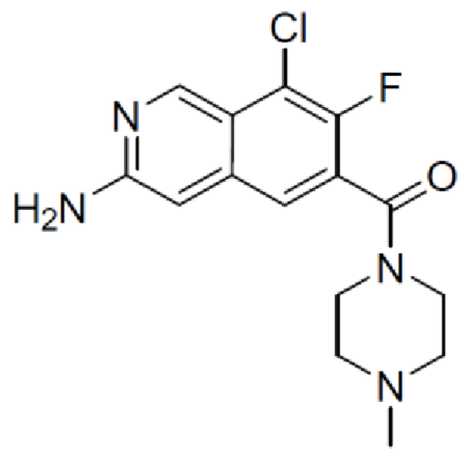


步驟1：3-胺基-8-氯-7-氟異喹啉-6-甲酸



【0380】在室溫下攪拌3-胺基-8-氯-7-氟-異喹啉-6-甲酸甲酯 (240 mg，0.94 mmol)及LiOH (120 mg，5.01 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(1 mL)中之混合物16小時。在真空中濃縮所得混合物。使殘餘物再溶解於水(5 mL)中。用1 M HCl將所得溶液調節至pH 2。在過濾之後，收集固體且用水(2 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之3-胺基-8-氯-7-氟-異喹啉-6-甲酸(130 mg，0.54 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 241.0。

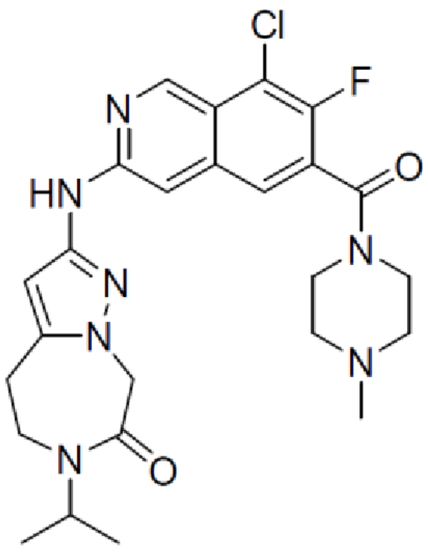
步驟2：(3-胺基-8-氯-7-氟異喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



【0381】向3-胺 基-8-氯-7-氟-異 喹 啉-6-甲 酸(130.0 mg，0.54 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中添加1-甲基哌嗪(108.2

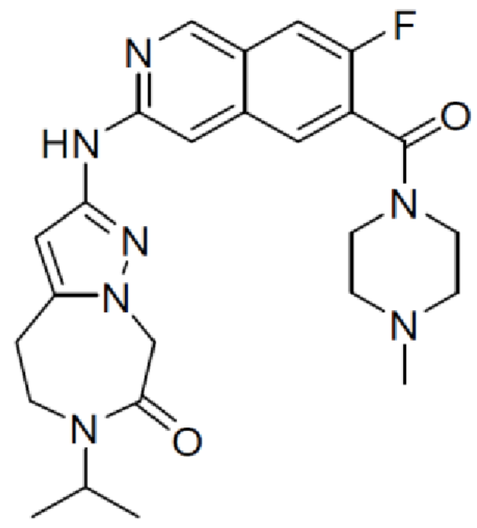
mg，1.08 mmol)、乙基二異丙胺(139.4 mg，1.08 mmol)及HATU (246.5 mg，0.65 mmol)。在20℃下攪拌溶液12小時。在真空中濃縮所得溶液。用水(含有0.05% TFA)/ACN (10分鐘內0-40%)溶離，在C18管柱上藉由逆相層析純化所得混合物，得到呈黃色固體狀之(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(150 mg，0.52 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 323.0。

步驟3：2-((8-氯-7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



【0382】在120℃下，在氮氣下攪拌(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(150 mg，0.46 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(270 mg，0.99 mmol)、tBubrettPhos Pb G3 (210 mg，0.25 mmol)、tBubrettPhos (240 mg，0.42 mmol)及Cs_2CO_3 (450 mg，1.38 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物1.5小時。經由矽藻土墊過濾懸浮液。在真空中濃縮濾液。用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-胺基-8-氯-7-氟-6-異喹啉基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(150 mg，0.46 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 514.0。

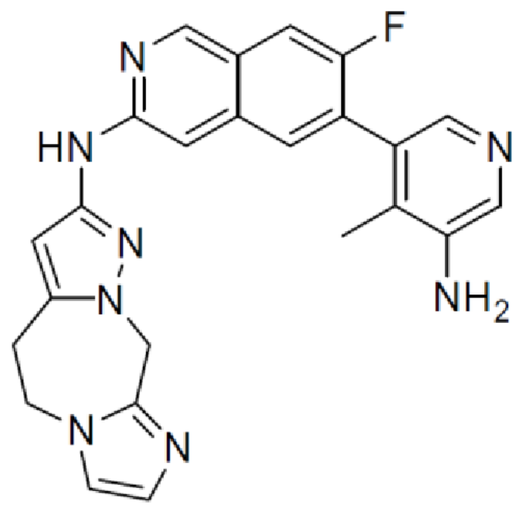
步驟4：2-((7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



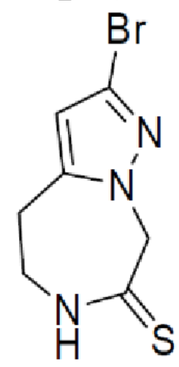
【0383】在室溫下，在氮氣下攪拌2-[[8-氯-7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(85.0 mg，0.17 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(34 mg，0.05 mmol)、TMEDA (255 mg，1.58 mmol)及硼氫化鈉(26.15 mg，0.69 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之混合物1.5小時。用乙腈及水(0.05 mL)稀釋所得溶液。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離藉由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到粗產物(60 mg)。用水(含有0.05% NH_4HCO_3)及乙腈(10分鐘內0-50%)溶離藉由逆相層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之2-[[7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(10.5 mg，0.022 mmol，13.2%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 480.0；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.31 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

實例116

N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物125**)

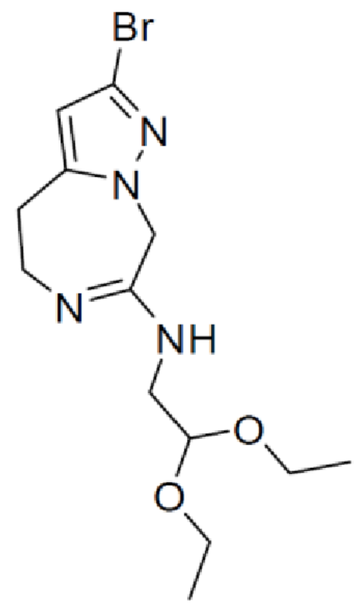


步驟1：2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-硫酮



【0384】 在90℃下攪拌2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(314 mg，1.36 mmol)及勞森試劑(551.4 mg，1.36 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-硫酮(265 mg，78.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 246.0。

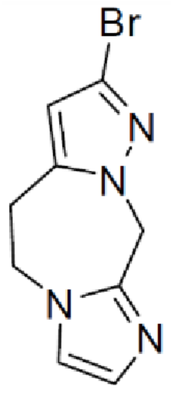
步驟2：2-溴-N-(2,2-二乙氧基乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-胺



【0385】 在80℃下攪拌2-溴-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-硫酮(265.0 mg，1.07 mmol)、2,2-二乙氧基乙-1-胺(1.42 g，10.7 mmol)及碳酸銀(590 mg，2.14 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物1小

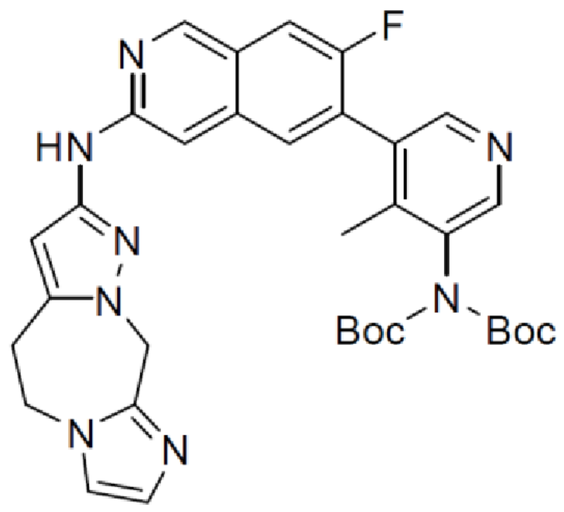
時。在真空中濃縮反應混合物。用水(0.05% TFA)/CH_3CN (85/15)溶離藉由逆相管柱純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-溴-N-(2,2-二乙氧基乙基)-5,8-二 氫-4H-吡 唑 并[1,5-d][1,4]二 氮 呼-7-胺(295 mg，80%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 345.0。

步驟3：8-溴-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼



【0386】 在80℃下攪拌2-溴-N-(2,2-二乙氧基乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-胺(228 mg，0.66 mmol)及濃鹽酸(0.17 mL，0.66 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液1小時。在真空中濃縮反應物。用水(0.05% TFA)/ACN (85/15)溶離藉由逆相管柱純化殘餘物，得到呈棕色油狀 之8-溴-5,6-二 氫-11H-咪 唑 并[1,2-a]吡 唑 并[1,5-d][1,4]二 氮 呼(150 mg，89.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 253.0。

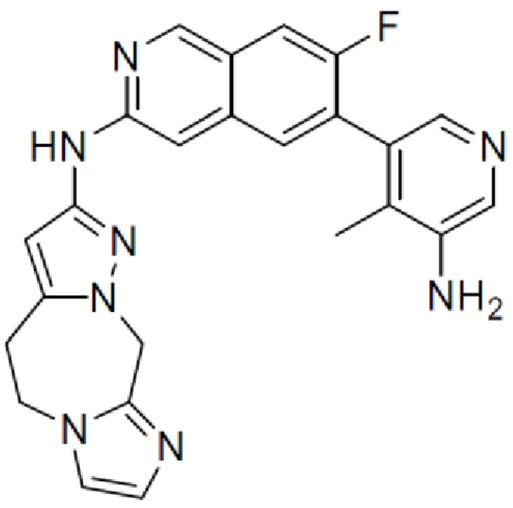
步驟4：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,4-二氟-6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0387】 在130℃下攪拌N-[5-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(223.47 mg，0.48

mmol)、4,4-二氟-2-碘基-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(130 mg，0.40 mmol)、tBuBrettphos Pd G3 (135.78 mg，0.16 mmol)、tBuBrettphos (96.39 mg，0.20 mmol)及碳酸銫(388.72 mg，1.19 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(92/8)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,4-二氟-6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(85 mg，32%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 641.3。

步驟5：N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-胺

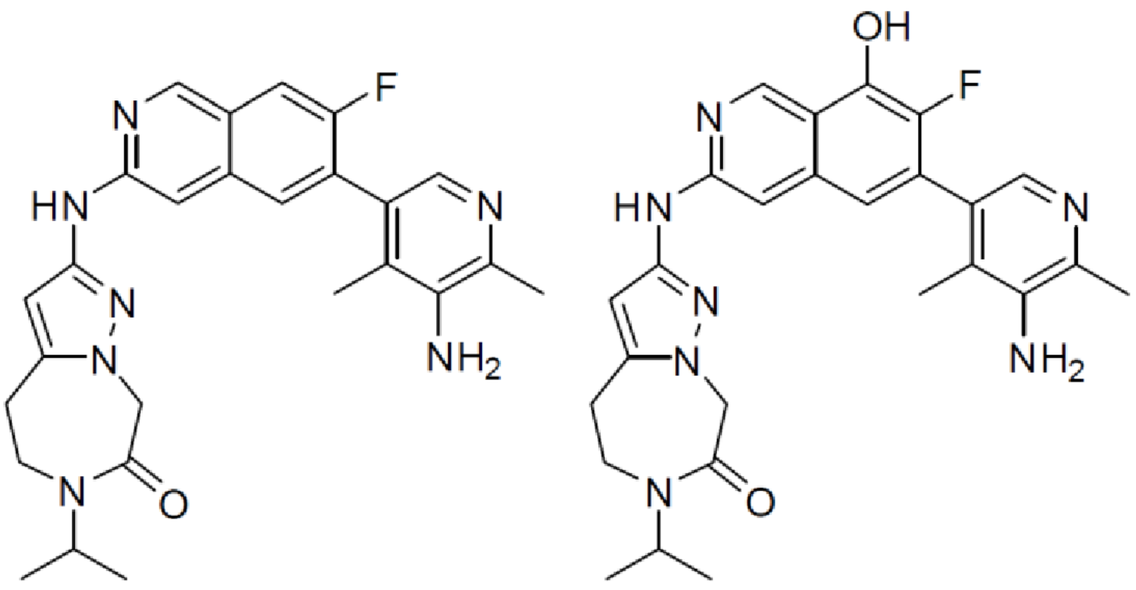


【0388】向N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-(6,11-二氫-5H-咪唑并吡唑并[1,4]二氮呼-8-基胺基)-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(80.0 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加2,2,2-三氟乙酸(1.0 mL)。在25℃下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮所得溶液。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (Xbridge C18，19×150 mm；7分鐘內水(10 mmol/L NH_4HCO_3):CH_3CN=17%-41%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-胺(22 mg，40%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 441；^1H NMR (300 MHz,

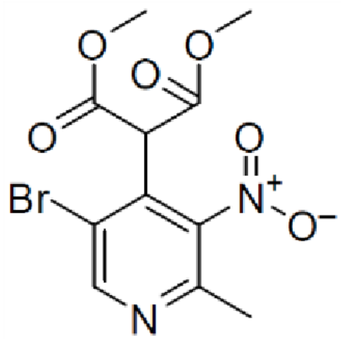
DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H)。

實例117

2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物126**)及2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟-8-羥基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物133**)



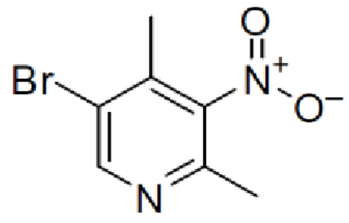
步驟1：2-(5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶-4-基)丙二酸二甲酯



【0389】在氮氣下，在攪拌下向冰冷的丙二酸二甲酯(3.5 mL，30 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液(0℃)中添加呈固體狀之氫化鈉(60%於礦物油中，1.42 g，35.5 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著經10分鐘添加5-溴-2-氯-4-甲基-2-硝基-吡啶(5 g，20 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘之後，混合物在40℃下加熱隔夜。使反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到紅色固體，使其溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且用水(100 mL)稀

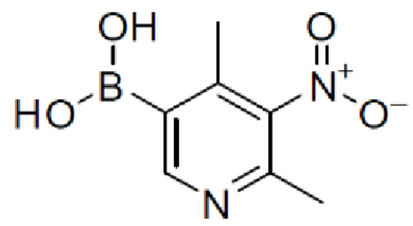
釋。收集有機層，接著再用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，接著用無水粉末狀硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到紅色固體。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI,m/z): 349 $[M+H]^+$。

步驟2：5-溴-2,4-二甲基-3-硝基吡啶



【0390】 2-(5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶-4-基)丙二酸二甲酯(8.2 g，24 mmol)於12 N HCl (50 mL，609 mmol)中之溶液在100℃下加熱隔夜。接著，使反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。接著，殘餘物用1 N NaOH溶液處理以調節至pH 10，接著用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到棕色油。接著，使用0-100%乙酸異丙酯/庚烷藉由急驟管柱純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之產物(2.77 g，12 mmol)。LCMS (ESI,m/z): 233 $[M+H]^+$。

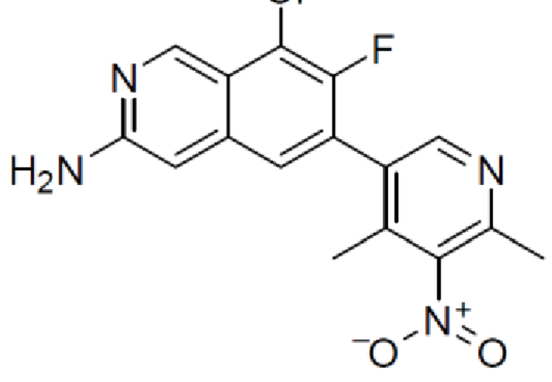
步驟3：(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)硼酸



【0391】 在氮氣下，用經1,4-二噁烷(50 mL)處理5-溴-2,4-二甲基-3-硝基吡啶(2.75 g，11.9 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(6.42 g，24.8 mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2.06 g，2.47 mmol)及乙酸鉀(3.5 g，35.7 mmol)。接著，反應物在氮氣下，在90℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫後，混合物用50 mL乙酸乙酯稀釋，接著經由矽藻土/硫酸鎂/矽藻土塞過濾。用水稀釋濾液且收集有機層。水層再用乙酸乙酯(50 mL，50 mL)萃取兩次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到黑色油，使其溶解於

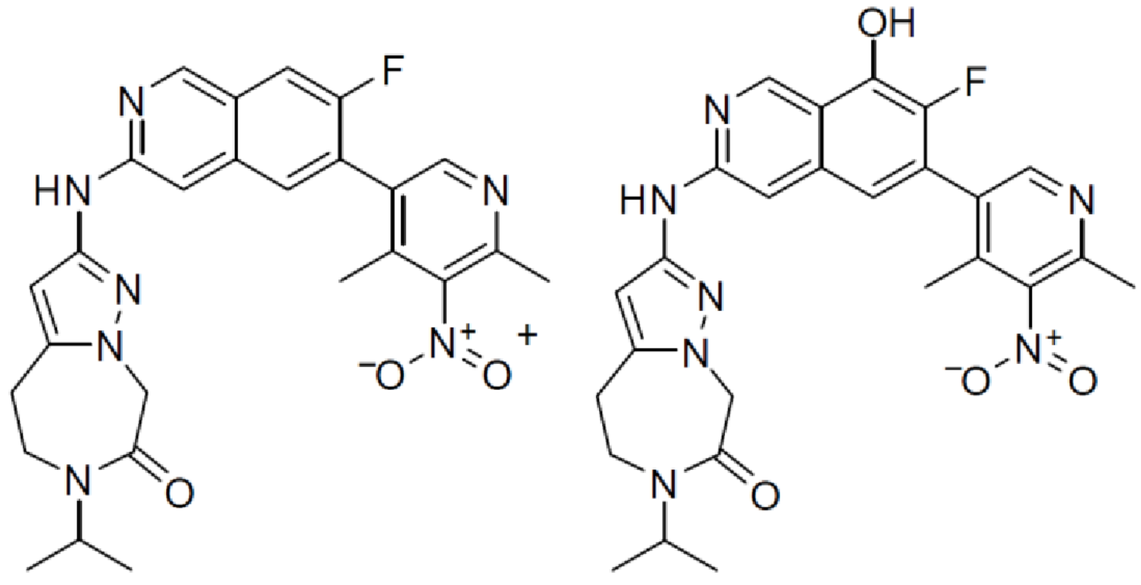
乙酸乙酯中且經由矽柱過濾。接著，濃縮濾液，得到棕色油，使用0-100%乙酸異丙酯/庚烷藉由急驟管柱純化，得到呈淡黃色固體狀之產物。LCMS (ESI,m/z): 197 $[M+H]^+$。

步驟4：8-氯-6-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-胺



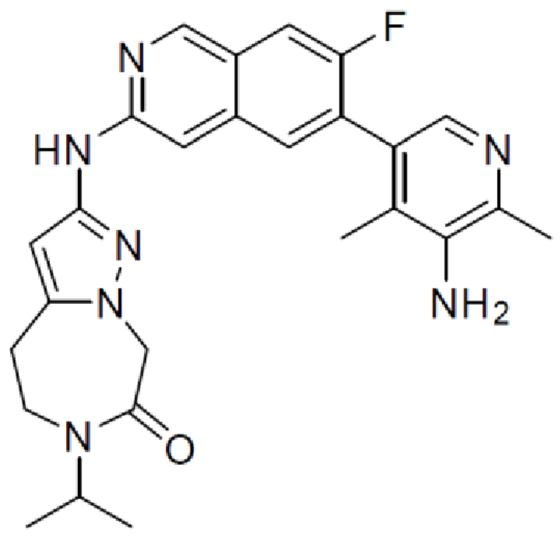
【0392】 在氮氣下，使8-氯-7-氟-6-碘基-異喹啉-3-胺(2.84 g，8.81 mmol)、(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)硼酸(2.86 g，14.6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (980 mg，1.18 mmol)及碳酸鉀(2.88 g，20.8 mmol)溶解於1,4-二噁烷(41 mL)及水(3 mL)中。接著，混合物在120℃下加熱隔夜。接著，使反應物冷卻至室溫且用50 mL乙酸乙酯稀釋。接著，混合物經由矽藻土/硫酸鎂/矽藻土塞過濾。接著，再用20 mL 5%MeOH/二氯甲烷洗滌矽柱。接著，濃縮濾液，得到黑色油，使用0-20%甲醇/二氯甲烷藉由急驟管柱純化，得到黑色油。接著，用具有少量甲醇之庚烷處理油以使產物沈澱為紅黃色固體(2.2 g，6.3 mmol)。LCMS (ESI,m/z): 347 $[M+H]^+$。

步驟5：2-((6-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



【0393】在氮氣下，使8-氯-6-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-胺(104.5 mg，0.3 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(100.6 mg，0.37 mmol)、tBuBrettPhos Pd G3 (62.2 mg，0.07 mmol)及碳酸銫(185 mg，0.57 mmol)之混合物溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中，接著加熱至120℃隔夜。接著，使反應物冷卻至室溫且用25 mL乙酸乙酯稀釋。接著，經矽藻土過濾混合物。濃縮濾液，得到黑色油且使用0-15%甲醇/二氯甲烷藉由急驟層析純化，得到2-((6-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(39.1 mg，0.08 mmol)，LCMS (ESI,m/z): 504及2-((6-氯-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟-8-羥基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(30.4 mg，0.06 mmol)，LCMS (ESI,m/z): 521。

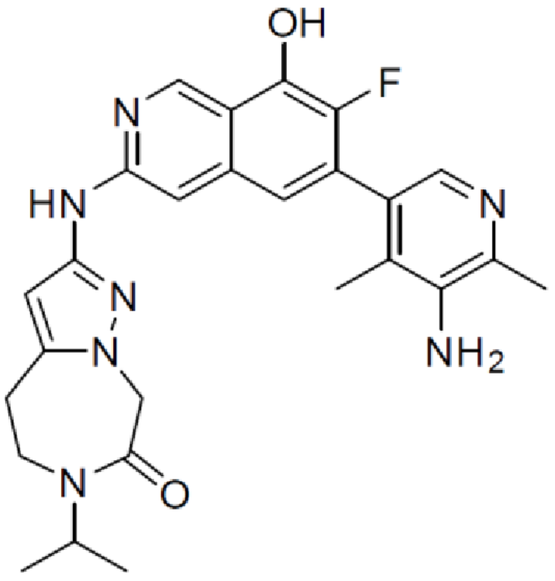
步驟6：2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物126**)



【0394】在室溫下，使用氣球，在氫氛圍下攪拌2-((6-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(39.1 mg，0.08 mmol)及雷氏鎳(53 mg，0.9 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物隔夜。經矽藻土過濾混合物。濃縮濾液且

藉由逆相HPLC純化，得到2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(8.9 mg，0.08 mmol)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。分析型HPLC滯留時間3.174分鐘。方法N。LCMS (ESI,m/z): 474.1。

步驟7：2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟-8-羥基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物133**)

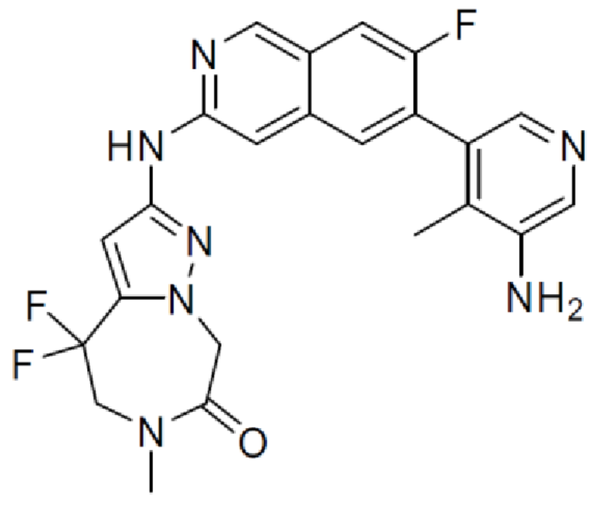


【0395】在室溫下，使氣球用，在氫氛圍下攪拌2-((6-氯-(4,6-二甲基-5-硝基吡啶-3-基)-7-氟-8-羥基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(95.1 mg，0.18 mmol)及雷氏鎳(126 mg，2.14 mmol)於甲醇(7 mL)中之混合物隔夜。接著，過濾混合物。濃縮濾液且藉由逆相HPLC純化，得到2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟-8-羥基異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(16.7 mg，0.03 mmol)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 9.17 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.0 Hz,

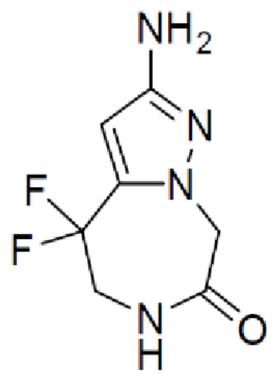
1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.95 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。分析型HPLC滯留時間2.829分鐘。方法N。LCMS (ESI,m/z): 490.2。

方法118

2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-4,4-二氟-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(**化合物127**)

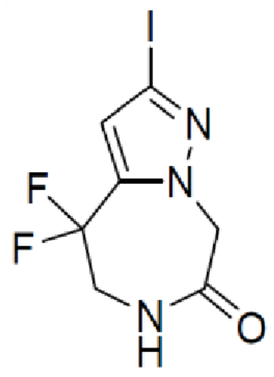


步驟1：2-胺基-4,4-二氟-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



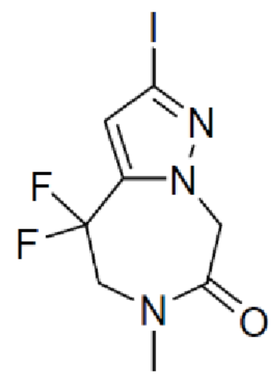
【0396】在25℃下，在1 atm氫下攪拌4,4-二氟-2-硝基-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(100 mg，0.43 mmol)及Pd/C (25.0 mg，0.43 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物1小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-胺基-4,4-二氟-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(60 mg，68.9%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$ = 203.1

步驟2：4,4-二氟-2-碘基-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



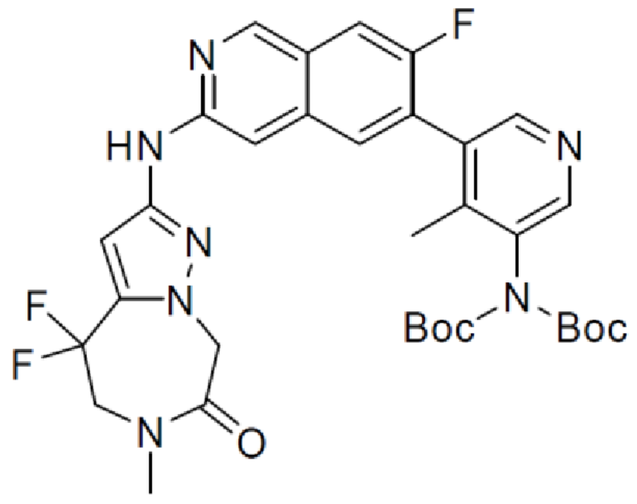
【0397】在室溫下，攪拌2-胺基-4,4-二氟-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(356 mg，1.76 mmol)、亞硝酸第三丁酯(544.14 mg，5.28 mmol)及碘化亞銅(401.5 mg，2.11 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物1小時。用水(NH_4HCO_3，10 mmol/L)/ACN (65/35)溶離藉由逆相管柱純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之4,4-二氟-2-碘基-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(320 mg，58%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 314.0。

步驟3：4,4-二氟-2-碘基-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



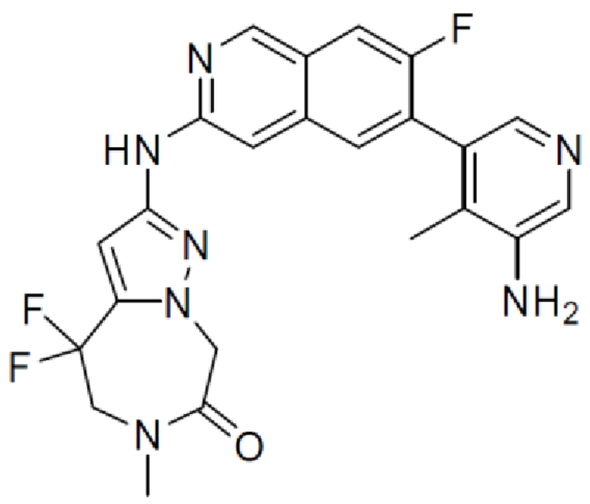
【0398】在25℃下攪拌4,4-二氟-2-碘基-6,8-二氫-5H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(100 mg，0.32 mmol)、第三丁醇鉀(53.67 mg，0.48 mmol)及碘甲烷(68.04 mg，0.48 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之混合物2小時。在真空中濃縮反應物且藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離矽膠急驟層析純化，得到呈白色固體狀之4,4-二氟-2-碘基-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(65 mg，62.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 328。

步驟4：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,4-二氟-6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0399】 在130℃下攪拌N-[5-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(223.47 mg，0.48 mmol)、4,4-二氟-2-碘基-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(130.0 mg，0.40 mmol)、tBuBrettphos Pd G3 (135.78 mg，0.16 mmol)、tBuBrettphos (96.39 mg，0.20 mmol)及碳酸銫(388.72 mg，1.19 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮反應物。用二氯甲烷/甲醇(92/8)溶離藉由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,4-二氟-6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(85 mg，32%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 668.3。

步驟5：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-4,4-二氟-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮

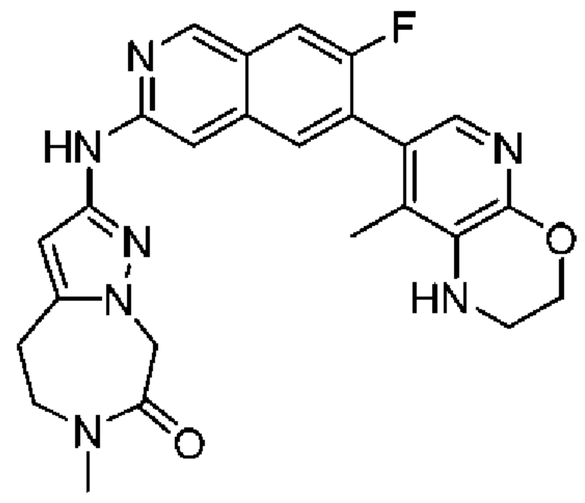


【0400】 向N-第三丁氧基羰基-N-[5-[3-[(4,4-二氟-6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基]-7-氟-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加2,2,2-三氟乙酸(1.0 mL)。在25℃下攪拌反應物1小時且接著

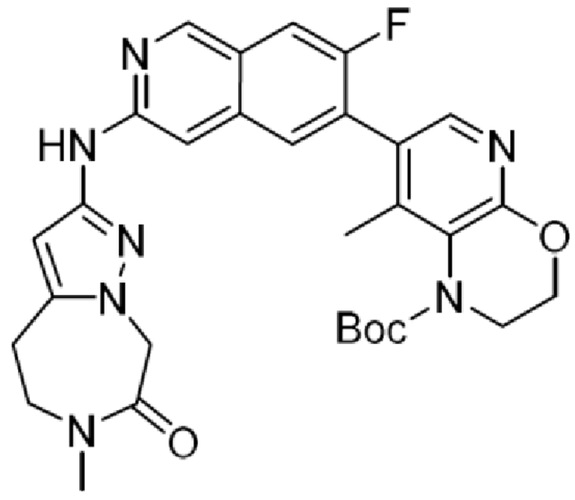
在真空中濃縮。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (Atlantis HILIC OBD，19×150 mm×5 μm；10分鐘內水(10 mM NH_4HCO_3):CH_3CN=21%-42%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-7-氟-3-異喹啉基]胺基]-4,4-二氟-6-甲基-5,8-二氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(18.8 mg，33.6%產率)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 468；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

實例119

7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(**化合物128**)

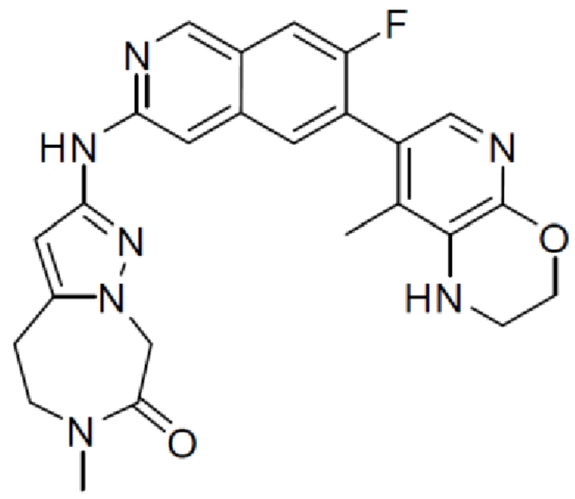


步驟1：N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0401】在120℃下，攪拌2-溴-6-甲基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(12.0 mg，0.05 mmol)、7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 mg，0.02 mmol)、tBuBretphos G3 (41.98 mg，0.05 mmol)、tBuBretophos (23.84 mg，0.05 mmol)及碳酸銫(16.03 mg，0.05 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物且用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離藉由矽膠急驟層析純化，得到呈棕色油狀之N-第三丁氧基羰基-N-[5-[8-氯-7-氟-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(184 mg，0.26 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 573.6。

步驟2：7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯

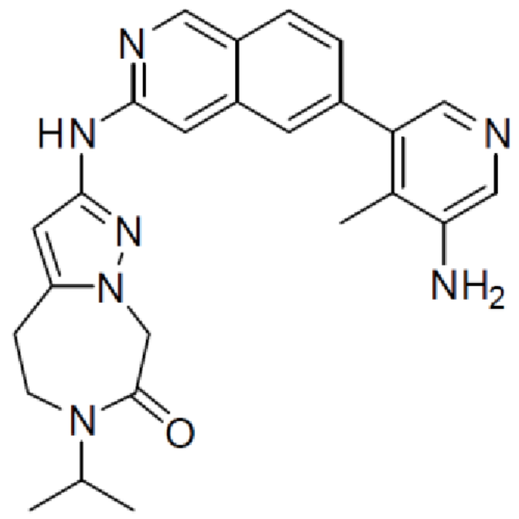


【0402】在25℃下，攪拌7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(60.0 mg，0.10 mmol)及2,2,2-三氟

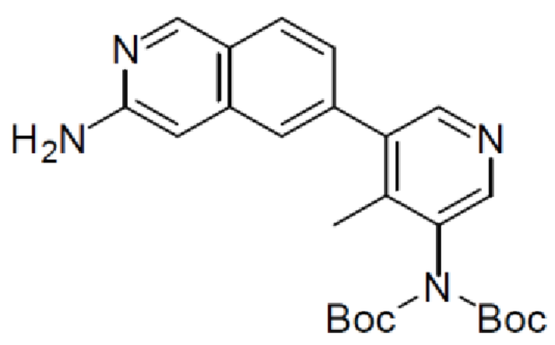
乙酸(1 mL)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮所得溶液。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液且藉由製備型HPLC (Atlantis HILIC OBD，19×150 mm×5 μm；7分鐘內水(10 mmol/L NH_4HCO_3):CH_3CN=20%-43%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-[7-氟-3-[(6-甲基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(60 mg，0.10 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 473；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.93 (d, J = 1.9 Hz, 3H)。

實例120

2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(**化合物129**)

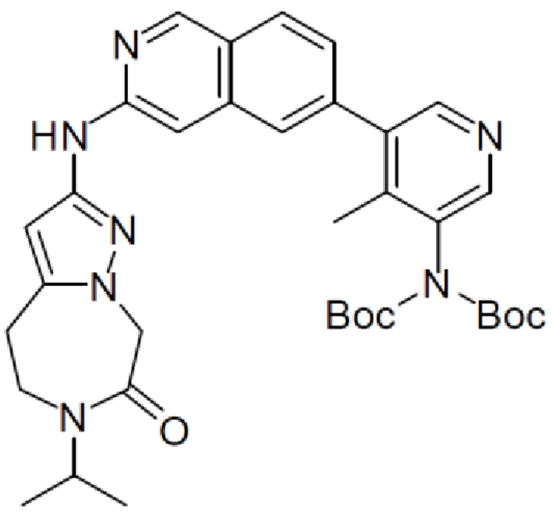


步驟1：*N*-[5-(3-胺基-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-*N*-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯



【0403】 在90℃下攪拌6-溴異喹啉-3-胺(500 mg，2.24 mmol)、*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(1265.59 mg，2.91 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(163.63 mg，0.22 mmol)、碳酸鉀(618.64 mg，4.48 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(1.5 mL)中之混合物12小時。在真空中濃縮反應物且用二氯甲烷/甲醇(15/1)溶離藉由矽膠急驟層析純化，得到呈固體狀之*N*-[5-(3-胺基-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-*N*-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(600 mg，1.33 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 451。

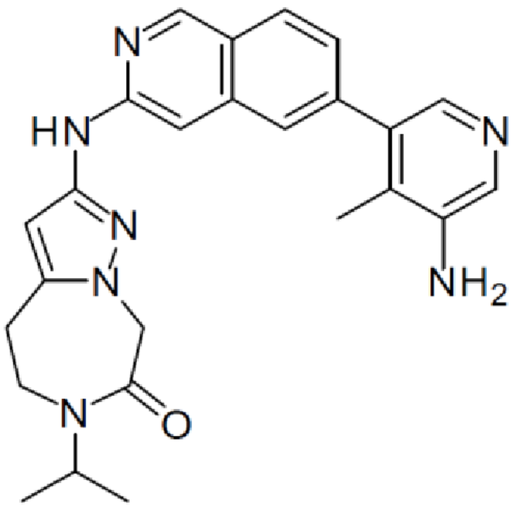
步驟2：*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[5-[3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0404】 在120℃下攪拌2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(144.97 mg，0.53 mmol)、*N*-[5-(3-胺基-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-*N*-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.36 mmol)、tBuBrettphosG3 (121.31 mg，0.14 mmol)、tBuBrettphos (86.12 mg，0.18 mmol)及碳酸銫(347.32 mg，1.07 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物1.5小時。在真空中濃縮反應物且用二氯甲烷/甲醇(15/1)溶離藉由矽膠急驟層析純化，得到呈黃色固體狀之*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[5-[3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-

6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.22 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 642。

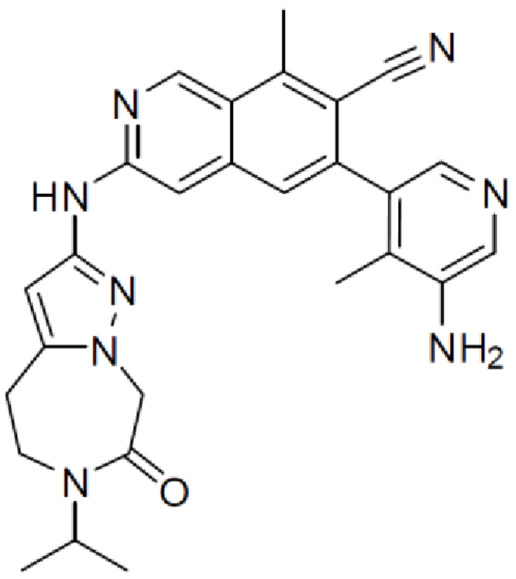
步驟3：2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



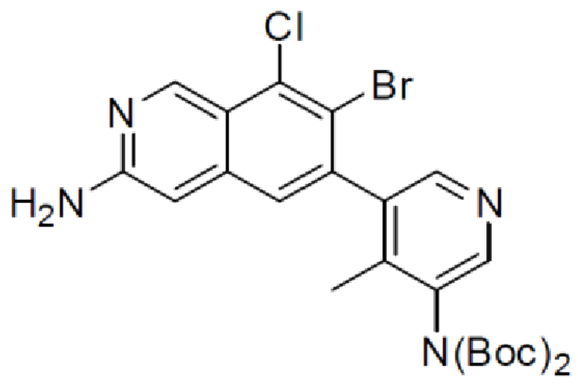
【0405】 在20℃下攪拌*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[5-[3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-6-異喹啉基]-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.16 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1 mL，0.16 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物1小時。在真空中濃縮反應物。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈0-40%，0.1% NH_4HCO_3/水)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(44.1 mg，0.099 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 442；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H)。

