



(21)申請案號：111149299

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/435 (2006.01)**A61K31/34 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61K31/397 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K51/04 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/22 美國

63/292,903

2022/04/04 美國

63/327,228

2022/09/02 美國

63/403,459

(71)申請人：美商思諾維新醫藥公司 (美國) SYNNOVATION THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：潘 俊 PAN, JUN (US)；白瑀 BAI, YU (CN)；鄭賀文 ZHENG, HEWEN (CN)；李
鈺 LI, YU (CN)；楊 之曄 YANG, JEFFREY (US)；吳 亮星 WU, LIANGXING
(US)；姚 文慶 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：0 共 344 頁

(54)名稱

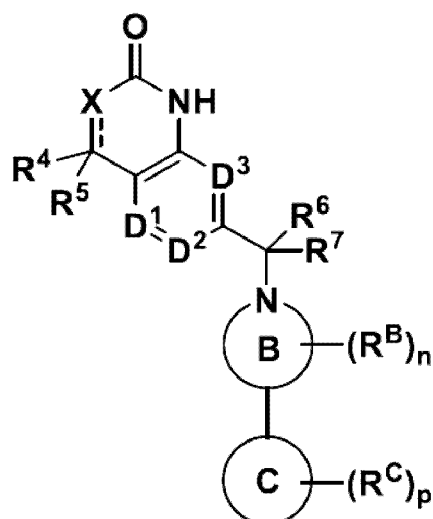
PARP 1 抑制劑

(57)摘要

本揭示案提供了可用於抑制 PARP1，及/或治療與 PARP1 相關之疾病、病症或疾患，及/或治療癌症之化合物、組成物及方法。

The present disclosure provides compounds, compositions, and methods useful for inhibiting PARP1, and/or treating a disease, disorder, or condition associated with PARP1, and/or treating cancer.

特徵化學式：



I

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)] PARP1 抑制劑

[(英文發明名稱)] PARP1 INHIBITORS

[(中文)]

本揭示案提供了可用於抑制 PARP1，及/或治療與 PARP1 相關之疾病、病症或疾患，及/或治療癌症之化合物、組成物及方法。

[(英文)]

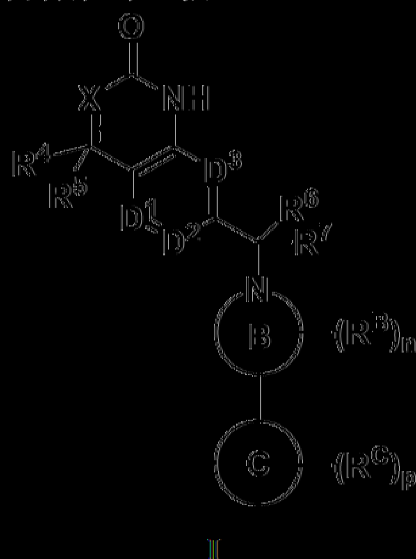
The present disclosure provides compounds, compositions, and methods useful for inhibiting PARP1, and/or treating a disease, disorder, or condition associated with PARP1, and/or treating cancer.

[(指定代表圖)] 無

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



【發明說明書】

【中文發明名稱】 PARP1 抑制劑

【英文發明名稱】 PARP1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本揭示案提供雜環化合物及其醫藥組成物，其調節 PARP1 活性且可用於治療與 PARP1 相關之各種疾病，包括癌症。

【先前技術】

【0002】 聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)係至少包含 17 個家族成員之酶超家族。此等 PARP 酶中之一些(包括 PARP1、PARP2、PARP5A 及 PARP5B)催化 NAD⁺ 受質以將線性或支化異質聚合物聚 ADP-核糖(PAR)共價連接至受體蛋白，而其他成員則將單 ADP-核糖(MAR)連接至受體蛋白。越來越多的證據表明 PARP 酶具有不同的功能。在彼等已鑑定之 PARP 中，PARP1、PARP2 及 PARP3 係依賴於 DNA 的，其酶活性受到內源性及外源性 DNA 損傷之強烈刺激(van Beek, L.等人 *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 5112)。因此，此等前三個 PARP 酶成員對於透過稱為聚 ADP 核糖基化(PAR 化)之機制調控 DNA 損傷修復很重要。

【0003】 PAR 化係一種可以在數分鐘內發生的動態的、短暫的轉譯後修飾。由 PAR 化生成之聚合物然後可以透過稱為聚 ADP-核糖糖水解酶(PARG)之另一種酶降解。此等關鍵酶保護細胞免於 DNA 損傷引起之細胞功能障礙及細胞死亡。由於 PAR 之大尺寸及高電荷特性，PAR 化顯著改變了各種生物系統中 DNA 損傷反應(DDR)、細胞應激反應及 RNA 轉錄/加工之調控(Feng, X.等人 *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, **2013**, 304, 227 ; Kraus, W. L., *Mol. Cell*, **2015**, 58, 902 ; Cohen, M. S.等人 *Nat. Chem. Biol.*, **2018**, 14, 236)。

【0004】 PARP1 係 PARP 超家族之創始成員，貢獻了超過 90% PAR 化，因其在 DNA 損傷反應中之關鍵作用，特別為對於 DNA 單股斷裂(SSB)之修復而受到

廣泛研究(Durkacz, B. W.等人 *Nature*, **1980**, 283, 593)。休眠細胞中 PAR 化之基礎水平通常低於偵測。當暴露於遺傳毒性應激時, PARP1 會藉由自我修飾(自動 PAR 化)迅速激活, 從而啟動 DNA 損傷反應傳訊途徑。此過程包括一系列複雜傳訊事件, 自 PARP 蛋白與損傷部位之結合開始到修復因子之 PAR 化及募集, 及最後自損傷部位解離(Bai, P., *Mol. Cell*, **2015**, 58, 947)。PARP2 亦參與 DNA 損傷修復。然而, 與 PARP1 不同, 越來越多的證據表明 PARP2 亦在造血細胞及一些其他組織之發育及維持中起著至關重要的作用。

【0005】 臨床資料清楚地證明瞭 PARP 抑制劑在治療多種人類癌症, 尤其係 BRCA1/2 突變的同源重組缺陷(HRD)癌症方面之有效性。PARP 抑制藉由阻斷 PAR 化來損害 SSB 之修復。另一方面, PARP 抑制劑亦將 PARP 蛋白捕獲到 DNA 損傷位點上。PARP 捕獲導致 DNA 複製受阻, 從而由於複製叉之崩潰而導致單端 DNA 雙股斷裂(DSB)。此等斷裂需要同源重組(HR)才能忠實修復。否則, 此等細胞會因累積 DNA 損傷及基因體不穩定而死亡。在患有 HRD 腫瘤之癌症患者中經常觀察到 PARP 超活化。此相關性清楚地表明此等腫瘤過度依賴經 PARP 介導之 DNA 修復途徑(Helleday, T., *Mol. Oncol.*, **2011**, 5, 387)。此等機制研究為使用 PARP 抑制劑靶向 HRD 癌症提供了基本原理。

【0006】 儘管 PARP1 係開發 PARP 抑制劑之主要靶標, 但大多數(若非全部)當前 PARP 抑制劑亦會抑制其他 PARP 之酶活性, 尤其係 PARP1 之密切旁系同源物 PARP2, 其催化結構域具有 69%同一性。在 PARP1 存在下, PARP2 僅催化約 10%細胞 PAR 化(Ame, J. C.等人 *Bioessays*, **2004**, 26, 882 ; Ame, J. C.等人 *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 17860)。儘管 PARP1 具有功能冗餘, 但 PARP2 在控制造血、精子發生、脂肪生成及轉錄調控方面亦有其獨特功能。因此, PARP2 酶之藥理學抑制可能會對上述組織產生不利影響, 從而導致臨床應用中之不良反應(Farres, J.等人 *Blood*, **2013**, 122, 44 ; Chen, Q.等人 *Nat. Commun.*, **2018**, 9, 3233 ;

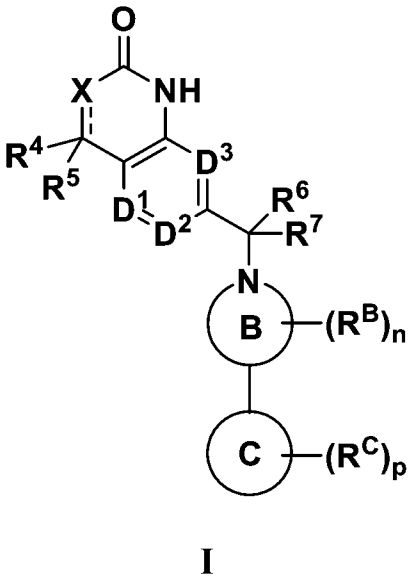
Gui, B.等人 *PNAS*, **2019**, *116*, 14573)。總之，預期在保留 PARP2 及其他 PARP 家族成員之基本功能的同時選擇性抑制 PARP1 使 PARP 抑制劑治療人類癌症之療效最大化，同時使其不利副作用最小化。

【發明內容】

【0007】 本揭示案提供可用於抑制 PARP1 之化合物及/或組成物。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物尤其可用於治療及/或預防與 PARP1 相關之疾病、病症或疾患。

【0008】 在一些實施例中，本揭示案提供可用於內科學，特別為可用於治療癌症之某些化合物及/或組成物。

【0009】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、D¹、D²、D³、環 B、環 C、R^B、R^C、n 及 p 中之各者係如本文所定義。

【0010】 在一些實施例中，所提供之化合物具有如本文所述之式 II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之結構。

【0011】 在一些實施例中，本揭示案提供包含及/或遞送所提供之化合物的組成物。在一些實施例中，此類組成物係包含醫藥學上可接受之載劑之醫藥組成物。

【0012】 本揭示案進一步提供抑制 PARP1 活性之方法，其包含使 PARP1 與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0013】 本揭示案進一步提供治療患者中與 PARP1 相關之疾病或病症的方法，其藉由向患者投與治療有效量之本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來進行。

【0014】 本揭示案進一步提供一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於本文所述之任何方法。

【0015】 本揭示案進一步提供本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備用於本文所述之任何方法中的藥劑的用途。

【實施方式】

化合物及定義

【0016】 本發明之化合物包括上文一般描述之彼等，且藉由本文揭示之類別、亞類及種類進一步說明。如本文所用，除非另有說明，否則應適用以下定義。為了本發明之目的，化學元素係根據元素週期表, CAS 版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版來識別。此外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第 5 版, 編者：Smith, M.B. 及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，該等文獻之完整內容以引用方式併入本文。

【0017】 除非另有說明，否則本文描繪之結構意在包括該結構之所有立體異構物(例如，鏡像異構物或非鏡像異構物)形式以及該結構之所有幾何或構象異構物形式。例如，各立構中心之 R 及 S 構形被認為係本揭示案之一部分。因此，

所提供之化合物之單一立體化學異構物以及鏡像異構物、非鏡像異構物及幾何(或構象)混合物均係在本揭示案之範圍內。例如，在某些情況下，表 1 展示化合物之一或多種立體異構物，且除非另有說明，否則表示單獨及/或呈混合物形式之各立體異構物。除非另有說明，否則所提供之化合物之所有互變異構物形式均係在本揭示案之範圍內。

【0018】 除非另有說明，否則本文描繪之結構意在包括僅在存在一或多個同位素富集原子方面不同的化合物。經同位素標記之化合物可具有經具有通常在自然界中發現之原子質量或質量數之原子置換之一或多個原子。存在於本揭示案之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如但不限於 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 及 ^{18}F 。本揭示案之某些經同位素標記之化合物除了可用作治療劑外，亦可用於藥物及/或受質組織分佈檢定，作為分析工具或作為探針可用於其他生物檢定中。在本揭示案之一態樣，氘化(例如， ^3H)及碳 14(例如， ^{14}C)同位素係有用的，因為它們易於偵測。在本發明之另一態樣，用較重同位素例如氘(例如， ^2H)置換一或多個氫原子可以提供某些治療優點。

【0019】 如本文所用且除非另有說明，否則後綴「-烯」用於描述二價基團。因此，任何上述術語均可以用後綴「-烯」進行修飾，以描述該部分之二價形式。例如，二價碳環係「伸碳環基」，二價芳基環係「伸芳基」，二價苯環係「伸苯基」，二價雜環係「伸雜環基」，二價雜芳基環係「伸雜芳基」，二價烷基鏈係「伸烷基」，二價烯基鏈係「伸烯基」，二價炔基鏈係「伸炔基」，等等。

【0020】 *脂族*：如本文所用，術語「脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即無支鏈)或支鏈的視情況經取代之烴鏈或者完全飽和或含有一或多個不飽和單元但並非芳香族(本文亦稱為「碳環」或「脂環族」)之單環或雙環烴，除非另有說明，否則其與分子其餘部分具有單個連接點。除非另有說明，

否則脂族基團含有 1-12 個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有 1-6 個脂族碳原子(例如，C₁₋₆)。在一些實施例中，脂族基團含有 1-5 個脂族碳原子(例如，C₁₋₅)。在其他實施例中，脂族基團含有 1-4 個脂族碳原子(例如，C₁₋₄)。在又其他實施例中，脂族基團含有 1-3 個脂族碳原子(例如，C₁₋₃)，且在又其他實施例中，脂族基團含有 1-2 個脂族碳原子(例如，C₁₋₂)。合適脂族基團包括但不限於直鏈或支鏈的經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其雜化物。在一些實施例中，「脂族」係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元且與分子其餘部分具有單個連接點的直鏈(亦即，無支鏈)或支鏈的視情況經取代之烴鏈。

【0021】 烷基：單獨使用或作為較大部分之一部分使用之術語「烷基」係指具有(除非另有說明)1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3 或 1-2 個碳原子(例如，C₁₋₁₂、C₁₋₁₀、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₄、C₁₋₃ 或 C₁₋₂)之飽和的視情況經取代之直鏈或支鏈烴基。示範性烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基。

【0022】 烯基：單獨使用或作為較大部分之一部分使用之術語「烯基」係指具有至少一個雙鍵並具有(除非另有說明)2-12、2-10、2-8、2-6、2-4 或 2-3 個碳原子(例如，C₂₋₁₂、C₂₋₁₀、C₂₋₈、C₂₋₆、C₂₋₄ 或 C₂₋₃)的視情況經取代之直鏈或支鏈烴鏈。示範性烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基及庚烯基。

【0023】 炔基：單獨使用或作為較大部分之一部分使用之術語「炔基」係指具有至少一個三鍵並具有(除非另有說明)2-12、2-10、2-8、2-6、2-4 或 2-3 個碳原子(例如，C₂₋₁₂、C₂₋₁₀、C₂₋₈、C₂₋₆、C₂₋₄ 或 C₂₋₃)的視情況經取代之直鏈或支鏈烴基。示範性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及庚炔基。

【0024】 芳基：如本文所用，術語「芳基」係指具有總共六至十四個環成員(例如，C₆₋₁₄)之單環、雙環及多環環系統，其中該系統中之至少一個環係芳族的且其中該系統中之各環含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在一些實施例中，「芳基」係指芳環系統，其包括但不限於苯基、萘基、

蔥基及類似者，其可攜帶一或多個取代基。除非另有說明，否則「芳基」基團係烴。

【0025】 二價：如本文所用，術語「二價」係指與分子其餘部分具有兩個連接點之化學部分。例如，「二價 C₁₋₆ 脂族基」係指如本文所定義之含有 1-6 個脂族碳原子之二價脂族基團。

【0026】 碳環基：如本文所用，術語「碳環基」、「碳環(carbocycle)」及「碳環(carbocyclic ring)」係指如本文所述之具有 3 至 14 個成員之飽和或部分不飽和的環狀脂族單環、雙環或多環環系統，其中脂族環系統視情況如本文所述經取代。碳環基團包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、環辛基、環辛烯基、降冰片基、金剛烷基及環辛二烯基。在一些實施例中，「碳環基」(或「脂環族」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但並非芳族且與分子其餘部分具有單個連接點的視情況經取代之單環 C₃-C₈ 烴或視情況經取代之 C₆-C₁₀ 雙環烴。術語「環烷基」係指具有約 3 至約 10 個環碳原子之視情況經取代之飽和環系統。在一些實施例中，環烷基具有 3-6 個碳。示範性單環環烷基環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。術語「環烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵並具有約 3 至約 10 個碳原子之視情況經取代之非芳族單環或多環環系統。示範性單環環烯基環包括環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。

【0027】 載劑：如本文所用，術語「載劑」係指與組成物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。在一些實施例中，載劑可以包括無菌液體，例如水及油，包括石油、動物油、植物油或合成來源之油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。在一些實施例中，載劑係或包括一或多種固體成分。

【0028】 賦形劑：如本文所用，術語「賦形劑」係指可包括在醫藥組成物中，例如以提供或促成所需稠度或穩定作用之非治療劑。合適的醫藥賦形劑包括例

如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇及類似者。

【0029】 雜芳基：如本文所用，單獨使用或作為較大部分例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳基-」係指具有 5 至 10 個環原子(例如，5 至 6 員單環雜芳基或 9 至 10 員雙環雜芳基)；具有在循環陣列中共享之 6、10 或 14 個 π 電子；且除碳原子外亦具有一到五個雜原子之單環或雙環環基團。示範性雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡啶酮基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶噻嗪基、嘧啶噻嗪基、蝶啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻吩并嘧啶基、三唑并吡啶基及苯并異噁唑基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳基-」亦包括如下基團，其中雜芳環稠合至一或多個芳基、脂環族或雜環基環，其中基團或連接點係在雜芳環 (亦即，具有 1 至 3 個雜原子之雙環雜芳基環) 上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹噁啉基、4H-喹嗪基、吡嗪基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮及苯并異噁唑基。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基基團」或「雜芳族」互換使用，任何該等術語包括視情況經取代之環。

【0030】 雜原子：如本文所用，術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式以及鹼性氮之任何季銨化形式。

【0031】 雜環(heterocycle)：如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用，且係指穩定的 3 至 8 員單環或 6

至 10 員雙環雜環部分，其係飽和或部分不飽和的，且除了碳原子之外，亦具有一或多個，例如一到四個如上文所定義之雜原子。當用於指代雜環之環原子時，術語「氮」包括經取代之氮。例如，在具有 0-3 個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮可以係 N (如在 3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或 NR⁺ (如在 N-經取代之吡咯啉基中)。雜環可以在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接到其側基，且任何環原子可以視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮雜草基、氧氮雜環庚烷基、硫氮雜環庚基、嗎啉基及噻嗎啉基。雜環基可以係單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。雙環雜環亦包括如下基團，其中雜環稠合至一或多個芳基、雜芳基或脂環族環。示範性雙環雜環基團包括二氫吲哚基、異二氫吲哚基、苯并二氧雜環戊基、1,3-二氫異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基及四氫喹啉基。雙環雜環亦可以係螺環環系統(例如 7 至 11 員螺環稠合雜環，除了碳原子外，其亦具有一或多個如上文所定義之雜原子(例如，一個、兩個、三個或四個雜原子))。

【0032】 *部分不飽和*：如本文所用，術語「部分不飽和」在指環部分時意指在環原子之間包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」意在包括具有多個不飽和位點之環，但不意在包括如本文所定義之芳族(例如，芳基或雜芳基)部分。

【0033】 *患者或個體*：如本文所用，術語「患者」或「個體」係指例如出於實驗、診斷、預防、美容及/或治療目的而投與或可以投與所提供之組成物之任何生物體。典型患者或個體包括動物(例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物及/或人類)。在一些實施例中，患者係人類。在一些實施例中，患者或個體患有或易患一或多種病症或疾患。在一些實施例中，患者或個體表現

出病症或疾患之一或多種症狀。在一些實施例中，患者或個體已經診斷為患有一或多種病症或疾患。在一些實施例中，患者或個體正在接受或已經接受某些治療以診斷及/或治療疾病、病症或疾患。

【0034】 醫藥組成物：如本文所用，術語「醫藥組成物」係指與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之活性劑。在一些實施例中，活性劑以適於在治療方案中投與之單位劑量存在，該治療方案顯示當向相關人群投與時達成預定治療效果之統計學顯著概率。在一些實施例中，醫藥組成物可以經特別調配用於以固體或液體形式投與，包括適用於以下之彼等形式：口服投與，例如灌注劑(水溶液或非水溶液或混懸劑)、錠劑(例如以口腔、舌下及全身吸收為目標之彼等錠劑)、大丸劑、粉劑、顆粒劑、用於施用於舌頭之糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌內、靜脈內或硬膜外注射，例如無菌溶液或懸浮液，或緩釋調配物；局部施用，例如作為施用於皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控釋貼劑或噴霧劑；陰道內或直腸內，例如作為子宮托、乳膏或泡沫；舌下；眼睛；經皮；或鼻、肺及其他黏膜表面。

【0035】 醫藥學上可接受的：如本文所用，片語「醫藥學上可接受的」係指在合理之醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比率相稱之彼等化合物、材料、組成物及/或劑型。

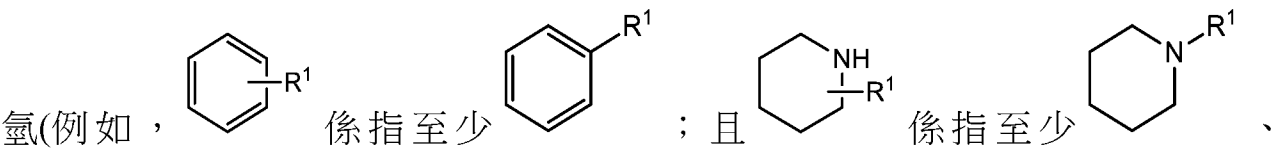
【0036】 醫藥學上可接受之載劑：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指參與將標的化合物自身體之一個器官或一部分攜帶或運輸到身體之另一個器官或一部分之醫藥學上可接受之材料、組成物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑包封材料。在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上說，各載劑都必須為「可接受的」。可用作醫藥學上可接受之載劑之材料之一些實例包括：醣類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及

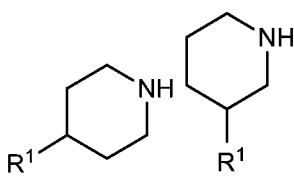
馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃芪；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，例如丙二醇；多元醇類，諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩沖劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格溶液；乙醇；pH 緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酐；及醫藥調配物中使用之其他無毒相容物質。

【0037】 **醫藥學上可接受之鹽**：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適用於醫藥方面之此類化合物之鹽，亦即在合理醫學判斷的範圍內適用於與人類及低等動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似者且與合理益處/風險比率相稱之鹽。醫藥學上可接受之鹽係此項技術中熟知的。例如 S. M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。

【0038】 **預防(Prevent 或 prevention)**：如本文所用，術語「預防」當與疾病、病症及/或疾患之發生結合使用時，係指降低發生疾病、病症及/或疾患之風險及/或延遲疾病、病症或疾患之一或多種特徵或症狀之發作。當疾病、病症或疾患之發作已延遲預定時間段時，可認為預防已完成。

【0039】 **經取代之或視情況經取代之**：如本文所述，本揭示案之化合物可含有「視情況經取代之」部分。通常，術語「經取代之」，無論前面是否有術語「視情況」，均係指指定部分之一或多個氫經合適的取代基取代(亦即，如下文針對視情況經取代之基團所述)。「經取代之」適用於結構中明顯或隱含之一或多個





或 (R¹)。除非另有說明，否則「視情況經取代之」基團可在該基團之各可取代位置上具有合適的取代基，且當任何給定結構中之多於一個位置可經多於一個選自特定組之取代基取代時，該取代基可在每個位置處為相同或不同的。本發明設想之取代基組合較佳為導致形成穩定或化學上可行之化合物之彼等組合。如本文所用，術語「穩定的」係指當經受允許其生產、偵測以及在某些實施例中其回收、純化及用於一或多個本文所提供之目的之用途之條件時基本上不改變之化合物。經描述為「經取代」之基團較佳為具有 1 至 4 個取代基，更佳為 1 或 2 個取代基。經描述為「視情況經取代」之基團可以為未經取代之或如上所述「經取代」。

【0040】 「視情況經取代之」基團之可取代碳原子上合適的單價取代基獨立地係鹵素；-(CH₂)₀₋₄R^o；-(CH₂)₀₋₄OR^o；-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o；-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂；-(CH₂)₀₋₄SR^o；-(CH₂)₀₋₄Ph，其可經 R^o取代；-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph，其可經 R^o取代；-CH=CHPh，其可經 R^o取代；-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基，其可經 R^o取代；-NO₂；-CN；-N₃；-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂；-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o；-N(R^o)C(S)R^o；-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂；-N(R^o)C(S)NR^o₂；-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o；-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o；-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂；-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o；-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o；-C(S)R^o；-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o；-(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o；-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃；-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o；-OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o；-(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o；-(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂；-C(S)NR^o₂；-C(S)SR^o；-SC(S)SR^o、-(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂；-C(O)N(OR^o)R^o；-C(O)C(O)R^o；-C(O)CH₂C(O)R^o；-C(NOR^o)R^o；-(CH₂)₀₋₄SSR^o；-(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o；

$-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^{\circ})NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)(=NR^{\circ})R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; $-SiR^{\circ}_3$; $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})O-N(R^{\circ})_2$; 或 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^{\circ})_2$, 其中各 R° 可如下文所定義地經取代且獨立地係氫、 C_{1-6} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5 \text{ 至 } 6 \text{ 員雜芳基環})$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環, 或儘管有如上定義, 但兩次獨立地出現之 R° 連同其介入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環, 其可如下文所定義地經取代。

【0041】 R° 上合適的單價取代基(或藉由兩次獨立出現之 R° 與其介入原子一起形成之環)獨立地係鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、 $-(\text{鹵基 } R^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{\bullet}_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})C(O)OR^{\bullet}$ 或 $-SSR^{\bullet}$, 其中各 $R^{\bullet}$ 係未經取代或在前面有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代, 且獨立地選自 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環。 R° 之飽和碳原子上的合適二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

【0042】 「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上的合適二價取代基包括以下： $=O$ (「側氧基」)、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中各獨立出現之 R^* 選自氫、可如下文所定義地經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜

原子之未經取代之 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環。與「視情況經取代之」基團之鄰位可取代碳鍵合的合適二價取代基包括： $-O(CR^*)_{2-3}O-$ ，其中各獨立地出現之 R^* 選自氫、可如下定義地經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之 5-6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環。

【0043】 R^* 之脂族基團上的合適取代基包括鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 $R^\bullet$ 係未經取代或在前面有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地係 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環。

【0044】 「視情況經取代之」基團之可取代氮上的合適取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中各 $R^\dagger$ 獨立地係氫、可如下定義地經取代之 C_{1-6} 脂族基或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環，或儘管有上述定義，兩次獨立出現之 $R^\dagger$ 連同其介入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

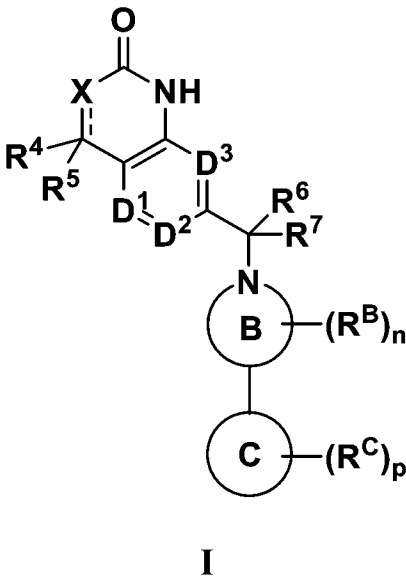
【0045】 $R^\dagger$ 之脂族基團上的合適取代基獨立地係鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 $R^\bullet$ 係未經取代或在前面有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地係 C_{1-4} 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環。

【0046】 治療：如本文所用，術語「治療(treat)」(亦稱為「治療(treatment)」或「治療(treating)」)係指部分或完全減輕、改善、緩解、抑制特定疾病、病症及/或疾患、延遲其發作、降低其嚴重性、及/或減少其一或多種症狀、特徵及/或病

因之發生率之療法的任何投與。在一些實施例中，此類治療可以係針對未表現出相關疾病、病症及/或疾患之體徵的個體及/或針對僅表現出疾病、病症及/或疾患之早期體徵的個體。另選地或另外地，此類治療可以係針對表現出相關疾病、病症及/或疾患之一或多種已確定體徵之個體。在一些實施例中，治療可以係針對已經診斷為患有相關疾病、病症及/或疾患之個體。

所提供之化合物

【0047】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

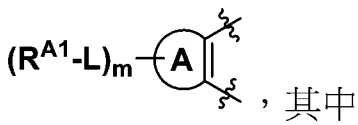
====係單鍵或雙鍵；

當化合價允許時，X 係-C(R¹)=、-C(R¹R²)-或-N(R^a)-；

當 X 係-C(R¹)=時，則(i)-(iii)中之一者適用：

(i) R⁵ 係不存在；

R¹ 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員部分不飽和單環碳環基或 5 員單環雜芳基；

(ii) R^5 係不存在；

R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基；或者

(iii) R^5 係不存在；

D^1 係 S 或 NR，且 D^2 係不存在；

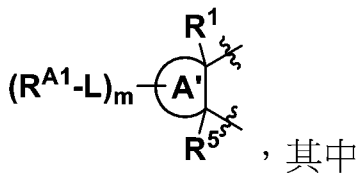
當 X 係 $-C(R^1R^2)-$ 或 $-N(R^a)-$ 時：

R^1 及 R^2 各自獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團：

C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R² 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A'係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基或 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

R^a係氫或-L^{R3}-R³；

L^{R3}係共價鍵或視情況經取代之二價 C₁₋₆脂族基；

R³係氫或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；

R⁴ 及 R⁵ 各自獨立地係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 $*C$ 一起形成 $*C=O$ 、 $*C=S$ 、 $*C=NR^L$ 或選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R^5 係不存在； R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳一起形成選自以下之視情況經取代之環：苯基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

R^L 係氫、 $-CN$ 、 $-OR^{L1}$ 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{L1} 係氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

各 L 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

各 R^{A1} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-$

$NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；

R^6 及 R^7 各自獨立地係氫、鹵素或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

D^1 係 $C-L^{D1}-R^8$ 、 N 、 NR 或 S ；

D^2 係不存在、 $C-L^{D2}-R^9$ 或 N ，其中當 D^1 係 S 或 NR 時， D^2 係不存在；

D^3 係 CR^{10} 或 N ；

L^{D1} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

L^{D2} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

R^8 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不

飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立地係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $-\text{NHOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基或者具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 至 16 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基；

環 C 係苯基、8 至 10 員雙環芳基、10 至 14 員多環芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 10 至 16 員多環雜芳基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

各 R^B 獨立地係 $-\text{L}^{RB}-\text{R}^{11}$ ；

各 L^{RB} 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

各 R^C 獨立地係 $-L^{RC}-R^{12}$ ；

各 L^{RC} 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基 ；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地係鹵素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者

R^B 及 R^C 連同其介入原子一起形成與環 B 及環 C 中之一者或兩者稠合之環 D，其中

環 D 係選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 R 獨立地係氫或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至

10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者

兩個 R 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

各 R'獨立地係選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者

兩個 R'當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

各 R^m獨立地係-OH、-CN 或 R；

m 係 0、1、2、3 或 4；

n 係 0、1、2、3 或 4；且

p 係 0、1、2、3、4 或 5。

【0048】 在一些實施例中：

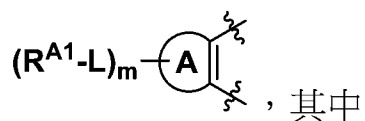
====係單鍵或雙鍵；

當化合價允許時，X 係-C(R¹)=、-C(R¹R²)-或-N(R^a)-；

當 X 係-C(R¹)=時，則(i)-(iii)中之一者適用：

(i) R^5 係不存在；

R^1 及 R^4 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員部分不飽和單環碳環基或 5 員單環雜芳基；

(ii) R^5 係不存在；

R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基，其中該 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；或者

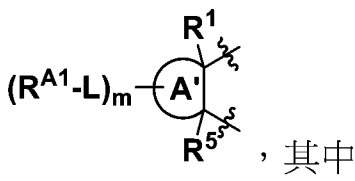
(iii) R^5 係不存在；

D^1 係 S 或 NR，且 D^2 係不存在；

當 X 係 $-C(R^1R^2)-$ 或 $-N(R^a)-$ 時：

R^1 及 R^2 各自獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳

環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A}取代基取代；或者 R¹ 及 R² 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A}取代基取代；或者 R² 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A'係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基或 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

R^a係氫或-L^{R3}-R³；

L^{R3}係共價鍵或二價 C₁₋₆脂族基，其中該二價 C₁₋₆脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N取代基取代；

R³選自氫、C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆脂族基、3 至 7

員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；或者

R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 $*C$ 一起形成 $*C=O$ 、 $*C=S$ 、 $*C=NR^L$ 、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；或者

R^5 係不存在，且 R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳一起形成選自以下之基團：苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；

R^L 係氫、 $-CN$ 、 $-OR^{L1}$ 或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

R^{L1} 係氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

各 L 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R^{A1} 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽

和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{B1} 取代基取代；

R^6 及 R^7 各自獨立地係氫、鹵素、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{6A} 取代基取代；或者 R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{6A} 取代基取代；

D^1 係 $C-L^{D1}-R^8$ 、N、NR 或 S；

D^2 係不存在、 $C-L^{D2}-R^9$ 或 N，其中當 D^1 係 S 或 NR 時， D^2 係不存在；

D^3 係 CR^{10} 或 N；

L^{D1} 係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

L^{D2} 係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

R^8 選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{8A} 取代基取代；

R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氫、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族

基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^A 取代基取代；

環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基或者具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 至 16 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基；

環 C 係苯基、8 至 10 員雙環芳基、10 至 14 員多環芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 10 至 16 員多環雜芳基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

各 R^B 獨立地係- L^{RB} - R^{11} ；

各 L^{RB} 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R^C 獨立地係- L^{RC} - R^{12} ；

各 L^{RC} 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地選自鹵素、=O、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N⁺(R)₃、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-C(=NR^m)R'、-C(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)R'、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)(=NR^m)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、-OS(O)(=R^m)R'、-S(O)(=NR^m)R'、-

-P(O)(R)₂、C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{IIA} 取代基取代；或者 R^B 及 R^C 連同其介入原子一起形成與環 B 及環 C 中之一者或兩者稠合之環 D，其中

環 D 選自 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{DI} 取代基取代；

各 R 獨立地選自氮、C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、

具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；或者

兩個 R 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R' 獨立地選自 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；或者

兩個 R' 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R^{1A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{6A}、R^{8A}、R^{9A}、R^{11A}、R^{B1}、R^{D1} 及 R^N 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHPh}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ；

各 R° 獨立地係氫、 C_{1-6} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-(5\text{至}6\text{員雜芳基環})$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環；

或兩次獨立出現之 R° 連同其介入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0049】 各 R^m 獨立地係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 R ；

m 係 0、1、2、3 或 4；
 n 係 0、1、2、3 或 4；且
 p 係 0、1、2、3、4 或 5。

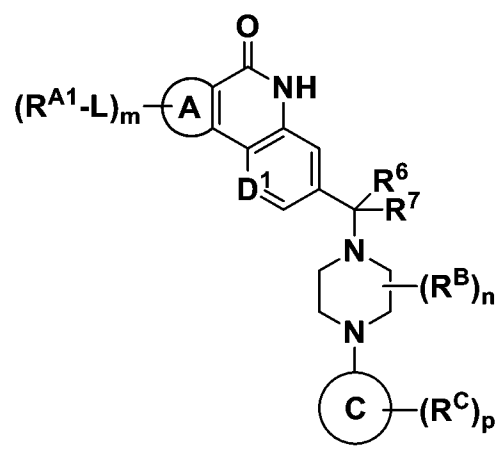
【0050】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 II 化合物：



【0051】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 II-a 化合物：



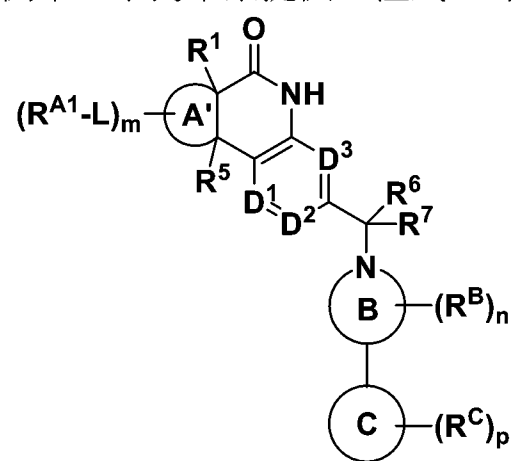
【0052】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 II-a-i 化合物：



II-a-i

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 、 R^7 、 D^1 、環 A、環 C、 R^{A1} 、 R^B 、 R^C 、L、 m 、 n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

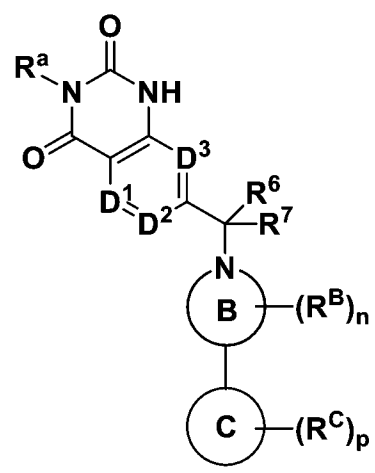
【0053】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 III 化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、環 A'、環 B、環 C、 R^{A1} 、 R^B 、 R^C 、L、 m 、 n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

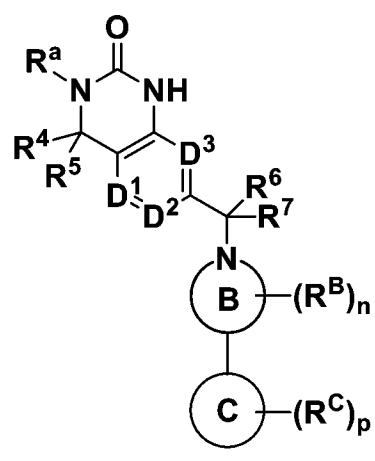
【0054】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 IV 化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^a 、 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、環 B、環 C、 R^B 、 R^C 、 n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

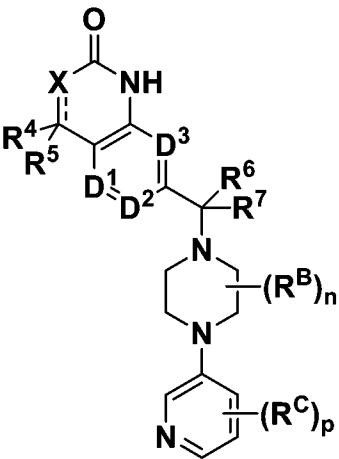
【0055】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 V 化合物：



V

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、環 B、環 C、 R^B 、 R^C 、 n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

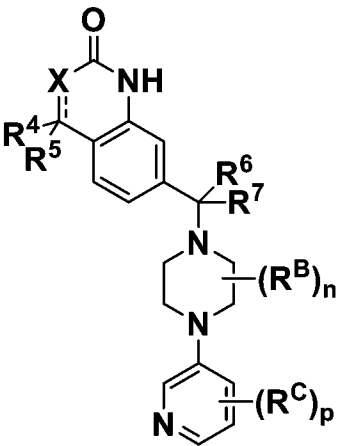
【0056】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 VI 化合物：



VI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、D¹、D²、D³、R^B、R^C、n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

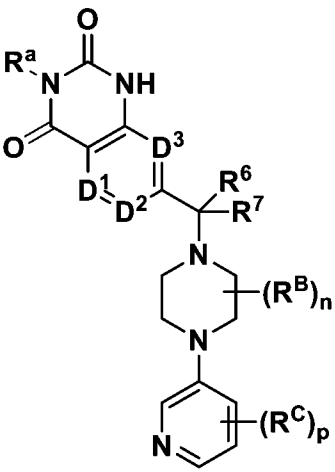
【0057】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 VI-a 化合物：



VI-a

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^B、R^C、n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

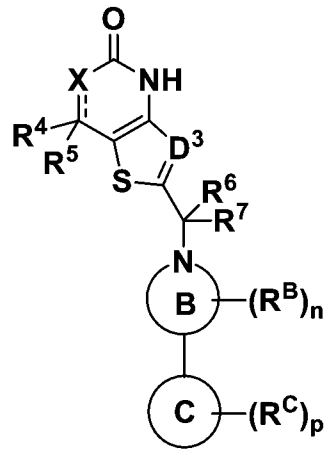
【0058】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 VI-b 化合物：



VI-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^a 、 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、 R^B 、 R^C 、 n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

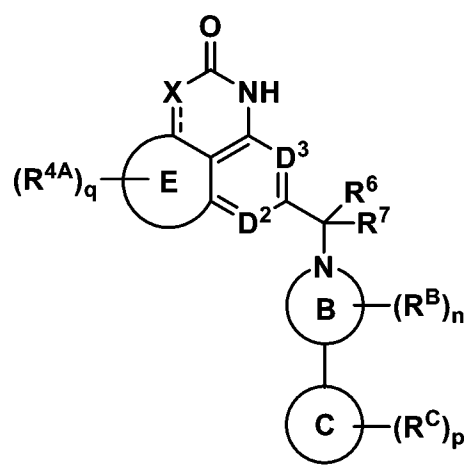
【0059】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 VII 化合物：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 D^3 、環 B、環 C、 R^B 、 R^C 、 n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

【0060】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 VIII 化合物：



VIII

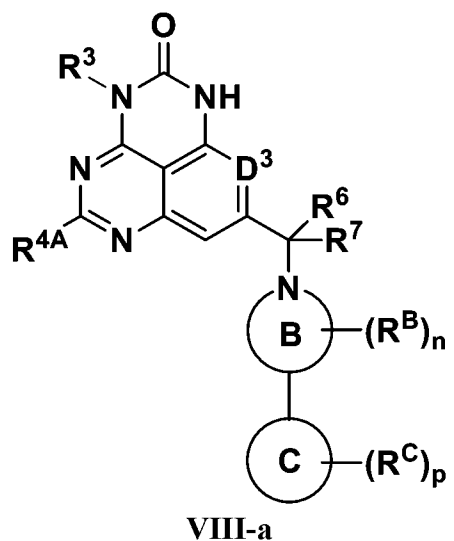
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、D²、D³、R^{4A}、R⁶、R⁷、環 B、環 C、R^B、R^C、n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述；

當 X 係-C(R¹)=時，環 E 選自具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 7 員部分不飽和碳環基及 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基；

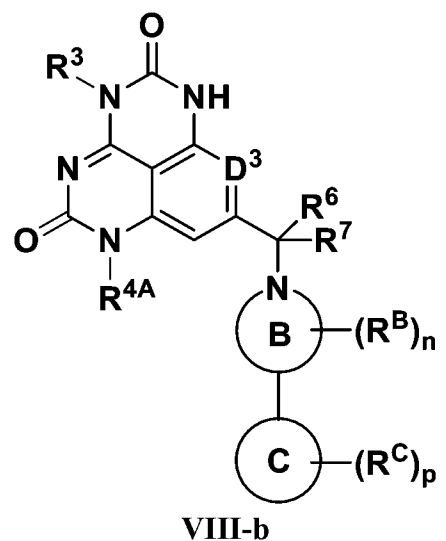
當 X 係-C(R¹R²)-或-N(R^a)-時，環 E 選自苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；且

q 係 0、1、2、3 或 4。

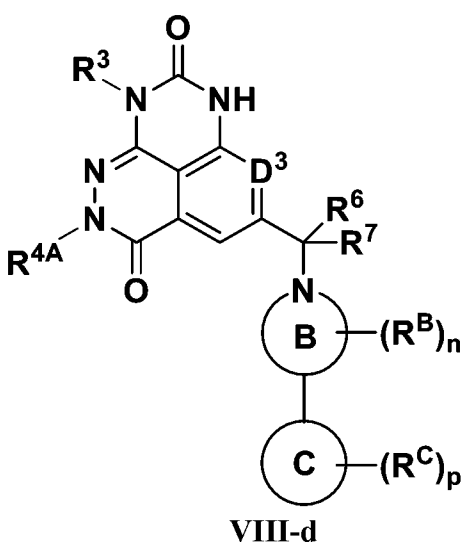
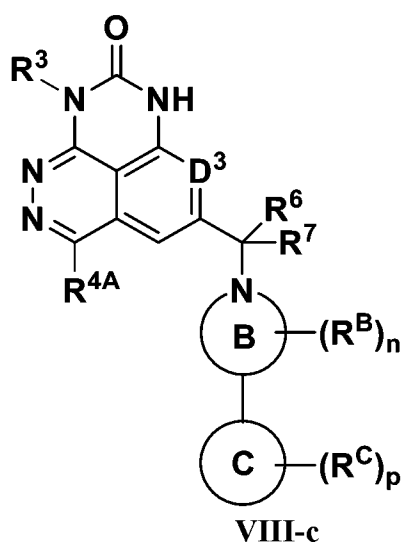
【0061】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係式 VIII-a、VIII-b、VIII-c 或 VIII-d 之化合物：



VIII-a

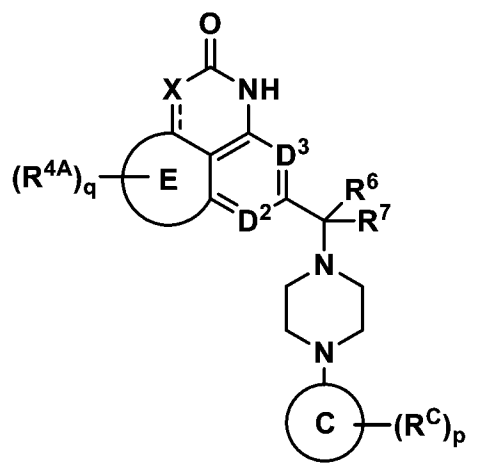


VIII-b



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 D³、R³、R^{4A}、R⁶、R⁷、環 B、環 C、R^B、R^C、n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

【0062】 在一些實施例中，本揭示案提供一種式 IX 化合物：



IX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、D²、D³、R^{4A}、R⁶、R⁷、環 C、R^C及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述；
當 X 係-C(R¹)=時，環 E 選自具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 7 員部分不飽和碳環基及 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基；
當 X 係-C(R¹R²)-或-N(R^a)-時，環 E 選自苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；且

q 係 0、1、2、3 或 4。

【0063】 在式 I、VIII 及 IX 中任一者之一些實施例中，環 E 係嘧啶、嘧啶酮、噻嗪或噻嗪酮環。

【0064】 在式 I、VIII 及 IX 中任一者之一些實施例中，環 E 係嘧啶環。

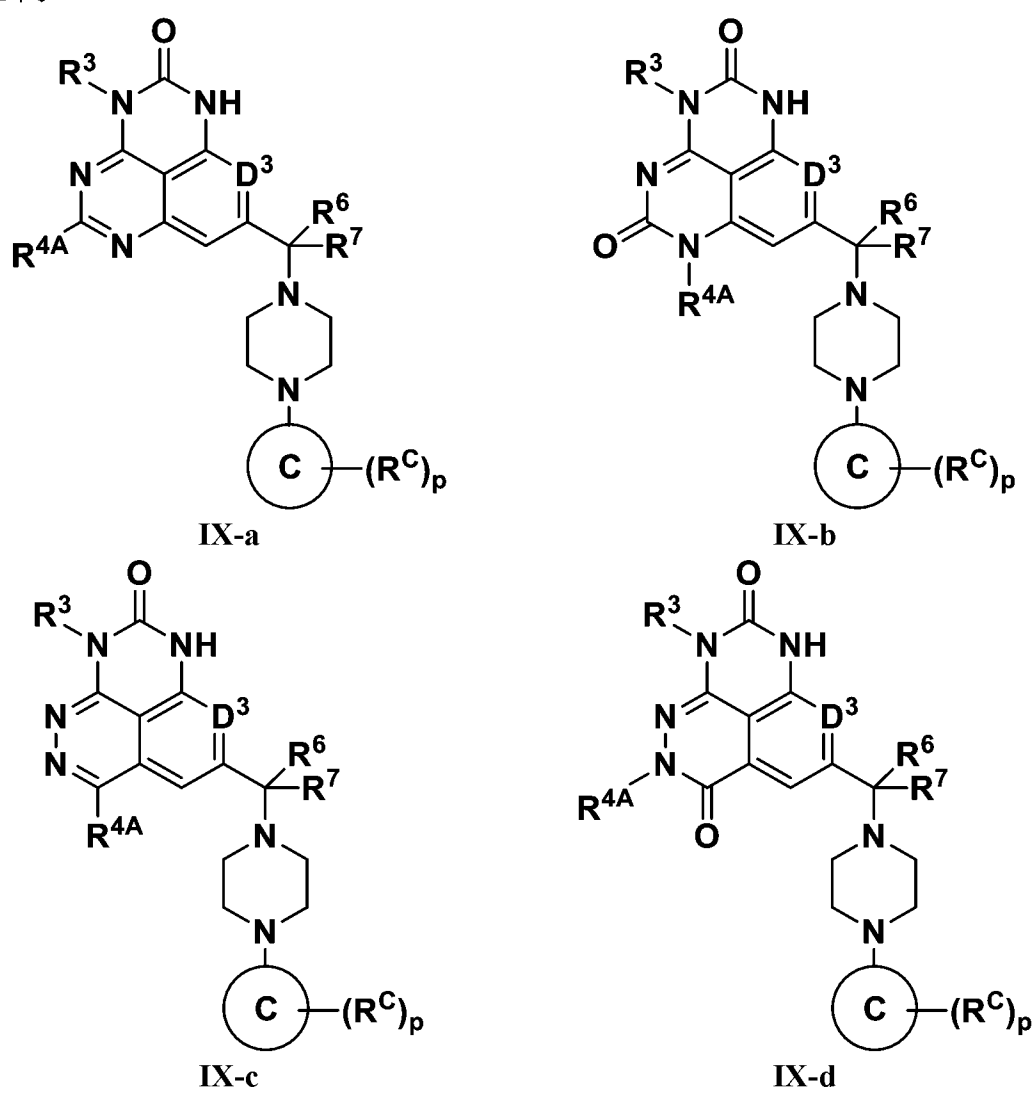
【0065】 在式 I、VIII 及 IX 中任一者之一些實施例中，q 係 0、1 或 2。

【0066】 在式 I、VIII 及 IX 中任一者之一些實施例中，q 係 0。

【0067】 在式 I、VIII 及 IX 中任一者之一些實施例中，q 係 1。

【0068】 在式 I、VIII 及 IX 中任一者之一些實施例中，q 係 2。

【0069】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係式 IX-a、IX-b、IX-c 或 IX-d 之化合物：



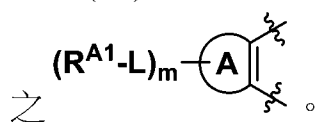
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 D^3 、 R^3 、 R^{4A} 、 R^6 、 R^7 、環 C、 R^C 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。

【0070】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中之任一者之一些實施例中， $\equiv$ 係單鍵或雙鍵。在一些實施例中， $\equiv$ 係單鍵。在一些實施例中， $\equiv$ 係雙鍵。

【0071】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，在化合價允許時，X 係 $-C(R^1)=$ 、 $-C(R^1R^2)-$ 或 $-N(R^a)-$ 。在一些實施例中，X 係 $-C(R^1)=$ 。在一些實施例中，X 係 $-C(R^1R^2)-$ 。在一些實施例中，X 係 $-N(R^a)-$ 。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，X 係 $-N(R^a)-$ 。

【0072】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 $-C(R^1)=$ 時， R^5 係不存在。

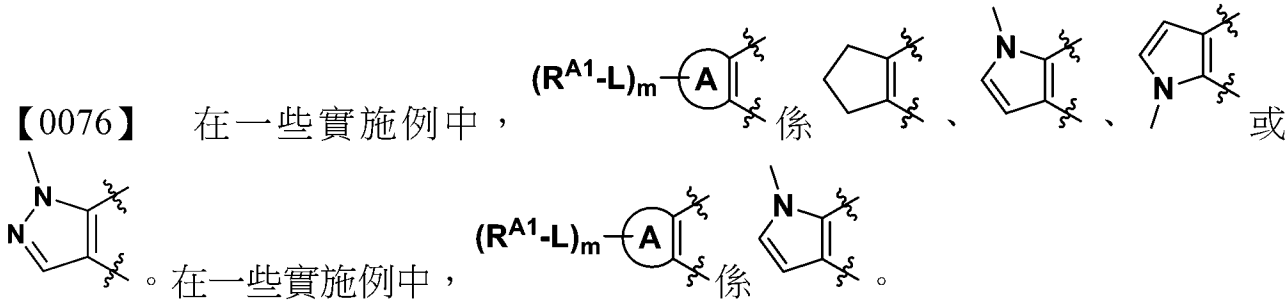
【0073】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 $-C(R^1)=$ 時， R^1 及 R^4 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環



【0074】 如上所述，在式 I、II、II-a、II-a-i、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，環 A 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員部分不飽和單環碳環基或 5 員單環雜芳基。

【0075】 在一些實施例中，環 A 係 5 員部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中，環 A 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 A 係具有 1-2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 A 係具有 1-2 個氮原子之 5 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 A 係具有 1 個氮原子之 5 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 A 係

吡咯基或吡啶基。在一些實施例中，環 A 係吡咯基。在一些實施例中，環 A 係吡啶基。



【0077】 如上所述，在式 I、II、II-a、II-a-i、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基。在一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：具有 1-2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 員部分不飽和單環雜環基。在一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：具有 1 個氧雜原子的 6 員部分不飽和單環雜環基。

【0078】 在一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基，其中該 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；且各 R^{4A} 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}$

$4C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

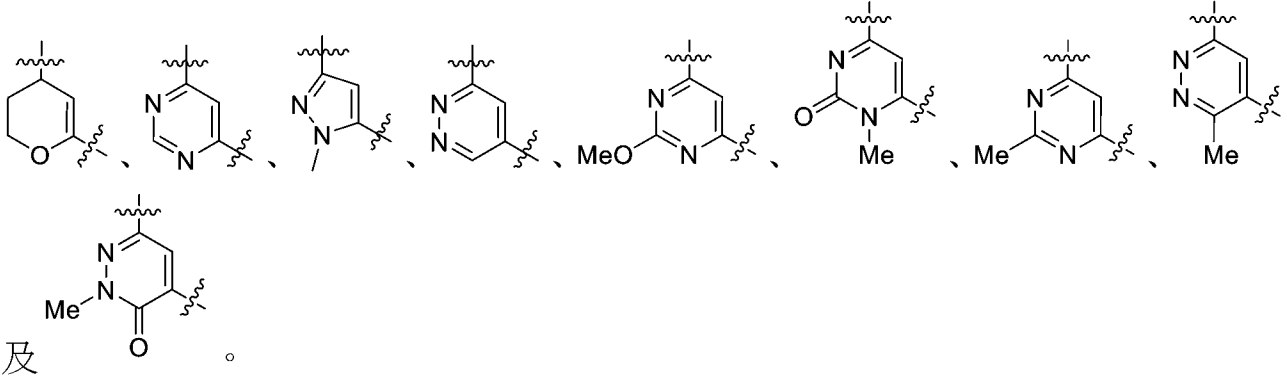
【0079】 如上所述，在式 I、V 及 VI 中任一者之一些實施例中， R^5 係不存在，且 R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。

【0080】 在一些實施例中，X 係 NR^a ， R^5 係不存在，且 R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。

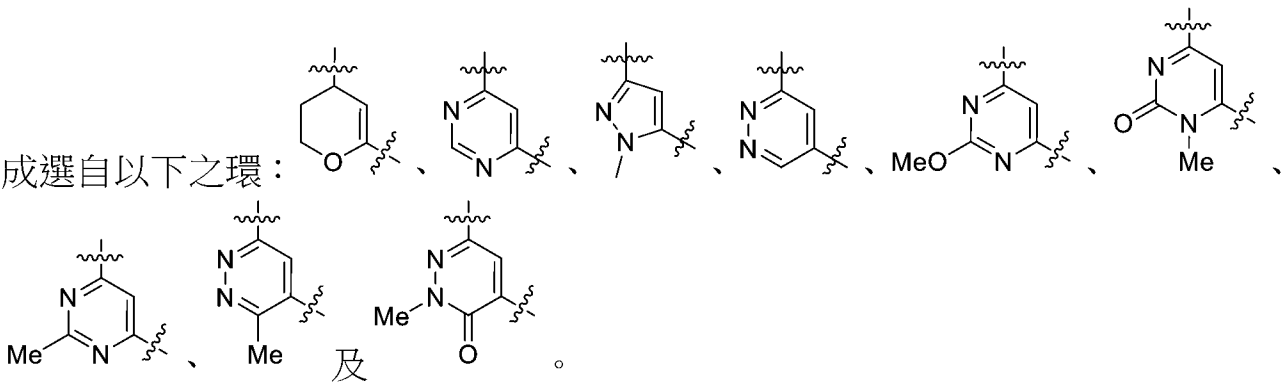
【0081】 在一些實施例中， R^5 係不存在， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之環：苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該苯基或 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；

在一些實施例中，X 係 NR^a ， R^5 係不存在， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之基團：苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該苯基或 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；

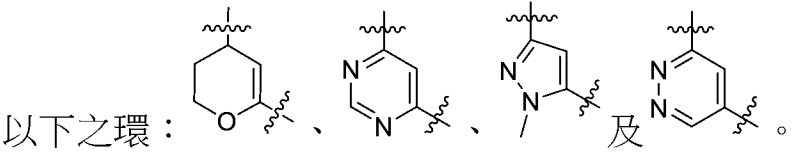
在一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之環：



【0082】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形

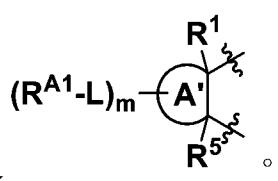


【0083】 在一些實施例中， R^4 及 $L^{D1}-R^8$ 連同其所連接之碳原子一起形成選自



【0084】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 $-C(R^1R^2)-$ 時， R^1 及 R^2 各自獨立地係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜

環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者 R¹ 及 R² 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者 R² 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成



稠合至所描繪之內醯胺環之

【0085】 在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 -C(R¹R²)- 時，或在式 III 之化合物中，R¹ 係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0086】 在一些實施例中，R¹ 選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環

基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A} 取代基取代；且各 R^{1A} 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)C(S)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o、-C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o、-OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂、-C(S)NR^o₂、-C(S)SR^o、-SC(S)SR^o、-(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂、-C(O)N(OR^o)R^o、-C(O)C(O)R^o、-C(O)CH₂C(O)R^o、-C(NOR^o)R^o、-(CH₂)₀₋₄SSR^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR^o)R^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o、-(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o、-(CH₂)₀₋₄-S(O)₂NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR^o)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)R^o、-N(R^o)S(O)₂NR^o₂、-N(R^o)S(O)₂R^o、-N(R^o)S(O)(=NR^o)R^o、-N(OR^o)R^o、-C(NH)NR^o₂、-P(O)₂R^o、-P(O)R^o₂、-OP(O)R^o₂、-OP(O)(OR^o)₂、-SiR^o₃、-(C₁₋₄ 直鏈或支鏈伸烷基)O-N(R^o)₂ 及 -(C₁₋₄ 直鏈或支鏈伸烷基)C(O)O-N(R^o)₂。

【0087】 在一些實施例中，R¹ 係氫。

【0088】 在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 C(R¹R²)-時，R² 係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、

-OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0089】 在一些實施例中，R² 選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A} 取代基取代；且各 R^{1A} 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)C(S)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o、-C(S)R^o、-(CH₂)₀₋

$4C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0090】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A} 取代基取代；且

各 R^{1A} 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-$

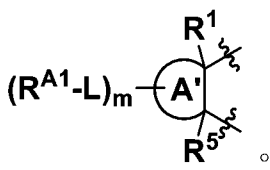
$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2^\circ$ 、 $-C(S)NR_2^\circ$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、
 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2^\circ$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-$
 $C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}$
 $S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR_2^\circ$ 、
 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR_2^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR_2^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、
 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR_2^\circ$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R_2^\circ$ 、 $-OP(O)R_2^\circ$ 、
 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0091】 在一些實施例中， R^2 係氫。

【0092】 在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 $-C(R^1R^2)-$ 時， R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

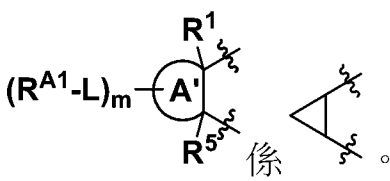
【0093】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之環丙基。

【0094】 在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係-C(R¹R²)-時，R² 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環之



【0095】 如上所述，在式 I、III、VI 及 VI-a 中任一者之一些實施例中，環 A' 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基或 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基。

【0096】 在一些實施例中，環 A' 係 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中，環 A' 係 3 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中，環 A' 係環丙基。



【0097】 在一些實施例中，

【0098】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係-N(R^a)-時，或在式 IV、V 或 VI-b 之一些實施例中，R^a 係氫或-L^{R3}-R³。

【0099】 在一些實施例中，R^a 係-L^{R3}-R³。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，R^a 係-L^{R3}-R³。

【0100】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係-N(R^a)-時，或在式 IV、V 或 VI-b 之一些實施例中，L^{R3} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C₁₋₆ 脂族基。

【0101】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，L^{R3} 係共價鍵。

【0102】 在一些實施例中， L^{R^3} 係共價鍵。在一些實施例中， L^{R^3} 係視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， L^{R^3} 係視情況經取代之二價 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， L^{R^3} 係視情況經取代之二價 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， L^{R^3} 係視情況經取代之二價 C_2 脂族基。在一些實施例中， L^{R^3} 係視情況經取代之二價 C_1 脂族基。

【0103】 在一些實施例中， L^{R^3} 係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0104】 如上所述，在式 I、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中，當 X 係 $-N(R^a)-$ 時，或在式 IV、V 或 VI-b 之一些實施例中， R^3 係氫或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10

員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基。

【0105】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^3 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

【0106】 在一些實施例中， R^3 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

【0107】 在一些實施例中， R^3 係氫或 C_{1-6} 脂族基，其中 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。

【0108】 在一些實施例中， R^3 係氫或 C_{1-6} 脂族基，其中該 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2 或 3 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。

【0109】 在一些實施例中， R^3 係氫或 C_{1-6} 脂族基，其中該 C_{1-6} 脂族基視情況經 1 或 2 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。

【0110】 在一些實施例中， R^3 係氫。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_2 脂族基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之乙基。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之甲基。

【0111】 在一些實施例中， R^3 係 C_{1-6} 脂族基，其視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。在一些實施例中， R^3 係 C_{1-3} 脂族基，其視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。在一些實施例中， R^3 係 C_{1-2} 脂族基，其視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。在一些實施例中， R^3 係視情況經取代之 C_2 脂族基，其視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選

擇之 R^{3A} 取代基取代。在一些實施例中， R^3 係乙基，其視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。在一些實施例中， R^3 係甲基，其視情況經 1、2 或 3 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代。

【0112】 在一些實施例中，各 R^{3A} 係經獨立地選擇之鹵素。在一些實施例中，各 R^{3A} 係氟。

【0113】 在一些實施例中， R^a 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 。在一些實施例中， R^a 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^a 係 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 。

【0114】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^a 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0115】 在一些實施例中， R^4 及 R^5 各自獨立地係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $-\text{NHOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者 R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 $*\text{C}$ 一起形成 $*\text{C}=\text{O}$ 、 $*\text{C}=\text{S}$ 、 $*\text{C}=\text{NR}^L$ 或選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0116】 在一些實施例中， R^4 係氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、

-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、
-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、
-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、
-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3
至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、
具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜
環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽
和雙環雜環基。

【0117】 在一些實施例中，R⁴係氫。

【0118】 在一些實施例中，R⁵係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、
-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、
-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、
-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、
-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3
至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、
具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜
環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽
和雙環雜環基。

【0119】 在一些實施例中，R⁵獨立地選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、
-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、
-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、
-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、
-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽
和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；且

各 R^{4A} 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)C(S)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o、-C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o、-OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂、-C(S)NR^o₂、-C(S)SR^o、-SC(S)SR^o、-(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂、-C(O)N(OR^o)R^o、-C(O)C(O)R^o、-C(O)CH₂C(O)R^o、-C(NOR^o)R^o、-(CH₂)₀₋₄SSR^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR^o)R^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o、-(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o、-(CH₂)₀₋₄-S(O)₂NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR^o)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)R^o、-N(R^o)S(O)₂NR^o₂、-N(R^o)S(O)₂R^o、-N(R^o)S(O)(=NR^o)R^o、-N(OR^o)R^o、-C(NH)NR^o₂、-P(O)₂R^o、-P(O)R^o₂、-OP(O)R^o₂、-OP(O)(OR^o)₂、-SiR^o₃、-(C₁₋₄ 直鏈或支鏈伸烷基)O-N(R^o)₂ 及 -(C₁₋₄ 直鏈或支鏈伸烷基)C(O)O-N(R^o)₂。

【0120】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 R^{4A} 獨立地選自 C₁₋₆ 脂族基及 -OC₁₋₆ 脂族基。

【0121】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 R^{4A} 獨立地選自甲基及甲氧基。

【0122】 在一些實施例中， R^5 係氫。

【0123】 在一些實施例中， R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成 *C=O、*C=S、*C=NR^L 或選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0124】 在一些實施例中， R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成 *C=O 或視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成 *C=O。在一些實施例中， R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成視情況經取代之 3 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成視情況經取代之環丙基。