實例121

6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-8-甲基-異喹啉-7-甲腈(**化合物130**)

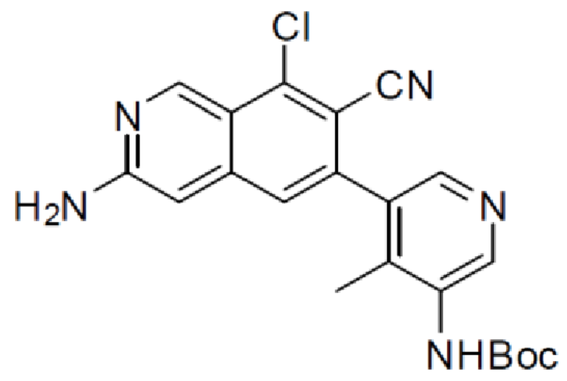


步驟1：N-[5-(3-胺基-7-溴-8-氯-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯



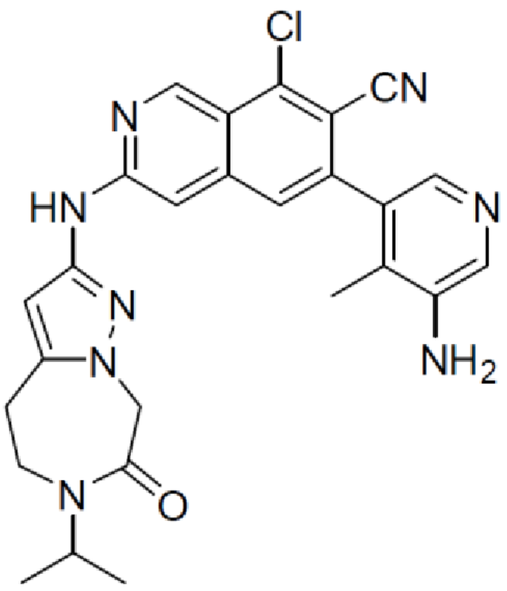
【0406】 在80℃下攪拌7-溴-8-氯-6-碘基-異喹啉-3-胺(1.3 g，3.39 mmol)、N-第三丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(1.9 g，4.41 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(248.09 mg，0.34 mmol)及碳酸鈉(840.88 mg，6.78 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(3 mL)中之混合物16小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。用PE/EA (2/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[5-(3-胺基-7-溴-8-氯-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(1.38 g，2.45 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 563.1$。

步驟2：N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氰基-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯



【0407】在130℃下，在氮氣氛圍下攪拌N-[5-(3-胺基-7-溴-8-氯-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯(850 mg，1.51 mmol)、氰化鋅(88.49 mg，0.75 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(174.19 mg，0.15 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(30 mL)中之混合物1.5小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈5-60%及含0.1% NH_4HCO_3之水)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氰基-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(326 mg，0.79 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 410.1。

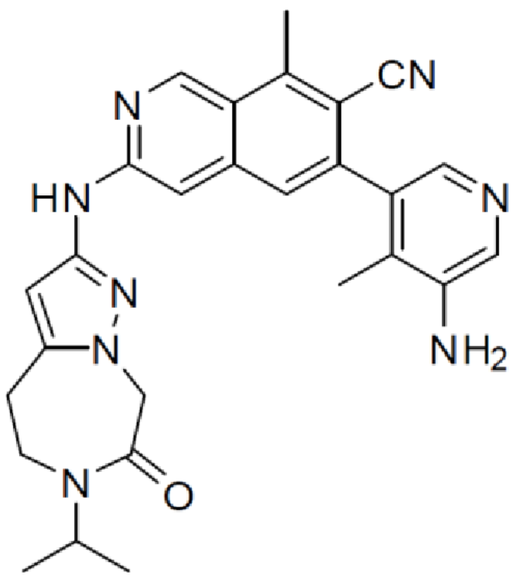
步驟3：6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]異喹啉-7-甲腈



【0408】在120℃下攪拌2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(194.81 mg，0.72 mmol)、N-[5-(3-胺基-8-氯-7-氰基-6-異喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(326 mg，0.48 mmol)、2-(二-第三丁基膦基)-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯苯(115.65 mg，0.24 mmol)、碳酸銫(310.98 mg，0.95 mmol)及t-BubrettPhos-Pd-G3 (163.02 mg，0.19 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物2小時。在

過濾之後，在真空中濃縮濾液。用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]異喹啉-7-甲腈(200 mg，0.40 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 501.3。

步驟4：6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-8-甲基-異喹啉-7-甲腈

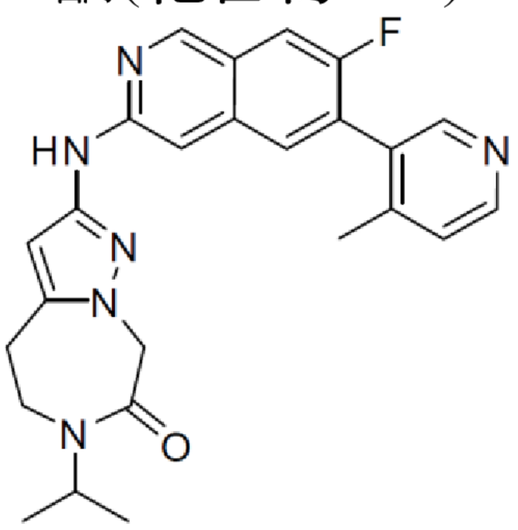


【0409】在100℃下攪拌6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-8-氯-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]異喹啉-7-甲腈(200 mg，0.40 mmol)、碳酸鉀(165.28 mg，1.2 mmol)、三甲基硼氧雜環己烷(0.22 mL，1.6 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(46.11 mg，0.04 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)及水(4.5 mL)中之混合物2小時。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (Sun Fire Prep C18 OBD，19×150 mm，5 μm；10分鐘內水(10 mmol/L NH_4HCO_3):CH_3CN=22%-36%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之產物6-(5-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-3-[(6-異丙基-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基]-8-甲基-異喹啉-7-甲腈(19.7 mg，0.041 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =481.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H),9.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.31 (s,

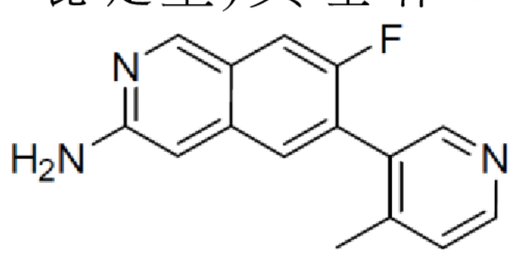
2H), 5.00 (s, 2H), 4.63-4.43 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

實例122

2-[[7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(**化合物131**)

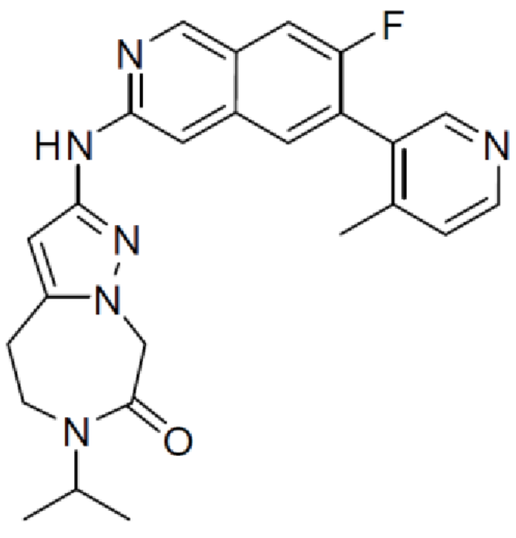


步驟1：7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)異喹啉-3-胺



【0410】在25℃下，向7-氟-6-碘基-異喹啉-3-胺(200 mg，0.69 mmol)、4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶(228.17 mg，1.04 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(50.75 mg，0.070 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(210.79 mg，1.53 mmol)。在90℃下攪拌所得溶液2小時且接著過濾。在真空中濃縮濾液。用乙酸乙酯/石油醚(4/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)異喹啉-3-胺(150 mg，0.59 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 254.1。

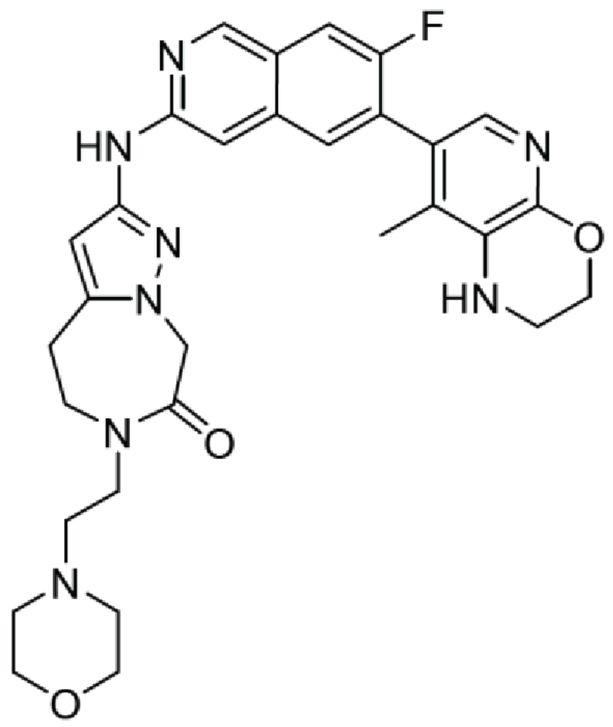
步驟2：2-[[7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



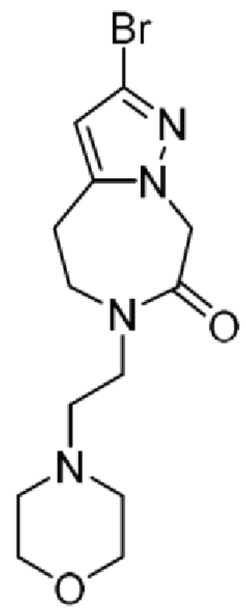
【0411】 在25℃下，向7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)異喹啉-3-胺(100 mg，0.39 mmol)、2-溴-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(128.94 mg，0.47 mmol)、t-BuBrettphos Pd G3 (134.88 mg，0.16 mmol)及t-BuBrettphos (95.55 mg，0.20 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物中添加碳酸銫(643.58 mg，1.97 mmol)。在120℃下攪拌所得溶液1小時。使所得混合物冷卻至室溫。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈0-40/含0.1% NH_4HCO_3之水)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[7-氟-6-(4-甲基-3-吡啶基)-3-異喹啉基]胺基]-6-異丙基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(76.2 mg，0.17 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 445.2；^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例123

2-[[7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-異喹啉基]胺基]-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(**化合物132**)

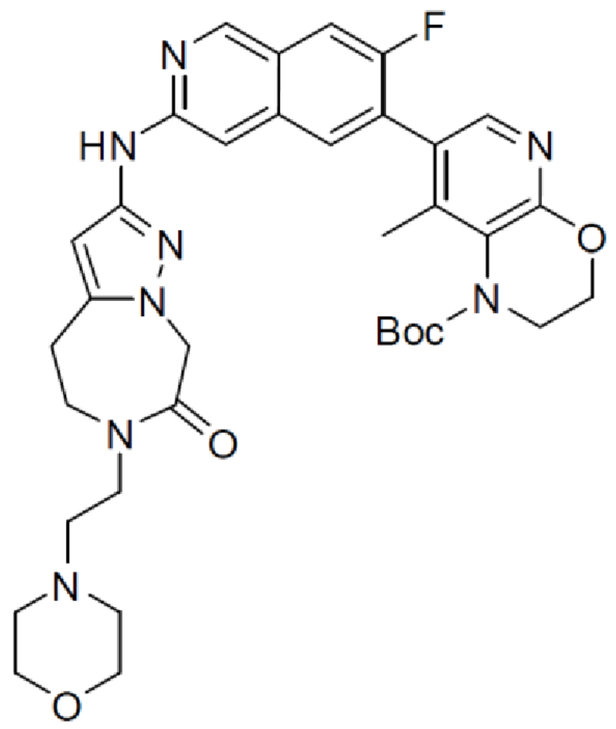


步驟1：2-溴-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮



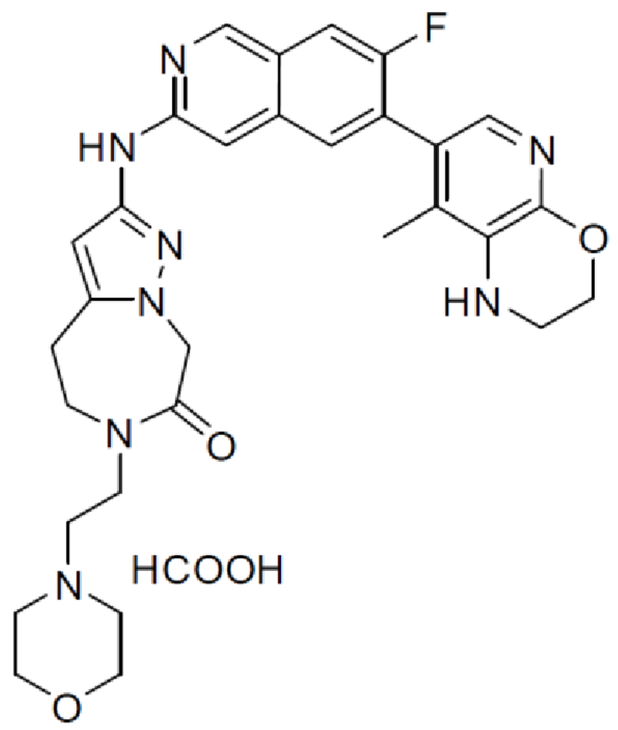
【0412】在0℃下攪拌2-溴-4,5,6,8-四氫吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(150 mg，0.65 mmol)及氫化鈉(78.24 mg，1.96 mmol，60%)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物30分鐘。接著，添加4-(2-溴乙基)嗎啉(253.07 mg，1.3 mmol)且在0℃下攪拌2小時。藉由添加水(1 mL)來淬滅反應物。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由逆相層析(乙腈0-40%+含0.05% TFA之水)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-溴-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(200 mg，0.58 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 343。

步驟2：7-[7-氟-3-[[6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基]胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯



【0413】在120℃下攪拌2-溴-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(100.35 mg，0.29 mmol)、7-(3-胺基-7-氟-6-異喹啉基)-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.24 mmol)、t-BuBrettphos 3G Pd (83.23 mg，0.10 mmol)、t-BuBrettphos (58.96 mg，0.12 mmol)及碳酸銫(397.13 mg，1.22 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物1小時。用二氯甲烷/甲醇(9/1)溶離，在矽膠上藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-[7-氟-3-[[6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(80 mg，0.12 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 673。

步驟3：2-[[7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-異喹啉基]胺基]-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮甲酸鹽



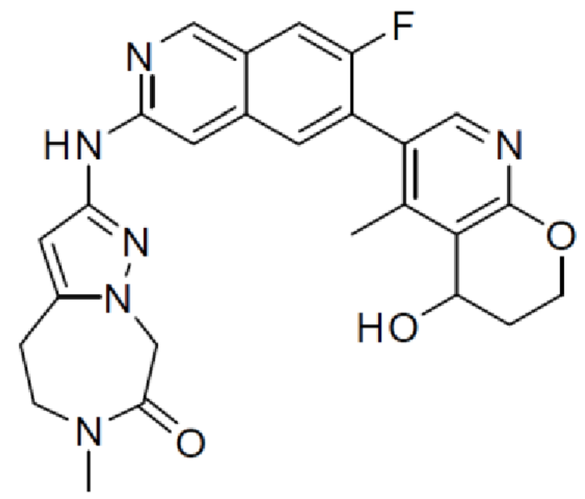
【0414】在25℃下攪拌7-[7-氟-3-[[6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-7-側氧基-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基]胺基]-6-異喹啉基]-8-甲基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸第三丁酯(80 mg，0.12 mmol)於1,2-二氯乙烷(2.5 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.5 mL)中之溶液2小時。在真空中濃縮溶劑。使殘餘物再溶解於甲醇中且接著用含氨之甲醇(7 M)將pH值調節至pH=8。在過濾之後，在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (Atlantis HILIC OBD管柱19×150 mm×5 μm；7分鐘內水(0.1% FA):CH_3CN=5%-35%)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-[[7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-異喹啉基]胺基]-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(57.3 mg，0.10 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =573；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.74-3.54 (m, 6H), 3.37-3.35(m, 3H), 3.08-3.06 (m, 3H), 2.45-2.40 (m, 3H), 1.92 (s, 3H)。

實例124

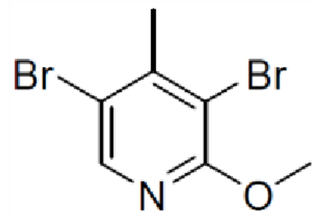
2-((7-氟-6-(4-羥基-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌嗪并[2,3-b]吡啶-6-基)異

喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

(化合物180)

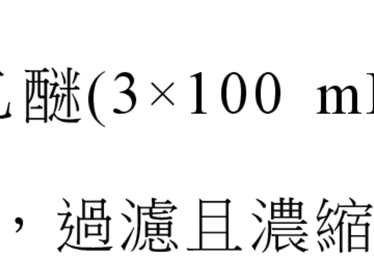


步驟1：3,5-二溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶



【0415】向乙酸鈉(9.86 g，120 mmol)及2-甲氧基-4-甲基吡啶(5 g，39 mmol)於乙酸(40 mL)中之懸浮液中添加溴(6.0 mL，120 mmol)。接著，在80℃下加熱12小時。使反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。接著，用含10%氫氧化鈉之水(28 g，698 mmol)及飽和亞硫酸鈉溶液(15 g，120 mmol)處理殘餘物。用乙醚(3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用無水粉末狀硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到白色固體，藉由管柱層析(220 g二氧化矽管柱，12分鐘內0-30%乙酸異丙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀之3,5-二溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(10.02 g，35.67 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。LCMS (ESI,m/z): 280 $[M+H]^+$。

步驟2：1-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-醇

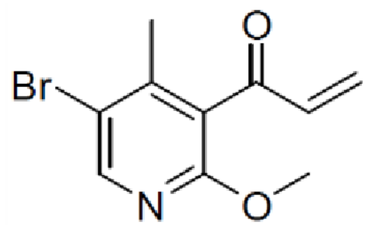


【0416】在氮氣下，使3,5-二溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(7.6 g，27 mmol)於乙醚(100 mL)中之溶液冷卻至-65℃。在攪拌下逐滴添加正丁基

鋰(2.5 M於己烷中，12 mL，29.7 mmol)，同時保持溫度為-65℃。使反應物冷卻至-70℃且在氮氣下攪拌30分鐘，接著升溫至室溫隔夜。向反應物中添加30 ml飽和碳酸氫鈉溶液。所得混合物用二氯甲烷萃取，經硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈透明油狀之1-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-醇，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.17 (s, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.49 - 5.45 (m, 1H), 5.20 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

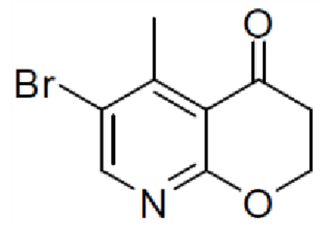
【0417】 LCMS (ESI,m/z): 260 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮



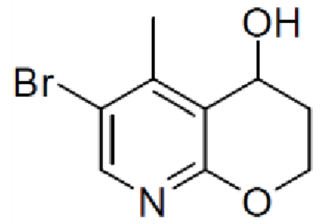
【0418】 在室溫下，向1-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-醇(6.9 g，26.7 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(dess-martin periodinane)(17.24 g，39.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，接著藉由在攪拌下緩慢添加200 ml飽和碳酸氫鈉溶液來淬滅。將混合物轉移至單獨的漏斗中且收集有機層。用二氯甲烷再萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到黃色油狀物，藉由管柱層析(二氧化矽，120 g，25分鐘內0-50%乙酸異丙酯/庚烷)純化，得到呈透明油狀之1-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(6.03 g，23.5 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.26 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 17.6, 10.5 Hz, 1H), 6.13 - 5.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。LCMS (ESI,m/z): 258 $[M+H]^+$。

步驟4：6-溴-5-甲基-2,3-二氫-4H-吡喃醇[2,3-b]吡啶-4-酮



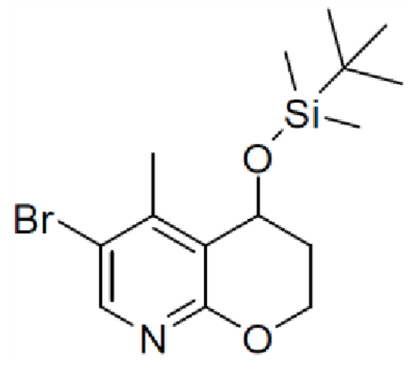
【0419】 向1-(5-溴-2-甲 氧 基-4-甲 基 吡 啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(4.7 g，18.24 mmol)於乙酸(80 mL)中之溶液中添加氫溴酸(48%水溶液，6.4 mL，57 mmol)。將反應物加熱至100℃保持45分鐘，接著冷卻至室溫且用乙醚(3×50 mL)萃取。用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌合併之有機層。收集有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到黃色固體，藉由管柱層析(二氧化矽，220 g，20分鐘內0-65%乙酸異丙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀之6-溴-2-甲 基-2,3-二 氫-4H-吡 喃 醇[2,3-b]吡 啶-4-酮(2.27 g，9.4 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.46 (s, 1H), 4.59 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。LCMS (ESI,m/z): 244 $[M+H]^+$。

步驟5：6-溴-5-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶-4-醇



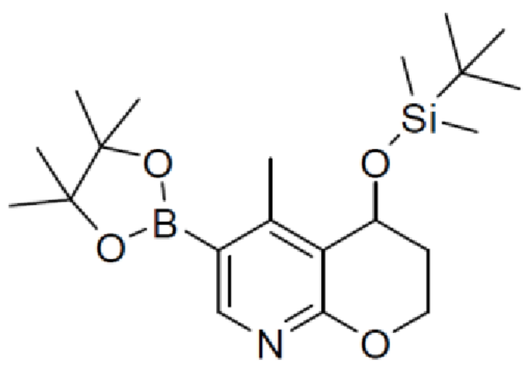
【0420】 向1-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(468.3 mg，1.9 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(167.6 mg，4.43 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著藉由添加水淬滅且在減壓下濃縮。將殘餘物分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。收集有機層且用乙酸乙酯(2×30 mL)再萃取水層兩次。接著，合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之6-溴-5-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶-4-醇，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI,m/z): 246 $[M+H]^+$。

步驟6：6-溴-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶



【0421】向6-溴-5-甲 基-3,4-二 氫-2H-吡 喃 醇[2,3-b]吡 啶-4-醇(507.2 mg，2.1 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.75 mL，5.4 mmol)。在氮氣下使混合物冷卻至0℃，接著添加第三丁基二甲基矽烷基三氟甲烷磺酸鹽(0.58 mL，2.47 mmol)。在室溫下攪拌反應物45分鐘，接著藉由添加濃氯化銨溶液來淬滅。用二氯甲烷萃取混合物且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到透明油，藉由管柱層析(二氧化矽，80 g，18分鐘內0-50%乙酸異丙酯/庚烷)純化，得到呈白色固體狀之6-溴-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶(640.8 mg，1.79 mmol)。LCMS (ESI,m/z): 360 $[M+H]^+$。

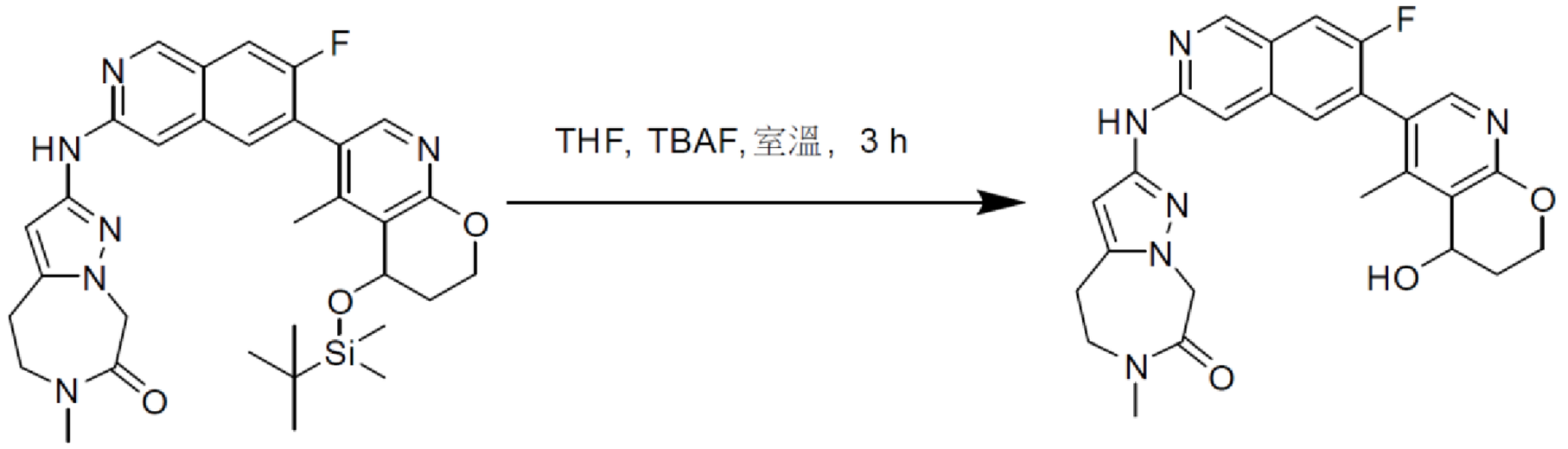
步驟7：6-溴-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶



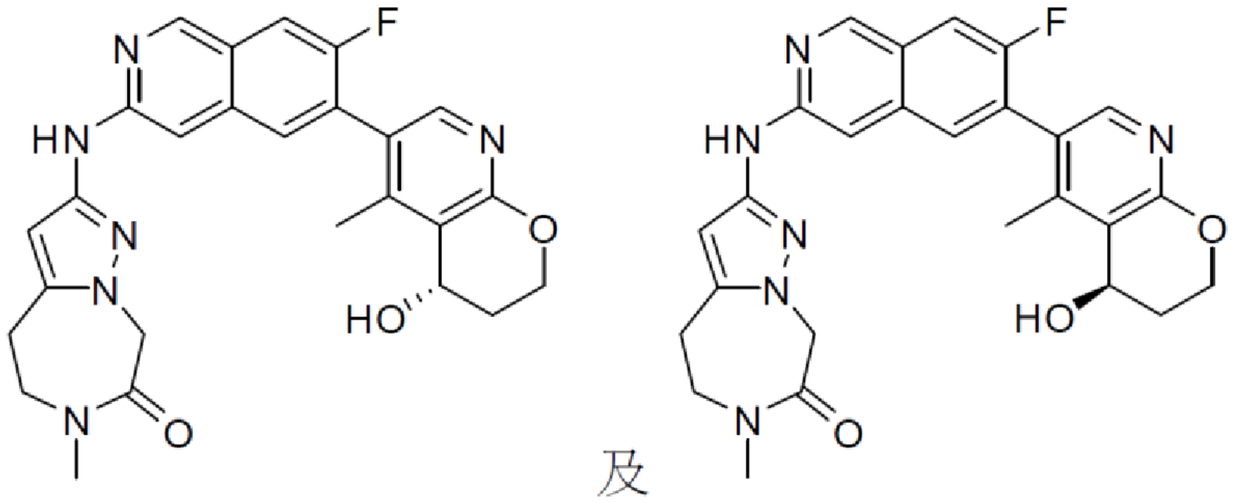
【0422】在氮氣下，使6-溴-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶(441.5 mg，1.2 mmol)、雙(頻哪醇根基)二 硼(500 mg，1.93 mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (134.7 mg，0.16 mmol)及乙酸鉀(454.6 mg，4.63 mmol)溶解於1,4-二噁烷(5 mL)中，接著在氮氣下加熱至90℃隔夜。使所得混合物冷卻至室溫，用20 mL乙酸乙酯稀釋且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之6-溴-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3,4-

二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

LCMS (ESI,m/z): 406 $[M+H]^+$。



(S)-2-((7-氟-6-(4-羥基-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮及(R)-2-((7-氟-6-(4-羥基-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮



【0423】 在室溫下，向2-[[6-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-5-甲基-3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶-6-基]-7-氟-3-異喹啉]胺基]-6-甲基-,8-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(110 mg，0.19 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液中添加氟化四丁基銨(1.0 M於THF中，1 mL，1 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時，接著藉由添加水來淬滅。在減壓下濃縮所得混合物。相繼藉由逆相HPLC及對掌性SFC (Chiralpak IB-N，150×21 mm，5 μM；於CO_2中之50%含0.1%氫氧化銨之MeOH；流動速率=70 mL/min)純化殘餘物，得到各對映異構體之2-氟-6-(4-羥基-5-甲基-

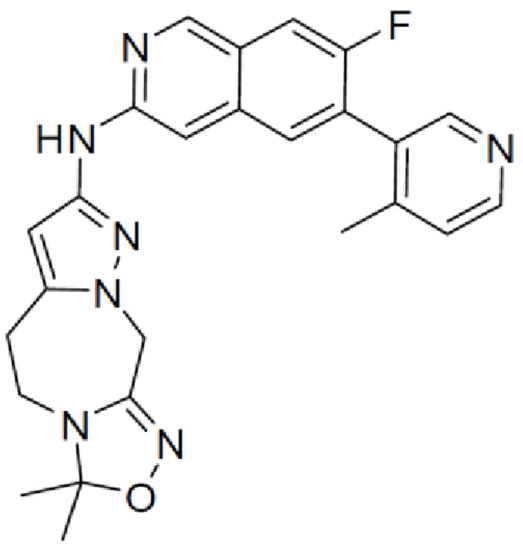
3,4-二氫-2H-吡喃醇[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(9.5 mg，0.019 mmol)。

【0424】 峰1 (**化合物180a**)：cSFC滯留時間 = 1.4 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.25 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.98 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 2H)。分析型HPLC滯留時間3.667分鐘。方法N。LCMS (ESI,m/z): 489.3 [M+H]+。

【0425】 峰2 (**化合物180b**)：cSFC滯留時間 = 1.84 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.25 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.98 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 2H)。分析型HPLC滯留時間3.666分鐘。方法N。LCMS (ESI,m/z): 489.2 $[M+H]^+$。

實例125

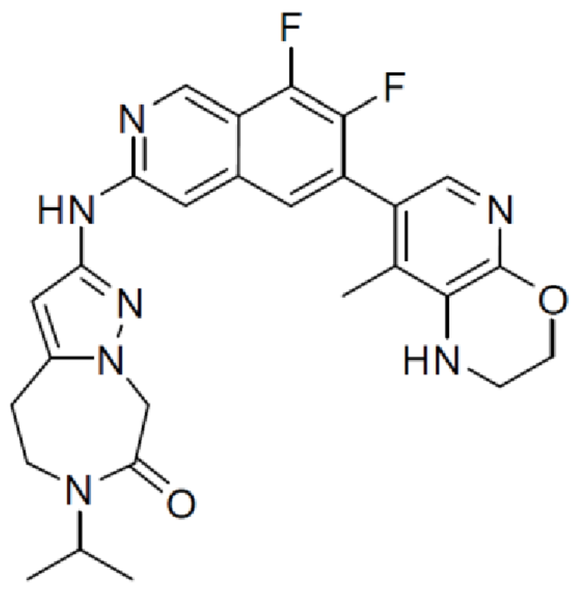
N-(7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)-3,3-二甲基-5,6-二氫-3H,11H-[1,2,4]噁二唑并[4,3-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物134**)



【0426】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.987分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 458.2。

實例126

2-((7,8-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物135**)

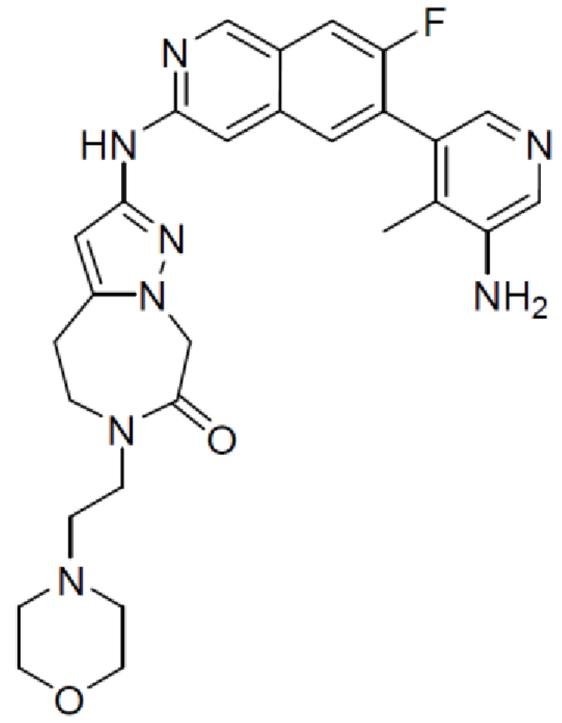


【0427】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.32-4.30 (s, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。分

析型HPLC滯留時間2.316分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+ = 520.2$。

實例127

【0428】 2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物136**)

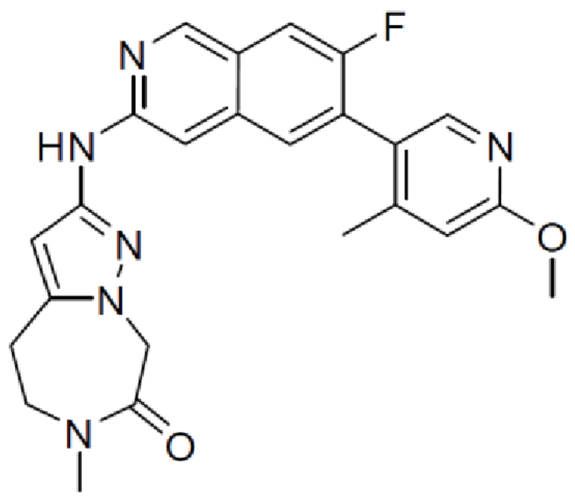


【0429】 根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 6H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 6H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.541分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 531.2。

實例128

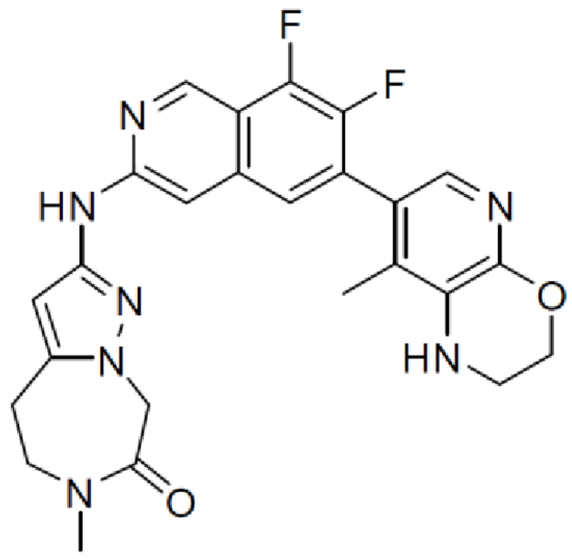
【0430】 2-((7-氟-6-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物137**)



【0431】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.878分鐘。方法M。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 447.2。

實例129

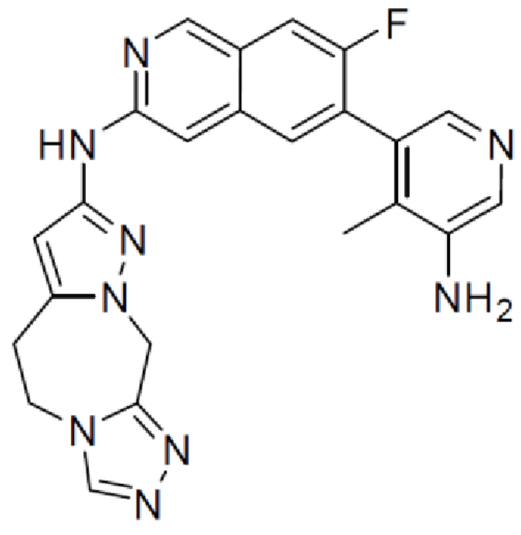
2-((7,8-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物138**)



【0432】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.76(s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 3.85-8.83 (m, 2H), 3.34-3.13 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間2.326分鐘。方法L。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 492.1。

實例130

N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-吡唑并[1,5-d][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物139**)

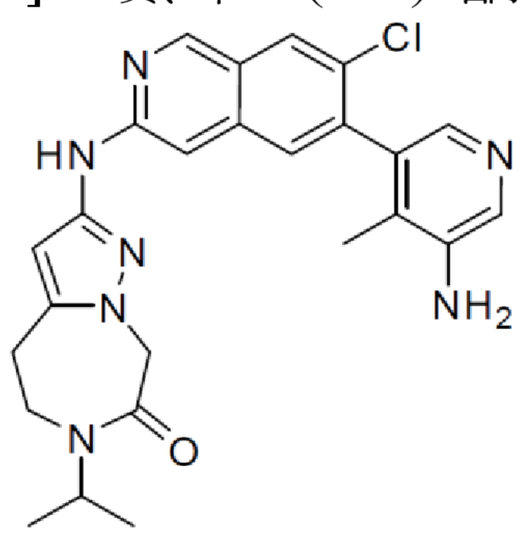


【0433】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H),1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.572分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 442.2。

實例131

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氯異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物140**)

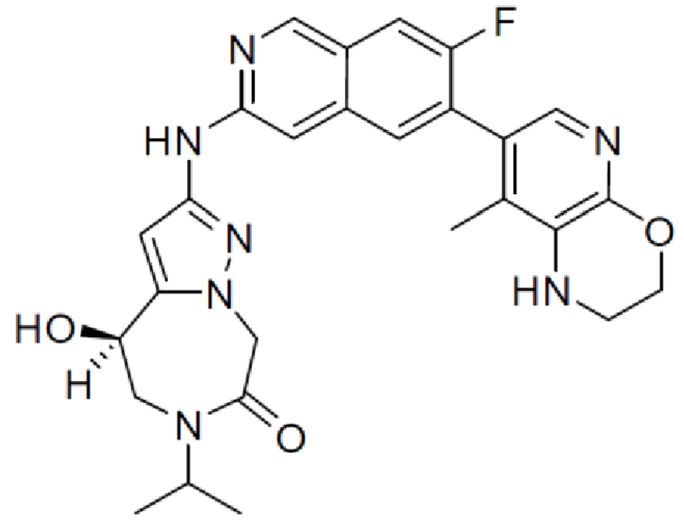


【0434】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.60(s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 3.80-3.76 (s, 1H), 3.00-2.98 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.222分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 476.2。

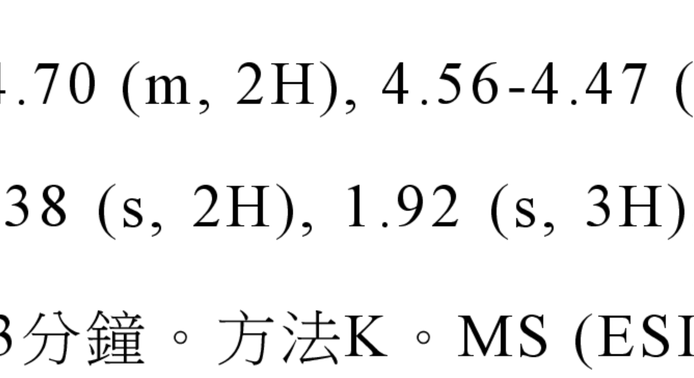
實例132

(R)-2-((7-氟-6-(8-甲 基-2,3-二 氫-1H-吡 啶 并[2,3-b][1,4]噁 嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物141a**)