【0125】 如上所述，在式 I、V、VI、VI-a 及 VII 中任一者之一些實施例中， R^4 及 L^{D1} - R^8 連同其所連接之碳一起形成選自以下之視情況經取代之環：苯基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中， R^4 及 L^{D1} - R^8 連同其所連接之碳一起形成具有 1-2 個氮雜原子之視情況經取代之 6 員單環雜芳基。在一些實施例中， R^4 及 L^{D1} - R^8 連同其所連接之碳一起形成視情況經取代之嘧啶基。

【0126】 在一些實施例中， R^L 係氫、-CN、-OR^{L1} 或視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基。

【0127】 在一些實施例中， R^L 係氫、-CN、-OR^{L1} 或 C₁₋₆ 烷基，其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且

各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0128】 在一些實施例中， R^L 係氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【0129】 在一些實施例中，各 L 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。

【0130】 在一些實施例中，各 L 係共價鍵。

【0131】 在一些實施例中，各 L 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、

$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0132】 在一些實施例中，各 R^{A1} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基。

【0133】 在一些實施例中，各 R^{A1} 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $-\text{NHOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^m)\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^m)\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{NR}^m)\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{NR}^m)\text{R}'$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})(=\text{NR}^m)\text{R}'$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})(=\text{R}^m)\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^m)\text{R}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{B1} 取代基取代；且各 R^{B1} 獨立地選自鹵素、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHPh}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-}$

$4OC(O)NR^{\circ}_2$ 、 $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^{\circ}_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^{\circ})NR^{\circ}_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$ 、 $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$ 、 $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-N(R^{\circ})S(O)(=NR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(NH)NR^{\circ}_2$ 、 $-P(O)_2R^{\circ}$ 、 $-P(O)R^{\circ}_2$ 、 $-OP(O)R^{\circ}_2$ 、 $-OP(O)(OR^{\circ})_2$ 、 $-SiR^{\circ}_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^{\circ})_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$ 。

【0134】 在一些實施例中，各 R^{A1} 獨立地係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中，各 R^{A1} 獨立地係視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中，各 R^{A1} 獨立地係視情況經取代之 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中，各 R^{A1} 獨立地係視情況經取代之甲基。

【0135】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 各自獨立地係氫、鹵素或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者 R^6 及 R^7 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0136】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 各自獨立地係氫、鹵素、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至

8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{6A} 取代基取代；或者

R⁶ 及 R⁷ 連同其所連接之碳一起形成 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{6A} 取代基取代；且

各 R^{6A} 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R[°]、-(CH₂)₀₋₄OR[°]、-O(CH₂)₀₋₄R[°]、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR[°]、-(CH₂)₀₋₄CH(OR[°])₂、-(CH₂)₀₋₄SR[°]、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₄N(R[°])₂、-(CH₂)₀₋₄N(R[°])C(O)R[°]、-N(R[°])C(S)R[°]、-(CH₂)₀₋₄N(R[°])C(O)NR[°]₂、-N(R[°])C(S)NR[°]₂、-(CH₂)₀₋₄N(R[°])C(O)OR[°]、-N(R[°])N(R[°])C(O)R[°]、-N(R[°])N(R[°])C(O)NR[°]₂、-N(R[°])N(R[°])C(O)OR[°]、-(CH₂)₀₋₄C(O)R[°]、-C(S)R[°]、-(CH₂)₀₋₄C(O)OR[°]、-(CH₂)₀₋₄C(O)SR[°]、-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR[°]₃、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R[°]、-OC(O)(CH₂)₀₋₄SR[°]、-(CH₂)₀₋₄SC(O)R[°]、-(CH₂)₀₋₄C(O)NR[°]₂、-C(S)NR[°]₂、-C(S)SR[°]、-SC(S)SR[°]、-(CH₂)₀₋₄OC(O)NR[°]₂、-C(O)N(OR[°])R[°]、-C(O)C(O)R[°]、-C(O)CH₂C(O)R[°]、-C(NOR[°])R[°]、-(CH₂)₀₋₄SSR[°]、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂R[°]、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR[°])R[°]、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR[°]、-(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R[°]、-(CH₂)₀₋₄-S(O)₂NR[°]₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR[°])NR[°]₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)R[°]、-N(R[°])S(O)₂NR[°]₂、-N(R[°])S(O)₂R[°]、-N(R[°])S(O)(=NR[°])R[°]、-N(OR[°])R[°]、-C(NH)NR[°]₂、-P(O)₂R[°]、-P(O)R[°]₂、-OP(O)R[°]₂、

$-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。

【0137】 在一些實施例中， R^6 係氫、鹵素或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0138】 在一些實施例中， R^6 係氫、氖或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^6 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^6 係氫或氖。在一些實施例中， R^6 係氫。在一些實施例中， R^6 係氖。在一些實施例中， R^6 係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^6 係視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， R^6 係視情況經取代之 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， R^6 係視情況經取代之 C_2 脂族基。在一些實施例中， R^6 係視情況經取代之乙基。在一些實施例中， R^6 係 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

【0139】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^6 係氫、氖或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

【0140】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^6 係氫或氖。

【0141】 在一些實施例中， R^7 係氫、鹵素或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0142】 在一些實施例中， R^7 係氫、氖或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^7 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^7 係氫或氖。在一些實施例中， R^7 係氫。在一些實施例中， R^7 係氖。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之 C_2 脂族基。在一些實施例中， R^7 係視情況經取代之乙基。在一些實施例中， R^7 係- CH_2CF_3 。

【0143】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^7 係氫、氖或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

【0144】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^7 係氫或氖。

【0145】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0146】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成視情況經取代之 3 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成視情況經取代之環丙基。

【0147】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 各自係氫。

【0148】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 各自係氖。

【0149】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^6 及 R^7 各自係氫。

【0150】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^6 及 R^7 各自係氘。

【0151】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^6 及 R^7 各自係氫。

【0152】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^6 及 R^7 各自係氘。

【0153】 如上所述，在式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI 及 VI-b 中任一者之一些實施例中， D^1 係 $C-L^{D^1}-R^8$ 或 N。

【0154】 在一些實施例中， D^1 係 $C-L^{D^1}-R^8$ 。在一些實施例中， D^1 係 N。

【0155】 如上所述，在式 I、II、II-a、II-a-i、VI、VI-b 及 VII 中任一者之一些實施例中， D^1 係 S 或 NR，且 D^2 係不存在。在一些實施例中， D^1 係 S，且 D^2 係不存在。

【0156】 如上所述，在式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI 及 VI-b 中任一者之一些實施例中， L^{D^1} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。

【0157】 在一些實施例中， L^{D^1} 係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且

各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}$

${}^{\circ}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-C}(\text{NOR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{SSR}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\circ})\text{NR}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-N}(\text{R}^{\circ})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-N}(\text{R}^{\circ})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-N}(\text{R}^{\circ})\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-N}(\text{OR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-C}(\text{NH})\text{NR}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-P}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 ${}^{\circ}\text{-P}(\text{O})\text{R}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-OP}(\text{O})\text{R}^{\circ}_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-OP}(\text{O})(\text{OR}^{\circ})_2$ 、 ${}^{\circ}\text{-SiR}^{\circ}_3$ 、 ${}^{\circ}\text{-(C}_{1-4}\text{ 直鏈或支鏈伸烷基)O-N}(\text{R}^{\circ})_2$ 及 ${}^{\circ}\text{-(C}_{1-4}\text{ 直鏈或支鏈伸烷基)C}(\text{O})\text{O-N}(\text{R}^{\circ})_2$ 。

【0158】 在一些實施例中， L^{D1} 係共價鍵。在一些實施例中， L^{D1} 係視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， L^{D1} 係視情況經取代之二價 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， L^{D1} 係視情況經取代之二價 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， L^{D1} 係視情況經取代之二價 C_1 脂族基。在一些實施例中， L^{D1} 係 $\text{-CH}_2\text{-}$ 。

【0159】 在一些實施例中， R^8 選自氫、鹵素、 -CN 、 -OR 、 -SR 、 $\text{-N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-N}^+(\text{R})_3$ 、 -NO_2 、 $\text{-C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{-C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{-OSO}_2\text{R}'$ 、 $\text{-OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{-N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{-S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{-SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{-SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-SO}_3\text{R}'$ 、 -NHOR 、 $\text{-C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$ 、 $\text{-NRC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{-NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-C}(=\text{NR}^{\text{m}})\text{R}'$ 、 $\text{-C}(=\text{NR}^{\text{m}})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-NRC}(=\text{NR}^{\text{m}})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-NRC}(=\text{NR}^{\text{m}})\text{R}'$ 、 $\text{-NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-NRS}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{-NRS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{m}})\text{R}'$ 、 $\text{-NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{-OS}(\text{O})(=\text{R}^{\text{m}})\text{R}'$ 、 $\text{-S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{m}})\text{R}'$ 、 $\text{-P}(\text{O})(\text{R})_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基。

【0160】 在一些實施例中， R^8 選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{8A} 取代基取代；且

各 R^{8A} 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、

$-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4} \text{ 直鏈或支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。

【0161】 在一些實施例中， R^8 係氫、鹵素或視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^8 係氫或視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^8 係氫。在一些實施例中， R^8 係鹵素。在一些實施例中， R^8 係-F 或-Cl。在一些實施例中， R^8 係-F。在一些實施例中， R^8 係-Cl。在一些實施例中， R^8 係視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^8 係視情況經取代之 3 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中， R^8 係視情況經取代之環丙基。

【0162】 在一些實施例中， $\text{C}-\text{L}^{\text{D}^1}-\text{R}^8$ 選自-CH、-CF、-CCl、-CCHF₂、-COCH₃、-C-環丙基、-C(羥甲基)、-C(氰基甲基)及-C(甲氧基甲基)。

【0163】 在一些實施例中， D^2 係不存在、 $\text{C}-\text{L}^{\text{D}^2}-\text{R}^9$ 或 N。在一些實施例中， D^2 係不存在、 $\text{C}-\text{L}^{\text{D}^2}-\text{R}^9$ 或 N，其中當 D^1 係 S 或 NR 時， D^2 係不存在。

【0164】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， D^2 係 $\text{C}-\text{L}^{\text{D}^2}-\text{R}^9$ 。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， L^{D^2} 係共價鍵。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^9 係氫。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， D^2 係 CH。

在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， D^2 係 N。

【0165】 在一些實施例中， D^2 係 $C-L^{D^2}-R^9$ 。在一些實施例中， D^2 係 N。

【0166】 在一些實施例中， L^{D^2} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。

【0167】 在一些實施例中， L^{D^2} 係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且

各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0168】 在一些實施例中， L^{D^2} 係共價鍵。在一些實施例中， L^{D^2} 係視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， L^{D^2} 係視情況經取代之二價 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， L^{D^2} 係視情況經取代之二價 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， L^{D^2} 係視情況經取代之二價 C_1 脂族基。在一些實施例中， L^{D^2} 係 $-CH_2-$ 。

【0169】 在一些實施例中， D^2 係 CH。

【0170】 在一些實施例中， D^3 係 CR^{10} 或 N。

【0171】 在一些實施例中， D^3 係 CR^{10} 。

【0172】 在一些實施例中， R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0173】 在一些實施例中， R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{9A} 取代基取代；且

各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0174】 在一些實施例中， R^9 選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基之基團、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0175】 在一些實施例中， R^9 係氫或-CN。在一些實施例中， R^9 係氫。在一些實施例中， R^9 係-CN。

【0176】 在一些實施例中， R^{10} 選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂ 及 -S(O)N(R)₂ 或視情況經取代之選自 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基之基團、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0177】 在一些實施例中， R^{10} 係氫。在一些實施例中， R^{10} 係鹵素。在一些實施例中， R^{10} 係-F。

【0178】 在一些實施例中， D^3 係-CH。在一些實施例中， D^3 係-CF。

【0179】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， D^3 係 CR^{10} 。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^{10} 係氫或鹵素。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， R^{10} 係氟。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， D^3 係 CF。

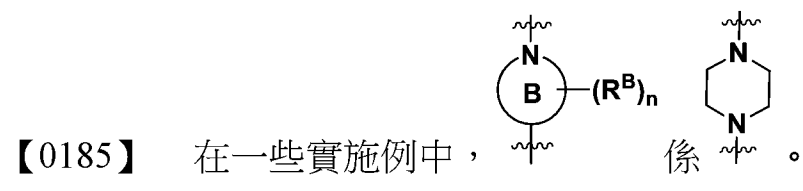
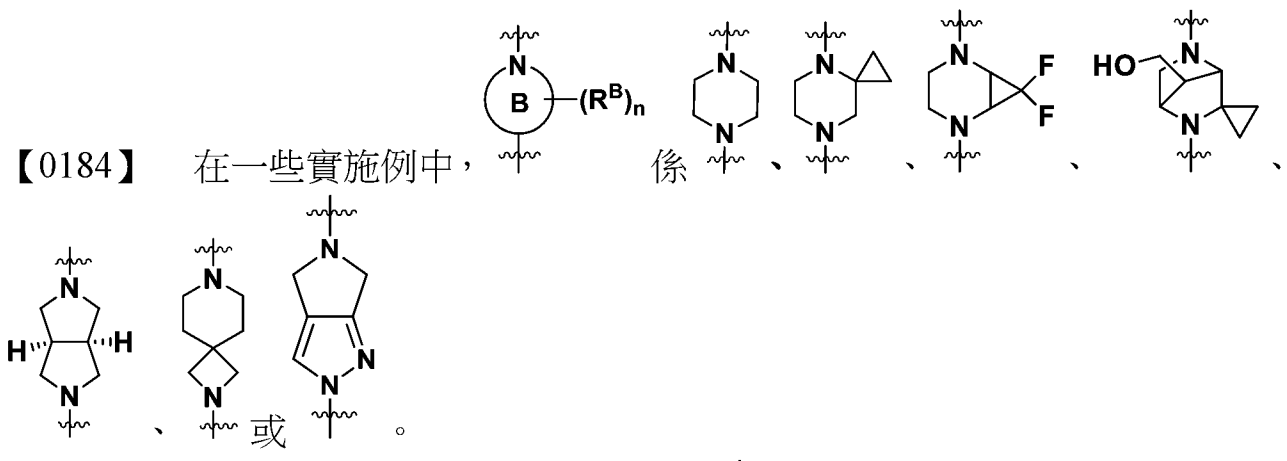
【0180】 在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基或者具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 至 16 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基。

【0181】 在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個氮原子之 6 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-2 個氮原子之 6 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係伸哌嗪基(亦即，哌嗪基環)。在一些實施例中，環 B 係伸哌啶基(亦即，哌啶基)。

【0182】 在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 7 至 9 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 7 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個氮原子之 7 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-2 個氮原子之 7 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個氮原子之 8 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個氮原子之 8 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-2 個氮原子之 8 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-4 個氮原

子之 9 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-2 個氮原子之 9 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基。

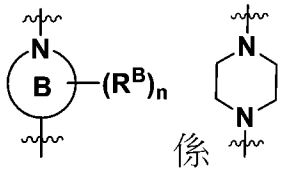
【0183】 在一些實施例中，環 B 係具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 至 16 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-5 個氮原子之 9 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基。在一些實施例中，環 B 係具有 1-2 個氮原子之 9 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基。



【0186】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。

【0187】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 B 係具有 1-3 個氮原子之 6 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。

【0188】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，n 係 0 或 2。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，n 係 0。

【0189】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， 係 。

【0190】 在一些實施例中，環 C 係苯基、8 至 10 員雙環芳基、10 至 14 員多環芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 10 至 16 員多環雜芳基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

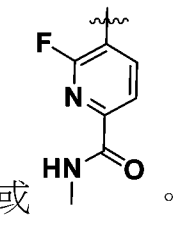
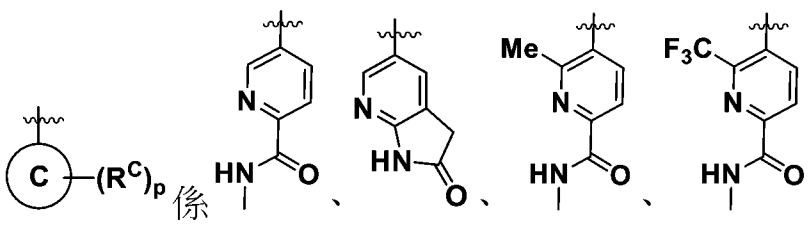
【0191】 在一些實施例中，環 C 係苯基。

【0192】 在一些實施例中，環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 C 係具有 1-4 個氮原子之 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 C 係具有 1-2 個氮原子之 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 C 係吡啶基。

【0193】 在一些實施例中，環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。在一些實施例中，環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。在一些實施例中，環 C 係具有 1-4 個氮原子之 9 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。在一些實施例中，環 C 係具有 1-2 個氮原子之 9 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

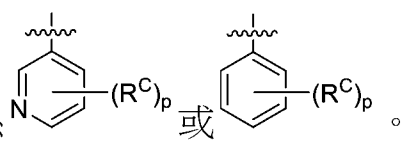
【0194】

在一些實施例中，



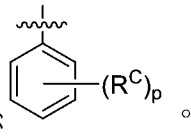
【0195】

在一些實施例中，環 C 係



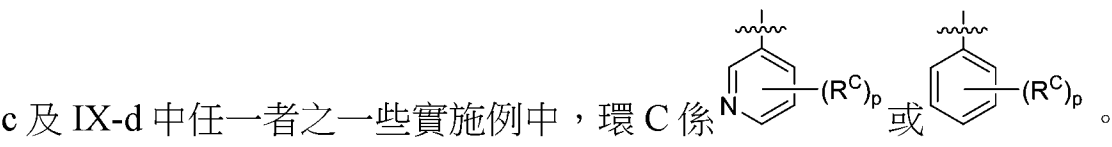
【0196】

在一些實施例中，環 C 係



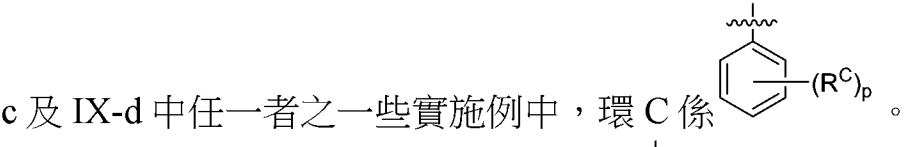
【0197】

在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-



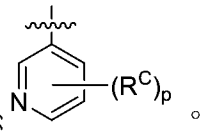
【0198】

在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-



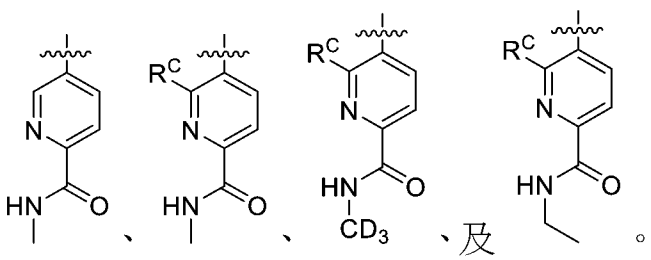
【0199】

在一些實施例中，環 C 係



【0200】

在一些實施例中，環 C 選自



【0201】

在一些實施例中，各 R^B 獨立地係 $-L^{RB}-R^{11}$ 。

【0202】

在一些實施例中，各 L^{RB} 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6}

脂族基。

【0203】 在一些實施例中，各 L^{RB} 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0204】 在一些實施例中， L^{RB} 係共價鍵。在一些實施例中， L^{RB} 獨立地係視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， L^{RB} 獨立地係視情況經取代之二價 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， L^{RB} 獨立地係視情況經取代之二價 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， L^{RB} 獨立地係視情況經取代之二價 C_1 脂族基。在一些實施例中， L^{RB} 係 $-CH_2-$ 。

【0205】 在一些實施例中，各 R^C 獨立地係 $-L^{RC}-R^{12}$ 。

【0206】 在一些實施例中，各 L^{RC} 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基。

【0207】 在一些實施例中，各 L^{RC} 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且各 R^N 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0208】 在一些實施例中， L^{RC} 係共價鍵。

【0209】 在一些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地係鹵素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經

取代之基團：C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者 R^B 及 R^C 可以連同其介入原子一起形成與環 B 及環 C 中之一者或兩者稠合之環 D。

【0210】 在一些實施例中，R¹¹ 及 R¹² 各自獨立地選自鹵素、=O、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N⁺(R)₃、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-C(=NR^m)R'、-C(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)R'、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)(=NR^m)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、-OS(O)(=R^m)R'、-S(O)(=NR^m)R'、-P(O)(R)₂、C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{11A} 取代基取代；且

各 R^{11A} 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

【0211】 在一些實施例中，各 R^{11} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6

至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基。

【0212】 在一些實施例中， R^{11} 係鹵素。在一些實施例中， R^{11} 係-F。在一些實施例中， R^{11} 係-OR。在一些實施例中， R^{11} 係-OH。在一些實施例中， R^{11} 係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

【0213】 在一些實施例中，各 R^{12} 獨立地係鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N⁺(R)₃、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-C(=NR^m)R'、-C(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)R'、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)(=NR^m)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、-OS(O)(=R^m)R'、-S(O)(=NR^m)R'、-P(O)(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基。

【0214】 在一些實施例中， R^{12} 係-C(O)N(R)₂。在一些實施例中， R^{12} 係-C(O)N(Me)₂。在一些實施例中， R^{12} 係=O。

【0215】 在一些實施例中， R^{12} 係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中， R^{12} 係視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中， R^{12} 係視情況經取代之 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中， R^{12} 係視情況經取代之甲基。在一些實施例中， R^{12}

係經 1-3 個鹵素原子取代之甲基。在一些實施例中， R^{12} 係經 1-3 個氟原子取代之甲基。在一些實施例中， R^{12} 係甲基。在一些實施例中， R^{12} 係 $-CF_3$ 。

【0216】 在一些實施例中， R^{12} 係鹵素。在一些實施例中， R^{12} 係 $-F$ 。

【0217】 在一些實施例中，各 R^{12} 獨立地選自 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCD_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2$ 、甲基、三氟甲基、氟及三氘甲基($-CD_3$)。

【0218】 在一些實施例中，各 R^C 獨立地選自 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCD_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2$ 、甲基、三氟甲基、氟及三氘甲基($-CD_3$)。

【0219】 在一些實施例中，環 C 經選自 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCD_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2$ 之一個 R^C 取代基取代，且視情況經選自甲基、三氟甲基、氟及三氘甲基($-CD_3$)之第二 R^C 取代基取代。

【0220】 在一些實施例中，環 C 經選自 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCD_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2$ 之一個 R^C 取代基取代。

【0221】 在一些實施例中，環 C 經選自 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCD_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2$ 之一個 R^C 取代基及選自甲基、三氟甲基、氟及三氘甲基($-CD_3$)之第二 R^C 取代基取代。

【0222】 在一些實施例中，環 C 經一個或兩個選自甲基及氟之 R^C 取代基及選自以下之第三 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啶基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0223】 在一些實施例中，環 C 經一個作為甲基之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基

甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(經甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(經基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0224】 在一些實施例中，環 C 經一個作為氟之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(經甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(經基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0225】 在一些實施例中，環 C 經兩個各自為氟之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(經甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(經基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0226】 在一些實施例中，環 C 係苯基或吡啶基，其各自經一個或兩個選自甲基及氟之 R^C 取代基及選自以下之第三 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(經甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(經基環丁基)胺甲醯基、(二氟

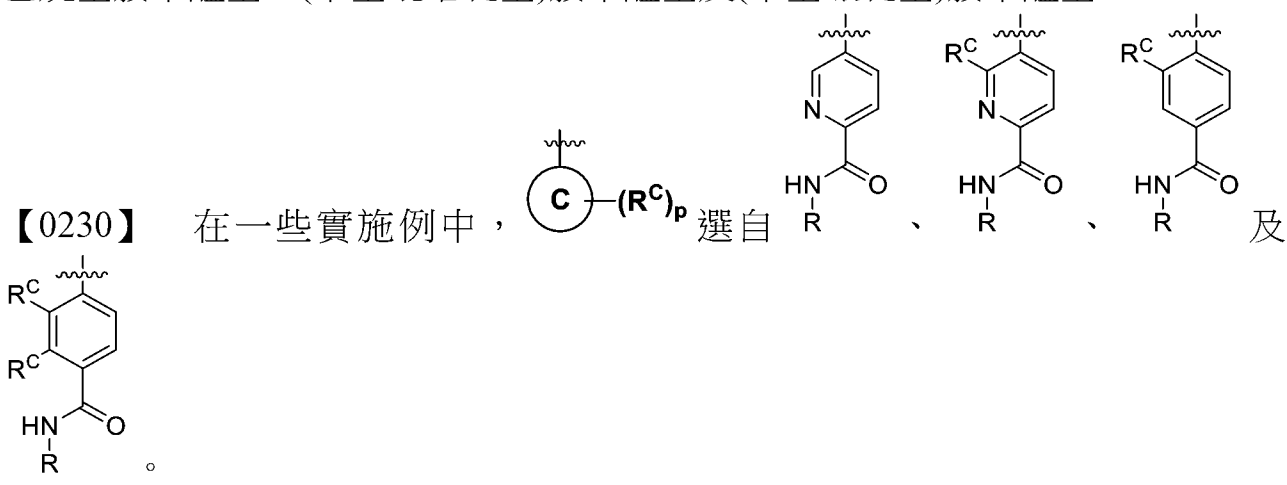
環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0227】 在一些實施例中，環 C 係苯基或吡啶基，其各自經一個作為甲基之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0228】 在一些實施例中，環 C 係苯基或吡啶基，其經一個作為氟之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

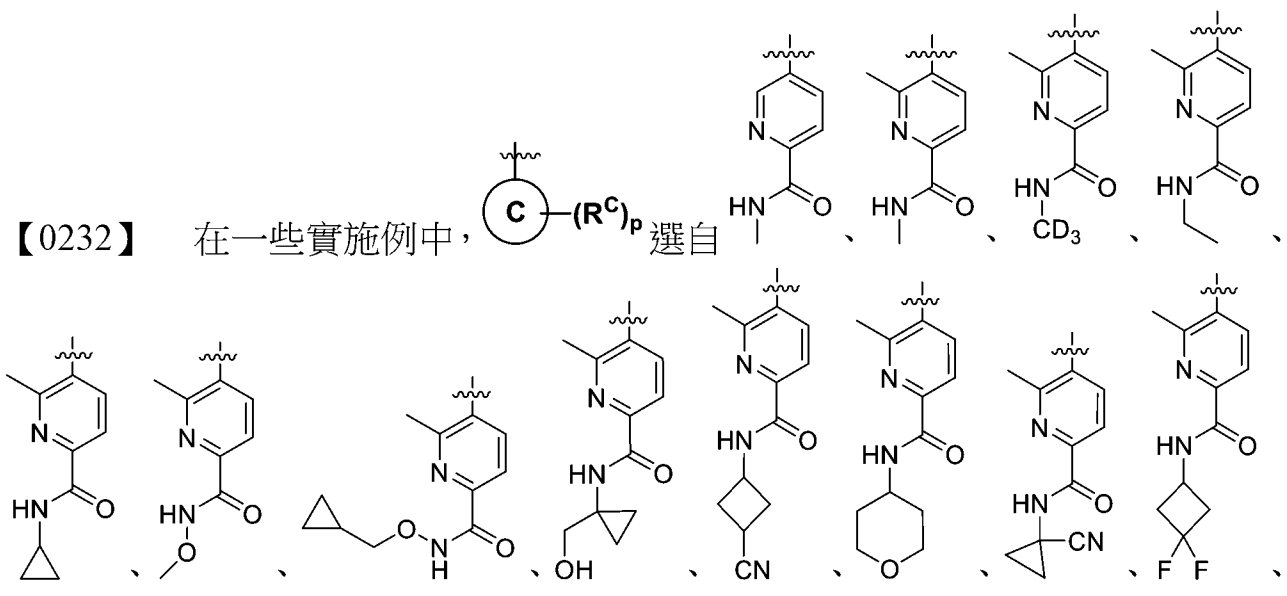
【0229】 在一些實施例中，環 C 係苯基，其經兩個各自為氟之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基

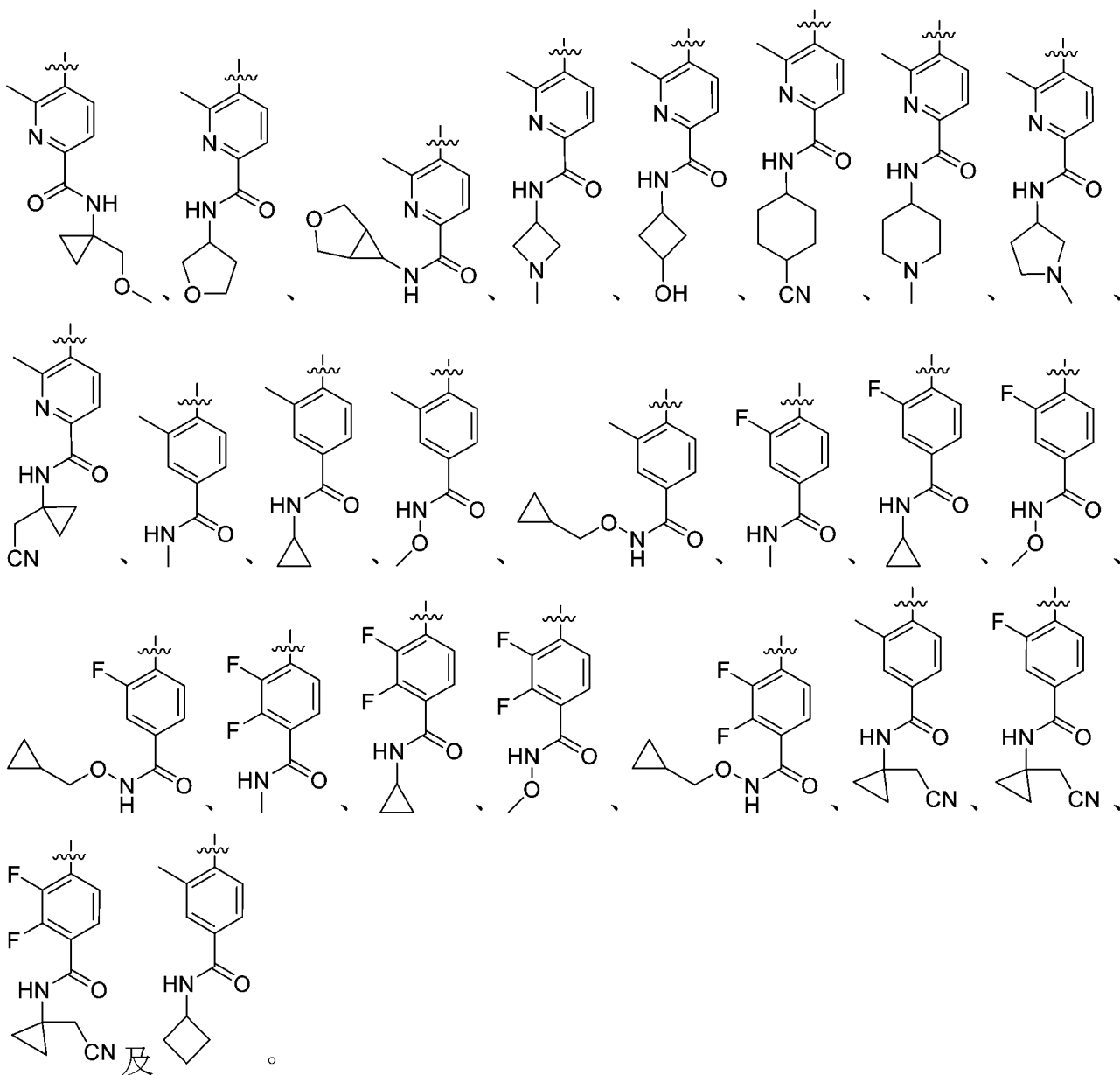
環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。



【0231】 在先前實施例之一些實施例中：
各 R^{C} 獨立地選自甲基及氟；且

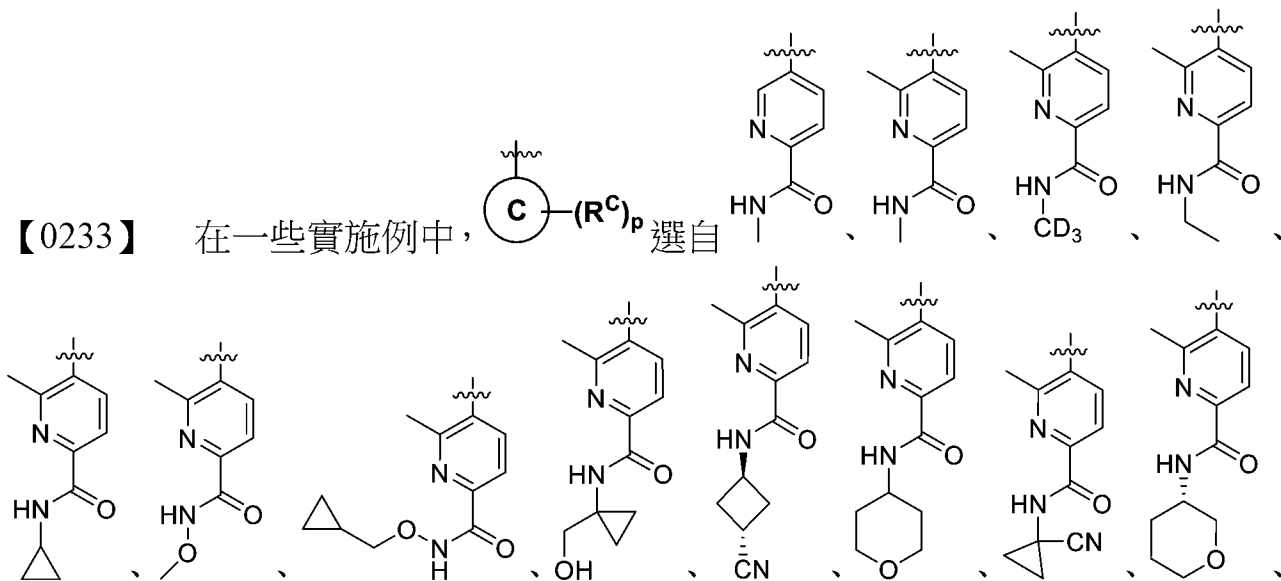
各 R 獨立地選自甲基、環丙基、甲氧基、環丙基甲氧基、氰基環丙基、氰基甲基環丙基、羥甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、環丁基、氰基環丁基、羥基環丁基、二氟環丁基、氰基環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、甲基吡咯啉基及甲基哌啶基。

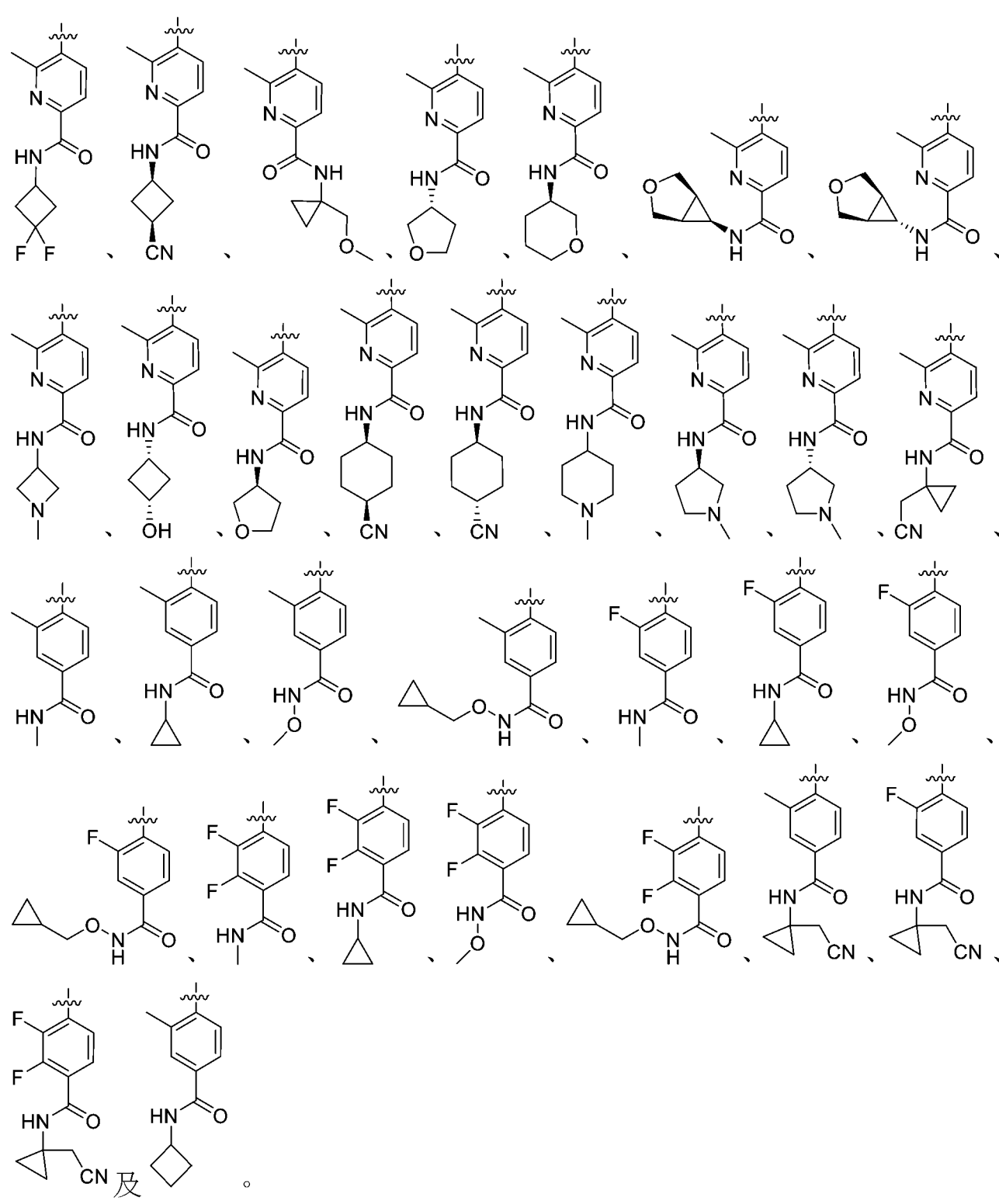




【0233】

在一些實施例中， $\text{C}-(\text{R}^1)_p$ 選自

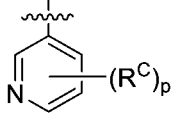
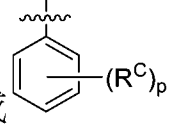




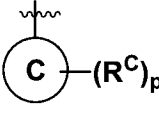
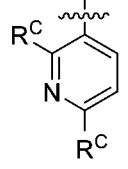
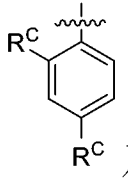
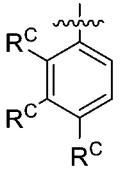
【0234】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。

【0235】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係具有 1-2 個氮原子之 6 員單環雜芳基。

【0236】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係苯基。

【0237】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係  或 。

【0238】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，p 係 1、2 或 3。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，p 係 2。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，p 係 3。在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-

d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， 選自 、 及 。

【0239】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 L^{RC} 係共價鍵。

【0240】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 R^{12} 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族基、 $-C(O)N(R)_2$ 及 $-C(O)NR(OR)$ 。

【0241】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 R^{12} 獨立地選自氟、甲基、 $-C(O)NHR$ 及 $-C(O)NH(OR)$ 。

【0242】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0243】 各 R^C 獨立地選自甲基及氟；且
各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【0244】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，各 R 獨立地選自甲基、環丙基、甲氧基、環丙基甲氧基、氰基環丙基、氰基甲基環丙基、羥基甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、環丁基、氰基環丁基、羥基環丁基、二氟環丁基、氰基環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、甲基吡咯啶基及甲基哌啶基。

【0245】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 經一個或兩個選自甲基及氟之 R^C 取代基及選自以下之第三 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥基甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、

(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0246】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 經一個作為甲基之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0247】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 經一個作為氟之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0248】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 經兩個各自為氟之 R^C 取代基及選自以下之第三 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0249】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係苯基或吡啶基，其各自經一個或兩個選自甲基及氟之 R^C 取代基及選自以下之第三 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

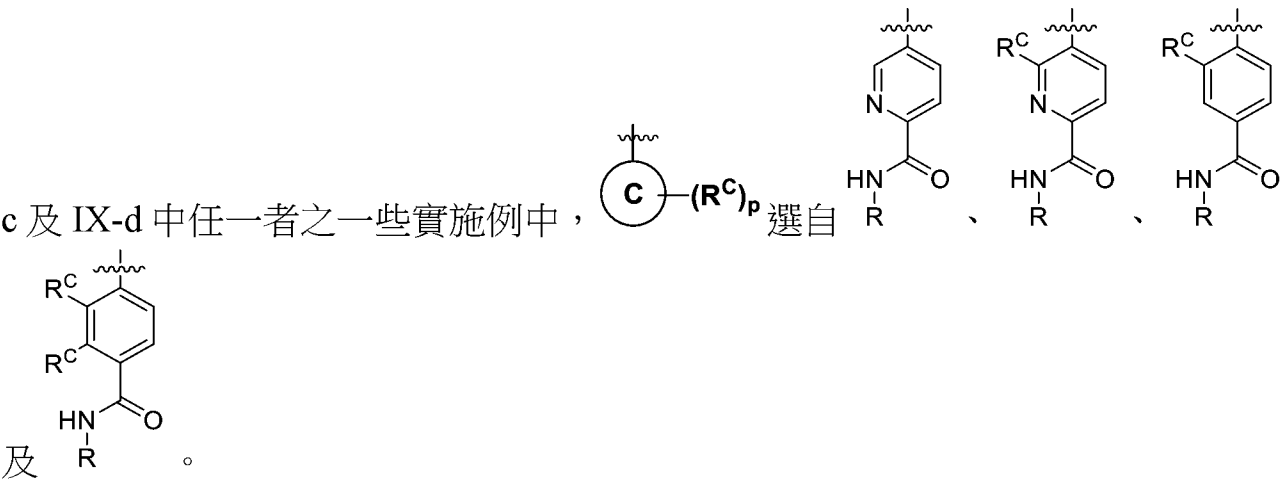
【0250】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係苯基或吡啶基，其各自經一個作為甲基之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0251】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係苯基或吡啶基，其經一個作為氟之 R^C 取代基及選自以下之第二 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基

環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0252】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中，環 C 係苯基，其經兩個各自為氟之 R^C 取代基及選自以下之第三 R^C 取代基取代：甲基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、甲氧基胺甲醯基、(環丙基甲氧基)胺甲醯基、(氰基環丙基)胺甲醯基、(氰基甲基環丙基)胺甲醯基、(羥甲基環丙基)胺甲醯基、(甲氧基甲基環丙基)胺甲醯基、環丁基胺甲醯基、(氰基環丁基)胺甲醯基、(羥基環丁基)胺甲醯基、(二氟環丁基)胺甲醯基、(氰基環己基)胺甲醯基、四氫吡喃基胺甲醯基、四氫呋喃基胺甲醯基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基胺甲醯基、(甲基吡咯啉基)胺甲醯基及(甲基哌啶基)胺甲醯基。

【0253】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-



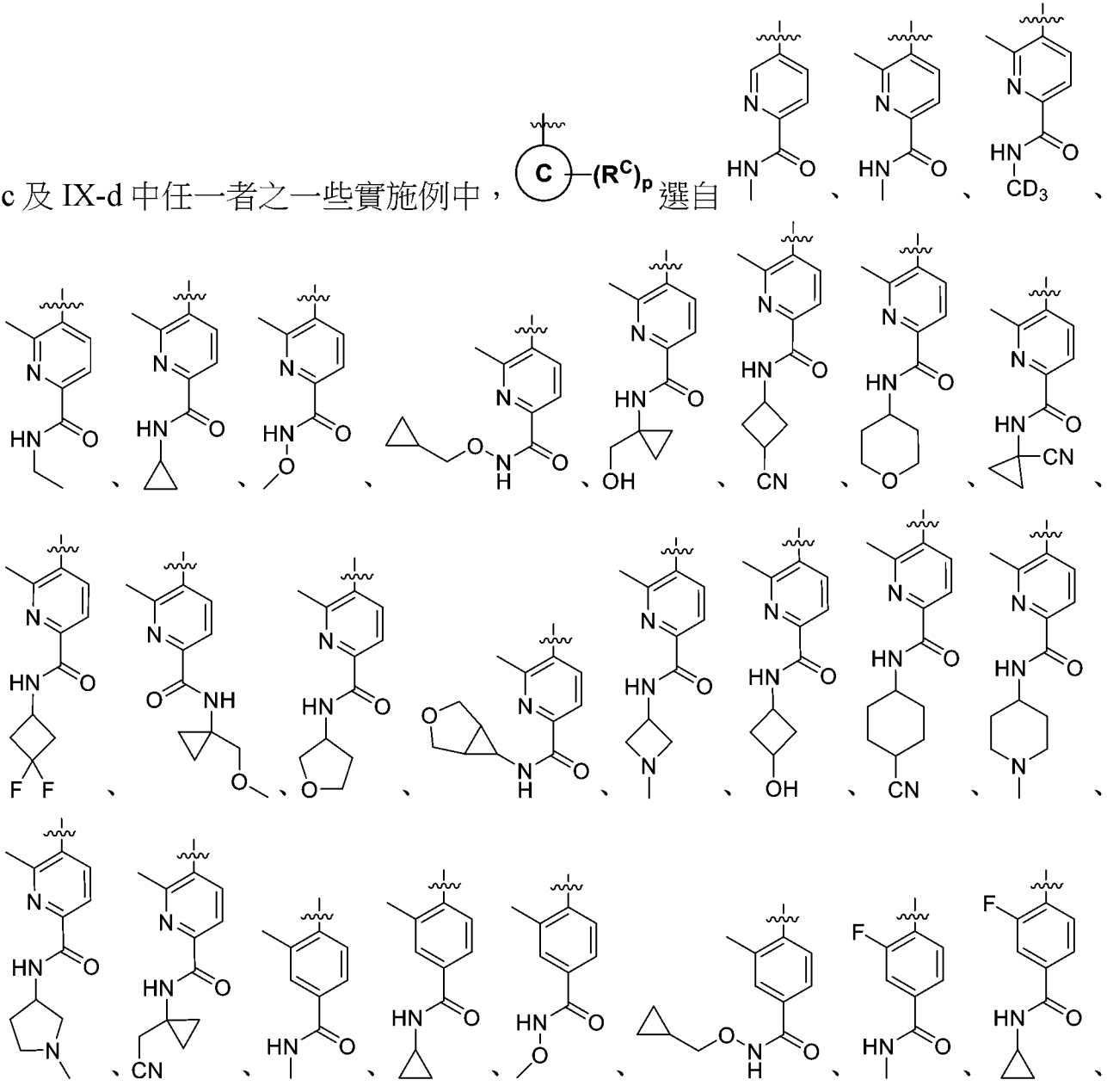
【0254】 在先前實施例之一些實施例中：

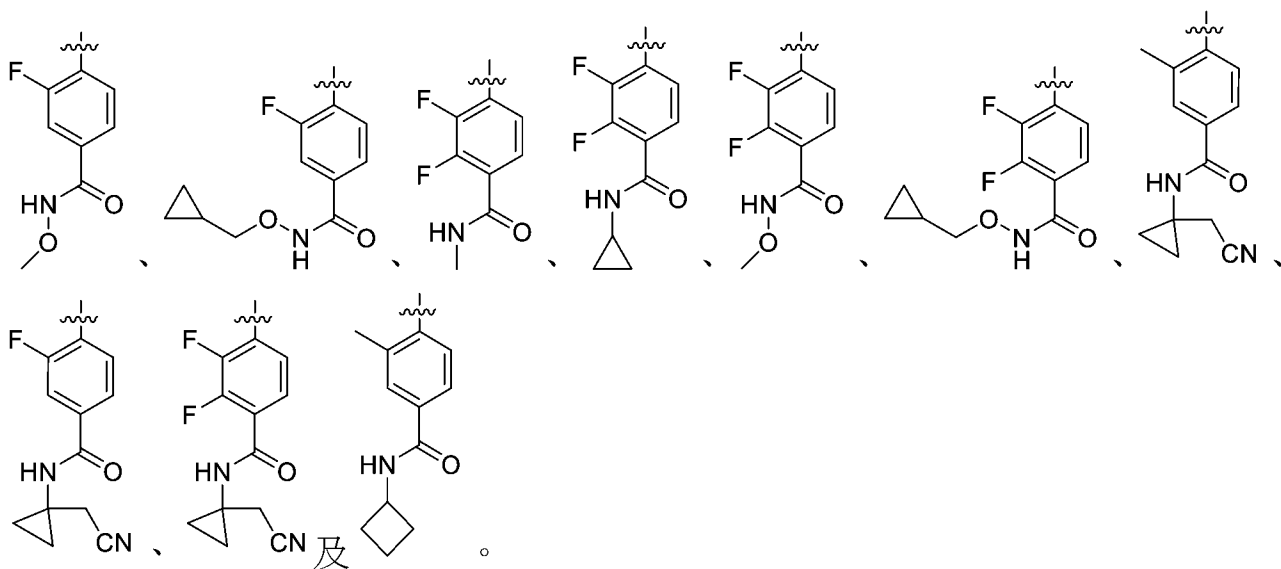
各 R^C 獨立地選自甲基及氟；且

各 R 獨立地選自甲基、環丙基、甲氧基、環丙基甲氧基、氰基環丙基、氰基甲基環丙基、羥甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、環丁基、氰基環丁基、羥基環丁基、

二氟環丁基、氰基環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、
甲基吡咯啉基及甲基哌啶基。

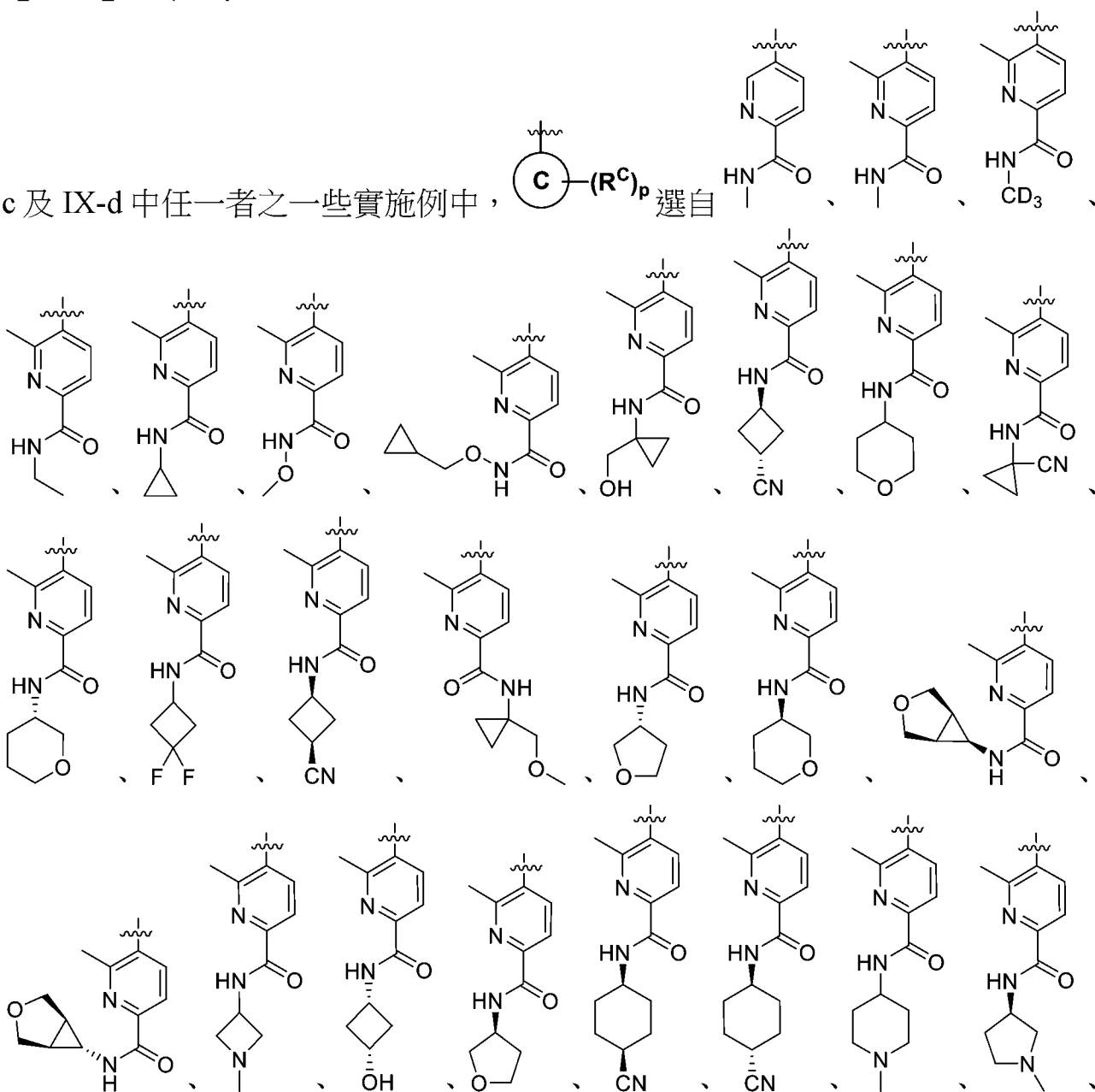
【0255】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-

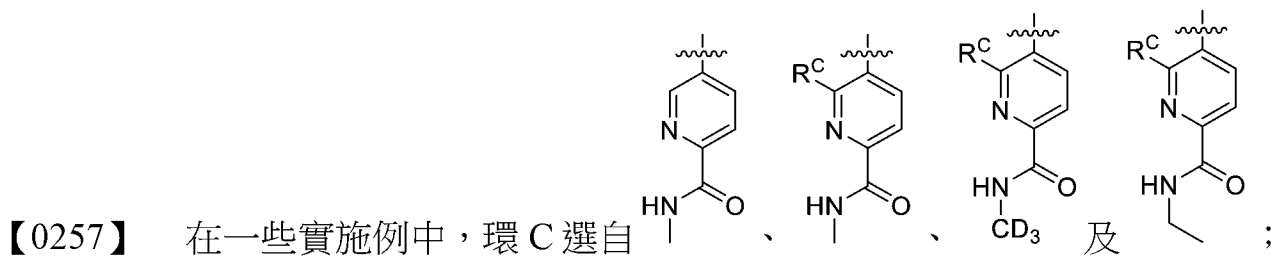
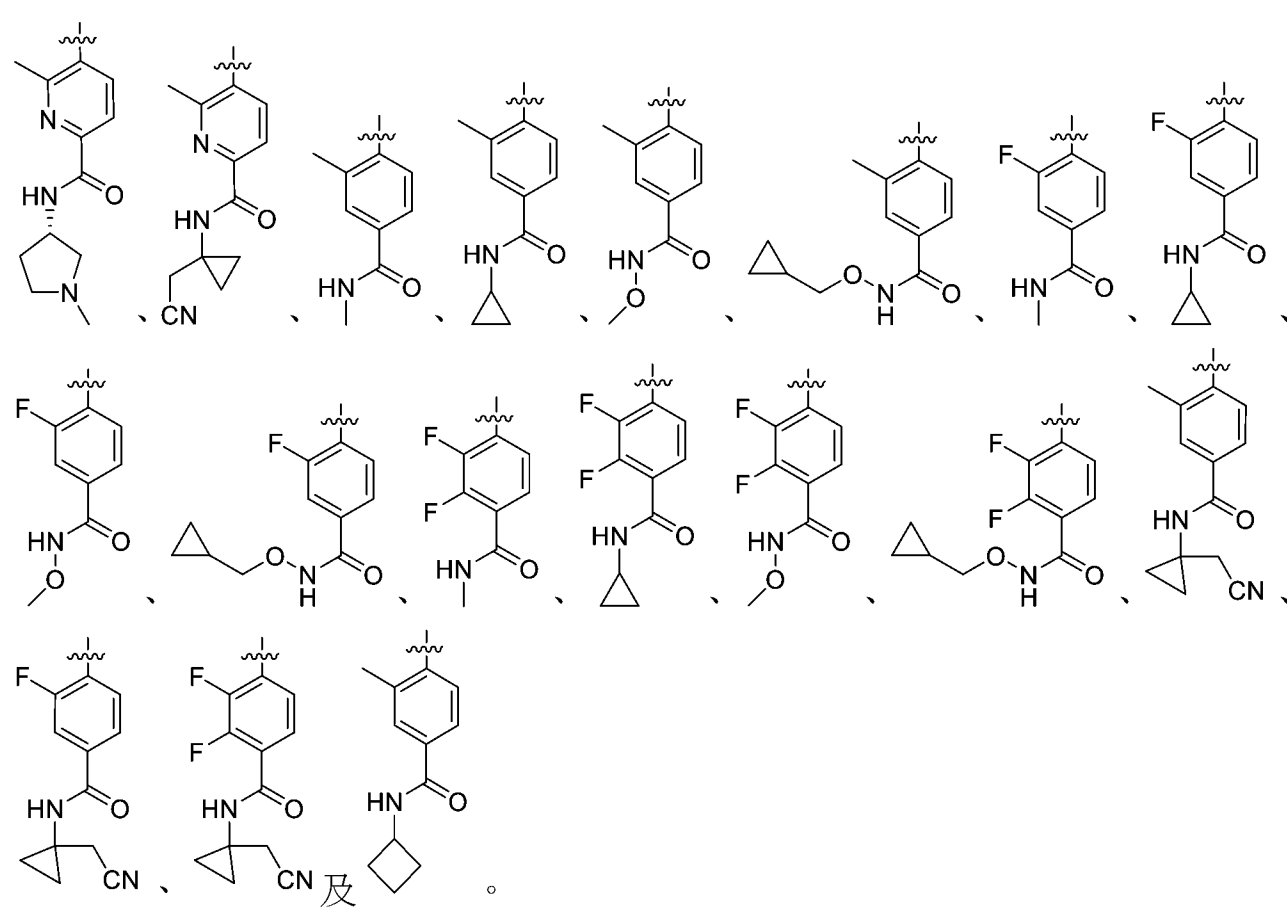




【0256】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-

c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中， 選自





【0257】 在一些實施例中，環 C 選自

且

R^C 選自甲基、三氟甲基、氟及三氘甲基(-CD₃)。

【0258】 在一些實施例中，R^B 及 R^C 連同其介入原子一起形成與環 B 及環 C 中之一者或兩者稠合之環 D。

【0259】 在一些實施例中，環 D 係選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳

基。在一些實施例中，環 D 係選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。

【0260】 在一些實施例中，環 D 選自 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{D1} 取代基取代；且各 R^{D1} 獨立地選自鹵素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH=CHPh$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、

$-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。

【0261】 在一些實施例中，環 D 係視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中，環 D 係視情況經取代之 5 至 6 員飽和或部分不飽和單環碳環基。在一些實施例中，環 D 係視情況經取代之 5 員飽和或部分不飽和單環碳環基。

【0262】 在一些實施例中，環 D 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基。在一些實施例中，環 D 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 5 至 6 員飽和或部分不飽和單環雜環基。在一些實施例中，環 D 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 6 員飽和或部分不飽和單環雜環基。在一些實施例中，環 D 係具有 1-2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 6 員飽和或部分不飽和單環雜環基。

【0263】 在一些實施例中，環 D 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 5 至 6 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 D 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 5 員單環雜芳基。在一些實施例中，環 D 係具有 1-2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之 5 員單環雜芳基。

【0264】 在一些實施例中，各 R 獨立地係氫或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者兩個 R 當連接至同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基。

【0265】 在一些實施例中，各 R 獨立地選自氫、C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；或者

兩個 R 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且各 R^N 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)C(S)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o、-C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o、-OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋

4SC(O)R° 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C(S)NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C(S)SR}^\circ$ 、 $-\text{SC(S)SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C(O)N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C(O)C(O)R}^\circ$ 、 $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\circ$ 、 $-\text{C(NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)(=NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)(=NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)R}^\circ$ 、 $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)(=NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C(NH)NR}^\circ_2$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{P(O)R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP(O)R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP(O)(OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4} \text{直鏈或支鏈伸烷基})\text{O-N(R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4} \text{直鏈或支鏈伸烷基})\text{C(O)O-N(R}^\circ)_2$ 。

【0266】 在一些實施例中，各 R 獨立地係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中，R 係氫。在一些實施例中，R 係視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。在一些實施例中，R 係視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基。在一些實施例中，R 係視情況經取代之 C_{1-2} 脂族基。在一些實施例中，R 係視情況經取代之 C_1 脂族基。在一些實施例中，R 係甲基。

【0267】 在一些實施例中，各 R' 獨立地係選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者兩個 R' 當連接至同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基。

【0268】 在一些實施例中，各 R' 獨立地選自 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分

不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；或者

兩個 R' 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；且各 R^N 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)C(S)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o、-C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o、-OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂、-C(S)NR^o₂、-C(S)SR^o、-SC(S)SR^o、-(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂、-C(O)N(OR^o)R^o、-C(O)C(O)R^o、-C(O)CH₂C(O)R^o、-C(NOR^o)R^o、-(CH₂)₀₋₄SSR^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR^o)R^o、-(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o、-(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o、-(CH₂)₀₋₄-S(O)₂NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR^o)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄S(O)R^o、-N(R^o)S(O)₂NR^o₂、-N(R^o)S(O)₂R^o、-N(R^o)S(O)(=NR^o)R^o、-N(OR^o)R^o、

$-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。

【0269】 在一些實施例中，各 R^m 獨立地係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 R 。

【0270】 在一些實施例中， m 係 1、2、3 或 4。在一些實施例中， m 係 0 或 1。在一些實施例中， m 係 0。在一些實施例中， m 係 1。

【0271】 在一些實施例中， n 係 1、2、3 或 4。在一些實施例中， n 係 0 或 2。在一些實施例中， n 係 0。在一些實施例中， n 係 1。在一些實施例中， n 係 2。

【0272】 在一些實施例中， p 係 1、2、3 或 4。在一些實施例中， p 係 1 或 2。在一些實施例中， p 係 1。在一些實施例中， p 係 2。

【0273】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中：

X 係 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ ；

R^a 係 $-\text{L}^{\text{R}^3}-\text{R}^3$ ；

L^{R^3} 係共價鍵；

R^3 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

環 E 選自苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 R^{4A} 獨立地選自 C_{1-6} 脂族基及 $-\text{OC}_{1-6}$ 脂族基；

R^6 係氫、氖或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

R^7 係氫、氖或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

D^2 係 CH ；

D^3 係 CR^{10} ；

R^{10} 係氫或鹵素；

環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環仲雜環基；

【0274】 環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 L^{RC} 係共價鍵；

各 R^{12} 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族基、 $-C(O)N(R)_2$ 及 $-C(O)NR(OR)$ ；

各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

n 係 0 或 2；

p 係 1、2 或 3；且

q 係 0、1 或 2。

【0275】 在式 I、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之一些實施例中：

X 係 $-N(R^a)-$ ；

R^a 係 $-L^{R^3}-R^3$ ；

L^{R^3} 係共價鍵；

R^3 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

環 E 係嘧啶、嘧啶酮、噻嗪或噻嗪酮環；

各 R^{4A} 獨立地選自 C_{1-6} 脂族基及 $-OC_{1-6}$ 脂族基；

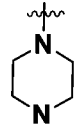
R^6 係氫、氘或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

R^7 係氫、氘或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

D^2 係 CH；

D³ 係 CR¹⁰；

R¹⁰ 係氫或鹵素；



環 B 係

環 C 係苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 L^{RC} 係共價鍵；

各 R¹² 獨立地選自鹵素、C₁₋₆ 脂族基、-C(O)N(R)₂ 及 -C(O)NR(OR)；

各 R 獨立地選自氫、C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

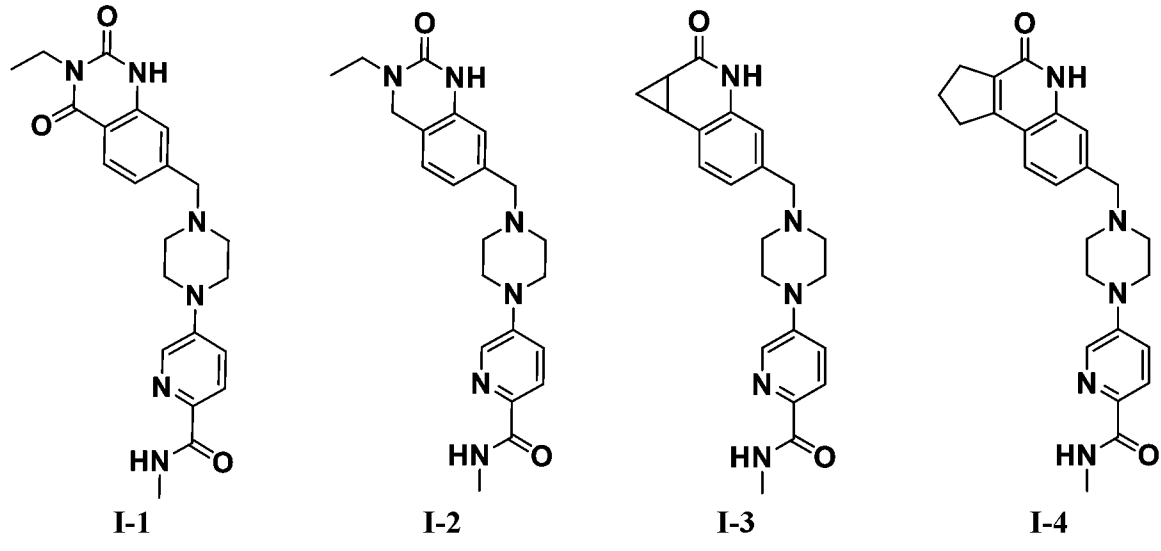
n 係 0；

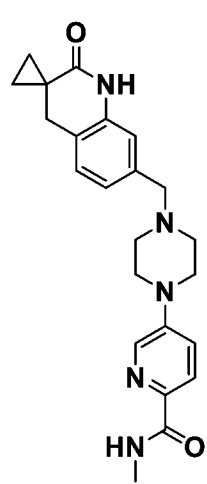
p 係 1、2 或 3；且

q 係 0、1 或 2。

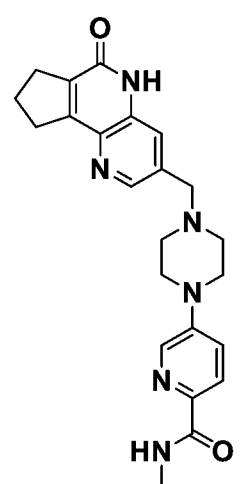
【0276】 在一些實施例中，本揭示案提供選自下表 1 之化合物：

表 1.

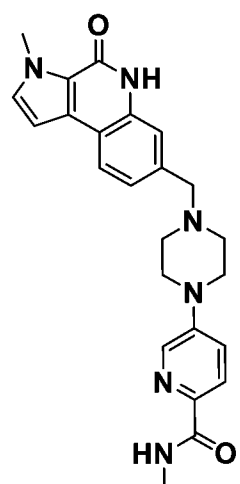




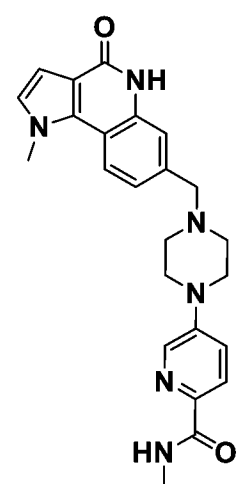
I-5



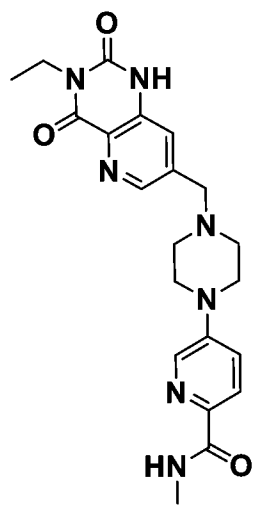
I-6



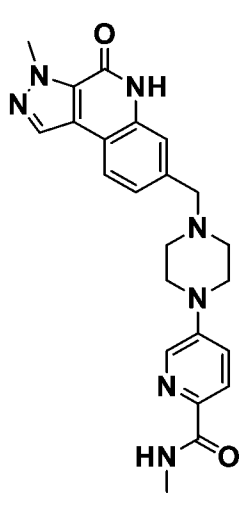
I-7



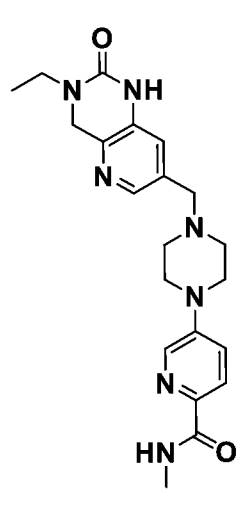
I-8



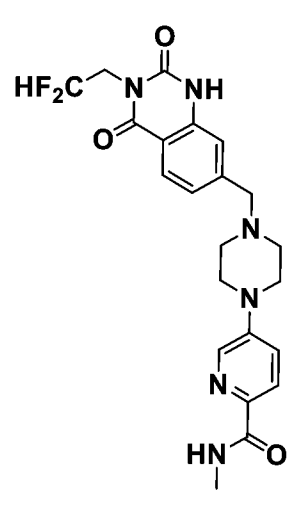
I-9



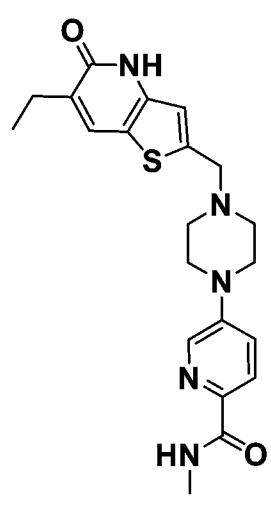
I-10



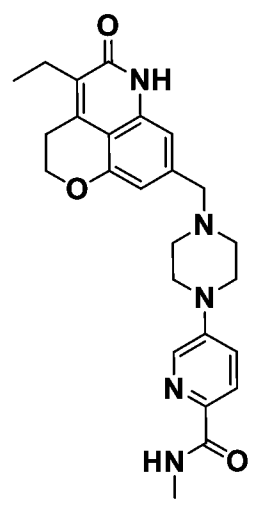
I-11



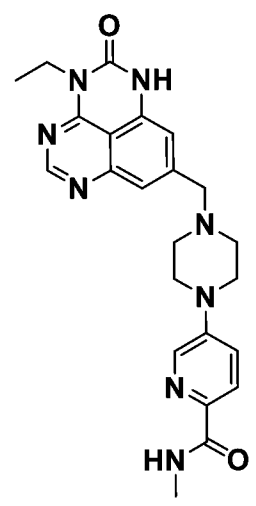
I-12



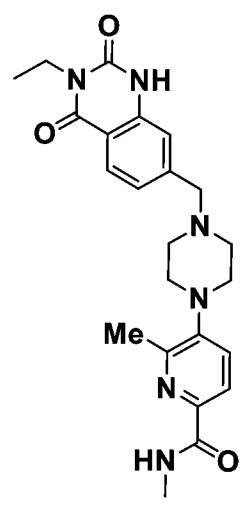
I-13



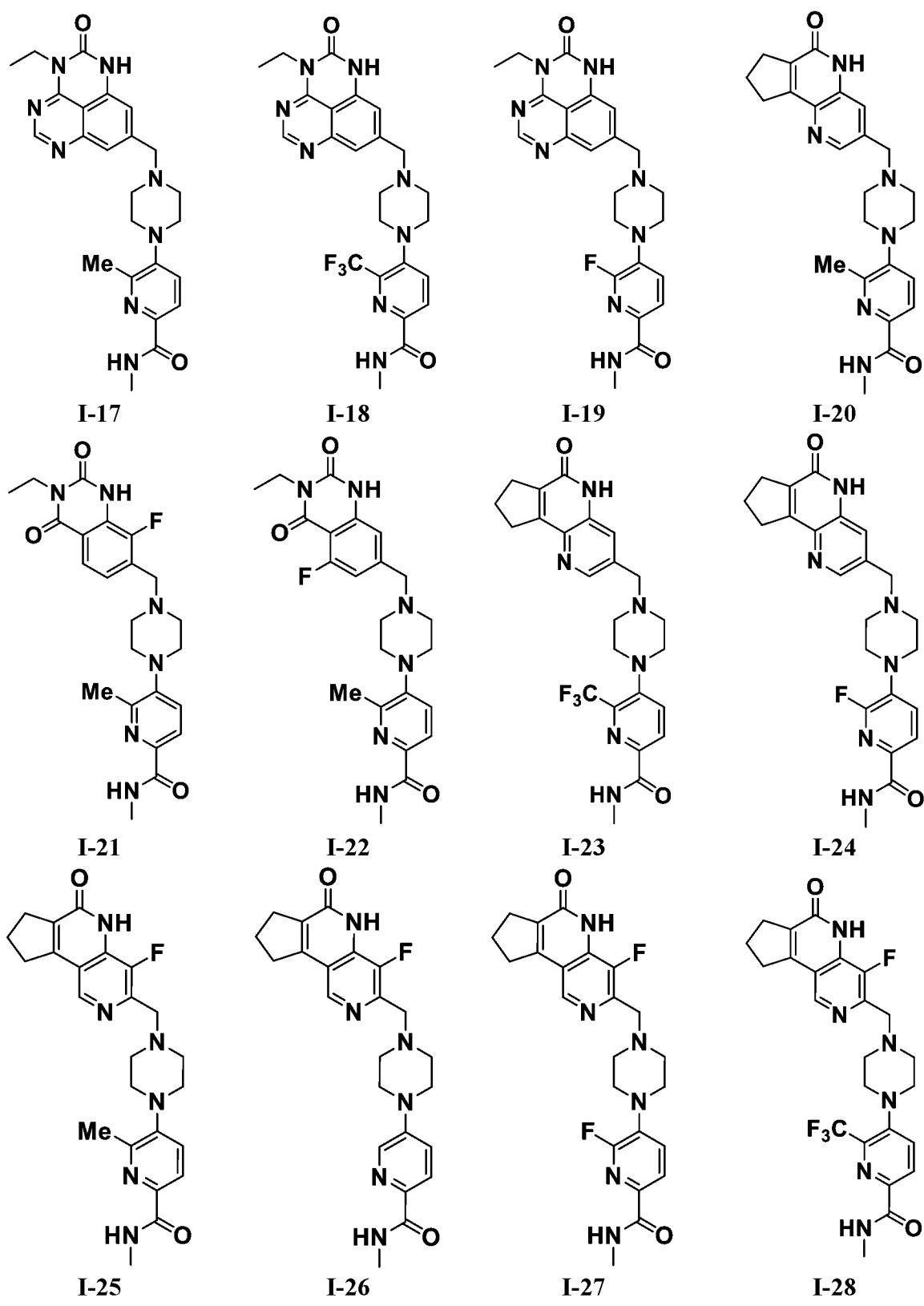
I-14

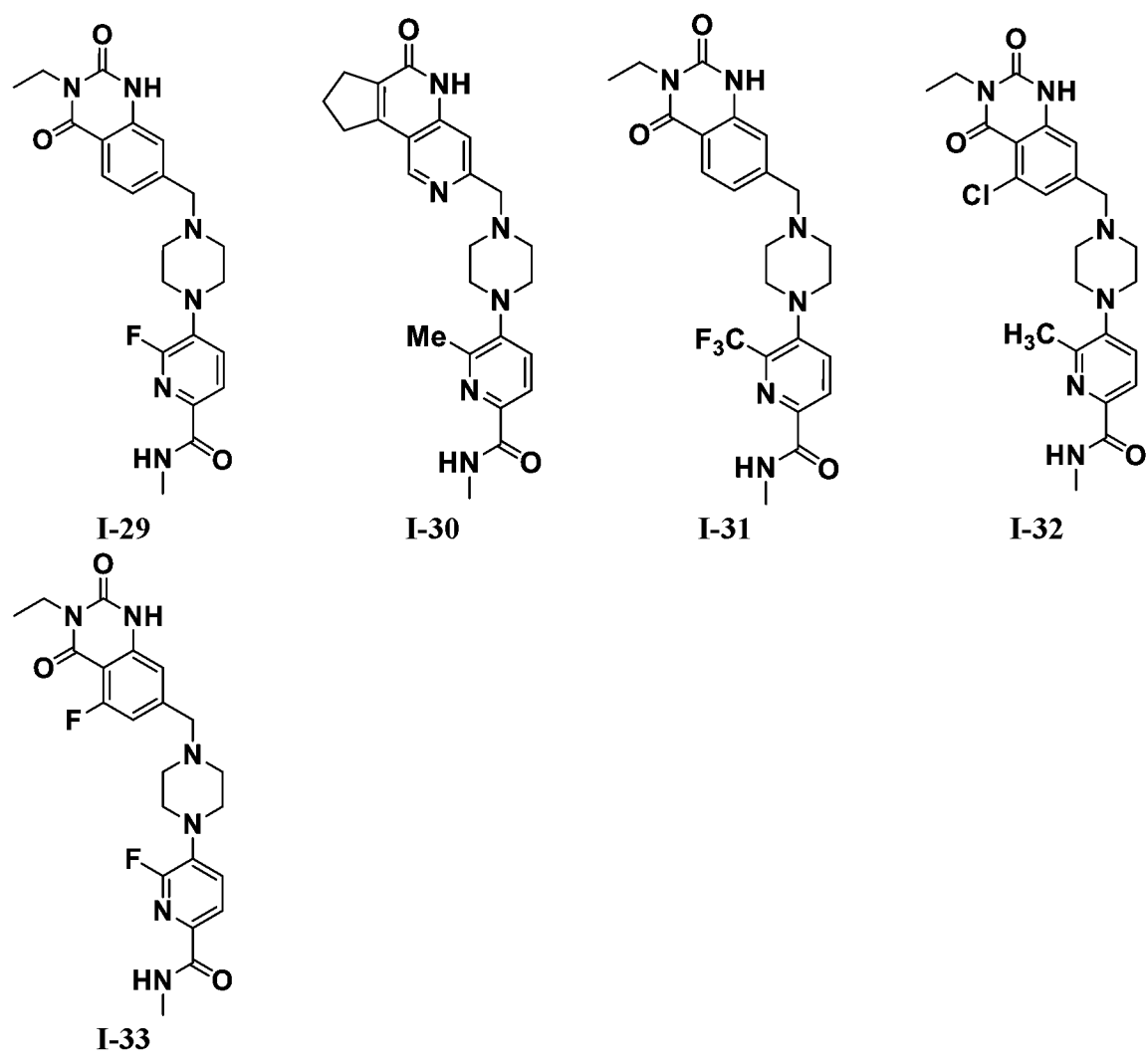


I-15



I-16





或其醫藥學上可接受之鹽。

【0277】 在一些實施例中，本文所提供之化合物選自：

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((2-側氧基-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙烷并[c]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-環戊烯并[c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((2'-側氧基-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡咯并[2,3-c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((1-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((6-乙基-5-側氧基-4,5-二氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((4-乙基-5-側氧基-2,3,5,6-四氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺；

N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

6-氟-N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

6-氟-5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺；

N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-6-氟-1-甲基-4-側氧基-1,3,4,5-四氫吡啶并[3,4,5-de]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-雙(甲基-d3)吡啶醯胺；

5-(4-((5-(二氟甲基)-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((8-氟-5-甲氧基-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-環丙基-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-8-氟-5-(羥基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-(氰基甲基)-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-雙(甲基-d3)吡啶醯胺；

5-[4-[(12-乙基-11-側氧基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.0^{5,13}]十三烷-1,3,5,7,9(13)-戊烯-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-羧醯胺；

5-(4-((3-乙基-8-氟-5-(甲氧基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-(二氟甲基)-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-環丙基-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-6-甲基-2,5-二側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基-d2)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

N-環丙基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲氧基-6-甲基吡啶醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-(羥基甲基)環丙基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1r,3r)-3-氰基環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶醯胺；

N-(1-氰基環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

(S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶醯胺；

N-(3,3-二氟環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1s,3s)-3-氰基環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-6-甲基吡啶醯胺；

(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶醯胺；

(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶醯胺；

N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡啶-3-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-6-甲基吡啶醯胺；

(S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶醯胺；

N-((1s,4s)-4-氰基環己基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1r,4r)-4-氰基環己基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶醯胺；

(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)吡啶醯胺；

(S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)吡啶醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-2-甲基-3,8-二側氧基-2,7,8,9-四氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

4-[4-[(6-乙基-10-氟-7-側氧基-2,4,6,8-四氫雜三環[7.3.1.0^{5,13}]十三烷-1,3,5(13),9,11-戊烯-11-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,3-二甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲氧基-3-甲基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲氧基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺；及

N-環丁基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0278】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0279】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係 N-環丙基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0280】 在一些實施例中，本揭示案涵蓋所提供之化合物展示某些所需特徵之認識，例如與其他已知化合物相比。例如，在一些實施例中，所提供之化合物在本文所述之一或多種生化或細胞檢定中更有效，及/或具有一或多個其他特性，使其更適合藥物開發，例如對 PARP1 之選擇性優於對其他 PARP 酶之選擇性及/或 ADME (吸收、分佈、代謝及排泄)性質更好，包括但不限於比其他已知化合物更好的滲透性、細胞毒性、肝細胞穩定性、溶解度及/或血漿蛋白結合譜。在一些實施例中，所提供之化合物在本文所述之一或多種檢定中表現出某些期望的特徵，例如與其他已知化合物相比。

【0281】 在一些實施例中，所提供之化合物以鹽形式(例如醫藥學上可接受之鹽形式)提供及/或使用。除非另有說明，否則提及本文所提供之化合物應理解為包括提及其鹽。

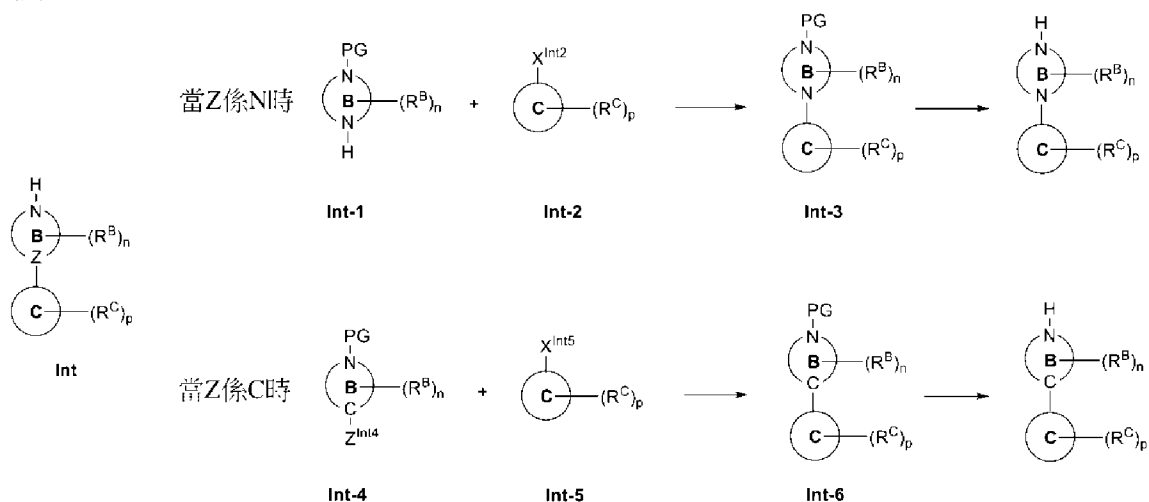
【0282】 應當理解，除非另有說明或經式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之前述定義所禁止，否則如上文所定義及本文之類別及亞類中所描述之變數 --- 、X、R¹、R²、R^a、R⁴、R⁵、環 A、環 A'、L^{R3}、R³、R^L、R^{L1}、L、R^{A1}、R⁶、R⁷、D¹、L^{D1}、R⁸、D²、L^{D2}、R⁹、D³、R¹⁰、環 B、環 C、R^B、L^{RB}、R¹¹、R^C、L^{RC}、R¹²、環 D、R、R'、R^m、m、n、p、R^{1A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{6A}、R^{8A}、R^{9A}、R^{11A}、R^{B1}、R^{D1} 及 R^N 之實施例適用於式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物，單獨及組合地。

【0283】 應當理解，在整個本揭示案中，除非另有說明，否則提及式 I 化合物意在亦包括式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中之任一者，以及本文所揭示之此類式之化合物種類。

製備所提供之化合物

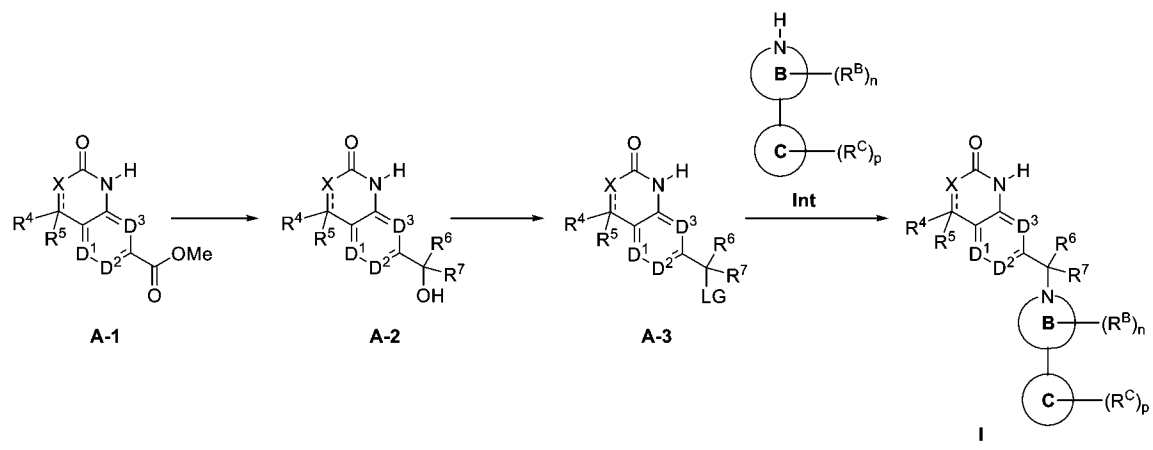
【0284】 所提供之化合物通常可以藉由隨後方案及實例中描述之方法製備。

【0285】 在一些實施例中，所提供之中間物(例如，式 Int 化合物)根據以下方案製備：



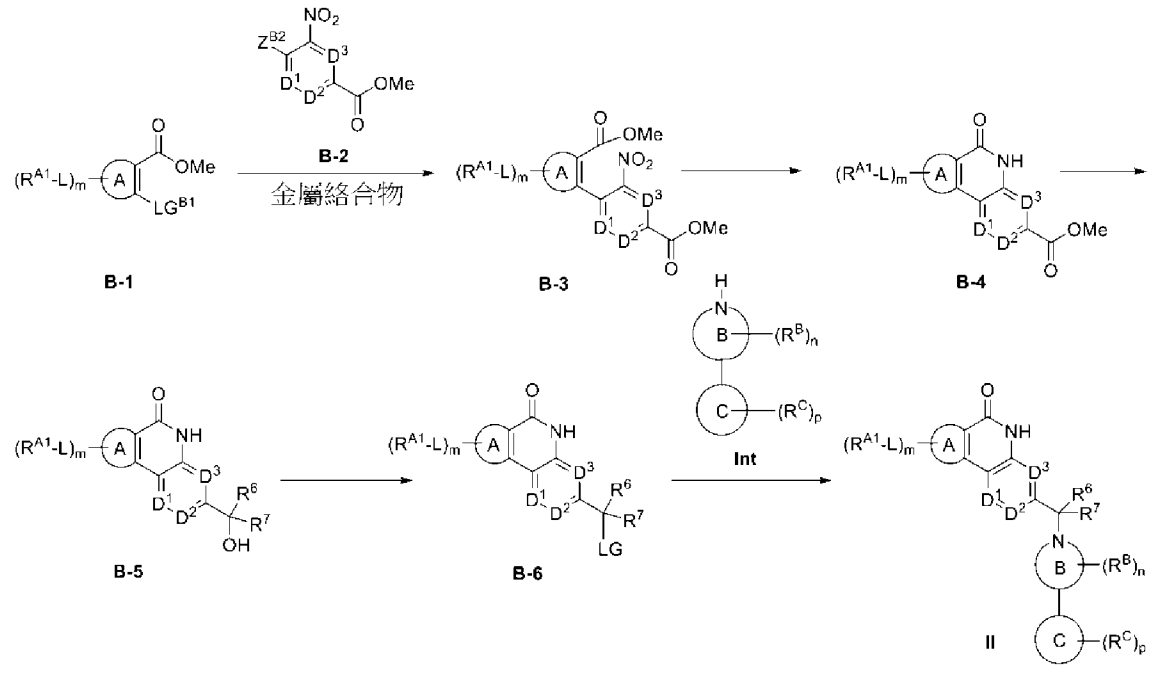
，其中 Z 係 N 或 C，PG 係合適的保護基團(例如，-Boc、-Cbz 或-SEM)， X^{Int2} 包括但不限於鹵素、 $-B(OH)_2$ 及-OTf， Z^{Int4} 及 X^{Int5} 各自包括但不限於鹵素、-OTf、-Bpin、 $-Sn(Bu)_3$ 及-ZnBr，且環 B、環 C、 R^B 、 R^C 、n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義且在本文之類別及亞類中單獨地及組合地描述。因此，在一些實施例中，當 Z 係 N 時，中間物 Int-3 藉由一種方法來製備，該方法包含在合適條件下接觸式 Int-1 及 Int-2 之化合物(例如，親核芳族取代、Buchwald-Hartwig 交聯、Ullmann 偶合或 Chan-Lam 偶合)。在一些實施例中，當 Z 係 C 時，中間物 Int-6 藉由一種方法來製備，該方法包含在合適條件下接觸式 Int-4 及 Int-5 之化合物(例如，Suzuki、Stille 或 Negishi 偶合)。在一些實施例中，式 Int 之化合物藉由使中間物 Int-1-3 或 Int-1-6 在合適條件下反應(例如，以去除 PG)來製備。

【0286】 在一些實施例中，所提供之化合物根據以下方案製備：



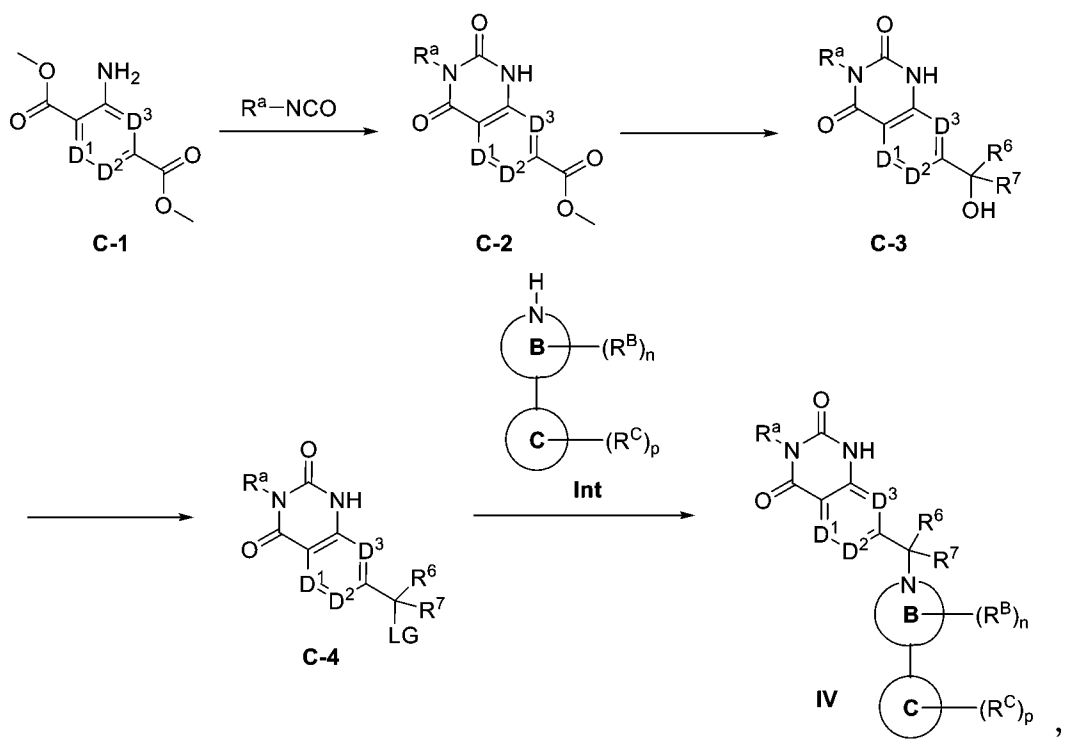
，其中 LG 係合適的離去基團(例如鹵素，例如-Cl 或-Br 或-OM)，且 X、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、D¹、D²、D³、環 B、環 C、R^B、R^C、n 及 p 中之各者係如上文針對式 I 所定義，且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。因此，在一些實施例中，中間物 A-2 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 A-1 化合物與適當的試劑(例如還原劑，諸如 LiAlH₄、DIBAL-H 及 LiBHEt₃)接觸。在一些實施例中，中間物 A-3 藉由一種方法來製備，該方法包含使中間物 A-2 在合適條件(例如，HBr/AcOH、CBr₄/PPh₃ 及 MsCl/Et₃N)下反應。在一些實施例中，式 I 化合物藉由一種方法來製備，該方法包含使中間物 A-3 及 Int 在合適條件下接觸。

【0287】 在一些實施例中，所提供之化合物根據以下方案製備：



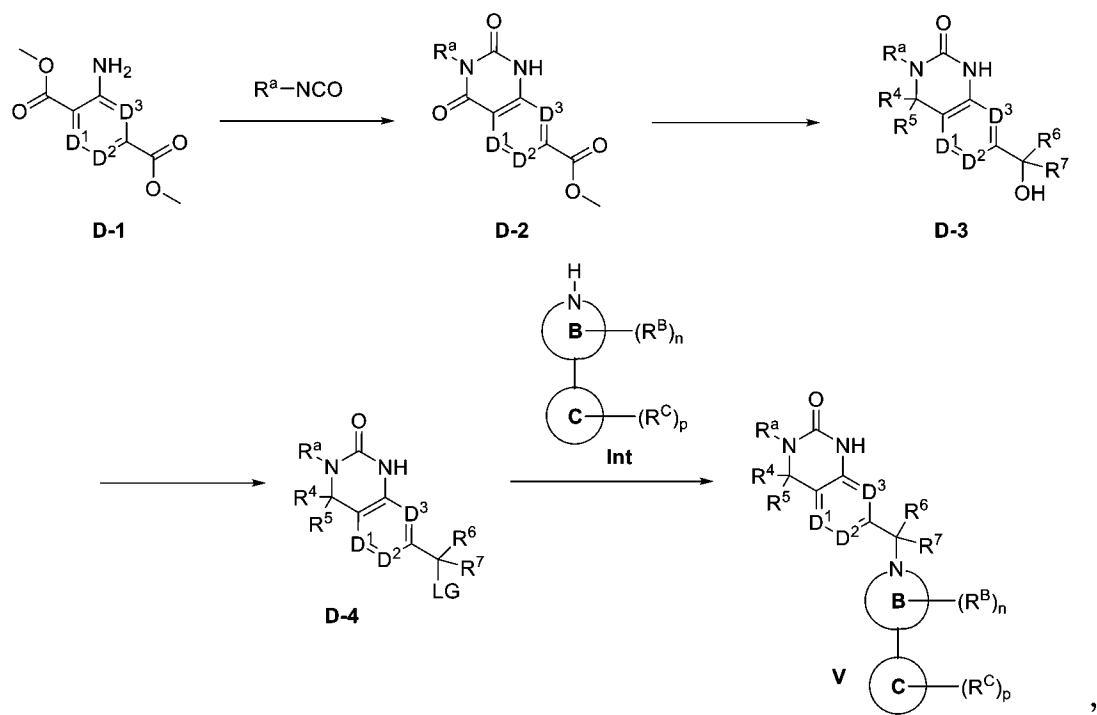
，其中 LG^{B1} 係合適的離去基團(例如鹵素，例如-Cl 或-Br 或-I 或-OTf)， Z^{B2} 係-Bpin 或-Sn(Bu)₃，LG 係合適的離去基團(例如，鹵素如-Cl 或-Br 或-OM)，且 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、環 A、環 B、環 C、 R^{A1} 、 R^B 、 R^C 、L、m、n 及 p 中之各者係如上文針對式 II 所定義，且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。因此，在一些實施例中，中間物 B-3 藉由一種方法製備，該方法包含在合適的金屬絡合物(例如鈰預催化劑絡合物，例如氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈰(II))存在下且視情況在合適鹼(例如， K_3PO_4 、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3)存在下接觸式 B-1 及 B-2 之化合物。在一些實施例中，中間物 B-4 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 B-3 化合物在合適條件下(例如，Fe/ NH_4Cl)反應。在一些實施例中，中間物 B-5 藉由包含使式 B-4 化合物與適當的試劑(例如還原劑，諸如 $LiAlH_4$ 、DIBAL-H 及 $LiBHEt_3$)接觸之方法來製備。在一些實施例中，中間物 B-6 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 B-5 化合物在合適條件(例如，HBr/AcOH、 CBR_4/PPh_3 及 $MsCl/Et_3N$)下反應。在一些實施例中，式 II 化合物藉由一種方法來製備，該方法包含使中間物 B-6 及 Int 在合適條件下接觸。

【0288】 在一些實施例中，所提供之化合物根據以下方案製備：



其中 LG 係合適的離去基團(例如鹵素，諸如-Cl 或-Br 或-OM)，且 R^a 、 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、環 B、環 C、 R^B 、 R^C 、n 及 p 中之各者係如上文針對式 IV 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。因此，在一些實施例中，中間物 C-2 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 C-1 化合物與適當的式 R^a-NCO 異氰酸酯接觸。在一些實施例中，中間物 C-3 藉由包含使式 C-2 化合物與適當的試劑(例如還原劑，諸如 $LiAlH_4$ 、DIBAL-H 及 $LiBHET_3$)接觸之方法來製備。在一些實施例中，中間物 C-4 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 C-3 化合物在合適條件(例如， $HBr/AcOH$ 、 CBr_4/PPh_3 及 $MsCl/Et_3N$)下反應。在一些實施例中，式 IV 化合物藉由一種方法來製備，該方法包含使中間物 C-4 及 Int 在合適條件下接觸。

【0289】 在一些實施例中，所提供之化合物根據以下方案製備：



其中 LG 係合適的離去基團(例如鹵素，諸如-Cl 或-Br 或-OM)，且 R^a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 D^1 、 D^2 、 D^3 、環 B、環 C、 R^B 、 R^C 、n 及 p 中之各者係如上文針對式 V 所定義且在本文之類別及亞類中單獨及組合地描述。因此，在一些實施例中，中間物 D-2 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 D-1 化合物與適當的式 R^a-NCO 異氰酸酯接觸。在一些實施例中，中間物 D-3 藉由包含使式 D-2 化合物與適當的試劑(例如還原劑，諸如 $LiAlH_4$ 、DIBAL-H 及 $LiBHET_3$)接觸之方法來製備。在一些實施例中，中間物 D-4 藉由一種方法來製備，該方法包含使式 D-3 化合物在合適條件(例如， $HBr/AcOH$ 、 CBR_4/PPh_3 及 $MsCl/Et_3N$)下反應。在一些實施例中，式 V 化合物藉由一種方法來製備，該方法包含使中間物 D-4 及 Int 在合適條件下接觸。

組成物

【0290】 本揭示案亦提供包含本文所提供之化合物及一或多種其他組分之組成物。在一些實施例中，所提供之組成物包含及/或遞送本文所述之化合物(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)。

【0291】 在一些實施例中，所提供之組成物係醫藥組成物，其包含及/或遞送本文所提供之化合物(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)且進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

【0292】 醫藥組成物通常含有有效達成所要治療效果同時避免不良副作用或使其最小化的量的活性劑(例如，本文所述之化合物)。在一些實施例中，所提供之醫藥組成物包含本文所述之化合物及一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、抗黏劑及/或抗靜電劑等。所提供之醫藥組成物可以係呈多種形式，包括口服劑型、局部乳膏、局部貼劑、離子電滲療法形式、栓劑、鼻腔噴霧劑及/或吸入劑、滴眼劑、眼內注射劑形式、長效製劑以及可注射及可輸注溶液。製備醫藥組成物之方法係此項技術中熟知的。

【0293】 在一些實施例中，所提供之化合物經調配成單位劑型以便於投與及劑量均一。如本文所用，表述「單位劑型」係指用於向個體投與之活性劑(例如，本文所述之化合物)之物理離散單元。通常，各此類單元含有預定量之活性劑。在一些實施例中，單位劑型含有該劑之完整單一劑量。在一些實施例中，投與多於一個單位劑型以達成總單一劑量。在一些實施例中，需要或預期需要投與多個單位劑型以達成預期效果。單位劑型可以係例如含有預定量之一或多種活性劑之液體醫藥組成物、含有預定量之一或多種活性劑之固體醫藥組成物(例如，錠劑、膠囊等)、含有預定量之一或多種活性劑之持續釋放調配物或含有預定量之一或多種活性劑之藥物遞送裝置等。

【0294】 所提供之組成物可以使用有效治療或減輕本文所述之任何疾病或病症之嚴重性的任何量及任何投與途徑來投與。

用途

【0295】 本揭示案提供了本文所述之化合物及組成物之用途。在一些實施例中，所提供之化合物及組成物用於醫學(例如，作為療法)。在一些實施例中，所提供之化合物及組成物可用於治療疾病、病症或疾患，其中潛在病理學全部或部分由 PARP1 介導。在一些實施例中，所提供之化合物及組成物可用於研究，例如作為生物檢定中之分析工具及/或對照化合物。

【0296】 在一些實施例中，本揭示案提供了向有需要之個體投與所提供之化合物或組成物的方法。在一些實施例中，本揭示案提供了向患有或易患與 PARP1 相關之疾病、病症或疾患之個體投與所提供之化合物或組成物的方法。在一些實施例中，本揭示案提供了向患有或易患疾病、病症或疾患之個體投與所提供之化合物或組成物的方法，其中潛在病理學全部或部分由 PARP1 介導。

【0297】 在一些實施例中，所提供之化合物可用作 PARP1 抑制劑。在一些實施例中，本揭示案提供了抑制個體中之 PARP1 的方法，其包含投與所提供之化合物或組成物。在一些實施例中，本揭示案提供抑制生物樣品中之 PARP1 的方法，其包含使樣品與所提供之化合物或組成物接觸。

【0298】 在一些實施例中，本揭示案提供了治療有需要之個體中與 PARP1 相關之疾病、病症或疾患的方法，其包含向個體投與所提供之化合物或組成物。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與 PARP1 之過度表現相關。在一些實施例中，本揭示案提供了治療有需要之個體中之疾病、病症或疾患的方法，其中潛在病理學完全或部分由 PARP1 介導，該方法包含向個體投與所提供之化合物或組成物。

【0299】 在一些實施例中，本揭示案提供了治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與所提供之化合物或組成物。在一些實施例中，本揭示案提供了治療增殖性疾病之方法，其包含向有需要之個體投與所提供之化合物或組成物。在一些實施例中，本揭示案提供了治療轉移性癌症之方法，其包含向有需要之個體投與所提供之化合物或組成物。示範性癌症包括但不限於乳癌、卵巢癌、宮頸癌、

上皮性卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮內膜癌、前列腺癌、睪丸癌、胰臟癌、食道癌、頭頸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如，腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)及小細胞肺癌(SCLC))、骨癌(例如，骨肉瘤)、結腸癌、直腸癌、甲狀腺癌、腦及中樞神經系統癌症、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、角質棘皮瘤、表皮樣癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤(例如，脂肪肉瘤)、膀胱癌、子宮漿液性癌、肝癌(例如，肝細胞癌)、腎癌(例如，腎細胞癌)、骨髓疾病(例如，急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓化生不良症候群及前髓細胞白血病)及淋巴樣病症(例如，白血病、多發性骨髓瘤、套細胞淋巴瘤、急性淋巴球白血病(ALL)、慢性淋巴球白血病(CLL)、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤)。

【0300】 當作為單一劑用於單一療法時，預期本揭示案所提供之化合物及組成物選擇性地殺死以同源重組缺陷為特徵之腫瘤細胞，同時對正常組織產生最小影響。在一些實施例中，本揭示案提供了治療由失調 DNA 修復系統誘導或與其相關之晚期癌症的方法，其包含向有需要之個體投與所提供之化合物或組成物。在一些實施例中，此類晚期癌症包括但不限於乳癌、卵巢癌、胰臟癌及前列腺癌。此等惡性腫瘤係參與 DNA 損傷修復途徑之關鍵基因之有害或疑似有害突變的特徵。在一些實施例中，此類關鍵基因包括但不限於 *ATM*、*ATR*、*BAP1*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CDK12*、*CHEK2*、*FANCA*、*FANCC*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*PALB2*、*NBS1*、*WRN*、*RAD51C*、*RAD51D*、*MRE11A*、*CHEK1*、*BLM*、*RAD51B* 及 *BRIP1*。可以使用伴隨診斷來鑑別具有此類突變之癌症患者。預期具有同源重組缺陷之陽性狀態之晚期癌症患者受益於使用本揭示案所提供之化合物及組成物的單一療法。

【0301】 當用作前線維持療法時，本揭示案所提供之化合物及組成物可用於治療以失調 DNA 損傷修復為特徵之癌症。示範性癌症包括但不限於三陰性乳

癌、高級漿液性卵巢癌、鉑敏感性晚期胰臟癌及去勢抵抗性前列腺癌。此等腫瘤通常對基於鉑之療法及其他 DNA 損傷劑敏感。作為維持療法，本揭示案所提供之化合物及組成物可以降低復發(recurrence)或重發(relapse)之風險並因此延長患有晚期癌症之患者之無進展生存期。

【0302】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於預防或降低發生本文提及之任何疾病之風險；*例如*，預防或降低可能易患疾病、疾患或病症但尚未經歷或表現出疾病之病理或症狀之個體發生疾病、疾患或病症之風險。

【0303】 應當理解，為了清楚起見，在單獨實施例之上下文中描述的本揭示案之某些特徵亦可以在單個實施例中組合提供(而此等實施例旨在組合，如同以多重相關形式書寫一樣)。相反，為了簡潔起見，在單個實施例之上下文中描述的本揭示案之各種特徵亦可以單獨地或以任何合適的子組合提供。

組合療法

【0304】 癌細胞之生長及存活會受到多種傳訊途徑功能障礙之影響。將調節不同生物靶標之化合物組合以治療此類疾患係有用的。靶向超過一種傳訊途徑或超過一種參與給定傳訊途徑之生物分子亦可以降低耐藥性之可能性。

【0305】 在一些實施例中，所提供之化合物或組成物作為組合療法之一部分投與。如本文所用，術語「組合治療」係指個體同時暴露於兩種或更多種治療或預防方案(例如，兩種或更多種治療劑或預防劑)之彼等情況。在一些實施例中，兩種或更多種方案可以同時投與；在一些實施例中，此類方案可以依次投與(例如，在投與任何劑量之第二方案之前投與所有「劑量」之第一方案)；在一些實施例中，此類劑以重疊給藥方案投與。在一些實施例中，「投與」組合療法可涉及向接受組合中之其他劑或方式之個體投與一或多種劑或方式。為了清楚起見，組合療法不要求單個劑在單一組成物中一起投與(或甚至必須同時投與)，儘管在一些實施例中，兩種或更多種劑或其活性部分可在組合組成物中一起投與。

【0306】 例如，在一些實施例中，向正在接受或已經接受一或多種額外療法(例如，抗癌療法及/或解決此類抗癌療法之一或多種副作用或以其他方式提供姑息治療的療法)之個體投與所提供之化合物或組成物。

【0307】 示範性額外療法包括但不限於化學療法、放射療法、抗炎劑、類固醇、免疫抑制劑、免疫腫瘤劑、代謝酶抑制劑、趨化介素受體抑制劑、磷酸酶抑制劑及靶向療法諸如激酶抑制劑。

【0308】 在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與靶向以下生物靶標之一或多種劑組合，該等生物靶標包括但不限於 Wee1、ATR、ATM、DNA-PK、CDK4/6、CHK1/2、HER2、PI3K、mTOR、EGFR、VEGFR、FGFR、PDGFR、BTK、IGF-1R、BRAF、MEK、KRAS、EZH2、BCL2、HSP90、HDAC、拓撲異構酶、HIF-2a、雄激素受體、雌激素受體、蛋白體、RAD51、RAD52、POLQ、WRN、PD-1 及 PD-L1。HIF-2a 抑制誘導之缺氧導致 BRCA 基因之表現下調，從而使腫瘤細胞更易受到 PARP1 抑制。對於 PARP1 及 HIF-2a 抑制劑組合之示範性癌症包括但不限於透明細胞腎細胞癌，特別為具有腫瘤抑制因子 von Hippel Lindau (VHL) 缺陷之亞組。

【0309】 在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可與化學療法組合，用於治療癌症。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可與化學療法組合，用於治療高級漿液性卵巢癌。示範性化學療法包括但不限於基於鉑之療法、基於紫杉烷之療法及一些其他療法，包括白蛋白結合紫杉醇、六甲蜜胺(altretamine)、卡培他濱(capecitabine)、環磷醯胺、吉西他濱(gemcitabine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)、脂質體多柔比星(liposomal doxorubicin)、美法崙(melphalan)、培美曲塞(pemetrexed)、拓撲替康(topotecan)及長春瑞濱(vinorelbine)。

【0310】 在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可與化學療法組合，用於治療晚期轉移性乳癌。示範性化學療法包括但不限於紫杉烷類藥物(例如紫杉醇、多西紫杉醇及白蛋白結合紫杉醇)、蔥環類藥物、鉑類藥物、長春瑞濱(vinorelbine)、卡培他濱、吉西他濱、伊沙匹隆(ixabepilone)及艾日布林(eribulin)。在一些實施例中，此類組合療法可用於源自其他組織學之惡性腫瘤，包括但不限於腦癌、肺癌、腎癌、肝癌及血液癌。

【0311】 放射療法在臨床上廣泛用於治療癌症。本揭示案所提供之化合物及組成物可以透過其抑制 DNA 損傷修復之有效活性來提高放射療法之有效性。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可與放射療法組合，用於治療癌症。可以用放射療法治療之示範性癌症包括但不限於小細胞肺癌、白血病、淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、非黑色素瘤皮膚癌、頭頸癌、乳癌、非小細胞肺癌、宮頸癌、肛門癌及前列腺癌。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以克服某些癌症對放射療法之抗性，特別為腎細胞癌及黑色素瘤。

【0312】 包括 PD1、PD-L1 及 CTLA4 抗體在內之免疫療法已成功用於治療癌症。儘管取得了巨大的成功，但耐藥性及復發性仍然為絕大多數癌症患者所面臨之挑戰。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與免疫療法組合，以藉由促進 DNA 損傷、增加突變負擔及調節 STING 先天免疫途徑來提高習知抗體藥物免疫療法之有效性。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與免疫療法組合，用於治療患有不可切除或轉移性腫瘤之成人及兒童患者。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可與免疫療法組合，用於治療癌症。示範性癌症包括但不限於非小細胞肺癌、黑色素瘤、頭頸鱗狀細胞癌、經典霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、微衛星高不穩定性癌症、胃癌、宮頸癌、原發性縱隔大 B 細胞淋巴瘤、肝細胞癌、默克爾細胞癌(Merkel cell

carcinoma)、腎細胞癌、食管癌、子宮內膜癌、腫瘤突變高負荷癌症、皮膚鱗狀細胞癌、微衛星高不穩定性或錯配修復缺陷性結腸直腸癌及三陰性乳癌。

【0313】 在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與公認治療靶標之靶向療法組合，該等靶向療法包括但不限於 PI3K 抑制劑、KRAS 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、BRAF 抑制劑、MEK 抑制劑、雄激素受體抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑、蛋白體抑制劑、mTOR 抑制劑、EGFR 抑制劑、FGFR 抑制劑、MET 抑制劑、PDGFR 抑制劑、VEGFR 抑制劑、EZH2 抑制劑、BTK 抑制劑及 BCL2 抑制劑，用於治療癌症。示範性癌症包括但不限於乳癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、透明細胞腎細胞癌、黑色素瘤、結腸直腸癌、膀胱癌、前列腺癌、膽管癌及血液癌。

【0314】 在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與其他 DNA 損傷修復蛋白之抑制劑組合，該等蛋白包括但不限於 CHEK1、CHEK2、ATM、ATR、DNA-PK、WEE1、RAD51、RAD52、POLQ 及 WRN，用於治療對 DNA 損傷敏感之癌症。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與 WEE1 抑制劑組合，用於治療子宮漿液性癌及具有 *TP53* 基因突變之癌症。在一些實施例中，本揭示案所提供之化合物或組成物可以與 WRN 抑制劑組合，用於治療微衛星高不穩定性癌症，例如結腸癌、胃癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肝膽道癌、泌尿道癌、腦癌及皮膚癌。

經標記化合物及檢定方法

【0315】 本發明之另一個態樣涉及本發明之經螢光染料、自旋標記、重金屬或放射性標記之化合物，它們不僅可用於成像，而且可用於活體外及活體內檢定，用於定位及定量組織樣品(包括人類)中之 PARP1 酶，以及藉由抑制經標記化合物之結合來鑑定 PARP1 酶配體。因此，本發明包括含有此類經標記化合物之 PARP1 酶檢定。

【0316】 本發明進一步包括本發明之經同位素標記之化合物。經「同位素」或「放射性標記」之化合物係本發明之化合物，其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中發現(亦即，自然發生)之原子質量或質量數之原子置換或取代。可摻入本發明之化合物中的合適放射性核素包括但不限於 ^2H (對於氘，亦寫作 D)、 ^3H (對於氚，亦寫作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。摻入本發明經放射性標記之化合物中之放射性核素將視該經放射性標記之化合物的具體應用而定。例如，對於活體外 FGFR 酶標記及競爭檢定，摻入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物通常最有用。對於無線電成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常最有用。

【0317】 本文所呈現之化合物之一或多個組成原子可以經天然或非天然豐度之原子之同位素置換或取代。在一些實施例中，一或多個原子經氘置換或取代。例如，本揭示案之化合物中之一或多個氫原子可以經氘原子置換(例如，式 I 之 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子可以視情況經氘原子取代，例如 $-\text{CD}_3$ 取代 $-\text{CH}_3$)。在一些實施例中，所揭示之式之烷基(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)可以經全氘化。

【0318】 在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽包含至少一個氘原子。

【0319】 在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、

IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽包含兩個或更多個氖原子。

【0320】 在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽包含三個或更多個氖原子。

【0321】 在一些實施例中，對於本文所提供之化合物(例如，式 I、II、II-a、II-a-i、III、IV、V、VI、VI-a、VI-b、VII、VIII、VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、IX、IX-a、IX-b、IX-c 及 IX-d 中任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，所有氫原子均經氖原子置換(亦即，該化合物經「全氖化」)。

【0322】 應當理解，「經放射性標記之」或「經標記之化合物」係已摻入至少一種放射性核素之化合物。在一些實施例中，放射性核素選自由以下組成之群： ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 。

【0323】 用於將同位素包括到有機化合物中之合成方法係此項技術中已知的(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971；The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey 及 Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765；The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。經同位素標記之化合物可用於各種研究，例如 NMR 光譜、代謝實驗及/或檢定。

【0324】 用較重同位素(例如氖)取代可能會因代謝穩定性更高而提供某些治療優勢，例如增加活體內半衰期或劑量需求減少，因此在某些情況下可能係較佳的。(參見例如，A. Kerekes 等人 *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210；R. Xu 等人 *J.*

Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。特別地，在一或多個代謝位點處之取代可以提供一或多個治療優點。

【0325】 本發明之經放射性標記之化合物可用於篩選檢定，以鑑定/評價化合物。一般而言，可以評估新合成或鑑定之化合物(亦即測試化合物)降低本發明之經放射性標記之化合物與 PARP1 酶結合之能力。因此，測試化合物與經放射性標記之化合物競爭結合 PARP1 酶之能力與其結合親和力直接相關。

套組

【0326】 本發明亦包括可用於例如治療或預防本文所提及之 PARP1 相關疾病或病症之醫藥套組，其包括一或多個容器，所述容器含有包含治療有效量之本發明之化合物的醫藥組成物。若需要，此類套組可進一步包括各種習知醫藥套組組件中的一種或多種，例如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、附加容器等，如對於熟悉此項技藝者而言將清楚的。套組中亦可以包括說明書，無論作為插頁或作為標籤，均指示欲投與之組分之數量、投與指南及/或用於混合組分之指南。

【0327】 將藉由具體實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明目的而提供，並不旨在以任何方式限制本發明。熟悉此項技藝者將容易地認識到可以改變或修改以產生基本上相同結果之各種非關鍵參數。如下所述，已發現實例之化合物為 PARP1 之抑制劑。

實例

【0328】 如以下實例中所述，在某些示範性實施例中，化合物根據以下一般程序製備。應當理解，雖然一般方法描繪了本揭示案之某些化合物之合成，但以下一般方法及熟悉此項技藝者已知之其他方法可以應用於所有化合物以及此等化合物中每一種之亞類及種類，如本文所述。

材料及方法

【0329】 如實例中所示，在製備規模的反相高效液相層析法(RP-HPLC)或快速層析法(矽膠)上純化最終化合物。典型製備型反相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

TFA 條件：管柱，Waters XSelect CSH C₁₈ 5 μm 粒度，30 x 150 mm；用以下溶析：流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速，60 mL/min。

NH₄HCO₃ 條件：管柱，waters XBridge BEH C₁₈ 5 μm 粒度，30 x 150 mm；用以下溶析：流動相 A：水(10 mM 碳酸氫銨)，流動相 B：乙腈；流速，60 mL/min。

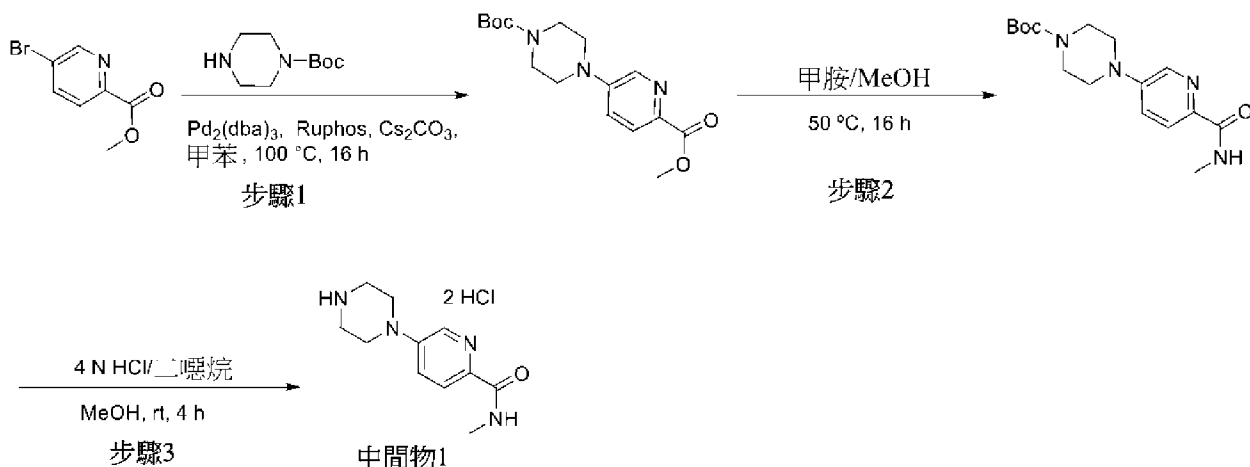
HCOOH 條件：管柱，Sunfire 製備型 C₁₈ OBD 5 μm 粒度，30 x 150 mm；用以下溶析：流動相 A：水(0.1%甲酸)，流動相 B：乙腈；流速，60 mL/min。

【0330】 對於各化合物，使分離梯度最佳化。通常使所分離化合物經歷分析型液相層析質譜(LCMS)，以在以下條件下進行純度檢查：儀器：Shimadzu LCMS-2020，管柱：Halo C₁₈ 2 μm 粒度，3 x 30 mm；緩衝液：流動相 A：含 0.05% TFA 之水，及流動相 B：乙腈；梯度：在 1.9 min 內 0 至 60% B，在 0.35 min 內 60% 至 100% B，流速為 1.5 mL/min。

中間物製備

中間物 1：N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽

方案 I-1



步驟 1：4-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0331】 將 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(5 g, 23.1 mmol)、哌嗪-1-羧酸三級丁酯(4.53 g, 24.3 mmol)、碳酸鉀(22.62 g, 69.4 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈣 (1.06 g, 1.2 mmol)及 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(1.08 g, 2.3 mmol)於甲苯中(200 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下加熱 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(4.7 g, 63%)。LCMS $C_{16}H_{24}N_3O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 322.2；實測值 322.1；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 2：4-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0332】 將 4-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(4.7 g, 14.6 mmol)於甲胺(2 M 於甲醇中, 100 mL)中之混合物在密封管中在 50°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體之所要產物(4.3 g, 92%)。LCMS $C_{16}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 321.2；實測值 321.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.30-3.28 (m, 4H), 3.01 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

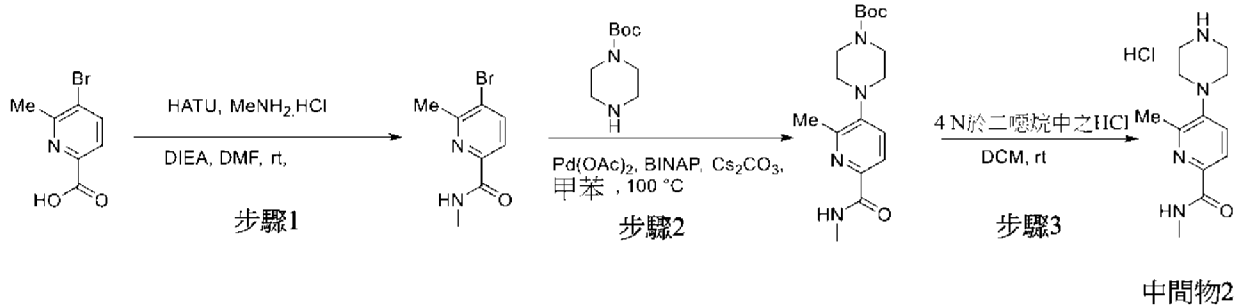
步驟 3：N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽

【0333】 將 4-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(4.3 g, 13.4 mmol)及氯化氫(4 M 於 1,4-二噁烷中, 30 mL)於甲醇(10 mL)中之混合物在 0°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在真空下濃縮混合物且將殘餘物用乙醚及己烷(1/1, 30 mL)之混合物稀釋。藉由過濾收集固體，用己烷洗滌，在真空下乾燥，得到呈白色固體之所要產物(3.9 g, 99%)。LCMS $C_{11}H_{17}N_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 221.1；實測值 221.3；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.33 (d, J =

3.0 Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 4H), 3.21-3.18 (m, 4H), 2.81 (s, 3H)。

中間物 2：N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

方案 I-2



步驟 1：5-溴-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0334】 在室溫下將 5-溴-6-甲基吡啶-2-羧酸(5 g, 23.1 mmol)之混合物用 *N,N*-二甲基甲醯胺(80 mL)中之 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸鹽(10.56 g, 27.8 mmol)處理 30 min，隨後添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(14.96 g, 115.7 mmol)及甲胺鹽酸鹽(2.34 g, 34.7 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 2 h，且然後用乙酸乙酯(500 mL)稀釋。將所得混合物用水(3 x 100 mL)及鹽水(3 x 100 mL)洗滌。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(4.53 g, 85%)。LCMS $C_8H_{10}BrN_2O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 229.0；實測值 228.9, 230.9；¹H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

步驟 2：4-(2-甲基-6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0335】 將 5-溴-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺(700 mg, 3.1 mmol)、哌嗪-1-羧酸三級丁酯(854 mg, 4.6 mmol)、乙酸鈹(II)(69 mg, 0.31 mmol)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(285 mg, 0.46 mmol)及碳酸銨(1.99 g, 6.1 mmol)於甲苯中(12 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 18 h。在冷卻至室溫後，將所得混合物

在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 60% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物(800 mg, 78%)。LCMS $C_{17}H_{27}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 335.2；實測值 335.3；¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.95-2.92 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

步驟 3：N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

【0336】 將 4-[2-甲基-6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基]哌嗪-1-羧酸三級丁酯(150 mg, 0.45 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之混合物用氯化氫(4 mL, 4 M 於二噁烷中)處理。在室溫下攪拌 2 h 後，將混合物在減壓下濃縮，提供呈淡黃色固體之所要產物(130 mg，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{19}N_4O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 235.2；實測值 235.1。

中間物 3：N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺鹽酸鹽

方案 I-3



步驟 1：6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯

【0337】 將 6-溴-5-氟吡啶甲酸(5 g, 22.73 mmol)於二氯甲烷(50 mL)及甲醇(50 mL)之混合物與(三甲基矽基)重氮基甲烷(2M 於己烷中, 45.46 mL, 90.91 mmol)在

室溫下在氮氣氣氛下合併 16 h，且然後用飽和碳酸鈉水溶液(100 mL)淬滅，用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(4.6 g, 86%)。LCMS $C_7H_6BrFNO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 234.0；實測值 234.0。

步驟 2：4-(2-溴-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0338】 將 6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯(1.71 g, 7.31 mmol)、碳酸鉀(2.02 g, 14.61 mmol)及哌嗪-1-羧酸三級丁酯(1.43 g, 7.67 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物在 110°C 下攪拌 5 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(200 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(1.83 g, 63%)。LCMS $C_{16}H_{23}BrN_3O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 400.1；實測值 400.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

步驟 3：4-(2-溴-6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0339】 將 4-(2-溴-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(1.83 g, 4.57 mmol)之混合物與甲胺(30 mL, 31%於甲醇中)在室溫下合併，並在同一溫度下攪拌 16 h。然後在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 25%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(1.6 g, 88%)。LCMS $C_{16}H_{24}BrN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 399.1；實測值 399.1；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 4H), 3.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。

步驟 4：4-(6-(甲基胺甲醯基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

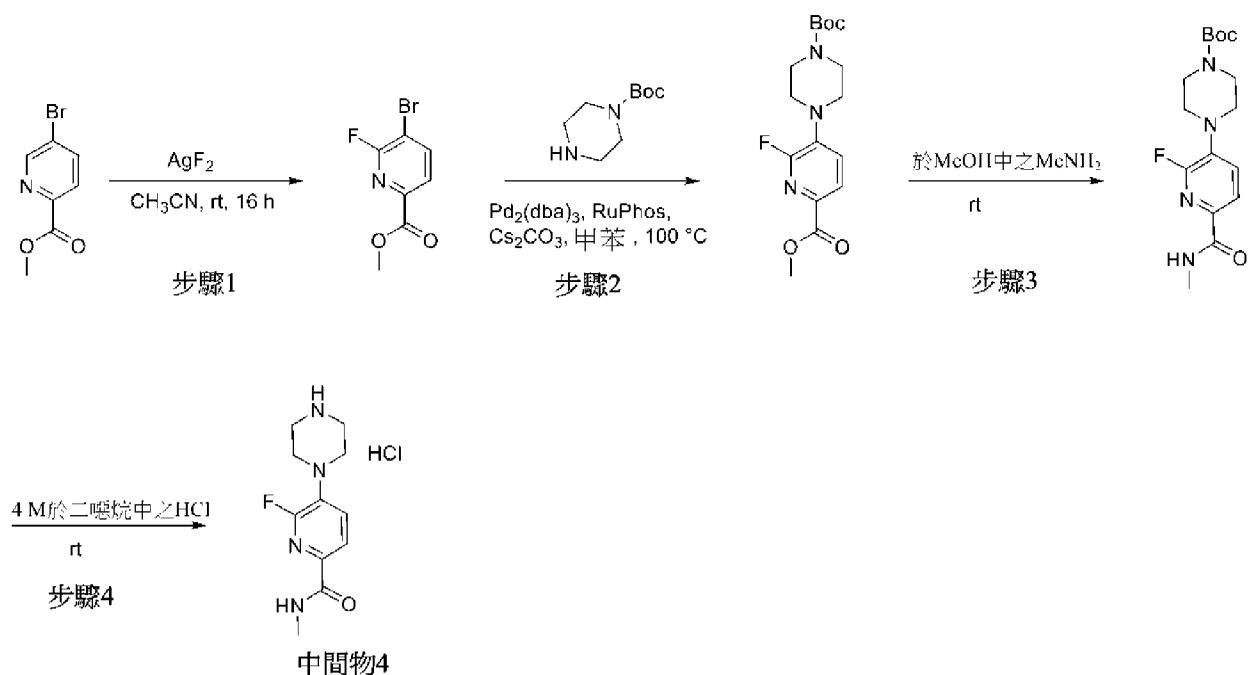
【0340】 將 4-(2-溴-6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(1.6 g, 4.01 mmol)、氟化銀(1.83 g, 14.43 mmol)及銅粉(1.40 g, 22.04 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h，隨後在室溫下分批添加三氟甲基三甲基矽烷(2.51 g, 17.63 mmol)。將所得混合物在 90°C 下攪拌 18 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(150 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3x100 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於乙酸乙酯中之二氯甲烷溶析，提供呈淡黃色固體之所要產物(880 mg, 57%)。LCMS $C_{17}H_{24}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 389.2；實測值 389.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.00-2.97 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

步驟 5：N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺鹽酸鹽

【0341】 將 4-(6-(甲基胺甲醯基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(30 mg, 0.08 mmol)於鹽酸鹽(4 M 於 1,4-二噁烷中, 0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h，且然後在減壓下濃縮，提供呈黃色固體之所要產物(20 mg，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{16}F_3N_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 289.1；實測值 289.3。

中間物 4：6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

方案 I-4



步驟 1：5-溴-6-氟吡啶甲酸甲酯

【0342】 將 5-溴吡啶甲酸甲酯(5 g, 23.15 mmol)及二氟銀(11.82 g, 81.01 mmol)於乙腈(50 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。將混合物過濾，並將濾餅用二氯甲烷(2 x 100 mL)洗滌。將濾液用飽和氯化銨水溶液(200 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(4.52 g, 83%)。LCMS $C_7H_6BrFNO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=234.0；實測值 233.9；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)；¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -61.98。