【0435】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78(d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.68(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.21 & 5.16 (s, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.13-1.11 (m, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.903分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 518.2。

(S)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物141b**)

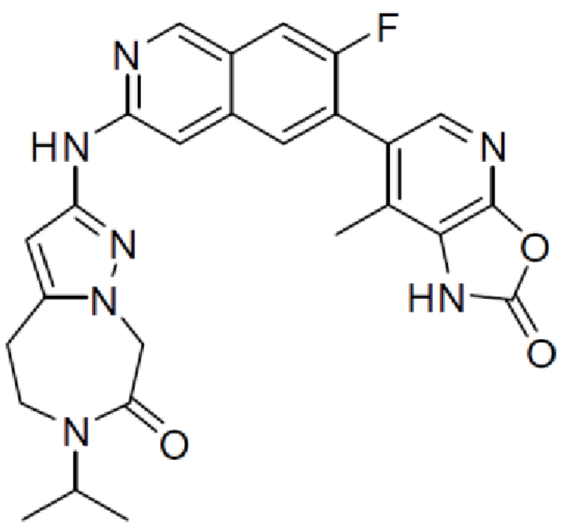


【0436】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78(d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.68(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.21 & 5.16 (s, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.13-1.11 (m, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.903分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 518.2。

實例133

6-(7-氟-3-((6-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-7-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶-2(1H)-酮(**化合物142**)

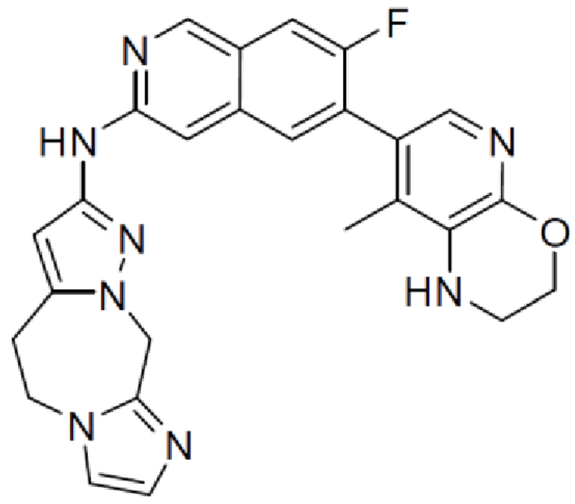


【0437】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。分析型HPLC滯留時間2.133分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 502.2。

實例134

N-(7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-胺(**化合**

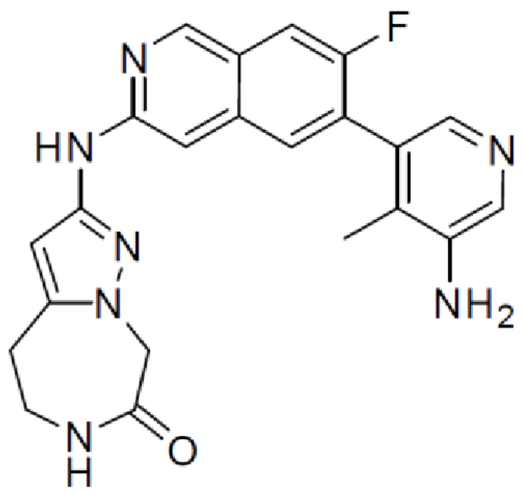
物**143**)



【0438】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.017分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 483.2。

實例135

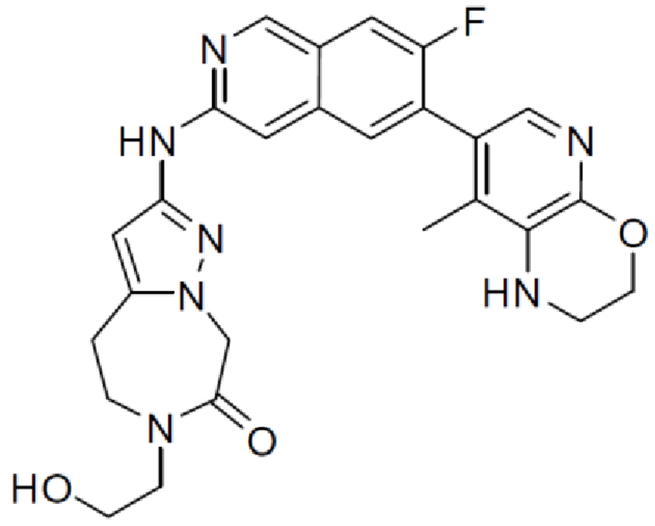
2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物144**)



【0439】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.130分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 418.2。

實例136

2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物145**)

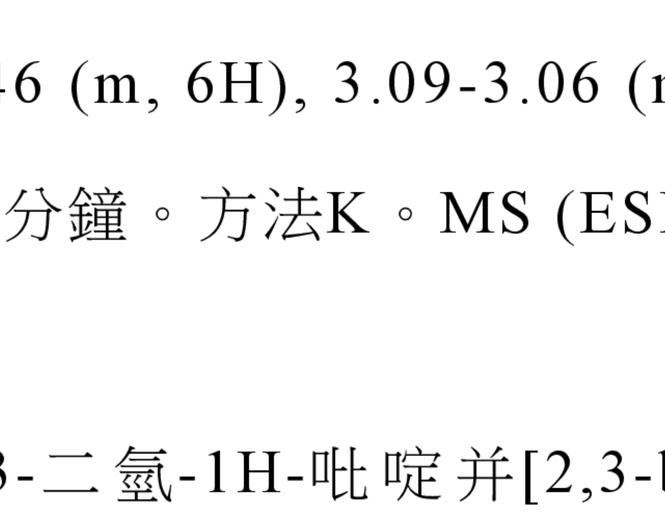


【0440】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.81-4.79 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 6H), 3.09-3.06 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.913分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 504.2。

實例137

2-((5-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物146**)

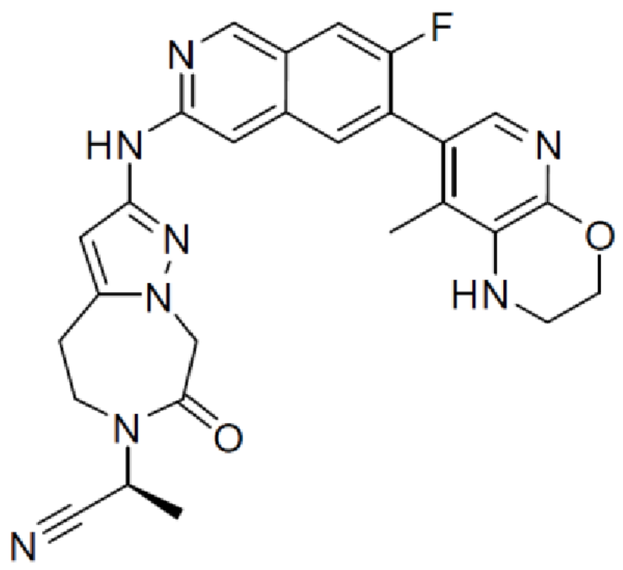


【0441】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.89 -3.85 (m, 2H), 3.61 - 3.37 (m, 6H), 3.08 -3.06 (m, 2H), 1.93 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.915分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 504.2。

實例138

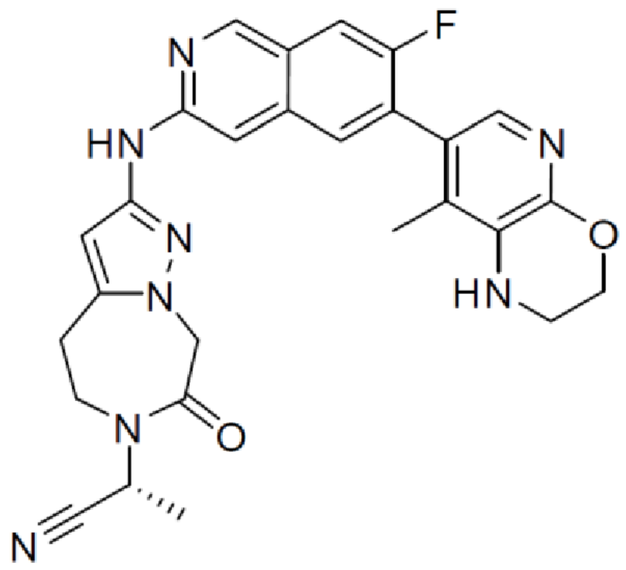
(S)-2-(2-((7-氟-6-(8-甲 基-2,3-二 氫-1H-吡 啶 并[2,3-b][1,4]噁 嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈(**化合物147a**)



【0442】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.24 - 4.96 (m, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 4.03 -4.00 (m, 2H), 3.38 -3.35 (m, 2H), 3.10 -3.08 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間2.299分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 513.2。

(R)-2-(2-((7-氟-6-(8-甲 基-2,3-二 氫-1H-吡 啶 并[2,3-b][1,4]噁 嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮

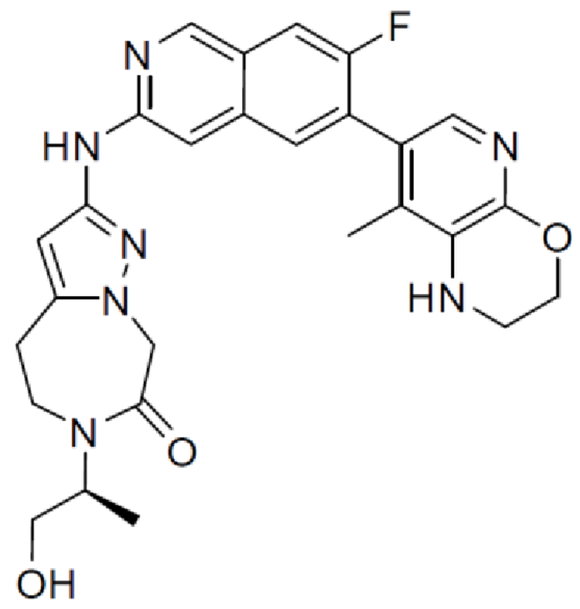
呼-6-基)丙腈(**化合物147b**)



【0443】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.47 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.24 - 4.96 (m, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 4.03 -4.00 (m, 2H), 3.38 -3.35 (m, 2H), 3.10 -3.08 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間2.307分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 513.2。

實例139

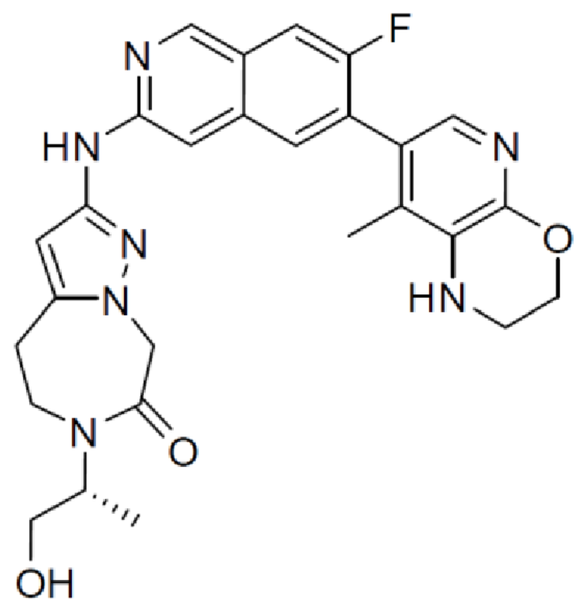
(S)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物148a**)



【0444】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H),

8.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.30 (m, 2H), 3.81 - 3.79 (m, 2H), 3.48 -3.40 (m, 4H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.095分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 518.2。

(R)-2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基丙-2-基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物148b**)

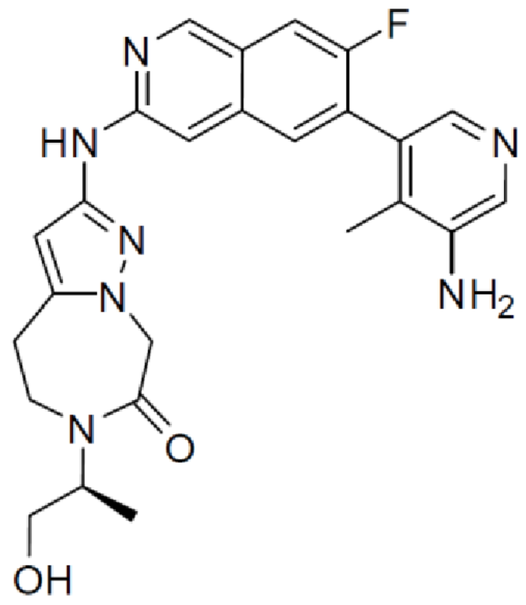


【0445】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.30 (m, 2H), 3.81 - 3.79 (m, 2H), 3.48 -3.40 (m, 4H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.095分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 518.2。

實例140

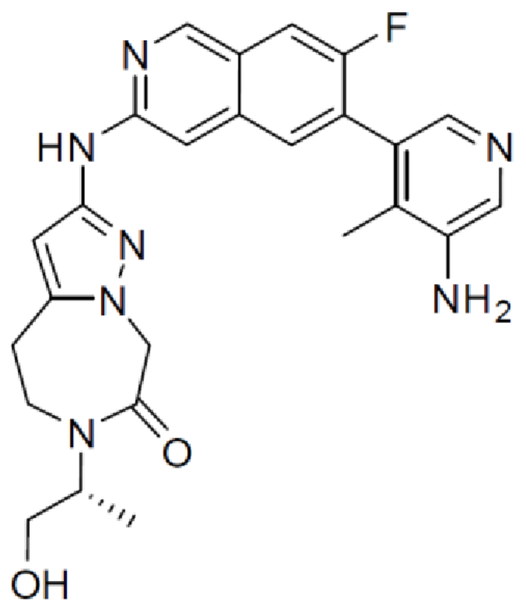
(S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥

基 丙-2-基)-5,6-二 氫-4H-吡 唑 并[1,5-d][1,4]二 氮 呼-7(8H)-酮(**化 合 物 149a**)



【0446】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.00 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 3.17 - 2.83 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.020分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 476.2。

(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(1-羥基 丙-2-基)-5,6-二 氫-4H-吡 唑 并[1,5-d][1,4]二 氮 呼-7(8H)-酮(**化 合 物 149b**)

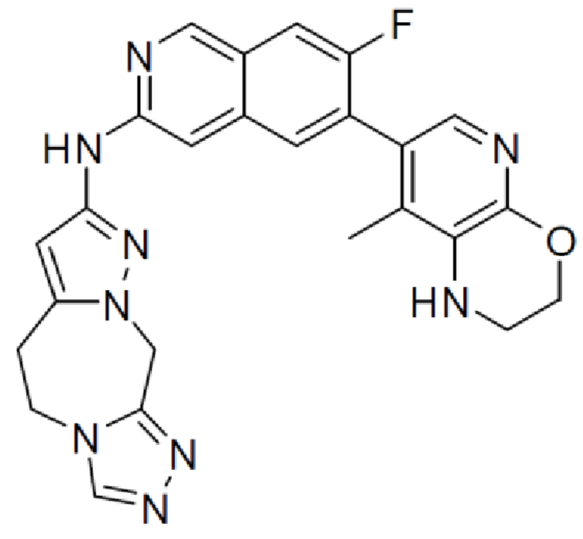


【0447】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.00 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 3.17 - 2.83 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.728分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 476.2。

實例141

N-(7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-吡唑并[1,5-d][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物151**)

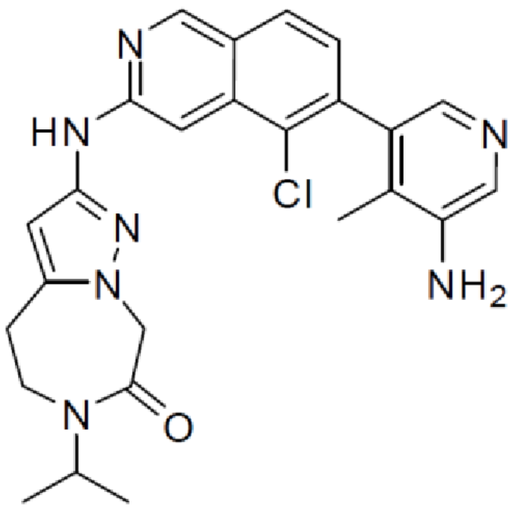


【0448】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.52 - 4.22 (m, 4H), 3.90 - 3.62 (s, 3H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.907分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 484.2。

實例142

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-5-氯異喹啉-3-基)胺基)-6-異丙基-

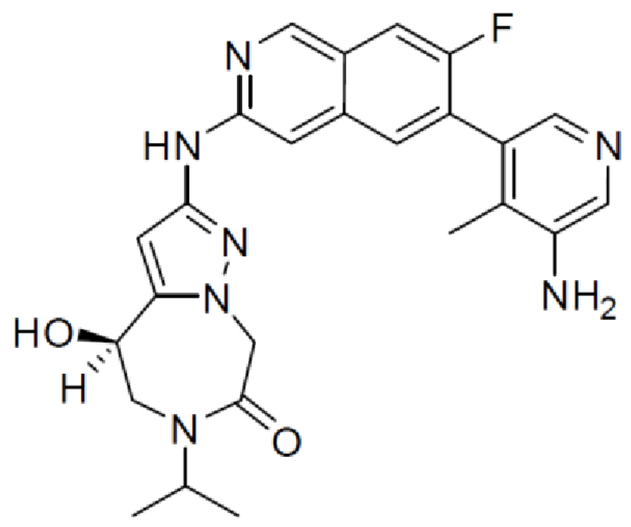
5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物152**)



【0449】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 3.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.211分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]$^+$ = 476.2。

實例143

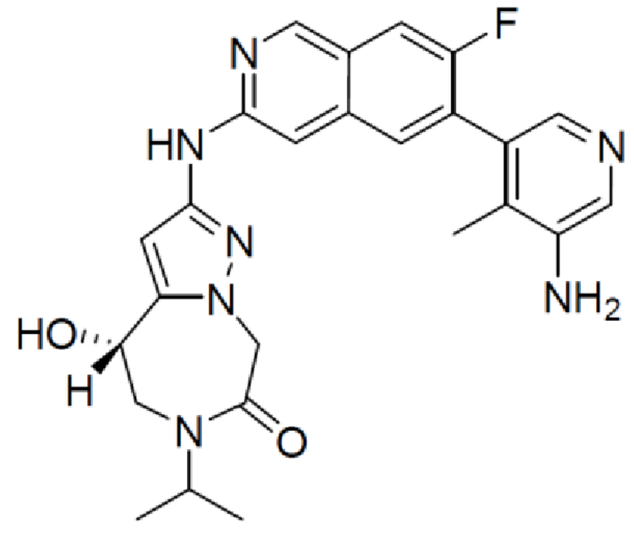
(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物153a**)



【0450】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.83 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.29 - 5.27 (m, 2H),

5.16 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.69(m, 2H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 3.88 - 3.49 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.13 - 1.10 (m, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.074分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 476.2。

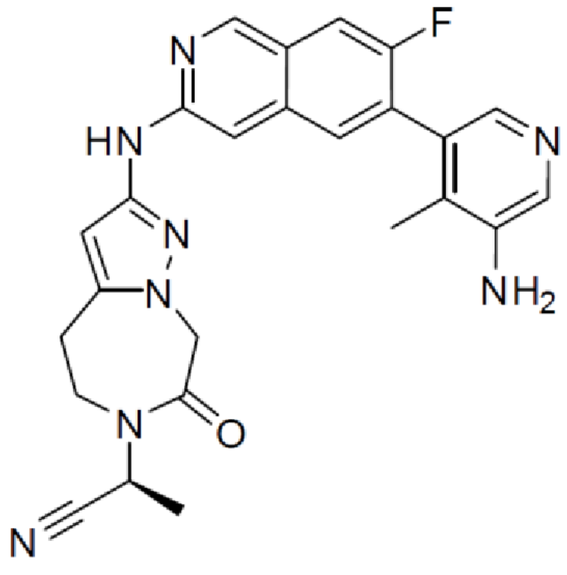
(S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物153b)**



【0451】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.29 - 5.27 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.69(m, 2H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 3.88 - 3.49 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.13 - 1.10 (m, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.074分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 476.2。

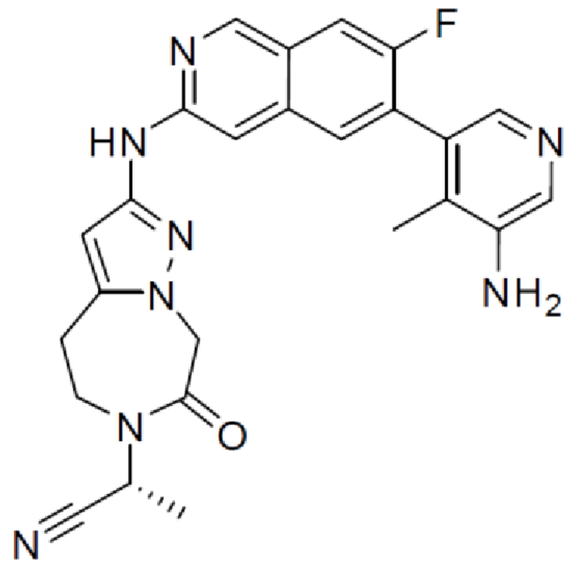
實例144

(S)-2-(2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈(**化合物154a**)



【0452】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.58 - 5.33 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 - 4.95 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.120分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 471.2。

(R)-2-(2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-7-側氧基-4,5,7,8-四氫-6H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-基)丙腈(**化合物154b**)

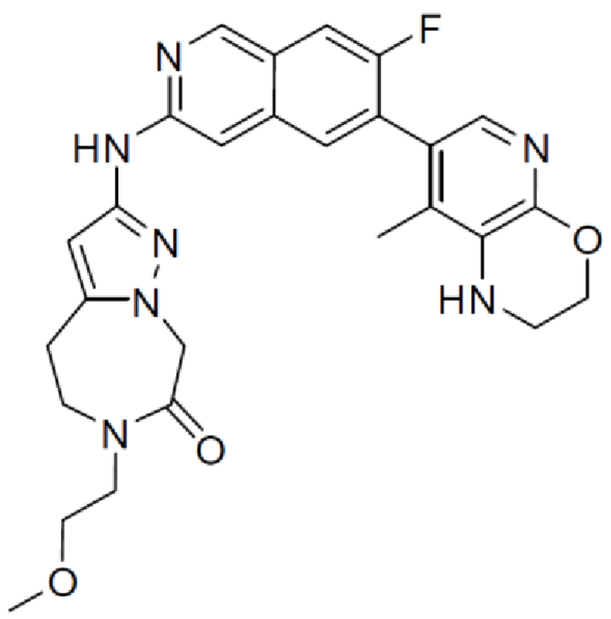


【0453】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.58 - 5.33 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 - 4.95 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.111分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 471.2。

實例145

2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-甲氧基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-

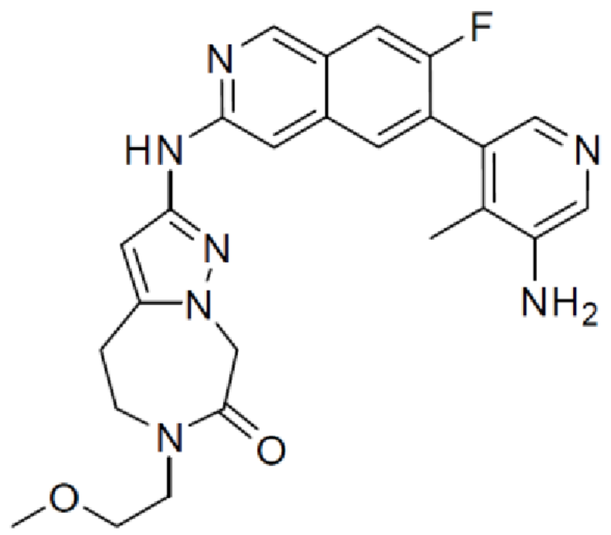
7(8H)-酮**(化合物155)**



【0454】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間2.095分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 518.2。

實例146

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-甲氧基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物156**)

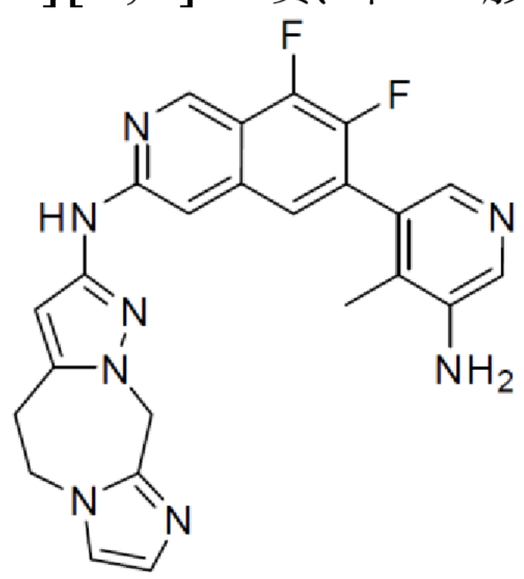


【0455】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.96 - 3.77 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz,

2H), 3.45 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.090分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 476.2。

實例147

N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物157**)

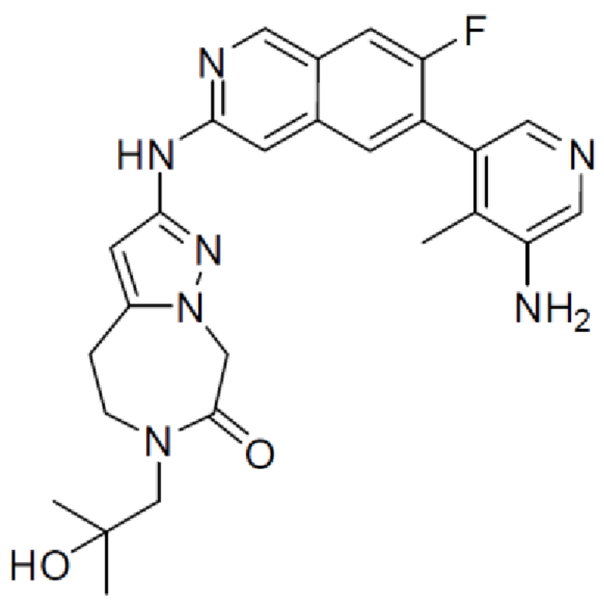


【0456】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.803分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 459.2。

實例148

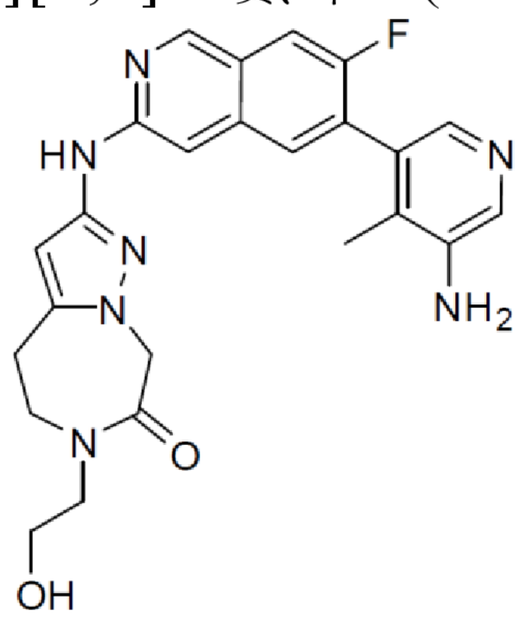
2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物158**)



【0457】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.27 - 3.95 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.26 - 3.24 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.940分鐘。方法M。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 490.2。

實例149

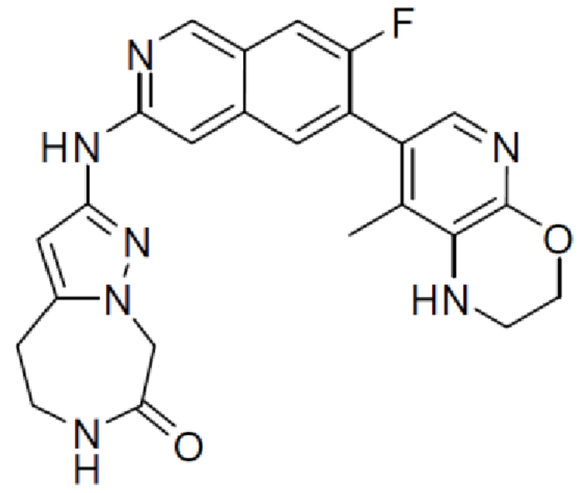
2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-羥基乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物159**)



【0458】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.07 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.675分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 462.2。

實例150

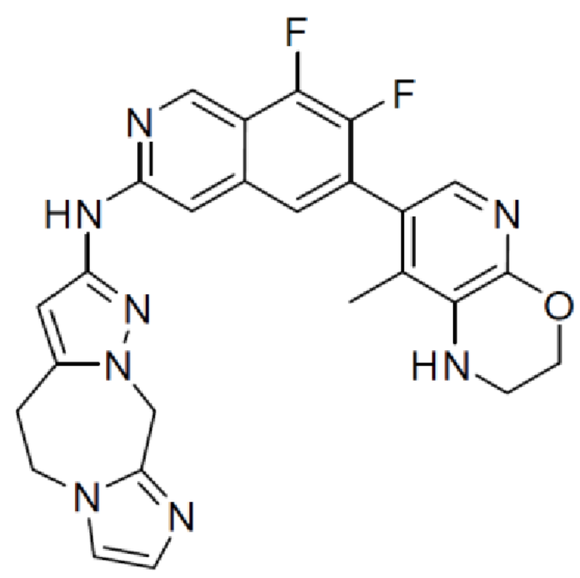
2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物160**)



【0459】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.29 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.782分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 460.1。

實例151

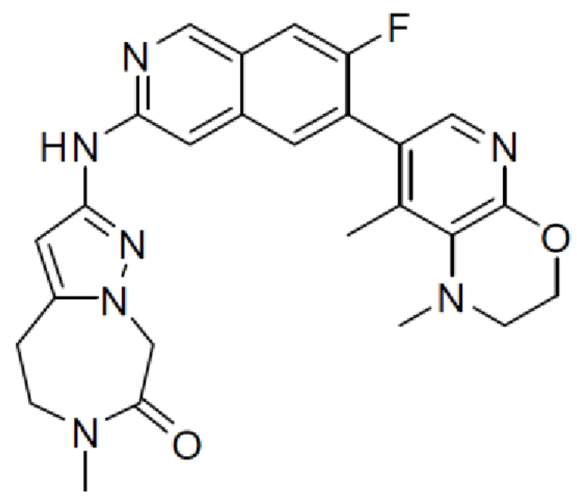
N-(7,8-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物161**)



【0460】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.710分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 501.2。

實例152

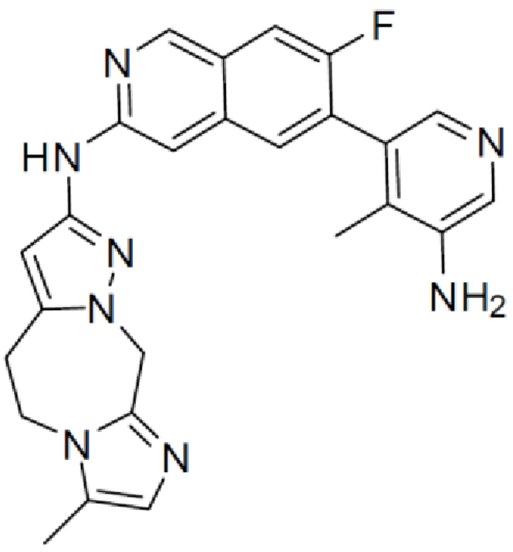
2-((6-(1,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物162**)



【0461】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36-4.35 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.556分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 488.2。

實例153

N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-3-甲基-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物163**)



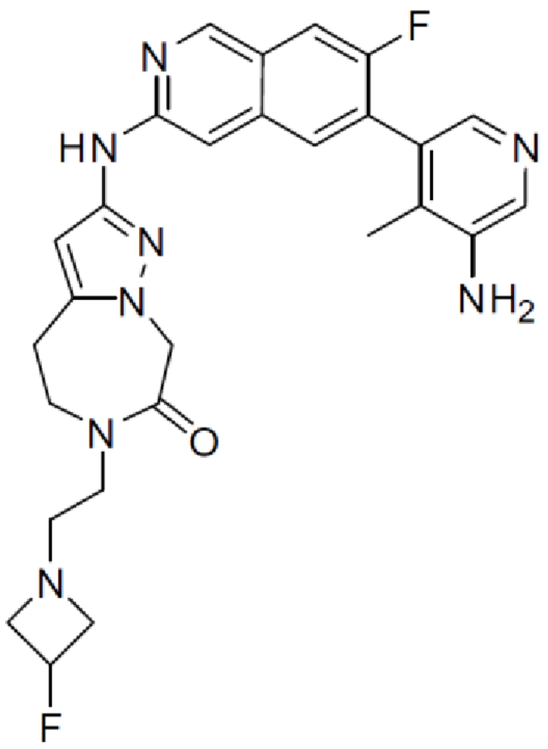
【0462】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間0.958.方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 455.2。

實例154

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮

(化合物164)



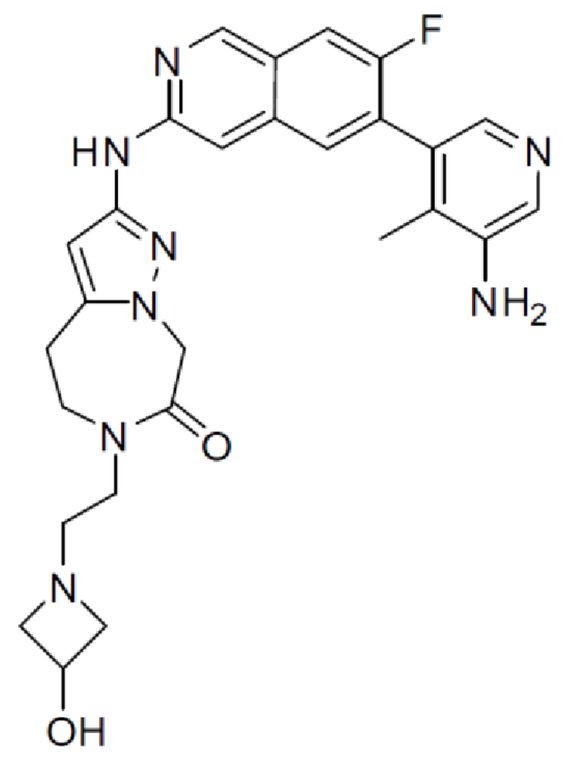
【0463】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.70 (m, 2H), 5.99 (s, 1H),

5.28 (s, 2H), 5.24-5.04 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.59 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.477分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 519.2。

實例155

2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物165**)

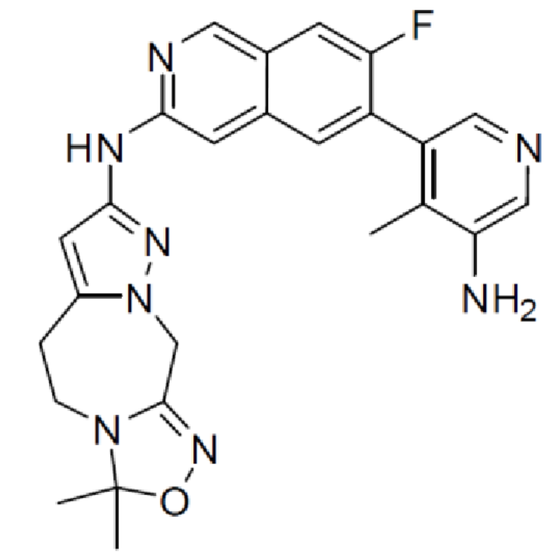


【0464】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.35-5.20 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間0.921分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 259.2。

實例156

N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-3,3-二甲基-5,6-二氫-3H,11H-[1,2,4]噁二唑并[4,3-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物**

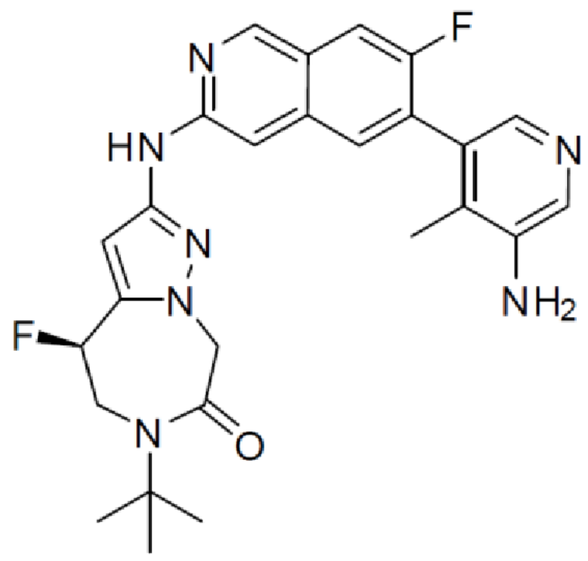
166)



【0465】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.71-7.70 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (s, 6H)。分析型HPLC滯留時間2.202分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 473.2。

實例157

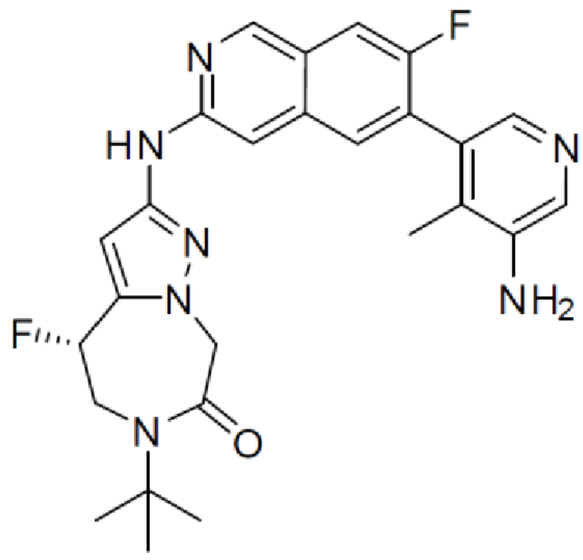
(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(第三丁基)-4-氟-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物167a**)



【0466】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.92-5.76 (m, 1H), 5.29

(s, 2H), 5.22-4.85 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。分析型HPLC滯留時間1.172分鐘。方法L。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 492.1。

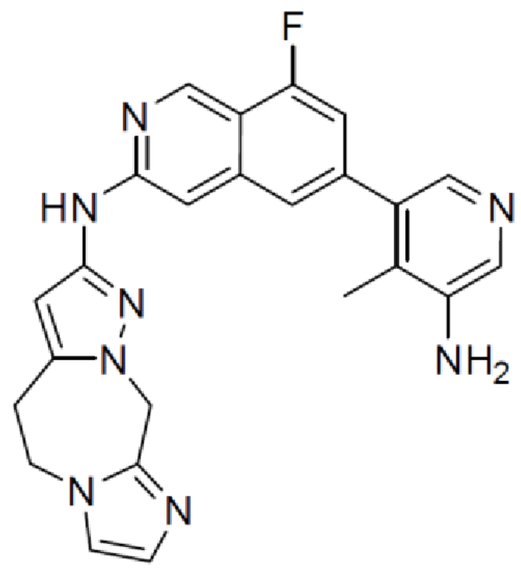
(S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-(第三丁基)-4-氟-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物167b**)



【0467】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.92-5.76 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.22-4.85 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。分析型HPLC滯留時間1.177分鐘。方法L。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 492.1。

實例158

N-(6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-8-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物168**)

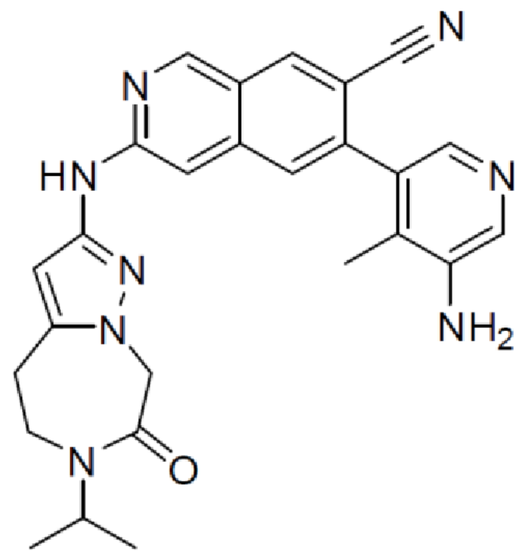


【0468】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間0.997分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 441.2。