步驟 2：4-(2-氟-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0343】 將 5-溴-6-氟吡啶甲酸甲酯(3.3 g, 14.1 mmol)、哌嗪-1-羧酸三級丁酯(3.94 g, 21.15 mmol)、2-二環己基磷基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(0.99 g, 2.12 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈾(1.29 g, 1.41 mmol)及碳酸鉀(9.19 g, 28.2 mmol)於甲苯中(40 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之

乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(2.7 g, 56%)。LCMS $C_{16}H_{23}FN_3O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 340.2；實測值 340.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)；¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -69.20。

步驟 3：4-(2-氟-6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

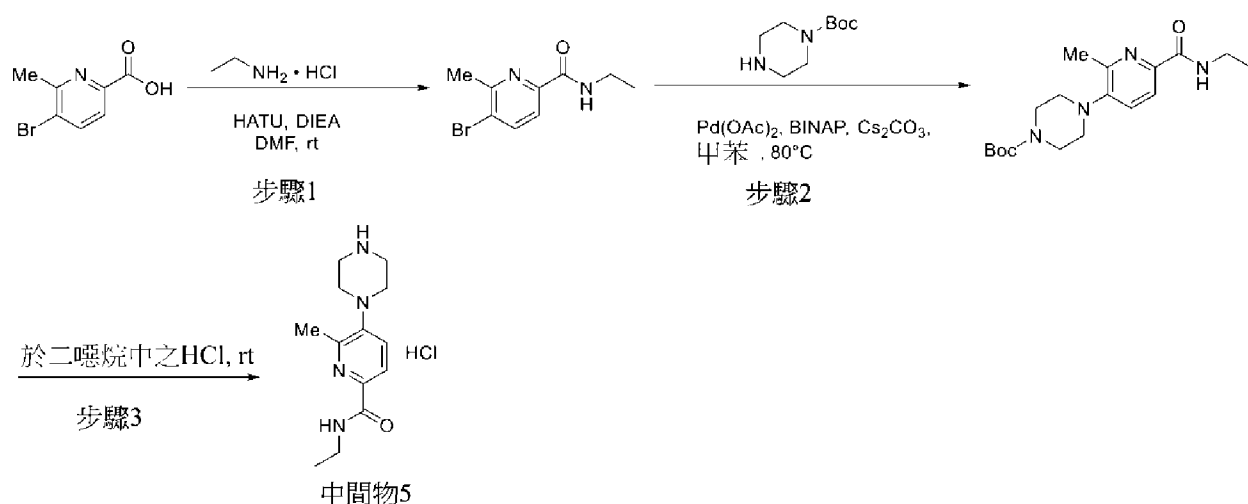
【0344】 將 4-(2-氟-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(2.7 g, 7.96 mmol)之混合物與甲胺(30 mL, 31%於甲醇中)在室溫下合併，並在同一溫度下攪拌 16 h。然後在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(2.3 g, 85%)。LCMS $C_{16}H_{24}FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 339.2；實測值 339.3；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 4H), 3.02 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)；¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -72.71。

步驟 4：6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

【0345】 將 4-(2-氟-6-(甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(28 mg, 0.08 mmol)於鹽酸鹽(4 M 於 1,4-二噁烷中, 0.9 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h，且然後在減壓下濃縮，提供呈黃色固體之所要產物(20 mg, 粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $C_{11}H_{16}FN_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 239.1；實測值 239.2。

中間物 5：N-乙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

方案 I-5



步驟 1 : 5-溴-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺

【0346】 在室溫下將 5-溴-6-甲基吡啶甲酸(2 g, 9.26 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物用 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(4.22 g, 11.11 mmol)處理 30 min，隨後添加乙胺鹽酸鹽(1.13 g, 13.89 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(5.98 g, 46.29 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 16 h，且然後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將所得混合物用水(3 x 100 mL)及鹽水(3 x 100 mL)洗滌。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.5 g, 67%)。LCMS $C_9H_{12}BrN_2O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 243.0；實測值 242.9；¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.88 (m, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

步驟 2 : 4-(6-(乙基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0347】 將 5-溴-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺(320 mg, 1.32 mmol)、哌嗪-1-羧酸三級丁酯(294 mg, 1.58 mmol)、乙酸鈹(30 mg, 0.13 mmol)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(123 mg, 0.2 mmol)及碳酸鉀(858 mg, 2.63 mmol)於無水甲苯(8 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物過濾，將濾餅用二氯甲烷(3 x 5 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化

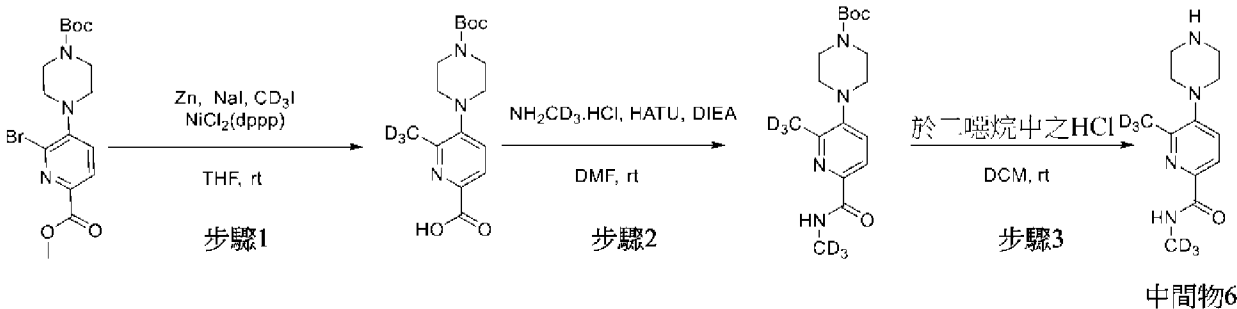
殘餘物，用 40%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(360 mg, 78%)。LCMS $C_{18}H_{29}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 349.2；實測值 349.3；¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62-3.59 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 3：N-乙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

【0348】 將 4-(6-(乙基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(50 mg, 0.14 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物用氯化氫(4 M 於 1,4-二噁烷中, 1.0 mL)處理。在室溫下攪拌 1 h 後，將混合物在減壓下濃縮，提供呈淡黃色固體之所要產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $C_{13}H_{21}N_4O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值=249.2；實測值 249.1。

中間物 6：N,6-雙(甲基- d_3)-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺

方案 I-6



步驟 1：5-(4-(三級丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-(甲基- d_3)吡啶甲酸

【0349】 將鋅(1.63 g, 24.98 mmol)、[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]氯化鎳(II)(339 mg, 0.63 mmol)、碘化鈉(1.4 g, 9.37 mmol)、4-(2-溴-6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(中間物 3，步驟 2：2.5 g, 6.25 mmol)及碘甲烷- d_3 (4.53 g, 31.23 mmol)於無水四氫呋喃(30 mL)中之混合物在室溫下在氮氣氣氛下攪拌 24 h。然後將其在真空下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：C18 矽膠；流動相：於水中之乙腈；溶析：在 30 min 內 5%至 70%梯度；偵測器：UV 254 nm)純化殘餘物；將

流份收集，合併且凍乾，提供所要產物(1.0 g, 39%)。LCMS C₁₆H₂₁D₃N₃O₄ (M+H)⁺ m/z 計算值= 325.2；實測值 325.1。

步驟 2：4-(2-(甲基-d₃)-6-((甲基-d₃)胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

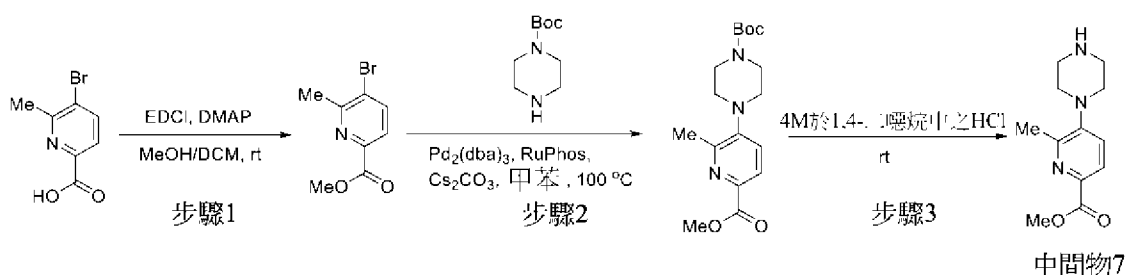
【0350】 在室溫下將 5-(4-(三級丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-(甲基-d₃)吡啶甲酸 (450 mg, 1.39 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物用 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(633 mg, 1.66 mmol)處理 30 min，隨後添加甲烷-d₃-胺鹽酸鹽(117 mg, 1.66 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(538 mg, 4.16 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 2 h，且然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將所得混合物用水(3 x 30 mL)及鹽水(3 x 30 mL)洗滌。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(227 mg, 48%)。LCMS C₁₇H₂₁D₆N₄O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 341.2；實測值 341.2。

步驟 3：N,6-雙(甲基-d₃)-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺

【0351】 將 4-(2-(甲基-d₃)-6-((甲基-d₃)胺甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(227 mg, 0.67 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液用氯化氫(4 M 於 1,4-二噁烷中, 3 mL)處理。在室溫下攪拌 2 h 後，將混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中裝入飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)。將混合物用二氯甲烷(4 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，提供呈棕色固體之所要產物(150 mg)，其不經進一步純化即直接使用。LCMS C₁₂H₁₃D₆N₄O (M+H)⁺ m/z 計算值= 241.2；實測值 241.1。

中間物 7：6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯

方案 I-7



步驟 1：5-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯

【0352】 在 0℃ 下向 5-溴-6-甲基吡啶甲酸(5 g, 23.15 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之經攪拌混合物中添加 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺(4.24 g, 34.71 mmol)。分批添加 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺 HCl (4.67 g, 24.36 mmol)。然後添加甲醇(10 mL, 246.96 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 16 h。將反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈白色固體之所要產物(3.7 g, 69%)。LCMS $C_8H_9BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 230.0；實測值 229.9；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

步驟 2：4-(6-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0353】 向配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加 5-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯(3.6 g, 15.65 mmol)、碳酸銨(15.295 g, 46.94 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(1.46 g, 3.13 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈣 (1.43 g, 1.57 mmol)及哌嗪-1-羧酸三級丁酯(3.21 g, 17.21 mmol)。將燒瓶用橡膠隔膜密封，抽真空並回填氮氣(將該過程重複總計三次)。添加甲苯(100 mL)。將反應物在 100℃ 下攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈棕色固體之所要產物(5 g, 96%)。LCMS $C_{17}H_{26}N_3O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 336.2；實測值 336.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

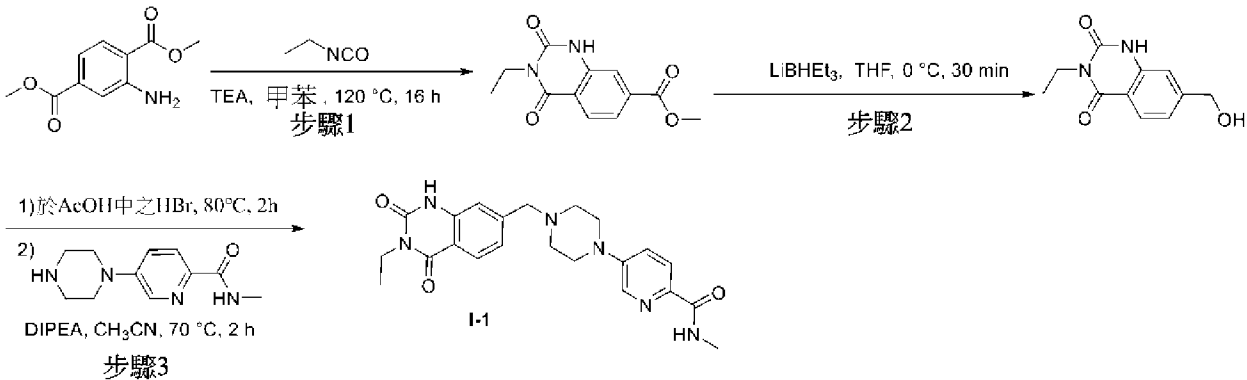
步驟 3 : 6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯

【0354】 將 4-(6-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(5 g, 14.91 mmol)於氯化氫(4 M 於 1,4-二噁烷中, 50 mL)中之溶液在室溫下攪拌 1 h。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。將所得混合物用 25%於氯仿中之異丙醇(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈棕色油狀物之所要產物(3.3 g, 94%)。LCMS $C_{12}H_{18}N_3O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 236.1；實測值 236.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 4H), 2.99-2.96 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)。

製備所提供之化合物

實例 1 : 5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺(I-1)

方案 1



步驟 1 : 3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-羧酸甲酯

【0355】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 2-胺基聚對苯二甲酸二甲酯(5 g, 23.9 mmol)於甲苯中(50 mL)中之混合物中添加異氰酸乙烷(1.70 g, 23.9 mmol)及三乙胺(3.63

g, 35.9 mmol)。將所得混合物在 120°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，過濾出粗產物；將其藉由過濾收集，隨後用乙酸乙酯(2 x 10 mL)洗滌且在室溫下乾燥，得到呈白色固體之所要產物(4.8 g, 80%)。LCMS $C_{12}H_{13}N_2O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 249.1；實測值 249.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2：3-乙基-7-(羥基甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0356】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-羧酸甲酯(100 mg, 0.4 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之混合物中逐滴添加三乙基硼氫化鋰(1.0 M 於 THF 中, 1.0 mL, 1.0 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 30 min，且然後藉由添加氯化銨飽和水溶液來淬滅；將混合物用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：C18 矽膠；流動相：於水中之乙腈；溶析：在 30 min 內 5%至 50%梯度；偵測器：UV 254 nm)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(70 mg, 78%)。LCMS $C_{11}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值 = 221.1；實測值 221.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

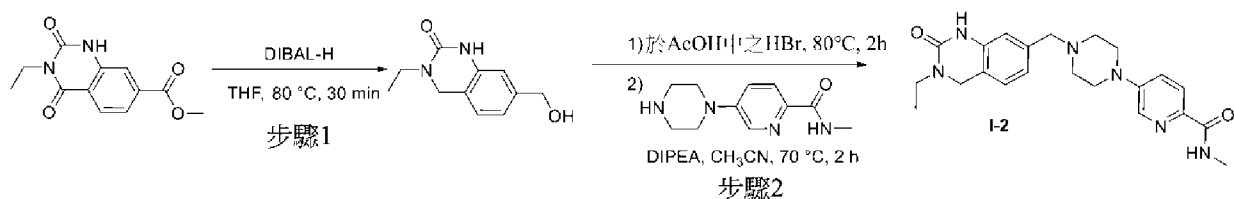
步驟 3：5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶鹽胺(1-1)

【0357】 在室溫下將 3-乙基-7-(羥基甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(50 mg, 0.24 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中，隨後添加 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺二鹽酸鹽

(75 mg, 0.3 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(235 mg, 1.8 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱，30*150 mm，5 μ m；流動相 A：水(0.1% 甲酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 8% B 至 29% B) 純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈淡黃色固體之所要產物(33.8 mg)。LCMS C₂₂H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值=423.2；實測值 423.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.38-3.45 (m, 4H), 2.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 2：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-2)

方案 2



步驟 1：3-乙基-7-(羥基甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

【0358】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-羧酸甲酯(2 g, 8.1 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之混合物中添加二異丁基氫化鋁溶液(1.0 M 於 THF 中, 40.3 mL, 40.3 mmol)。將所得混合物在 80°C 下攪拌 30 min。在冷卻至室溫後，藉由在 0°C 下的氯化銨飽和水溶液淬滅反應物；將混合物用二氯甲烷(2 x 300 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(800 mg, 48%)。LCMS C₁₁H₁₅N₂O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 207.1；

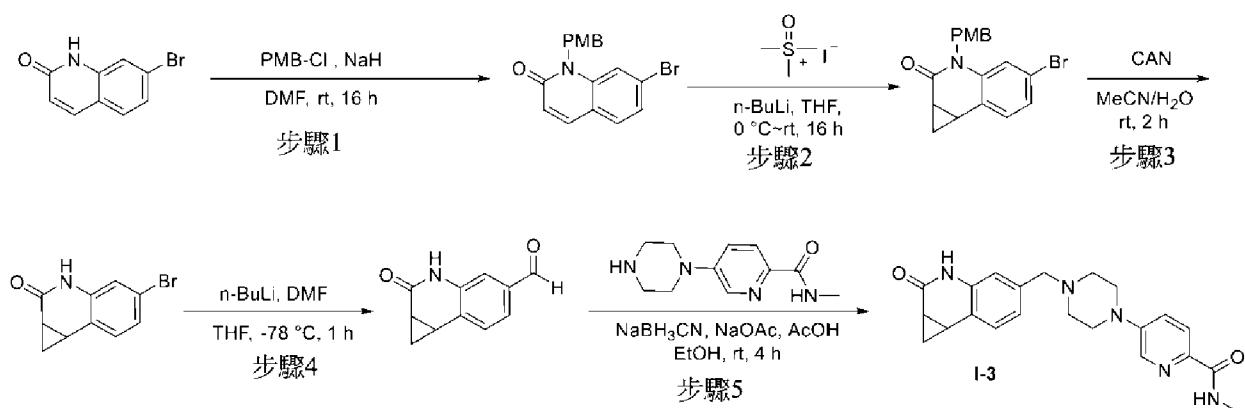
實測值 207.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03-7.01 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2 : 5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶鹽胺(I-2)

【0359】 在室溫下將 3-乙基-7-(羥基甲基)-1,4-二氫喹啉-2-酮(50 mg, 0.2 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中，隨後添加 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺二鹽酸鹽(70 mg, 0.2 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(235 mg, 1.8 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱，30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(0.05% 三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 55% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(14.3 mg)。LCMS C₂₂H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 409.2；實測值 409.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.52-3.13 (m, 10H), 2.82 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 3 : *N*-甲基-5-(4-((2-側氧基-1a,2,3,7b-四氫-1*H*-環丙烷并[c]喹啉-5-基) 甲基) 哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(I-3)

方案 3



步驟 1：7-溴-1-(4-甲氧基苄基)喹啉-2(1H)-酮

【0360】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 7-溴喹啉-2(1H)-酮(2 g, 8.9 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中分批添加氫化鈉(60%, 0.43 g, 10.7 mmol)。在 0°C 下將混合物在同一溫度下攪拌 30 min，隨後逐滴添加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(2.1 g, 13.39 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h 且然後用飽和氯化銨溶液淬滅；將混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.6 g, 52%)。LCMS $C_{17}H_{15}BrNO_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 344.0；實測值 344.0。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

步驟 2：5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-1,1a,3,7b-四氫-2H-環丙烷并[c]喹啉-2-酮

【0361】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向碘三甲基- λ 6-硫烷酮(5.11 g, 23.2 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之混合物中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 9.30 mL, 23.2 mmol)，隨後在 0°C 下逐滴添加於無水四氫呋喃(5 mL)中之 7-溴-1-[(4-甲氧基苄基)甲基]喹啉-2-酮(1.6 g, 4.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後在 0°C 下用水淬滅；將混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，

用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈灰白色固體之所要產物(1.1 g, 66%)。LCMS $C_{18}H_{17}BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=358.0；實測值 358.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13–7.07 (m, 3H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86–6.83 (m, 2H), 5.21–5.17 (m, 1H), 4.96–4.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.55–2.50 (m, 1H), 2.43–2.38 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 1H), 0.68–0.64 (m, 1H)。

步驟 3：5-溴-1,1a,3,7b-四氫-2H-環丙烷并[c]喹啉-2-酮

【0362】 向 5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-1,1a,3,7b-四氫-2H-環丙烷并[c]喹啉-2-酮(1 g, 2.8 mmol)於乙腈(4.5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物中分批添加硝酸二銨銻(IV)(5.38 g, 9.8 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，且用碳酸鈉飽和水溶液淬滅；將混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈棕色固體之所要產物(400 mg, 60%)。LCMS $C_{10}H_9BrNO$ (M+H)⁺ m/z 計算值=238.0；實測值 238.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.53–2.48 (m, 1H), 2.21–2.15 (m, 1H), 1.70–1.64 (m, 1H), 0.84–0.70 (m, 1H)。

步驟 4：2-側氧基-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙烷并[c]喹啉-5-甲醛

【0363】 在-78°C下在氮氣氣氛下向 5-溴-1,1a,3,7b-四氫-2H-環丙烷并[c]喹啉-2-酮(20 mg, 0.08 mmol)於無水四氫呋喃(0.2 mL)中之混合物中添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 0.12 mL, 0.3 mmol)，隨後在-78°C下添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.1 mL)。將所得混合物升溫至室溫且用水淬滅；將混合物用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(10 mg, 63%)。LCMS $C_{11}H_{10}NO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=188.1；實測值 188.0。¹H

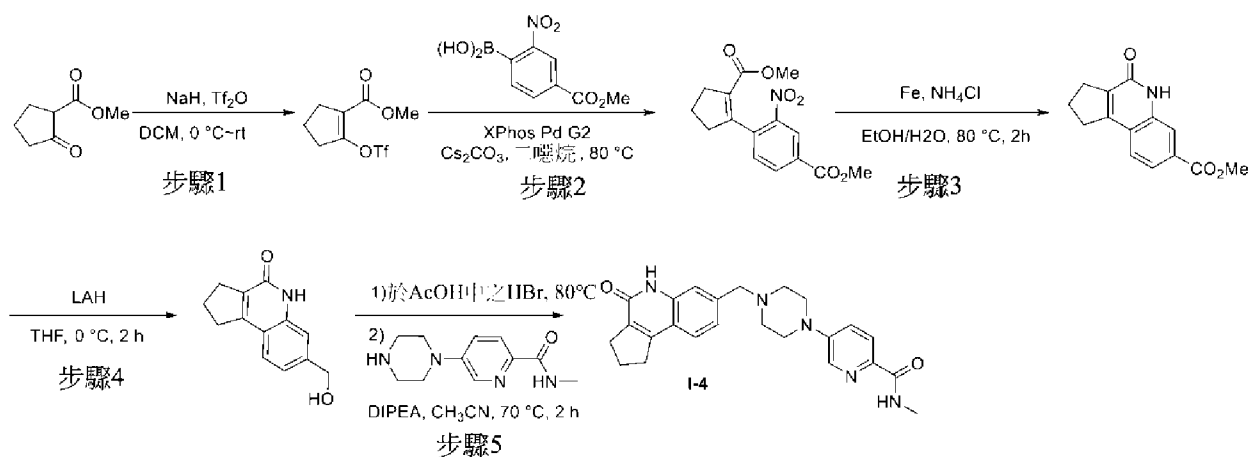
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 1H)。

步驟 5 : *N*-甲基-5-(4-((2-側氧基-1*a*,2,3,7*b*-四氫-1*H*-環丙烷并[c]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-3)

【0364】 將 2-側氧基-1*a*,2,3,7*b*-四氫-1*H*-環丙烷并[c]喹啉-5-甲醛(30 mg, 0.2 mmol)、*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(47 mg, 0.2 mmol)及乙酸鈉(26 mg, 0.3 mmol)於乙醇(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌 20 min，隨後添加氰基硼氫化鈉(20 mg, 0.3 mmol)及乙酸(19 mg, 0.3 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 4 h，然後在真空下濃縮並藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水中之乙腈，在 30 min 內 5%至 95%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(9 mg)。LCMS C₂₂H₂₆N₅O₂ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 392.2；實測值 392.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89–6.85 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 4H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.54-2.52 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.08–1.95 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 1H)。

實例 4 : *N*-甲基-5-(4-((4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-環戊烯并[c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-4)

方案 4



步驟 1：2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯

【0365】 在 0℃ 下在氮氣氣氛下向 2-側氧基環戊烷-1-羧酸甲酯(5 g, 35.2 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之混合物中分批添加氫化鈉(60%, 1.69 g, 42.2 mmol)。將混合物在同一溫度下攪拌 30 min，隨後在 0℃ 下逐滴添加三氟甲磺酸酐(11.91 g, 42.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h 且然後用水淬滅；將混合物用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈無色油狀物之所要產物(8 g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 2H)。

步驟 2：4-(2-(甲氧基羰基)環戊-1-烯-1-基)-3-硝基苯甲酸甲酯

【0366】 將 2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(500 mg, 1.8 mmol)、4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基硼酸(492 mg, 2.188 mmol)、碳酸銨(1188 mg, 3.6 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈹(II) (143 mg, 0.2 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物在 80℃ 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(500 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* =

8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 2H)。

步驟 3 : 4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-環戊烯并[c]喹啉-7-羧酸甲酯

【0367】 向 4-(2-(甲氧基羰基)環戊-1-烯-1-基)-3-硝基苯甲酸甲酯(500 mg, 1.6 mmol)於乙醇(15 mL)及水(2.5 mL)中之混合物中添加鐵(457 mg, 8.2 mmol)及氯化銨(263 mg, 4.9 mmol)。將所得混合物在 80°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(250 mg, 63%)。LCMS $C_{14}H_{14}NO_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 244.1；實測值 244.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (brs, 1H), 8.87-7.80 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 4H), 2.29-2.23 (m, 2H)。

步驟 4 : 7-(羥基甲基)-1,2,3,5-四氫-4H-環戊烯并[c]喹啉-4-酮

【0368】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-環戊烯并[c]喹啉-7-羧酸甲酯(200 mg, 0.8 mmol)於無水四氫呋喃(8 mL)中之混合物中逐滴添加鋁氫化鋰(2.0 M 於 THF 中, 0.8 mL, 1.6 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 1.5 h，且然後在 0°C 下用水(一滴)、15%氫氧化鈉(一滴)及水(三滴)淬滅，隨後添加無水硫酸鈉(1 g)。將混合物在室溫下攪拌 10 min，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(50 mg, 28%)。LCMS $C_{13}H_{14}NO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 216.1；實測值 216.1。

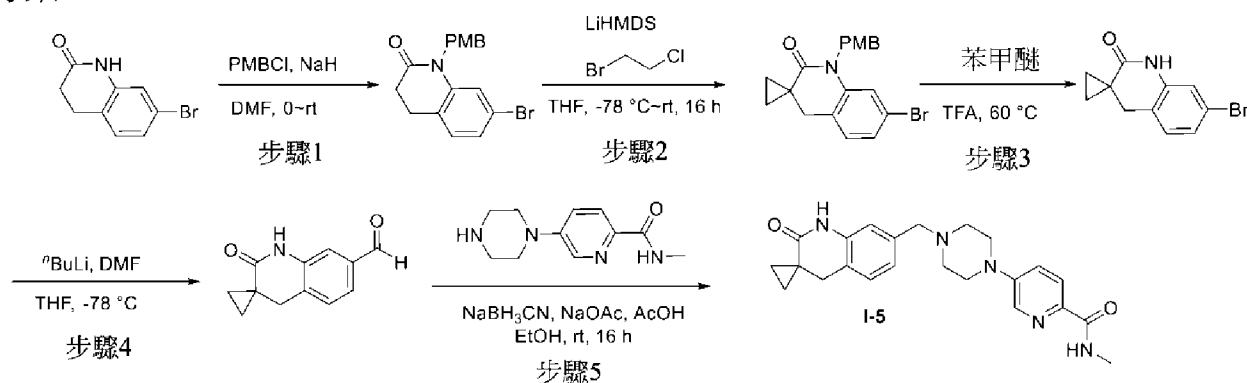
步驟 5 : N-甲基-5-(4-((4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-環戊烯并[c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(I-4)

【0369】 在室溫下將 7-(羥基甲基)-1,2,3,5-四氫-4H-環戊烯并[c]喹啉-4-酮(50 mg, 0.2 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下

濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中，隨後添加 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(68 mg, 0.2 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(235 mg, 1.8 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μ m；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 10% B 至 22% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾。藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30*150 mm，5 μ m；流動相 A：水(10 mmol/L 碳酸氫銨)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min)再純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(2 mg)。LCMS C₂₄H₂₈N₅O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值=418.2；實測值 418.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 4H), 3.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 5H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 2H)。

實例 5：N-甲基-5-(4-((2'-側氧基-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-5)

方案 5



步驟 1：7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

【0370】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 7-溴-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮(2.5 g, 11.1 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物中分批添加氫化鈉(60%, 0.4 g, 16.6 mmol)。將混合物在同一溫度下攪拌 30 min，隨後添加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.91 g, 12.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h 且然後用飽和氯化銨溶液淬滅；將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機物用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(3.6 g, 94%)。LCMS $C_{17}H_{17}BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=346.0；實測值 346.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22-7.10 (m, 5H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H)。

步驟 2：7'-溴-1'-(4-甲氧基苄基)-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮

【0371】 在-78°C 下在氮氣氣氛下向 7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮(3.6 g, 10.4 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之混合物中添加雙(三甲基矽基)醯胺(1.0 M 於 THF 中, 12.5 mL, 12.5 mmol)。將混合物在同一溫度下攪拌 1 h，隨後添加 1-溴-2-氯乙烷(4.47 g, 31.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後用飽和氯化銨水溶液淬滅；將混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由反相急速(管柱，C18 矽膠；流動相，於水中之乙腈，溶析：在 35 min 內 0%至 50%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(560 mg, 14%)。LCMS $C_{19}H_{19}BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 372.1；實測值 371.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 1.38-1.35 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 2H)。

步驟 3：7'-溴-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮

【0372】 將 7'-溴-1'-(4-甲氧基苄基)-1',4'-二氫-2'*H*-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮 (520 mg, 1.4 mmol)及苯甲醚(151 mg, 1.4 mmol)於三氟乙酸(3 mL)中之混合物在 60°C 下攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮混合物。將殘餘物溶於乙酸乙酯(100 mL)中且用飽和碳酸氫鈉水溶液(3 x 50 mL)洗滌。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於乙酸乙酯中之石油醚溶析，提供呈黃色固體之所要產物(230 mg, 65%)。LCMS $C_{11}H_{11}BrNO$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 252.0；實測值 252.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H)。

步驟 4：2'-側氧基-1',4'-二氫-2'*H*-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-甲醛

【0373】 在-78°C下在氮氣氣氛下向 7'-溴-1',4'-二氫-2'*H*-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-2'-酮(100 mg, 0.4 mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中之混合物中添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 0.48 mL, 0.1 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 1 h，隨後添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(144 mg, 2.0 mmol)。將所得混合物升溫至室溫且用水淬滅；將混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(40 mg, 50%)。LCMS $C_{12}H_{12}NO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 202.1；實測值 202.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 2H)。

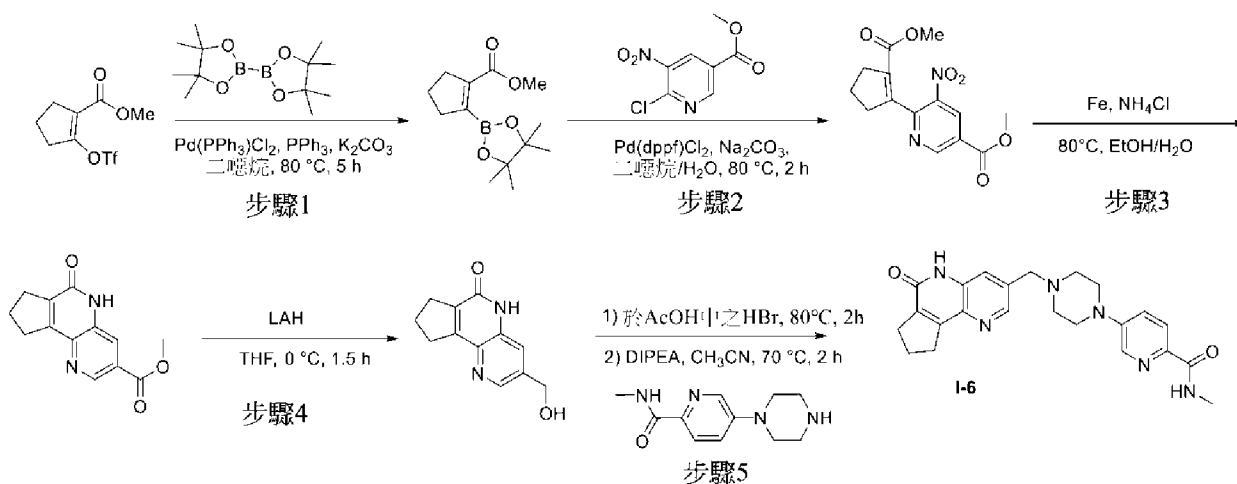
步驟 5：*N*-甲基-5-(4-((2'-側氧基-1',4'-二氫-2'*H*-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(1-5)

【0374】 將 2'-側氧基-1',4'-二氫-2'*H*-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-甲醛(40 mg, 0.2 mmol)、*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(58 mg, 0.2 mmol)及乙酸鈉(32

mg, 0.4 mmol)於乙醇(1 mL)中之混合物攪拌 20 min，隨後添加乙酸(24 mg, 0.4 mmol)及氰基硼氫化鈉(25 mg, 0.4 mmol)。將所得混合物攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮且藉由反相急速(管柱，C18 矽膠；流動相，於水中之乙腈，在 35 min 內 0% - 50%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(8.1 mg)。LCMS $C_{23}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值=406.2；實測值 406.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.81-2.78 (m, 5H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H)。

實例 6: N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-6)

方案 6



步驟 1: 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯

【0375】 將雙(頻哪醇合)二硼(2.04 g, 8.0 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈾(II)(0.15 g, 0.2 mmol)、三苯基膦(0.11 g, 0.4 mmol)、2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(2 g, 7.3 mmol)及碳酸鉀(1.51 g, 10.9 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 5 h。在冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且

在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 40%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.3 g, 71%)。LCMS $C_{13}H_{22}BO_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 253.2；實測值 253.0。

步驟 2：6-(2-(甲氧基羰基)環戊-1-烯-1-基)-5-硝基菸鹼酸甲酯

【0376】 將 6-氯-5-硝基吡啶-3-羧酸甲酯(600 mg, 2.8 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(1.05 g, 4.2 mmol)、碳酸鈉(587 mg, 5.5 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (225 mg, 0.3 mmol)於 1,4-二噁烷(7 mL)及水(1 mL)中之混合物在 80°C 下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 5%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物(77 mg, 11%)。LCMS $C_{14}H_{15}N_2O_6$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 307.1；實測值 307.0。

步驟 3：6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5] 蔡啶-3-羧酸甲酯

【0377】 將 6-(2-(甲氧基羰基)環戊-1-烯-1-基)-5-硝基菸鹼酸甲酯(77 mg, 0.3 mmol)、鐵(70 mg, 1.3 mmol)及氯化銨(40 mg, 0.7 mmol)於乙醇(5 mL)及水(1 mL)中之混合物在 80°C 下加熱 1.5 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物(44 mg, 72%)。LCMS $C_{13}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 245.1；實測值 245.0。

步驟 4：3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,5] 蔡啶-6-酮

【0378】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5] 蔡啶-3-羧酸甲酯(44 mg, 0.2 mmol)於無水四氫呋喃(2.5 mL)中之混合物中逐滴添加鋁氫化鋰(2.0 M 於 THF 中, 0.15 mL, 0.3 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 1.5 h，且然後在 0°C 下用水(一滴)、15%氫氧化鈉(一滴)及水(三滴)淬滅，隨後

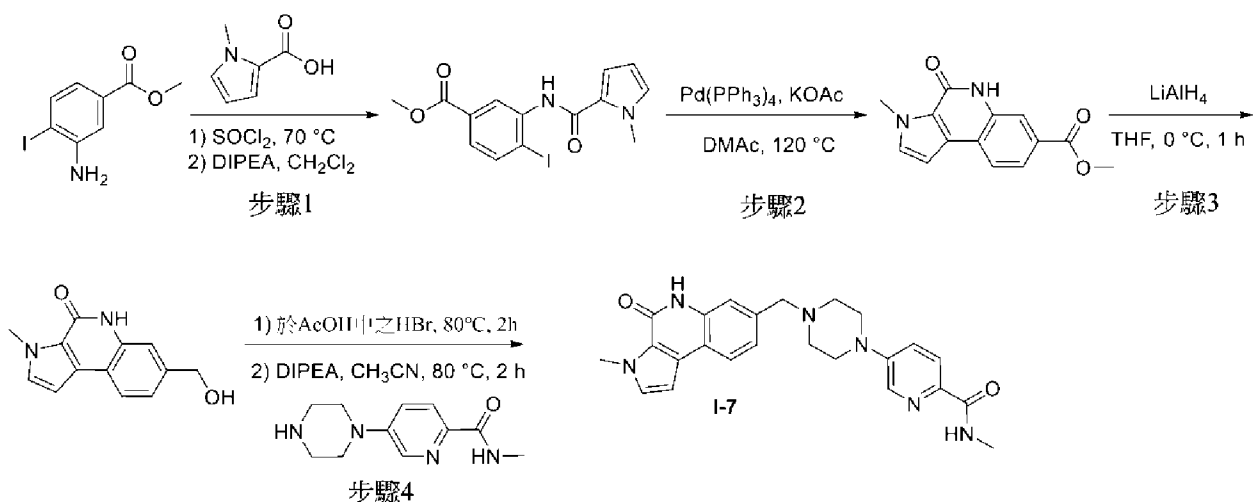
添加無水硫酸鈉(0.3 g)。將混合物在室溫下攪拌 10 min，過濾，且在真空下濃縮。藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(10 mM 碳酸氫銨)中之甲醇，在 20 min 內 10%至 70%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈淡黃色固體之所要產物(17 mg, 44%)。LCMS $C_{12}H_{13}N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 217.1；實測值 217.0。

步驟 5 : *N*-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-6)

【0379】 在室溫下將 3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6*H*-環戊烯并[c][1,5]萘啶-6-酮(17 mg, 0.1 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液，0.3 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(0.3 mL)中，隨後添加 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽(24 mg, 0.1 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(102 mg, 0.8 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱，30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(0.1%甲酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 8% B 至 17% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的甲酸鹽(6.4 mg)。LCMS $C_{23}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 419.2；實測值 419.1；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.36-3.33 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.84-2.78 (m, 5H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H)。

實例 7 : *N*-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*c*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-7)

方案 7



步驟 1：4-碘-3-(1-甲基-1H-吡咯-2-羧基)苯甲酸甲酯

【0380】 將 1-甲基吡咯-2-羧酸(6.01 g, 48 mmol)於亞硫酰氯(18 mL)及甲苯(54 mL)中之混合物在 70°C 下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(60 mL)中，隨後在 0°C 下添加二氯甲烷(120 mL)中之 3-氨基-4-碘苯甲酸甲酯(13.3 g, 48 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(18.61 g, 144 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物 (3.8 g, 20%)。LCMS $C_{14}H_{14}IN_2O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 385.0；實測值 385.1。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.19 (dd, $J = 4.0, 2.45$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

步驟 2：3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡咯并[2,3-*c*]喹啉-7-羧酸甲酯

【0381】 將 4-碘-3-(1-甲基吡咯-2-基)苯甲酸甲酯(3.8 g, 9.9 mmol)、四(三苯基膦)鈣(1.14 g, 1 mmol)及乙酸鉀(1.55 g, 15.8 mmol)於 *N,N*-二甲基乙醯胺(76 mL)中之混合物在 120°C 下在氮氣氣氛下加熱 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(150 mL)稀釋，且然後用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由反相

急速層析(管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g；流動相：於水(0.1%甲酸)中之甲醇；在 20 min 內 10%至 45%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(220 mg, 8%)。LCMS $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z 計算值= 257.1；實測值 257.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。

步驟 3：7-(羥基甲基)-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮

【0382】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 3-甲基-4-側氧基-5H-吡咯并[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯(250 mg, 0.98 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之混合物中添加鋁氫化鋰(2.0 M 於 THF 中, 0.73 mL, 1.46 mmol)。將混合物在同一溫度下再攪拌 2 h，且然後在 0°C 下用水(一滴)、15%氫氧化鈉(一滴)及水(三滴)淬滅，隨後添加無水硫酸鈉(1 g)。將混合物在室溫下攪拌 10 min，過濾，且在真空下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 330 g；流動相，於水(10 mM 碳酸氫銨)中之甲醇，在 20 min 內 20%至 45%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(150 mg, 67%)。LCMS $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z 計算值= 229.1；實測值 229.3；¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H)。

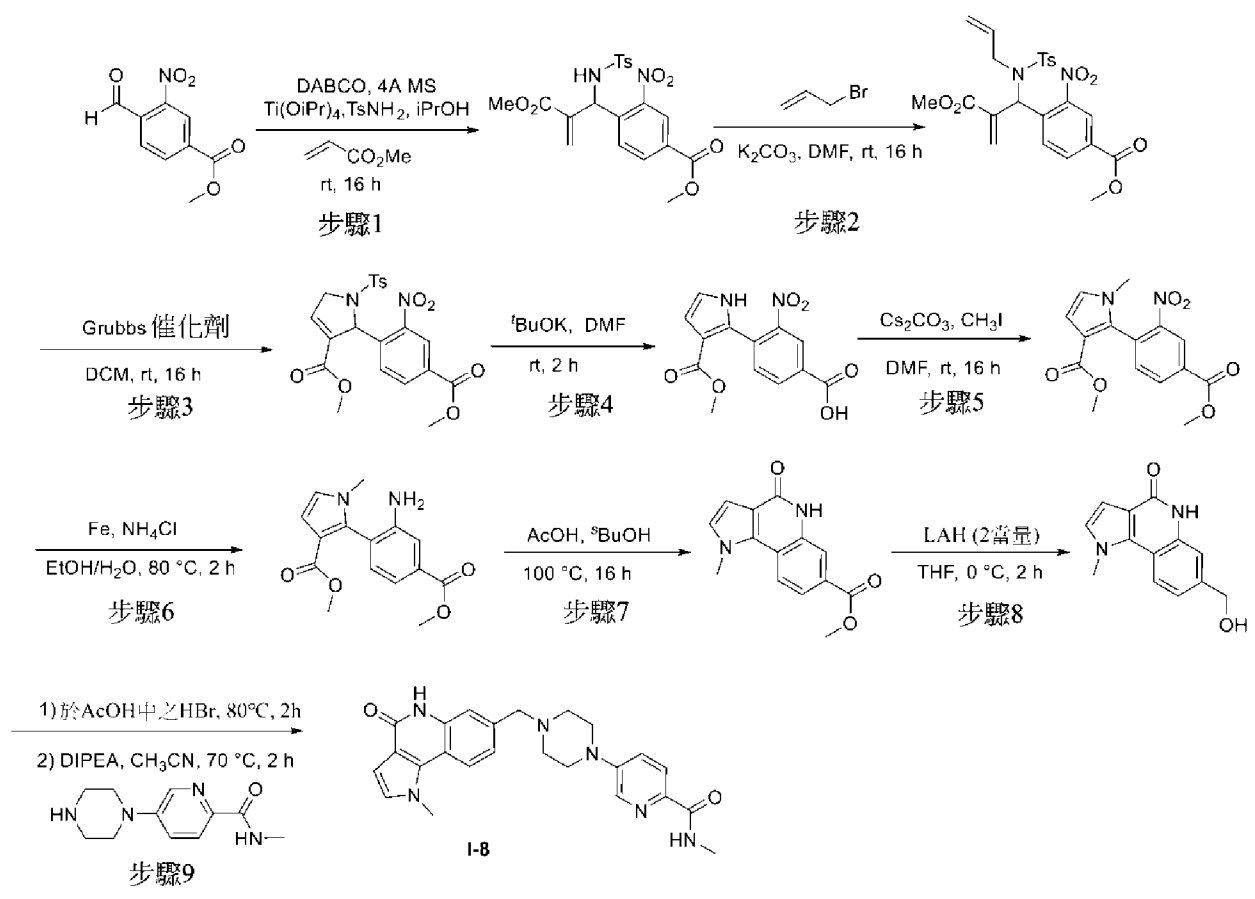
步驟 4：N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡咯并[2,3-c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(1-7)

【0383】 在室溫下將 7-(羥基甲基)-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮(60 mg, 0.3 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃

縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啉-2-酮(2 mL)中，隨後添加 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(84 mg, 0.3 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(201 mg, 1.6 mmol)。然後將所得混合物在 80°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫。藉由製備型 HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(10 mM 碳酸氫銨)，流動相 B：甲醇；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 50% B 至 80% B)純化混合物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(41.3 mg)。LCMS C₂₄H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 431.2；實測值 431.2；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H)。

實例 8：N-甲基-5-(4-((1-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-*c*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-8)

方案 8



步驟 1：4-(2-(甲氧基羰基)-1-((4-甲基苯基)磺醯胺基)烯丙基)-3-硝基苯甲酸甲酯

【0384】 向 4-甲基苯磺醯胺(9 g, 52.6 mmol)、1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷(0.88 g, 7.9 mmol)及分子篩(4Å, 10.5 g)於異丙醇(27 mL)中之混合物中添加 4-甲醯基-3-硝基苯甲酸甲酯(15.94 g, 76.2 mmol)、丙烯酸甲酯(6.79 g, 78.9 mmol)及鈦酸四異丙醇酯(0.3 g, 1.1 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後經矽藻土過濾。將矽藻土用二氯甲烷(3 x 30 mL)沖洗。將溶劑蒸發且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(1000 mL)，用亞硫酸鉀水溶液(10%)中和，用飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌。將有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由用戊烷/乙醚/二氯甲烷(5/5/1, 200 mL)研磨來純化殘餘物，提供呈黃色固體之所要產物(8.5 g, 36%)。LCMS C₂₀H₂₁N₂O₈S (M+H)⁺ m/z 計算值= 449.1；實測值 449.1 (M+H)⁺；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.25 (s, 1H),

6.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

步驟 2 : 4-(1-((*N*-烯丙基-4-甲基苯基)磺醯胺基)-2-(甲氧基羰基)烯丙基)-3-硝基苯甲酸甲酯

【0385】 在室溫下向 4-(2-(甲氧基羰基)-1-((4-甲基苯基)磺醯胺基)烯丙基)-3-硝基苯甲酸甲酯(7.5 g, 16.7 mmol)及碳酸鉀(23.11 g, 167.2 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之混合物中逐滴添加烯丙基溴(20.23 g, 167.2 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 16 h，且然後過濾。將濾液用乙酸乙酯(1000 mL)稀釋。將有機層連續用水(500 mL)、鹽水(3 x 300 mL)洗滌；且然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 40%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(7.4 g, 91%)。LCMS $C_{23}H_{25}N_2O_8S$ (M+H)⁺ m/z 計算值 = 489.1；實測值 489.2 (M+H)⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 5.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

步驟 3 : 2-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1-甲苯磺醯基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯

【0386】 在氮氣氣氛下向 4-(1-((*N*-烯丙基-4-甲基苯基)磺醯胺基)-2-(甲氧基羰基)烯丙基)-3-硝基苯甲酸甲酯(6 g, 12.3 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之混合物中添加三環己基磷[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-2-亞基][苯亞甲基]二氯化鈦(IV) (0.52 g, 0.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，隨後添加(甲基亞磺醯基)甲烷(2.4 g, 30.7 mmol)。將混合物在同一溫度下再攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 60%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，

提供呈白色固體之所要產物(6.1 g)。LCMS $C_{21}H_{21}N_2O_8S$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 461.1；實測值 460.9 (M+H)⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

步驟 4：4-(3-(甲氧基羰基)-1*H*-吡咯-2-基)-3-硝基苯甲酸

【0387】 將 2-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1-甲苯磺醯基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(3 g, 6.5 mmol)及三級丁醇鈉(3.65 g, 32.5 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h，且然後用乙酸乙酯(350 mL)稀釋。將混合物用硫酸氫鉀水溶液(1%)中和，用碳酸氫鈉(300 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。在真空下濃縮水層。藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%甲酸)中之乙腈，在 30 min 內 10%至 50%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈黃色固體之所要產物(770 mg, 41%)。LCMS $C_{13}H_{11}N_2O_6$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 291.1；實測值 290.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.70 (brs, 1H), 12.00 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H)。

步驟 5：2-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯

【0388】 在室溫下向 4-(3-(甲氧基羰基)-1*H*-吡咯-2-基)-3-硝基苯甲酸(720 mg, 2.4 mmol)及碳酸銨(3084 mg, 9.5 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物中逐滴添加碘甲烷(1344 mg, 9.5 mmol)。將所得混合物在同一溫度下再攪拌 2 h，且然後用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。將有機層用鹽水(3 x 200 mL)洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(630 mg, 84%)。LCMS $C_{15}H_{15}N_2O_6$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 319.1；實測值 319.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

步驟 6：2-(2-胺基-4-(甲氧基羰基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

【0389】 將 2-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(590 mg, 1.9 mmol)、氯化銨(297 mg, 5.6 mmol)及鐵(518 mg, 9.3 mmol)於乙醇(10 mL)及水(2 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物(519 mg, 97%)。LCMS $C_{15}H_{17}N_2O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 289.1；實測值 289.2；¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.51 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。

步驟 7：1-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-*c*]喹啉-7-羧酸甲酯

【0390】 將 2-(2-胺基-4-(甲氧基羰基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(469 mg, 1.6 mmol)及乙酸(1 mL)於 2-丁醇(20 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物(324 mg, 78%)。LCMS $C_{14}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 257.1；實測值 257.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

步驟 8：7-(羥基甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-*c*]喹啉-4-酮

【0391】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 1-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-*c*]喹啉-7-羧酸甲酯(150 mg, 0.6 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之混合物中逐滴添加鋁氫化鋰(2.0 M 於 THF 中, 0.6 mL, 1.2 mmol)。將所得混合物在同一溫度下

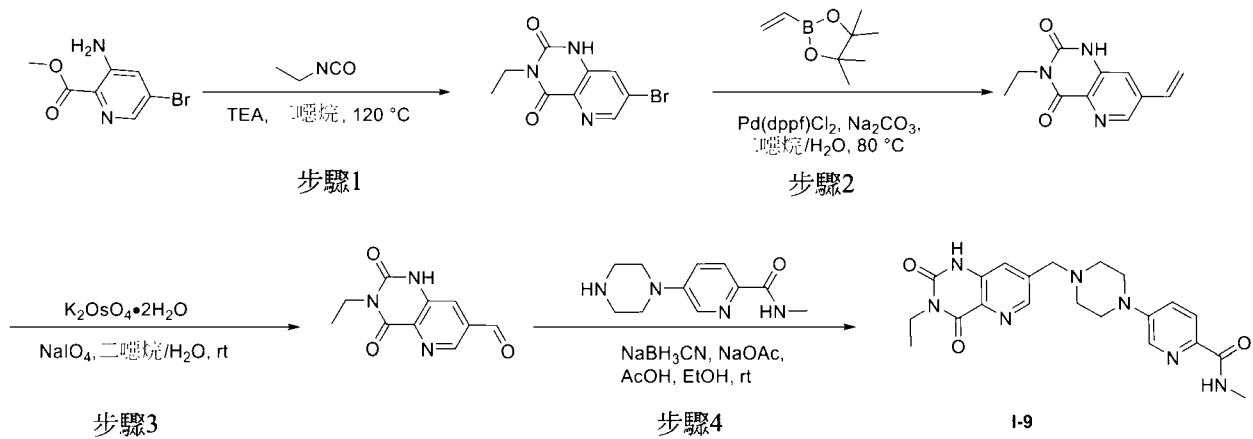
再攪拌 1 h，且然後在 0°C 下用水(一滴)、15%氫氧化鈉(一滴)及水(三滴)淬滅，隨後添加無水硫酸鈉(1 g)。將混合物在室溫下攪拌 10 min，過濾，且在真空下濃縮。藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(10 mM 碳酸氫銨)中之甲醇，在 20 min 內 0%至 100%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(70 mg, 53%)。LCMS C₁₃H₁₃N₂O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 229.1；實測值 229.1。

步驟 9：N-甲基-5-(4-((1-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(I-8)

【0392】 在室溫下將 7-(羥基甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮(60 mg, 0.3 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(272 mg, 2.1 mmol)及 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧鹽胺二鹽酸鹽(116 mg, 0.4 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19*150 mm，5 μm；流動相 A：水(10 mM 碳酸氫銨)，流動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：在 7 min 內 19%B 至 43%B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(14 mg)。LCMS C₂₄H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 431.2；實測值 431.0。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.57-2.54 (m, 4H)。

實例 9：5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘓啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶鹽胺(I-9)

方案 9



步驟 1：7-溴-3-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

【0393】 在室溫下在氮氣氣氛下向 3-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯(1 g, 4.3 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物中添加異氰酸乙烷(0.92 g, 13 mmol)及三乙胺(3.5 g, 34.6 mmol)。將所得混合物在 120°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，過濾出粗產物；將其藉由過濾收集，隨後用乙酸乙酯(10 mL)研磨且在室溫下乾燥，得到呈灰白色固體之所要產物(1 g, 86%)。LCMS $C_9H_9BrN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 270.0；實測值 269.9；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

步驟 2：3-乙基-7-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

【0394】 將 7-溴-3-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300 mg, 1.1 mmol)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(342 mg, 2.2 mmol)、碳酸鈉(235 mg, 2.2 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]氯化鈹(II)(81 mg, 0.1 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 16 h。在冷卻至室溫後，過濾混合物。將固體用水(3 x 50 mL)及甲醇(2 x 10 mL)洗滌；且然後在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之粗製所要產物(200 mg)。LCMS $C_{11}H_{12}N_3O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 218.1；實測值 218.0。

步驟 3：3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛

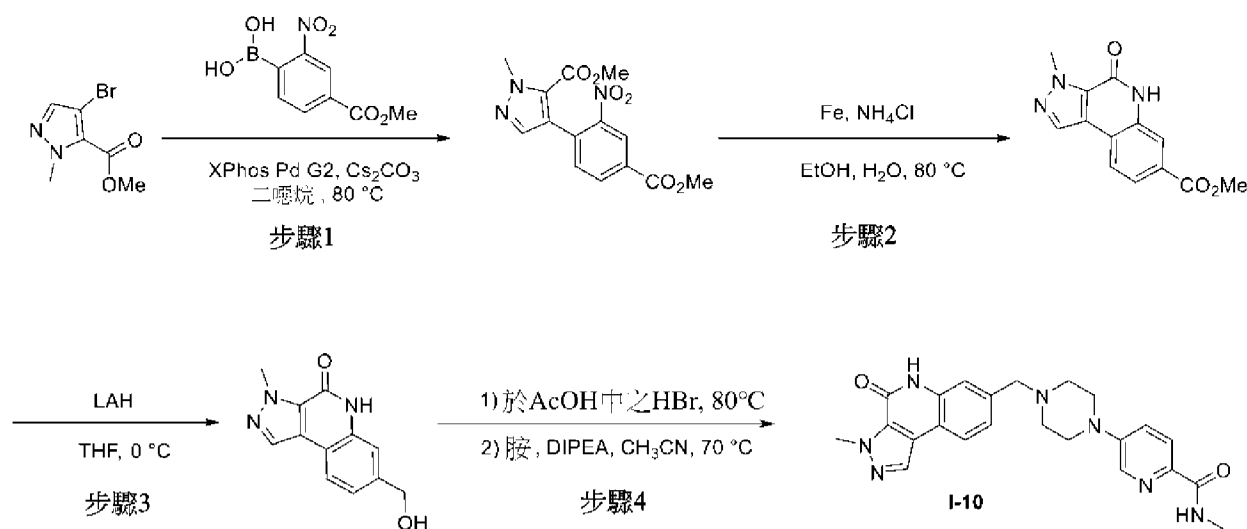
【0395】 向 3-乙基-7-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(350 mg, 1.6 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)及水(2 mL)中之混合物中添加鉍酸鉀(VI)二水合物(119 mg, 0.3 mmol)及過碘酸鈉(1.38 g, 6.4 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，且然後過濾。將固體用水(3 x 30 mL)及甲醇(2 x 30 mL)洗滌；且然後在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之粗製所要產物(200 mg)。LCMS $C_{10}H_{10}N_3O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 220.1；實測值 220.1。

步驟 4：5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-9)

【0396】 將 3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛(30 mg, 0.1 mmol)、*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(40 mg, 0.1 mmol)及乙酸鈉(22.45 mg, 0.274 mmol)於乙醇(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌 20 min，隨後添加乙酸(16 mg, 0.3 mmol)及氰基硼氫化鈉(17 mg, 0.3 mmol)。將所得混合物攪拌 4 h，且然後在減壓下濃縮並藉由製備型 HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm，5 μ m；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 5 min 內 5% B 至 22% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(5 mg)。LCMS $C_{21}H_{26}N_7O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 424.2；實測值 424.0；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 10：N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*c*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-10)

方案 10



步驟 1：4-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

【0397】 將 4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(1 g, 4.6 mmol)、(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)硼酸(1.23 g, 5.5 mmol)、碳酸鉯(2.97 g, 9.1 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈣(II) (0.36 g, 0.5 mmol) 於 1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物在 80℃下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 40%於石油中之乙酸乙酯溶析，提供呈灰白色固體之所要產物(1.1 g, 76%)。LCMS C₁₄H₁₄N₃O₆ (M+H)⁺ m/z 計算值= 320.1；實測值 319.9；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

步驟 2：3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-7-羧酸甲酯

【0398】 將 4-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(1 g, 3.1 mmol)、氯化銨(503 mg, 9.4 mmol)及鐵(875 mg, 15.7 mmol)於乙醇(20 mL)及水(4 mL)中之混合物在 80℃下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈白色固體之所要產物(500 mg, 62%)。LCMS C₁₃H₁₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 258.1；實測值 258.0。

步驟 3 : 7-(羥基甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡啶并[3,4-c]喹啉-4-酮

【0399】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-7-羧酸甲酯(200 mg, 0.8 mmol)於無水四氫呋喃(8 mL)中之混合物中逐滴添加鋁氫化鋰(2 M 於四氫呋喃中, 0.58 mL, 1.2 mmol)。將所得混合物在同一溫度下再攪拌 1 h, 且然後在 0°C 下藉由添加水(一滴)、15%氫氧化鈉(一滴)及水(三滴)來淬滅, 隨後添加無水硫酸鈉(1 g)。將混合物在室溫下攪拌 10 min, 過濾, 且在真空下濃縮。藉由反相急速層析(管柱, C18 矽膠; 流動相, 於水(10 mM 碳酸氫鉍)中之甲醇, 在 10 min 內 10%至 50%梯度)純化殘餘物。收集流份, 將其合併並凍乾, 提供呈白色固體之所要產物(65 mg, 36%)。LCMS $C_{12}H_{12}N_3O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 230.1; 實測值 230.0。

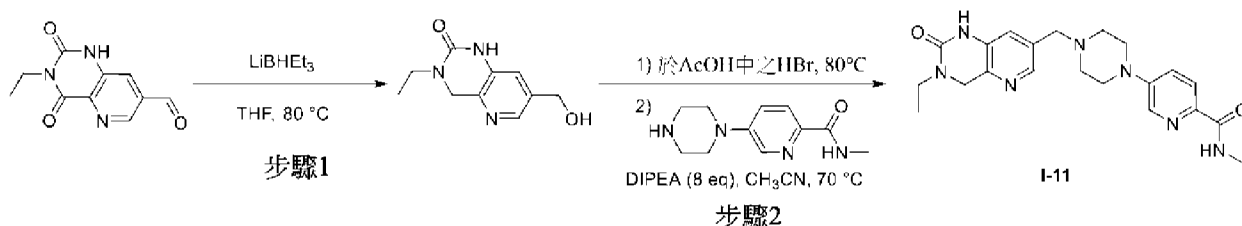
步驟 4 : N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(1-10)

【0400】 在室溫下將 7-(羥基甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡啶并[3,4-c]喹啉-4-酮(30 mg, 0.1 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併; 然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 1 h。在冷卻至室溫後, 將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中, 隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(169 mg, 1.3 mmol)及 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺二鹽酸鹽(42 mg, 0.1 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱: Kinetex EVO C18 管柱, 21.2*150, 5 μ m; 流動相 A: 水(0.05%三氟乙酸), 流動相 B: 乙腈; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 7 min 內 5% B 至 25% B) 純化殘餘物; 收集經溶析之流份並凍乾, 提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽 (38.7 mg)。LCMS $C_{23}H_{26}N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 432.2; 實測值 432.0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.46

(m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.49-3.11 (m, 6H), 3.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)。

實例 11：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺(I-11)

方案 11



步驟 1：3-乙基-7-(羥基甲基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮

【0401】 在 0℃ 下在氮氣氣氛下向 3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛(200 mg, 0.9 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之混合物中添加三乙基硼氫化鋰(1 M 於四氫呋喃中, 4.6 mL, 4.6 mmol)。將所得混合物在 80℃ 下攪拌 1 h。在冷卻至 0℃ 後，將混合物用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅；將混合物用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水中之乙腈，在 15 min 內 5%至 30%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(20 mg, 11%)。LCMS $C_{10}H_{14}N_3O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 208.1；實測值 208.1。

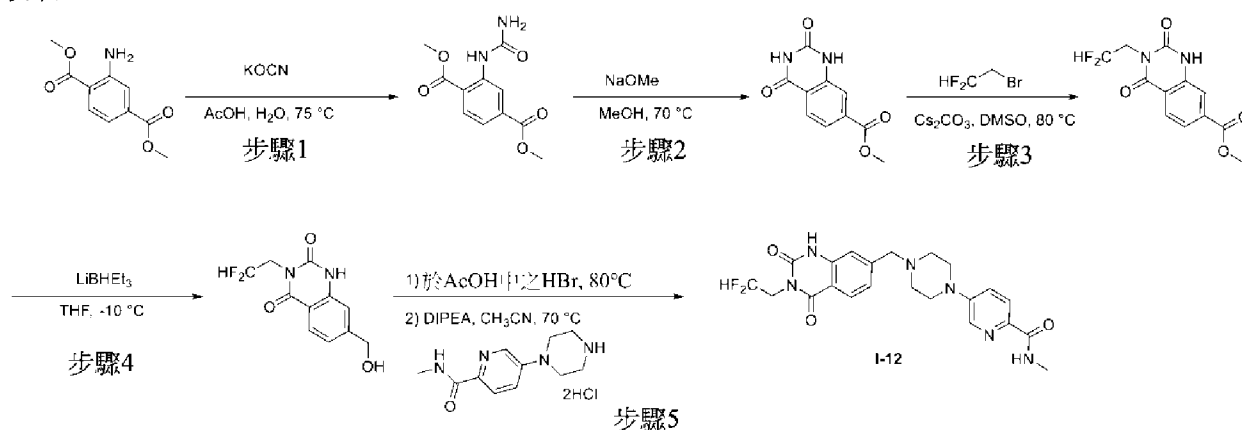
步驟 2：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺(I-11)

【0402】 在室溫下將 3-乙基-7-(羥基甲基)-3,4-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮(26 mg, 0.1 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併；然後將反應物在 80℃ 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中，隨後添加 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯

胺二鹽酸鹽(37 mg, 0.1 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(130 mg, 1 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(10 mmol/L 碳酸氫銨)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 8.5 min 內 6% B 至 32% B) 純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾。再次藉由製備型 HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(0.5% 三氟乙酸酯)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 5 min 內 5% B 至 20% B) 純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(5.6 mg)。LCMS C₂₁H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 410.2；實測值 410.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.75-3.59 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 12：5-(4-((3-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶鹽胺(I-12)

方案 12



步驟 1：2-脲基聚對苯二甲酸二甲酯

【0403】 將 2-胺基聚對苯二甲酸二甲酯(3 g, 14.3 mmol)及氰酸鉀(4.07 g, 50.2 mmol)於冰醋酸(20 mL)中之混合物在 75°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，過濾出粗產物；將其藉由過濾收集，隨後用水(2 x 100 mL)洗滌且在室溫下乾燥，得到呈白色固體之所要產物(2.5 g, 69%)。LCMS $C_{11}H_{13}N_2O_5$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 253.1；實測值 253.0。

步驟 2：2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-羧酸甲酯

【0404】 將 2-脲基聚對苯二甲酸二甲酯(1.5 g, 5.9 mmol)及甲醇鈉(0.64 g, 11.9 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在 75°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至 0 °C 後，將混合物用氯化氫(1 M)酸化至 pH = 2。藉由過濾收集所沉澱之固體且用水(2 x 20 mL)、甲醇(2 x 20 mL)、乙醚(2 x 20 mL)洗滌；且然後在真空下乾燥，得到呈白色固體之所要產物(850 mg, 65%)。LCMS $C_{10}H_9N_2O_4$ (M-H)⁺ m/z 計算值 = 221.1；實測值 221.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

步驟 3：3-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-羧酸甲酯

【0405】 將 2,4-二側氧基-1,3-二氫喹唑啉-7-羧酸甲酯(150 mg, 0.7 mmol)、2-溴-1,1-二氟乙烷(147 mg, 1.0 mmol)及碳酸銨(333 mg, 1.0 mmol)於二甲亞砜(5 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物過濾且藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(5 mM 氨)中之乙腈，在 10 min 內梯度 10%至 50%)純化濾液。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(100 mg, 52%)。LCMS $C_{12}H_{11}F_2N_2O_4$ (M-H)⁺ m/z 計算值= 285.1；實測值 285.1。

步驟 4：3-(2,2-二氟乙基)-7-(羥基甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0406】 在-10°C 下在氮氣氣氛下向 3-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-7-羧酸甲酯(100 mg, 0.4 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之混合物中逐

滴添加三乙基硼氫化鋰(1 M 於四氫呋喃中, 1.1 mL, 1.1 mmol)。將所得混合物在同一溫度下再攪拌 30 min；且然後用飽和氯化銨水溶液(10 mL)淬滅。將混合物用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(47 mg, 52%)。LCMS $C_{11}H_{11}F_2N_2O_3$ (M-H)⁺ m/z 計算值= 257.1；實測值 257.1；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.47-6.06 (m, 1H), 5.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.38-4.27 (m, 2H)。

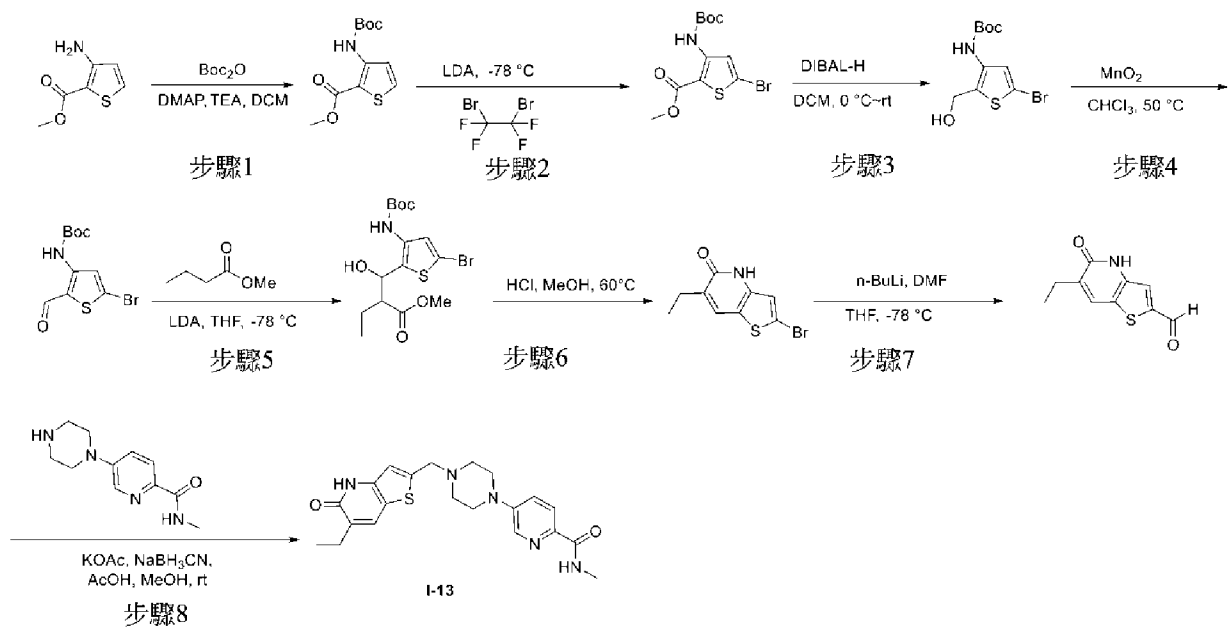
步驟 5 : 5-(4-((3-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(1-12)

【0407】 在室溫下將 3-(2,2-二氟乙基)-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(20 mg, 0.1 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(1 mL)中，隨後添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(101 mg, 0.8 mmol)及 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽(24 mg, 0.1 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μ m；流動相 A：水(0.5%三氟乙酸酯)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 9 min 內 5% B 至 35% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(9 mg)。LCMS $C_{22}H_{25}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 459.2；實測值 459.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1H), 10.19 (s, 2H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.42-6.12 (m, 1H), 4.49 (s, 2H),

4.39-4.31 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.46-3.11 (m, 6H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ;
 ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.48, 120.97 。

實例 13 : 5-(4-((6-乙基-5-側氧基-4,5-二氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶鹽胺(I-13)

方案 13



步驟 1 : 3-((三級丁氧基羰基)胺基)噻吩-2-羧酸甲酯

【0408】 向 3-胺基噻吩-2-羧酸甲酯(19 g, 120.87 mmol)及三乙胺(14.68 g, 145 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物中添加二碳酸二三級丁酯(28.76 g, 133 mmol)及 4-二甲胺基吡啶(0.74 g, 6 mmol)；將反應物在室溫下攪拌 16 h，且然後用水(100 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 x 30 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(11.2 g, 36%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.54 (s, 9H) 。

步驟 2 : 5-溴-3-((三級丁氧基羰基)胺基)噻吩-2-羧酸甲酯

【0409】 在-10°C下在氮氣氣氛下向二異丙基胺(2.83 g, 27.98 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之混合物中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 10.88 mL, 27.21 mmol)。將混合物在-10°C下攪拌 1 h。下文使用新製的二異丙基醯胺鋰溶液。在-78°C下在氮氣氣氛下向 3-((三級丁氧基羰基)胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(2 g, 7.77 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之混合物中逐滴添加二異丙基醯胺鋰溶液(上文製備)。將混合物在同一溫度下攪拌 1.5 h；隨後在-78°C下逐滴添加二溴四氟乙烷(12.12 g, 46.64 mmol)。將混合物在-78°C下再攪拌 2 h；然後在 0°C下用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水中之乙腈，在 30 min 內 10%至 50%梯度)純化殘餘物。收集流份且在真空下濃縮，提供呈白色固體之所要產物(1.1 g, 42%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

步驟 3：(5-溴-2-(羥基甲基)噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯

【0410】 在 0°C下在氮氣氣氛下向 5-溴-3-((三級丁氧基羰基)胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(1.1 g, 3.27 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物中逐滴添加二異丁基氫化鋁(1.5 M於甲苯中, 10.91 mL, 16.37 mmol)；將反應物在室溫下攪拌 2 h；然後在 0°C下用水(1 mL)、15%氫氧化鈉(0.5 mL)及水(1 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌並過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之所要產物(440 mg, 44%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)。

步驟 4：(5-溴-2-甲醯基噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯

【0411】 將(5-溴-2-(羥基甲基)噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯(440 mg, 1.43 mmol)及二氧化錳(1.24 g, 14.26 mmol)於氯仿(8 mL)中之混合物在 50°C下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，過濾混合物且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘

物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(318 mg, 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 1.52 (s, 9H)。

步驟 5：2-((5-溴-3-((三級丁氧基羰基)胺基)噻吩-2-基)(羥基)甲基)丁酸甲酯

【0412】 在 -78°C 下在氮氣氣氛下向二異丙基胺(256 mg, 2.53 mmol)於無水四氫呋喃(2mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 0.98 mL, 2.451 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 10 min，隨後在 -78°C 下逐滴添加丁酸甲酯(250 mg, 2.45 mmol)；且將混合物在同一溫度下再攪拌 1 h。然後在 -78°C 下逐滴添加於無水四氫呋喃(2.5 mL)中之(5-溴-2-甲醯基噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯(250 mg, 0.82 mmol)。將所得混合物在同一溫度下再攪拌 30 min；且然後在 0°C 下用飽和氯化銨水溶液淬滅，用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機層用水(2 x 10 mL)及鹽水(2 x 10 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，提供呈黃色固體之所要產物(318 mg, 粗製物)。LCMS $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ m/z 計算值= 430.0；實測值 429.9。

步驟 6：2-溴-6-乙基噻吩并[3,2-b]吡啶-5(4H)-酮

【0413】 將 2-((5-溴-3-((三級丁氧基羰基)胺基)噻吩-2-基)(羥基)甲基)丁酸甲酯(268 mg, 0.66 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物用氯化氫(4 M 於二噁烷中, 0.2 mL, 0.8 mmol)處理；將反應物在 60°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(102 mg, 60%)。LCMS $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 計算值= 258.0；實測值 257.9。

步驟 7：6-乙基-5-側氧基-4,5-二氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲醛

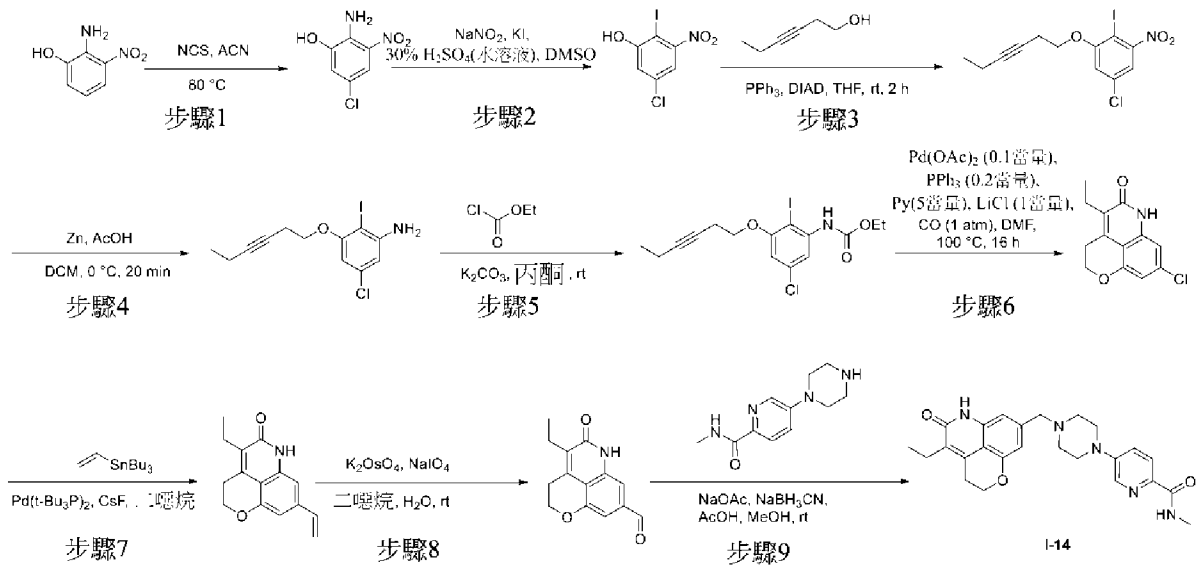
【0414】 在-78°C下在氮氣氣氛下向 2-溴-6-乙基噻吩并[3,2-b]吡啶-5(4*H*)-酮 (48 mg, 0.19 mmol)中之混合物中添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 0.22 mL, 0.56 mmol)；將反應物攪拌 1 h，隨後添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)。將反應物在同一溫度下攪拌 1 h，且然後在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 40 min 內 5%至 95%梯度)純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈黃色固體之所要產物(16 mg, 55%)。LCMS $C_{10}H_{10}NO_2S$ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 208.0；實測值 208.0。

步驟 8 : 5-(4-((6-乙基-5-側氧基-4,5-二氫噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-13)

【0415】 將 6-乙基-5-側氧基-4,5-二氫噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-甲醛(16 mg, 0.077 mmol)、乙酸鉀(25 mg, 0.26 mmol)及 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺二鹽酸鹽(23 mg, 0.077 mmol, 1 當量)於乙醇(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌 20 min，隨後添加乙酸(0.1 mL, 1.75 mmol)及氰基硼氫化鈉(10 mg, 0.15 mmol)。將混合物攪拌 2 h；且然後在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，19*150 mm，5 μm；流動相 A：水(10 mmol/L 碳酸氫銨)，流動相 B：甲醇；流速：25 mL/min；梯度：在 8 min 內 41% B 至 70% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(4.3 mg)。LCMS $C_{21}H_{26}N_5O_2S$ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 412.2；實測值 412.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實例 14 : 5-(4-((4-乙基-5-側氧基-2,3,5,6-四氫吡喃并[4,3,2-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-14)

方案 14



步驟 1：2-氨基-5-氯-3-硝基苯酚

【0416】 將 2-氨基-3-硝基苯酚 (3 g, 19.4 mmol) 及 *N*-氯琥珀醯亞胺 (3.12 g, 23.3 mmol) 於乙腈 (100 mL) 中之溶液回流 3 h。在冷卻至室溫後，將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 稀釋，用水 (3 x 100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物 (3.4 g, 92%)。LCMS $C_6H_5ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 189.0；實測值 188.9；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

步驟 2：5-氯-2-碘-3-硝基苯酚

【0417】 將 2-氨基-5-氯-3-硝基苯酚 (3 g, 15.9 mmol) 於二甲亞碲 (50 mL) 及硫酸 (30% 於水中) (50 mL) 中之溶液在 50 °C 下加熱 1 h。在冷卻至 0 °C 後，在 0 °C 下向上述混合物中逐滴添加於水 (5 mL) 中之亞硝酸鈉 (1.6 g, 23.2 mmol)。將所得混合物在同一溫度下再攪拌 1 h；隨後在 0 °C 下逐滴添加於水 (10 mL) 中之碘化鉀 (6.4 g, 38.5 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 48 h；且然後用亞硫酸氫鈉中和，用乙酸乙酯 (3 x 70 mL) 萃取。將經合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由反相急速層析 (管柱，C18 矽膠；流動相，於水 (0.1% 氫氧化銨) 中

之乙腈，在 50 min 內 10%至 50%梯度)純化殘餘物。收集流份且在真空下濃縮，提供呈棕色固體之所要產物(2 g, 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H)。

步驟 3：5-氯-1-(己-3-炔-1-基氧基)-2-碘-3-硝基苯

【0418】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向三苯基膦(1.27 g, 4.7 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮基二羧酸二異丙酯(0.97 g, 4.76 mmol)；將混合物在同一溫度下攪拌，直到混合物變成乳白色，隨後添加 5-氯-2-碘-3-硝基苯酚(1 g, 3.2 mmol)及於四氫呋喃(5 mL)中之 3-己炔-1-醇(0.38 g, 3.8 mmol)。使混合物在室溫下攪拌 2 h；且然後用水(20 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(400 mg, 33%)。LCMS $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClINO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 計算值= 380.0；實測值 379.8。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

步驟 4：5-氯-3-(己-3-炔-1-基氧基)-2-碘苯胺

【0419】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 5-氯-1-(己-3-炔-1-基氧基)-2-碘-3-硝基苯(500 mg, 1.3 mmol)及鋅(861.2 mg, 13.0 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中逐滴添加乙酸(791.0 mg, 13.0 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 20 min；且然後過濾，將濾餅用乙酸乙酯(3 x 20 mL)洗滌。將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。在減壓下蒸發濾液，提供所要產物(460 mg，粗製物)。LCMS $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClINO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 計算值= 350.0；實測值 350.0。

步驟 5：(5-氯-3-(己-3-炔-1-基氧基)-2-碘苯基)胺甲酸乙酯

【0420】 在室溫下向 5-氯-3-(己-3-炔-1-基氧基)-2-碘苯胺(460 mg, 1.3 mmol)及碳酸鉀(909 mg, 6.6 mmol)於丙酮(10 mL)中之混合物中逐滴添加氯甲酸乙酯(5.0 g, 46.1 mmol)。將所得混合物攪拌 3 天；且然後用水(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(300 mg, 54%)。LCMS $C_{15}H_{18}ClINO_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 422.0；實測值 421.8；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

步驟 6：8-氯-4-乙基-2,3-二氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-5(6H)-酮

【0421】 將(5-氯-3-(己-3-炔-1-基氧基)-2-碘苯基)胺甲酸乙酯(310 mg, 0.7 mmol)、三苯基磷烷(39 mg, 0.15 mmol)、乙酸鈣(16 mg, 0.07 mmol)、氯化鋰(31 mg, 0.7 mmol)及吡啶(291 mg, 3.7 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物用一氧化碳鼓泡 2 min；且然後在 100°C 下加熱 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液。在室溫下將殘餘物用 10 mL 1 M 氫氧化鈉水溶液處理 1 h。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，乾燥並過濾。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 60%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(150 mg, 82%)。LCMS $C_{13}H_{13}ClINO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 250.1；實測值 250.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

步驟 7：4-乙基-8-乙炔基-2,3-二氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-5(6H)-酮

【0422】 將 8-氯-4-乙基-2,3-二氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-5(6*H*)-酮(140 mg, 0.56 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(267 mg, 0.8 mmol)、氟化銫(187 mg, 1.2 mmol)及雙(三-三級丁基膦)鈹(0) (29 mg, 0.06 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物在 100 °C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物過濾；將濾餅用乙酸乙酯(3 x 20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(65 mg, 48%)。LCMS $C_{15}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 242.1；實測值 242.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.69 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.70 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步驟 8：4-乙基-5-側氧基-2,3,5,6-四氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-8-甲醛

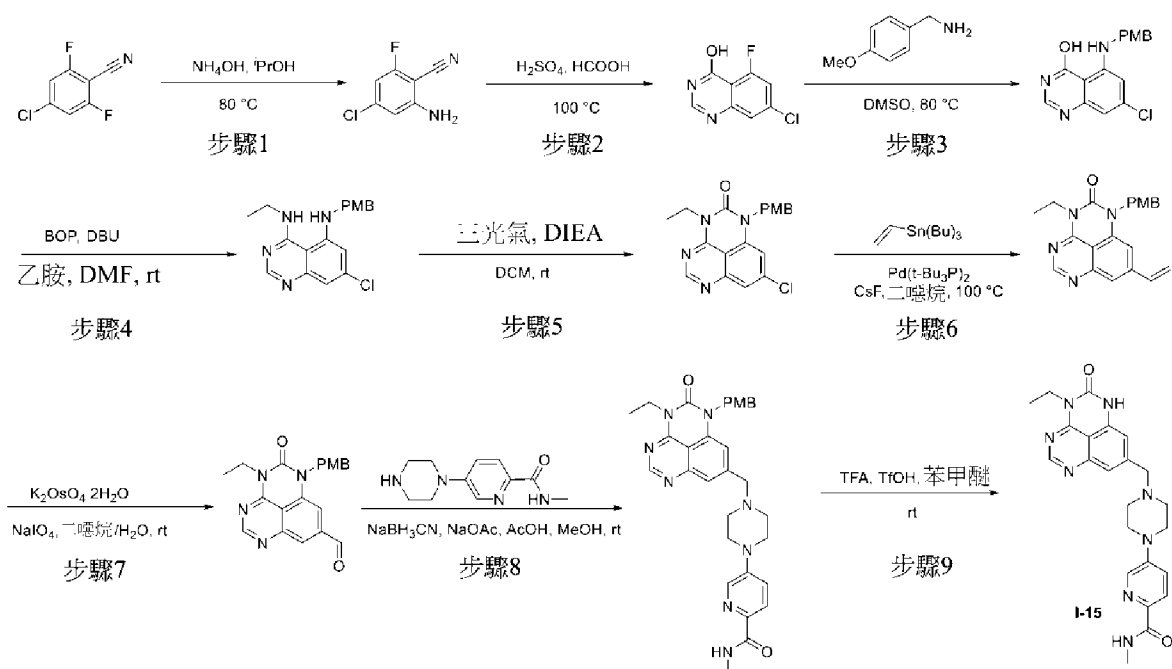
【0423】 向 4-乙基-8-乙烯基-2,3-二氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-5(6*H*)-酮(60 mg, 0.25 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)及水(2 mL)中之混合物中添加過碘酸鈉(213 mg, 1.0 mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(18 mg, 0.05 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h；且然後用水(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1 x 20 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈淡黃色固體之所要產物(40 mg, 66%)。LCMS $C_{14}H_{14}NO_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 244.1；實測值 244.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步驟 9：5-(4-((4-乙基-5-側氧基-2,3,5,6-四氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶鹽胺(I-14)

【0424】 將 4-乙基-5-側氧基-2,3,5,6-四氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-8-甲醛(35 mg, 0.14 mmol)、乙酸鈉(47.2 mg, 0.58 mmol)及 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(44 mg, 0.15 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min；隨後添加乙酸(26 mg, 0.42 mmol)及氰基硼氫化鈉(18 mg, 0.28 mmol)。將所得混合物再攪拌 2 h；且然後在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 10% B 至 35% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(9.9 mg)。LCMS $C_{25}H_{30}N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 448.2；實測值 448.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 15：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-15)

方案 15



步驟 1：2-氨基-4-氯-6-氟苯甲腈

【0425】 將 4-氯-2,6-二氟苯甲腈(2 g, 11.5 mmol)及氨水(28%, 11.22 mL)於異丙醇(5 mL)中之混合物在 80℃下攪拌 18 h。在冷卻至室溫後，將混合物倒入水(300 mL)中且攪拌 15 min。藉由過濾收集所沉澱之固體，將其用甲苯(2 x 50 mL)洗滌且在真空下乾燥，提供呈白色固體之所要產物(2.2 g)。LCMS $C_7H_5ClFN_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值=171.0；實測值 171.0；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.57-6.56 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 4.65 (s, 2H)。

步驟 2：7-氯-5-氟喹啉-4-醇

【0426】 將 2-氨基-4-氯-6-氟苯甲腈(2 g, 11.7 mmol)於甲酸(40 mL)及硫酸(98%, 3.2 mL)中之混合物在 100℃下攪拌 2 h。在冷卻至 0℃後，將混合物用水(80 mL)稀釋。將所得懸浮液攪拌 10 分鐘，然後過濾。將固體依次用水/異丙醇(16 mL, 1/1)、異丙醇/2-甲氧基-2-甲基丙烷(16 mL, 1/1)、然後 2-甲氧基-2-甲基丙烷(16 mL)洗滌。將固體乾燥 10 分鐘，然後在真空中乾燥，提供呈白色固體之所要產物(1.4 g, 60%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H)。

步驟 3 : 7-氯-5-{[(4-甲氧基苄基)甲基]胺基}喹唑啉-4-醇

【0427】 將 7-氯-5-氟喹唑啉-4-醇 (1.2 g, 6.04 mmol)及(4-甲氧基苄基)甲胺 (4.14 g, 30.22 mmol)於二甲亞碲(18 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(50 mL)、乙酸乙酯(200 mL)稀釋並分離兩相。將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(1 g, 52%)。LCMS $C_{16}H_{15}ClN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 316.1；實測值 316.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 9.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)。

步驟 4 : 7-氯-*N*⁴-乙基-*N*⁵-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4,5-二胺

【0428】 向 7-氯-5-{[(4-甲氧基苄基)甲基]胺基}喹唑啉-4-醇 (800 mg, 2.5 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中添加 1*H*-苯并三唑-1-基氧基叁(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(3362 mg, 7.6 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1273 mg, 8.36 mmol)；且將混合物攪拌 15 min，隨後添加乙胺(571 mg, 12.67 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 18 h；且然後直接藉由反相急速層析(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%甲酸)中之乙腈，在 22 min 內 10%至 60%梯度)純化。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈黃色固體之所要產物(240 mg, 28%)。LCMS $C_{18}H_{20}ClN_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 343.1；實測值 343.0。

步驟 5 : 8-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹唑啉-2(3*H*)-酮

【0429】 在 0°C 下向 7-氯-*N*⁴-乙基-*N*⁵-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4,5-二胺(200 mg, 0.58 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(754 mg, 5.8 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加三光氣(173 mg, 0.58 mmol)。使混合物在室溫下攪拌 2 h；且然後用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅，用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將有機層用

無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(120 mg, 56%)。LCMS $C_{19}H_{18}ClN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 369.1；實測值 369.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 6：3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-8-乙烯基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮

【0430】 將 8-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮(110 mg, 0.3 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷(142 mg, 0.45 mmol)、氟化銫(100 mg, 0.66 mmol)及雙(三-三級丁基膦)鉍(0) (15 mg, 0.03 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(80 mg, 74%)。LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 361.2；實測值 361.0。

步驟 7：3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-甲醛

【0431】 將 3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-8-乙烯基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮(70 mg, 0.19 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)及水(1 mL)中之混合物用鐵酸鉀(VI)二水合物(14 mg, 0.04 mmol)及偏高碘酸鈉(166 mg, 0.78 mmol)處理；將反應物在同一溫度下再攪拌 8 h；且然後用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將有機層用水(2 x 20 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(40 mg, 57%)。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 363.1；實測值 363.0。

步驟 8 : 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺

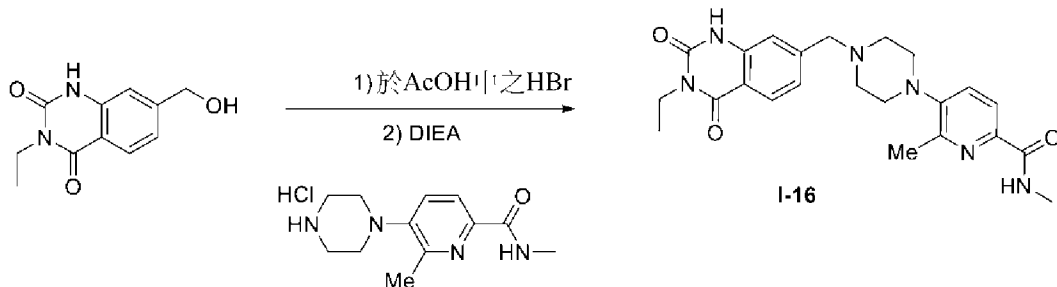
【0432】 將 3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-甲醛(35 mg, 0.1 mmol)、*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(28 mg, 0.1 mmol)、乙酸鈉(47 mg, 0.49 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h；隨後添加氰基硼氫化鈉(12 mg, 0.19 mmol)及乙酸(12 mg, 0.19 mmol)。將所得混合物在同一溫度下再攪拌 1 h；且然後在真空下濃縮並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(40 mg, 73%)。LCMS $C_{31}H_{35}N_8O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 567.3；實測值 567.2。

步驟 9 : 5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-15)

【0433】 在室溫下將 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(40 mg, 0.07 mmol)於 2,2,2-三氟乙酸(5 mL)中之混合物用三氟甲磺酸(0.5 mL)及苯甲醚(0.3 mL)處理；將反應物在同一溫度下攪拌 18 h；且然後在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μ m；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 29% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(5.5 mg)。LCMS $C_{23}H_{27}N_8O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 447.2；實測值 447.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.51-3.16 (m, 6H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 16：5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-16)

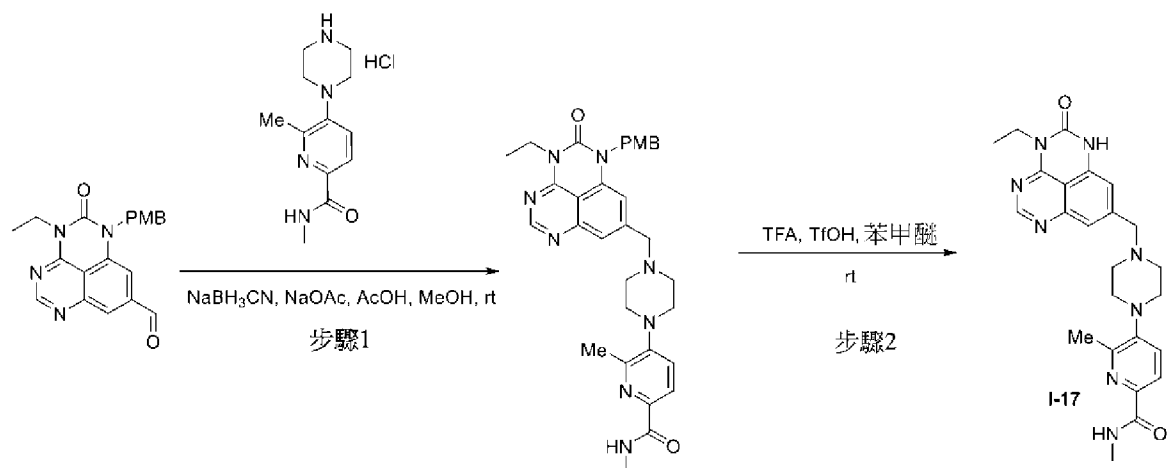
方案 16



【0434】 在室溫下向 3-乙基-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(參見實例 1，步驟 2，97 mg, 0.44 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 3 mL)；然後將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(3 mL)中，隨後添加 *N*,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽(130 mg, 0.48 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(359 mg, 2.8 mmol)。然後將所得混合物在 70°C 下再加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 10% B 至 35% B)純化粗產物；收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(78.2 mg)。LCMS C₂₃H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 437.2；實測值 437.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 6H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 17：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-17)

方案 17



步驟 1 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0435】 將 3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛(實例 15, 步驟 7, 40 mg, 0.1 mmol)、乙酸鈉(45 mg, 0.55 mmol)及 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽(45 mg, 0.16 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min, 隨後添加乙酸(20 mg, 0.33 mmol)及氰基硼氫化鈉(14 mg, 0.22 mmol)。將所得混合物再攪拌 1 h, 然後在真空下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析, 提供呈白色固體之所要產物(30 mg, 47%)。LCMS $C_{32}H_{37}N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 581.3; 實測值 581.4。

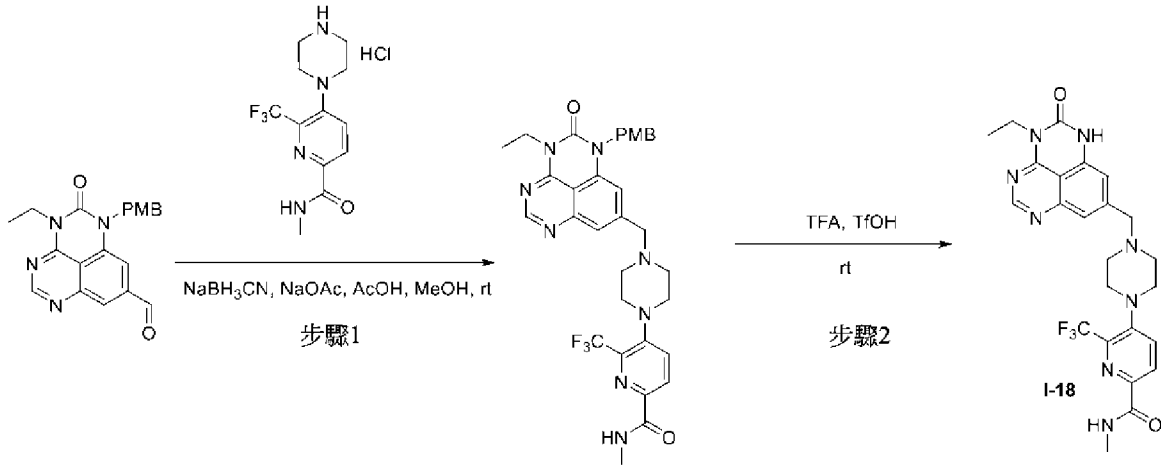
步驟 2 : 5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(1-17)

【0436】 在室溫下將 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(30 mg, 0.05 mmol)於 2,2,2-三氟乙酸 (3 mL)中之混合物用苯甲醚(0.6 mL)及三氟甲磺酸(0.6 mL)處理。將反應混合物在同一溫度下攪拌 18 h, 且然後在減壓下濃縮。藉由反相急速層析(管柱: XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, 30*100 mm, 5 μ m; 流動相

A：水(10 mmol/L 碳酸氫銨)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 22% B 至 48% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並在真空下濃縮。將殘餘物用水(0.05% 2,2,2-三氟乙酸)及乙腈凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{29}N_8O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 461.2；實測值 461.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56-3.49 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 18：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺(I-18)

方案 18



步驟 1 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺

【0437】 將 3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛(實例 15，步驟 7, 40 mg, 0.1 mmol)、乙酸鈉(45 mg, 0.55 mmol)及 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-羧醯胺氯化氫(54 mg, 0.16 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min，隨後添加乙酸 (20 mg, 0.33 mmol)及 氰基硼氫化鈉(14 mg, 0.22 mmol)。將所得混合物再攪拌 1 h 且然後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白

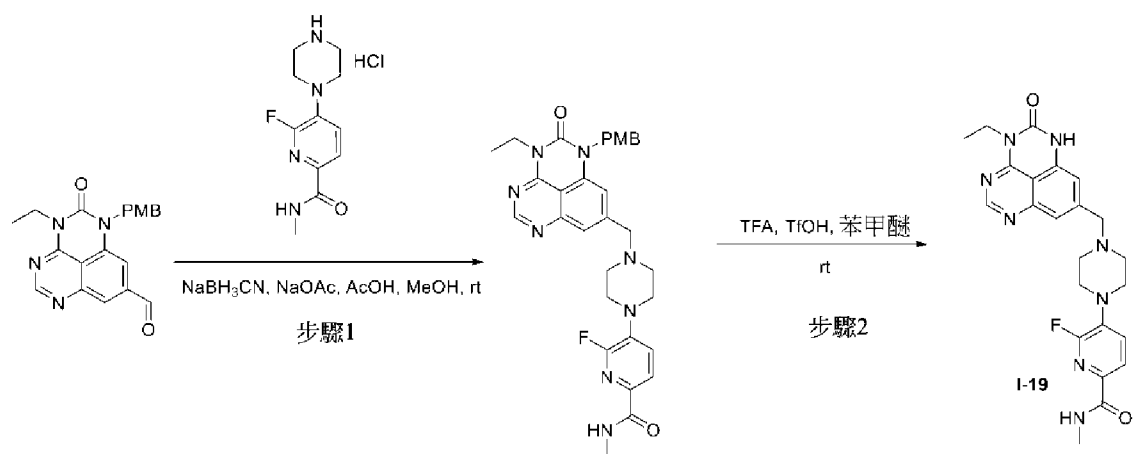
色固體之所要產物(18 mg, 26%)。LCMS $C_{32}H_{34}F_3N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 635.3；實測值 635.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.90-2.88 (m, 4H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.45-2.42 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺(I-18)

【0438】 向 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺(18 mg, 0.03 mmol)於 2,2,2-三氟乙酸(3 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.6 mL)。將混合物在室溫下攪拌 18 h，且然後在減壓下濃縮。藉由反相製備型 HPLC (管柱：SunFire 製備型 C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(6.0 mg)。LCMS $C_{24}H_{26}F_3N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 515.2；實測值 515.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 19：5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺(I-19)

方案 19



步驟1 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺

【0439】 將 3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]噻唑啉-8-甲醛(實例 15, 步驟 7, 40 mg, 0.1 mmol)、乙酸鈉(45 mg, 0.55 mmol)及 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(45 mg, 0.16 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min, 隨後添加乙酸(20 mg, 0.33 mmol)及氰基硼氫化鈉(14 mg, 0.22 mmol)。將所得混合物再攪拌 1 h, 且然後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析, 提供呈白色固體之主要產物(30 mg, 46%)。LCMS $C_{31}H_{34}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 585.3; 實測值 585.4。

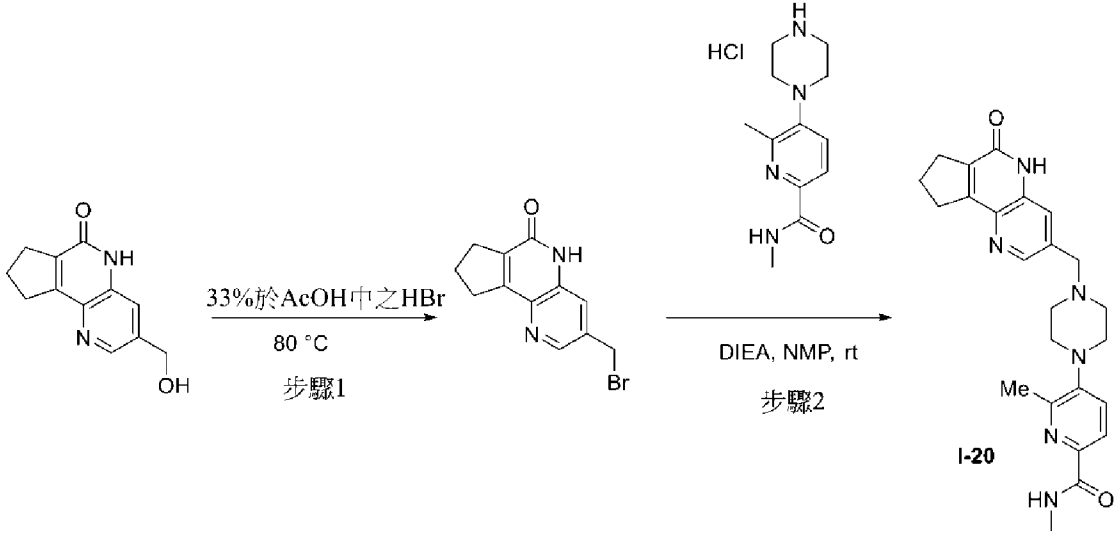
步驟 2 : 5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶鹽胺(1-19)

【0440】 在室溫下將 5-(4-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-*N*-甲基吡啶醯胺(30 mg, 0.05 mmol)於 2,2,2-三氟乙酸 (3 mL)中之混合物用苯甲醚(0.6 mL)及三氟甲磺酸(0.6 mL)處理。將反應物在同一溫度下攪拌 18 h，在減壓下濃縮，且用二氯甲烷(20 mL)稀釋。將 pH 值用飽和碳酸氫鈉鹼化至 pH 8。將所得混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管

柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析。濃縮流份。將殘餘物用水 (0.05% 2,2,2-三氟乙酸)及乙腈凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(10 mg)。LCMS $C_{23}H_{26}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=465.2；實測值 465.3；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.35 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.57-3.47 (m, 8H), 2.93 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例 20：N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(I-20)

方案 20



步驟 1：3-(溴甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-6-酮

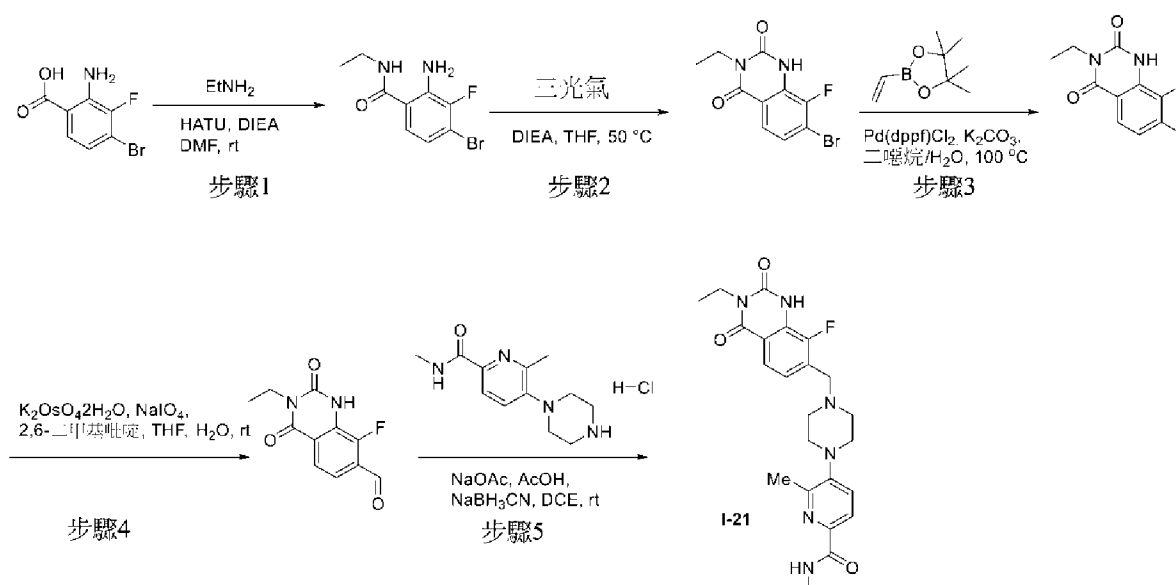
【0441】 在室溫下將 3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-6-酮 (實例 6，步驟 4, 40 mg, 0.19 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併；然後將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮，提供呈黃色固體之所要產物(50 mg，粗製物)。LCMS $C_{12}H_{12}BrN_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 279.0；實測值 279.0, 281.0。

步驟 2：N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(I-20)

【0442】 將 3-(溴甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-6-酮(24 mg, 0.1 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(88 mg, 0.7 mmol)及 *N*,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽(23 mg, 0.1 mmol)於 1-甲基吡咯啶-2-酮(0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌 4 h。藉由反相急速層析(管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 10% B 至 25% B)純化粗產物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(3.8 mg)。LCMS C₂₄H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 433.2；實測值 433.1；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.52-3.30 (m, 6H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H)。

實例 21：5-(4-((3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶醯胺(I-21)

方案 21



步驟 1：2-胺基-4-溴-*N*-乙基-3-氟苯甲醯胺

【0443】 在室溫下將 2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(5 g, 21.37 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物用 *N,N,N,N*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽(9.75 g, 25.64 mmol)處理 20 min，隨後添加乙胺(2 M 於四氫呋喃中, 16 mL, 32 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(5.52 g, 42.73 mmol)。將所得混合物在同一溫度下攪拌 16 h，且然後用水(300 mL)稀釋。將水層用乙酸乙酯(3x 100 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 60%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(3.4 g, 61%)。LCMS $C_9H_{11}BrFN_2O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 261.0；實測值 261.0。

步驟 2：7-溴-3-乙基-8-氟喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

【0444】 在 0℃ 下將 2-胺基-4-溴-*N*-乙基-3-氟苯甲醯胺(2.7 g, 10.34 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之混合物用三光氣(3.07 g, 10.34 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(2.67 g, 20.68 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌 0.5 h 且然後在 50℃ 下加熱 1 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.6 g, 54%)。LCMS $C_{10}H_7BrFN_2O_2$ ($M-H$)⁻ m/z 計算值= 285.0；實測值 285.1；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 3.92 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

步驟 3：3-乙基-8-氟-7-乙基喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

【0445】 將 7-溴-3-乙基-8-氟喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(1.9 g, 6.62 mmol)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.53 g, 9.93 mmol, 1.5 當量)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(0.54 g, 0.66 mmol)及碳酸鉀(1.83 g, 13.24 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物在 80℃ 下在氮氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層

析純化殘餘物，用 20%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1 g, 65%)。LCMS $C_{12}H_{10}FN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 233.1；實測值 232.9；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 4：3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛

【0446】 在室溫下將 3-乙基-8-氟-7-乙烯基喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(950 mg, 4.06 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(869 mg, 8.11 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物用鉞酸鉀(VI)二水合物(299 mg, 0.81 mmol)及偏高碘酸鈉(3.47 g, 16.22 mmol)處理 2 h。然後將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將有機層用水(2 x 20 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 40%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(800 mg, 84%)。LCMS $C_{11}H_8FN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 235.1；實測值 235.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

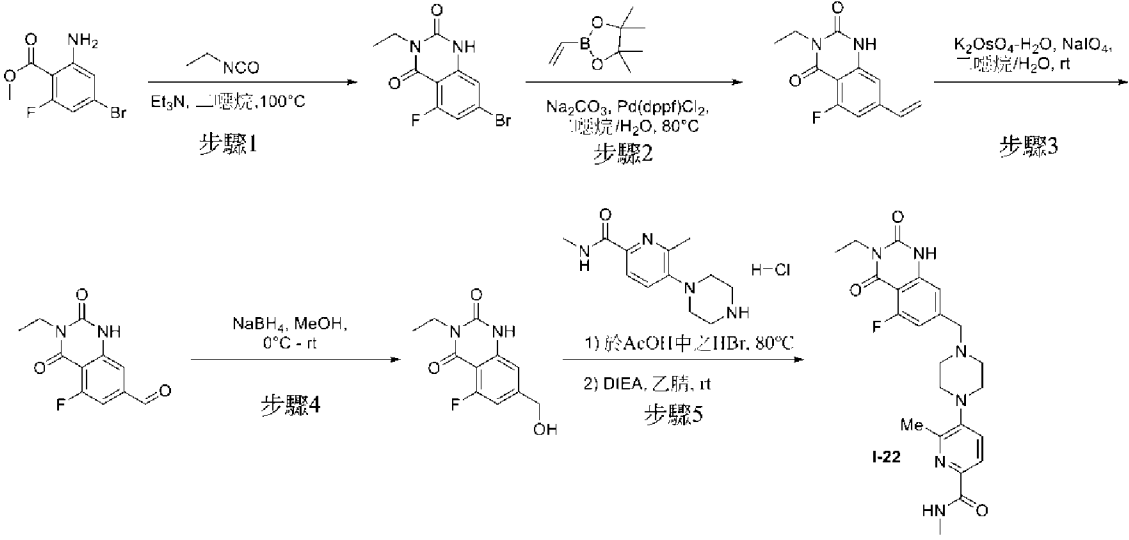
步驟 5：5-(4-((3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶醯胺(I-21)

【0447】 將 3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛(26 mg, 0.11 mmol)、*N*,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(30 mg, 0.11 mmol)及乙酸鈉(45 mg, 0.56 mmol)於 1,2-二氯乙烷(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌 20 min，隨後添加氰基硼氫化鈉(14 mg, 0.22 mmol)及乙酸(13 mg, 0.22 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 16 h，然後將其在真空下濃縮。藉由反相急速層析(管柱：Xbridge Shield RP18 OBD 管柱，19*150 mm，5 μm；流動相 A：水(10 mmol/L 碳酸氫銨)，流動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：在 7 min 內 25% B 至 52% B)純化殘

餘物；收集經溶析之流份並在真空下濃縮。將殘餘物用水(0.05% 2,2,2-三氟乙酸)及乙腈凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(2.3 mg)。LCMS $C_{23}H_{28}FN_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z 計算值= 455.2；實測值 455.3； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46-3.11 (m, 8H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例 22：5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-22)

方案 22



步驟 1：7-溴-3-乙基-5-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0448】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 2-氨基-4-溴-6-氟苯甲酸甲酯(4.5 g, 18.14 mmol)於 1,4-二噁烷(70 mL)中之混合物中添加異氰酸乙烷(3.87 g, 54.42 mmol)及三乙胺(9.18 g, 90.71 mmol)。將所得混合物在 100°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 40% 於石油中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(3.0 g, 58%)。LCMS $C_{10}H_9BrFN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z 計算值= 287.0；實測值 286.9； ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 2 : 3-乙基-5-氟-7-乙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0449】 將 7-溴-3-乙基-5-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(2.8 g, 9.75 mmol)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(2.25 g, 14.63 mmol)、碳酸鈉(2.07 g, 19.51 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(0.79 g, 0.98 mmol)於 1,4-二噁烷(50 mL)及水(10 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 4 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(150 mL)稀釋，且然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供所要產物呈棕色固體之(2.7 g，粗製物)。LCMS C₁₂H₁₂FN₂O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值 = 235.1；實測值 235.1。

步驟 3 : 3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛

【0450】 向 3-乙基-5-氟-7-乙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(2.5 g, 10.67 mmol)及偏高碘酸鈉(6.85 g, 32.02 mmol)於 1,4-二噁烷(40 mL)及水(8 mL)中之溶液中添加鐵酸鉀(VI)二水合物(0.79 g, 2.14 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 4 h；且然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層用水(2 x 50 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 40%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(1.1 g, 44%)。LCMS C₁₁H₈FN₂O₃ (M-H)⁻ m/z 計算值 = 235.1；實測值 234.8；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

步驟 4 : 3-乙基-5-氟-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

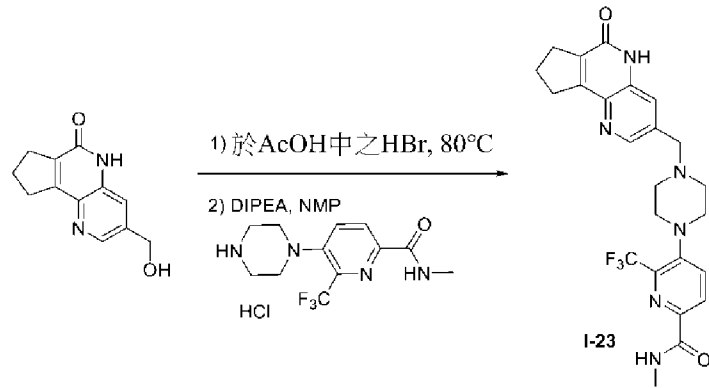
【0451】 在 0°C 下向 3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛(1 g, 4.23 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物中分批添加硼氫化鈉(0.64 g, 16.94 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h，且然後用水(5 mL)淬滅。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈灰色固體之所要產物(872 mg, 86%)。LCMS $C_{11}H_{12}FN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 239.1；實測值 239.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5：5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶醯胺(I-22)

【0452】 在室溫下將 3-乙基-5-氟-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(300 mg, 1.26 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 5 mL)合併。然後將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(10 mL)中，隨後添加 *N*,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(358 mg, 1.32 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(1.3 g, 10.07 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析。在真空下濃縮流份。將殘餘物用水(0.05% 2,2,2-三氟乙酸)及乙腈凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(415.4 mg)。LCMS $C_{23}H_{28}FN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 455.2；實測值 455.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.28-3.23 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例 23：N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺(I-23)

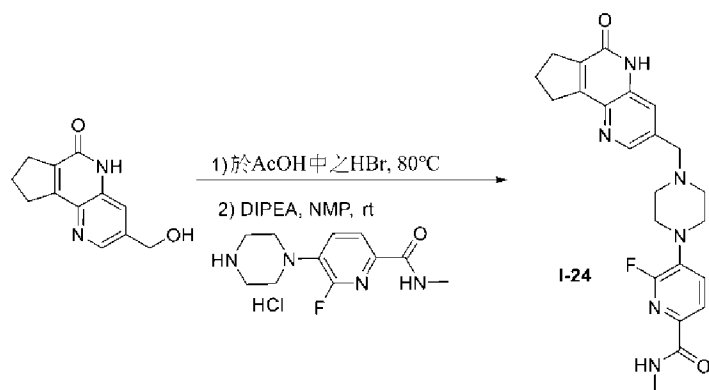
方案 23



【0453】 在室溫下將 3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-6-酮 (實例 6，步驟 4, 25 mg, 0.12 mmol) 之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(0.8 mL)中，隨後添加 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺鹽酸鹽(38 mg, 0.12 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(231 mg, 1.80 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱，30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 8% B 至 32% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(18.3 mg)。LCMS $C_{24}H_{26}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 487.2；實測值 487.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.86-2.83 (m, 5H), 2.18-2.10 (m, 2H)。

實例 24：6-氟-N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-24)

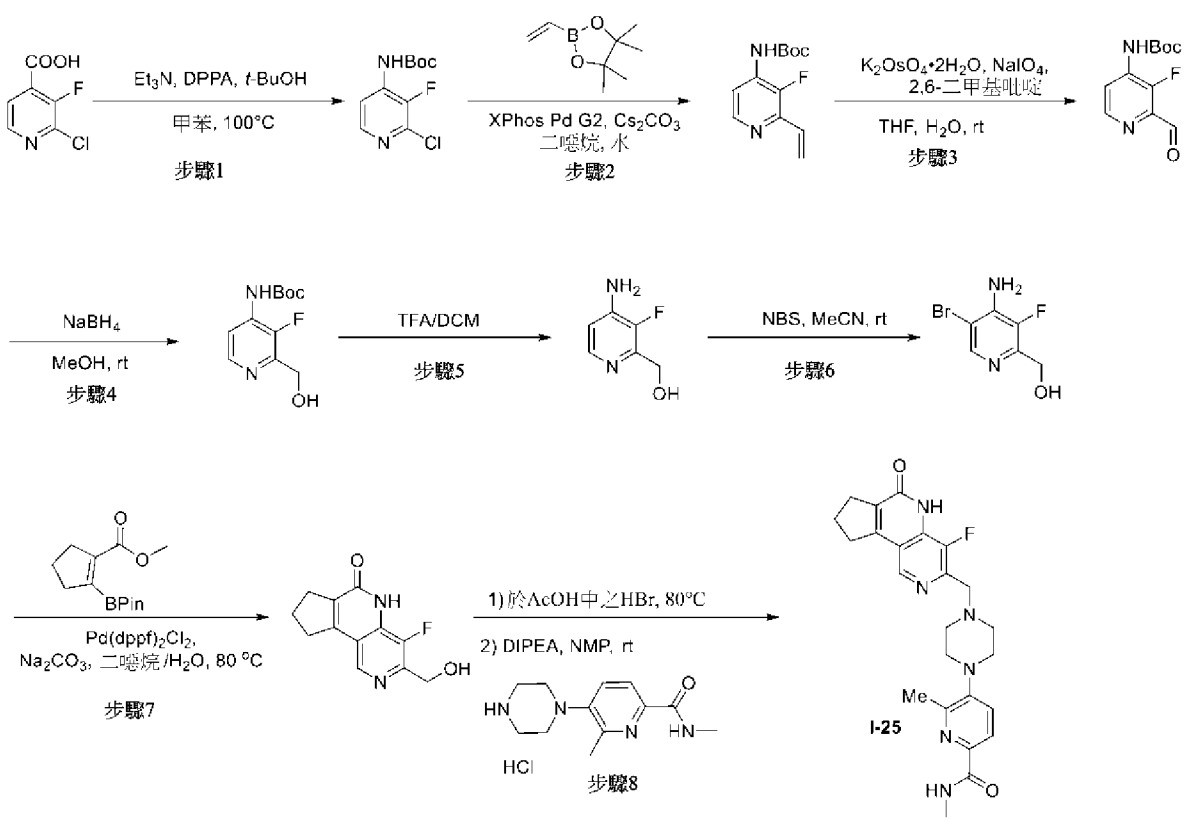
方案 24



【0454】 在室溫下將 3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6*H*-環戊烯并[c][1,5]萘啶-6-酮 (實例 6，步驟 4, 20 mg, 0.09 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併；然後將反應物在 80℃下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(0.8 mL)中，隨後添加 6-氟-*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(25 mg, 0.09 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(185 mg, 1.4 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h 且然後藉由製備型 HPLC (管柱：SunFire C18 OBD Prep 管柱，19*250 mm，5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：8% B 至 33% B 在 8 min 內)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(20.9 mg)。LCMS C₂₃H₂₆FN₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值=437.2；實測值 437.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 8H), 3.34-3.31 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 2H)。

實例 25：5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶醯胺(I-25)

方案 25



步驟 1：(2-氯-3-氟吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯

【0455】 在 0℃下在氮氣氣氛下將 2-氯-3-氟異菸鹼酸(10 g, 56.97 mmol)及三甲胺(23.76 mL, 170.9 mmol)於無水甲苯(70 mL)中之混合物用二苯基磷醯基疊氮化物(23.52 g, 85.45 mmol)處理 20 min，隨後在同一溫度下逐滴添加 *t*-BuOH (70 mL)。將所得混合物在 100℃下再加熱 6 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮；藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(4.9 g, 35%)。LCMS C₁₀H₁₃ClFN₂O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 247.1；實測值 247.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)。

步驟 2：(3-氟-2-乙基基吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯

【0456】 將(2-氯-3-氟吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(4.4 g, 17.8 mmol)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(3.3 g, 21.4 mmol)、碳酸鉀(17.44 g, 53.51 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈣(II) (702 mg, 0.89 mmol)於二噁烷(40 mL)及水(8 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(3.3 g, 77%)。LCMS $C_{12}H_{16}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 239.1；實測值 239.1。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 17.4, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)。

步驟 3：(3-氟-2-甲醯基吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯

【0457】 將(3-氟-2-乙基吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(3.3 g, 13.85 mmol)、2,6-二甲基吡啶(2.97 g, 27.70 mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(1.02 g, 2.77 mmol)於二噁烷(100 mL)及水(30 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min，隨後在室溫下分批添加過碘酸鈉(11.85 g, 55.40 mmol)。在再攪拌 3 h 後，將混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.58 g, 47%)。LCMS $C_{11}H_{14}FN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 241.1；實測值 241.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 1.56 (s, 9H)。

步驟 4：(3-氟-2-(羥基甲基)吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯

【0458】 在 0°C 下將(3-氟-2-甲醯基吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(1.58 g, 6.58 mmol)中之混合物用硼氫化鈉(373 mg, 9.9 mmol)於甲醇(15 mL)分批處理。在室

溫下攪拌 1 h 後，在 0°C 下將反應物用水(5 mL)淬滅。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 15%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(1 g, 63%)。LCMS $C_{11}H_{16}FN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 243.1；實測值 243.3；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H)。

步驟 5：(4-胺基-3-氟吡啶-2-基) 甲醇

【0459】 在室溫下將(3-氟-2-(羥基甲基)吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯(1 g, 4.13 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物用 2,2,2-三氟乙酸(4 mL)處理。在攪拌 16 h 後，在真空下濃縮混合物並用二氯甲烷(50 mL)稀釋，用碳酸鈉中和，且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(420 mg, 72%)。LCMS $C_6H_8FN_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 143.1；實測值 143.0；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。

步驟 6：(4-胺基-5-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇

【0460】 在室溫下將(4-胺基-3-氟吡啶-2-基)甲醇 (350 mg, 2.46 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物用 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(438 mg, 2.46 mmol)處理。在攪拌 16 h 後，在真空下濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(370 mg, 68%)。LCMS $C_6H_7BrFN_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 221.0；實測值 220.9；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H)。

步驟 7：4-氟-3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6] 萘啶-6-酮

【0461】 將 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(200 mg, 0.79 mmol)、(4-胺基-5-溴-3-氟吡啶-2-基)甲醇(175 mg, 0.79 mmol)、

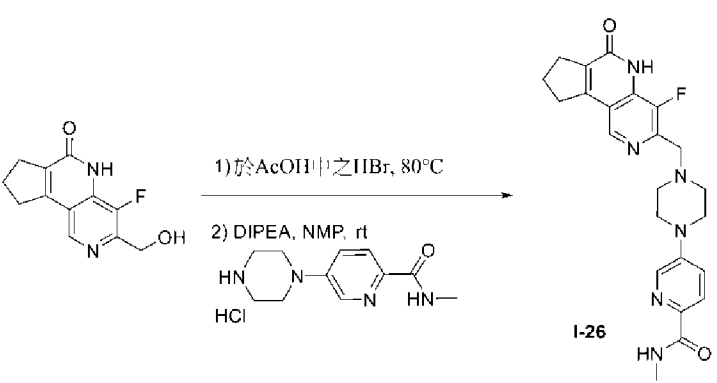
1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(63 mg, 0.08 mmol)及碳酸鈉(168 mg, 1.59 mmol)於二噁烷(5 mL)及添加水(1 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 90%於二氯甲烷中之乙酸乙酯(0~90%)溶析，提供呈黃色固體之所要產物(150 mg, 81%)。LCMS $C_{12}H_{12}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 235.1；實測值 235.0。

步驟 8 : 5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-25)

【0462】 在室溫下將 4-氟-3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-6-酮(50 mg, 0.21 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(0.8 mL)中，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(58 mg, 0.21 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(552 mg, 4.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後藉由製備型 HPLC (管柱：SunFire 製備型 C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(25.8 mg)。LCMS $C_{24}H_{28}FN_6O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=451.2；實測值 451.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 6H), 2.83-2.79 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 2H)。

實例 26 : 5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺(I-26)

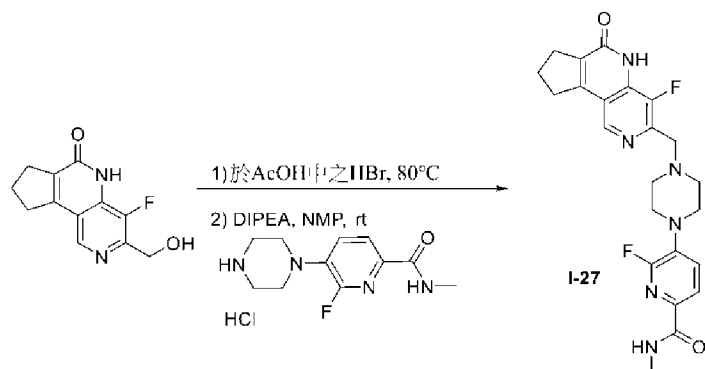
方案 26



【0463】 在室溫下將 4-氟-3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-6-酮(30 mg, 0.13 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(1 mL)中，隨後添加 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺二鹽酸鹽(37 mg, 0.13 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(335 mg, 2.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 40% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(2.2 mg)。LCMS C₂₃H₂₆FN₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值=437.2；實測值 437.0；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 5H), 2.32-2.24 (m, 2H)。

實例 27: 6-氟-5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基吡啶醯胺(I-27)

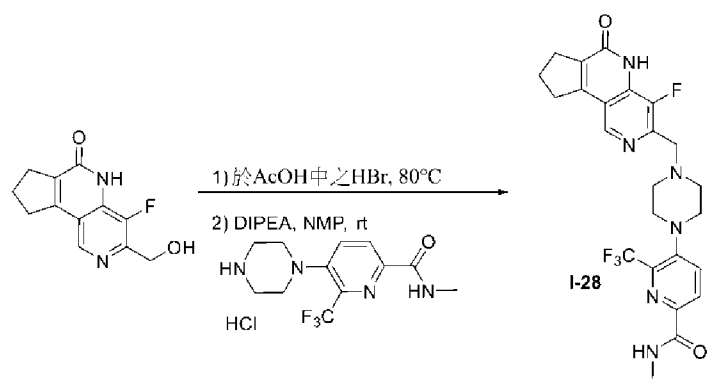
方案 27



【0464】 在室溫下將 4-氟-3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-6-酮(30 mg, 0.13 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(1 mL)，隨後添加 6-氟-N-甲基-5-(吡嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(35 mg, 0.13 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(335 mg, 2.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 10% B 至 45% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(4.1 mg)。LCMS C₂₃H₂₅F₂N₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值=455.2；實測值 455.0；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.64-3.56 (m, 8H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 5H), 2.36-2.28 (m, 2H)。

實例 28：5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)吡嗪-1-基)-*N*-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺(I-28)

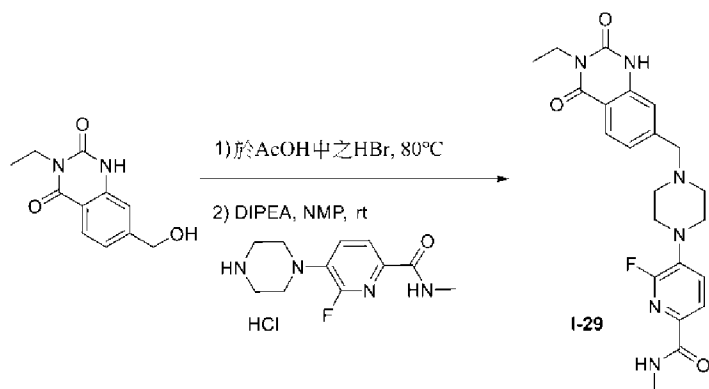
方案 28



【0465】 在室溫下將 4-氟-3-(經基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-6-酮(30 mg, 0.13 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(1 mL)中，隨後添加 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶鹽胺鹽酸鹽(41 mg, 0.13 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(335 mg, 2.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱，30*150 mm，5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 11% B 至 30% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(18.3 mg)。LCMS C₂₄H₂₅F₄N₆O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 505.2；實測值 505.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 4H), 3.42-3.39 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H)。

實例 29：5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-*N*-甲基吡啶鹽胺(I-29)

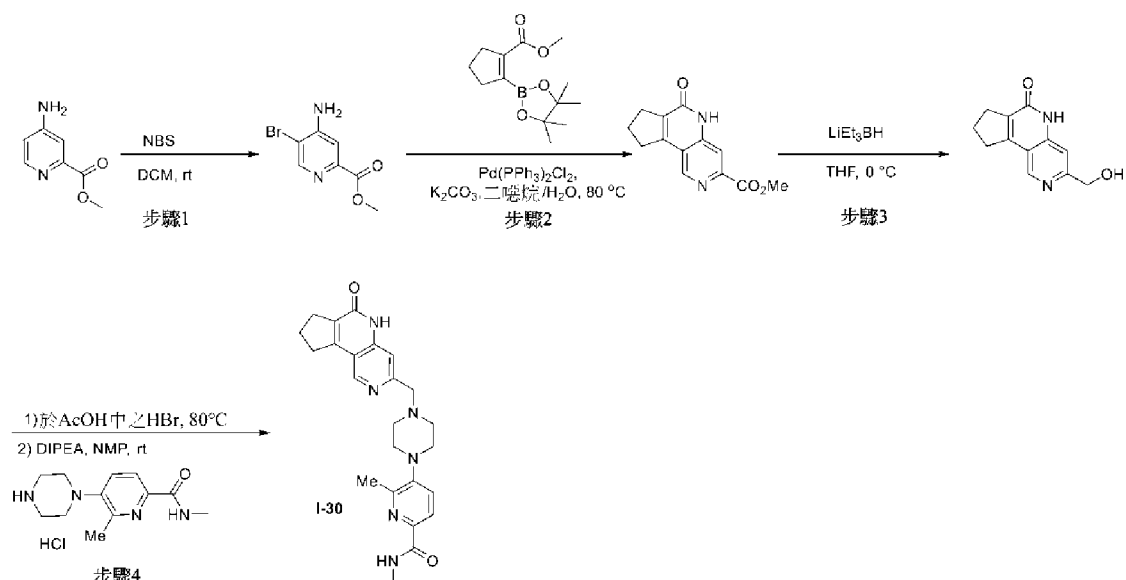
方案 29



【0466】 在室溫下將 3-乙基-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(實例 1，步驟 2, 20 mg, 0.09 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啉-2-酮(0.8 mL)中，隨後添加 6-氟-*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(27 mg, 0.1 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(234 mg, 1.8 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH F-苯基 OBD 管柱，19*250 mm，5 μ m；流動相 A：水(0.05% 三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：在 9 min 內 29% B 至 52% B)純化殘餘物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(24.7 mg)。LCMS $C_{22}H_{26}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 441.2；實測值 441.3；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45-3.16 (m, 8H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 30：N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-30)

方案 30



步驟 1：4-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯

【0467】 在 0℃ 下在氮氣氣氛下將 4-氨基吡啶甲酸甲酯(5 g, 32.86 mmol)於 1,2-二氯乙烷(80 mL)中之混合物用 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(5 g, 32.86 mmol)分批處理，且在室溫下攪拌 16 h。然後將反應混合物用水(150 mL)稀釋。將所得混合物用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取，且經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 10%於甲醇中之二氯甲烷溶析，提供呈白色固體之所要產物(3.2 g, 42%)。LCMS $C_7H_8BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 231.0；實測值 231.1；¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