實例159

6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-3-((6-異丙基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基)異喹啉-7-甲腈(**化合物169**)

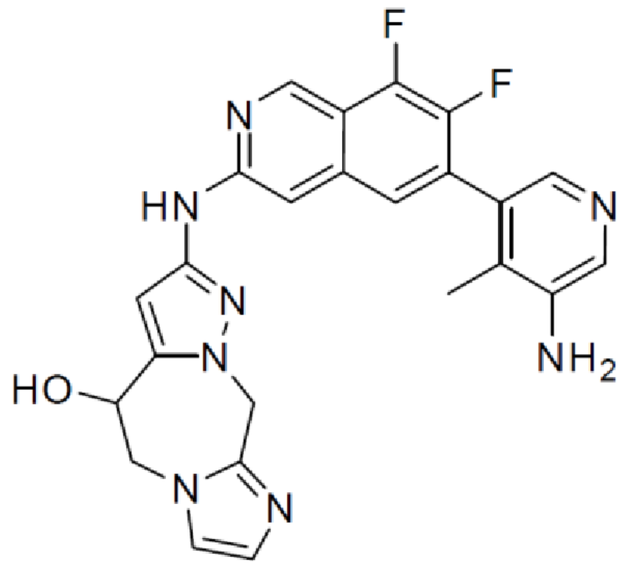


【0469】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。分析型HPLC滯留時間1.236分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 467.2。

實例160

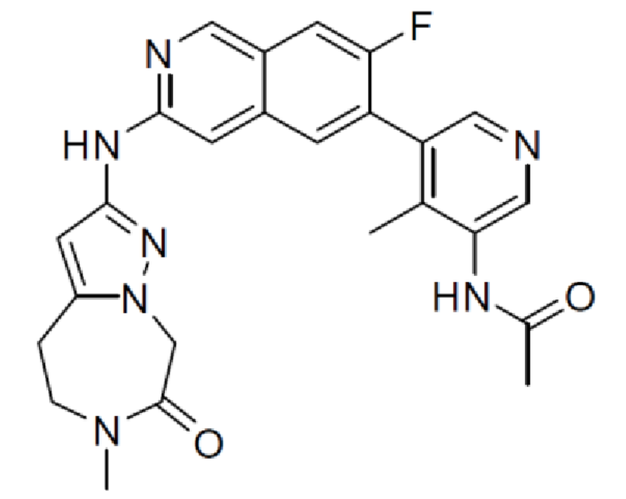
(+/-)-8-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-6-醇(**化合物170**)



【0470】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.50-4.34 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.678分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 475.2。

實例161

N-(5-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)乙醯胺(**化合物171**)

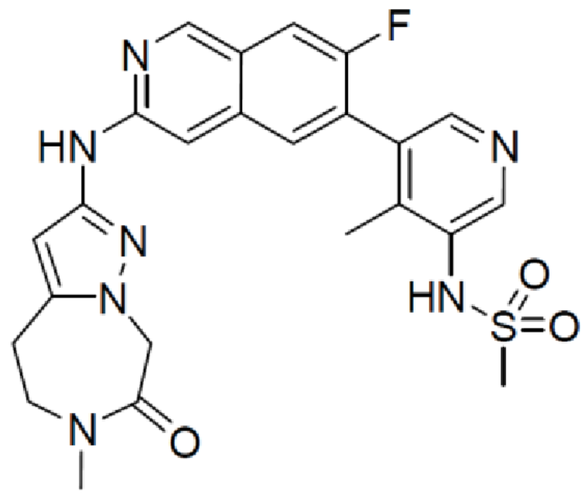


【0471】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H),

8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.039分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 474.2

實例162

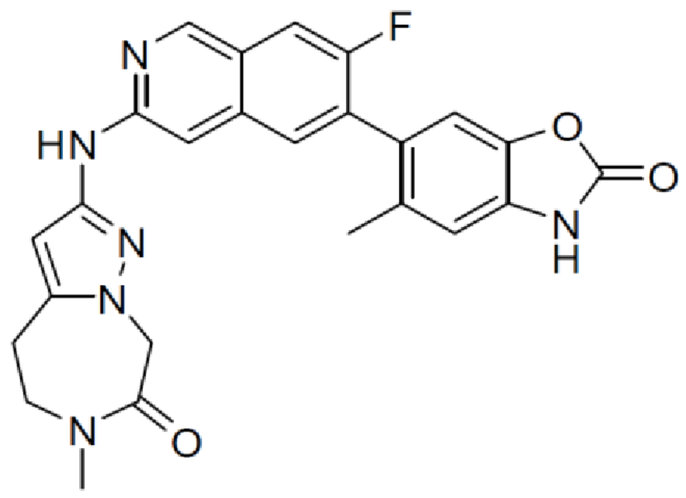
N-(5-(7-氟-3-((6-甲 基-7-側 氧 基-5,6,7,8-四 氫-4H-吡 唑 并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(**化合物172**)



【0472】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.117分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 510.2。

實例163

6-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-5-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(**化合物173**)



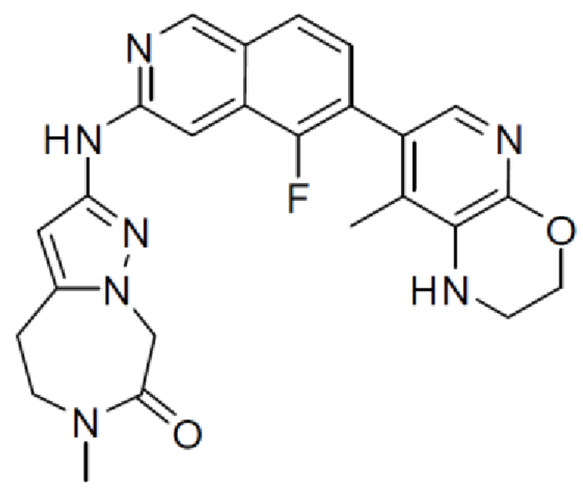
【0473】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H),7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.299分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 473.2。

實例164

2-((5-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮

(化合物174)

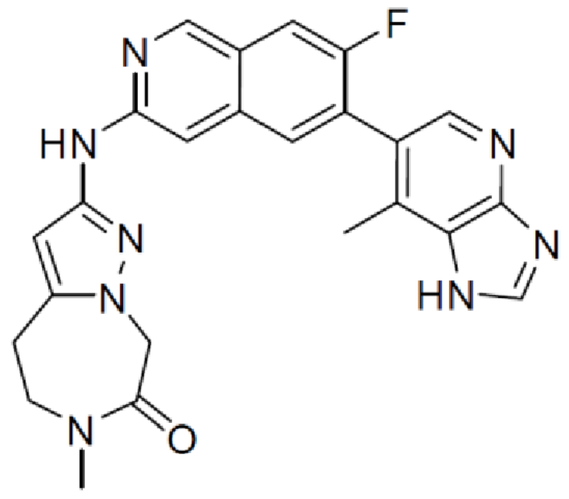


【0474】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.116分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 474.2。

實例165

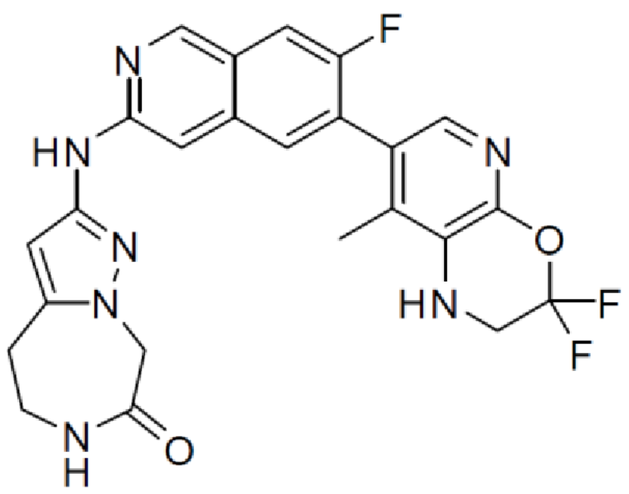
2-((7-氟-6-(7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物175**)



【0475】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84-7.69 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.061分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 457.2。

實例166

2-((6-(3,3-二氟-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物176**)

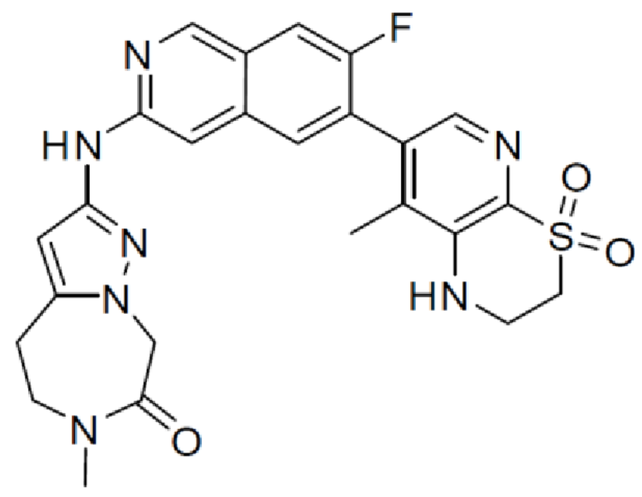


【0476】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.79-3.69 (s,

2H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 1.7 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間2.120分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 496.2。

實例167

2-((7-氟-6-(8-甲基-4,4-二氧離子基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物177**)

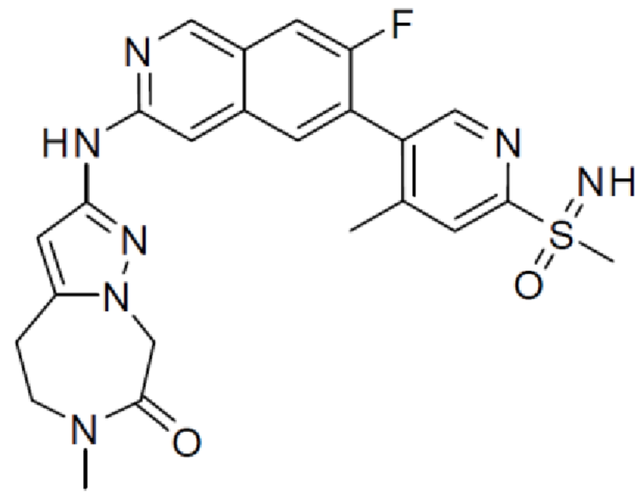


【0477】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 4H),3.60-3.54 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.98 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 2.04 (d, J = 1.7 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.928分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 522.2。

實例168

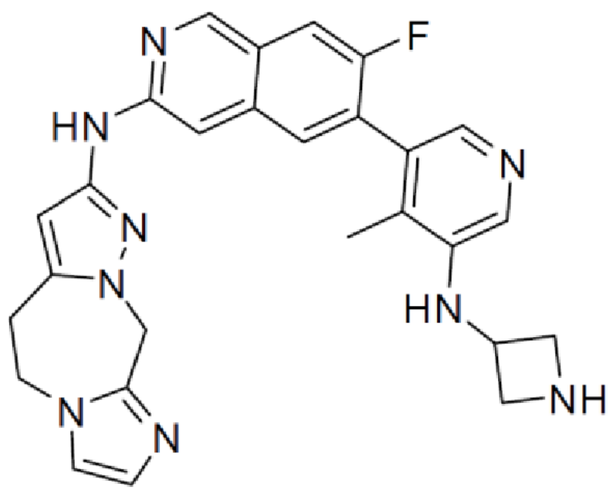
2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(S-甲基磺醯亞胺醯基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物178**)



【0478】 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間2.251分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 494.1。

實例169

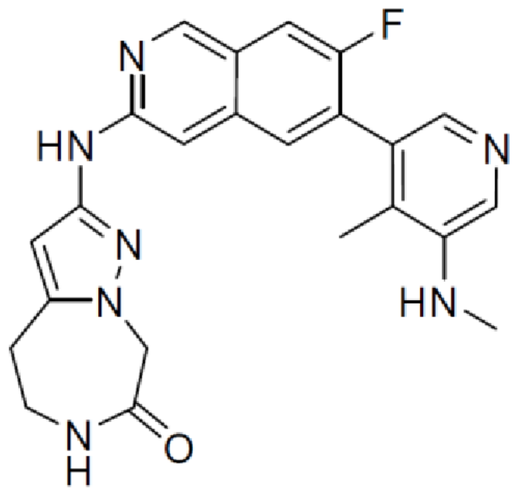
N-(6-(5-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-8-胺(**化合物179**)



【0479】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H),7.92 (s, 1H), 7.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 4H), 4.00 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.28-3.20 (m, 3H), 2.02 (d, J = 1.7 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.476分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 496.2。

實例170

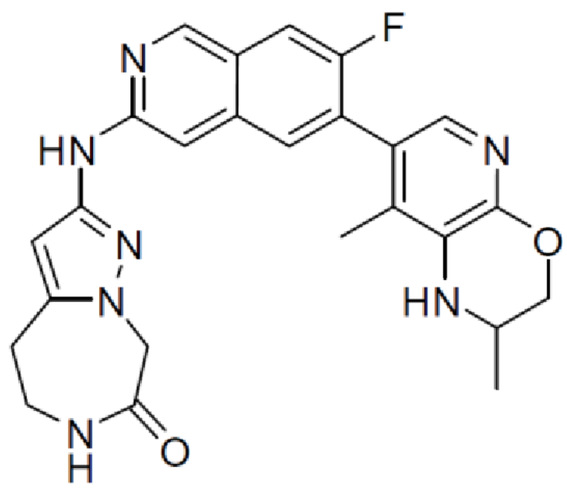
2-((7-氟-6-(4-甲基-5-(甲基胺基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物181**)



【0480】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.80 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.012分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 432.2

實例171

(+/-)-2-((6-(2,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物182**)

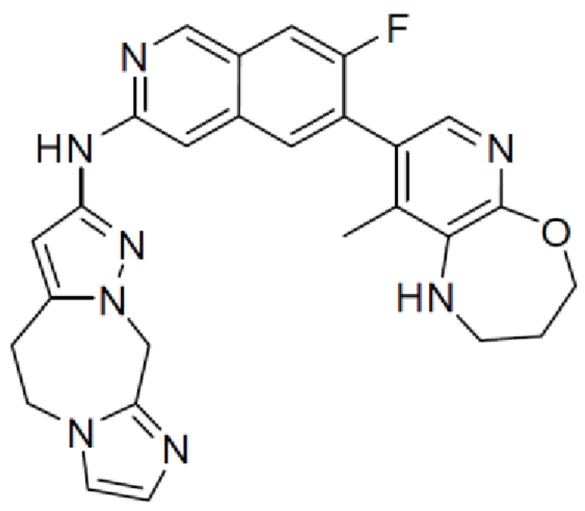


【0481】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.45-4.38

(m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.124分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 474.2。

實例172

N-(7-氟-6-(9-甲基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b][1,4]噁氮呼-8-基)異喹啉-3-基)-5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-胺(**化合物183**)

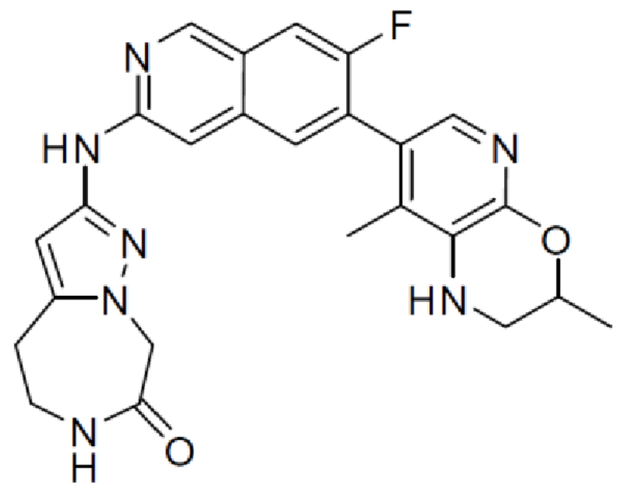


【0482】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 4H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H),1.96 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 5H)。分析型HPLC滯留時間1.886分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 497.2。

實例173

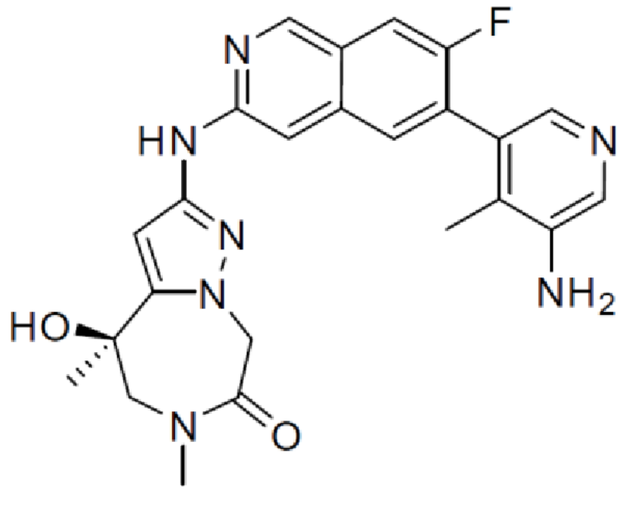
(+/-)-2-((6-(3,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮(**化合物184**)



【0483】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 3H), 1.93 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.107分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 474.2。

實例174

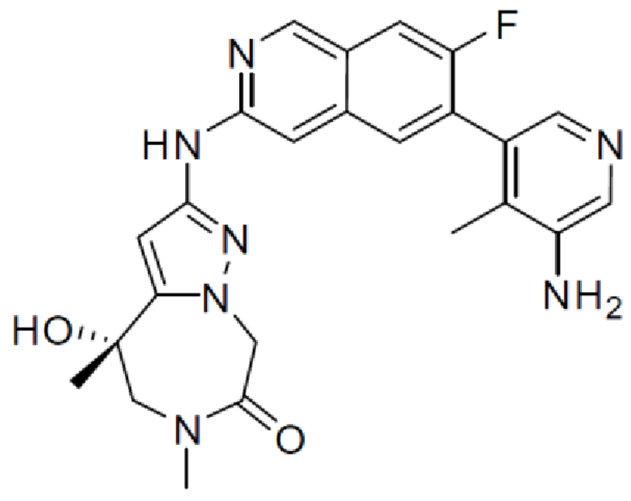
(R)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物185a**)



【0484】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.56

(d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.90 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間0.998分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 462.2。

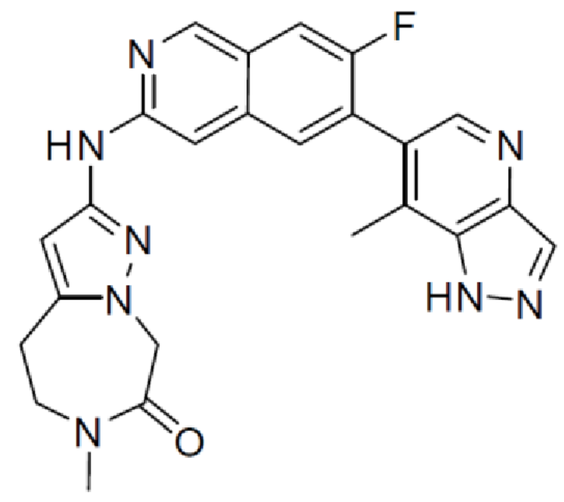
(S)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-羥基-4,6-二甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物185b**)



【0485】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。任意指定絕對立體化學。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.90 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間0.998分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 462.2。

實例175

2-((7-氟-6-(7-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(**化合物186**)

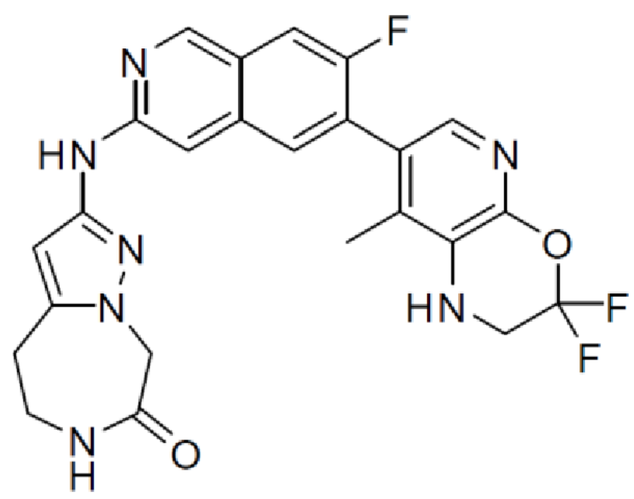


【0486】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.64 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.47 (d, J = 1.3 Hz, 3H)。方法K。分析型HPLC滯留時間2.522分鐘。方法K。MS (ESI) [M+H]+ = 457.2。

實例176

7-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-3,8-二甲基-2,3-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮(**化合物187**)



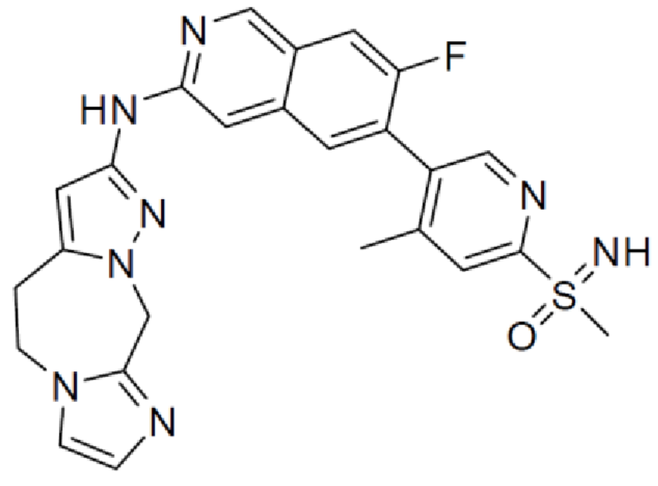
【0487】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.67 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.01 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.052分鐘。方法

K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 501.2。

實例177

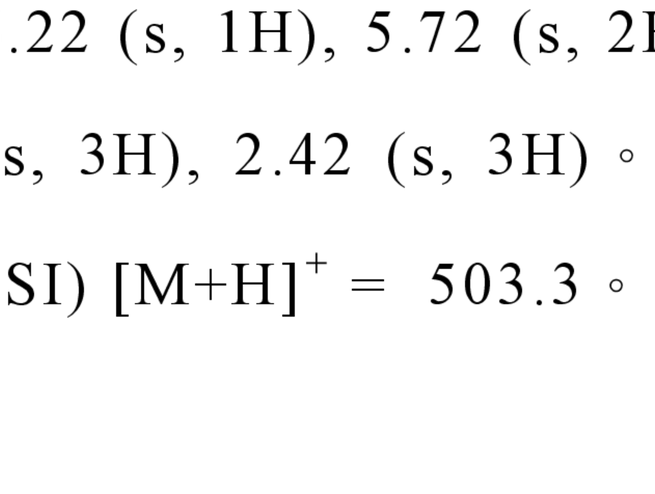
(5-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-2-基)(亞胺基)(甲基)-16-磺酮(**化合物188**)



【0488】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 16.6, 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.62-4.55 (m, 2H), 3.51 -3.43 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.982分鐘。方法M。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 503.3。

實例178

4-氧化(+/-)-7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪(**化合物189**)



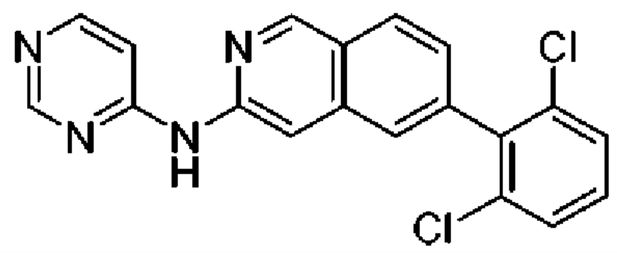
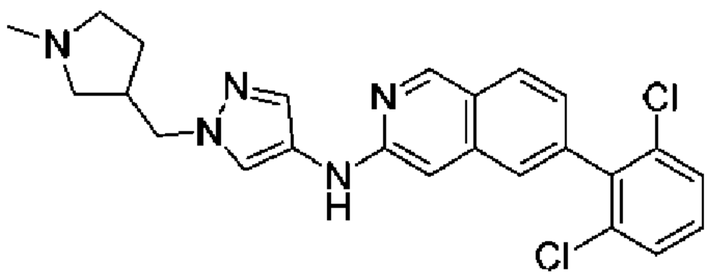
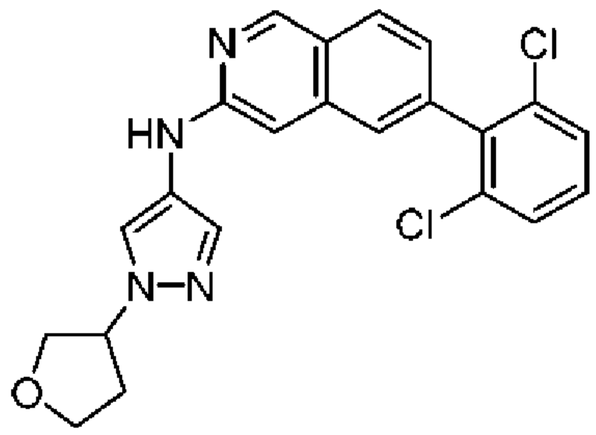
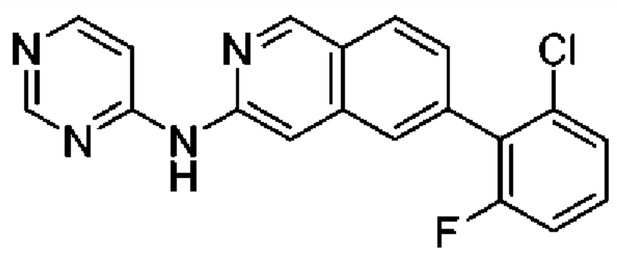
【0489】根據通用合成方法，根據與上文所描述類似之程序合成。

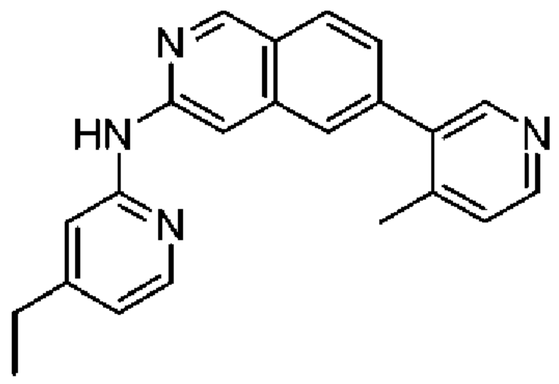
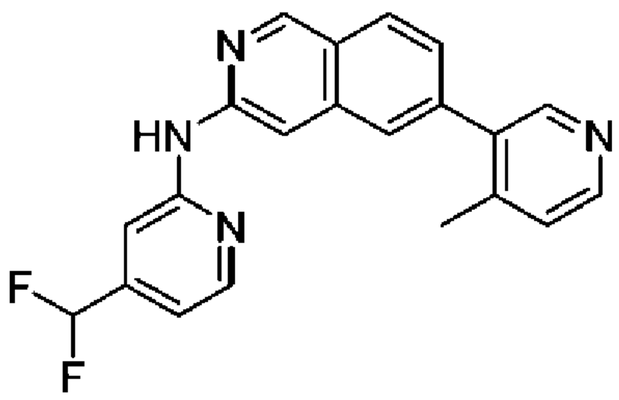
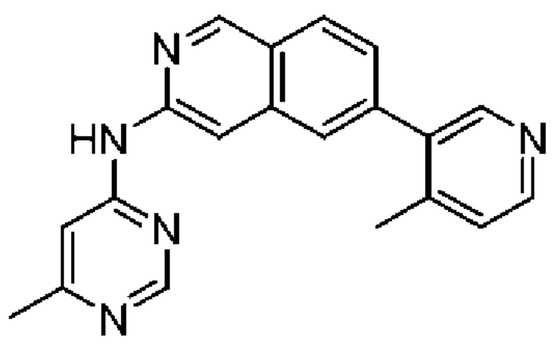
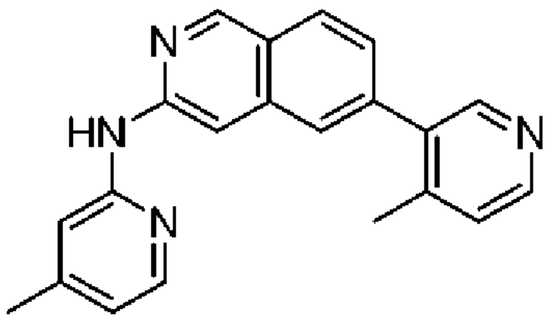
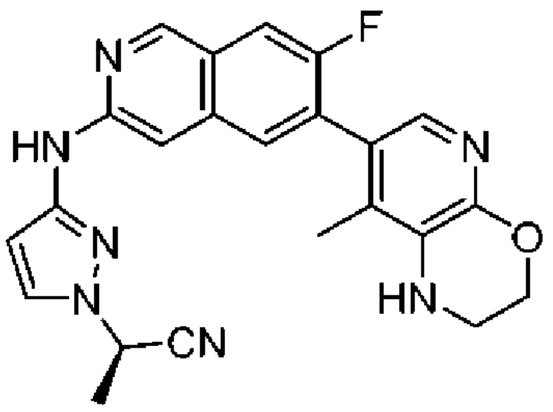
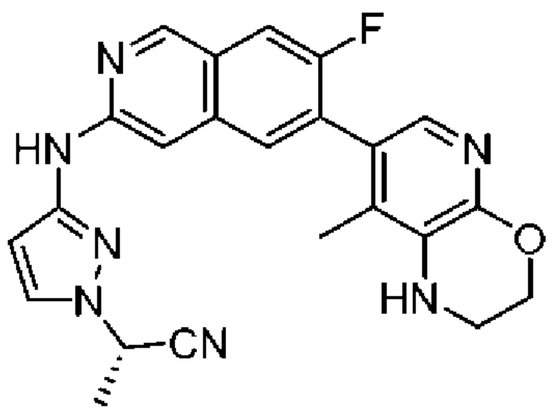
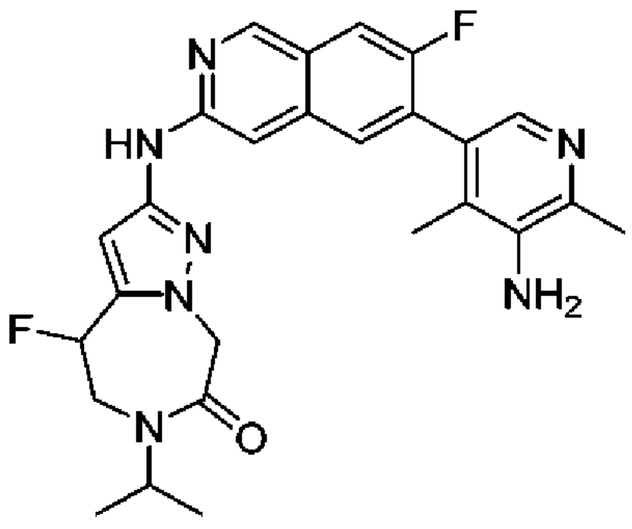
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.47-4.40 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H)。分析型HPLC滯留時間1.037分鐘。方法K。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 515.5。

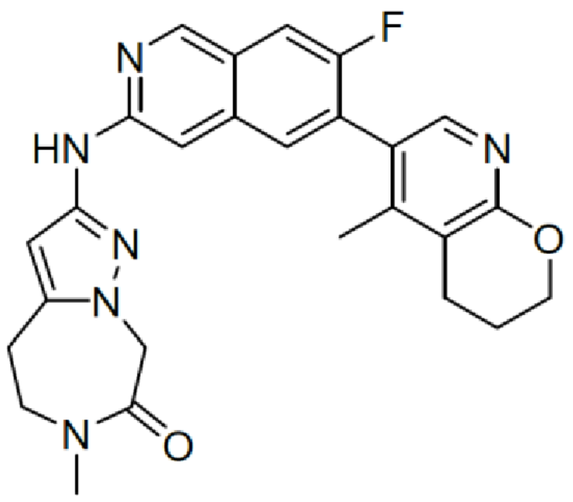
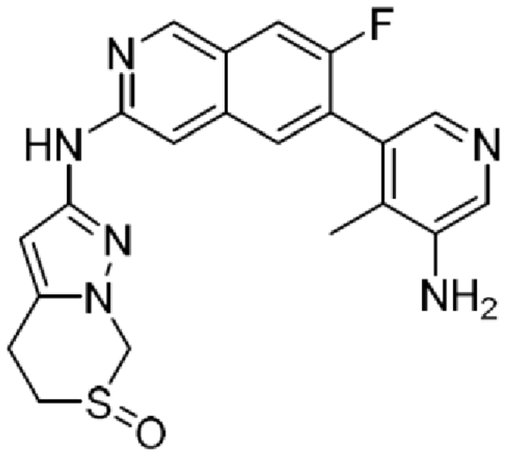
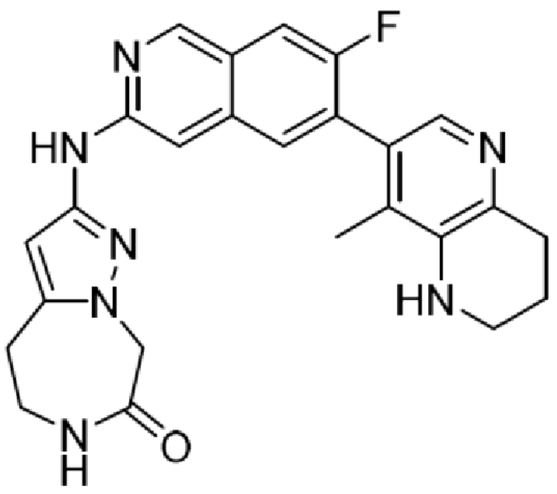
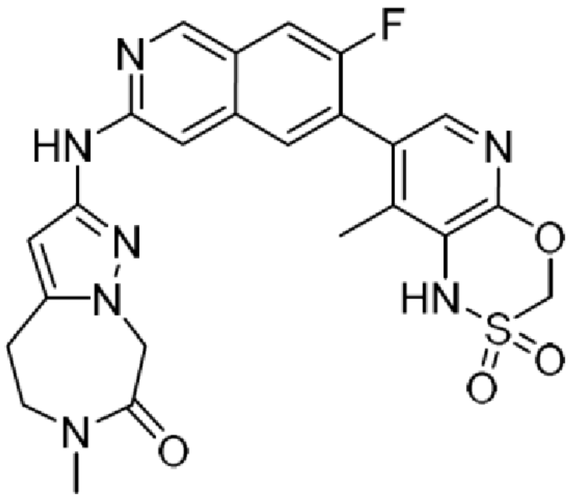
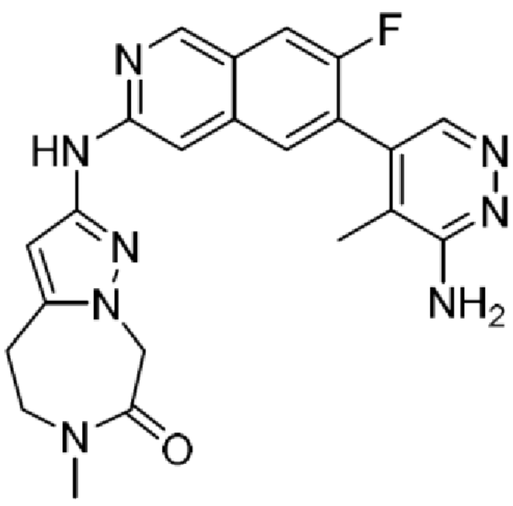
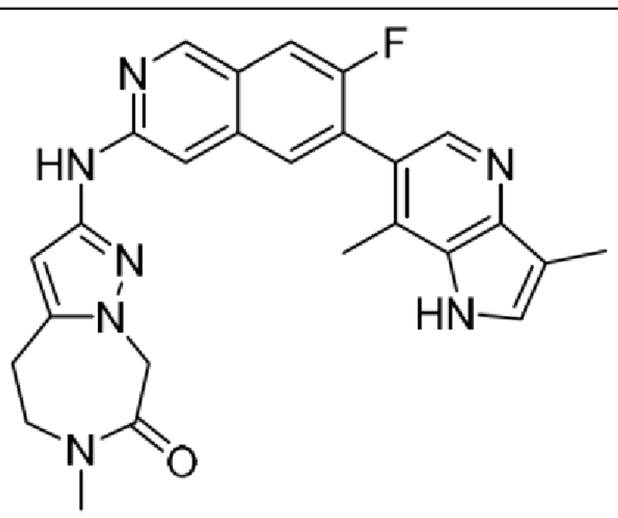
實例179

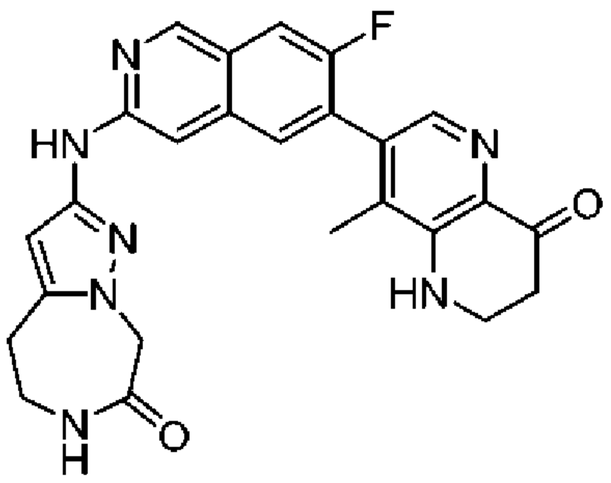
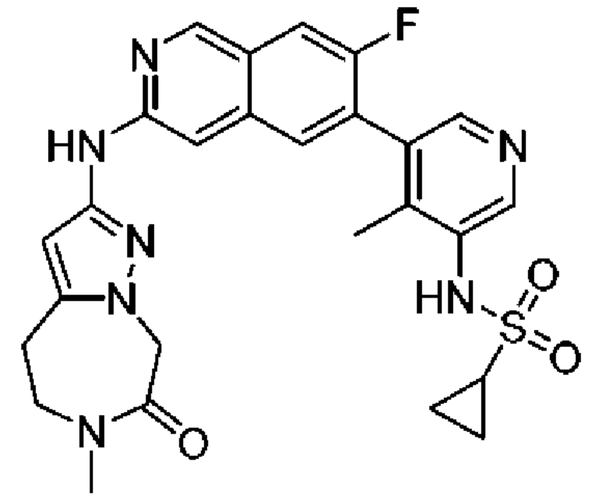
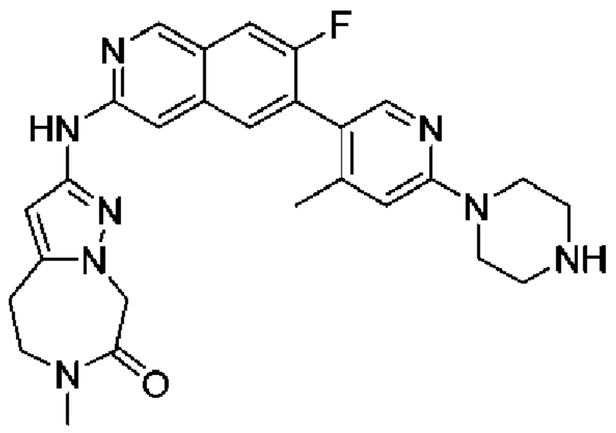
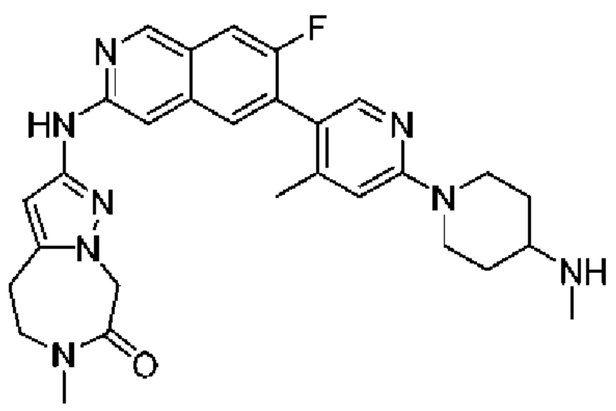
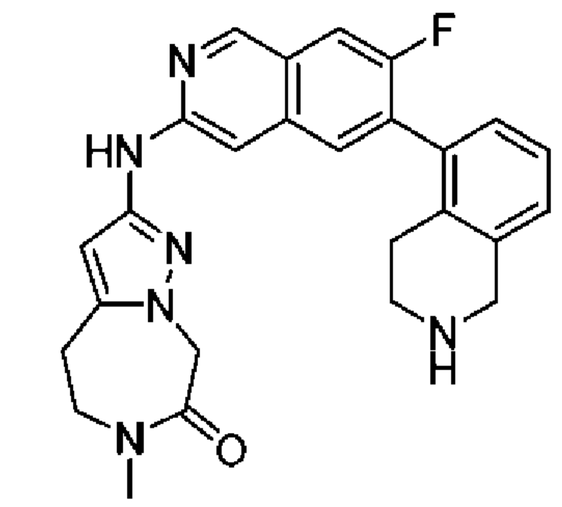
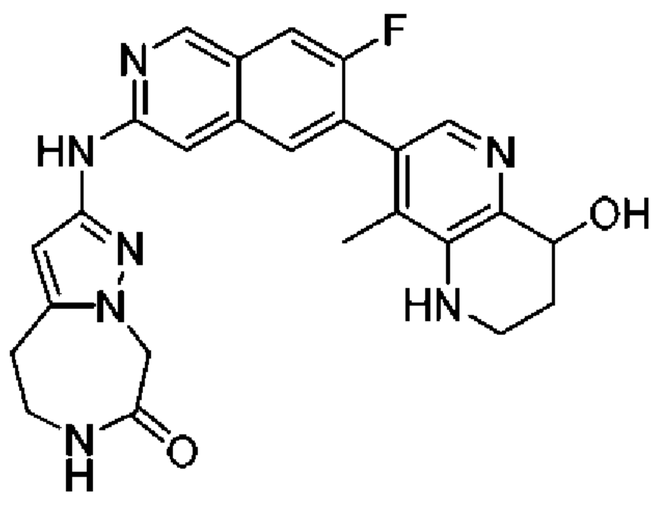
【0490】根據本文中描述之一般合成方法及根據與上文所描述類似之程序合成例示性化合物。化合物(亦縮寫為「Cpd.」或「Compd.」)編號、結構、名稱、HPLC分析方法、滯留時間(RT)及MS *m/z*提供於表A1中。