步驟 2：6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-羧酸甲酯

【0468】 將 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(500 mg, 1.98 mmol)、4-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯(458 mg, 1.98 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (161 mg, 0.20 mmol)及碳酸鈉(420 mg, 3.97 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物在 80℃ 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮混合物並藉由反相急速層析(管柱：C18 矽膠；流動相：於水中之乙腈；溶析：在 30 min 內 5%至 50%梯度；偵測器：UV 254 nm)

純化殘餘物。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物(250 mg, 51%)。LCMS $C_{13}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 245.1；實測值 245.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H)。

步驟 3：3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-6-酮

【0469】 在 0°C 下在氮氣氣氛下將 6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-羧酸甲酯(100 mg, 0.41 mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中之混合物用三乙基硼氫化鋰(1 M 於四氫呋喃中, 1.64 mL, 1.64 mmol)逐滴處理。將所得混合物在同一溫度下攪拌 1 h，然後將其用飽和氯化銨水溶液淬滅，且用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。將經合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，且用 10%於甲醇中之二氯甲烷溶析，提供呈黃色固體之所要產物(77 mg, 86%)。LCMS $C_{12}H_{13}N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=217.1；實測值 217.0。

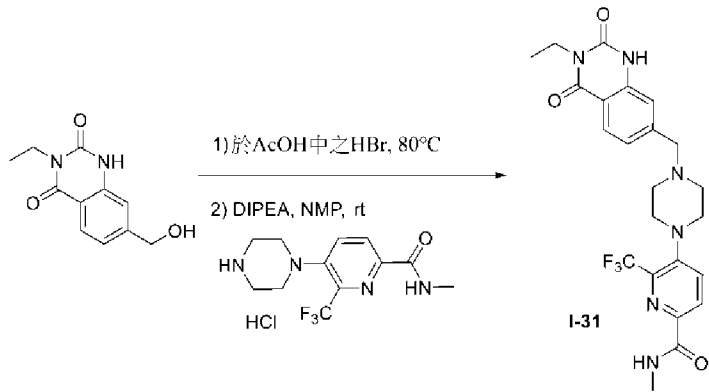
步驟 4：N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(I-30)

【0470】 在室溫下將 3-(羥基甲基)-5,7,8,9-四氫-6H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-6-酮(35 mg, 0.16 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(1 mL)中，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(44 mg, 0.16 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(418 mg, 3.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 8 min 內 13% B 至 25% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(13.6 mg)。

LCMS $C_{24}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=433.2；實測值 433.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.45-3.42 (m, 4H), 3.24-3.13 (m, 6H), 2.82-2.77 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 2H)。

實例 31 :5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶鹽胺(I-31)

方案 31

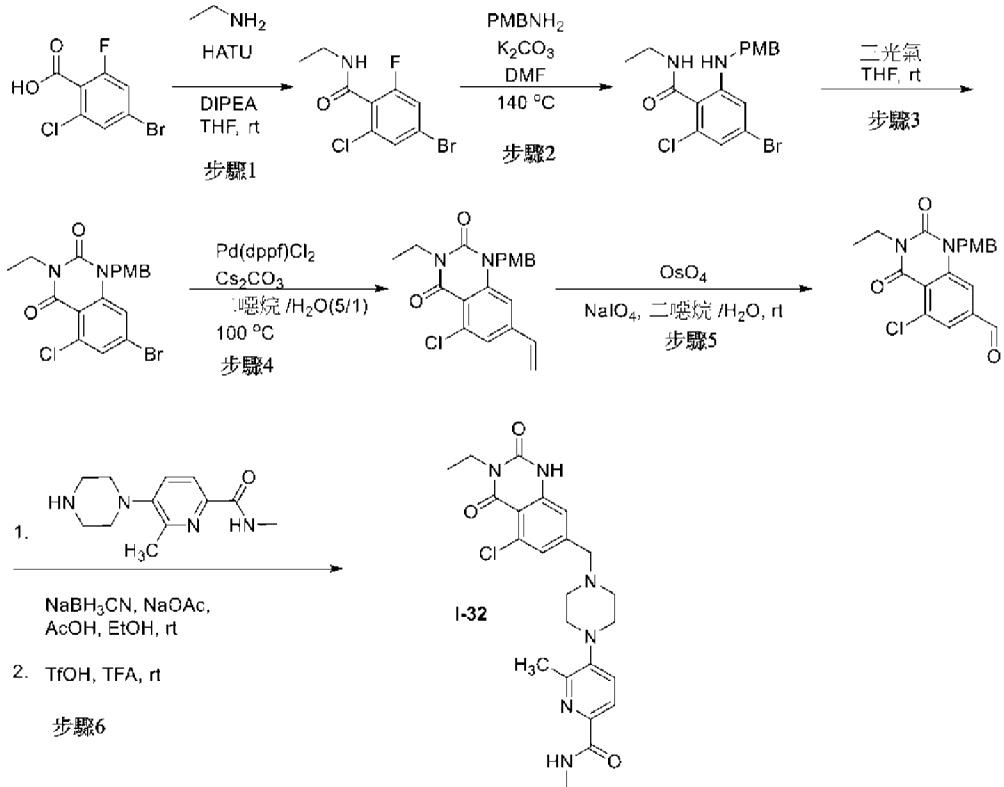


【0471】 在室溫下將 3-乙基-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(實例 1，步驟 2, 20 mg, 0.09 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啉-2-酮(0.8 mL)中，隨後添加 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶鹽胺鹽酸鹽(32 mg, 0.1 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(234 mg, 1.8 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後藉由製備型 HPLC 在以下條件下(管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸酯)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 10% B 至 35% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(14.7 mg)。LCMS $C_{23}H_{26}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 491.2；實測值 491.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.6

Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48-3.43 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例 32：5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-32)

方案 32



步驟 1：4-溴-2-氯-N-乙基-6-氟苯甲醯胺

【0472】 在室溫下向 4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸(2.0 g, 7.89 mmol)於四氫呋喃(34 mL)中之混合物中添加 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(3.6 g, 9.47 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(2.75 mL, 15.78 mmol)及 2 M 乙胺於 THF (5.92 mL, 11.84 mmol)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。在反應完成後，將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於己烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.77 g, 80%)。LCMS $C_9H_9BrClFNO$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 280.0；實測值 279.9。

步驟 2：4-溴-2-氯-N-乙基-6-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺

【0473】 將 4-溴-2-氯-*N*-乙基-6-氟苯甲醯胺(1.77 g, 4.17 mmol)、碳酸鉀(2.62 g, 18.93 mmol)、4-甲氧基苄基胺(1.81 mL, 13.88 mmol)於二甲基甲醯胺(40 mL)中之混合物在 140°C 下攪拌 8 h。在冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(80 mL)稀釋且用水(4 x 50 mL)洗滌。將有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 0 至 30% 於己烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.37 g, 55%)。LCMS $C_{17}H_{19}BrClN_2O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 397.0；實測值 397.0。

步驟 3：7-溴-5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

【0474】 在 0°C 下向 4-溴-2-氯-*N*-乙基-6-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺(1.37 g, 3.44 mmol)於四氫呋喃(34 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(6.0 mL, 34.45 mmol)及三光氣(1.52 g, 5.17 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後用飽和氯化銨水溶液(20 mL)淬滅。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 0% 至 30% 於己烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈淡黃色固體之所要產物(0.45 g, 32%)。LCMS $C_{18}H_{17}BrClN_2O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 423.0；實測值 423.0。

步驟 4：5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-7-乙烯基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

【0475】 將 7-溴-5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(370 mg, 0.87 mmol)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(200.59 L, 1.14 mmol)、碳酸銨(853.6 mg, 2.62 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷絡合物(142.6 mg, 0.17 mmol)於 1,4-二噁烷(8.7 mL)及水(1.5 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 4 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(15 mL)稀釋，且然後用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。將經合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 0 至 20% 於

己烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色油狀物之所要產物(68.3 mg，粗製物)。LCMS $C_{20}H_{20}ClN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 371.1；實測值 371.1。

步驟 5：5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛

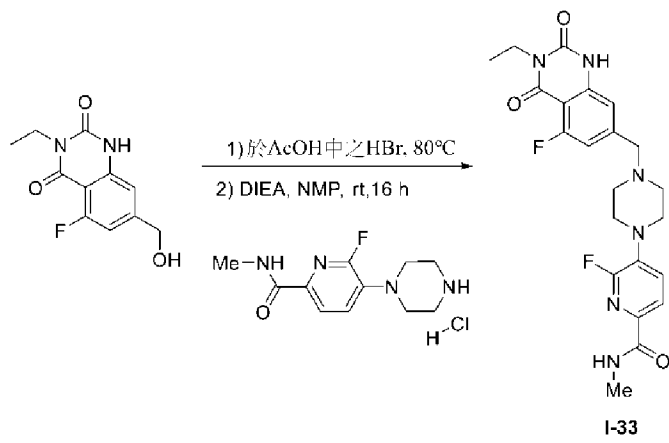
【0476】 向 3-乙基-5-氟-7-乙基喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(68.3 mg, 0.18 mmol) 及偏高碘酸鈉(157.6 mg, 0.74 mmol)於 1,4-二噁烷(1.8 mL)及水(0.3 mL)中之溶液中添加 4%四氧化鐵水溶液(233.8 mL, 0.04 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 5 h，且然後用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。將有機層用水(2 x 5 mL)洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於己烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(12 mg, 18%)。LCMS $C_{19}H_{18}ClN_2O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 373.1；實測值 373.1。

步驟 6：5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-32)

【0477】 在室溫下向 5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛(12 mg, 0.03 mmol)於乙醇(0.4 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(5.6 mg, mmol)、乙酸鈉(6.8 mg)、乙酸(5.6 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後在減壓下去除溶劑，且在室溫下將粗製物溶解於三氟甲磺酸(0.2 mL)及三氟乙酸(2.1 mL)之混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。藉由製備型 HPLC (管柱：SunFire 製備型 C18 OBD 管柱 30*150 mm 5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min)純化混合物；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(2.0 mg)。LCMS $C_{23}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 471.1；實測值 471.2。

實例 33：5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶鹽胺(I-33)

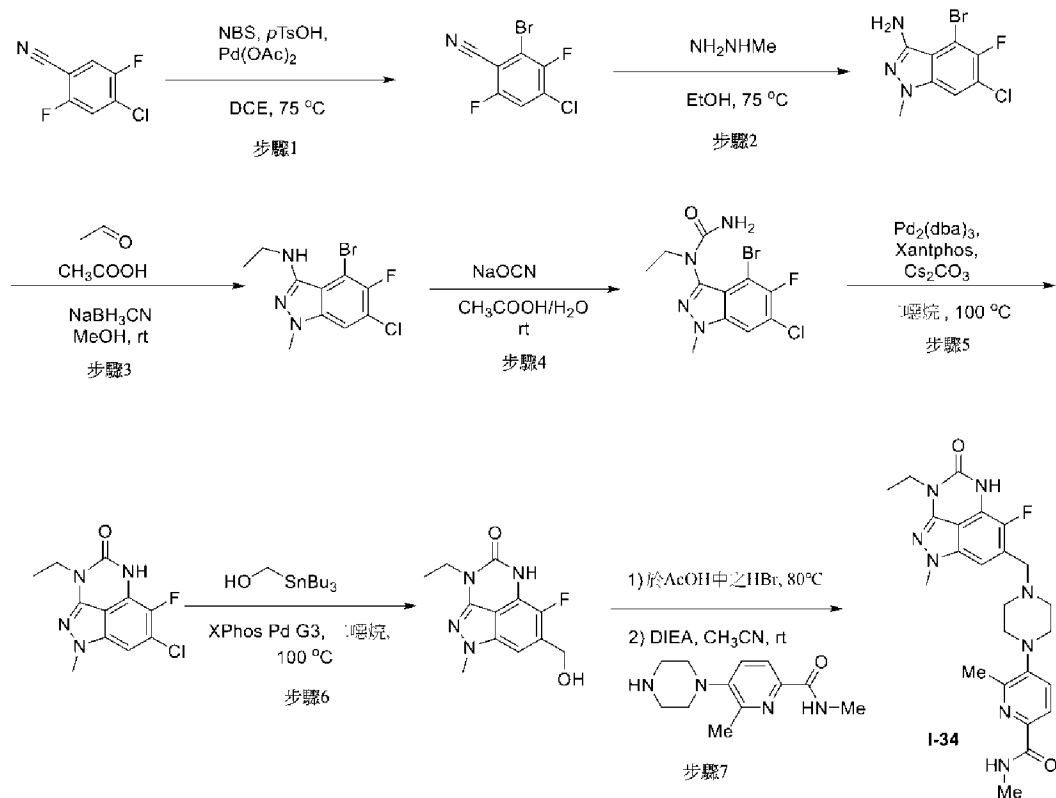
方案 33



【0478】 在室溫下將 3-乙基-5-氟-7-(羥基甲基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(實例 22，步驟 4, 100 mg, 0.42 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)合併；然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於 1-甲基吡咯啶-2-酮(2 mL)中，隨後添加 6-氟-*N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(116 mg, 0.42 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基-2-甲基丙-1-胺(542 mg, 4.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後藉由製備型 HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30*150 mm 5μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 16% B 至 30% B)純化；收集經溶析之流份並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(93 mg)。LCMS C₂₂H₂₅F₂N₆O₃ (M+H)⁺ *m/z* 計算值=459.2；實測值 459.1；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.58-3.46 (s, 8H), 2.93 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例 34：5-(4-((3-乙基-6-氟-1-甲基-4-側氧基-1,3,4,5-四氫吡啶并[3,4,5-*de*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶醯胺(I-34)

方案 34



步驟 1：2-溴-4-氯-3,6-二氟苯甲腈

【0479】 將 4-氯-2,5-二氟苯甲腈(6 g, 34.57 mmol)、N-溴琥珀醯亞胺(6.77 g, 38.03 mmol)、乙酸鈹(II)(0.78 g, 3.46 mmol)及對甲苯磺酸(3.29 g, 17.29 mmol)於 1,2-二氯乙烷(60 mL)中之混合物在 70°C 下在氮氣氣氛下攪拌 12 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(2.2 g, 25%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H)。

步驟 2：4-溴-6-氯-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-胺

【0480】 將 2-溴-4-氯-3,6-二氟苯甲腈(2 g, 7.92 mmol)及甲基肼(40%於水中, 844 mg, 7.33 mmol)於乙醇(8 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 30% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(1.8 g, 82%)。LCMS C₈H₇BrClFN₃ (M+H)⁺ m/z 計算

值= 277.9；實測值 280.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)。

步驟 3：4-溴-6-氯-N-乙基-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-胺

【0481】 將 4-溴-6-氯-5-氟-1-甲基吡啶-3-胺(1 g, 3.59 mmol)及乙醛(127 mg, 2.87 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物用乙酸(103 mg, 1.72 mmol)逐滴處理 1 h；隨後在 0°C 下添加氰基硼氫化鈉(108 mg, 1.72 mmol)。將所得混合物再攪拌 1 h；且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(300 mg, 27%)。LCMS C₁₀H₁₁BrClFN₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 306.0；實測值 306.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 4：1-(4-溴-6-氯-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-乙基脲

【0482】 在室溫下將 4-溴-6-氯-N-乙基-5-氟-1-甲基吡啶-3-胺(300 mg, 0.98 mmol)於乙酸(6 mL)及水(2 mL)中之混合物用氰酸鈉(191 mg, 2.94 mmol)處理 3 h；且然後用水(10 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。將經合併之有機層用飽和碳酸氫鈉(2 x 60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(200 mg, 58%)。LCMS C₁₁H₁₂BrClFN₄O (M+H)⁺ m/z 計算值= 349.0；實測值 349.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5：7-氯-3-乙基-6-氟-1-甲基-1,5-二氫吡啶并[3,4,5-de]喹啉-4(3H)-酮

【0483】 將 1-(4-溴-6-氯-5-氟-1-甲基吡啶-3-基)-1-乙基脲(180 mg, 0.52 mmol)、碳酸銨(335 mg, 1.03 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈾(236 mg, 0.26 mmol)及 4,5-雙(二苄基磷基)-9,9-二甲基咕啉(298 mg, 0.52 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在真空下濃縮。

藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(120 mg, 87%)。LCMS $C_{11}H_{11}ClFN_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值 = 269.1；實測值 269.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 6 : 3-乙基-6-氟-7-(羥基甲基)-1-甲基-1,5-二氫吡唑并[3,4,5-de]喹啉-4(3H)-酮

【0484】 將 7-氯-3-乙基-6-氟-1-甲基-1,5-二氫吡唑并[3,4,5-de]喹啉-4(3H)-酮(110 mg, 0.41 mmol)、甲磺酸基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鉍(II) (69 mg, 0.082 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇(263 mg, 0.82 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(80 mg, 74%)。LCMS $C_{12}H_{14}FN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值 = 265.1；實測值 265.2；

步驟 7 : 5-(4-((3-乙基-6-氟-1-甲基-4-側氧基-1,3,4,5-四氫吡唑并[3,4,5-de]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-34)

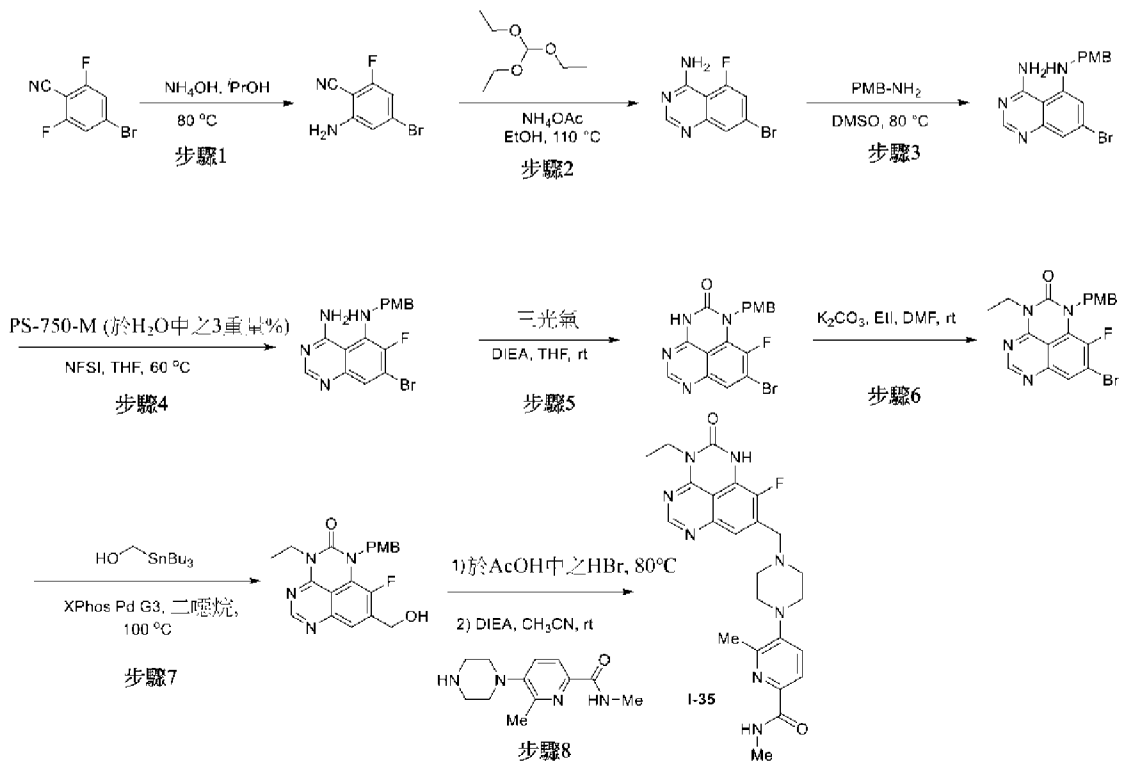
【0485】 在室溫下將 3-乙基-6-氟-7-(羥基甲基)-1-甲基-1,5-二氫吡唑并[3,4,5-de]喹啉-4(3H)-酮(80 mg, 0.3 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 3 mL)合併。然後將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(10 mL)中，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺(81.6 mg, 0.35 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(783 mg, 6.1 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析。在濃縮後，藉由反相急速層析在以下條件下純化殘餘物：(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸酯)中之乙腈，在 30 min 內 5%至 50%梯度；偵測器，UV 254

nm)。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(84 mg)。

LCMS $C_{24}H_{30}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值=481.2；實測值 481.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.59 (m, 2H), 3.58-3.37 (m, 4H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 35：5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-35)

方案 35



步驟 1：2-胺基-4-溴-6-氟苯甲腈

【0486】 將 4-溴-2,6-二氟苯甲腈(10 g, 45.87 mmol)及氫氧化鉍(16.08 g, 458.7 mmol)於丙-2-醇(25 mL)之混合物在 80℃下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(500 mL)稀釋。藉由過濾收集所沉澱之固體且用水(2 x 100 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白

色固體之所要產物(5.8 g, 59%)。LCMS $C_7H_3BrFN_2(M-H)^- m/z$ 計算值= 213.0；實測值 212.9。

步驟 2：7-溴-5-氟喹啉-4-胺

【0487】 將 2-胺基-4-溴-6-氟苯甲腈(3.9 g, 18.14 mmol)、乙酸鉍(21 g, 272.1 mmol)及原甲酸三乙酯(40.32 g, 272.1 mmol)於乙醇(40 mL)中之混合物在 110°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(3.3 g, 75%)。LCMS $C_8H_6BrFN_3(M+H)^+ m/z$ 計算值= 242.0；實測值 242.0。

步驟 3：7-溴- N^5 -(4-甲氧基苄基)喹啉-4,5-二胺

【0488】 將 7-溴-5-氟喹啉-4-胺(1 g, 4.13 mmol)及(4-甲氧基苄基)甲胺(763.2 mg, 6.2 mmol)於二甲亞碸(10 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 5 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 80% 於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到黃色固體(1 g, 67%)。LCMS $C_{16}H_{16}BrN_4O(M+H)^+ m/z$ 計算值= 359.1；實測值 359.0。

步驟 4：7-溴-6-氟- N^5 -(4-甲氧基苄基)喹啉-4,5-二胺

【0489】 將 7-溴- N^5 -(4-甲氧基苄基)喹啉-4,5-二胺(1 g, 2.78 mmol)於 PS-750-M (3% 於水中, 12 mL)中之混合物在室溫下在氮氣氣氛下攪拌 2 min，隨後在 5 min 內在室溫下分批添加於 THF (12 mL)中之 N-氟苯磺醯亞胺(2.19 g, 6.96 mmol)。將所得混合物在 60°C 下再攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 7% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈黃色固體之所要產物(450 mg, 43%)。LCMS $C_{16}H_{15}BrFN_4O(M+H)^+ m/z$ 計算值= 377.0；實測值 377.0； ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J =

6.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 4.10 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -130.20。

步驟 5 : 8-溴-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮

【0490】 將 7-溴-6-氟-N⁵-[(4-甲氧基苄基)甲基]喹啉-4,5-二胺(710 mg, 1.88 mmol)、三光氣(1117 mg, 3.76 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(486.5 mg, 3.76 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物在室溫下在氮氣氣氛下攪拌 1 h；且然後在 0°C 下用飽和氯化銨(水溶液)淬滅。藉由過濾收集所沉澱之固體且用水(3 x 100 mL)洗滌。藉由用乙酸乙酯(100 mL)研磨來純化殘餘物。所得產物為黃色固體(400 mg, 53%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS C₁₇H₁₃BrFN₄O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 403.0；實測值 403.1。

步驟 6 : 8-溴-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮

【0491】 在 0°C 下將 8-溴-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(170 mg, 0.42 mmol)及碳酸鉀(116.5 mg, 0.84 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物用碘乙烷(131.5 mg, 0.84 mmol)處理。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到黃色固體(145 mg, 80%)。LCMS C₁₉H₁₇BrFN₄O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 431.1；實測值 431.0。

步驟 7 : 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮

【0492】 將 8-溴-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(126 mg, 0.29 mmol)、XPhos Pd G3 (50 mg, 0.06 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇 (141 mg, 0.44 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪

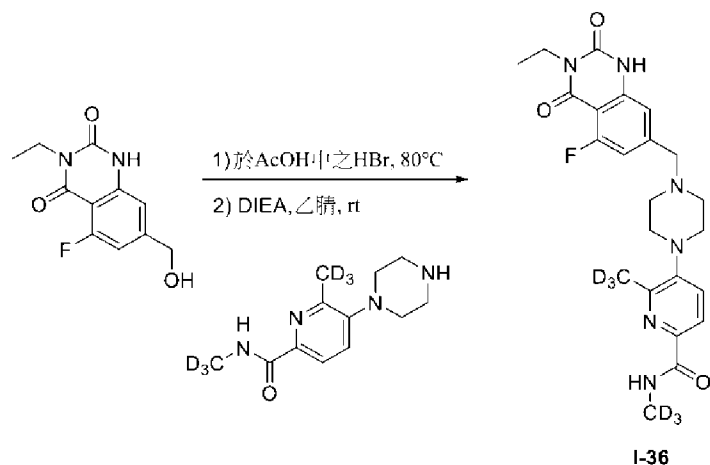
拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(80 mg, 72%)。LCMS $C_{20}H_{20}FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 383.2；實測值 383.0。

步驟 8 : 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-35)

【0493】 在室溫下將 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(80 mg, 0.21 mmol)之混合物與溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 3 mL)合併。然後將反應物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(10 mL)中，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧鹽胺(63 mg, 0.27 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(290 mg, 2.25 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析。在濃縮後，藉由反相急速層析在以下條件下純化殘餘物：(管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1% 三氟乙酸)中之乙腈，在 30 min 內 5% 至 50% 梯度；偵測器，UV 254 nm)。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈淡黃色固體之所要產物的 TFA 鹽(86 mg)。LCMS $C_{24}H_{28}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 479.2；實測值 479.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 36 : 5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-雙(甲基-d3)吡啶鹽胺(I-36)

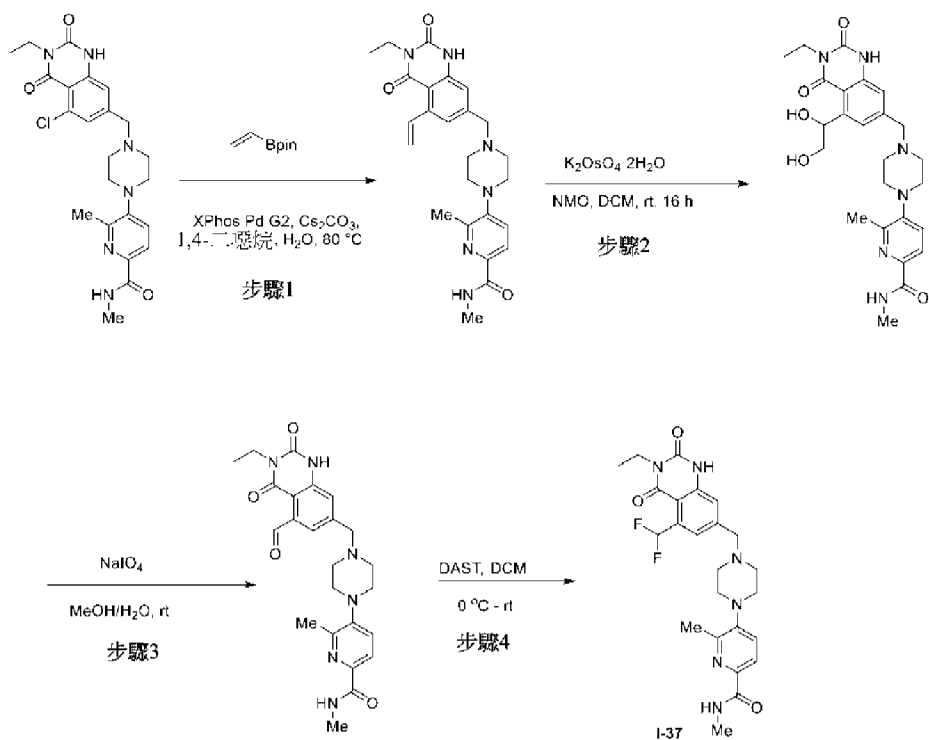
方案 36



【0494】 在室溫下向 3-乙基-5-氟-7-(羥基甲基)-1H-喹啉-2,4-二酮(實例 22，步驟 4：106 mg, 0.45 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1.5 mL)。然後將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙腈(5 mL)中，隨後添加 N,6-雙(甲基-d₃)-5-(吡嗪-1-基)吡啶醯胺(107 mg, 0.45 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.8 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化所得殘餘物(管柱：YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5μm；流動相 A：水(0.1%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：50 mL/min；梯度：在 7 min 內 12% B 至 35% B，偵測器，UV 254/220 nm)。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(66 mg)。LCMS C₂₃H₂₂D₆FN₆O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 461.3；實測值 461.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 3.30-3.17 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 37. 5-(4-((5-(二氟甲基)-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)吡嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-37)

方案 37



步驟 1 : 5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-5-乙烯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺

【0495】 將 5-{4-[(5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1H-喹啉-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺(實例 32 : 440 mg, 0.93 mmol)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(216 mg, 1.4 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (73 mg, 0.09 mmol)及碳酸鉀(609 mg, 1.87 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 6% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈淡黃色固體之所要產物(350 mg, 81%)。LCMS $C_{25}H_{31}N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 463.2；實測值 463.2。

步驟 2 : 5-(4-((5-(1,2-Di 羥基乙基)-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺

【0496】 在室溫下在氮氣氣氛下將 5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-5-乙烯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺(150 mg, 0.32

mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(12 mg, 0.03 mmol)於二氯甲烷(15 mL)及三級丁醇(1.5 mL)中之混合物用 4-甲基嗎啉 N-氧化物(228 mg, 0.97 mmol)分批處理。將反應混合物攪拌 16 h；然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(100 mg, 62%)。LCMS $C_{25}H_{33}N_6O_5$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 497.2；實測值 497.3。

步驟 3 : 5-(4-((3-乙基-5-甲醯基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0497】 在室溫下將 5-(4-((5-(1,2-二羥基乙基)-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(100 mg, 0.2 mmol)於甲醇(2.5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物用過碘酸鈉(64.6 mg, 0.3 mmol)分批處理。將反應混合物攪拌 30 min；然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(80 mg, 86%)。LCMS $C_{24}H_{29}N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 465.2；實測值 465.3。

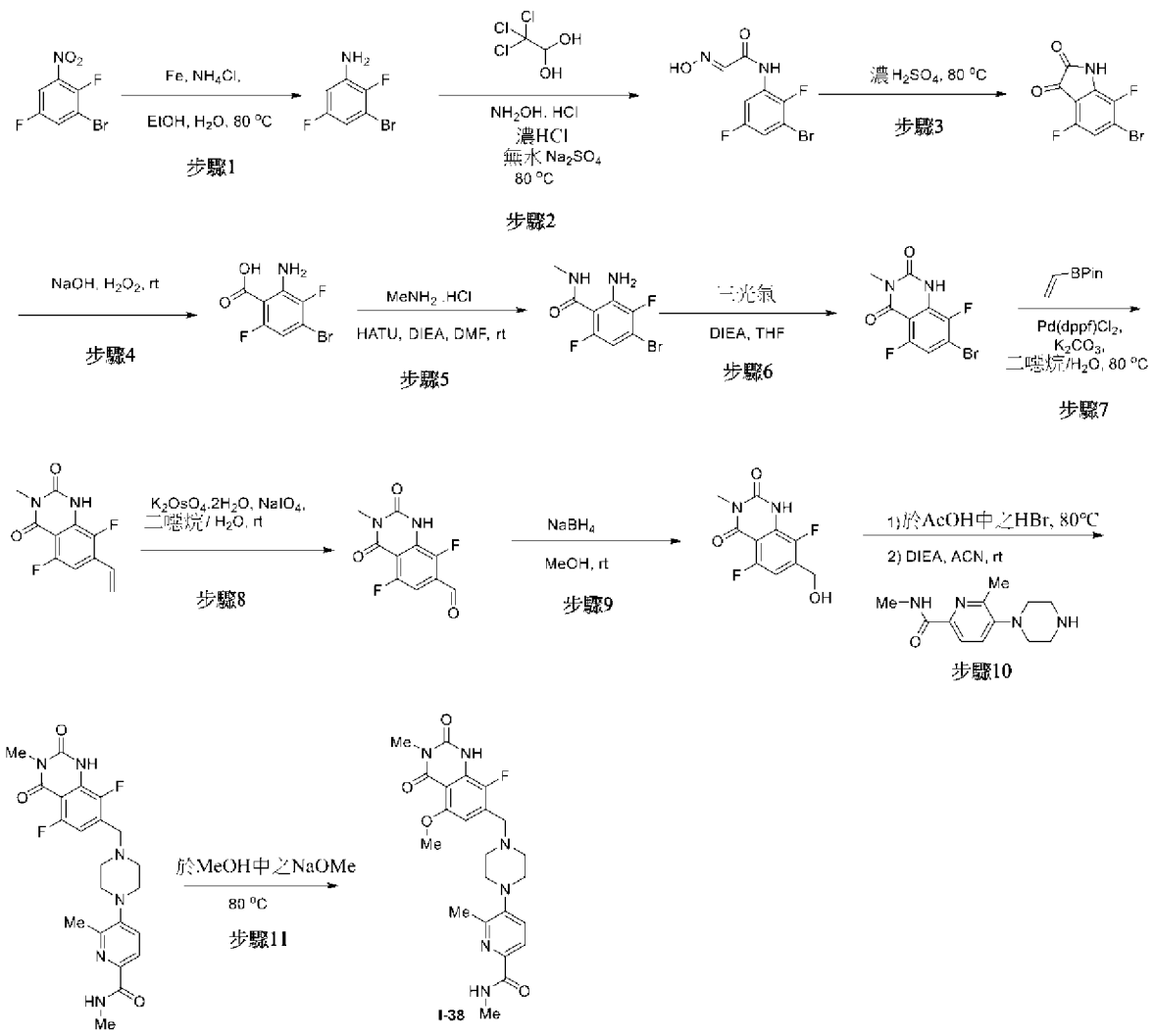
步驟 4 : 5-(4-((5-(二氟甲基)-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-37)

【0498】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 5-(4-((3-乙基-5-甲醯基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(130 mg, 0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL, 78.6 mmol)中之混合物中逐滴分批添加二乙基胺基三氟化硫(226 mg, 1.4 mmol)。將反應混合物在室溫下在氮氣氣氛下攪拌 24 h；然後在 0°C 下用飽和氯化銨(1 mL)淬滅，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供所要產物。經由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 25 min 內 10%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。將流份合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(85 mg)。LCMS $C_{24}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z

計算值= 487.2；實測值 487.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07-7.87 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61-3.45 (m, 4H), 3.35-3.17 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 38：5-(4-((8-氟-5-甲氧基-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-38)

方案 38



步驟 1：3-溴-2,5-二氟苯胺

【0499】 將 1-溴-2,5-二氟-3-硝基苯(20 g, 84.0 mmol)、鐵(23.5 g, 420.2 mmol)及氯化銨(13.5 g, 252.1 mmol)於乙醇(180 mL)及水(20 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，將濾餅用乙醇(3 x 100 mL)洗

滌。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 15%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(16.5 g, 94%)。LCMS $C_6H_5BrF_2N$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 208.0；實測值 207.9。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.67-6.61 (m, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H)。

步驟 2：(E)-N-(3-溴-2,5-二氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺

【0500】 向 3-溴-2,5-二氟苯胺(16.4 g, 78.8 mmol)、水合氯醛(19.6 g, 118.3 mmol)、羥胺鹽酸鹽(17.5 g, 252.3 mmol)、硫酸鈉(67.2 g, 473.1 mmol)於水(180 mL)中之混合物中添加鹽酸(6M, 4.1 mL)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 5 h。在冷卻至室溫後，藉由過濾收集沉澱，將其用水(3 x 100 mL)洗滌，且在真空下乾燥，提供呈灰白色固體之所要產物(20 g, 90%)。LCMS $C_8H_6BrF_2N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 279.0；實測值 279.1。

步驟 3：6-溴-4,7-二氟吡啶-2,3-二酮

【0501】 將(E)-N-(3-溴-2,5-二氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺(10 g, 35.8 mmol)於濃硫酸(100 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 3 h。在冷卻至 0°C 後，將混合物用 20%氫氧化鈉水溶液中中和至 pH = 7，且然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(8.3 g, 88%)。LCMS $C_8H_3BrF_2NO_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 261.9；實測值 261.8。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09-7.05 (m, 1H)。

步驟 4：2-胺基-4-溴-3,6-二氟苯甲酸

【0502】 在 0°C 下將 6-溴-4,7-二氟吡啶-2,3-二酮(5 g, 19.1 mmol)及氫氧化鈉(7.1 g, 177.5 mmol)於水(50 mL)中之混合物用過氧化氫(30%, 3.38 g, 99.2 mmol)逐滴處理。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後用濃鹽酸中和至 pH 7。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由反相急速層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，

C18 矽膠；流動相，於水(0.1%甲酸)中之乙腈，在 20 min 內 5%至 55%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈黃色固體之所要產物(2.2 g, 46%)。LCMS $C_7H_3BrF_2NO_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 249.9；實測值 249.8。

步驟 5：2-胺基-4-溴-3,6-二氟-N-甲基苯甲醯胺

【0503】 在室溫下將 2-胺基-4-溴-3,6-二氟苯甲酸(3 g, 11.9 mmol)及 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(5.43 g, 14.3 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中之混合物攪拌 20 min。然後添加甲胺鹽酸鹽(0.96 g, 14.3 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(4.61 g, 35.7 mmol)。將反應混合物再攪拌 16 h；然後用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，提供呈白色固體之所要產物(2.1 g, 67%)。LCMS $C_8H_8BrF_2N_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 265.0；實測值 265.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 2.97 (s, 3H)。

步驟 6：7-溴-5,8-二氟-3-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0504】 在 0°C 下將 2-胺基-4-溴-3,6-二氟-N-甲基苯甲醯胺(2 g, 7.5 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(1.95 g, 15.1 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之混合物用三光氣(2.24 g, 7.5 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h；然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(2 g, 91%)。LCMS $C_9H_4BrF_2N_2O_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 289.0；實測值 289.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H)。

步驟 7：5,8-二氟-3-甲基-7-乙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0505】 將 7-溴-5,8-二氟-3-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(2.2 g, 7.5 mmol)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.75 g, 11.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(0.62 g, 0.7 mmol)及碳酸鉀(2.1 g, 15.1 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 4 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 60%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，提供呈黃色固體之所要產物(1.4 g, 78%)。LCMS $C_{11}H_9F_2N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 239.1；實測值 239.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H)。

步驟 8：5,8-二氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛

【0506】 將 5,8-二氟-3-甲基-7-乙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.2 g, 5.0 mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(0.19 g, 0.5 mmol)、過碘酸鈉(2.16 g, 10.1 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(0.9 g, 74%)。LCMS $C_{10}H_5F_2N_2O_3$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 239.0；實測值 238.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H)。

步驟 9：5,8-二氟-7-(羥基甲基)-3-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0507】 在 0°C 下將 5,8-二氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛(850 mg, 3.54 mmol)於甲醇(25 mL)中之混合物用硼氫化鈉(268 mg, 7.1 mmol)分批處理。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min；然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(500 mg, 56%)。LCMS $C_{10}H_9F_2N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 243.1；實測值 243.0。

步驟 10 : 5-(4-((5,8-二氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺

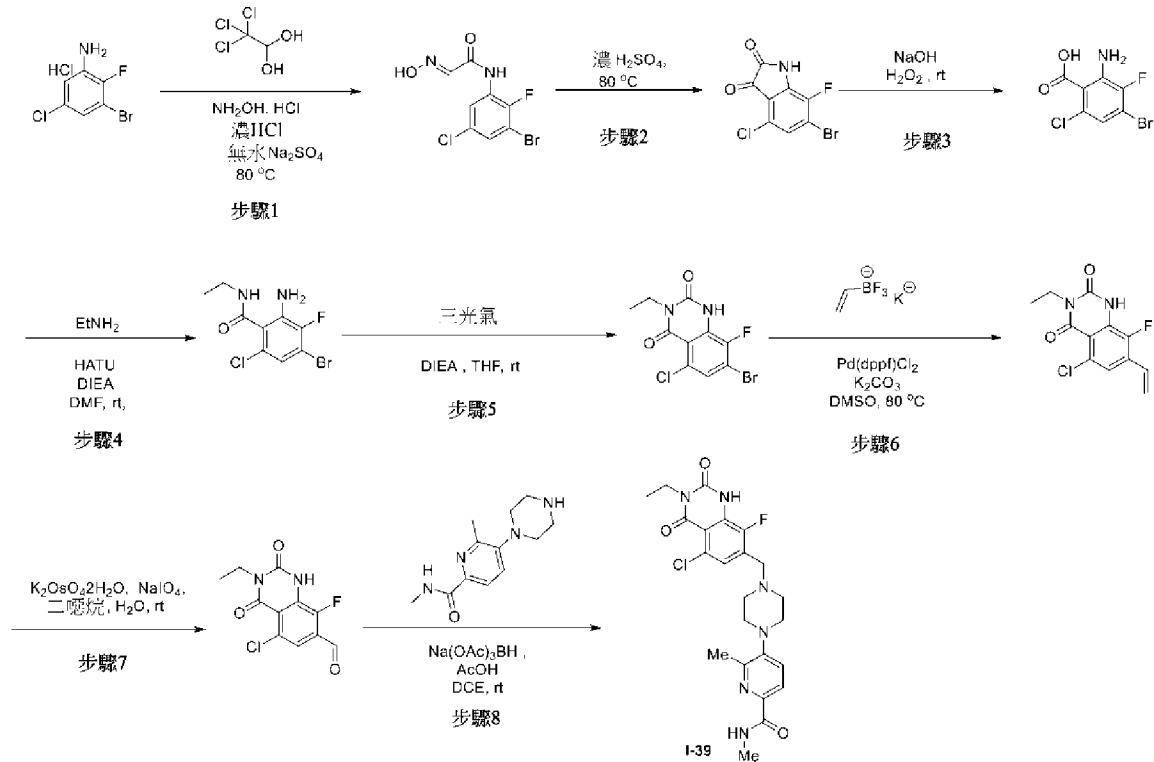
【0508】 將 5,8-二氟-7-(羥基甲基)-3-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(120 mg, 0.5 mmol)及溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)之混合物在 80°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(2 mL)，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(128 mg, 0.5 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(512 mg, 4.0 mmol)。將所得混合物再攪拌 16 h；然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈白色固體之所要產物(190 mg, 84%)。LCMS $C_{22}H_{25}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 459.2；實測值 459.0。

步驟 11 : 5-(4-((8-氟-5-甲氧基-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(1-38)

【0509】 將 5-(4-((5,8-二氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(120 mg, 0.26 mmol)及甲醇鈉(33 重量%於甲醇中之溶液, 5 mL)之混合物在 80°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化所得殘餘物(管柱：XBridge Prep 苯基 OBD 管柱，19*150 mm，5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：在 8 min 內 5% B 至 20% B，偵測器：UV 254/220 nm)。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(63 mg)。LCMS $C_{23}H_{28}FN_6O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 471.2；實測值 471.2。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.21 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

實例 39：5-(4-((5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-39)

方案 39



步驟 1：(E)-N-(3-溴-5-氯-2-氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺

【0510】 在 0℃ 下將硫酸鈉(32.66 g, 229.96 mmol)於水(280 mL)中之混合物用水合氯醛(9.51 g, 57.49 mmol)分批處理，隨後在 0℃ 下添加 3-溴-5-氯-2-氟苯胺鹽酸鹽(10 g, 38.33 mmol)、濃鹽酸(2.38 g, 65.15 mmol)及羥胺鹽酸鹽(8.52 g, 122.643 mmol)。將反應混合物在 80℃ 下攪拌 5 h。在冷卻至室溫後，藉由過濾收集沉澱，用水(3 x 400 mL)洗滌，且在真空下乾燥，得到黃色固體(10 g, 88%)。LCMS $C_8H_4BrClFN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 292.9；實測值 292.9；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H)。

步驟 2：6-溴-4-氯-7-氟吡啶-2,3-二酮

【0511】 在 80°C 下將(*E*)-*N*-(3-溴-5-氯-2-氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺(10 g, 33.8 mmol)於濃硫酸(25 mL)中之混合物攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，將混合物倒入冰/水(500 mL)中。藉由過濾收集沉澱，且用水(3 x 100 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到棕紅色固體(5.48 g, 58%)。LCMS $C_8H_7BrClFNO_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值=275.9；實測值 275.8；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H)。

步驟 3：2-胺基-4-溴-6-氯-3-氟苯甲酸

【0512】 在 0°C 下向 6-溴-4-氯-7-氟吡啶-2,3-二酮(5.3 g, 19.03 mmol)及氫氧化鈉(7.08 g, 177 mmol)於水(85 mL)中之混合物中逐滴添加過氧化氫(30%, 11.2 g, 98.8 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌 5 h。將混合物用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。然後在 0°C 下將水層用濃鹽酸中和 pH 7。將所得混合物在減壓下濃縮。向所得殘餘物中添加乙酸乙酯(500 mL)。將混合物攪拌 2 h；且然後過濾。將濾餅用乙酸乙酯(3 x 100 mL)洗滌。將經合併之濾液在減壓下濃縮，得到黃色固體(4.7 g, 92%)。LCMS $C_7H_3BrClFNO_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 265.9；實測值 265.9。

步驟 4：2-胺基-4-溴-6-氯-*N*-乙基-3-氟苯甲醯胺

【0513】 向 2-胺基-4-溴-6-氯-3-氟苯甲酸(3.8 g, 14.15 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液中添加 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(6.46 g, 16.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 15 min。添加乙胺鹽酸鹽(1.73 g, 21.2 mmol)，隨後 *N,N*-二異丙基乙胺(5.49 g, 42.4 mmol)。將反應混合物再攪拌 2 h；且然後用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到淡黃色固體(3.5 g, 84%)。LCMS $C_9H_{10}BrClFN_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 295.0；實測值 295.0。

步驟 5：7-溴-5-氯-3-乙基-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0514】 在 0℃ 下將 N,N-二異丙基乙胺(3.06 g, 23.69 mmol)及 2-胺基-4-溴-6-氯-N-乙基-3-氟苯甲醯胺(3.5 g, 11.84 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之混合物用三光氣(3.51 g, 11.84 mmol)分批處理。使反應物升溫至室溫，且攪拌 1 h。然後在 0℃ 下將反應物用飽和氯化銨(水溶液)淬滅，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到白色固體(3 g, 79%)。LCMS $C_{10}H_6BrClFN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 318.9；實測值 318.7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 6：5-氯-3-乙基-8-氟-7-乙烯基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0515】 將 7-溴-5-氯-3-乙基-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(2 g, 6.2 mmol)、碳酸鉀(2.58 g, 18.66 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(1.01 g, 1.24 mmol)及乙烯基三氟硼氫化鉀(2.5 g, 18.66 mmol)於二甲亞砜(20 mL)中之混合物在 80℃ 下在氮氣氣氛下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將反應物用水(200 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 20%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到黃色固體(1.38 g, 83%)。LCMS $C_{12}H_{11}ClFN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 269.0；實測值 268.9。

步驟 7：5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛

【0516】 將 5-氯-3-乙基-8-氟-7-乙烯基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.36 g, 5.06 mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(0.37 g, 1.01 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌 0.5 h。添加過碘酸鈉(4.33 g, 20.25 mmol)。將反應混合物再攪拌 2 h；且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於

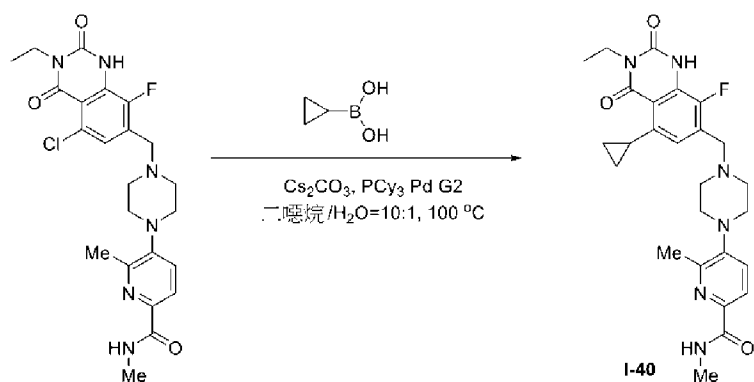
二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到灰白色固體(1 g, 73%)。LCMS $C_{11}H_7ClFN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 269.0；實測值 269.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 8 :5-(4-((5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-39)

【0517】 將 5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛(80 mg, 0.3 mmol)及 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(88 mg, 0.33 mmol)於 1,2-二氯乙烷(2 mL)中之混合物攪拌 30 min。添加乙酸(1.78 mg, 0.03 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(251 mg, 1.18 mmol)。在室溫下再攪拌 16 h 後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析。藉由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 35 min 內 5%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(63 mg)。LCMS $C_{23}H_{27}ClFN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 489.2；實測值 489.2。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 40. 5-(4-((5-環丙基-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-40)

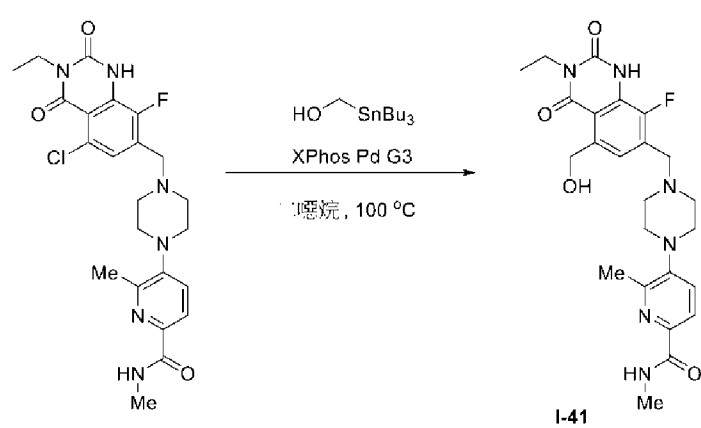
方案 40



【0518】 將 5-{4-[(5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1H-喹啉-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺(實例 39, 100 mg, 0.2 mmol)、環丙基硼酸(53 mg, 0.6 mmol)、碳酸鉀(200 mg, 0.6 mmol)及(氯[(三環己基膦)-2-(2'-胺基聯苯基)]鈀(II)) (36 mg, 0.06 mmol)於二噁烷(3 mL)及水(0.3 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供粗產物。藉由反相急速層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 25 min 內 10%至 50%梯度，偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(70 mg)。LCMS $C_{26}H_{32}FN_6O_3 (M+H)^+$ m/z 計算值= 495.3；實測值 495.2； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67-3.52 (m, 6H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H)。

實例 41. 5-(4-((3-乙基-8-氟-5-(羥基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-41)

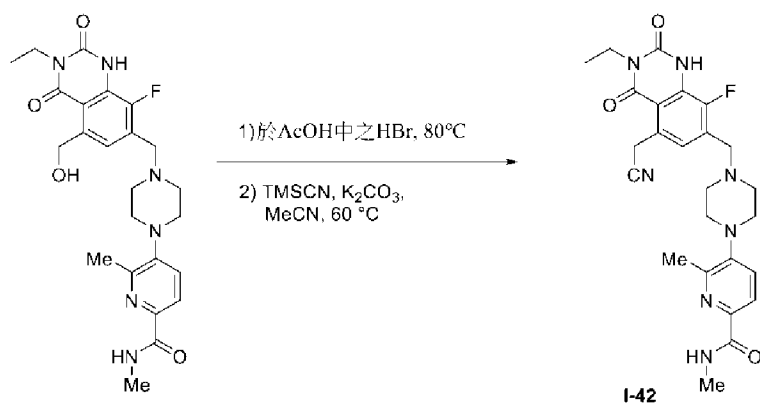
方案 41



【0519】 將 5-{4-[(5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1H-喹啉-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺(實例 39，200 mg, 0.4 mmol)、(三丁基錫烷基)甲醇(197 mg, 0.6 mmol)及甲磺酸基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II) (69 mg, 0.08 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物在 100℃下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物。藉由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 22 min 內 5%至 95%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(68 mg)。LCMS C₂₄H₃₀FN₆O₄ (M+H)⁺ m/z 計算值=485.2；實測值 485.2；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67-3.52 (m, 6H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 42. 5-(4-((5-(氟基甲基)-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-42)

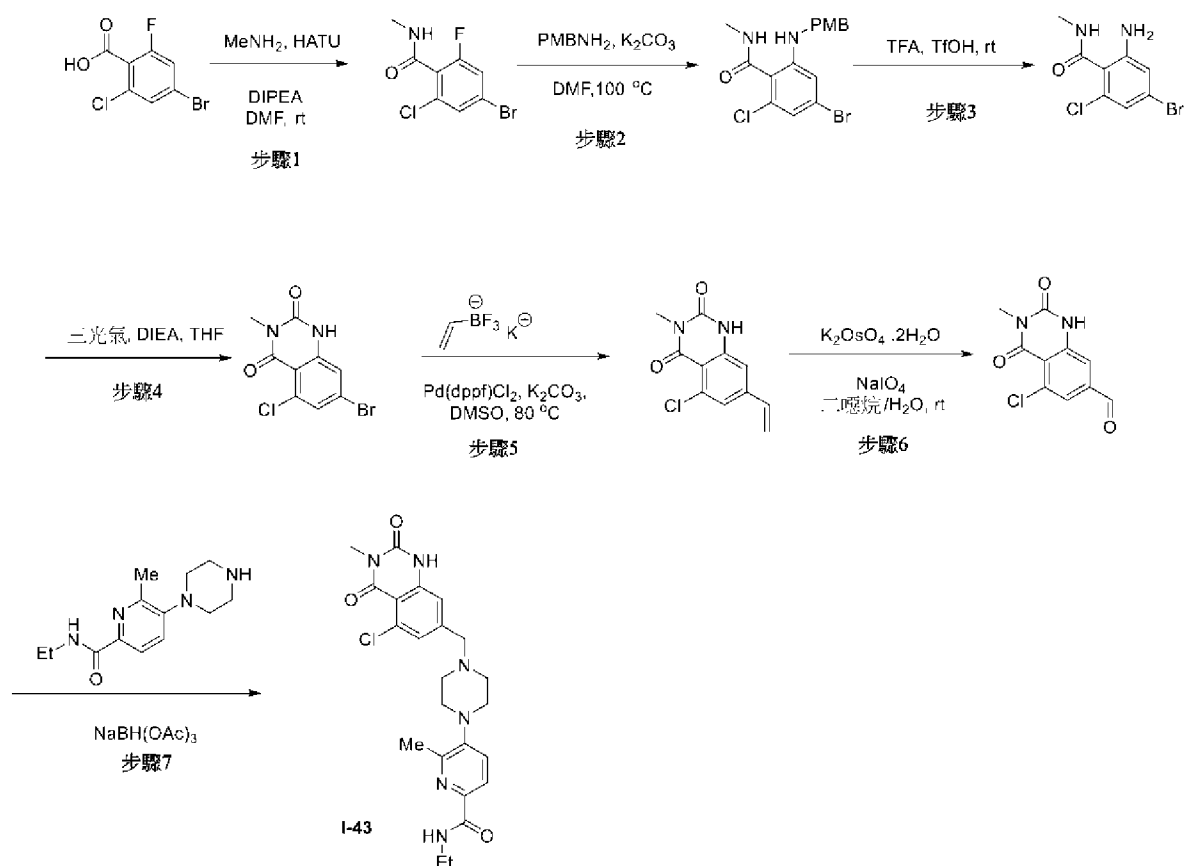
方案 42



【0520】 在室溫下向 5-(4-{{3-乙基-8-氟-5-(羥基甲基)-2,4-二側氧基-1H-噻唑啉-7-基}甲基}吡嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶-2-羧醯胺(實例 41, 103 mg, 0.21 mmol) 中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)。將反應混合物在 80°C 下加熱 1 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。將所得混合物用水(20 mL)稀釋。將混合物用碳酸鉀鹼化至 pH 9。將所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。向所得殘餘物中裝入乙腈(2 mL)，隨後裝入三甲基矽基氰化物(32 mg, 0.32 mmol)及碳酸鉀(88 mg, 0.64 mmol)。將所得混合物在 60°C 下再攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供粗產物。藉由反相急速層析在以下條件下純化粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 25 min 內 5%至 95%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(56 mg)。LCMS C₂₅H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值=494.2；實測值 494.2；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62-3.43 (m, 6H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.94 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 43：5-(4-((5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻唑啉-7-基)甲基)吡嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺(I-43)

方案 43



步驟 1：4-溴-2-氯-6-氟-N-甲基苯甲醯胺

【0521】 將 4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸(9 g, 35.5 mmol)及 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(16.2 g, 42.6 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(90 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min。添加甲胺(2 M 於四氫呋喃中, 19.5 mL, 39.1 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(13.8 g, 106.5 mmol)。將反應混合物再攪拌 2 h；且然後用水(1000 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈白色固體之所要產物(8.03 g, 85%)。LCMS $C_8H_7BrClFNO$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 265.9；實測值 265.8。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -110.81。

步驟 2：4-溴-2-氯-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-N-甲基苯甲醯胺

【0522】 將 4-溴-2-氯-6-氟-N-甲基苯甲醯胺(3.6 g, 13.36 mmol)、碳酸鉀(7.4 g, 53.4 mmol)及 4-甲氧基苄基胺(3.67 g, 26.7 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(36 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(400 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 400 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由反相急速層析在以下條件下純化所得殘餘物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之甲醇，在 30 min 內 50%至 95%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈棕色固體之所要產物(4.45 g, 86%)。LCMS $C_{16}H_{17}BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 383.0；實測值 383.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

步驟 3：2-胺基-4-溴-6-氯-N-甲基苯甲醯胺

【0523】 在室溫下將 4-溴-2-氯-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-N-甲基苯甲醯胺(4.3 g, 9.9 mmol)於三氟乙酸(8 mL)中之混合物用三氟甲磺酸(2.5 mL)逐滴處理。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h；且然後倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)中。將混合物用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物(2.26 g, 86%)。LCMS $C_8H_9BrClN_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 263.0；實測值 262.9；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.01 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

步驟 4：7-溴-5-氯-3-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0524】 在 0°C 下將 2-胺基-4-溴-6-氯-N-甲基苯甲醯胺(2.06 g, 7.74 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(3 g, 23.2 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之混合物用三光氣(2.76

g, 9.3 mmol)分批處理。將反應混合物在室溫下攪拌 40 min；且然後在 0°C 下用飽和氯化銨水溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之所要產物(2.57 g)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS $C_9H_7BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 288.9；實測值 288.8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H)。

步驟 5：5-氯-3-甲基-7-乙基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0525】 將 7-溴-5-氯-3-甲基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(2.47 g, 8.53 mmol)、乙烯基三氟硼氫化鉀(3.43 g, 25.6 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(695 mg, 0.85 mmol)及碳酸鉀(3.54 g, 25.6 mmol)於二甲亞砜(30 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(400 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 400 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈淡黃色固體之所要產物(1.17 g, 58%)。LCMS $C_{11}H_{10}ClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 237.0；實測值 237.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.6, 10.9, 1H), 6.01 (d, J = 17.6, 1H), 5.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H)。

步驟 6：5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻唑啉-7-甲醛

【0526】 在室溫下將 5-氯-3-甲基-7-乙基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(960 mg, 4.06 mmol)於二噁烷(25 mL)及水(5 mL)中之混合物用鐵酸鉀(VI)二水合物(299 mg, 0.8 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌 30 min；且然後添加過碘酸鈉(3.47 g, 16.2 mmol)。將反應混合物再攪拌 1 h；且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱

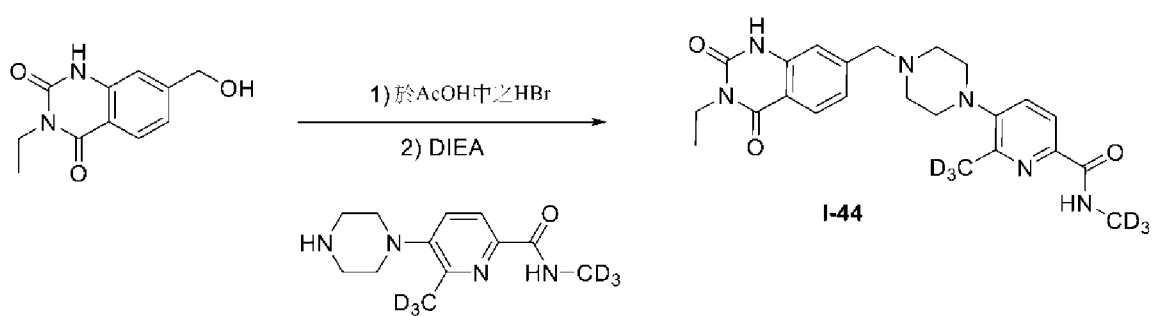
層析純化所得殘餘物，用 25%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈綠色固體之所要產物(870 mg, 90%)。LCMS $C_{10}H_6ClN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 237.0；實測值 236.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H)。

步驟 7：5-(4-((5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺(I-43)

【0527】 在室溫下將 5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛 (100 mg, 0.42 mmol)於 1,2-二氯乙烷(3 mL)中之溶液用 N-乙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺(135 mg, 0.55 mmol)處理。將混合物攪拌 1 h。將反應物冷卻至 0°C，且分批裝入三乙醯氧基硼氫化鈉(133 mg, 0.63 mmol)。將反應混合物再攪拌 1 h；且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供所要產物。藉由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 20 min 內 5%至 95%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(55 mg)。LCMS $C_{23}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 471.2；實測值 471.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.58-3.49 (m, 4H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 44：5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-雙(甲基-d3)吡啶醯胺(I-44)

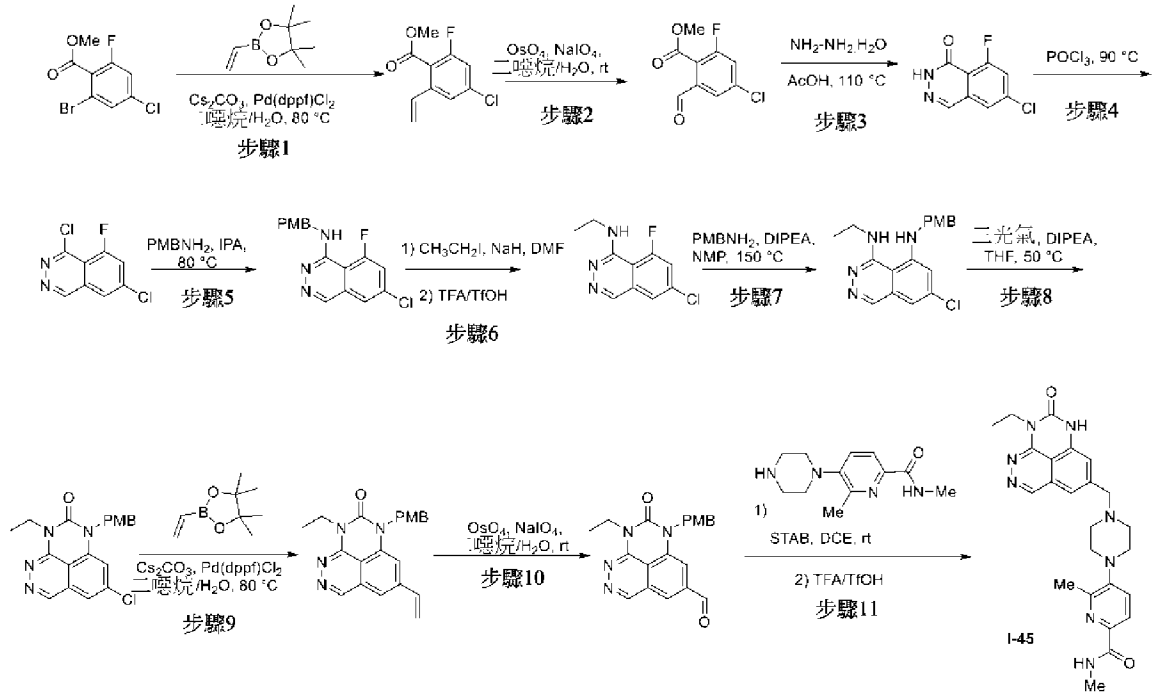
方案 44



【0528】 所要化合物之三氟乙酸(TFA)鹽係根據實例 16 中所述之程序，使用 N,6-雙(甲基-d₃)-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺代替 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽作為起始材料來製備。LCMS C₂₃H₂₃D₆N₆O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 443.3；實測值 443.1；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.47 (m, 6H), 3.23-3.08 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 45：5-[4-[(12-乙基-11-側氧基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.0^{5,13}]十三烷-1,3,5,7,9(13)-戊烯-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-羧醯胺(I-45)

方案 45



步驟 1：4-氯-2-氟-6-乙烯基-苯甲酸甲酯

【0529】 將 2-溴-4-氯-6-氟-苯甲酸甲酯(3.50 g, 13.09 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(2.42 g, 15.70 mmol)、碳酸二鉀(5.43 g, 39.26 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1.07 g, 1.31 mmol)於 40 mL 1,4-二噁烷及 10 mL 水中之混合物用 N₂ 鼓泡 5 min。將所得反應混合物在 80°C 下攪拌 4h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用己烷、DCM 及乙酸乙酯溶析，提供所要產物(2.55 g, 90%)。

步驟 2：4-氯-2-氟-6-甲醯基-苯甲酸甲酯

【0530】 向 4-氯-2-氟-6-乙基-苯甲酸甲酯(2.65 g, 12.35 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)及水(20 mL)中之混合物中添加過碘酸鈉(7.92 g, 37.04 mmol)。然後逐滴添加四氧化鐵(4 重量%於 H₂O 中, 4.00 g, 0.63 mmol)。在室溫下攪拌 4 h 後，將反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 DCM 及乙酸乙酯溶析，提供所要產物(2.34 g, 87.5 %)。

步驟 3：6-氯-8-氟-2H-酞嗪-1-酮

【0531】 向 4-氯-2-氟-6-甲醯基-苯甲酸甲酯(2.34 g, 10.80 mmol)於 50 mL AcOH 中之經攪拌溶液中逐滴添加水合肼(0.81 g, 16.21 mmol)。然後將反應混合物在 110°C 下攪拌 2h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。然後將粗產物用飽和 NaHCO₃(水溶液)洗滌且用 EtOAc 萃取 3 次。將經合併之有機物用飽和 NaCl (水溶液)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 DCM 及乙酸乙酯溶析，提供所要產物(1.45 g, 67 %)。LCMS C₈H₅ClFN₂O (M+H)⁺ m/z 計算值= 199.0；實測值 199.0。

步驟 4：1,6-二氯-8-氟-酞嗪

【0532】 將 6-氯-8-氟-2H-酞嗪-1-酮(750 mg, 3.78 mmol)及三氯氧磷(3.00 mL, 32.09 mmol)中之混合物在 90°C 下攪拌 2 h。將反應物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。將所分離之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0~50% EtOAc/DCM)純化所得殘餘物，得到所要產物(610 mg, 80%)。LCMS $C_8H_4Cl_2FN_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 217.0；實測值 217.1。

步驟 5：6-氯-8-氟-N-[(4-甲氧基苄基)甲基]酞嗪-1-胺

【0533】 向 1,6-二氯-8-氟-酞嗪(600.00 mg, 2.76 mmol)於 10 mL IPA 中之經攪拌溶液中添加 4-甲氧基苄基胺(455 mg, 3.32 mmol)且將所得混合物在 80°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。藉由矽膠管柱層析(5~75% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到所要產物(615 mg, 70%)。LCMS $C_{16}H_{14}ClFN_3O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 318.1；實測值 318.0。

步驟 6：6-氯-N-乙基-8-氟-酞嗪-1-胺

【0534】 在 0°C 下向 6-氯-8-氟-N-[(4-甲氧基苄基)甲基]酞嗪-1-胺(600 mg, 1.89 mmol)於 10 mL DMF 中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(67.97 mg, 2.83 mmol)並將所得混合物攪拌 30 min。然後添加碘乙烷(441.77 mg, 2.83 mmol)，使所得混合物升溫室溫且攪拌 2h。將反應物用飽和 NH_4Cl (水溶液)淬滅且用 EtOAc (3 x)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物用 2,2,2-三氟乙酸(1.45 mL)及三氟甲磺酸(0.17 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌 1 h，且然後在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於 DCM 中，用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)及鹽水洗滌。將所分離之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到所要產物(410 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS $C_{10}H_{10}ClFN_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 226.1；實測值 226.0。

步驟 7：6-氯-N1-乙基-N8-[(4-甲氧基苄基)甲基]酞嗪-1,8-二胺

【0535】 向 6-氯-N-乙基-8-氟-酞嗪-1-胺(500 mg, 2.22 mmol)於 10 mL NMP 中之經攪拌溶液中添加 4-甲氧基苄基胺(607.9 mg, 4.43 mmol)及 N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(859.14 mg, 6.65 mmol)。將所得混合物在 150°C 下攪拌 2h。將反應物冷卻至室溫並用水稀釋。藉由過濾收集所得沉澱，得到呈淺黃色固體之所要產物(602 mg, 79%)。LCMS $C_{18}H_{20}ClN_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 343.1；實測值 343.1。

步驟 8: 7-氯-12-乙基-10-[(4-甲氧基苄基)甲基]-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5(13),6,8-戊烯-11-酮

【0536】 在 0°C 下向 6-氯-N1-乙基-N8-[(4-甲氧基苄基)甲基]酞嗪-1,8-二胺(600 mg, 1.75 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(531.3 mg, 4.11 mmol)於 10 mL THF 中之混合物中添加雙(三氯甲基)碳酸酯(363.55 mg, 1.23 mmol)。將混合物在 50°C 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將反應物用飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅，用 EtOAc (3 x 20 mL)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 0~60% 於己烷中之乙酸乙酯溶析，提供所要產物(525 mg, 81%)。LCMS $C_{19}H_{18}ClN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 369.1；實測值 369.1。

步驟 9: 12-乙基-10-[(4-甲氧基苄基)甲基]-7-乙烯基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5(13),6,8-戊烯-11-酮

【0537】 將 7-氯-12-乙基-10-[(4-甲氧基苄基)甲基]-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5(13),6,8-戊烯-11-酮(550 mg, 1.49 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(459.35 mg, 2.98 mmol)、碳酸銨(1457.64 mg, 4.47 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (109.12 mg, 0.15 mmol)於 10 mL 1,4-二噁烷及 2 mL 水中之混合物用 N_2 鼓泡 5 min。將所得反應混合物在 80°C 下攪拌 4h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將經合併之有機物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管

柱層析純化所得殘餘物，用己烷、DCM 及乙酸乙酯溶析，提供所要產物(450 mg, 83%)。LCMS $C_{21}H_{21}N_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 361.2；實測值 361.1。

步驟 10：12-乙基-10-[(4-甲氧基苯基)甲基]-11-側氧基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5(13),6,8-戊烯-7-甲醛

【0538】向 12-乙基-10-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-乙烯基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5(13),6,8-戊烯-11-酮(500 mg, 1.39 mmol)於 1,4-二噁烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加過碘酸鈉(890.2 mg, 4.16 mmol)。逐滴添加四氧化鐵(4 重量%於 H₂O 中, 444.9 mg, 0.07 mmol)。在室溫下攪拌 4 h 後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 DCM 及乙酸乙酯溶析，提供所要產物(275 mg, 54%)。LCMS $C_{20}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 363.1；實測值 363.1。

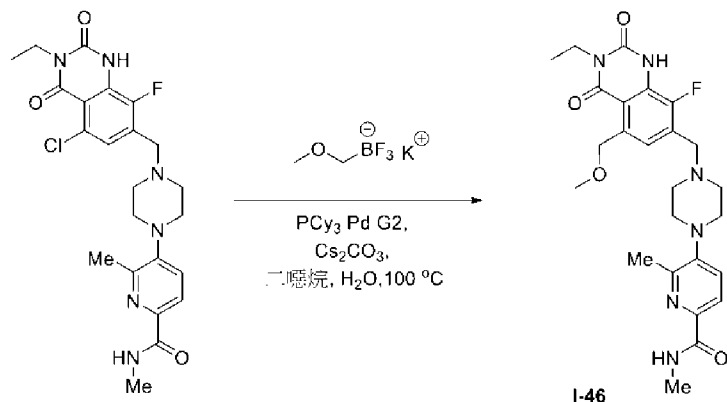
步驟 11：5-[4-[(12-乙基-11-側氧基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5,7,9(13)-戊烯-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-羧醯胺(1-45)

【0539】在室溫下向 12-乙基-10-[(4-甲氧基苯基)甲基]-11-側氧基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.05,13]十三烷-1,3,5(13),6,8-戊烯-7-甲醛(30 mg, 0.08 mmol)及 N,6-二甲基-5-哌嗪-1-基-吡啶-2-羧醯胺(23 mg, 0.10 mmol)於 1 mL DCE 中之經攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(52.6 mg, 0.25 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，將反應混合物用飽和 NaHCO₃(水溶液)稀釋且用 DCM 萃取。將經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物用 2,2,2-三氟乙酸(1.50 mL)及三氟甲磺酸(0.40 mL)處理。將混合物在 50°C 下攪拌 1 h，且然後濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱；流動相 A：水(0.05% 三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 30%

B)純化所得殘餘物。收集經溶析之流份並凍乾，得到所要產物的 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{29}N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 461.2；實測值 461.1。

實例 46：5-(4-((3-乙基-8-氟-5-(甲氧基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-46)

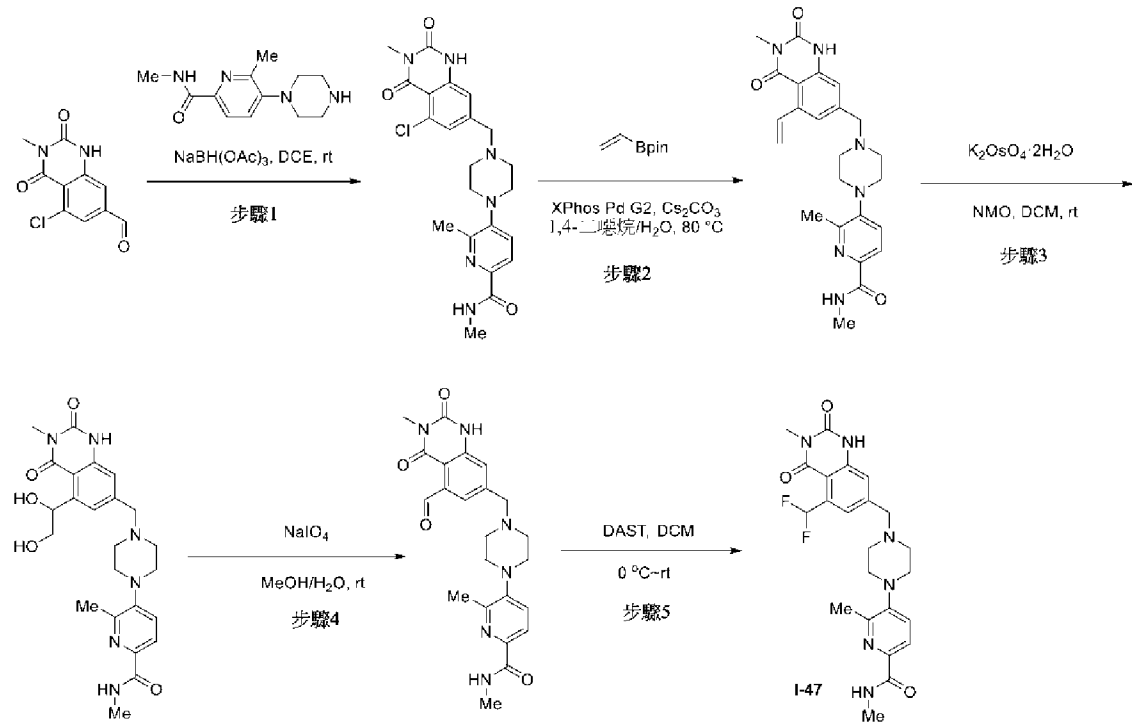
方案 46



【0540】 將 5-(4-((5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(實例 39, 80 mg, 0.16 mmol)、三氟(甲氧基甲基)硼氫化鉀(49.7 mg, 0.33 mmol)、PCy₃ Pd G2 (29 mg, 0.05 mmol)及碳酸鉀(107 mg, 0.33 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析。藉由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 30 min 內 5%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(46 mg)。LCMS $C_{25}H_{32}FN_6O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 499.2；實測值 499.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67-3.50 (m, 7H), 3.30-3.13 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 47 :5-(4-((5-(二氟甲基)-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-47)

方案 47



步驟 1 : 5-(4-((5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0541】 將 5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-甲醛(實例 43，步驟 6 : 660 mg, 2.77 mmol)及 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺(777.6 mg, 3.32 mmol)於 1,2-二氯乙烷(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應物冷卻至 0°C 並用三乙醯氧基硼氫化鈉(1.17 g, 5.53 mmol)處理。將反應混合物再攪拌 2 h；且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到黃色固體(775 mg, 61%)。LCMS $C_{22}H_{26}ClN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 457.2；實測值 457.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.14-2.92 (m, 7H), 2.79-2.59 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)。

步驟 2 : N,6-二甲基-5-(4-((3-甲基-2,4-二側氧基-5-乙烯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺

【0542】 將 5-(4-((5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(750 mg, 1.64 mmol)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(303 mg, 1.97 mmol)、XPhos Pd G2 (257 mg, 0.33 mmol)及碳酸鉀(1.07 g, 3.28 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(3 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 4 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到淡黃色固體(670 mg, 91%)。LCMS $C_{24}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 449.2；實測值 449.2。

步驟 3 : 5-(4-((5-(1,2-Di 羥基乙基)-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0543】 向 N,6-二甲基-5-(4-((3-甲基-2,4-二側氧基-5-乙烯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺(600 mg, 1.34 mmol)及 4-甲基嗎啉 N-氧化物(470 mg, 4.0 mmol)於二氯甲烷(12 mL)及三級丁醇(1.79 mL)中之混合物中添加鐵酸鉀(VI)二水合物(49.3 mg, 0.13 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。然後將反應物在減壓下濃縮並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 8%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到棕色固體(550 mg, 76%)。LCMS $C_{24}H_{31}N_6O_5$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 483.2；實測值 483.3。

步驟 4 : 5-(4-((5-甲醯基-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0544】 在室溫下向 5-(4-((5-(1,2-二羥基乙基)-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(500 mg, 1.04 mmol)於甲醇(9 mL)及水(9 mL)中之混合物中分批添加過碘酸鈉(221 mg, 1.04 mmol)。在攪拌 30 min 後，將反應物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經

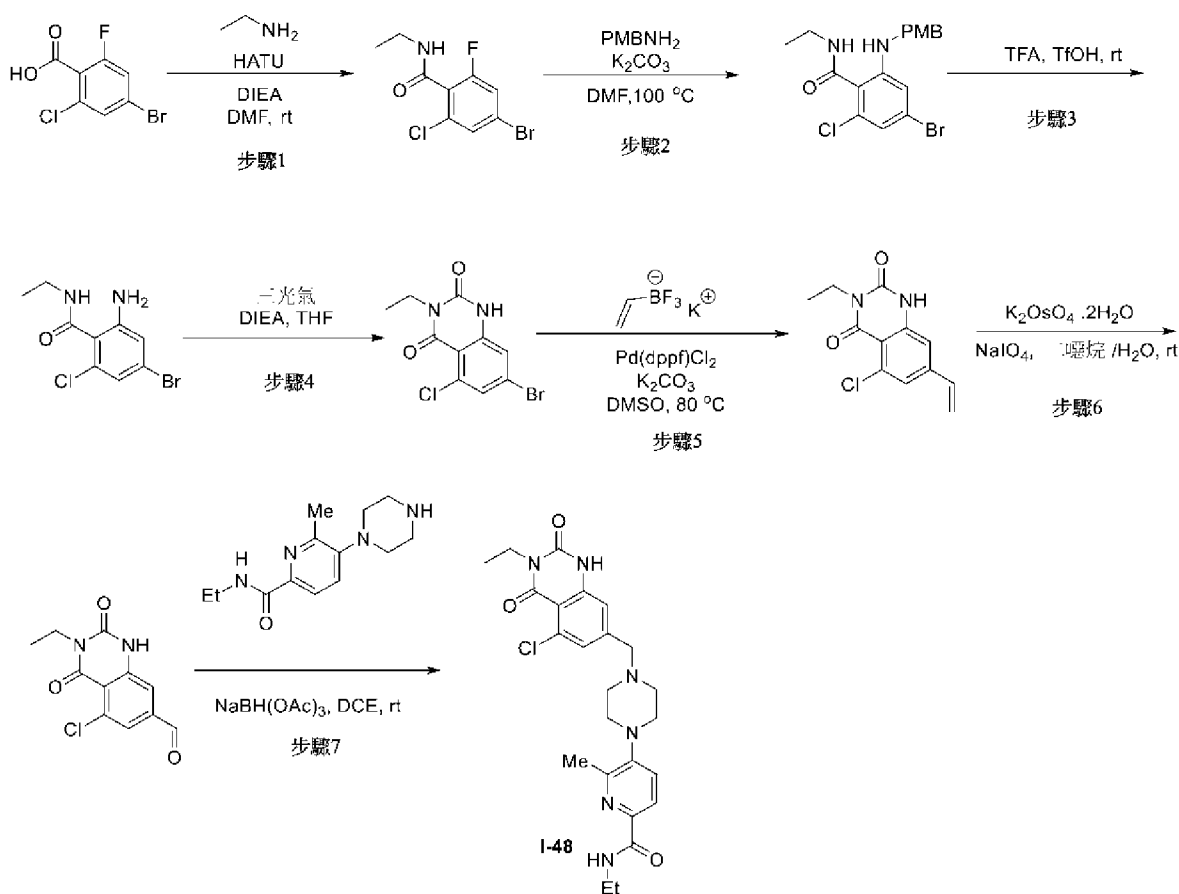
合併之有機層用鹽水(2 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到白色固體(430 mg, 84%)。LCMS $C_{23}H_{27}N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 451.2；實測值 451.2。

步驟 5：5-(4-((5-(二氟甲基)-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-47)

【0545】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 5-(4-((5-甲醯基-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(350 mg, 0.78 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物中逐滴添加二乙基胺基三氟化硫(1.25 g, 7.8 mmol)。在室溫下攪拌 16 h 後，將反應物用飽和 NH₄Cl (水溶液)淬滅且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析。藉由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 30 min 內 5%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(349 mg)。LCMS $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 473.2；實測值 473.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07-7.87 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.14 (m, 4 H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

實例 48：5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺(I-48)

方案 48



步驟 1：4-溴-2-氯-N-乙基-6-氟苯甲醯胺

【0546】 將 4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸(10 g, 39.5 mmol)及 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(18 g, 47.4 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min。添加乙胺(2.0 M 於 THF 中, 60 mL, 120 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(15.3 g, 118.4 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h；且然後用水(1 L)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 800 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 800 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 25%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到白色固體(9.7 g, 88%)。LCMS $C_9H_9BrClFNO$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 280.0；實測值 279.9。

步驟 2：4-溴-2-氯-N-乙基-6-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺

【0547】 將 4-溴-2-氯-N-乙基-6-氟苯甲醯胺(9.7 g, 36.4 mmol)、碳酸鉀(10.06 g, 72.8 mmol)及 4-甲氧基苄基胺(6.72 g, 54.6 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(1 L)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 800 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(800 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 15%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到黃色固體(13 g, 90%)。LCMS $C_{17}H_{19}BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 397.0；實測值 397.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.15 (t, 7.2 Hz, 3H)。

步驟 3：2-胺基-4-溴-6-氯-N-乙基苯甲醯胺

【0548】 在 0°C 下向 4-溴-2-氯-N-乙基-6-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲醯胺(13 g, 32.7 mmol)於三氟乙酸(30 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(10 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。然後將反應物在減壓下濃縮。將殘餘物用二氯甲烷(300 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉(水溶液)中和至 pH = 8。將所分離之水層用二氯甲烷(3 x 300 mL)進一步萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到黃色固體(8.2 g, 89%)。LCMS $C_9H_{11}BrClN_2O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 277.0；實測值 277.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 4：7-溴-5-氯-3-乙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0549】 在 0°C 下向 2-胺基-4-溴-6-氯-N-乙基苯甲醯胺(8.2 g, 29.5 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(11.4 g, 88.5 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之混合物中分批添加三光氣(10.5 g, 35.4 mmol)。在室溫下攪拌 1 h 後，將反應物用飽和 NH₄Cl (水溶

液)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到黃色固體(7.95 g, 89%)。LCMS $C_{10}H_9BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 303.0；實測值 303.0。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5：5-氯-3-乙基-7-乙基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0550】 將 7-溴-5-氯-3-乙基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(7.95 g, 26.3 mmol)、乙基三氟硼氫化鉀(4.24 g, 31.6 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷絡合物(2.15 g, 2.6 mmol)及碳酸鉀(10.9 g, 79.1 mmol)於二甲亞砜(80 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(800 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 800 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 800 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 35%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到白色固體(4 g, 60%)。LCMS $C_{12}H_{10}ClN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 249.1；實測值 249.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 6：5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻唑啉-7-甲醛

【0551】 將 5-氯-3-乙基-7-乙基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(500 mg, 2.0 mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(147 mg, 0.4 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min。然後添加過碘酸鈉(1.7 g, 8.0 mmol)。將反應混合物再攪拌 2 h，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 40%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到灰白色固體(400 mg, 79%)。LCMS $C_{11}H_8ClN_2O_3$ (M-

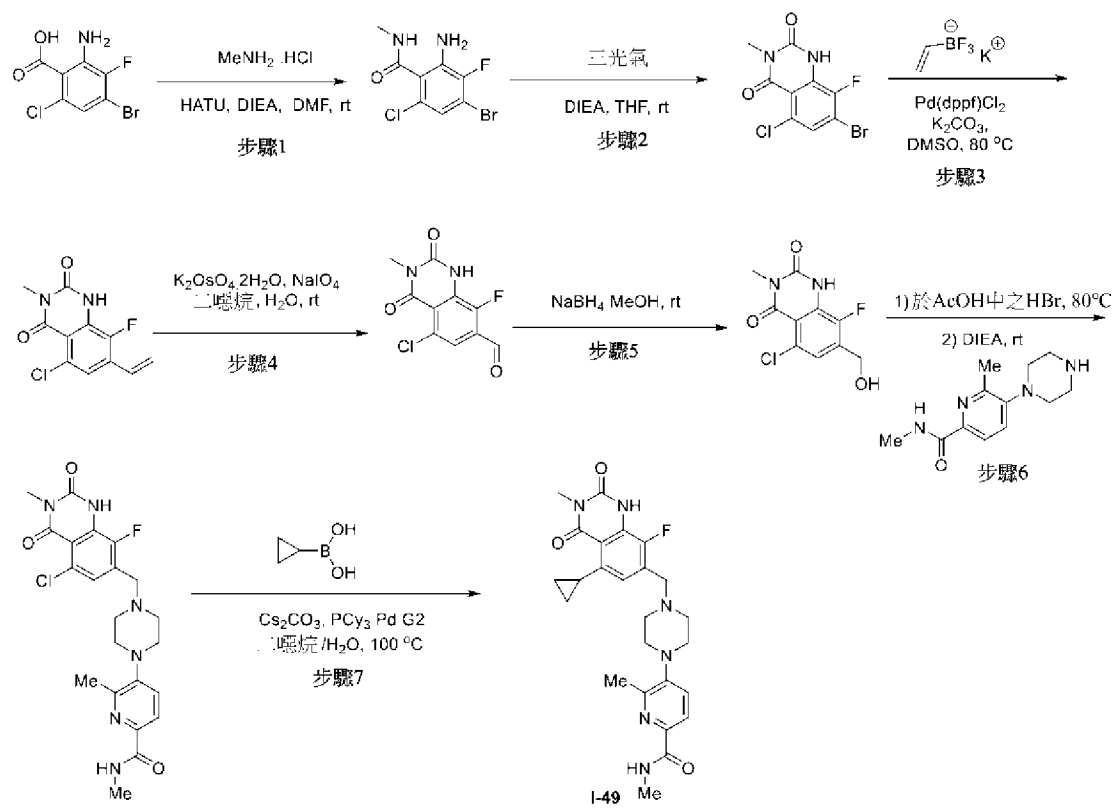
H)⁺ m/z 計算值= 251.0；實測值 251.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 7：5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺(I-48)

【0552】 向 5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1H-喹啉-7-甲醛(100 mg, 0.40 mmol) 於 1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液中添加 N-乙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺(108.1 mg, 0.44 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。向上述混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(109 mg, 0.52 mmol)。將反應物再攪拌 2 h，且然後在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化殘餘物(管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱，30*150mm 5μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸酯)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 9 min 內 8% B 至 33% B，偵測器，UV 254/220 nm)。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈淡黃色固體之所要產物的 TFA 鹽(156 mg)。LCMS C₂₄H₃₀ClN₆O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 485.2；實測值 485.0；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60-3.49 (m, 4H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30-3.17 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.27-1.18 (m, 6H)。

實例 49：5-(4-((5-環丙基-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-49)

方案 49



步驟 1：2-胺基-4-溴-6-氯-3-氟-N-甲基苯甲醯胺

【0553】 向 2-胺基-4-溴-6-氯-3-氟苯甲酸(實例 39，步驟 3：2.2 g, 8.2 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(3.74 g, 9.83 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 15 min。添加甲胺鹽酸鹽(0.83 g, 12.29 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(2.12 g, 16.39 mmol)。在再攪拌 16 h 後，將反應混合物用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物(1.5 g, 65%)。LCMS C₈H₈BrClFN₂O (M+H)⁺ m/z 計算值= 280.9；實測值 280.9；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.58 (brs, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

步驟 2：7-溴-5-氯-8-氟-3-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0554】 在 0°C 下向 N,N-二異丙基乙胺(2.85 g, 22.02 mmol)及 2-胺基-4-溴-6-氯-3-氟-N-甲基苯甲醯胺(3.1 g, 11.01 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之混合物中分批添加三光氣(3.27 g, 11.01 mmol)。使反應物升溫至室溫，且攪拌 1 h。將飽和 NH₄Cl (水溶液) (20 mL) 裝入反應混合物中。藉由過濾收集沉澱，用水(3 x 20 mL)及乙酸乙酯(3 x 20 mL)洗滌。將所得濾餅在真空下乾燥，得到呈白色固體之所要產物(2.7 g, 80%)。LCMS C₉H₄BrClFN₂O₂ (M-H)⁻ m/z 計算值= 304.9；實測值 304.8；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H)。

步驟 3：5-氯-8-氟-3-甲基-7-乙基噻唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0555】 將 7-溴-5-氯-8-氟-3-甲基-1H-噻唑啉-2,4-二酮(5 g, 16.26 mmol)、乙烯基三氟硼氫化鉀(4.36 g, 32.52 mmol)、碳酸鉀(6.74 g, 48.78 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(2.65 g, 3.25 mmol)於二甲亞碲(50 mL)中之混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將反應物用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(5 x 500 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 400 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 20% 於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈棕色固體之所要產物(3 g, 72%)。LCMS C₁₁H₇ClFN₂O₂ (M-H)⁻ m/z 計算值= 253.0；實測值 253.0。

步驟 4：5-氯-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻唑啉-7-甲醛

【0556】 將 5-氯-7-乙基-8-氟-3-甲基-1H-噻唑啉-2,4-二酮(2.9 g, 11.39 mmol)及鐵酸鉀(VI)二水合物(0.84 g, 2.28 mmol)於 1,4-二噁烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌 30 min。裝入過碘酸鈉(9.74 g, 45.55 mmol)。將反應混合物再攪拌 2 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 50% 於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈橙色固體之所要產物(1.8 g, 62%)。LCMS C₁₀H₅ClFN₂O₃ (M-H)⁻ m/z 計算值= 255.0；實測值 254.9。

步驟 5 : 5-氯-8-氟-7-(羥基甲基)-3-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

【0557】 在 0℃ 下將 5-氯-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1H-喹啉-7-甲醛(400 mg, 1.6 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物用硼氫化鈉(118 mg, 3.12 mmol)分批處理。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h；且然後用水(5 mL)淬滅。將所得混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物(325 mg, 81%)。LCMS $C_{10}H_7ClFN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 257.0；實測值 256.8。

步驟 6 : 5-(4-((5-氯-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺

【0558】 向 5-氯-8-氟-7-(羥基甲基)-3-甲基-1H-喹啉-2,4-二酮(300 mg, 1.16 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 5 mL)。將反應物在 80℃ 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(5 mL)，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(236 mg, 1.1 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.3 g, 11.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，用 7%於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供呈黃色固體之所要產物(240 mg, 50%)。LCMS $C_{22}H_{25}ClFN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 475.2；實測值 475.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

步驟 7 : 5-(4-((5-環丙基-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-49)

【0559】 將 5-(4-((5-氯-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(100 mg, 0.21 mmol)、環丙基硼酸(54 mg, 0.63 mmol)、碳酸銫(206 mg, 0.63 mmol)及 PCy₃ Pd G2 (50 mg, 0.08 mmol)於二噁烷(3

mL)及水(0.3 mL)中之混合物在 100℃下在氮氣氣氛下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物且用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，提供所要產物。藉由反相急速層析在以下條件下再純化產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 25 min 內 10%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份，將其合併並凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(56 mg)。LCMS C₂₅H₃₀FN₆O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 481.2；實測值 481.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.65-3.52 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H)。

實例 50：5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-50)

方案 50



步驟 1：6-胺基-2-溴-4-氯-3-氟苯甲腈

【0560】 向 2-溴-4-氯-3,6-二氟苯甲腈(實例 34, 步驟 1: 2.0 g, 7.92 mmol)於異丙醇(4 mL)中之溶液中添加 NH₄OH 溶液(28% NH₃ 於 H₂O 中, 20 mL)。將混合物在 100°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後, 將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析, 得到呈白色固體之所要產物(1.1 g, 56%)。LCMS C₇H₄BrClFN₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 248.9; 實測值 248.9; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (brs, 2H)。

步驟 2: 5-溴-2,4,7-三氯-6-氟喹啉

【0561】 在 0°C 下向三苯基氧化膦(4.46 g, 16.03 mmol)於氯苯(40 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.2 mL, 1.44 mmol), 隨後添加三光氣(2.38 g, 8.02 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。然後添加 6-氨基-2-溴-4-氯-3-氟苯甲腈(2 g, 8.02 mmol)。將混合物在 120°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後, 將混合物用水(80 mL)稀釋且用二氯甲烷(3x100 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 10%於石油醚中之乙酸乙酯溶析, 得到呈白色固體之所要產物(1.7 g, 64%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H)。

步驟 3: 5-溴-2,7-二氯-N-乙基-6-氟喹啉-4-胺

【0562】 在 0°C 下向 5-溴-2,4,7-三氯-6-氟喹啉 (2.2 g, 6.66 mmol)及碳酸鉀 (2.76 g, 19.98 mmol)於乙腈(22 mL)中之混合物中逐滴添加乙胺(2 M 於四氫呋喃中, 5 mL, 10 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後, 將反應混合物在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析, 得到呈黃色固體之所要產物(2.1 g, 93%)。LCMS C₁₀H₈BrCl₂FN₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 337.9; 實測值 337.9。

步驟 4: 5-溴-7-氯-N-乙基-6-氟-2-甲氧基喹啉-4-胺

【0563】 將 5-溴-2,7-二氯-*N*-乙基-6-氟喹啉-4-胺(1.2 g, 3.54 mmol)、甲醇鈉(382.48 mg, 7.08 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。然後添加水(10 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈白色固體之所要產物(513 mg, 43%)。LCMS $C_{11}H_{11}BrClFN_3O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 334.0；實測值 333.9；¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5：8-氯-3-乙基-9-氟-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮

【0564】 在 0°C 下在氮氣氣氛下向 5-溴-7-氯-*N*-乙基-6-氟-2-甲氧基喹啉-4-胺(200 mg, 0.6 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之懸浮液, 48 mg, 1.2 mmol)。在 0°C 下攪拌 30 min 後，將反應混合物用 1-(異氰酸基甲基)-4-甲氧基苯(146 mg, 0.9 mmol)處理。使所得混合物升溫至室溫且再攪拌 16h。然後將混合物用二氯甲烷(20 mL)稀釋，用鹽水(3 x 10 mL)洗滌。將經分離之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈白色固體之所要產物(130 mg, 52%)。LCMS $C_{20}H_{19}ClFN_4O_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 417.1；實測值 417.1。

步驟 6：3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮

【0565】 將 8-氯-3-乙基-9-氟-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮(110 mg, 0.26 mmol)、甲磺酸基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈾(II) (45 mg, 0.05 mmol)及(三丁基錫烷基)

甲醇(169 mg, 0.52 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 13%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈白色固體之所要產物(77 mg, 71%)。LCMS $C_{21}H_{22}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 413.2；實測值 413.2。

步驟 7：5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺

【0566】 向 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(55 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加二氯化硫(158.64 mg, 1.33 mmol)，隨後添加一滴 N,N-二甲基甲醯胺。將混合物在 50°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在真空下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(3 mL)，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-羧醯胺(41 mg, 0.17 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(172 mg, 1.33 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後在真空下濃縮。藉由製備型 TLC (5%於二氯甲烷中之甲醇)純化殘餘物，得到呈白色固體之所要產物(50 mg, 60%)。LCMS $C_{33}H_{38}FN_8O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 629.3；實測值 629.4。

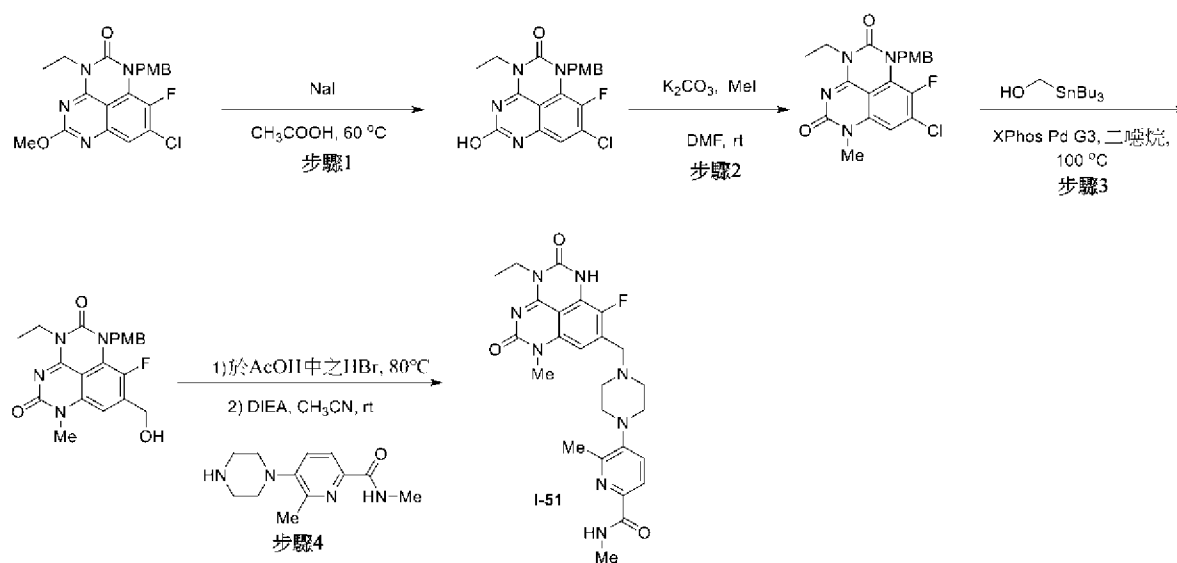
步驟 8：5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-50)

【0567】 在室溫下向 5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(50 mg, 0.08 mmol)於 2,2,2-三氟乙酸(1 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.2 mL)。在室溫下攪拌 16 h 後，在真空下濃縮混合物。藉由反相急速層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 10 min 內 10%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。將所收集之流份凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(30 mg)。LCMS $C_{25}H_{30}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 509.2；

實測值 509.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.47 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56-3.27 (m, 6H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 51：5-(4-((3-乙基-9-氟-6-甲基-2,5-二側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-51)

方案 51



步驟 1：8-氯-3-乙基-9-氟-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮

【0568】 將 8-氯-3-乙基-9-氟-5-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(實例 50，步驟 5：130 mg, 0.31 mmol)及碘化鈉(234 mg, 1.56 mmol)於乙酸(3 mL)中之混合物在 60°C 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用飽和亞硫酸鈉水溶液(5 mL)處理，隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)處理。將混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈白色固體之所要產物(100 mg, 80%)。LCMS C₁₉H₁₇ClFN₄O₃ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 403.1；實測值 403.1。

步驟 2 : 8-氯-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2,5(3H,6H)-二酮

【0569】 在 0°C 下向 8-氯-3-乙基-9-氟-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(110 mg, 0.27 mmol)及碳酸鉀(45 mg, 0.33 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加碘甲烷(97 mg, 0.68 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h，且然後用乙酸乙酯(20 mL)稀釋並用鹽水(3x10 mL)洗滌。將所分離之有機層經硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈白色固體之所要產物(98 mg, 86%)。LCMS $C_{20}H_{19}ClFN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值=417.1；實測值 417.1；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 3H), 5.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 3 : 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2,5(3H,6H)-二酮

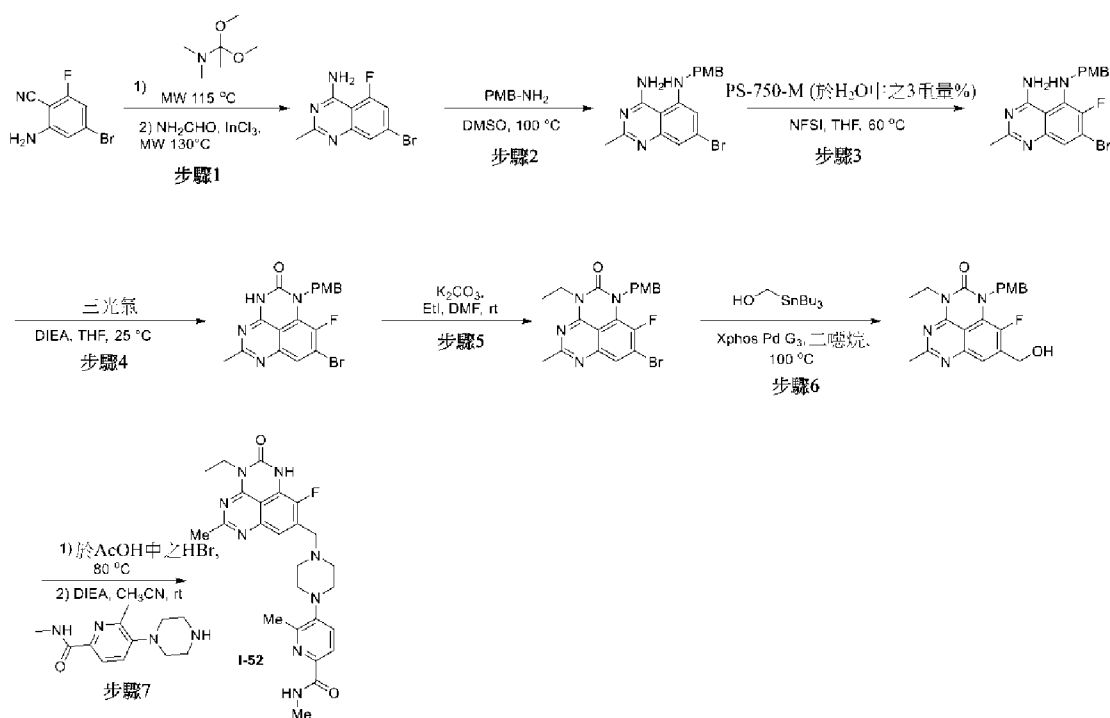
【0570】 將 8-氯-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2,5(3H,6H)-二酮(60 mg, 0.14 mmol)、(三丁基錫烷基)甲醇 (92 mg, 0.29 mmol) 及甲磺酸(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈹(II) (24 mg, 0.03 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 13%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈白色固體之所要產物(55 mg, 93%)。LCMS $C_{21}H_{22}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 413.2；實測值 413.3；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.23 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 4: 5-(4-((3-乙基-9-氟-6-甲基-2,5-二側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-51)

【0571】 在室溫下向 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2,5(3H,6H)-二酮(60 mg, 0.15 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 2 mL)。將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(3 mL)，隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶鹽胺(44 mg, 0.19 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(94 mg, 0.73 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge Prep 苯基 OBD 管柱 19*250 mm，5 μm；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 8 min 內 7% B 至 22% B；偵測器：UV 254/220 nm)純化殘餘物。將所收集之流份凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(35 mg)。LCMS $C_{25}H_{30}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 509.2；實測值 509.2；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例 52：5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶鹽胺(I-52)

方案 52



步驟 1：7-溴-5-氟-2-甲基喹啉-4-胺

【0572】 將含有 2-胺基-4-溴-6-氟苯甲腈(3.1 g, 14.42 mmol)於(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺(4.8 g, 36.05 mmol)中之懸浮液的小瓶密封並經歷 115℃下之微波輻射(400 W)達 2 min。將混合物冷卻至室溫並濃縮。向殘餘物中添加甲醯胺(30 mL)，隨後添加氯化銦(3.19 g, 14.42 mmol)。將所得混合物經歷 130℃下之微波輻射(400W)達 1 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 5%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈白色固體之所要產物(2 g, 54%)。LCMS C₉H₈BrFN₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 256.0；實測值 256.0。

步驟 2：7-溴-N⁵-(4-甲氧基苄基)-2-甲基喹啉-4,5-二胺

【0573】 向 7-溴-5-氟-2-甲基喹啉-4-胺(1 g, 3.91 mmol)於二甲亞碸(20 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苄基)甲胺(1.61 g, 11.72 mmol)。將反應物在 100℃下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固

體之所要產物(500 mg, 34%)。LCMS $C_{17}H_{18}BrN_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 373.1；實測值 373.2。

步驟 3：7-溴-6-氟-*N*⁵-(4-甲氧基苄基)-2-甲基喹唑啉-4,5-二胺

【0574】 向配備磁性攪拌棒之螺紋蓋小瓶中添加 7-溴-*N*⁵-(4-甲氧基苄基)-2-甲基喹唑啉-4,5-二胺(200 mg, 0.54 mmol)及 PS-750-M (3 重量%於水中, 0.3 mL)。將小瓶用特氟龍內襯隔膜密封，抽真空並用氮氣回填(將該過程重複總計三次)。添加 *N*-氟苯磺醯亞胺(211 mg, 0.67 mmol)於無水四氫呋喃(0.2 mL)中之溶液。將所得混合物在 60℃ 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，濃縮反應物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈黃色固體之所要產物(100 mg, 48%)。LCMS $C_{17}H_{17}BrFN_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 391.1；實測值 390.9。

步驟 4：8-溴-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹唑啉-2(3*H*)-酮

【0575】 在 0℃ 下向 7-溴-6-氟-*N*⁵-(4-甲氧基苄基)-2-甲基喹唑啉-4,5-二胺(400 mg, 1.022 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(264 mg, 2.04 mmol)於四氫呋喃(7 mL)中之經攪拌溶液中分批添加三光氣(303 mg, 1.02 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。將所得混合物濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 50%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈白色固體之所要產物(400 mg, 50%)。LCMS $C_{18}H_{15}BrFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 417.0；實測值 417.0。

步驟 5：8-溴-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹唑啉-2(3*H*)-酮

【0576】 在 0℃ 下向 8-溴-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹唑啉-2(3*H*)-酮(350 mg, 0.84 mmol)及碳酸鉀(232 mg, 1.68 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加碘乙烷(196 mg, 1.26 mmol)。在室溫下攪拌 3 h 後，將混合物用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3x50 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由反相急速層析

在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%甲酸)中之乙腈，在 20 min 內 30%至 80%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份並濃縮，得到呈淡黃色固體之所要產物(200 mg, 54%)。LCMS $C_{20}H_{19}BrFN_4O_2 (M+H)^+$ m/z 計算值 = 445.1；實測值 445.1。

步驟 6：3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮

【0577】向配備磁性攪拌棒之螺紋蓋小瓶中添加 8-溴-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮(200 mg, 0.45 mmol)、XPhos Pd G3 (76 mg, 0.09 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇(173 mg, 0.54 mmol)。將小瓶用特氟龍內襯隔膜密封，抽真空並用氮氣回填(將該過程重複總計三次)。添加 1,4-二噁烷(3 mL)。將反應物在 100°C 下攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈淡黃色固體之所要產物(130 mg, 73%)。LCMS $C_{21}H_{22}FN_4O_3 (M+H)^+$ m/z 計算值 = 397.2；實測值 397.0。

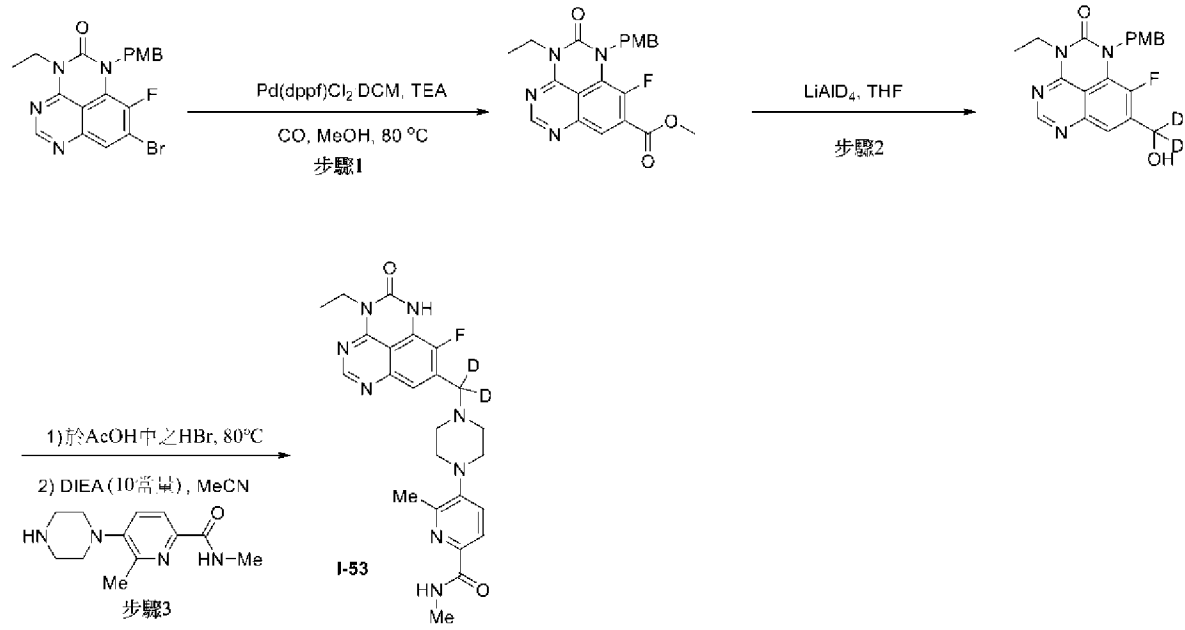
步驟 7：5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶醯胺(1-52)

【0578】在室溫下向 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮(150 mg, 0.38 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 4 mL)。將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(5 mL)，隨後添加 *N*,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(106 mg, 0.45 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(488 mg, 3.79 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後在真空下濃縮。藉由反相急速層析(C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 10 min 內 10%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm 純化殘餘物。將所收集之流份凍乾，

提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(67 mg)。LCMS $C_{25}H_{30}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 493.2；實測值 493.2；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

實例 53：5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基-d2)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-53)

方案 53



步驟 1：3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-羧酸甲酯

【0579】 將 8-溴-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(實例 35，步驟 6：9 g, 20.87 mmol)、三乙胺(10.56 g, 104.35 mmol)及雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(0.17 g, 0.21 mmol)於甲醇(250 mL)中之混合物在 80°C 下在一氧化碳氣氛下(10 atm)攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈棕色固體之所要產物(8 g, 84%)。LCMS $C_{21}H_{20}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 411.1；實測值 411.1；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s,

1H), 7.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.39 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

步驟 2 : 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基- d_2)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮

【0580】 在 0°C 下在氮氣氣氛下將 3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-羧酸甲酯(50 mg, 0.12 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中之混合物用氘代氫化鋰鋁(1 M 於四氫呋喃中, 0.073 mL, 0.073 mmol)處理。在 0°C 下再攪拌 30 min 後, 將反應物用飽和氯化銨水溶液淬滅, 並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 5% 於二氯甲烷中之甲醇溶析, 得到呈白色固體之所要產物(45 mg, 96%)。LCMS $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{D}_2\text{FN}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 計算值 = 385.2 ; 實測值 385.1。

步驟 3 : 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基- d_2))哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(1-53)

【0581】 在室溫下將 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基- d_2)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(90 mg, 0.23 mmol)用氫溴酸(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 3 mL)處理。將混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後, 將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(3 mL), 隨後添加 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(104 mg, 0.44 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(440 mg, 3.41 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h, 並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析, 得到粗產物, 藉由反相急速層析在以下條件下進一步純化該粗產物: 管柱, C18 矽膠; 流動相, 於水(0.1% 三氟乙酸)中之乙腈, 在 10 min 內 10% 至 50%; 偵測器, UV 254 nm。將所收集之流份凍乾, 得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(50 mg)。LCMS $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{FN}_8\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z 計算值 = 481.2 ; 實測值 481.2 ; ^1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 54：5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(I-54)

方案 54



步驟 1：4-氯-2,3-二氟-6-碘苯胺

【0582】 在室溫下向 4-氯-2,3-二氟苯胺(5 g, 30.57 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加 1-碘吡咯啉-2,5-二酮(20.63 g, 91.72 mmol)。將混合物再攪拌 2 h 且然後用水(100 mL)稀釋。將水層用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色油狀物之所要產物(6 g, 68%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H)。

步驟 2：4-氯-2,3-二氟-6-碘苯甲腈

【0583】 在室溫下向 4-氯-2,3-二氟-6-碘苯胺(23 g, 79.46 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加四氟硼酸亞硝酸鈉(10.21 g, 87.41 mmol, 1.1)。在室溫下攪拌 1 h 後，將反應混合物冷卻至 0°C。分批添加氰化鉀(10.35 g, 158.92 mmol)。然後在 30 min 內逐滴添加硫酸銅(25.36 g, 158.92 mmol)於水(100 mL)中之溶液。在 0°C 下再攪拌 40 min 後，使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。將混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋並冷卻至 0°C。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)。將經分離之水層用二氯甲烷(3 x 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(2 x 300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈橙色固體之所要產物(7.5 g, 32%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1H)。

步驟 3：4-氯-3-氟-6-碘-2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲腈

【0584】 在室溫下向 4-氯-2,3-二氟-6-碘苯甲腈(2.4 g, 8.02 mmol)於二甲亞砜(25 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苄基)甲胺(1.65 g, 12.02 mmol)。將混合物在 100°C 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由反相急速層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(10 mmol/L 碳酸氫銨)中之乙腈，在 20 min 內 70% 至 90%；偵測器，UV 254 nm。收集流份並濃縮，得到呈黃色固體之所要產物(2 g, 60%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

步驟 4：6-乙醯基-4-氯-3-氟-2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲腈

【0585】 向配備磁性攪拌棒之螺紋蓋小瓶中添加 4-氯-3-氟-6-碘-2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲腈(500 mg, 1.2 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈮(II)(126 mg, 0.18 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙基)錫烷(650 mg, 1.8 mmol)。將小瓶用特氟龍內襯

隔膜密封，抽真空並用氮氣回填(將該過程重複總計三次)。添加 1,4-二噁烷(10 mL)。將反應物在 100°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用氯化氫(2N 於水中, 1.20 mL, 2.4 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌 1 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈棕色固體之所要產物(300 mg, 75%)。LCMS $C_{17}H_{13}ClFN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 331.1；實測值 331.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.22 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟 5：6-氯-7-氟-8-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基酞嗪-1-醇

【0586】 將 6-乙醯基-4-氯-3-氟-2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲腈(500 mg, 1.5 mmol)於水合肼(80%於水中, 5 mL)中之溶液在 110°C 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20% 於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈灰白色固體之所要產物(380 mg, 73%)。LCMS $C_{17}H_{16}ClFN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 348.1；實測值 348.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 9.62-9.58 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

步驟 6：4,7-二氯-6-氟-1-甲基酞嗪-5-胺

【0587】 在室溫下向 6-氯-7-氟-8-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基酞嗪-1-醇(300 mg, 0.86 mmol)於 1,2-二氯乙烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加三氯氧磷(6.35 g, 41.42 mmol)。在 90°C 下攪拌 1 h，將混合物冷卻至室溫並濃縮。向殘餘物中添加乙酸乙酯(50 mL)，隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)。將經分離之水層用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾

液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 15%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈淡黃色固體之所要產物(120 mg, 56%)。LCMS $C_9H_7Cl_2FN_3$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 246.0；實測值 246.2。

步驟 7：5-氯-9-乙基-6-氟-3-甲基-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-8(9H)-酮

【0588】 在 0℃ 下向 4,7-二氯-6-氟-1-甲基酞嗪-5-胺(120 mg, 0.49 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中之懸浮液, 39 mg, 0.98 mmol)。在攪拌 30 min 後，將混合物用異氰酸乙烷(52 mg, 0.73 mmol)處理。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h 且然後用飽和氯化銨水溶液(10 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由製備型 TLC (35%於二氯甲烷中之乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之所要產物(70 mg, 51%)。LCMS $C_{12}H_{11}ClFN_4O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 281.1；實測值 281.1。

步驟 8：9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-3-甲基-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-8(9H)-酮

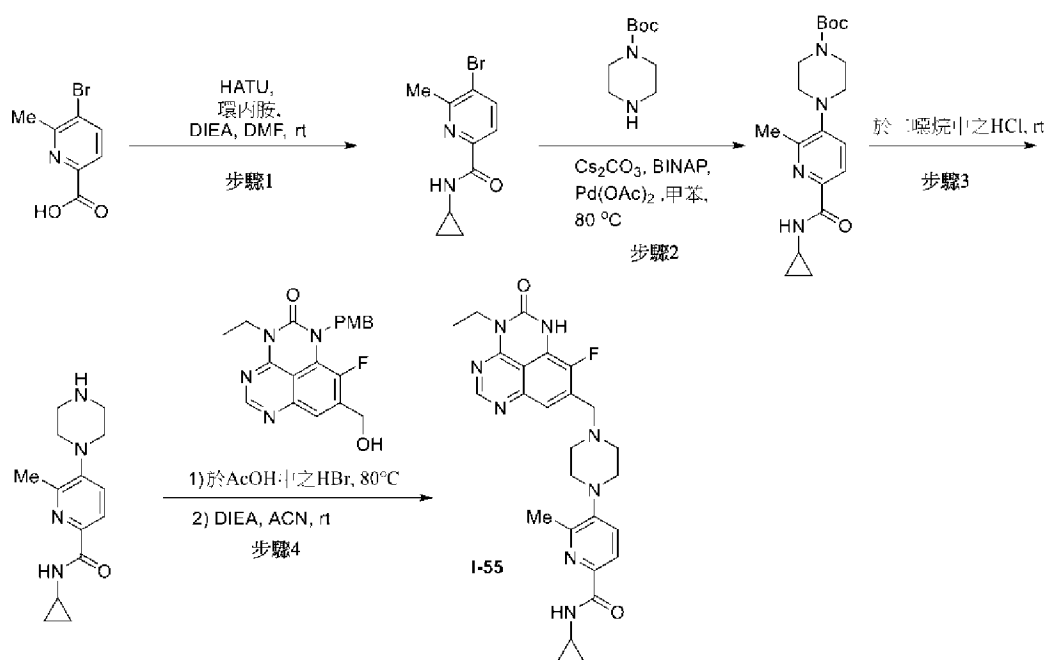
【0589】 向配備磁性攪拌棒之螺紋蓋小瓶中添加 5-氯-9-乙基-6-氟-3-甲基-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-8(9H)-酮(60 mg, 0.21 mmol)、XPhos Pd G3 (36 mg, 0.04 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇 (103 mg, 0.32 mmol)。將小瓶用特氟龍內襯隔膜密封，抽真空並用氮氣回填(將該過程重複總計三次)。添加 1,4-二噁烷(3 mL)。將所得混合物在 100℃ 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，濃縮反應物。藉由反相急速層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%甲酸)中之乙腈，在 20 min 內 5%至 50%梯度；偵測器，UV 254 nm。收集流份並濃縮，得到呈白色固體之所要產物(50 mg, 85%)。LCMS $C_{13}H_{14}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值 = 277.1；實測值 277.2。

步驟 9：5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,6-二甲基吡啶鹽胺(I-54)

【0590】 在室溫下向 9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-3-甲基-7*H*-噻嗪并[3,4,5-*de*]喹啉-8(9*H*)-酮(25 mg, 0.09 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)。將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(2 mL)，隨後添加 *N*,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(23 mg, 0.1 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(117 mg, 0.9 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後在真空下濃縮。藉由反相急速層析(C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 20 min 內 10%至 50% 梯度；偵測器，UV 254 nm 純化殘餘物。將所收集之流份凍乾，提供呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(13.6 mg)。LCMS $C_{25}H_{30}FN_8O_2$ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 493.2；實測值 493.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 55：*N*-環丙基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]噻啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-55)

方案 55



步驟 1：5-溴-N-環丙基-6-甲基吡啶醯胺

【0591】 向 5-溴-6-甲基吡啶甲酸(2 g, 9.26 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(4.22 g, 11.11 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(5.98 g, 46.29 mmol)，隨後添加環丙胺(0.79 g, 13.89 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，將反應物用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(800 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色油狀物之所要產物(1.83 g, 77%)。LCMS $C_{10}H_{12}BrN_2O$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 255.0；實測值 255.0。

步驟 2：4-(6-(環丙基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0592】 向配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加 5-溴-N-環丙基-6-甲基吡啶醯胺(1.83 g, 7.17 mmol)、碳酸鉀(4.67 g, 14.35 mmol)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.67 g, 1.07 mmol)、乙酸鉀(0.16 g, 0.72 mmol)及哌嗪-1-羧酸三級丁酯(2 g, 10.76 mmol)。將燒瓶用橡膠隔膜密封，抽真空並回填氮氣(將該過程重複總計三次)。添加甲苯(20 mL)。將反應物在 80 °C 下加熱 16 h。在冷卻至室溫後，

濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色油狀物之所要產物(2.25 g, 87%)。LCMS $C_{19}H_{29}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 361.2；實測值 361.2；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 2.91-2.89 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

步驟 3 : N-環丙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺

【0593】 將 4-(6-(環丙基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯 (2.25 g, 6.24 mmol)於氯化氫(4 M 於 1,4-二噁烷中, 30 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h。將所得混合物濃縮。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)處理且用二氯甲烷(5 x 80 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%氨(7 N 於甲醇)於二氯甲烷溶析，得到呈淡黃色固體之所要產物(1.58 g, 97%)。LCMS $C_{14}H_{21}N_4O$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 261.2；實測值 261.2。

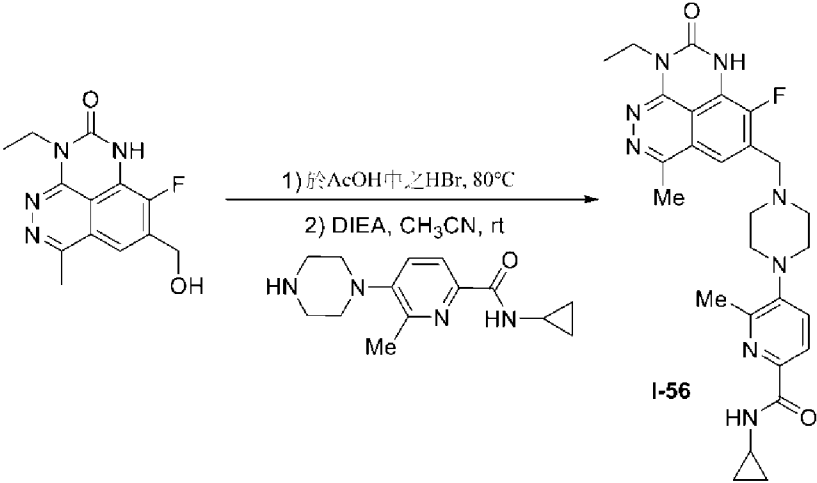
步驟 4 : N-環丙基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-55)

【0594】 在室溫下向 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(實例 35，步驟 7：150 mg, 0.46 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 4 mL)。將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(5 mL)，隨後添加 N-環丙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(144.13 mg, 0.55 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(596 mg, 4.61 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；且然後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到粗產物，藉由反相急速層析在以下條件下進一步純化該粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 10 min 內 10%至 50%；

偵測器，UV 254 nm。將所收集之流份凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(192.5 mg)。LCMS $C_{26}H_{30}FN_8O_2(M+H)^+$ m/z 計算值= 505.2；實測值 505.3； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

實例 56：N-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-56)

方案 56

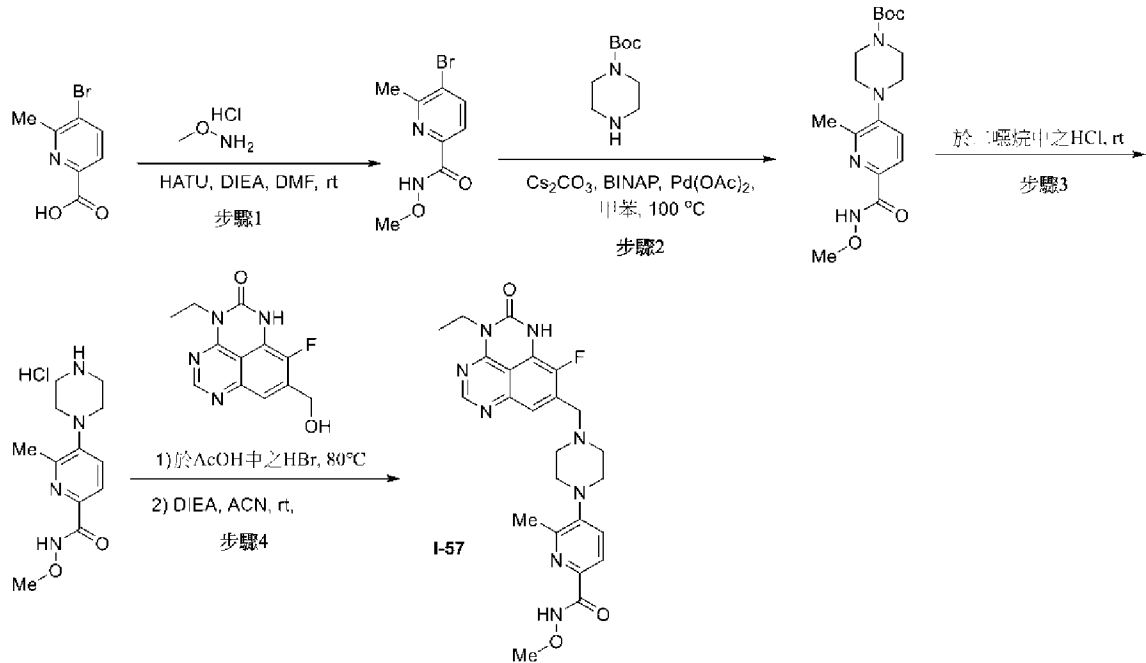


【0595】 在室溫下向 9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-3-甲基-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-8(9H)-酮(實例 54，步驟 8：25 mg, 0.09 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 1 mL)。將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(3 mL)；隨後添加 N-環丙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(實例 55，步驟 3：26 mg, 0.1 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(117 mg, 0.9 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，且然後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇得到粗產物溶析，藉由反相急速層析在以下條件下進一步純化該粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 20 min 內 10%至 50%；偵測器，UV 254 nm。將所收集之流份凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA

鹽(8.5 mg)。LCMS $C_{27}H_{32}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 519.3；實測值 519.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.51-3.48 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H)。

實例 57：5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲氧基-6-甲基吡啶醯胺(I-57)

方案 57



步驟 1：5-溴-N-甲氧基-6-甲基吡啶醯胺

【0596】 向 5-溴-6-甲基吡啶甲酸(1 g, 4.63 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(2.11 g, 5.56 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(2.99 g, 23.15 mmol)，隨後添加 *O*-甲基羥胺鹽酸鹽(0.58 g, 6.94 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，將反應物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由矽膠管

柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物(0.9 g, 80%)。LCMS $C_8H_{10}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 245.0；實測值 245.0。

步驟 2：4-(6-(甲氧基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0597】 向配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加 5-溴-*N*-甲氧基-6-甲基吡啶醯胺(450 mg, 1.84 mmol)、碳酸鉍(1197 mg, 3.67 mmol)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(172 mg, 0.28 mmol)、乙酸鉍(41 mg, 0.18 mmol)及哌嗪-1-羧酸三級丁酯(513 mg, 2.75 mmol)。將燒瓶用橡膠隔膜密封，抽真空並回填氮氣(將該過程重複總計三次)。添加甲苯(5 mL)。將反應物在 100°C 下攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物(123 mg, 19%)。LCMS $C_{17}H_{27}N_4O_4$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 351.2；實測值 351.4。

步驟 3：*N*-甲氧基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽

【0598】 將 4-(6-(甲氧基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(123 mg, 0.35 mmol)於氯化氫(4 M 於 1,4-二噁烷中, 2 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h。將所得混合物濃縮，得到白色固體(100 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS $C_{12}H_{19}N_4O_2$ ($M+H$)⁺ m/z 計算值= 251.2；實測值 251.3。

步驟 4：5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲氧基-6-甲基吡啶醯胺(1-57)

【0599】 在室溫下向 3-乙基-9-氟-8-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-2(3*H*)-酮(實例 35，步驟 7：100 mg, 0.38 mmol)中添加溴化氫(33 重量%於冰醋酸中之溶液, 3 mL)。將反應混合物在 80°C 下在氮氣氣氛下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。向殘餘物中添加乙腈(5 mL)；隨後添加 *N*-甲氧基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽(100 mg, 0.35 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(492 mg, 3.82 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h；

且然後在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇得到粗產物溶析，藉由反相急速層析在以下條件下進一步純化該粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 30 min 內 10%至 50%；偵測器，UV 254 nm。將所收集之流份凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽(111.8 mg)。LCMS $C_{24}H_{28}FN_8O_3 (M+H)^+$ m/z 計算值= 495.2；實測值 495.3； ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.34 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 58：N-(環丙基甲氧基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-58)

方案 58



步驟 1：3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-8-乙烯基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮

【0600】 向配備磁性攪拌棒之 500-mL 圓底燒瓶中添加 8-溴-3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(實例 35，步驟 6：5.85 g, 13.56 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (1.11 g, 1.36 mmol)、乙烯基硼酸頻哪醇酯(6.89 g, 27.13 mmol)及碳酸鉍(8.84 g, 27.13 mmol)。將燒瓶用橡膠隔膜密封，抽真空並回填氮

氣(將該過程重複總計三次)。添加 1,4-二噁烷(100 mL)，隨後添加水(20 mL)。將混合物在 80°C 下攪拌 4 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(295 mL)稀釋。藉由過濾收集所得沉澱且在真空下乾燥。藉由矽膠管柱層析(0-100%於己烷中之 EtOAc)純化粗製固體，提供所要產物呈淺黃色固體之(3.00 g, 58%)。LCMS $C_{21}H_{20}FN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 379.2；實測值 379.2。

步驟 2：3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛

【0601】 在室溫下向 3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-8-乙烯基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-2(3H)-酮(4.70 g, 12.42 mmol)中添加 THF (90 mL)及水(30 mL)。然後添加過碘酸鈉(13.28 g, 62.1 mmol)，隨後添加四氧化鐵(4%於水中, 3.25 mL, 0.50 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(2.86 mL, 24.84 mmol)。將反應混合物在 45°C 下攪拌 18 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水(200 mL)稀釋。藉由過濾收集所得沉澱且用水(250 mL)洗滌。向沉澱中添加水(800 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。藉由過濾收集固體並乾燥，提供呈淺黃色固體之所要產物(3.92 g, 83%)。LCMS $C_{20}H_{18}FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 381.1；實測值 381.1。

步驟 3：3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛

【0602】 在室溫下向 3-乙基-9-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛(3.92 g, 10.31 mmol)中添加三氟乙酸(100.0 mL)。將所得混合物在 75°C 下攪拌 18 小時，之後冷卻至室溫。向反應混合物中添加二氯甲烷(50 mL)及水(300 mL)。將經分離之水相用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，直至 pH 為 7 與 8 之間。將所得混合物用 10%於二氯甲烷中之甲醇(8 × 200 mL)萃取。將經合併之有機層濃縮，提供呈淺黃色固體之所要產物(1.98 g, 72%)。LCMS $C_{12}H_{10}FN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 261.1；實測值 261.1。

步驟 4 : 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶甲酸甲酯

【0603】 向 3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛 (817 mg, 3.14 mmol) 及 6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(中間物 7 : 923 mg, 3.92 mmol) 於二氯甲烷(30 mL) 中之經攪拌混合物中添加添加甲醇(5 mL)，隨後添加乙酸(19 mg, 0.31 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.66 g, 12.56 mmol)。將所得混合物再攪拌 16 h，且然後濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH 溶析，得到呈白色固體之所要產物(950 mg, 63%)。LCMS C₂₄H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 480.2；實測值 480.1。

步驟 5 : 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶甲酸

【0604】 向 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶甲酸甲酯(850 mg, 1.77 mmol) 於甲醇(5 mL) 中之混合物中添加四氫呋喃(2 mL) 及水(3 mL)。然後添加氫氧化鋰單水合物(149 mg, 3.55 mmol)。將反應物在 70℃ 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合物。在 0℃ 下將殘餘物用氯化氫(1 M, 3.6 mL) 中和。將所得混合物濃縮，得到呈黃色固體之粗製所要產物(0.95 g)，其不經進一步純化即直接使用。LCMS C₂₃H₂₅FN₇O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 466.2；實測值 466.2。

步驟 6 : N-(環丙基甲氧基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-58)

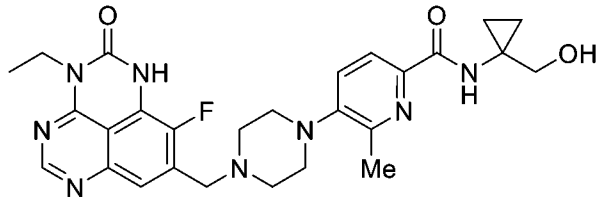
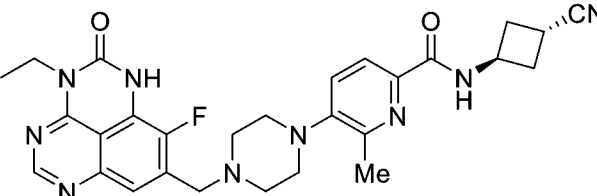
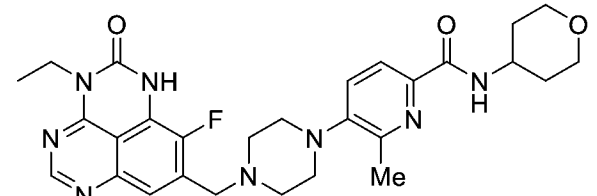
【0605】 向小瓶中添加 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶甲酸(12.00 mg, 0.026 mmol)、O-(環丙基甲基)脛胺鹽酸鹽(4.78 mg, 0.039 mmol) 及[二甲胺基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-六氟磷酸銨(14.70 mg, 0.039 mmol)。添加 DMF (0.5

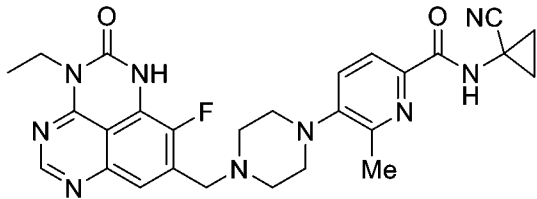
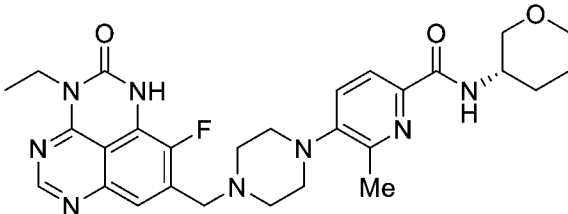
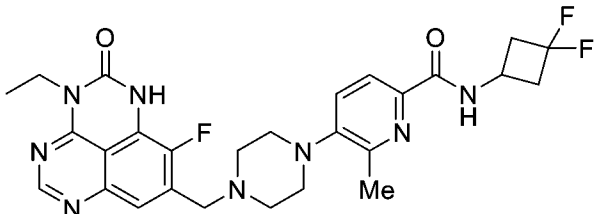
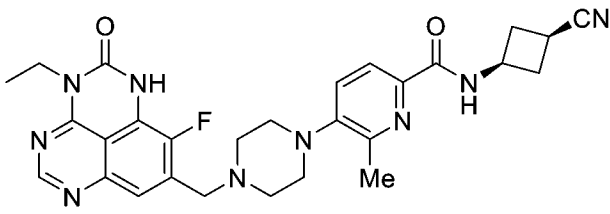
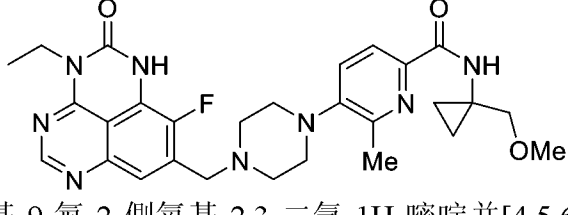
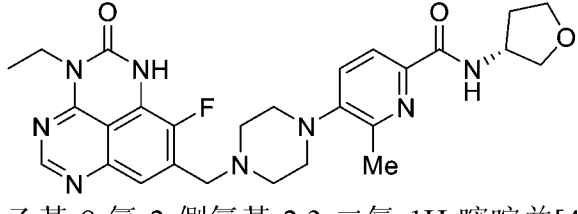
mL)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(17.0 mg, 0.13 mmol)。在室溫下攪拌 15 min 後，藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 30% B)純化反應混合物。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS C₂₇H₃₂FN₈O₃ (M+H)⁺ m/z 計算值= 535.3；實測值 535.3。

實例 59-78.