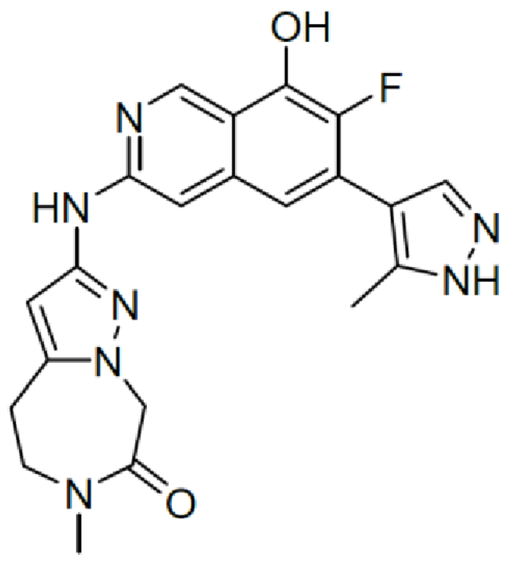
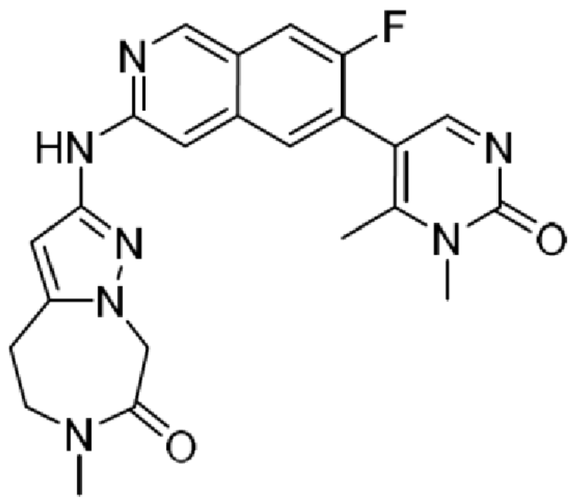
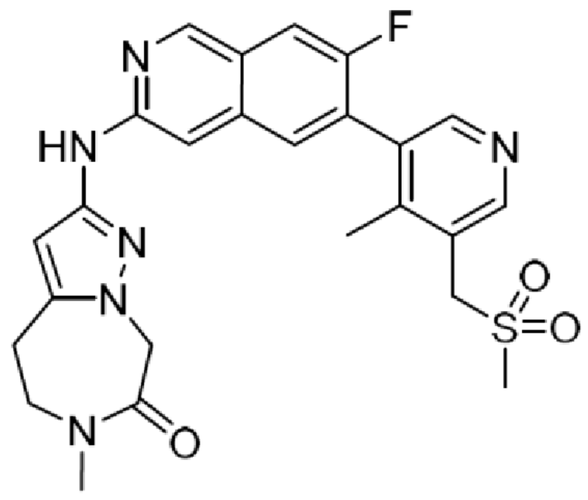
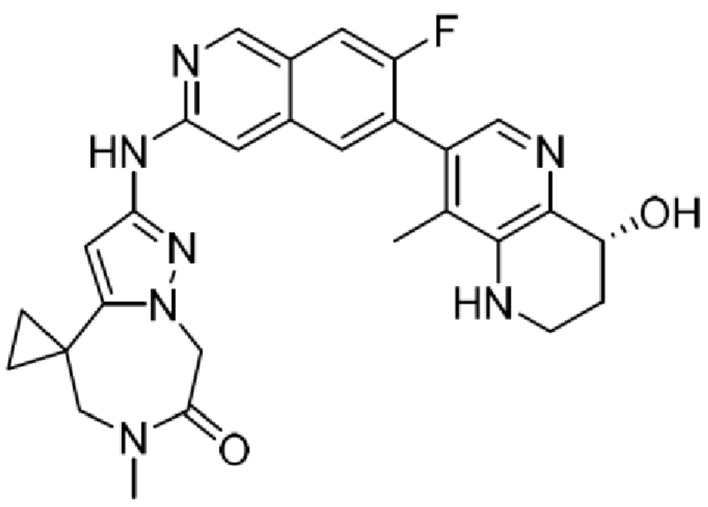
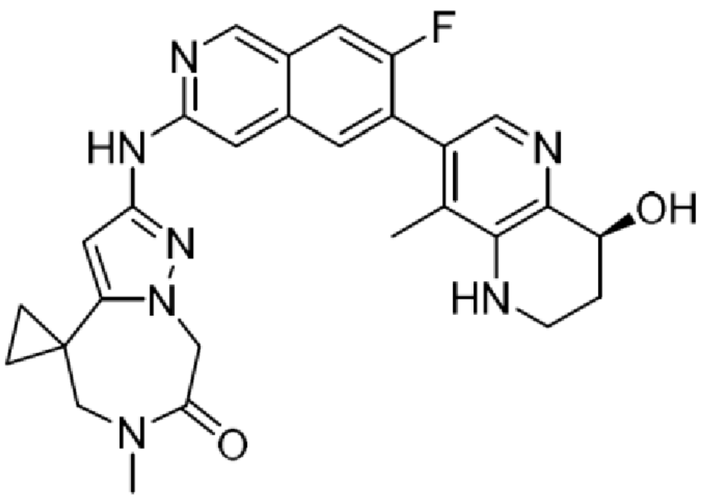
表A1

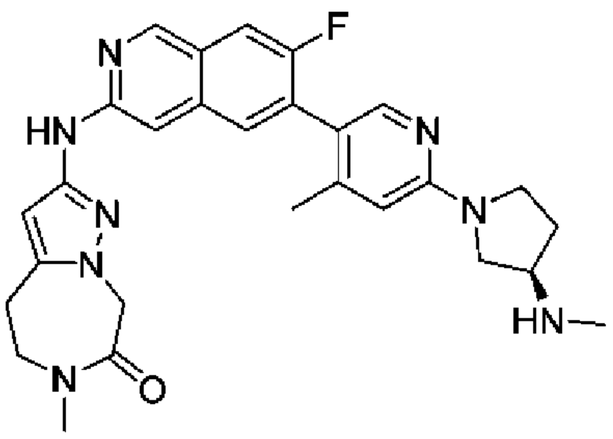
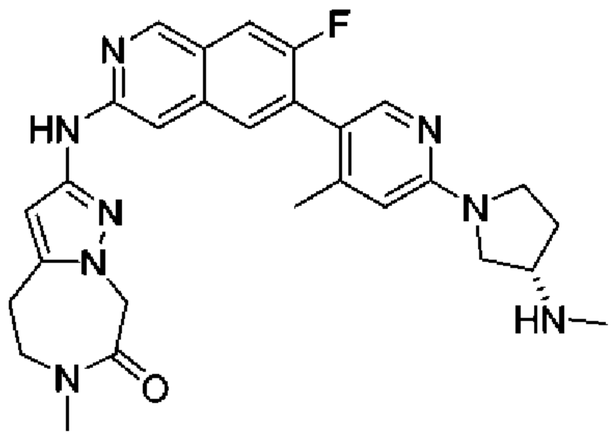
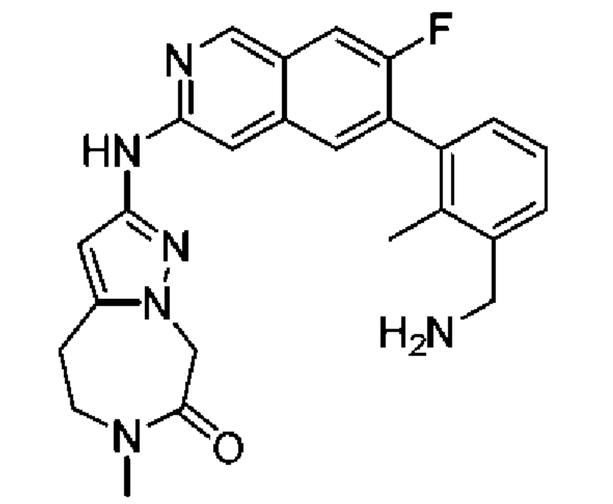
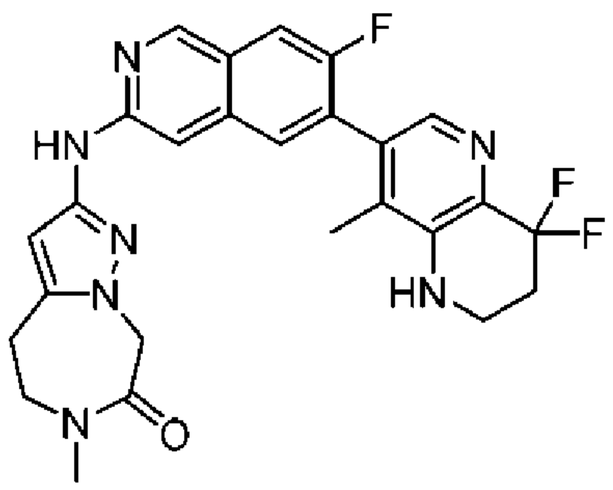
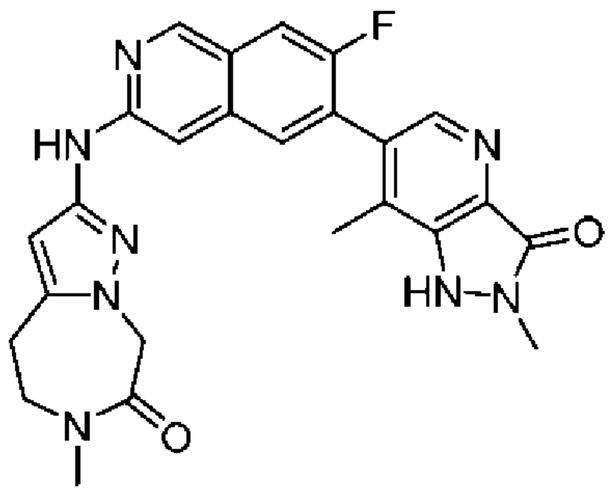
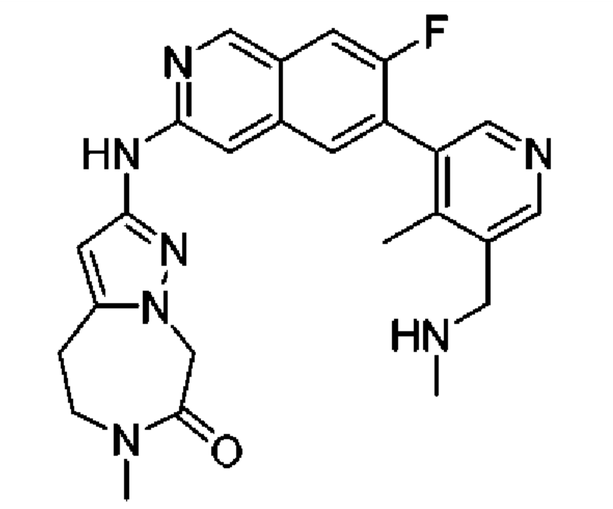
化合物編號	結構	名稱	LCMS *m/z* 方法 RT (min)
101		6-(2,6-二氯苯基)-N-(嘧啶-4-基)異喹啉-3-胺	367.0 N 4.23
102		(+/-)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(1-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)異喹啉-3-胺	452.1 N 3.913
103		(+/-)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)異喹啉-3-胺	425.0 N 4.54
104		6-(2-氯-6-氟苯基)-N-(嘧啶-4-基)異喹啉-3-胺	351.0 N 4.11

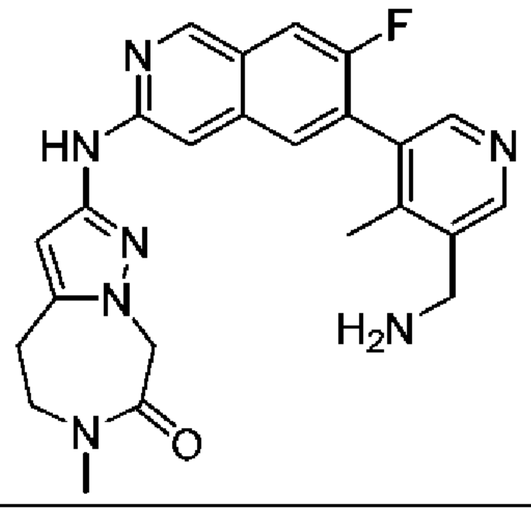
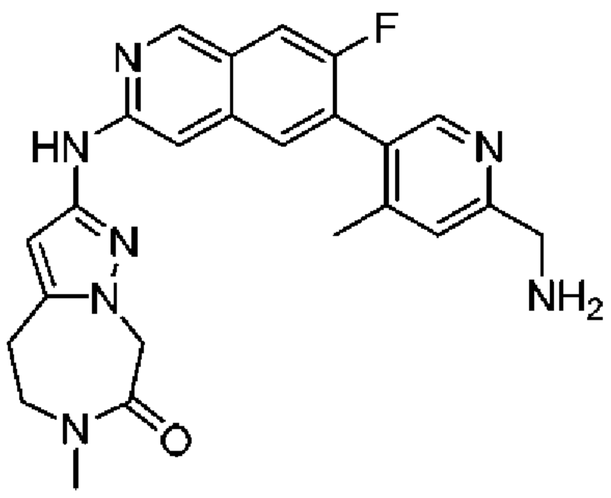
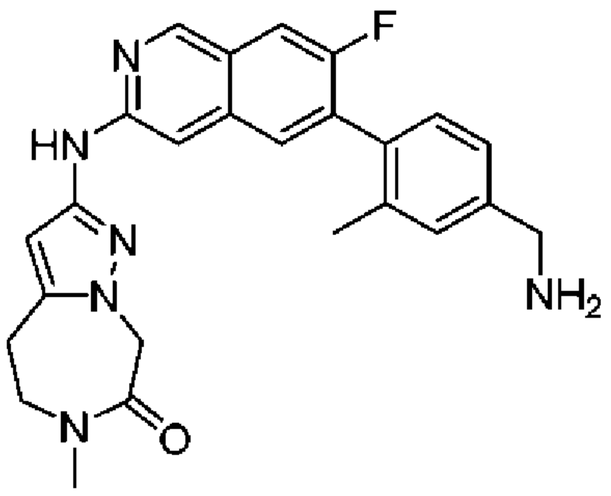
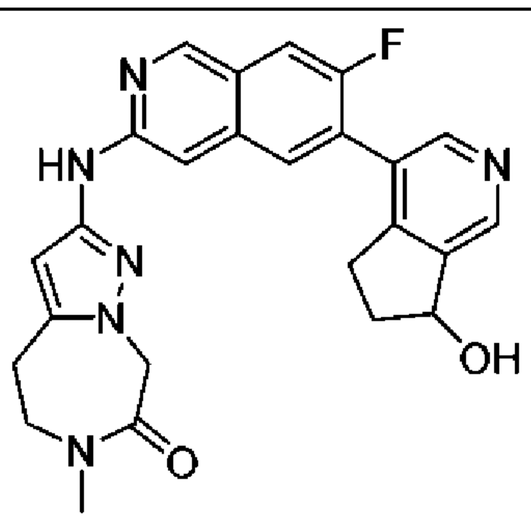
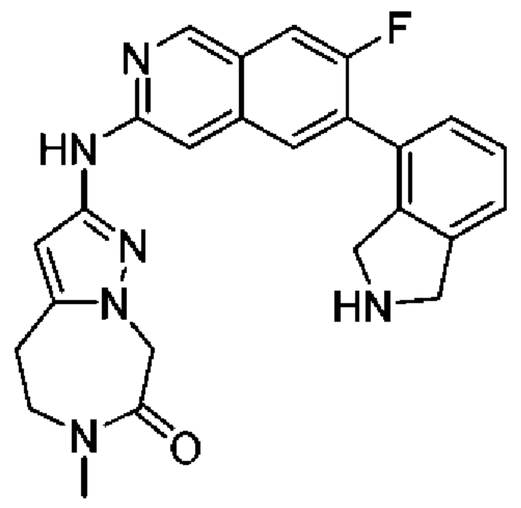
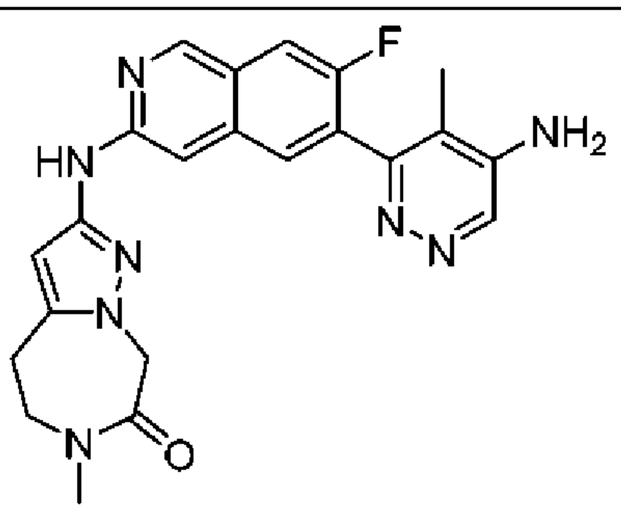
105		N-(4-乙基吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺	342.0 O 1.51
106		N-(4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺	363.13 N 1.48
107		6-(4-甲基吡啶-3-基)-N-(6-甲基嘧啶-4-基)異喹啉-3-胺	328.1 N 1.18
108		N-(4-甲基吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)異喹啉-3-胺	327.15 N 1.36
109a		2-(3-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(任意指定絕對立體化學)	430.2 K 1.969
109b		2-(3-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(任意指定絕對立體化學)	430.0 L 2.073
150		(+/-)-2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4-氟-6-異丙基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	492.2 N 3.320

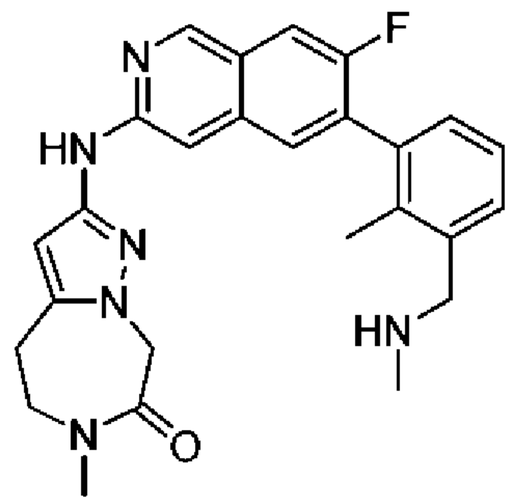
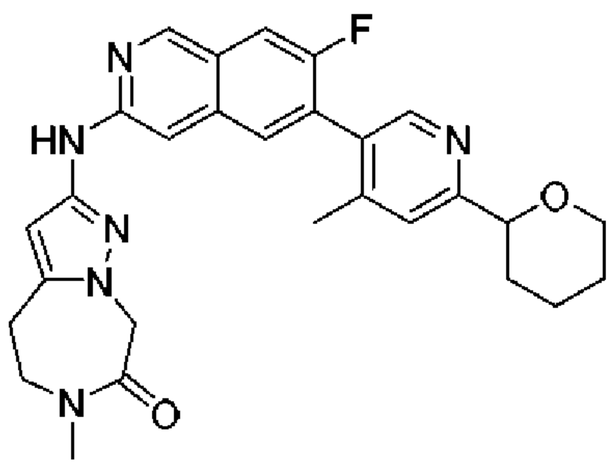
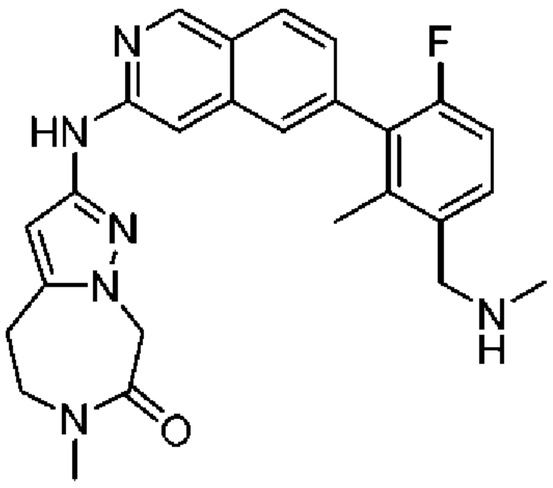
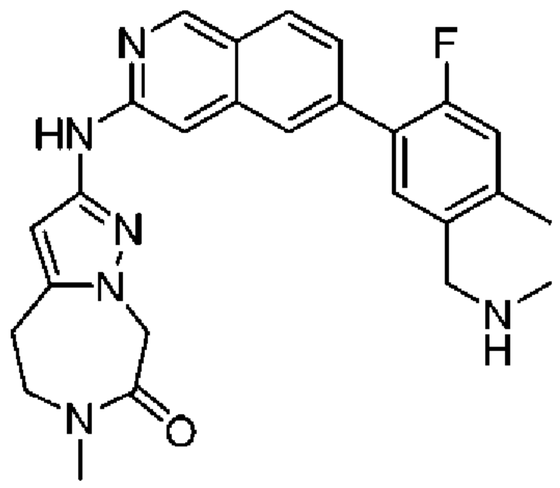
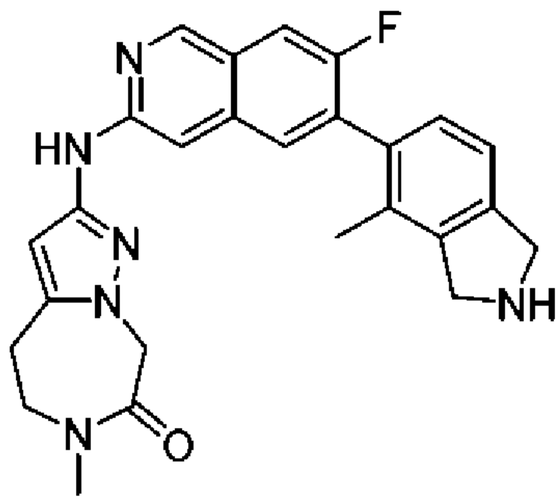
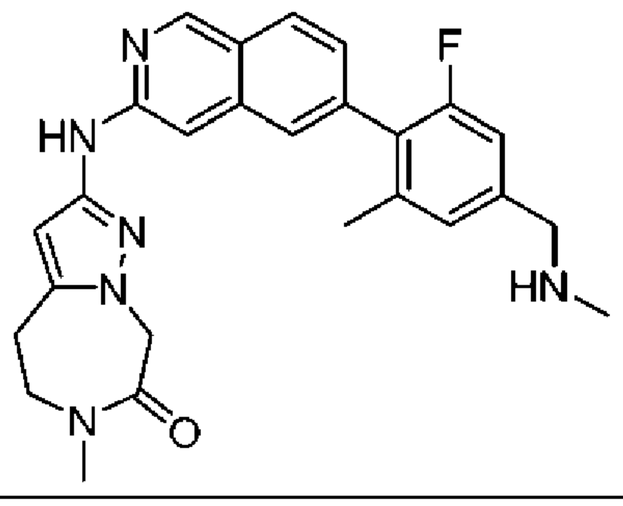
190		2-((7-氟-6-(5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	473.2 N 3.957
191		6-氧化(+/-)-2-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-4,5-二氫-7H-吡唑并[1,5-c][1,3]噻嗪	423.1 M 2.318
192		2-((7-氟-6-(4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-萘啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	458.2 K 1.837
193		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,2-二氧離子基-1H,3H-吡啶并[3,2-e][1,3,4]噁噻嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	524.1 K 2.181
194		2-((6-(6-胺基-5-甲基噠嗪-4-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	433.2 M 2.015
195		2-((6-(3,7-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	470.2 M 1.682

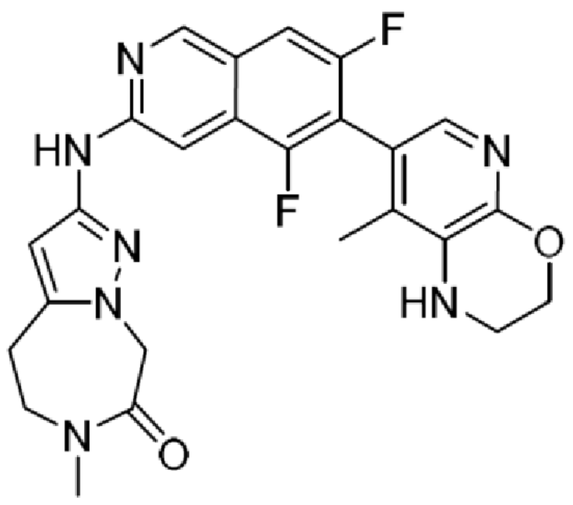
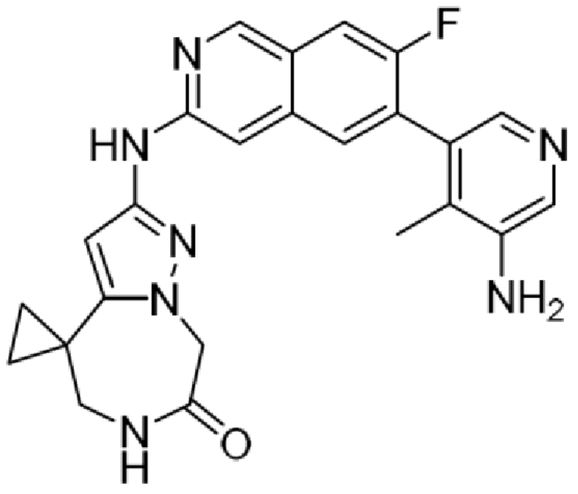
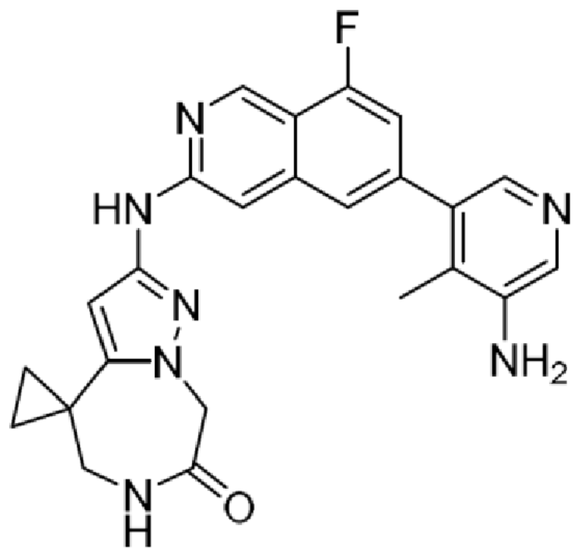
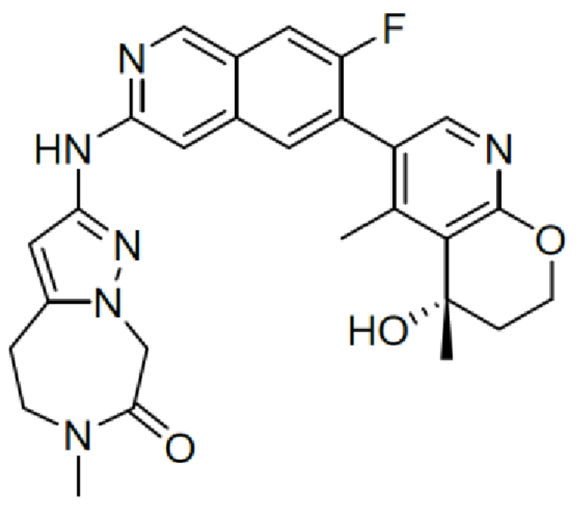
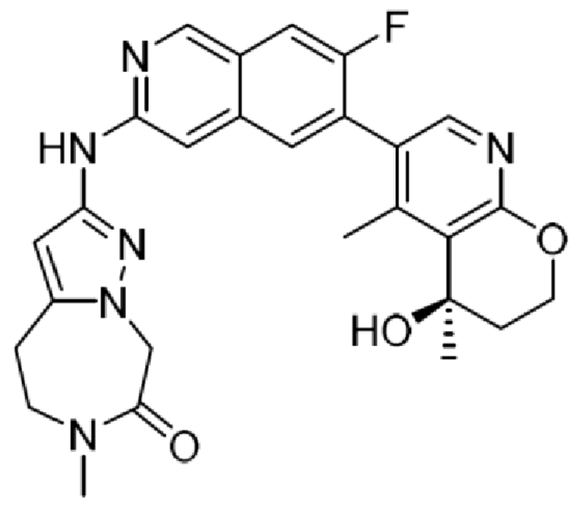
196		2-((7-氟-6-(4-甲基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	471.7 K 0.993
197		N-(5-(7-氟-3-((6-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)環丙烷磺醯胺	536.2 M 2.651
198		2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	501.2 K 1.063
199		2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	529.3 K 1.725
200		2-((7'-氟-1,2,3,4-四氫-[5,6'-二異喹啉]-3'-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	457.3 N 3.169
201		(+/-)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮甲酸鹽	474.2 P 1.348

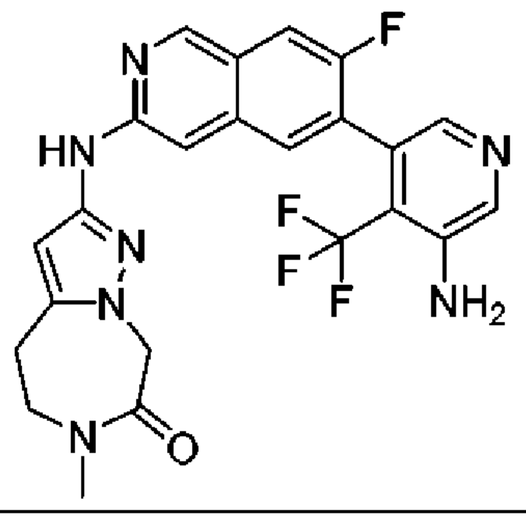
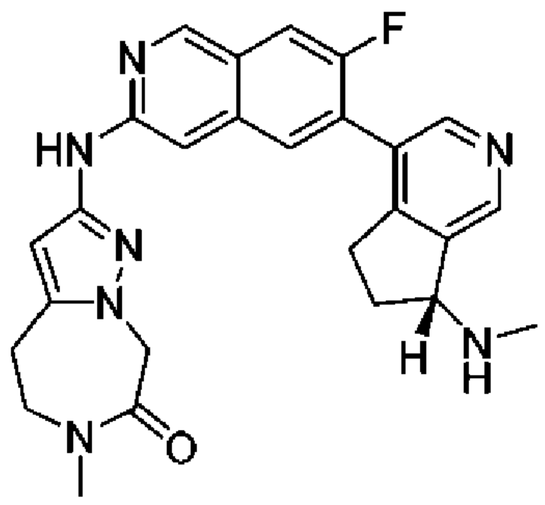
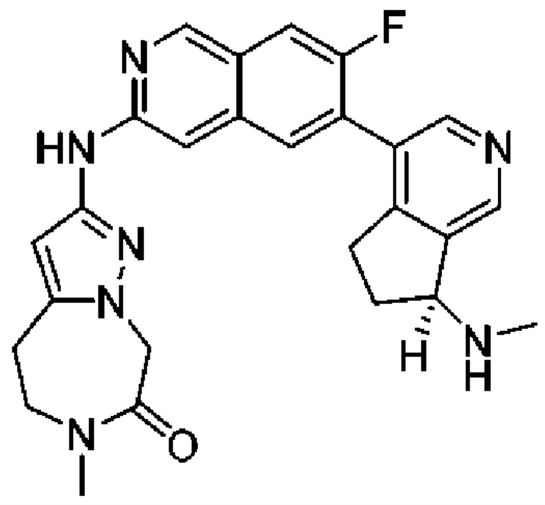
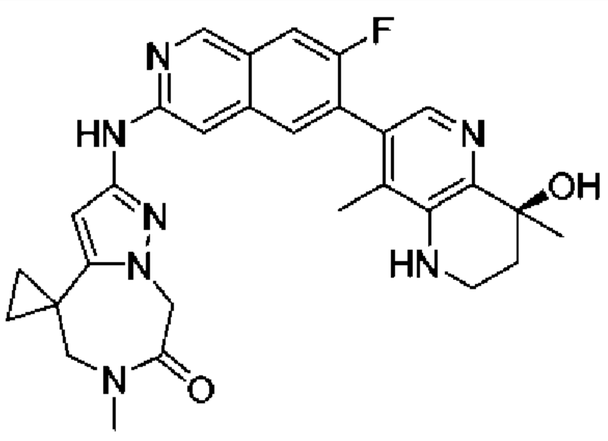
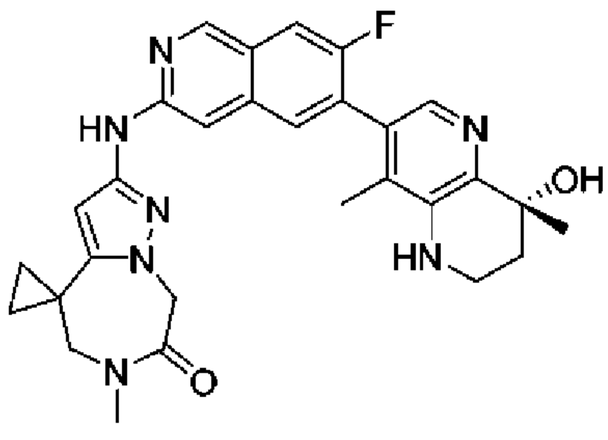
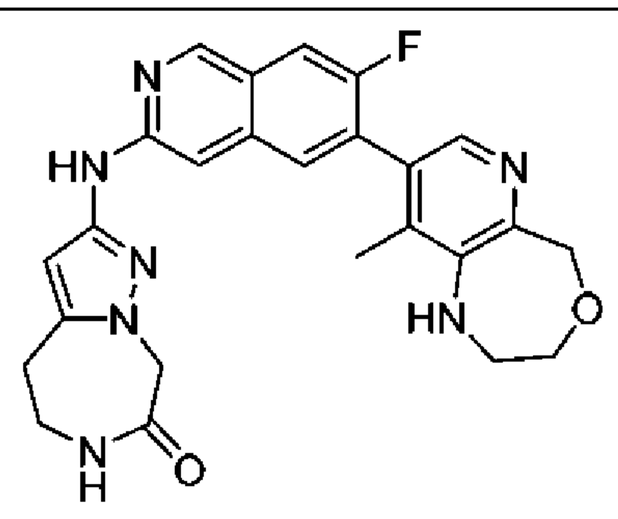
202		2-((7-氟-8-羥基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	422.2 N 2.849
203		2-((6-(1,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	448.2 P 2.046
204		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	509.2 K 1.105
205a		(R)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮(任意指定絕對立體化學)	514.2 K 1.139
205b		(S)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啉啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮(任意指定絕對立體化學)	514.2 K 1.142

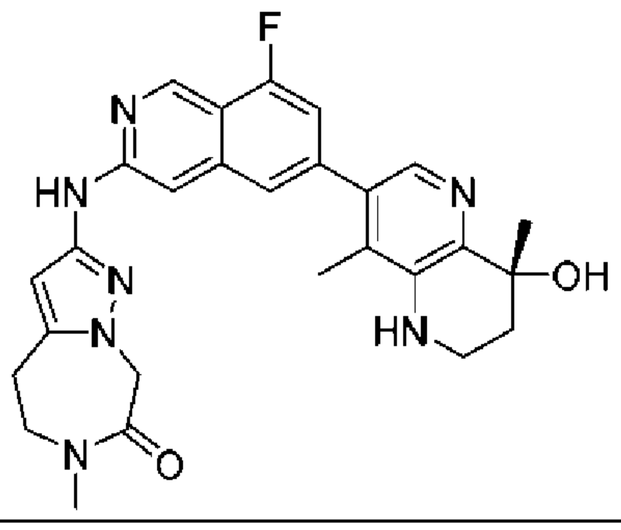
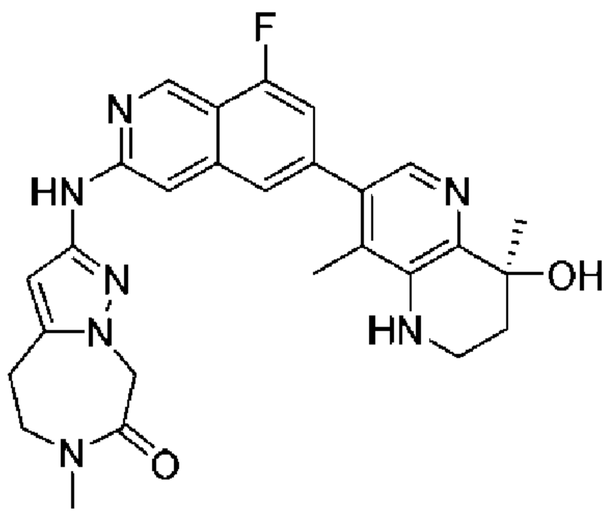
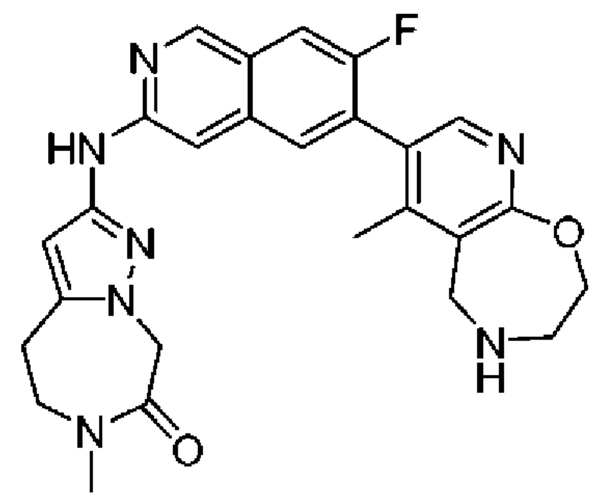
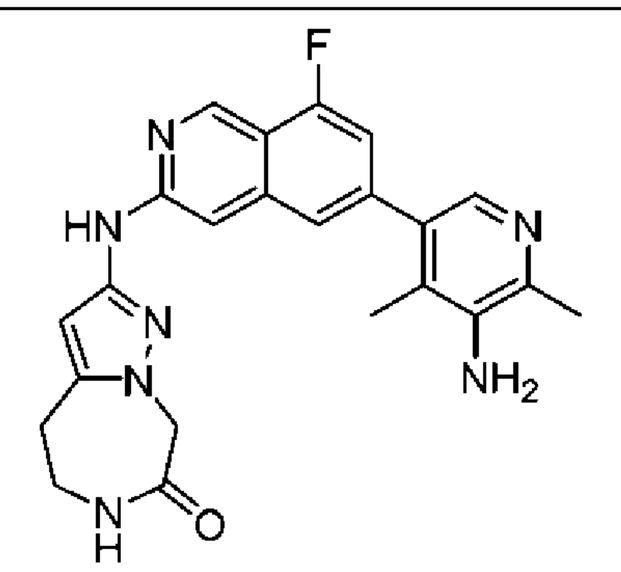
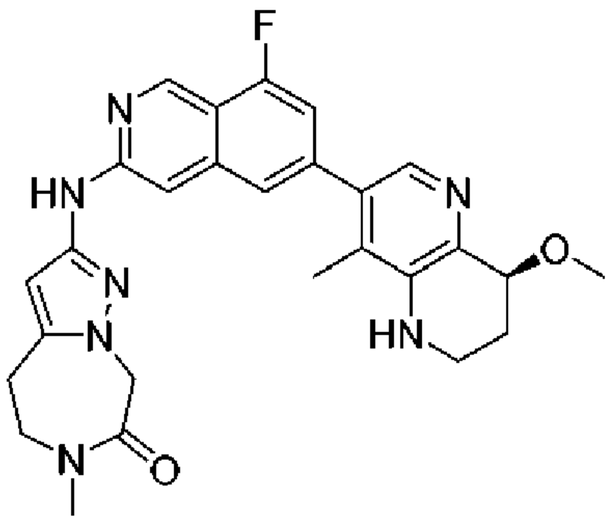
206a		(R)-2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮(任意指定絕對立體化學)	515.3 K 1.482
206b		(S)-2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	515.3 K 1.482
207		2-((6-(3-(胺基甲基)-2-甲基苯基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	445.2 P 2.411
208		2-((6-(8,8-二氟-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	508.2 K 2.202
209		2-((6-(2,7-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	487.2 K 1.772
210		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-((甲基胺基)甲基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	460.2 K 1.223

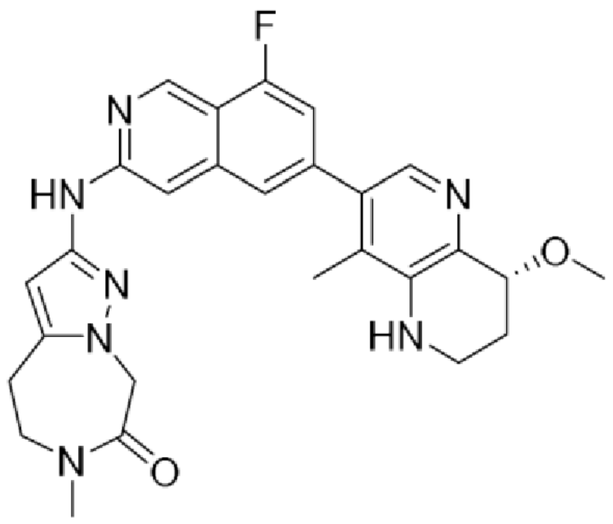
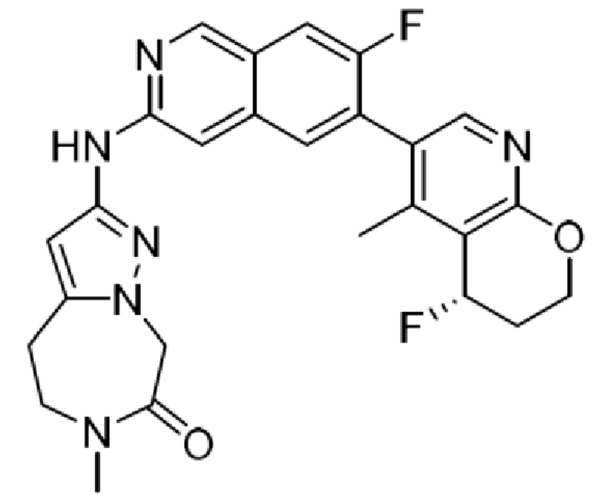
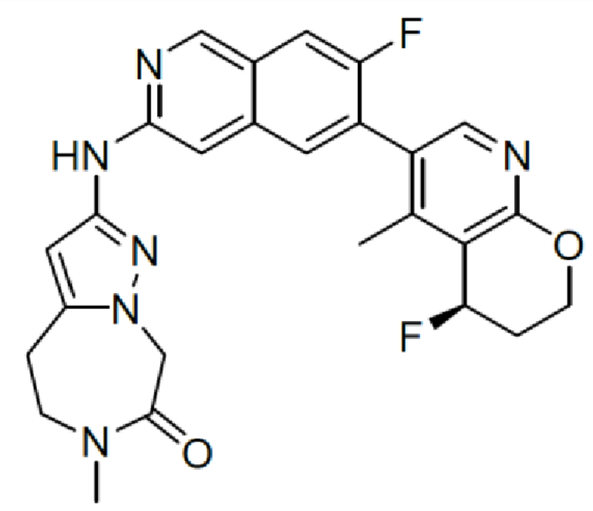
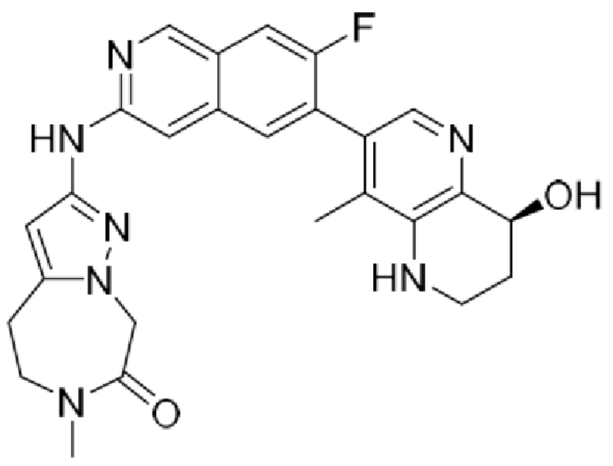
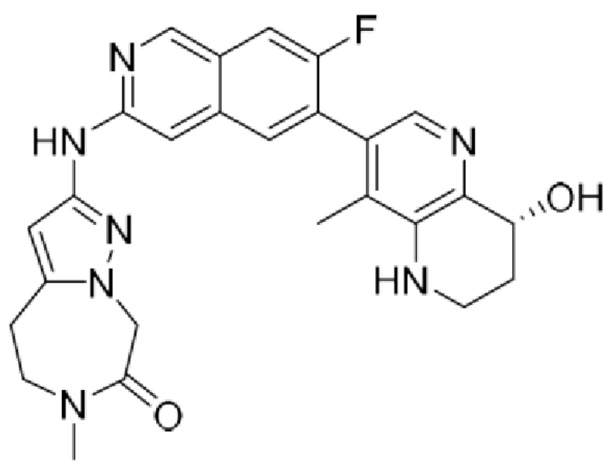
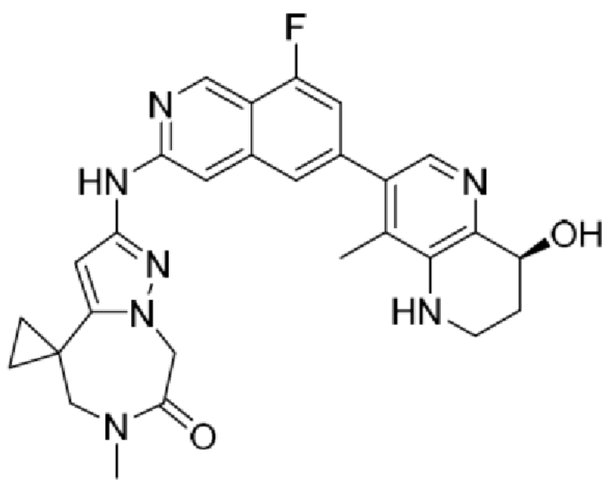
211		2-((6-(5-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	446.2 K 1.190
212		2-((6-(6-(胺基甲基)-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	446.2 K 1.332
213		2-((6-(4-(胺基甲基)-2-甲基苯基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	445.2 K 1.078
214		(+/-)-2-((7-氟-6-(7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	459.2 K 1.271
215		2-((7-氟-6-(異吲哚啉-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	443.2 K 1.101
216		2-((6-(5-胺基-4-甲基噠嗪-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	433.2 K 1.749

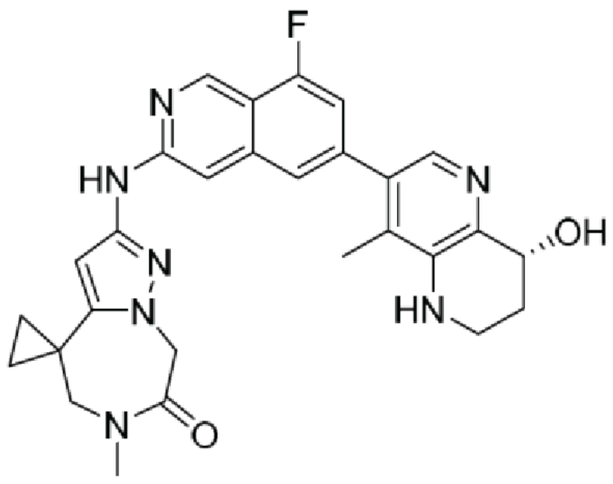
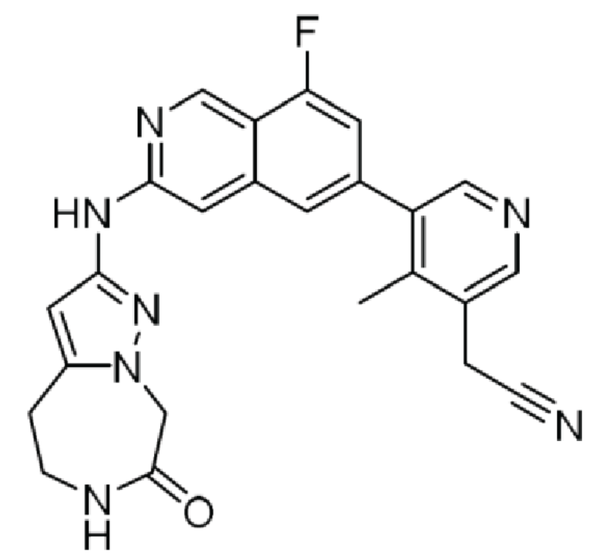
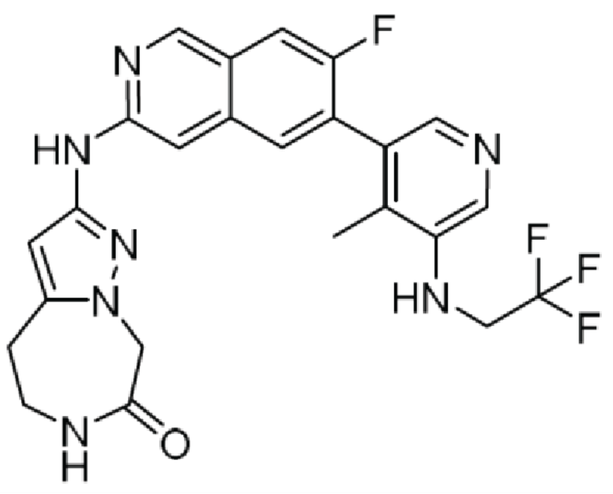
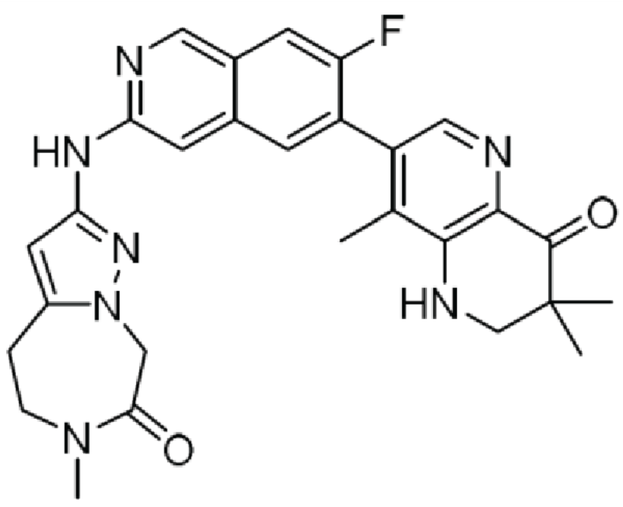
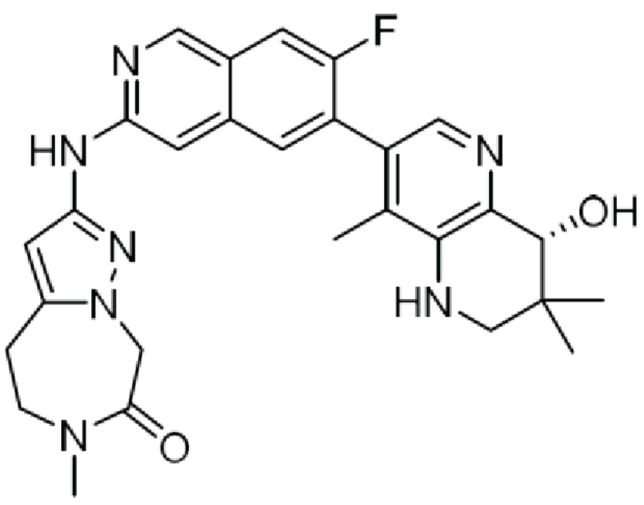
217		2-((7-氟-6-(2-甲基-3-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	459.4 K 1.149
218		(+/-)-2-((7-氟-6-(4-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	501.2 K 1.270
219		2-((6-(6-氟-2-甲基-3-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	459.2 K 2.023
220		2-((6-(2-氟-4-甲基-5-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	459.2 K 2.24
221		2-((7-氟-6-(4-甲基異吲哚啉-5-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	457.2 K 2.334
222		2-((6-(2-氟-6-甲基-4-((甲基胺基)甲基)苯基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	459.2 K 1.983

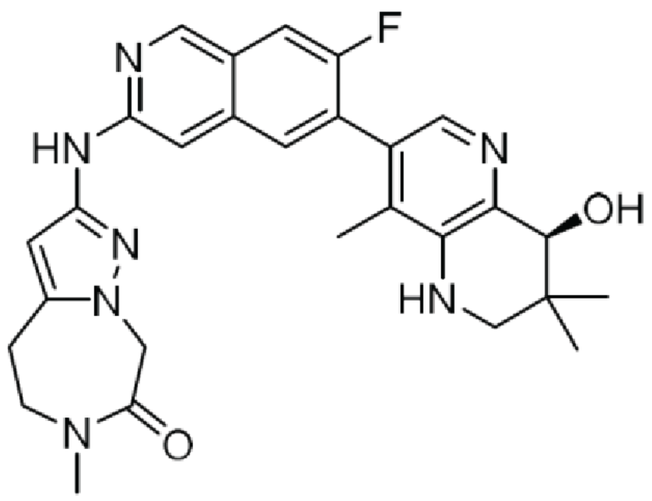
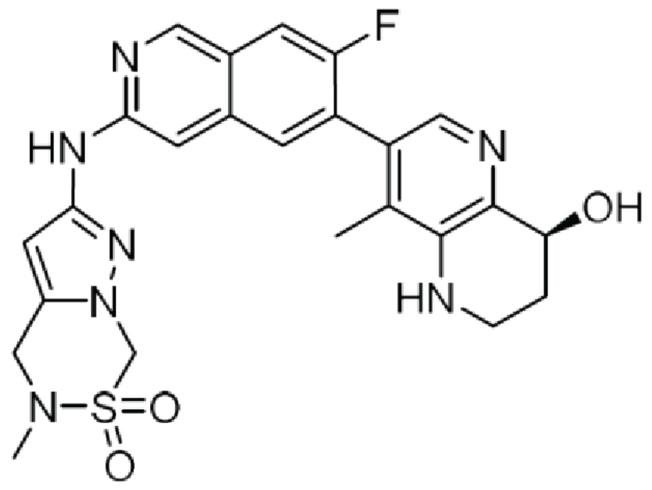
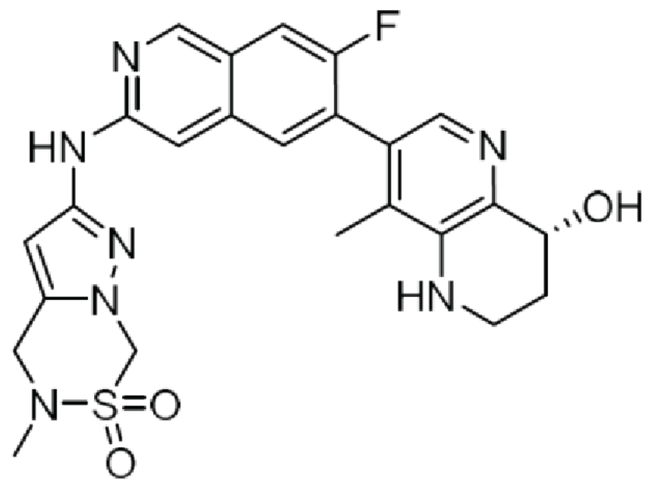
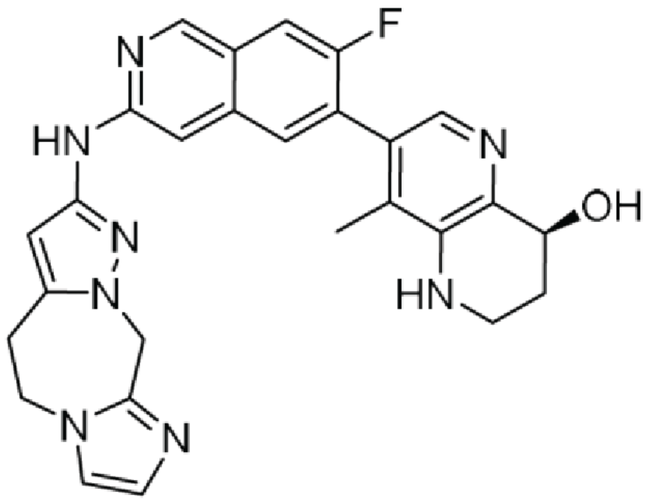
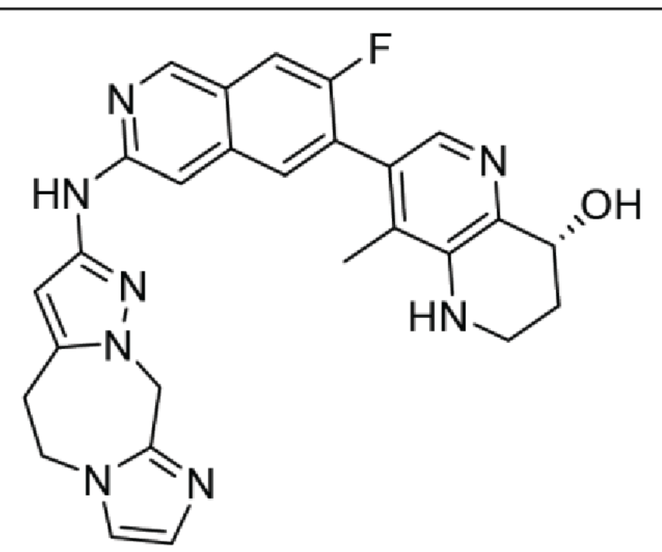
223		2-((5,7-二氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	492.2 K 2.113
224		2'-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮	444.2 K 1.061
225		2'-((6-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-8-氟異喹啉-3-基)胺基)-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮	444.2 M 2.18
226a		(S)-2-((7-氟-6-(4-羥基-4,5-二甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	503.3 N 3.521
226b		(R)-2-((7-氟-6-(4-羥基-4,5-二甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	503.3 N 3.522 **[0001]**

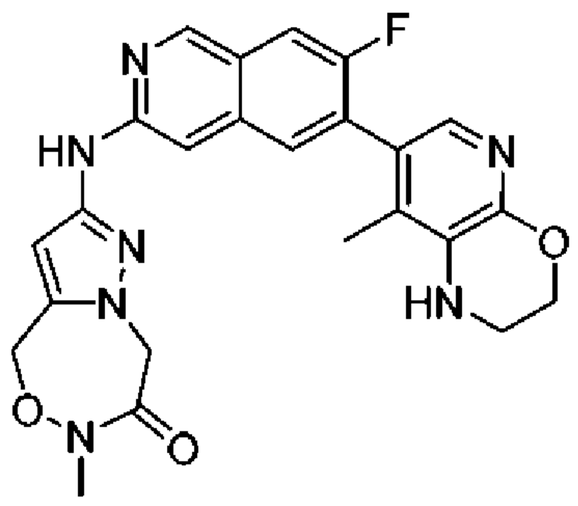
227		2-((6-(5-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-7-氟異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	486.2 K 1.276
228a		(R)-2-((7-氟-6-(7-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	472.2 K 0.975
228b		(S)-2-((7-氟-6-(7-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[c]吡啶-4-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	472.2 K 0.974
229a		(S)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	528.2 M 2.471
229b		(R)-2'-((7-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啶啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯]-7'(8'H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	528.3 L 0.808
230		2-((7-氟-6-(9-甲基-1,2,3,5-四氫吡啶并[3,2-e][1,4]噁氮呯-8-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	474.2 K 1.801

231a		(R)-2-((8-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-喏啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	502.2 M 2.395
231b		(S)-2-((8-氟-6-(8-羥基-4,8-二甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-喏啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	502.2 M 2.394
232		2-((7-氟-6-(6-甲基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呯-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	488.2 K 1.008
233		2-((6-(5-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-8-氟異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮	432.2 M 2.074
234a		(S)-2-((8-氟-6-(8-甲氧基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-喏啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	502.2 K 1.181

234b		(R)-2-((8-氟-6-(8-甲氧基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	502.3 K 1.184
235a		(S)-2-((7-氟-6-(4-氟-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	491.2 N 4.180
235b		(R)-2-((7-氟-6-(4-氟-5-甲基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-6-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	491.2 N 4.181
236b		(S)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	488.2 K 1.056
236a		(R)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	488.2 K 1.056
237a		(S)-2'-((8-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	514.2 M 2.379

237b		(R)-2'-((8-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6'-甲基-5',6'-二氫螺[環丙烷-1,4'-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼]-7'(8'H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	514.2 M 2.379
238		2-(5-(8-氟-3-((7-側氧基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基)胺基)異喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)乙腈	442.1 K 1.920
239		2-((7-氟-6-(4-甲基-5-((2,2,2-三氟乙基)胺基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	500.2 M 2.215
240		2-((7-氟-6-(4,7,7-三甲基-8-側氧基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮	514.2 K 1.966
241a		(R)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4,7,7-三甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啼啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	516.2 K 2.057

241b		(S)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4,7,7-三甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啅啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7(8H)-酮 (任意指定絕對立體化學)	516.3 K 2.055
242a		6,6-二氧化(S)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啅啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5-甲基-4,5-二氫-7H-吡唑并[5,1-d][1,2,5]噻二嗪(任意指定絕對立體化學)	510.1 K 2.029
242b		6,6-二氧化(R)-2-((7-氟-6-(8-羥基-4-甲基-5,6,7,8-四氫-1,5-啅啶-3-基)異喹啉-3-基)胺基)-5-甲基-4,5-二氫-7H-吡唑并[5,1-d][1,2,5]噻二嗪(任意指定絕對立體化學)	510.2 K 2.027
243a		(S)-7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啅啶-4-醇(任意指定絕對立體化學)	497.3 K 1.672
243b		(R)-7-(3-((5,6-二氫-11H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-8-基)胺基)-7-氟異喹啉-6-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啅啶-4-醇(任意指定絕對立體化學)	497.2 K 1.361

244		2-((7-氟-6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)異喹啉-3-基)胺基)-6-甲基-4H,6H-吡唑并[1,5-e][1,2,5]噁二氮呼-7(8H)-酮	476.2 K 1.190

生物實例

【0491】 測試例示性式(I)化合物以評估HPK-1之化合物抑制。測定各例示性化合物之K_i。

實例B1：HPK1-FL HTRF酶分析法(「HTRF」)

分析法原理：

【0492】 在1 mM ATP及不同濃度之測試化合物存在下，HPK-FL酶使生物素-SLP-76受質磷酸化。使用Eu-抗pSLP76 Ab及SA-XL665，藉由FRET偵測產物。關於其他HTRF技術資訊，亦參見www.cisbio.com/HTRF。

【0493】 儀器：

Echo555化合物分配器

Agilent Bravo

Perkin Elmer Envision

【0494】 最終分析條件：

HPK全長，T165E S171E：	0.125 nM
Biotin-SLP76：	100 nM
ATP：	1 mM (ATP Km = 20 μM)
Eu-抗pSLP76：	2 nM
SA-XL665：	8.3 nM

預培育時間：	30 min
激酶反應時間：	60 min
溫度：	環境溫度
總體積：	12 μl
ATP^{app} Km：	17.7 μM

【0495】 材料：

分析盤：白色ProxiPlate 384 F (PerkinElmer目錄號6008289)

激酶：HPK全長雙重突變體

受質：生物素-SLP76

ATP：100 mM ATP

BSG：2% BSG

DMSO：DMSO (Sigma目錄號34869-100ML)

反應緩衝液：H_2O/50 mM HEPES，pH 7.5/10 mM $MgCl_2$/2 mM TCEP/0.01% Brij-35/0.01% BSG

偵測混合物：Eu-抗pSLP76/SA-XL665 (Cisbio，目錄號610SAXAC)

分析法程序Ki測定：

【0496】 向具有斑點狀80 nL化合物或DMSO之384孔Proxiplate中每孔添加4 μl激酶混合物。預培育混合物30分鐘且接著每孔添加4 μl受質。培育溶液60分鐘且接著每孔添加4 μl偵測混合物。再培育溶液60分鐘。接著，將盤裝載至Perkin Elmer Envision上且在615及665 nm下量測TR-FRET信號。在各化合物濃度下，使用665/620之比率計算活性百分比。

實例B2：HPK1 Lantha結合分析法(「Lanth」)

【0497】 材料：

試劑	供應商-目錄號
白色ProxiPlate 384 F (分析盤)	PerkinElmer-6008289
384孔微定量盤(化合物盤)	Labcyte-LP-0200
HPK1酶	Signalchem-M23-11G
示蹤劑-222	Invitrogen-PV6121
Eu-抗GST Ab	Invitrogen-PV5594
分析緩衝液	2 mM DTT (Sigma-43815)、0.01% BRIJ-35 (Sigma-B4184)、10 mM $MgCl_2$、50 mM HEPES (Invitrogen-15630130)

程序：

I. 化合物稀釋：

【0498】 使用Bravo液體操作平台，藉由在管柱2及13中製備12.5微升/孔之5 mM化合物(100X)及在管柱3-12、14-23及化合物盤之孔A1-H1及I24-P24中製備10微升/孔之DMSO來稀釋待測試之化合物。對於參考化合物，最高濃度為1 mM。在孔J1-P1及A24-H24中，向盤中添加10 μl 2 mM星形孢菌素。使用Bravo液體操作平台進行11點5倍化合物連續稀釋。自盤將2.5 μl溶液自管柱2及管柱13轉移至管柱3及14等中之10 μl DMSO中。化合物盤在2500 rpm下離心1分鐘。使用Echo液體處理器系統，將80 nl化合物自化合物盤轉移至分析盤中。一個化合物盤使用兩個分析盤。密封各分析盤且儲存於N_2箱中。

II. 分析條件：

【0499】 使用以下分析濃度及時間：2 nM HPK1、2 nM Eu-抗GST Ab及15 nM示蹤劑222，60分鐘培育時間。

III. HPK Lantha結合分析法：

【0500】 對於結合分析法，使用Multidrop試劑分配器，向分析盤之

各孔中添加4 μl 2X HPK1及Eu-抗GST抗體。溶液在23℃培育箱中培育1小時。使用Multidrop試劑分配器，向分析盤之各孔中添加4 μl 2X示蹤劑-222。溶液在23℃培育箱中再培育1小時。使用Envision盤讀取器在以下參數下讀取分析法之結果：TR_FRET，340ex/615及665em；100 usec延遲；及200 usec整合。

IV. 分析：

【0501】 在XL-fit中使用Morrison ki擬合模型分析化合物Ki

a. 擬合值 = (1-((((E+x)+(Ki×(1+(S/Kd))))-((((E+x)+(Ki×(1+(S/Kd))))^2)-((4×E)×x))^0.5))/(2×E)))

res = (y-擬合值)

b. 參數：

E = 酶濃度

S= 示蹤劑222濃度，Kd = 示蹤劑222 Kd

使用相同單位(μM)報導所有量測值。

【0502】 在結合分析法中測試例示性化合物。所測定之Ki值列舉於表B1中。

表B1

化合物編號	HPK1 Ki (nM) L=Lanth；H=HTRF
101	110, L
102	68, L
103	180, L
104	57, L
105	6, L
106	6.6, L
107	9, L
108	4.4, L
109a	2.17, H

109b	1.19, H
110	4.6, H
111	0.01, H
112	n/a
113	1.2, H
114	75, H
115	0.2, H
116	0.014, H
117	0.64, H
118	0.065, H
119	0.050, H
120	0.04, H
121	0.08, H
122	1.0, H
123	0.11, H
124	63, H
125	0.03, H
126	0.148, H
127	0.04, H
128	0.01, H
129	0.04, H
130	0.068, H
131	2.5, H
132	0.02, H
133	3.7, H
134	3.4, H
135	0.038, H
136	0.028, H
137	2.2, H
138	0.013, H
139	0.076, H
140	0.086, H
141a	0.033, H
141b	0.018, H
142	1.9, H
143	0.013, H
144	0.062, H

145	0.013, H
146	0.034, H
147a	0.014, H
147b	0.013, H
148a	0.013, H
148b	0.013, H
149a	0.043, H
149b	0.019, H
150	0.15, H
151	0.013, H
152	0.028, H
153a	0.064, H
153b	0.075, H
154a	0.014, H
154b	0.032, H
155	0.013, H
156	0.017, H
157	0.014, H
158	0.023, H
159	0.015, H
160	0.013, H
161	0.014, H
162	0.43, H
163	0.013, H
164	0.013, H
165	0.013, H
166	0.12, H
167a	0.128, H
167b	0.013, H
168	0.028, H
169	0.39, H
170	0.035, H
171	1.78, H
172	0.46, H
173	n/a
174	0.026, H
175	0.14, H

176	0.161, H
177	0.277, H
178	23.7, H
179	0.50, H
180a	0.050, H
180b	4.82, H
181	0.026, H
182	0.073, H
183	0.013, H
184	0.018, H
185a	0.169, H
185b	0.037, H
186	0.120, H
187	0.25, H
188	n/a
189	0.48, H
190	0.24, H
191	2.6, H
192	0.018, H
193	23, H
194	0.83,H
195	0.26, H
196	0.1, H
197	4.1, H
198	4.2, H
199	5, H
200	127, H
201	0.11, H
202	119, H
203	97, H
204	0.18, H
205a	0.013, H
205b	0.013, H
206a	6.7, H
206b	6.2, H
207	22, H
208	0.02, H

209	1.9, H
210	37, H
211	19, H
212	50, H
213	25, H
214	9, H
215	364, H
216	2.3, H
217	64, H
218	9, H
219	7, H
220	176, H
221	97, H
222	5.2, H
223	0.04, H
224	0.013, H
225	0.013, H
226a	18, H
226b	1.9, H
227	0.29, H
228a	8.3, H
228b	446, H
229a	0.09, H
229b	0.016, H
230	0.793, H
231a	1.3, H
231b	0.38, H
232	11, H
233	0.155, H
234a	0.46, H
234b	2.1, H
235a	2.1, H
235b	0.127, H
236b	0.076, H
236a	0.062, H
237a	0.332, H
237b	0.319, H

238	0.076, H
239	0.062, H
240	0.014, H
241a	0.11, H
241b	0.265, H
242a	0.457, H
242b	1.7, H
243a	0.013, H
243b	0.020, H
244	0.013, H

實例B3：人類T細胞IL2誘導分析法

分析法原理：

抗CD3及抗CD28在初生人類泛T細胞中活化TCR信號傳導，引起IL-2啟動子誘導。使用針對IL-2之捕捉抗體及經SULFO標籤標記之抗IL-2抗體，藉由電化學發光偵測細胞培養物上清液中之所分泌之IL-2。

文獻：

關於其他電化學發光技術資訊，參見www.mesoscale.com。

分析法程序：

在含濕氣培育箱中，在37℃及5% CO_2下，將初生人類泛T細胞與不同濃度之測試化合物一起培育30分鐘。將細胞轉移至預塗有固定濃度之抗人類CD3 (關於各供體批次單獨測定)之盤中且添加可溶性抗人類CD28 (最終濃度=1 μg/ml)。在含濕氣培育箱中，在37℃及5% CO_2下刺激細胞4小時。將25 μl上清液轉移至預塗有抗人類IL-2抗體之MSD單點盤中。MSD盤在4℃下，在溫和振盪下培育隔夜。用洗滌緩衝液洗滌MSD盤4次。以1:50稀釋度添加經SULFO標記之偵測抗體且在室溫下，在振盪下培育2小時。用洗滌緩衝液洗滌MSD盤4次且添加150 μl 2X MSD讀取緩衝液。用MSD儀器進行讀取。針對經刺激/未經處理之對照物校正資料以

計算各化合物濃度下之活性百分比。

材料：

冷凍初生人類泛T細胞(StemCell Technologies目錄號70024)

抗人類CD3 (OKT3純系)(eBioscience目錄號16-0037-81)

抗人類CD28 (CD28.2純系)(BD目錄號555725)

96孔人類IL-2組織培養物套組(MSD目錄號K151AHB-4)

儀器：

用於液體操作之Biomek FX (Beckman Coulter)

MSD SECTOR S 600 (Meso Scale Discovery)

【0503】 在人類T細胞IL-2誘導分析法中測試例示性式(I)化合物。對於某些化合物，與未經處理之細胞相比，經測試化合物處理之細胞中的所量測之IL-2之增加百分比提供於表B2中。

表B2

化合物編號	與未經處理之細胞相比之IL-2增加百分比	所分析之濃度(μM)
118	400%	0.31
119	542%	0.10
130	308%	0.10
139	154%	0.31
140	304%	0.10
141b	350%	0.31

【0504】 應注意，術語「一」或「一個」實體係指一或多個該實體；舉例而言，「一個多肽」應理解為表示一或多個多肽。因此，術語「一(a/an)」、「一或多個」及「至少一個」在本文中可互換地使用。

【0505】 本文中使用之全部技術及科學術語具有相同含義。已努力確保關於所用數量(例如量、溫度等)的精確度，但應考慮存在一些實驗性誤差及偏差。

【0506】在本說明書及申請專利範圍通篇中，字組「包含(comprise/comprises/comprising)」係以非排他性含義使用，上下文另外要求的情況除外。應理解，本文中所描述之實施例包括「由實施例組成」及/或「基本上由實施例組成」。

【0507】如本文中所使用，術語「約」在提及值時意謂涵蓋相對於指定量在一些實施例中±50%、在一些實施例中±20%、在一些實施例中±10%、在一些實施例中±5%、在一些實施例中±1%、在一些實施例中±0.5%且在一些實施例中±0.1%之變化，因為此類變化適合於執行所揭示之方法或使用所揭示之組合物。

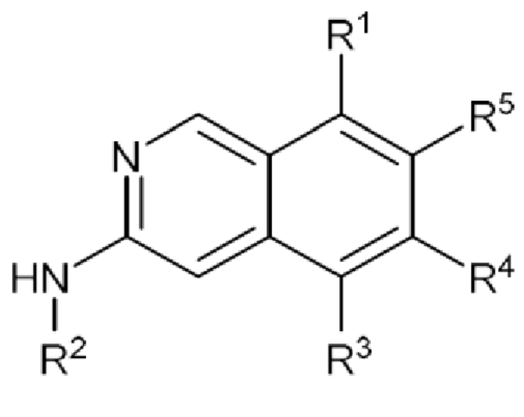
【0508】當提供值範圍時，應理解除非上下文另外明確指出，否則在該範圍之上限與下限之間的各個中間值(至下限之單位的十分之一)及在該規定範圍內之任何其他指定值或中間值皆涵蓋於本發明內。可獨立地包括於較小範圍內之此等小範圍之上限及下限亦涵蓋於本發明內，遵循所陳述之範圍中之任何特定排除之限度。當所陳述之範圍包括限度中之一者或兩者時，排除此等所包括之限度中之任一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

【0509】得益於前文描述內容及關聯圖式中呈現的教示內容的熟習此等發明內容相關的技術者將瞭解本文中所闡述的本發明的許多修改及其他實施例。因此，應理解，本發明不限於所揭示之特定實施例且隨附申請專利範圍之範疇意欲包括修改及其他實施例。儘管本文中使用特定術語，但其僅以通用及描述意義且不出於限制之目的使用。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



(I)

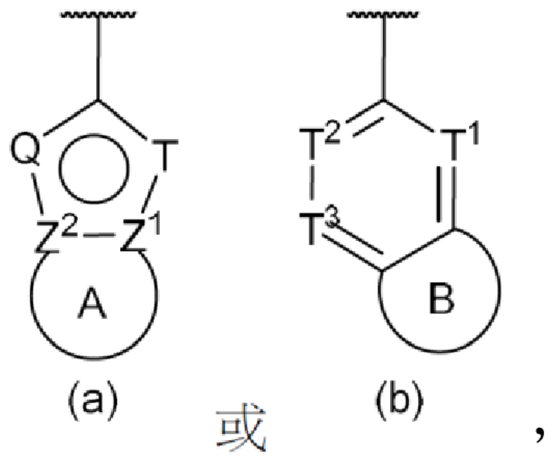
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為氫、鹵素、羥基、視情況經鹵素取代之C_{1-6}烷基、C_{3-4}環烷基或視情況經鹵素取代之-O(C_{1-6}烷基)；

R^2為(i)或(ii)：

(i) 單環5或6員雜芳基，其視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代；或

(ii) 多環雜芳基，其具有式(a)或(b)：



(a) 或 (b)，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，

Q為CR^{20}、NR^{21}、N、O或S；

T為N或CR^{22}；

Z^1及Z^2獨立地為N或C，限制條件為Z^1及Z^2中之至少一者為C；

T^1、T^2及T^3獨立地為N或CR^{23}；

環A及環B獨立地為C_{5-8}環烷基或5至8員雜環，其具有至少3個

成環碳原子及1、2或3個獨立地選自由N、P、O及S組成之群之成環雜原子；其中該C_{5-8}環烷基及該5至8員雜環獨立地視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；且其中當該C_{5-8}環烷基或該5至8員雜環存在兩個取代基時視情況共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接環烷基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之螺接、稠合或橋接雜環基；

R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}各自獨立地為氫或R^{10}；

R^3為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3至14員雜環基或-OR^7；其中R^3為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$P(O)R^{9a}R^{9b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

R^5為氫、鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^6$、-$C(O)OR^7$、-$C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-OR^7、-$OC(O)R^6$、-

$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^{7}$、$-S(O)R^{9}$、$-S(O)_2R^{9}$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{9a}R^{9b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^{8})C(O)R^{6}$、$-N(R^{8})C(O)OR^{7}$、$-N(R^{8})C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^{8})S(O)_2R^{9}$或$-N(R^{8})S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^{5}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{6}獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{6}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{7}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{7}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{8}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^{8a}及R^{8b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{8a}及R^{8b}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{9}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基

或3至12員雜環基；其中R^9為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

各R^{9a}及R^{9b}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{9a}及R^{9b}為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代；

或R^{9a}及R^{9b}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{10}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^b$、-$C(O)NR^cR^d$、-OR^b、-$OC(O)R^a$、-$OC(O)NR^cR^d$、-SR^b、-$S(O)R^e$、-$S(O)_2R^e$、-$S(O)(=NH)R^e$、-$S(O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$N(R^f)C(O)R^a$、-$N(R^f)C(O)OR^b$、-$N(R^f)C(O)NR^cR^d$、-$N(R^f)S(O)_2R^e$、-$N(R^f)S(O)_2NR^cR^d$或-$P(O)R^gR^h$；其中R^{10}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^a獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^a為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^b獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^b為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^c及R^d為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^c及R^d與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^e獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至12員雜環基；其中R^e為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

各R^f獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^g及R^h獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至12員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^g及R^h為C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至12員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代；

或R^g及R^h與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{11}之取代基取代之4至12員雜環基；

各R^{11}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基、鹵素、氰基、-

$C(O)R^{a1}$、$-C(O)OR^{b1}$、$-C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-OR^{b1}$、$-OC(O)R^{a1}$、$-OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-SR^{b1}$、$-S(O)R^{e1}$、$-S(O)_2R^{e1}$、$-S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$-NR^{c1}R^{d1}$、$-N(R^{f1})C(O)R^{a1}$、$-N(R^{f1})C(O)OR^{b1}$、$-N(R^{f1})C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$-N(R^{f1})S(O)_2R^{e1}$、$-N(R^{f1})S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$或$-P(O)R^{g1}R^{h1}$；其中$R^{11}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{a1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{a1}為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{b1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{b1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{c1}及R^{d1}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或3至8員雜環基；其中R^{c1}及R^{d1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{c1}及R^{d1}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{e1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基

或3至8員雜環基；其中R^{e1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

各R^{f1}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g1}及R^{h1}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g1}及R^{h1}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代；

或R^{g1}及R^{h1}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{12}之取代基取代之4至8員雜環基；

各R^{12}獨立地為側氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基、3至6員雜環基、鹵素、氰基、-$C(O)R^{a2}$、-$C(O)OR^{b2}$、-$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-OR^{b2}、-$OC(O)R^{a2}$、-$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$S(O)_2R^{e2}$、-$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、-$NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})C(O)R^{a2}$、-$N(R^{f2})C(O)OR^{b2}$、-$N(R^{f2})C(O)NR^{c2}R^{d2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2R^{e2}$、-$N(R^{f2})S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$或-$P(O)R^{g2}R^{h2}$；其中$R^{12}$為$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、$C_6$芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{a2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{a2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{b2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中

R^{b2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{c2}及R^{d2}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或3至8員雜環基；其中R^{c2}及R^{d2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{c2}及R^{d2}與其等所連接之氮原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；

各R^{e2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基或3至6員雜環基；其中R^{e2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_6芳基、5至6員雜芳基及3至6員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

各R^{f2}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

各R^{g2}及R^{h2}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3至8員雜環基或-O-C_{1-6}烷基；其中R^{g2}及R^{h2}為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及3至8員雜環基係各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代；

或R^{g2}及R^{h2}與其等所連接之磷原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{13}之取代基取代之4至6員雜環基；及

各R^{13}獨立地為側氧基、鹵素、羥基、-O(C_{1-6}烷基)、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

限制條件為該等化合物不為表1X中之化合物及其鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中R^1為氫、氟、氯、氰基或C_{1-6}烷基。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中R^1為氫、氟或氯。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^3為氫。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^5為氫、氟、氯。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、鹵素、氰基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第7項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、氰基、$-C(O)R^6$、$-OC(O)R^6$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-SR^7$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)C(O)R^6$、$-N(R^8)C(O)OR^7$、$-N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-N(R^8)S(O)_2R^9$或$-N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第8項】

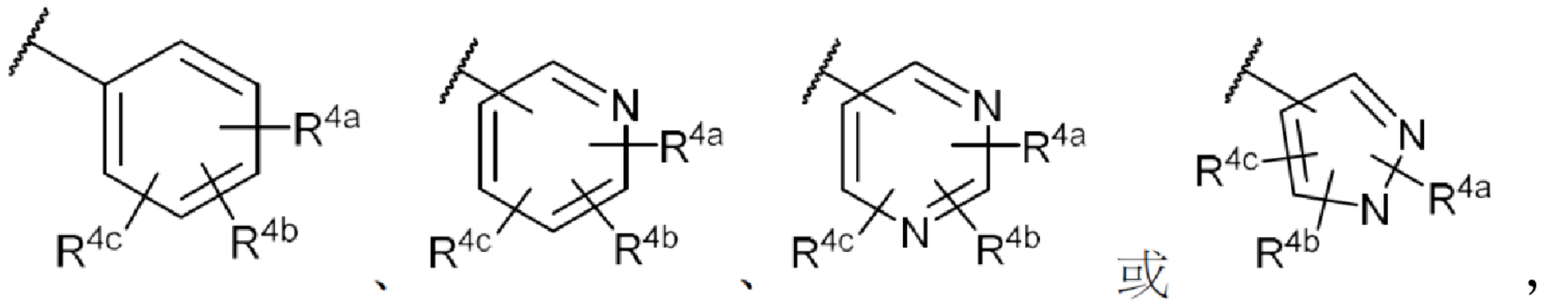
如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基或3至14員雜環基；其中R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第9項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或5至6員雜環基；其中R^4為C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基及5至6員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第10項】

如請求項9之化合物，其中R^4為



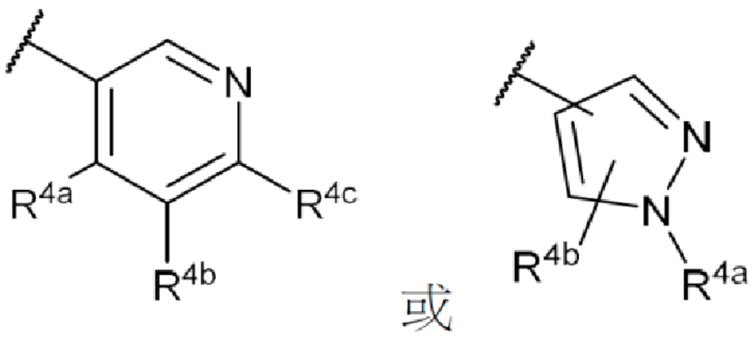
，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，

R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}各自獨立地為氫或R^{10}，或兩個鄰位$R^{4(a-c)}$與其等所連接之原子共同形成視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜芳基，或視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之稠合5或6員雜環基。

【第11項】

如請求項10之化合物，其中R^4為



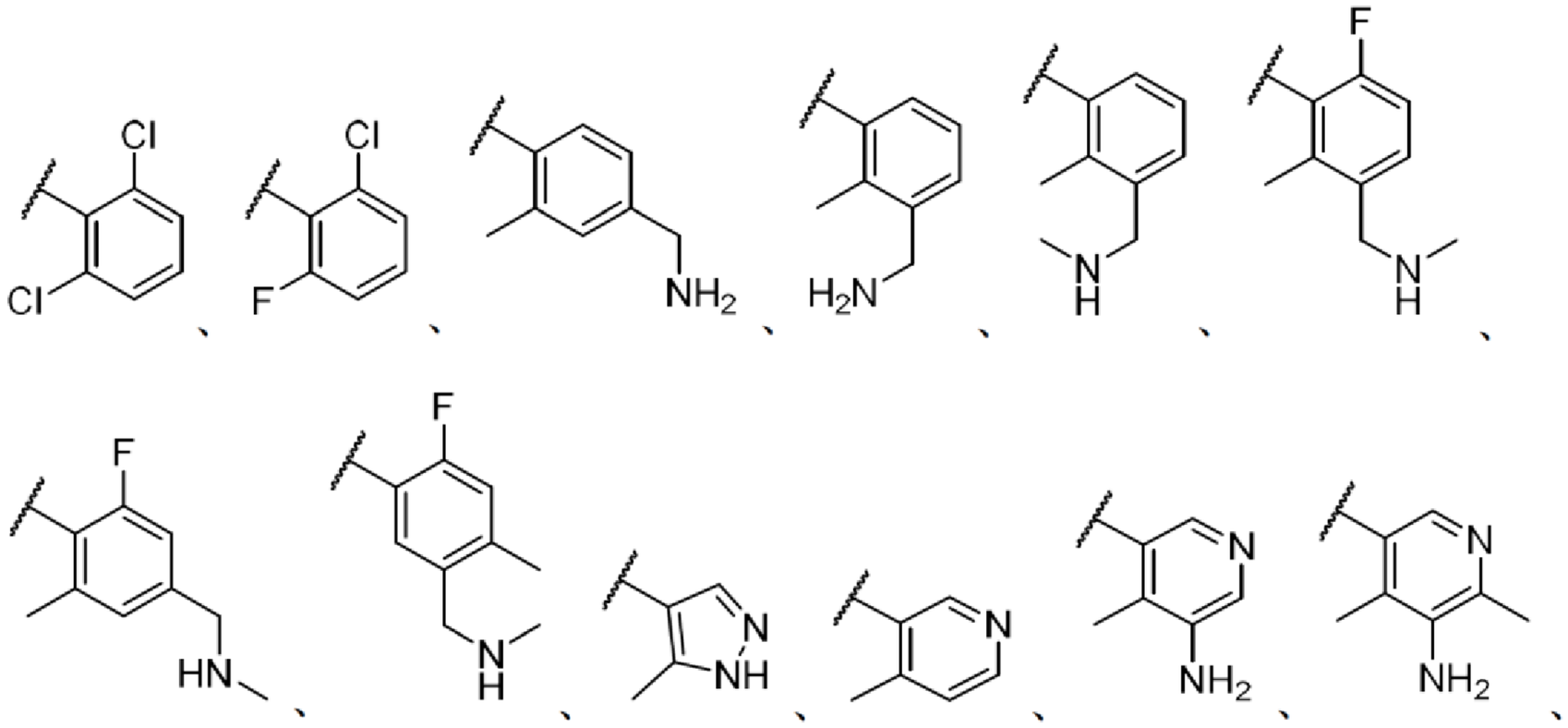
。

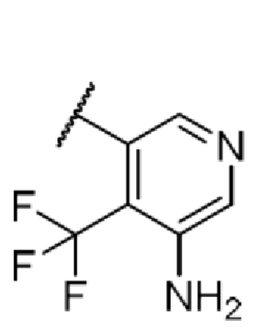
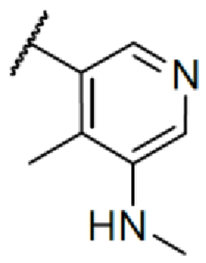
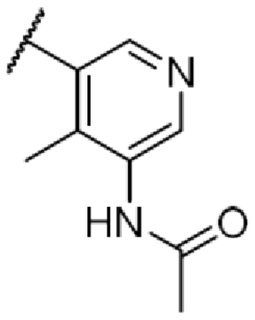
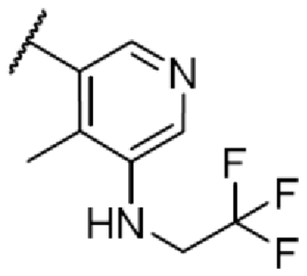
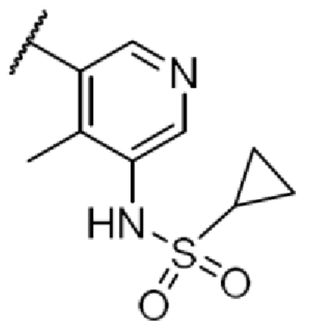
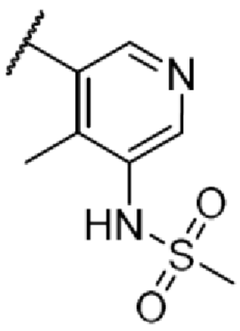
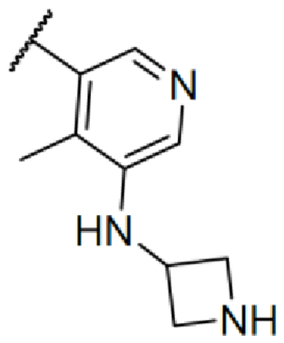
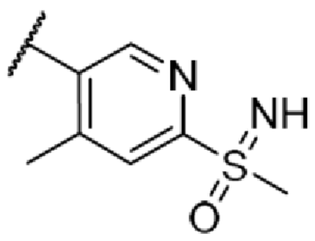
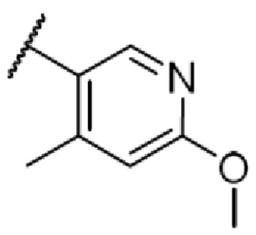
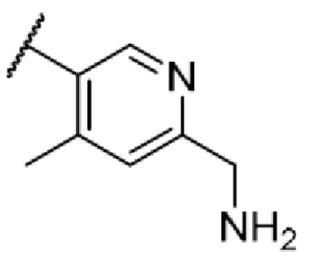
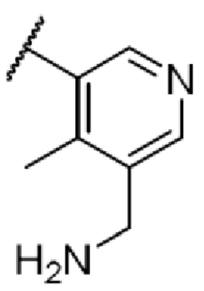
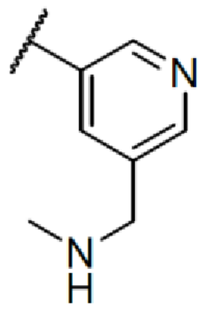
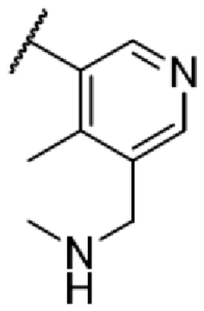
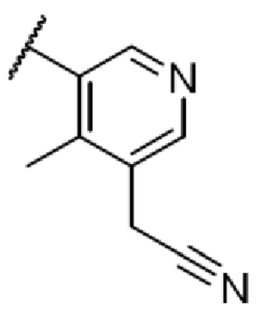
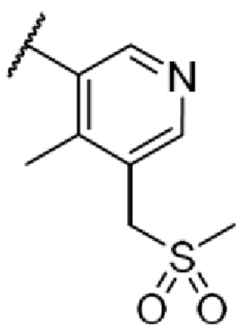
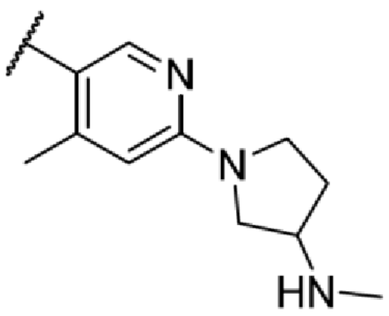
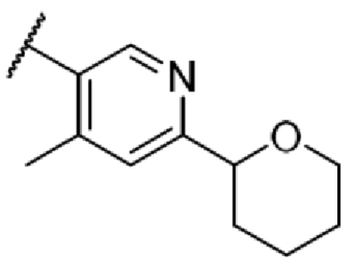
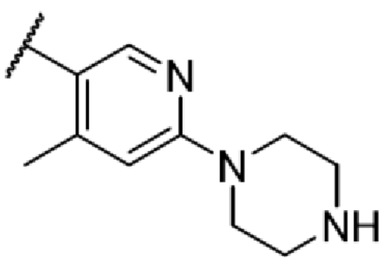
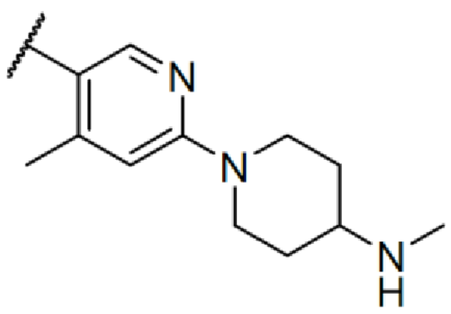
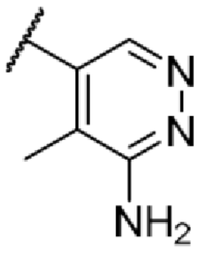
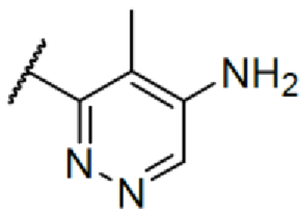
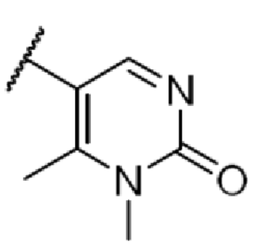
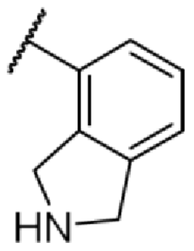
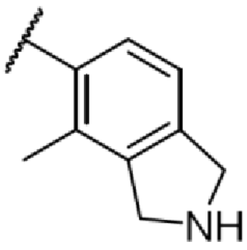
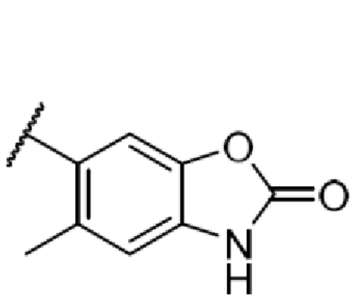
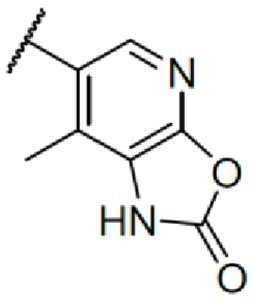
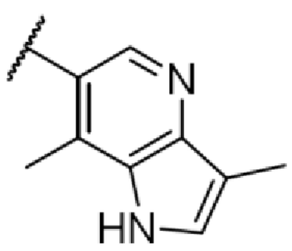
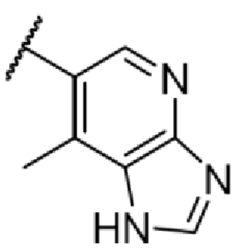
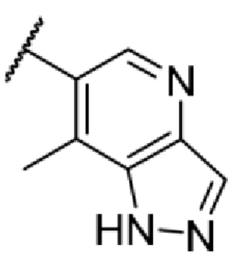
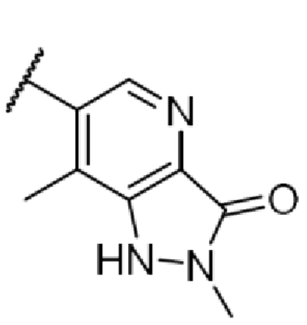
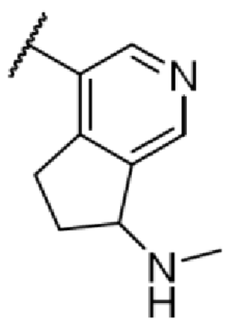
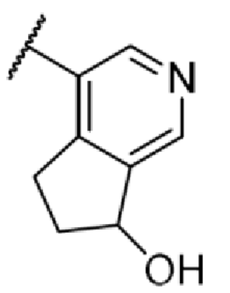
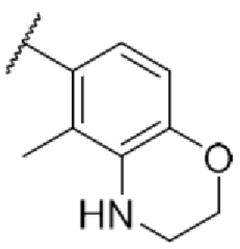
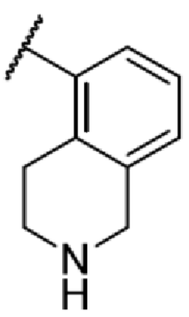
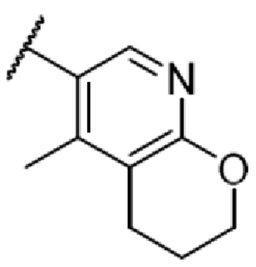
【第12項】

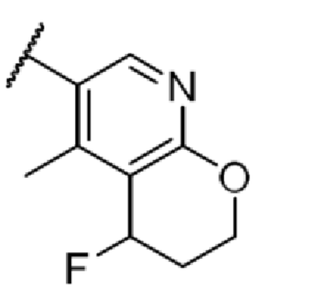
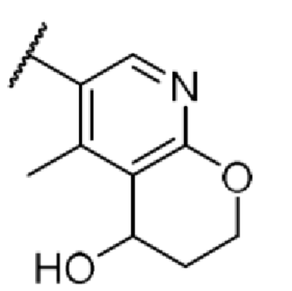
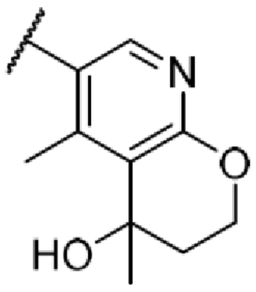
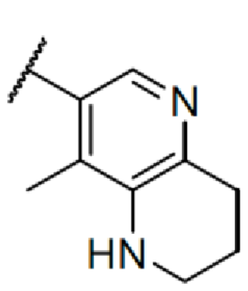
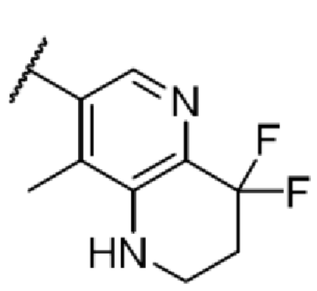
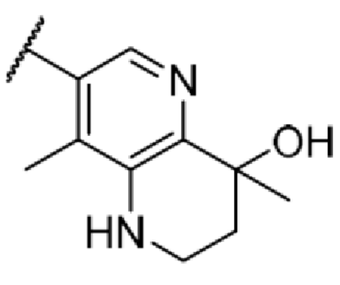
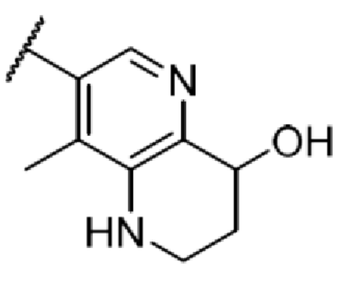
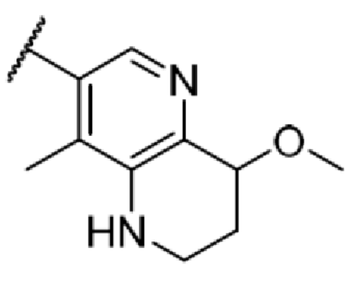
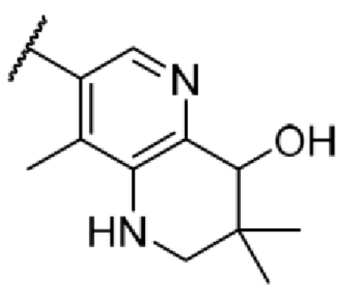
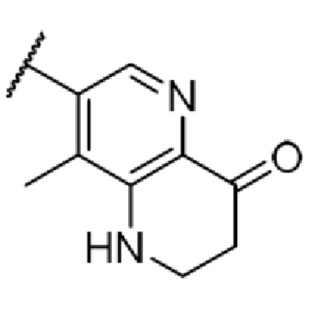
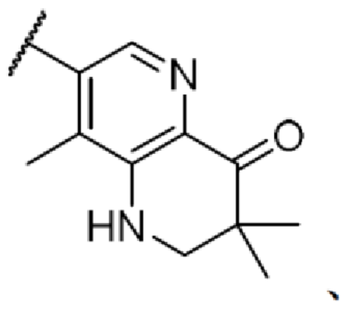
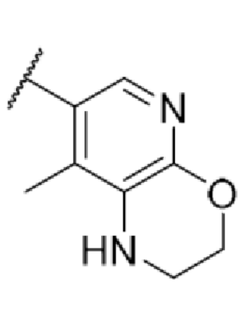
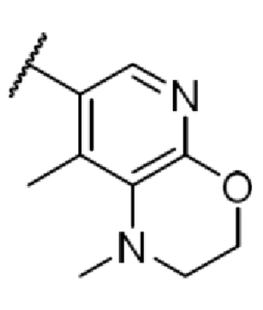
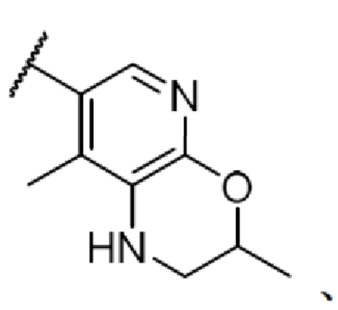
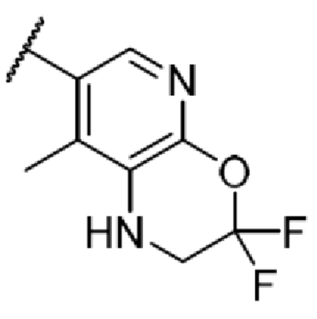
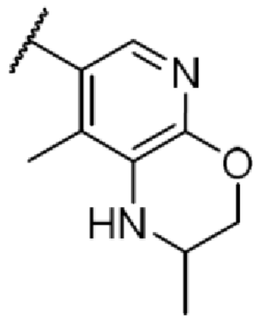
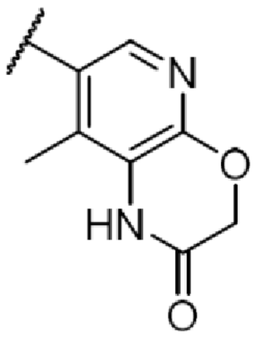
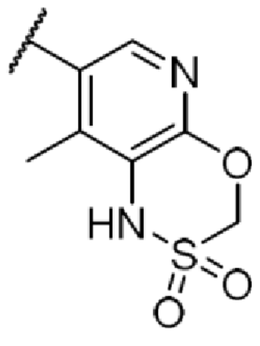
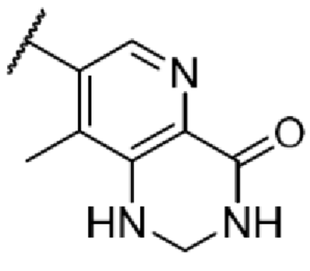
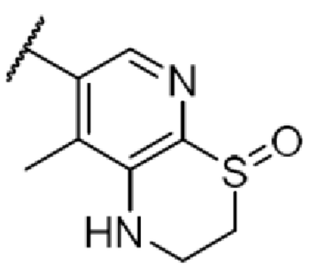
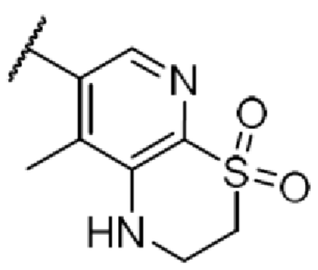
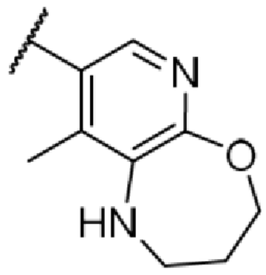
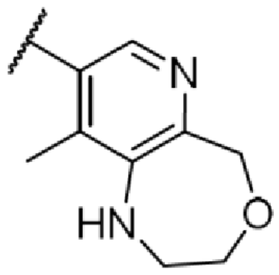
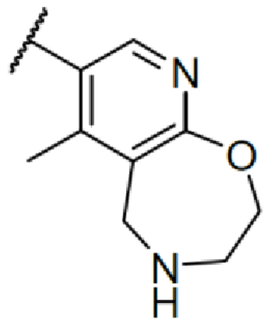
如請求項9之化合物，其中R^4為視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代之5至10員雜芳基。

【第13項】

如請求項9之化合物，其中R^4係選自由以下組成之群：

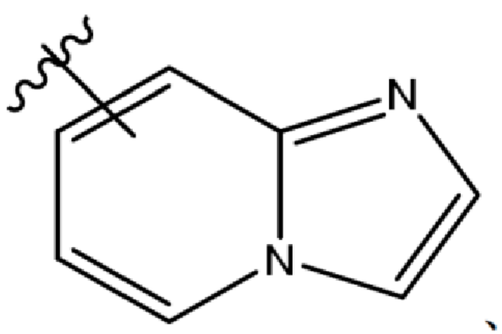
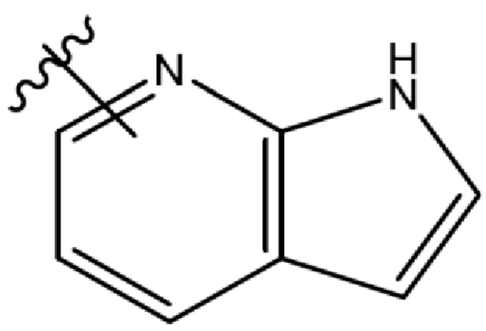
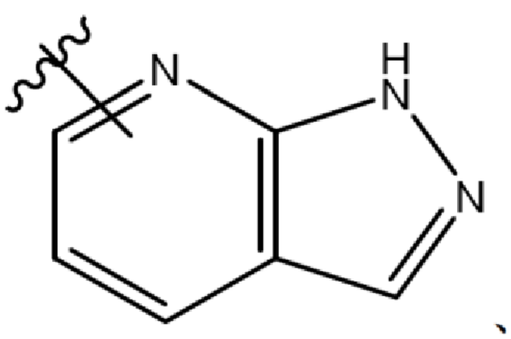
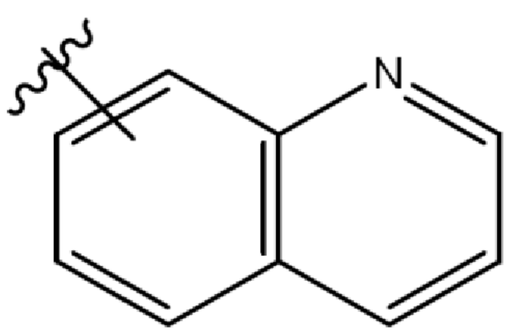
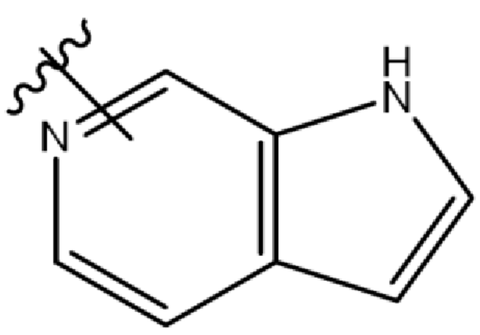
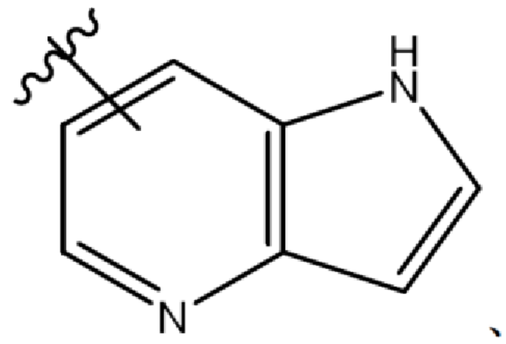


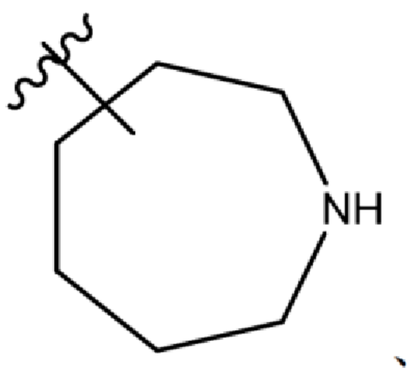
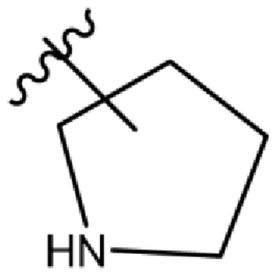
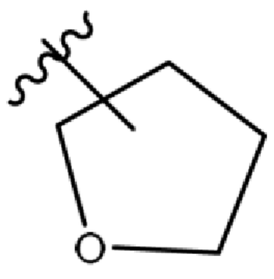
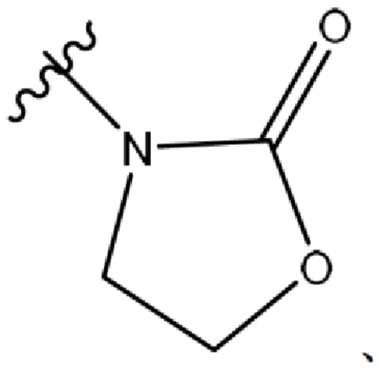
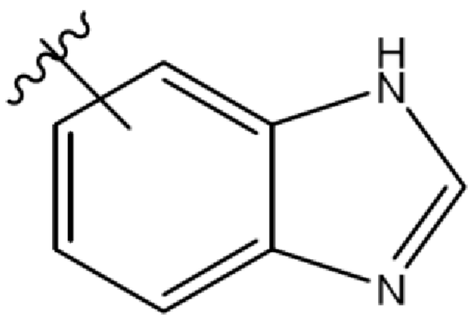
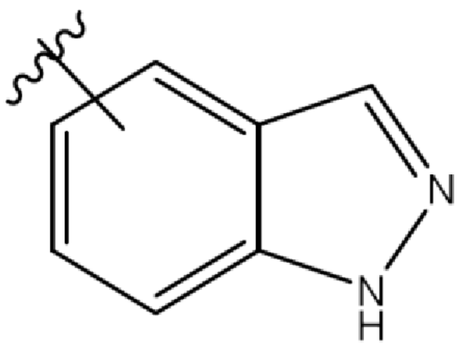
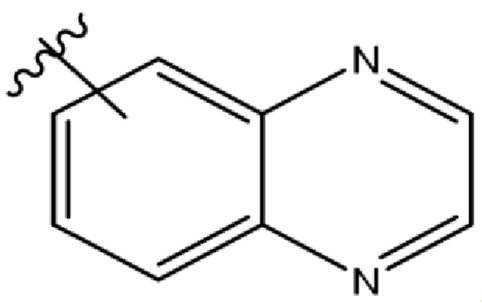
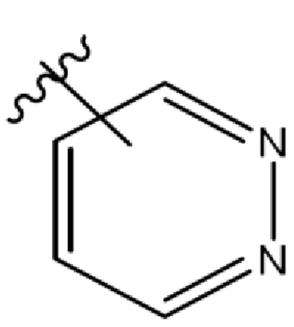
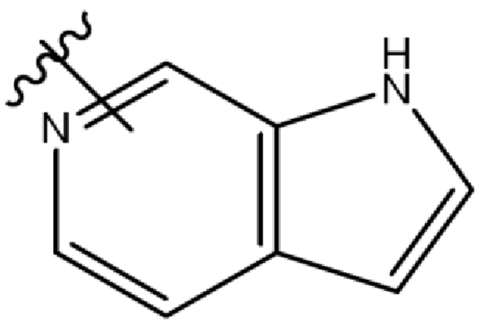
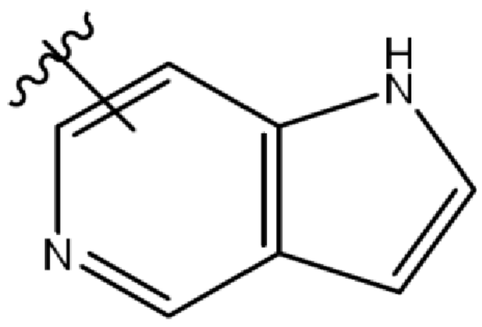
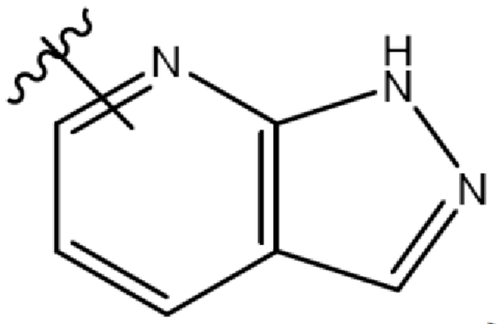
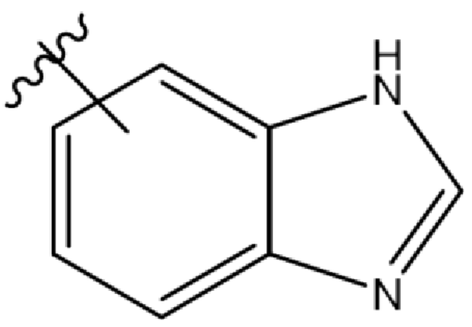
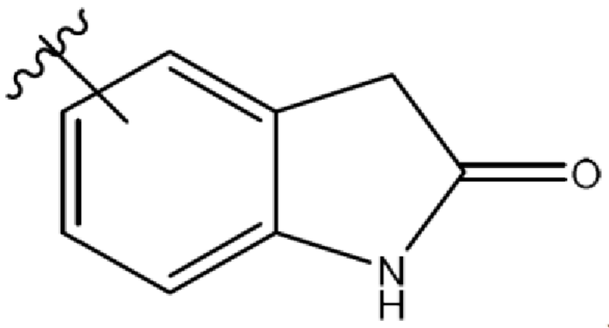
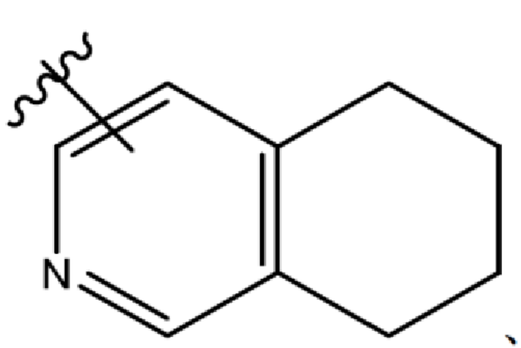
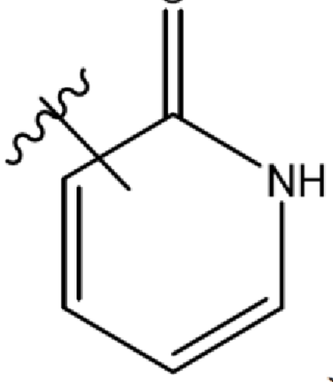
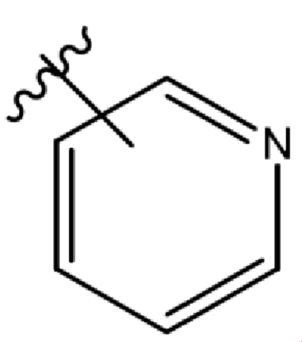
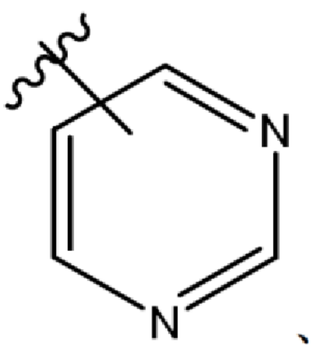
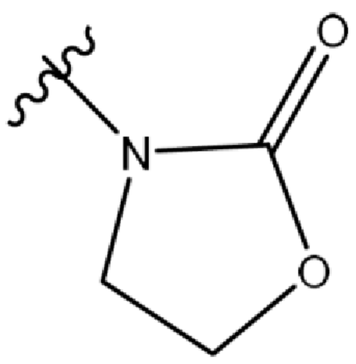
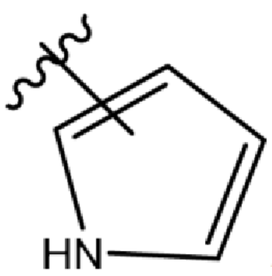
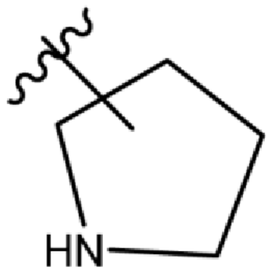
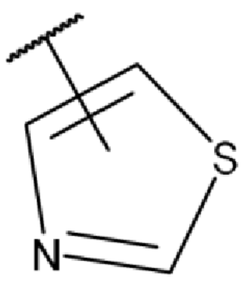
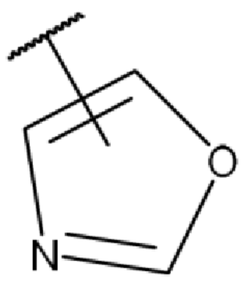
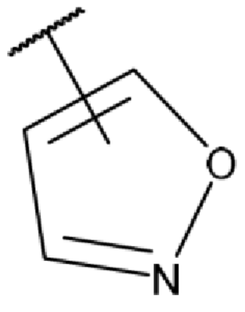
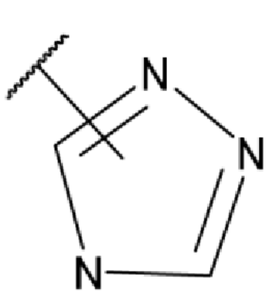
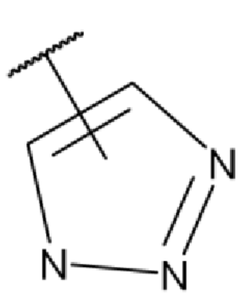
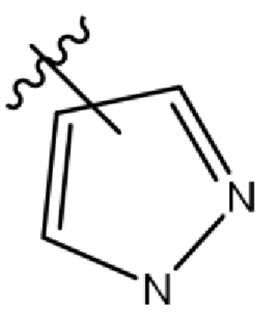

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
、 
、 
、 
、 
、 
、

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及。

【第14項】

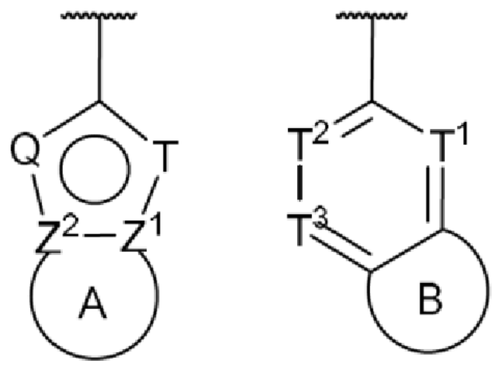
如請求項9之化合物，其中R^4係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、  、


、 
、 
、 
、 
、 
、 

、 
、 

、 
、 

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
；其等各自可視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第15項】

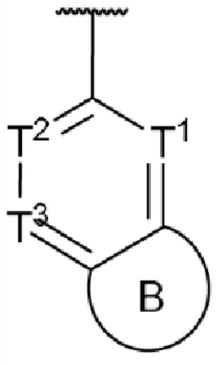
如請求項1至14中任一項之化合物，其中R^2為具有式(a)或(b)之多環雜芳基：



(a) 或 (b)。

【第16項】

如請求項15之化合物，其中R^2為具有式(b)之多環雜芳基：

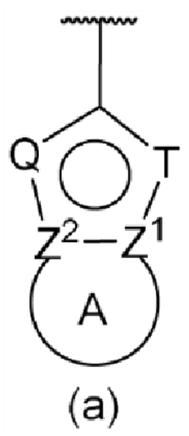


(b)，

其中T^1、T^2及T^3係如請求項1所定義；限制條件為T^1、T^2及T^3中之至少一者為N。

【第17項】

如請求項15之化合物，其中R^2為具有式(a)之多環雜芳基：

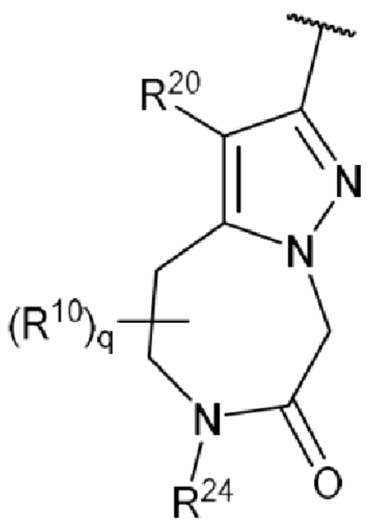
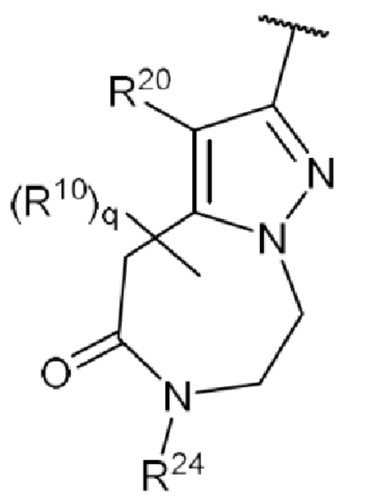
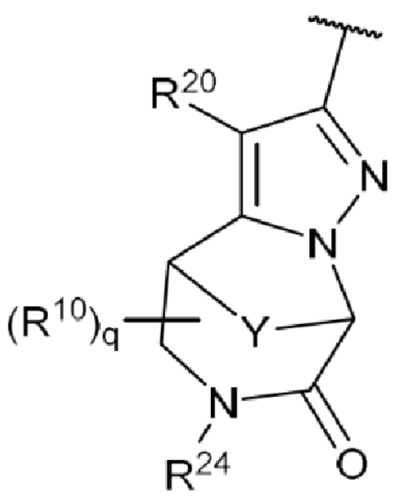
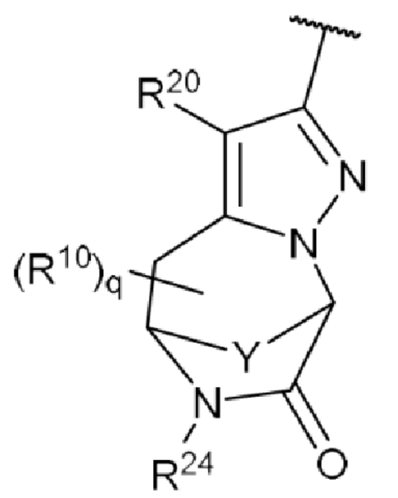
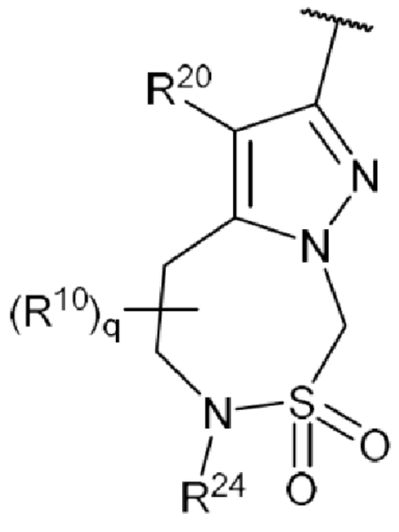
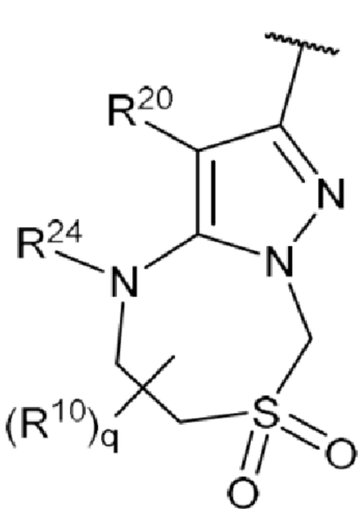
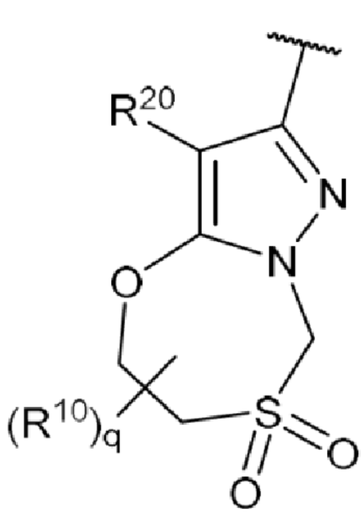
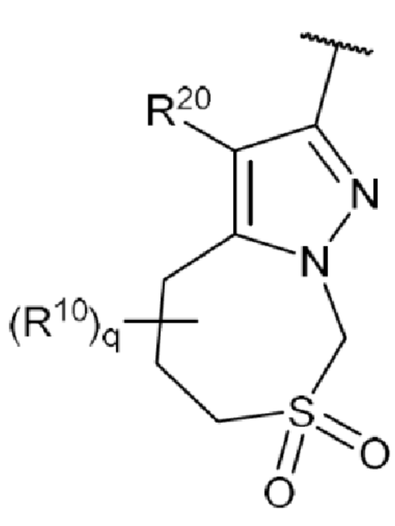


(a)，

其中Q、T、Z^1、Z^2及環A係如請求項1所定義。

【第18項】

如請求項17之化合物，其中R^2為


、 
、 

、 
、 

或 
，

其中q為0、1、2、3、4、5或6；

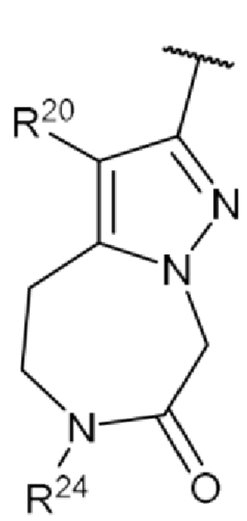
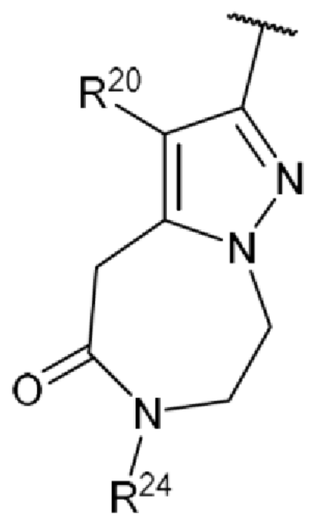
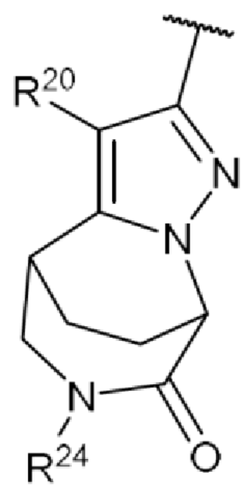
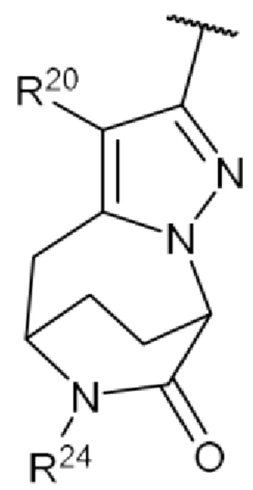
Y為C_{1-4}伸烷基，其中視情況地，該C_{1-4}伸烷基之一或多個碳原子經選自氧、硫及氮之雜原子置換，且該C_{1-4}伸烷基視情況經R^{10}取代；

R^{24}獨立地為氫或R^{10}；及

R^{10}及R^{20}係如請求項1所定義。

【第19項】

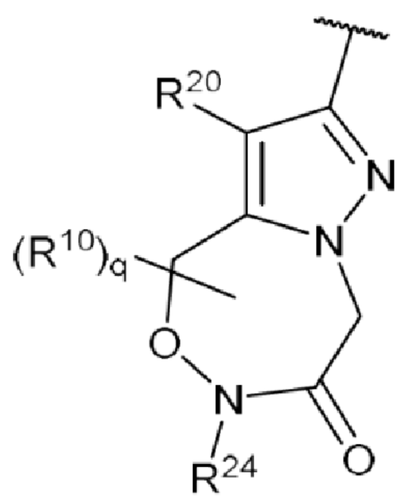
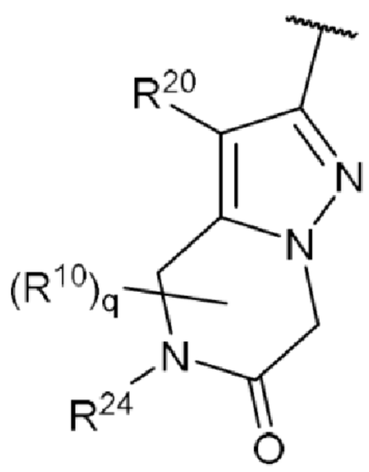
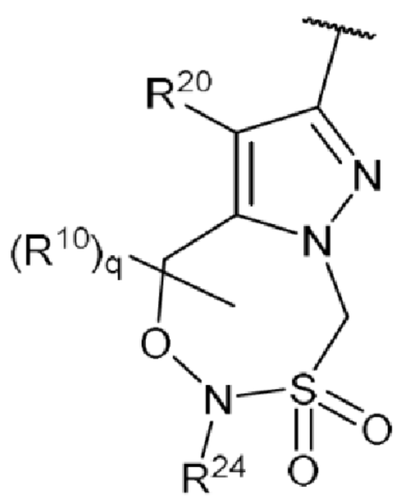
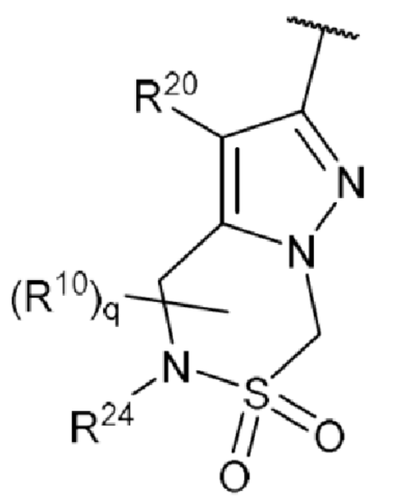
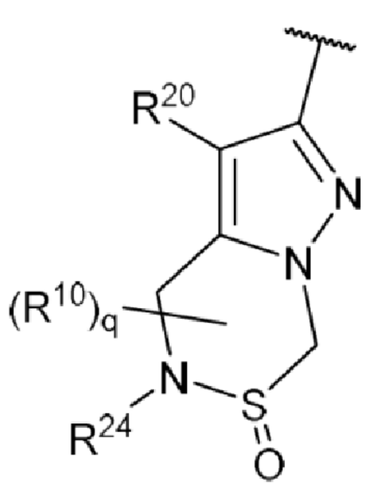
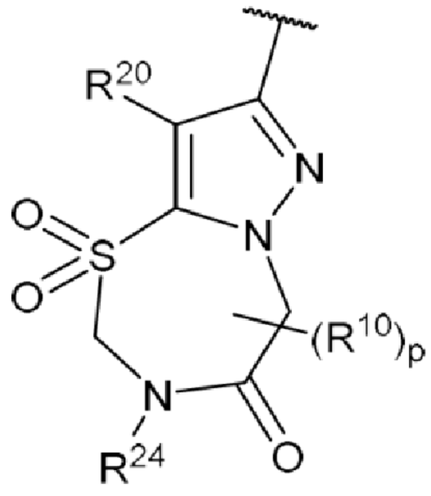
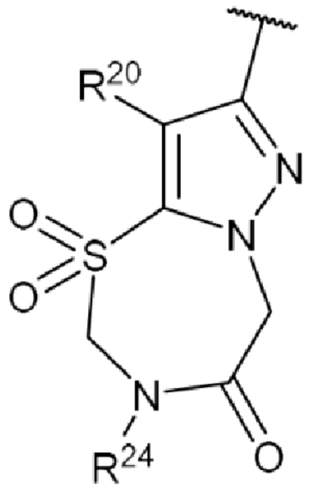
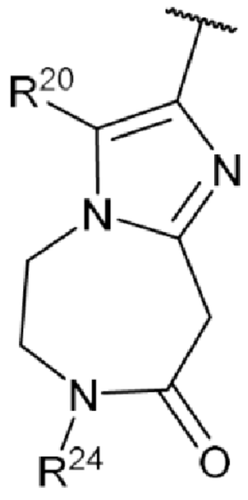
如請求項17之化合物，其中R^2為


、 
、 
或 
，

其中R^{24}獨立地為氫或C_{1-6}烷基；及R^{20}為氫。

【第20項】

如請求項17之化合物，其中R^2為








或

，

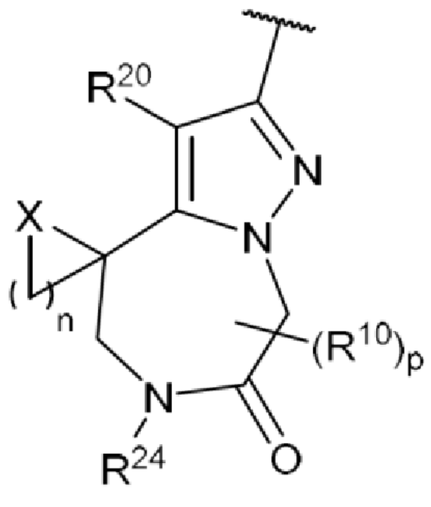
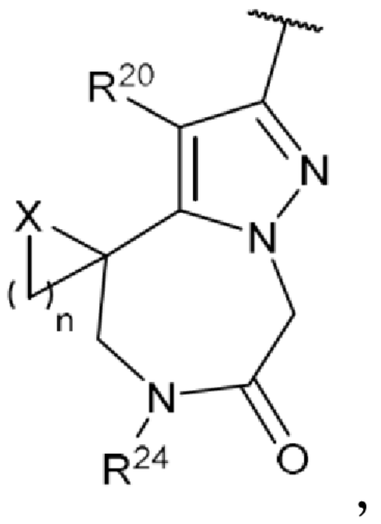
其中p為0、1、2、3或4；

R^{24}獨立地為氫或R^{10}；及

R^{10}及R^{20}係如請求項1所定義。

【第21項】

如請求項17之化合物，其中R^2為


或

，

其中X為CH_2、N、O或S；

n為1、2、3或4；

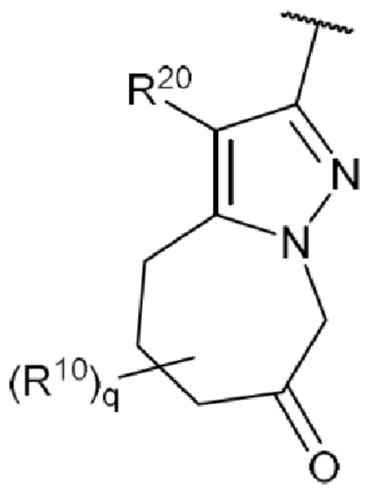
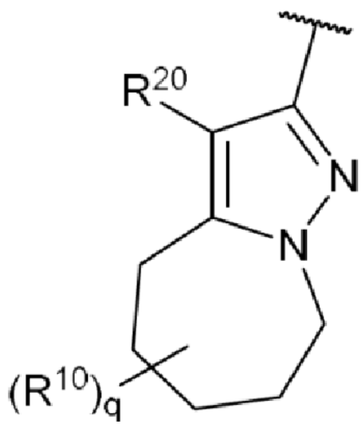
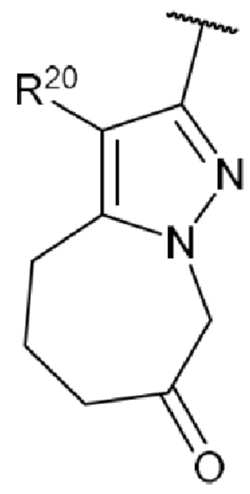
p為0、1、2、3或4；

R^{24}為氫或R^{10}；及

R^{10}及R^{20}係如請求項1所定義。

【第22項】

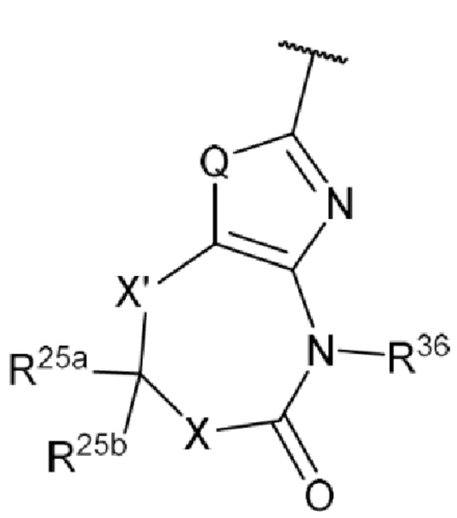
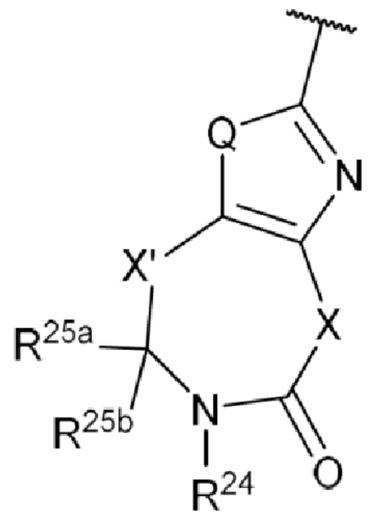
如請求項17之化合物，其中R^2為


、

或

，

其中q為0、1、2、3、4、5或6；及R^{10}及R^{20}係如請求項1所定義。

【第23項】

如請求項17之化合物，其中R^2為


或

，

其中Q為NR^{20}、O或S；

X為$CR^{26a}R^{26b}$、NR^{24}、O或S，

X'為$CR^{27a}R^{27b}$、NR^{24}、O、S或$S(O)_2$，

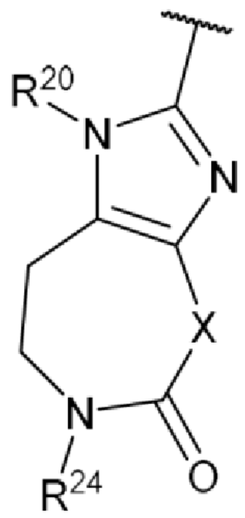
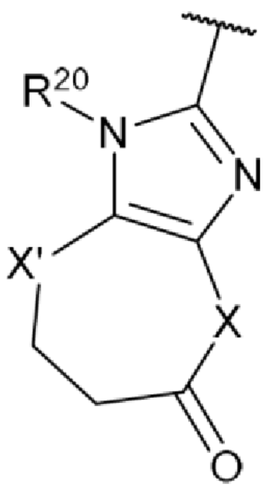
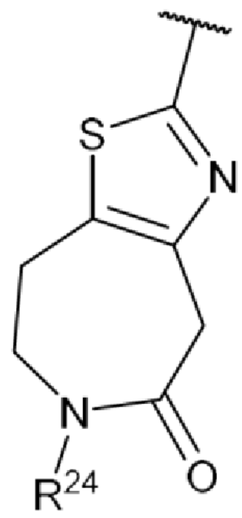
R^{24}、R^{25a}、R^{25b}、R^{26a}及R^{26b}獨立地為氫或R^{10}；

R^{27a}及R^{27b}獨立地為氫或R^{10}，或R^{27a}及R^{27b}與其等所連接之碳原子共同形成C_{3-8}環烷基或3至8員雜環基；及

R^{10}及R^{20}係如請求項1所定義。

【第24項】

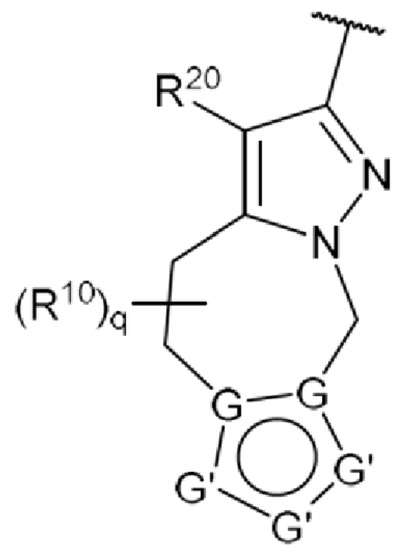
如請求項23之化合物，其中R^2為

或 。

【第25項】

如請求項17之化合物，其中R^2為



，

其中q為0、1、2、3、4、5或6；

G獨立地為C或N；

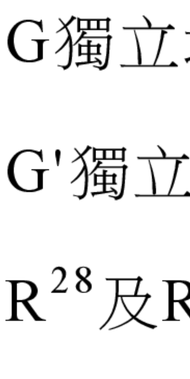
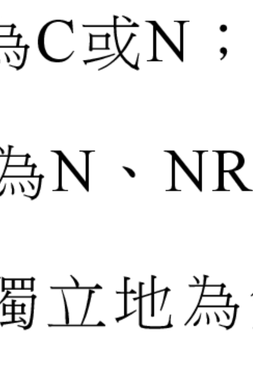
G'獨立地為N、NR^{28}、CR^{29}、S或O；

R^{28}及R^{29}獨立地為氫或R^{11}；或兩個鄰位基團R^{28}及R^{29}結合在一起以形成5至6員雜環基；及

R^{10}、R^{11}及R^{20}係如請求項1所定義。

【第26項】

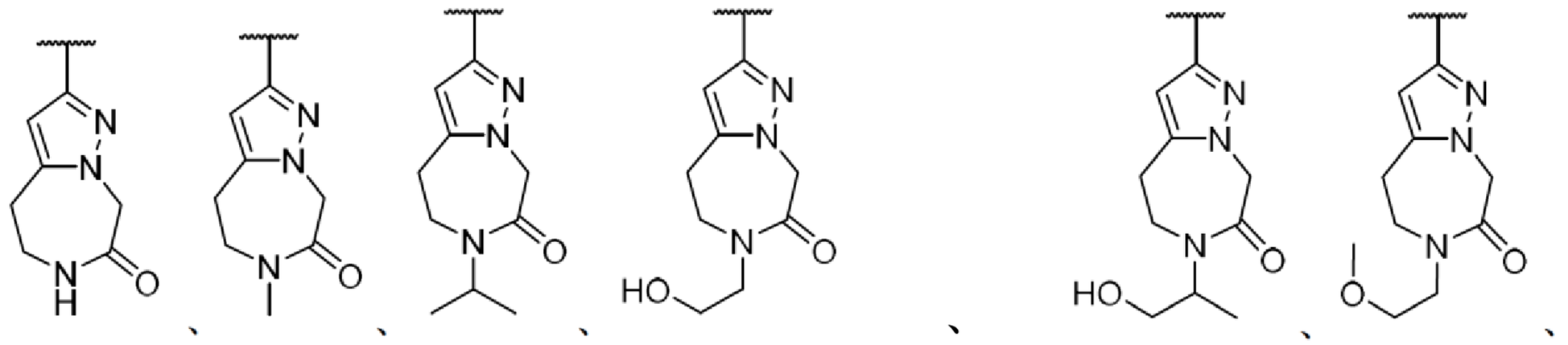
如請求項25之化合物，其中R^2為

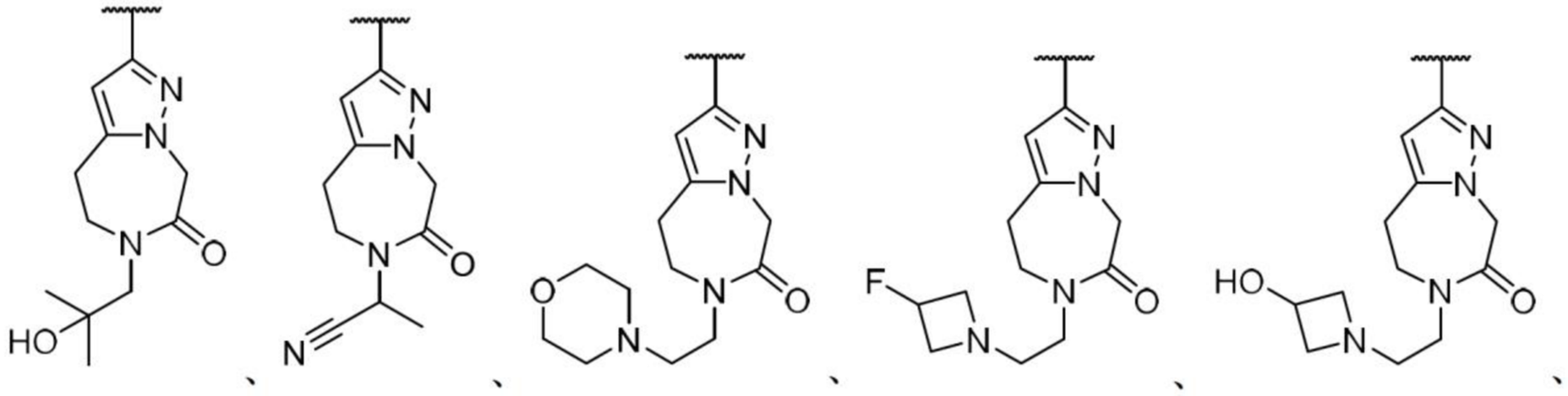



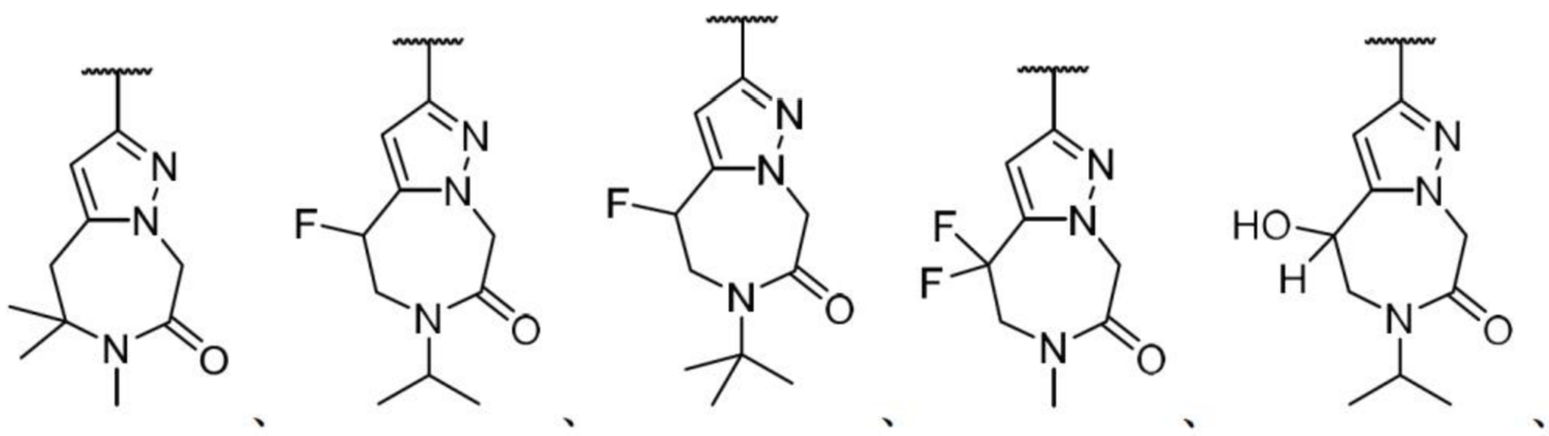
或 。

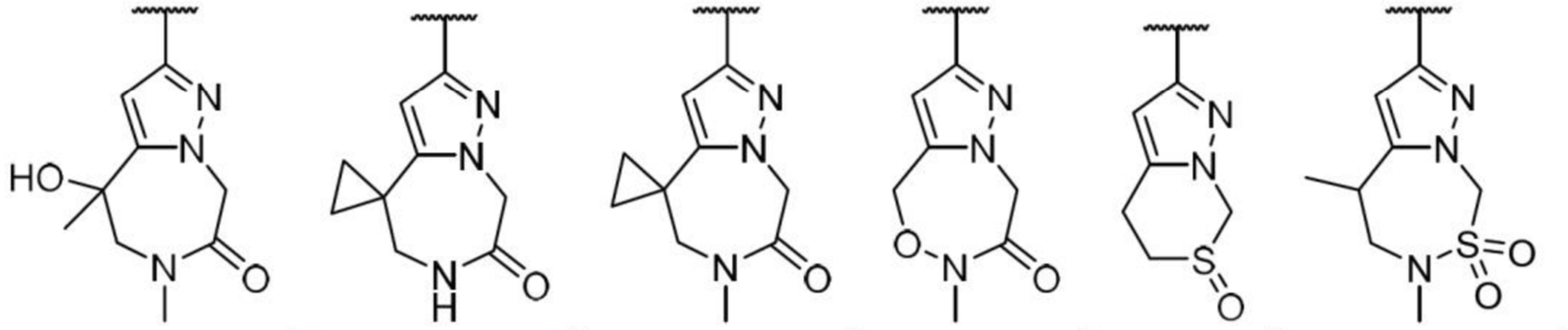
【第27項】

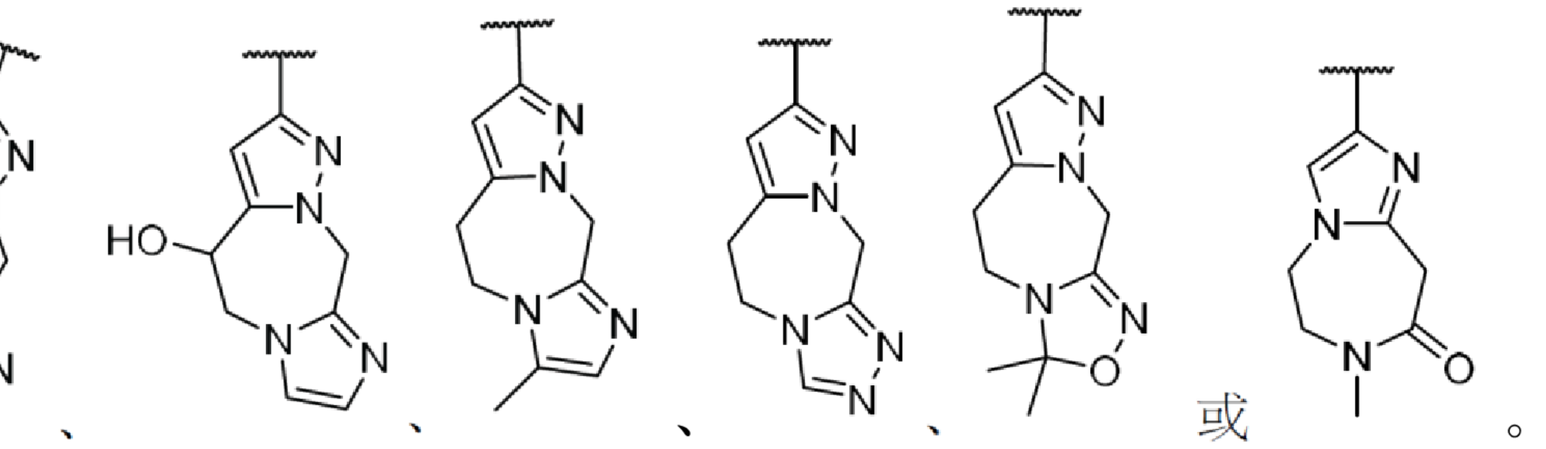
如請求項17之化合物，其中R^2係選自由以下組成之群：











或。

【第28項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之單環5或6員雜芳基。

【第29項】

如請求項28之化合物，其中R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自

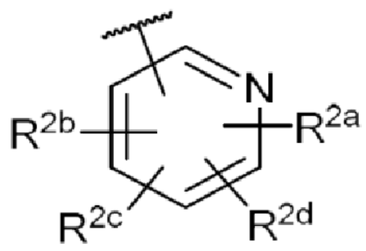
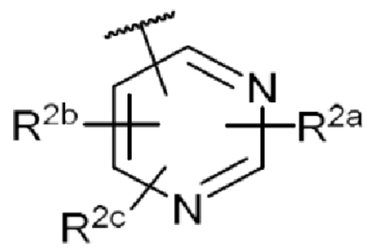
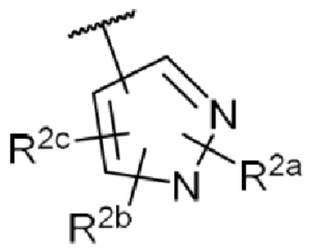
R^{10}之取代基取代之5員雜芳基。

【第30項】

如請求項28之化合物，其中R^2為視情況經1、2、3或4個獨立地選自R^{10}之取代基取代之6員雜芳基。

【第31項】

如請求項28之化合物，其中R^2為

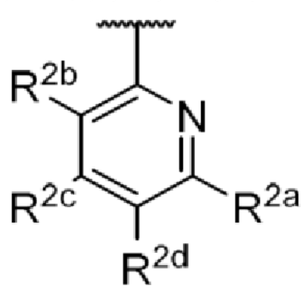
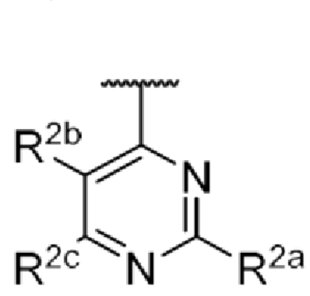
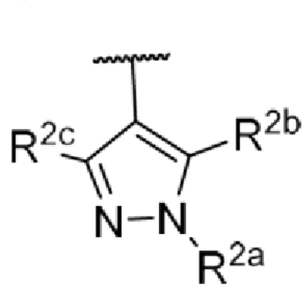
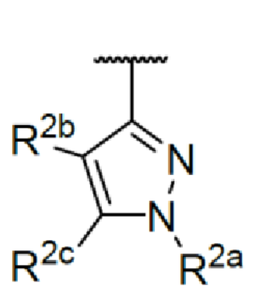

、

或

，

其中波浪線表示與母體結構之連接點，

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2d}各自獨立地為氫或R^{10}。

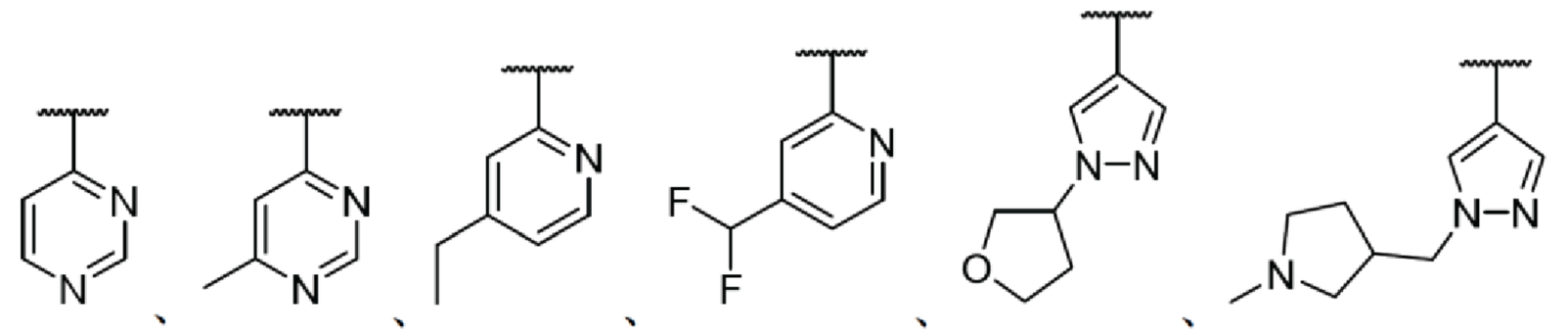
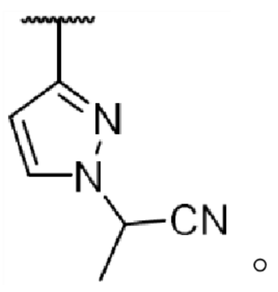
【第32項】

如請求項31之化合物，其中R^2為


、

、

或

。

【第33項】

如請求項28之化合物，其中R^2係選自由以下組成之群：


及

。

【第34項】

如請求項28至33中任一項之化合物，其中R^4為C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基、3至14員雜環基、氰基、-$C(O)R^6$、-$OC(O)R^6$、-$OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、-SR^7、-$S(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)C(O)R^6$、-$N(R^8)C(O)OR^7$、-$N(R^8)C(O)NR^{8a}R^{8b}$、-$N(R^8)S(O)_2R^9$或-$N(R^8)S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$；其中$R^4$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{6-14}$芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第35項】

如請求項28至33中任一項之化合物，其中R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基或3至14員雜環基；其中R^4為C_{3-8}環烷基、C_{6-14}芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環基係各自視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自R^{10}之取代基取代。

【第36項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由表1中之第101至244號化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

【第37項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由表1中之第110至244號化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

【第38項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至35中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第39項】

如請求項38之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含化學治療劑。

【第40項】

一種用於抑制HPK1之方法，該方法包含使個體中之HPK1與有效量之以下接觸：如請求項1至37中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項38或39之醫藥組合物。

【第41項】

一種用於增強有需要個體之免疫反應之方法，其中該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至37中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項38或39之醫藥組合物。

【第42項】

如請求項40或41之方法，其中該個體患有癌症。

【第43項】

一種用於治療HPK1依賴性病症之方法，該方法包含向有需要個體投與有效量之如請求項1至37中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項38或39之醫藥組合物。

【第44項】

如請求項43之方法，其中該HPK1依賴性病症為癌症。

【第45項】

如請求項42或44之方法，其中該癌症包含至少一種選自由以下組成之群之癌症：結腸直腸癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌、乳癌、胰臟癌、惡性血液病及腎細胞癌。

【第46項】

如請求項40至45中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體

投與化學治療劑。

【第47項】

如請求項1至37中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項38或39之醫藥組合物；其係用於如請求項40至45中任一項之方法中。

【第48項】

一種如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項38或39之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於如請求項40至45中任一項之方法中之藥劑。

【第49項】

一種如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項38或39之醫藥組合物之用途，其係用於如請求項40至45中任一項之方法中。