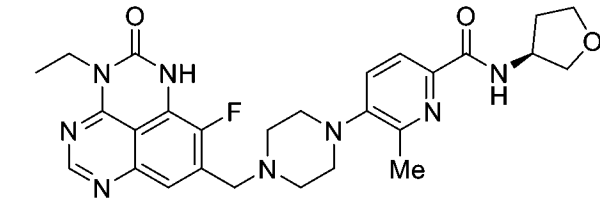
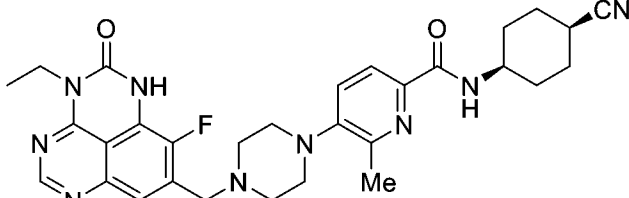
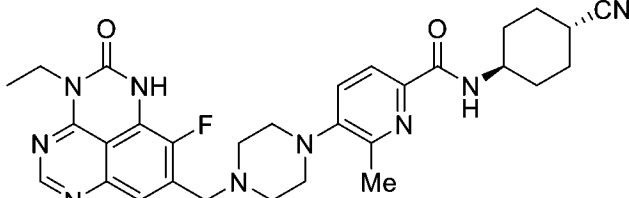
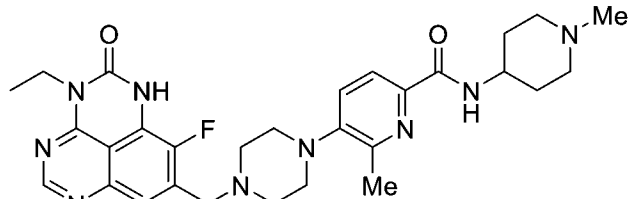
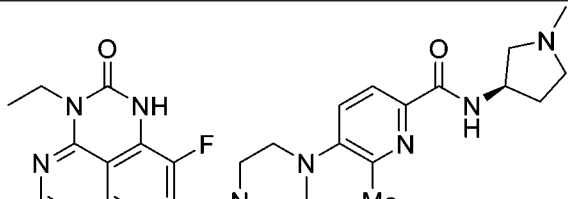
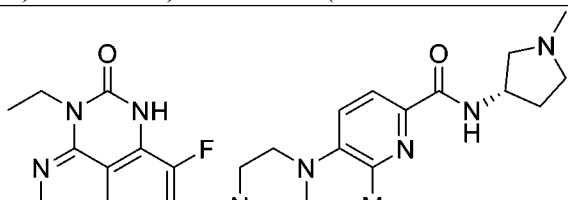
【0606】 表 3 中之實例 59-78 係根據實例 58 中所述之程序，使用相應胺代替 O-(環丙基甲基)脛胺鹽酸鹽來製備。

表 3.

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
59	 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-(羥基甲基)環丙基)-6-甲基吡啶醯胺	535.3
60	 N-((1r,3r)-3-氰基環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	544.3
61	 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶醯胺	549.3

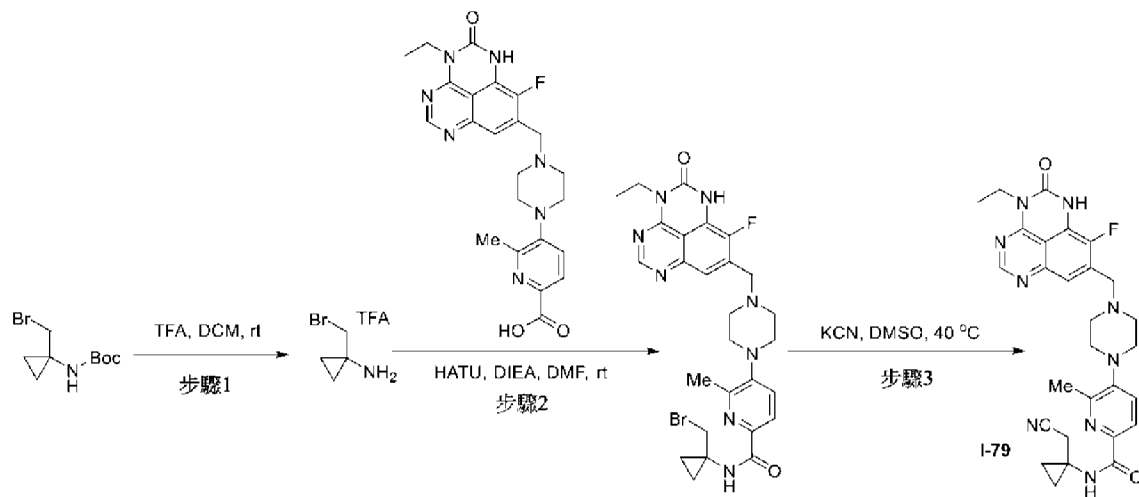
實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
62	 N-(1-氰基環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	530.2
63	 (S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶醯胺	549.3
64	 N-(3,3-二氟環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	555.2
65	 N-((1s,3s)-3-氰基環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	544.3
66	 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-6-甲基吡啶醯胺	549.3
67	 (R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶醯胺	535.3

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
68	(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶醯胺	549.3
69	N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	547.3
70	N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	547.3
71	5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯-3-基)吡啶醯胺	534.3
72	5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基環丁基)-6-甲基吡啶醯胺	535.3

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
73	 (S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶醯胺	535.3
74	 N-((1s,4s)-4-氰基環己基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	572.3
75	 N-((1r,4r)-4-氰基環己基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺	572.3
76	 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶醯胺	562.3
77	 (R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)吡啶醯胺	548.3
78	 (S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)吡啶醯胺	548.3

實例 79：N-(1-(氰基甲基)環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶鹽胺(I-79)

方案 79



步驟 1：1-(溴甲基)環丙-1-胺

【0607】 向(1-(溴甲基)環丙基)胺甲酸三級丁酯(300 mg, 1.2 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加 2,2,2-三氟乙酸(1 mL)。將混合物在室溫下攪拌 16 h。將所得混合物濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所要產物的 TFA 鹽(300 mg)。

步驟 2：N-(1-(溴甲基)環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶鹽胺

【0608】 向 5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶甲酸(實例 58，步驟 5：250 mg, 0.54 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中添加 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(245 mg, 0.64 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 15 min。添加 1-(溴甲基)環丙-1-胺(170 mg, 0.64 mmol)之 TFA 鹽，隨後添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(347 mg, 2.68 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 2 h，且然後用水(50 mL)稀釋。將水層用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，

用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈黃色固體之所要產物(180 mg, 56%)。

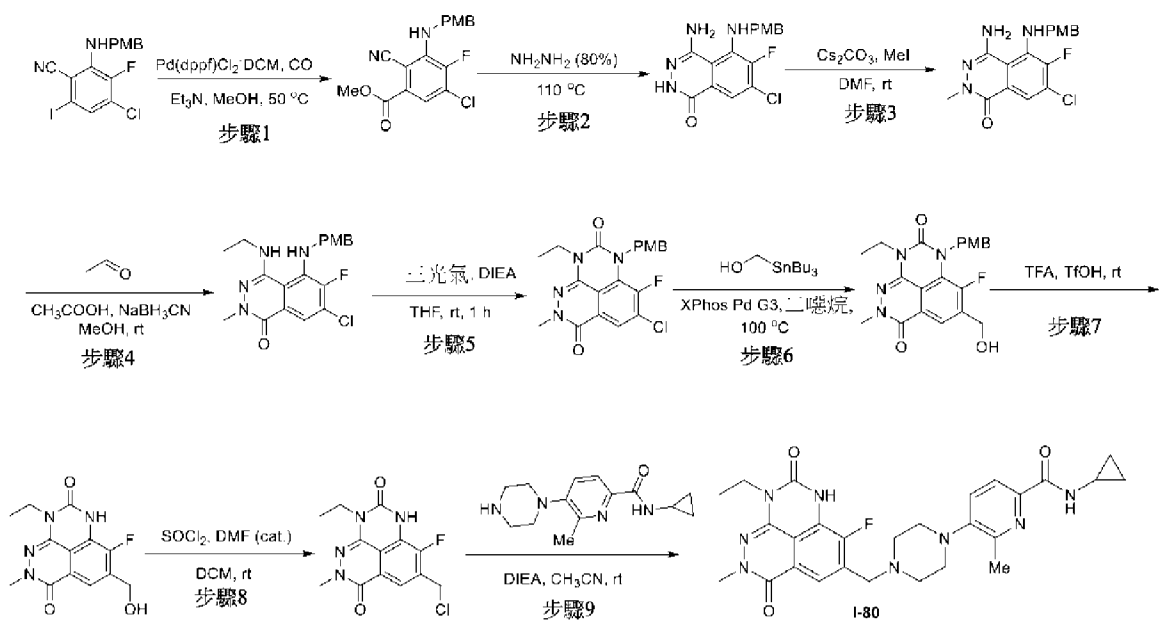
LCMS $C_{27}H_{31}BrFN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 597.2；實測值 596.9。

步驟 3 : *N*-(1-(氰基甲基)環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-79)

【0609】 向 *N*-(1-(溴甲基)環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-嘧啶并[4,5,6-*de*]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(180 mg, 0.30 mmol) 於二甲亞砜(5 mL)中之混合物中添加氰化鉀(59 mg, 0.9 mmol)。將混合物在 40°C 下攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，將混合物用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到粗產物，藉由反相急速層析在以下條件下進一步純化該粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 30 min 內 10%至 50%；偵測器，UV 254 nm。將所收集之流份凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS $C_{28}H_{31}FN_9O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 544.3；實測值 544.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.59 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 4H)。

實例 80 : *N*-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-2-甲基-3,8-二側氧基-2,7,8,9-四氫-3*H*-噻嗪并[3,4,5-*de*]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-80)

方案 80



步驟 1：5-氯-2-氰基-4-氟-3-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲酸甲酯

【0610】 向壓力容器中添加 4-氯-3-氟-6-碘-2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲腈(實例 54，步驟 3：1 g, 2.4 mmol)、三乙胺(1.21 g, 12 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷絡合物(196 mg, 0.24 mmol)及甲醇(30 mL)。將反應物在 50℃下在一氧化碳氣氛下(10 atm)攪拌 16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於石油醚中之乙酸乙酯/二氯甲烷(3/1)溶析，得到呈橙色固體之所要產物(0.83 g, 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

步驟 2：4-胺基-7-氯-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)胺基)酞嗪-1(2H)-酮

【0611】 將 5-氯-2-氰基-4-氟-3-((4-甲氧基苄基)胺基)苯甲酸甲酯(400 mg, 1.15 mmol)於水合肼(80%於水中, 4 mL)中之混合物在 110℃下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈棕色固體之所要產物(300 mg, 75%)。LCMS C₁₆H₁₃ClFN₄O₂ (M-H)⁻ *m/z* 計算值 = 347.1；實測值 347.0。

步驟 3：4-胺基-7-氯-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

【0612】 在 0℃下向 4-胺基-7-氯-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)胺基)酞嗪-1(2*H*)-酮 (900 mg, 2.58 mmol)及碳酸銨(1.01 g, 3.1 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中逐滴添加碘甲烷(366 mg, 2.58 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，且然後用水(100 mL)稀釋。將所得混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物(400 mg, 43%)。LCMS $C_{17}H_{17}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 363.1；實測值 363.2。

步驟 4：7-氯-4-(乙基胺基)-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲基酞嗪-1(2*H*)-酮

【0613】 向 4-胺基-7-氯-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲基酞嗪-1(2*H*)-酮 (300 mg, 0.83 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物中添加乙醛(55 mg, 1.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，隨後添加乙酸(99 mg, 1.65 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 1 h。在 0℃下向上述混合物中添加氰基硼氫化鈉(104 mg, 1.65 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 20%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色固體之所要產物 (100 mg, 31%)。LCMS $C_{19}H_{21}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 391.1；實測值 391.1。

步驟 5：5-氯-9-乙基-6-氟-7-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-2,9-二氫-3*H*-噻嗪并[3,4,5-*de*]喹啉-3,8(7*H*)-二酮

【0614】 在 0℃下向 7-氯-4-(乙基胺基)-6-氟-5-((4-甲氧基苄基)胺基)-2-甲基酞嗪-1(2*H*)-酮(100 mg, 0.26 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(66 mg, 0.51 mmol)於無水四氫呋喃(0.5 mL)中之混合物中分批添加三光氣(76 mg, 0.26 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h，且然後用飽和氯化銨水溶液淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯(4 x 10 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 TLC (20%於石油醚中之乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈

黃色固體之所要產物(50 mg, 47%)。LCMS $C_{20}H_{19}ClFN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 417.1；實測值 417.1。

步驟 6：9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-2,9-二氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-3,8(7H)-二酮

【0615】 向配備磁性攪拌棒之螺紋蓋小瓶中添加 5-氯-9-乙基-6-氟-7-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-2,9-二氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-3,8(7H)-二酮(50 mg, 0.12 mmol)、XPhos Pd G3 (20 mg, 0.02 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇 (77 mg, 0.24 mmol)。將小瓶用特氟龍內襯隔膜密封，抽真空並用氮氣回填(將該過程重複總計三次)。添加 1,4-二噁烷(2 mL)。將所得混合物在 100℃ 下攪拌 1.5 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 30%於石油醚中之乙酸乙酯溶析，得到呈黃色油狀物之所要產物。LCMS $C_{21}H_{22}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 413.2；實測值 413.2。

步驟 7：9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-2-甲基-2,9-二氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-3,8(7H)-二酮

【0616】 在室溫下向 9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-2,9-二氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-3,8(7H)-二酮(23 mg, 0.06 mmol)於 2,2,2-三氟乙酸(0.5 mL)中之混合物中添加三氟甲磺酸(0.1 mL)。將反應物在室溫下攪拌 1 h，且然後濃縮。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液中和。將所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10%於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到呈黃色固體之所要產物(15 mg, 92%)。LCMS $C_{13}H_{12}FN_4O_3$ (M-H)⁻ m/z 計算值= 291.1；實測值 291.0。

步驟 8：5-(氯甲基)-9-乙基-6-氟-2-甲基-2,9-二氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-3,8(7H)-二酮

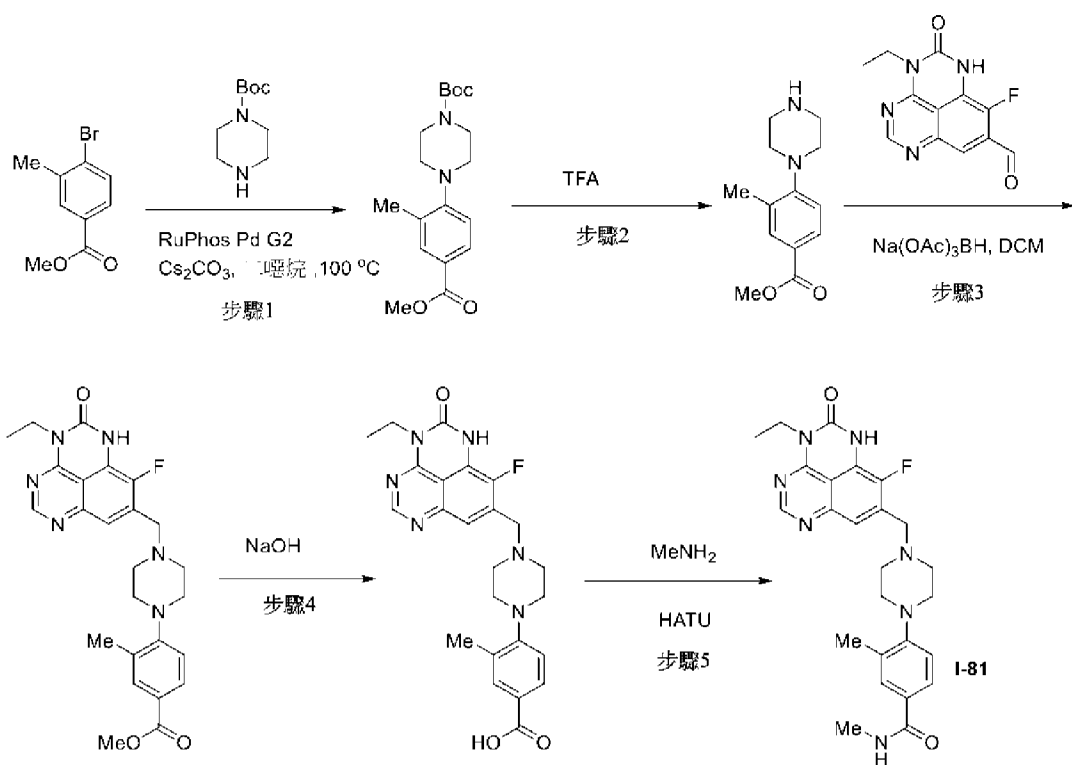
【0617】 向 9-乙基-6-氟-5-(羥基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-2,9-二氫-3*H*-噻嗪并[3,4,5-*de*]喹啉-3,8(7*H*)-二酮(13 mg, 0.04 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中添加亞硫醯氯(32 mg, 0.27 mmol)，隨後添加一滴 *N,N*-二甲基甲醯胺。將混合物在室溫下攪拌 4 h，且然後濃縮，得到呈黃色固體之粗產物(15 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS $C_{13}H_{11}ClFN_4O_2$ (M-H)⁻ *m/z* 計算值= 309.1；實測值 309.0。

步驟 9：N-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-2-甲基-3,8-二側氧基-2,7,8,9-四氫-3*H*-噻嗪并[3,4,5-*de*]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺(I-80)

【0618】 向 5-(氯甲基)-9-乙基-6-氟-2-甲基-2,9-二氫-3*H*-噻嗪并[3,4,5-*de*]喹啉-3,8(7*H*)-二酮(15 mg, 0.05 mmol)及 *N*-環丙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(實例 55，步驟 3：25 mg, 0.1 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(125 mg, 0.97 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 16 h 且然後在 60°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用 10% 於二氯甲烷中之甲醇溶析，得到粗產物，藉由反相急速層析在以下條件下進一步純化該粗產物：管柱，C18 矽膠；流動相，於水(0.1%三氟乙酸)中之乙腈，在 15 min 內 10%至 40%；偵測器，UV 254 nm。將所收集之流份凍乾，得到呈黃色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS $C_{27}H_{32}FN_8O_3$ (M+H)⁺ *m/z* 計算值= 535.3；實測值 535.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

實例 81：4-[4-[(6-乙基-10-氟-7-側氧基-2,4,6,8-四氫雜三環[7.3.1.0^{5,13}]十三烷-1,3,5(13),9,11-戊烯-11-基)甲基]哌嗪-1-基]-*N*,3-二甲基-苯甲醯胺(I-81)

方案 81



步驟 1：4-(4-甲氧基羰基-2-甲基-苯基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯

【0619】 向配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加 4-溴-3-甲基-苯甲酸甲酯 (2.00 g, 8.73 mmol)、哌嗪-1-羧酸三級丁酯(1.95 g, 10.48 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈾;二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]磷烷(1.36 g, 1.75 mmol)及 Cs_2CO_3 (8.53 g, 26.19 mmol)。將燒瓶用橡膠隔膜密封，抽真空並回填氮氣(將該過程重複總計三次)。添加 1,4-二噁烷(40 mL)。將反應物在 100°C 下攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物用水稀釋且用 CH_2Cl_2 (3x)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(40 g, 0–50%於己烷中之 EtOAc)純化殘餘物，提供所要產物(1.89 g, 65%)。LCMS $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z 計算值= 335.2 實測值 335.2。

步驟 2：3-甲基-4-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯

【0620】 向 4-(4-甲氧基羰基-2-甲基-苯基)哌嗪-1-羧酸三級丁酯(1.80 g, 5.38 mmol)於 DCM (15 mL)中之經攪拌溶液中添加 TFA (5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 4 h。濃縮反應混合物。向殘餘物中添加飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)，隨

後添加水(50 mL)。藉由過濾收集沉澱，且在真空下乾燥，得到所要產物(1.20 g, 95%)。LCMS $C_{13}H_{19}N_2O_2 (M+H)^+$ m/z 計算值= 235.1；實測值 235.1。

步驟 3: 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲酸甲酯

【0621】 向 3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛 (實例 58，步驟 3：250 mg, 0.96 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之經攪拌溶液中添加 3-甲基-4-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯(236 mg, 1.01 mmol)，隨後添加三乙胺(145.8 mg, 1.44 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(488 mg, 2.31 mmol)。在室溫下攪拌 12 h 後，將反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)稀釋。過濾混合物。將濾餅用水沖洗並在真空下乾燥，得到所要產物(280 mg, 61%)。LCMS $C_{25}H_{28}FN_6O_3 (M+H)^+$ m/z 計算值= 479.2；實測值 479.1。

步驟 4: 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲酸

【0622】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(250 mg, 0.52 mmol) 於 THF (2 mL) 中之經攪拌溶液中添加 MeOH (1 mL)，隨後添加 2M NaOH 水溶液(1.31 mL, 2.62 mmol)。將所得混合物在 60°C 下攪拌 30min。在冷卻至室溫後，將反應混合物用 4N HCl 水溶液(1 mL)處理。藉由過濾收集沉澱，且在真空下乾燥，得到所要產物(172 mg, 71%)。LCMS $C_{24}H_{26}FN_6O_3 (M+H)^+$ m/z 計算值= 465.2；實測值 465.1。

步驟 5: 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(I-81)

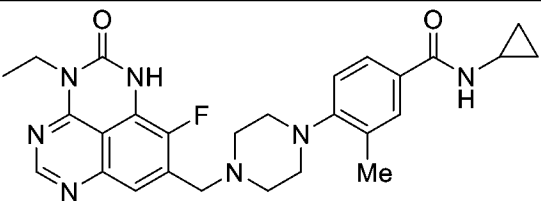
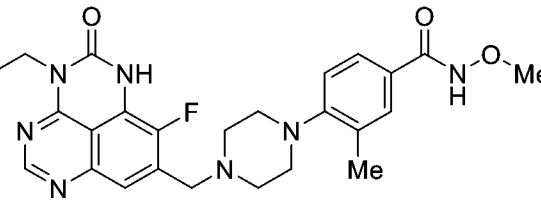
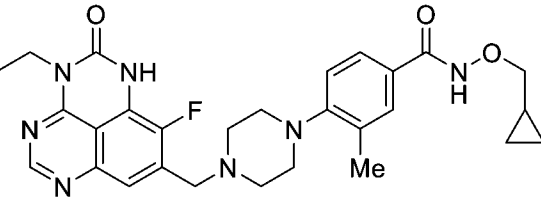
【0623】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲酸(15.0 mg, 0.03 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加[二甲胺基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-六氟磷酸銨(18.4

mg, 0.05 mmol)、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(28.2 uL, 0.16 mmol)及甲胺(2.0 M 於 THF 中)(30 uL, 0.06 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 30% B)純化反應混合物。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS C₂₅H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 478.2；實測值 478.2。

實例 82-84.

【0624】 表 4 中之實例 82-84 係根據實例 81 中所述之程序，使用相應胺代替甲胺來製備。

表 4.

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
82	 N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺	504.3
83	 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲氧基-3-甲基苯甲醯胺	494.2
84	 N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺	534.3

實例 85：4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲基苯甲醯胺(I-85)

方案 85



步驟 1：3-氟-4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯

【0625】 向 3,4-二氟苯甲酸甲酯(5.00 g, 29.05 mmol)於 DMSO (30 mL)中之經攪拌溶液中添加哌嗪(3.75 g, 43.57 mmol)及 K_2CO_3 (10.04 g, 72.62 mmol)。將所得混合物在 70°C 下攪拌 4h。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水(100 mL)。藉由過濾收集沉澱，且在真空下乾燥，得到所要產物(5.90 g, 85 %)。LCMS $C_{12}H_{16}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 239.1；實測值 239.1。

步驟 2：4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸甲酯

【0626】 向 3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛(實例 58，步驟 3：250 mg, 0.96 mmol)於 DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加 3-氟-4-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯(251.8 mg, 1.06 mmol)，隨後添加三乙胺(145.8 mg, 1.44 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(488 mg, 2.31 mmol)。在室溫下攪拌 12 h 後，將反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10

mL)稀釋。過濾混合物。將濾餅用水沖洗並在真空下乾燥，得到所要產物(265 mg, 57 %)。LCMS $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3(M+H)^+$ m/z 計算值= 483.2；實測值 483.1。

步驟 3: 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸

【0627】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸甲酯(250 mg, 0.52 mmol)於 THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加 MeOH (1 mL)，隨後 2M NaOH 水溶液(1.31 mL, 2.62 mmol)。將所得混合物在 60°C 下攪拌 30min。在冷卻至室溫後，將反應混合物用 4N HCl 水溶液(1 mL)處理。藉由過濾收集沉澱，且在真空下乾燥，得到所要產物(144 mg, 59%)。LCMS $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3(M+H)^+$ m/z 計算值= 469.2；實測值 469.1。

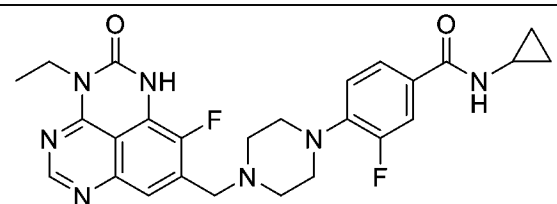
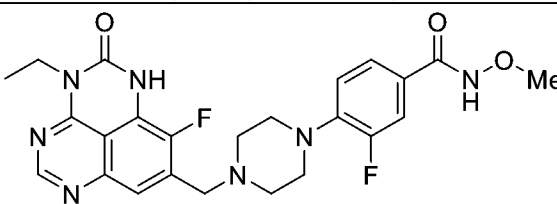
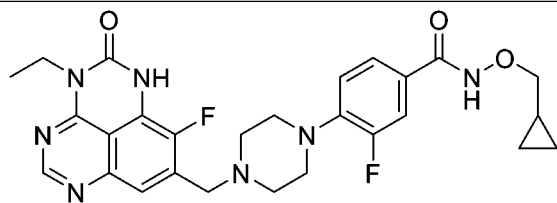
步驟 4: 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲基苯甲醯胺(1-85)

【0628】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸(15 mg, 0.03 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加[二甲胺基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-六氟磷酸銨(18.4 mg, 0.05 mmol)、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(28.2 uL, 0.16 mmol)及甲胺(2.0 M 於 THF 中)(30 uL, 0.06 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，藉由製備型 HPLC (管柱: Sunfire 製備型 C18 管柱；流動相 A: 水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B: 乙腈；流速: 60 mL/min；梯度: 在 7 min 內 5% B 至 30% B)純化反應混合物。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2(M+H)^+$ m/z 計算值= 482.2；實測值 482.1。

實例 86-88.

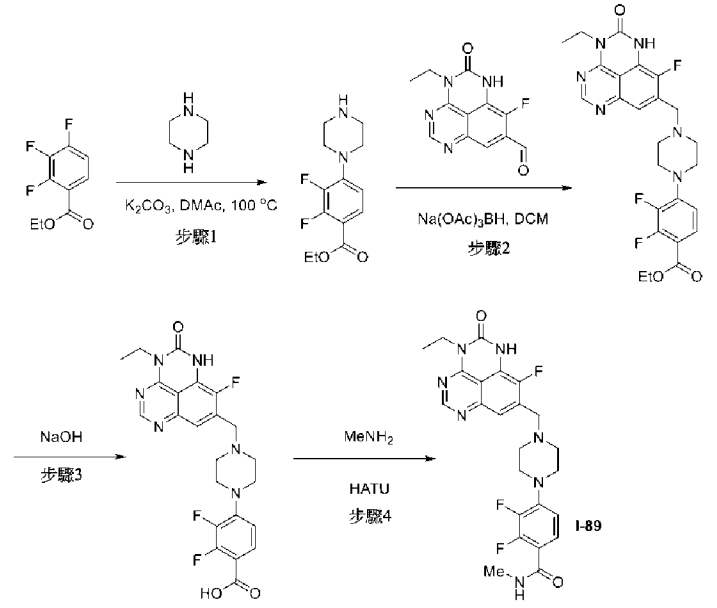
【0629】 表 5 中之實例 86-88 係根據實例 85 中所述之程序，使用相應胺代替甲胺來製備。

表 5.

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
86	 N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺	508.2
87	 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲氧基苯甲醯胺	498.2
88	 N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺	538.2

實例 89：4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲基苯甲醯胺(I-89)

方案 89



步驟 1：2,3-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

【0630】 向 2,3,4-三氟苯甲酸乙酯(1.00 g, 4.90 mmol)於 DMAc (10 mL)中之經攪拌溶液中添加哌嗪(1.27 g, 14.70 mmol)及 K_2CO_3 (1.69 g, 12.25 mmol)。將所得混合物在 100°C 下攪拌 20 min。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水(50 mL)中且用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，提供粗產物(1.10 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS $C_{13}H_{17}F_2N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 271.1；實測值 271.1。

步驟 2：4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲酸乙酯

【0631】 向 3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-甲醛(實例 58，步驟 3：250 mg, 0.96 mmol)於 DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加 2,3-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯(285.6 mg, 1.06 mmol)，隨後添加三乙胺(145.8 mg, 1.44 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(488 mg, 2.31 mmol)。在室溫下攪拌 12 h 後，將反應混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)稀釋。過濾混合物。將濾餅用水沖洗並在真空下乾燥，得到所要產物(277 mg, 56%)。LCMS $C_{25}H_{26}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 515.2；實測值 515.1

步驟 3：4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲酸

【0632】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲酸乙酯(250 mg, 0.49 mmol)於 THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加 MeOH (1 mL)，隨後添加 2M NaOH 水溶液(1.21 mL, 2.42 mmol)。將所得混合物在 60°C 下攪拌 30 min。在冷卻至室溫後，將反應混合物用 4N HCl 水溶液(1 mL)處理。藉由過濾收集沉澱，且在真空下乾燥，得到所要產物(133 mg)。LCMS $C_{23}H_{22}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 487.2；實測值 487.1。

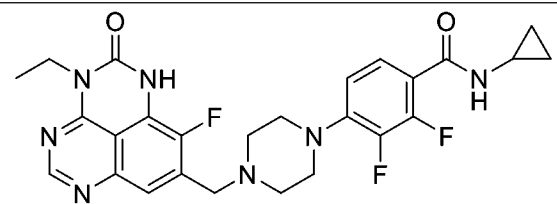
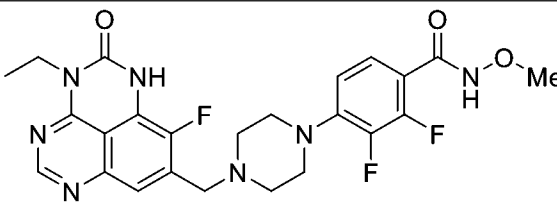
步驟 4:4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲基苯甲醯胺(1-89)

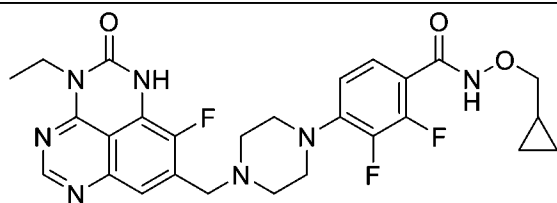
【0633】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲酸(15 mg, 0.03 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加[二甲胺基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-六氟磷酸銨(18.4 mg, 0.05 mmol)、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(28.2 uL, 0.16 mmol)及甲胺(2.0 M 於 THF 中)(30 uL, 0.06 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 30% B)純化反應混合物。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS C₂₄H₂₅F₃N₇O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 500.2；實測值 500.1。

實例 90-92.

【0634】 表 6 中之實例 90-92 係根據實例 89 中所述之程序，使用相應胺代替甲胺來製備。

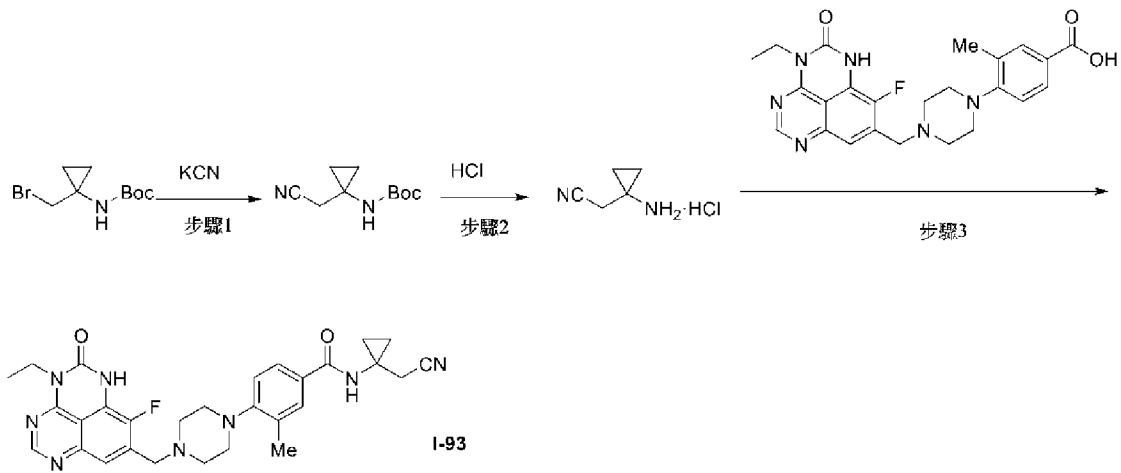
表 6.

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
90	 N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺	526.2
91	 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺	516.2

實例	化學結構及名稱	LCMS (M+H) ⁺ m/z
92	 N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺	556.2

實例 93：N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺(I-93)

方案 93



步驟 1：N-[1-(氰基甲基)環丙基]胺甲酸三級丁酯

【0635】 向 N-[1-(溴甲基)環丙基]胺甲酸三級丁酯(500.00 mg, 2.00 mmol)於 DMSO (5 mL)中之經攪拌溶液中添加氰化鉀(390.49 mg, 6.00 mmol)。將所得混合物在 60℃下攪拌 3 h。在冷卻至室溫後，將反應物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到所要產物(385 mg)。LCMS C₁₀H₁₇N₂O₂ (M+H)⁺ m/z 計算值= 197.1；實測值 197.1。

步驟 2：2-(1-胺基環丙基)乙腈鹽酸鹽

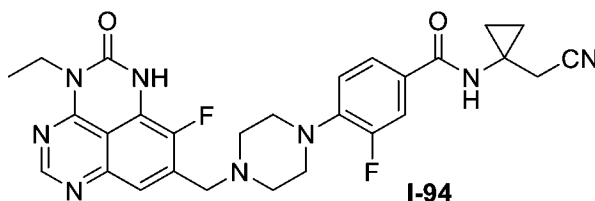
【0636】 向 N-[1-(氰基甲基)環丙基]胺甲酸三級丁酯(150 mg, 0.76 mmol)於 DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加 4N 於二噁烷(2.5 mL)中之 HCl。將所得混

合物在室溫下攪拌 30 min。藉由過濾收集沉澱，且在真空下乾燥，得到所要產物 (77 mg, 76%)。

步驟 3 : N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺(I-93)

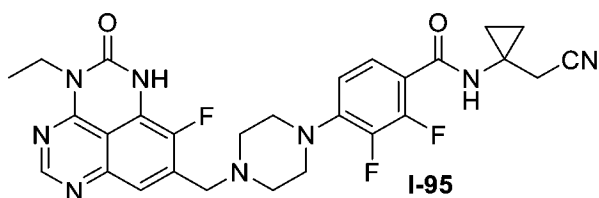
【0637】 向 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲酸(實例 81，步驟 4：20 mg, 0.04 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加[二甲胺基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-六氟磷酸銨(24.5 mg, 0.06 mmol)、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(37.6 μ L, 0.22 mmol)及 2-(1-胺基環丙基)乙腈鹽酸鹽(11.4 mg, 0.09 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，藉由製備型 HPLC (管柱：Sunfire 製備型 C18 管柱；流動相 A：水(0.05%三氟乙酸)，流動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：在 7 min 內 5% B 至 30% B)純化反應混合物。收集經溶析之流份並凍乾，得到呈白色固體之所要產物的 TFA 鹽。LCMS $C_{29}H_{32}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 543.3；實測值 543.3。

實例 94：N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺(I-94)



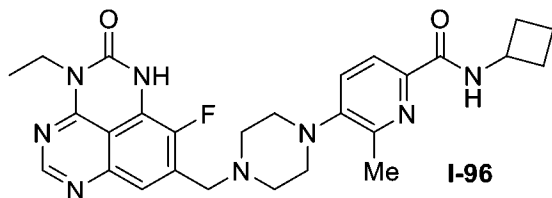
【0638】 實例 94 係根據實例 93 中所述之程序，使用 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸(實例 85，步驟 3)來製備。LCMS $C_{28}H_{29}F_2N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 547.2；實測值 547.2。

實例 95：N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺(I-95)



【0639】 實例 95 係根據實例 93 中所述之程序，使用 4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲酸(實例 89，步驟 3)來製備。LCMS $C_{28}H_{28}F_3N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 565.2；實測值 565.2。

實例 96：N-環丁基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶-3-羧酸(I-96)



【0640】 實例 96 係根據實例 58 中所述之程序，使用環丁基胺鹽酸鹽代替 O-(環丙基甲基)脛胺鹽酸鹽來製備。LCMS $C_{27}H_{32}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z 計算值= 519.3；實測值 519.3。

實例 A. PARP1 WT 及基因敲除細胞中 PAR 化之細胞內西方印跡量測

【0641】 該基於細胞之檢定的目的係量測所合成之 PARP 抑制劑在抑制具有及不具有 PARP1 表現之細胞中經過氧化氫誘導之 PAR 化方面的效力及選擇性。該檢定中使用了若干種細胞株。人類 *PARP1* 敲除 HEK-293T 細胞株(#ab266598)購自 Abcam，且其相應寬型對照係人類野生型 HEK-293T 細胞株(#ab255449)。具有及不具有 *PARP1* 基因之 HAP1 同基因型細胞株(#HZGHC003943c006)購自 Horizon Discovery。HeLa 細胞(具有 PARP1 基因之寬型)購自 ATCC。使用含有 10%胎牛血清之完全培養基培養細胞。檢定前一天，將細胞以每孔 20,000 個細胞之密度接種在 96 孔板中之 100 uL 完全培養基中。使用 DMSO 溶解化合物並使用完全培養基稀釋至工作濃度。將細胞用化合物預處理 30 min，然後用 10 mM

過氧化氫刺激 15 min。刺激後，立即將細胞用冰冷甲醇固定 20 min。固定後，將細胞用 1X PBST 緩衝液洗滌 3 次，每次 5 min，以去除殘留甲醇。將細胞在室溫下在封閉緩衝液(LI-COR Biosciences, #927-70001)中封閉 2 h。將初級抗體在稀釋緩衝液(LI-COR Biosciences, #927-75001, 1:200)中稀釋，每孔 50 uL。將細胞與初級抗體在 4℃ 下孵育 18 小時。然後將孔用 1X PBST 洗滌 3 次，每次 5 min。將 IRDye® 680RD 山羊抗小鼠 IgG (H+L)二級抗體用稀釋緩衝液以 1/2000 稀釋並以每孔 100 uL 添加。將二級抗體在室溫下孵育 1 h。然後將細胞用 1X PBST 洗滌 3 次，每次 5 min。使用 LI-COR Odyssey DLx 成像系統檢測並分析訊號。收集資料並使用 GraphPad Prism 進一步處理以估計 IC₅₀。

【0642】 HeLa_WT 之上述檢定結果呈現於表 2 中。本揭示案表示之化合物顯示出以下範圍內之 IC₅₀ 值：

- A：IC₅₀ ≤ 10 nM；
- B：10 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM；
- C：100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM；
- D：500 nM < IC₅₀ ≤ 1,000 nM；
- E：1,000 nM < IC₅₀ ≤ 10,000 nM。

表 2.

化合物	HeLa_WT_IC ₅₀ (nM)
I-1	A
I-2	B
I-3	C
I-4	A
I-5	B
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	C
I-10	B
I-11	B
I-12	A
I-13	A
I-14	A

化合物	HeLa_WT_IC ₅₀ (nM)
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A
I-22	A
I-23	A
I-24	A
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-50	A
I-51	B
I-52	A
I-54	A
I-55	A
I-56	A
I-57	A
I-58	A
I-59	A
I-60	A
I-62	A
I-63	A
I-65	A
I-66	A

化合物	HeLa_WT_IC50 (nM)
I-67	A
I-69	B
I-70	A
I-71	A
I-73	A
I-74	B
I-75	B
I-77	B
I-78	A
I-79	A
I-80	B
I-82	A
I-86	B
I-90	A
I-93	A
I-94	A
I-95	B
I-96	A

實例 B. 具有及不具有 PARP1 基因之細胞中 PAR 化之高內涵成像量測

【0643】 該細胞檢定的目的係量測 PARP 抑制劑對具有及不具有 *PARP1* 基因之細胞中經過氧化氫誘導之 PAR 化的抑制活性。在該檢定中測試了具有不同遺傳背景之多種細胞株。下面描述之方案適用於 Hela 細胞。將化合物溶解於 DMSO 中並保持在 -20°C 下長期儲存。使用每孔 10,000-20,000 個細胞之 96 孔板進行檢定。將細胞培養過夜，之後進行化合物處理及過氧化氫刺激。使用完全培養基將化合物稀釋至最終濃度，並在過氧化氫刺激前 30 min 添加到細胞中。使用終濃度為 10 mM 之過氧化氫誘導 PAR 化訊號達 15 min。訊號誘導後，立即將細胞用冰冷甲醇固定 20 min。然後將此等細胞用 1X PBST 緩衝液洗滌 3 次，每次 5 min，以去除殘留甲醇。然後將板在封閉緩衝液(PBST 中之 5%山羊血清及 0.1% Triton X-100)中封閉 2 h。將初級抗體(來自 Trevigen 之純系 10H)用封閉緩衝液稀釋至 5 ug/ml 終濃度。以每孔 50 uL 添加初級抗體。將板在 4°C 下保持 18 h，而不搖動。然後將細胞用 1X PBST 緩衝液洗滌 3 次，每次 5 min。山羊抗小鼠 IgG (H+L)、F(ab')₂ 片段(Alexa Fluor® 488 結合物)二級抗體購自 Cell Signaling Technology。將二級抗體用封閉緩衝液以 1/2000 稀釋並以每孔 50 uL 添加。將二級抗體在室

溫下孵育 1 h，伴隨輕微軌道搖動。然後將細胞用 1X PBST 緩衝液洗滌 3 次，每次 5 min。使用 DAPI 進行細胞核染色。使用具有 10X 物鏡之 PICO 成像系統收集螢光圖像。使用購自 Molecular Devices 之 CellReporterXpress 圖像採集及分析軟體分析圖像。轉移資料並使用 GraphPad Prism 進一步處理以估計 IC50。

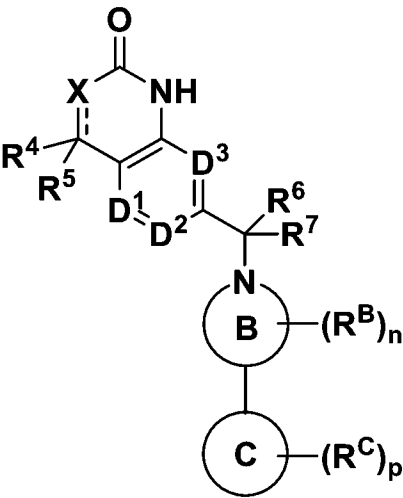
實例 C. BRCA2 同基因型細胞中細胞毒性之 Cell-titer Glo 量測

【0644】 該細胞檢定的目的係量測所選 PARP1 抑制劑在具有及不具有 *BRCA2* 基因之 DLD1 同基因型細胞中之細胞毒性及細胞殺傷活性。*BRCA2* 敲除 DLD1 細胞株(#HD 105-007)及其同基因型寬型對照購自 Horizon Discovery。使用含有 10%胎牛血清及青黴素-鏈黴素之 RPMI 1640 完全培養基培養細胞。檢定前一天，將細胞以每孔 50-300 個細胞接種在 96 孔板中。將化合物溶解於 DMSO 中並在完全培養基中稀釋至工作濃度並添加到各孔中。該處理持續 7 天。在此檢定結束時，以每孔 100 uL 添加 Promega Cell-titer Glo 試劑(#G7573)。將板在軌道振盪器上保持 2 min。然後將此等板在 CO2 培養箱中再保持 10 分鐘。使用 i3x 讀板器量測發光訊號。使用 GraphPad Prism 進一步分析資料以估計 IC50。

【0645】 雖然已描述了本發明之多個實施例，但顯然可以改變基本實例以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應當理解，本發明之範圍由所附發明申請專利範圍限定，而非由作為實例表示之具體實施例限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式 I 化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

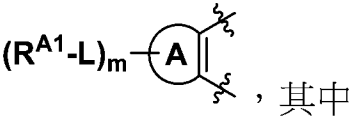
====係單鍵或雙鍵；

當化合價允許時，X 係-C(R¹)=、-C(R¹R²)-或-N(R^a)-；

當 X 係-C(R¹)=時，則(i)-(iii)中之一者適用：

(i) R⁵ 係不存在；

R¹ 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員部分不飽和單環碳環基或 5 員單環雜芳基；

(ii) R⁵ 係不存在；

R⁴ 及 L^{D1}-R⁸ 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基；或者

(iii) R⁵ 係不存在；

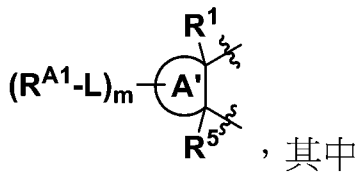
D¹ 係 S 或 NR，且 D² 係不存在；

當 X 係 -C(R¹R²)-或-N(R^a)-時：

R¹ 及 R² 各自獨立地係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：
C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R¹ 及 R² 連同其所連接之碳原子一起形成選自以下之視情況經取代之環：
3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R² 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A'係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基或 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

R^a 係氫或-L^{R3}-R³；

L^{R3} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C₁₋₆ 脂族基；

R³ 係氫或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；

R⁴ 及 R⁵ 各自獨立地係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R⁴ 及 R⁵ 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成 *C=O、*C=S、*C=NR^L 或選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R⁵ 係不存在；R⁴ 及 L^{D1}-R⁸ 連同其所連接之碳一起形成選自以下之視情況經取代之環：苯基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

R^L 係氫、 $-CN$ 、 $-OR^L$ 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^L 係氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

各 L 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

各 R^{A1} 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；

R^6 及 R^7 各自獨立地係氫、鹵素或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；或者

R^6 及 R^7 連同其所連接之碳一起形成選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單

環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

D^1 係 $C-L^{D1}-R^8$ 、N、NR 或 S；

D^2 係不存在、 $C-L^{D2}-R^9$ 或 N，其中當 D^1 係 S 或 NR 時， D^2 係不存在；

D^3 係 CR^{10} 或 N；

L^{D1} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

L^{D2} 係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

R^8 係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N⁺(R)₃、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-C(=NR^m)R'、-C(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)R'、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)(=NR^m)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、-OS(O)(=R^m)R'、-S(O)(=NR^m)R'、-P(O)(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立地係氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-

NRS(O)R' 、 $-\text{NRS(O)}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{S(O)N(R)}_2$ 或選自以下之視情況經取代之基團：
 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基或者具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 至 16 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基；

環 C 係苯基、8 至 10 員雙環芳基、10 至 14 員多環芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 10 至 16 員多環雜芳基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

各 R^{B} 獨立地係 $-\text{L}^{\text{RB}}-\text{R}^{\text{I1}}$ ；

各 L^{RB} 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

各 R^{C} 獨立地係 $-\text{L}^{\text{RC}}-\text{R}^{\text{I2}}$ ；

各 L^{RC} 獨立地係共價鍵或視情況經取代之二價 C_{1-6} 脂族基；

R^{I1} 及 R^{I2} 各自獨立地係鹵素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C(O)R'}$ 、 $-\text{C(O)OR}$ 、 $-\text{C(O)N(R)}_2$ 、 $-\text{OC(O)R'}$ 、 $-\text{OC(O)N(R)}_2$ 、 $-\text{OC(O)OR}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R'}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{N(R)C(O)R'}$ 、 $-\text{N(R)SO}_2\text{R'}$ 、 $-\text{S(O)R'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R'}$ 、 $-\text{NHOR}$ 、 $-\text{C(O)NR(OR)}$ 、 $-\text{NRC(O)OR}$ 、 $-\text{NRC(O)N(R)}_2$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{m}}\text{)R'}$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{m}}\text{)N(R)}_2$ 、 $-\text{NRC(=NR}^{\text{m}}\text{)N(R)}_2$ 、 $-\text{NRC(=NR}^{\text{m}}\text{)R'}$ 、 $-\text{NRS(O)N(R)}_2$ 、 $-\text{NRS(O)R'}$ 、 $-\text{NRS(O)(=NR}^{\text{m}}\text{)R'}$ 、 $-\text{NRS(O)}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{S(O)N(R)}_2$ 、

-OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂ 或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者

R^B 及 R^C 連同其介入原子一起形成與環 B 及環 C 中之一者或兩者稠合之環 D，其中

環 D 係選自以下之視情況經取代之環：3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 R 獨立地係氫或選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者

兩個 R 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

各 R'獨立地係選自以下之視情況經取代之基團：C₁₋₆ 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基；或者

兩個 R'當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的視情況經取代之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

各 R^m獨立地係-OH、-CN 或 R；

m 係 0、1、2、3 或 4；

n 係 0、1、2、3 或 4；且

p 係 0、1、2、3、4 或 5。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

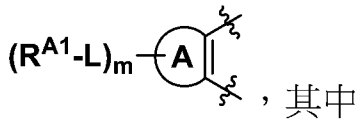
====係單鍵或雙鍵；

當化合價允許時，X 係-C(R¹)=、-C(R¹R²)-或-N(R^a)-；

當 X 係-C(R¹)=時，則(i)-(iii)中之一者適用：

(i) R⁵係不存在；

R¹ 及 R⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 員部分不飽和單環碳環基或 5 員單環雜芳基；

(ii) R⁵係不存在；

R^4 及 L^{D1} - R^8 連同其所連接之碳原子一起形成具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基，其中該 5 至 7 員部分不飽和碳環基或 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；或者

(iii) R^5 係不存在；

D^1 係 S 或 NR，且 D^2 係不存在；

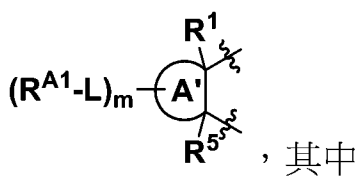
當 X 係 $-C(R^1R^2)-$ 或 $-N(R^a)-$ 時：

R^1 及 R^2 各自獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A} 取代基取代；或者

R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不

飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{1A} 取代基取代；或者

R^2 及 R^4 連同其所連接之碳原子一起形成稠合至所描繪之內醯胺環的



環 A'係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基或 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基；

R^a 係氫或 $-L^{R^3}-R^3$ ；

L^{R^3} 係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

R^3 選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{3A} 取代基取代；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、-

$\text{OSO}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{N(R)}\text{C(O)}\text{R}'$ 、 $-\text{N(R)}\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $-\text{NHOR}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR(OR)}$ 、 $-\text{NRC(O)}\text{OR}$ 、 $-\text{NRC(O)}\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{NRS(O)}\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{NRS(O)}\text{R}'$ 、 $-\text{NRS(O)}_2\text{N(R)}_2$ 、 $-\text{S(O)}\text{N(R)}_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；或者

R^4 及 R^5 連同其所連接之碳原子 *C 一起形成 *C=O 、 *C=S 、 *C=NR^L 、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；或者

R^5 係不存在，且 R^4 及 $\text{L}^{\text{D1}}\text{-R}^8$ 連同其所連接之碳一起形成選自以下之基團：苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{4A} 取代基取代；

R^L 係氫、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{L1}}$ 或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

R^{L1} 係氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

各 L 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R^{A1} 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{B1} 取代基取代；

R^6 及 R^7 各自獨立地係氫、鹵素、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環

基，其中該 C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{6A}取代基取代；或者

R⁶ 及 R⁷ 連同其所連接之碳一起形成 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{6A}取代基取代；

D¹ 係 C-L^{D1}-R⁸、N、NR 或 S；

D² 係不存在、C-L^{D2}-R⁹或 N，其中當 D¹ 係 S 或 NR 時，D² 係不存在；

D³ 係 CR¹⁰或 N；

L^{D1} 係共價鍵或二價 C₁₋₆脂族基，其中該二價 C₁₋₆脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N取代基取代；

L^{D2} 係共價鍵或二價 C₁₋₆脂族基，其中該二價 C₁₋₆脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N取代基取代；

R⁸ 選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N⁺(R)₃、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-C(=NR^m)R'、-C(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)N(R)₂、-NRC(=NR^m)R'、-NRS(O)N(R)₂、-NRS

(O)R'、-NRS(O)(=NR^m)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、-OS(O)(=R^m)R'、-S(O)(=NR^m)R'、-P(O)(R)₂、C₁₋₆脂族基、3至7員飽和或部分不飽和單環碳環基、6至10員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8至10員雙環芳基、具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3至7員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之6至10員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之5至6員單環雜芳基以及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之8至10員雙環雜芳基，其中該C₁₋₆脂族基、3至7員飽和或部分不飽和單環碳環基、6至10員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8至10員雙環芳基、3至7員飽和或部分不飽和單環雜環基、6至10員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5至6員單環雜芳基以及8至10員雙環雜芳基各自視情況經1、2、3或4個經獨立地選擇之R^{8A}取代基取代；

R⁹及R¹⁰各自獨立地選自氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-NO₂、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-OC(O)R'、-OC(O)N(R)₂、-OC(O)OR、-OSO₂R'、-OSO₂N(R)₂、-N(R)C(O)R'、-N(R)SO₂R'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂N(R)₂、-SO₃R'、-NHOR、-C(O)NR(OR)、-NRC(O)OR、-NRC(O)N(R)₂、-NRS(O)N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRS(O)₂N(R)₂、-S(O)N(R)₂、C₁₋₆脂族基、3至7員飽和或部分不飽和單環碳環基、6至8員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之3至7員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之6至8員飽和或部分不飽和雙環雜環基，其中該C₁₋₆脂族基、3至7員飽和或部分不飽和單環碳環基、6至8員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3至7員飽和或部分不飽和單環雜環基及6至8員飽和或部分不飽和雙環雜環基各自視情況經1、2、3或4個經獨立地選擇之R^{9A}取代基取代；

環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環伸雜環基或者具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 9 至 16 員飽和或部分不飽和多環伸雜環基；

環 C 係苯基、8 至 10 員雙環芳基、10 至 14 員多環芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 10 至 16 員多環雜芳基或者具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

各 R^B 獨立地係 $-L^{RB}-R^{11}$ ；

各 L^{RB} 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R^C 獨立地係 $-L^{RC}-R^{12}$ ；

各 L^{RC} 獨立地係共價鍵或二價 C_{1-6} 脂族基，其中該二價 C_{1-6} 脂族基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地選自鹵素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N^+(R)_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OSO_2R'$ 、 $-OSO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-NHOR$ 、 $-C(O)NR(OR)$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^m)R'$ 、 $-C(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)N(R)_2$ 、 $-NRC(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRS(O)(=NR^m)R'$ 、 $-NRS(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-OS(O)(=R^m)R'$ 、 $-S(O)(=NR^m)R'$ 、 $-P(O)(R)_2$ 、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部

分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{IIA} 取代基取代；或者

R^B 及 R^C 連同其介入原子一起形成與環 B 及環 C 中之一者或兩者稠合之環 D，其中

環 D 選自 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 8 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、苯基以及 5 至 6 員單環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^{DI} 取代基取代；

各 R 獨立地選自氫、C₁₋₆脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單

環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；或者

兩個 R 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基，其中該 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R' 獨立地選自 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 8 至 10 員雙環雜芳基，其中該 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環碳環基、苯基、8 至 10 員雙環芳基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基、6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基、5 至 6 員單環雜芳基以及 8 至 10 員雙環雜芳基各自視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；或者

兩個 R' 當連接到同一氮原子時一起形成具有 0-2 個獨立地選自氮、氧及硫之額外雜原子的 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基，其中該 3 至 7 員飽

和或部分不飽和單環雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個經獨立地選擇之 R^N 取代基取代；

各 R^{1A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{6A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 、 R^{11A} 、 R^{B1} 、 R^{D1} 及 R^N 獨立地選自鹵素、
- $(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、- $O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、- $O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}C$
 $H(OR^\circ)_2$ 、- $(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}Ph$ 、- $(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、- $CH=CHPh$ 、
- $(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基、- NO_2 、- CN 、- N_3 、- $(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、- $(CH_2)_{0-4}N$
 $(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、- $N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、- $N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、- $(C$
 $H_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、- $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、- $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、- $N(R^\circ)N$
 $(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、- $C(S)R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}C(O)$
 SR° 、- $(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、- $(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、- $OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、- (CH_2)
 $_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、- $C(S)NR^\circ_2$ 、- $C(S)SR^\circ$ 、- $SC(S)SR^\circ$ 、- $(CH$
 $_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、- $C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、- $C(O)C(O)R^\circ$ 、- $C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、- $C(NO$
 $R^\circ)R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-}$
 $_4S(O)_2OR^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、- $(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$ 、- $(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)N$
 R°_2 、- $(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、- $N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、- $N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、- $N(R^\circ)S(O)(=NR$
 $^\circ)R^\circ$ 、- $N(OR^\circ)R^\circ$ 、- $C(NH)NR^\circ_2$ 、- $P(O)_2R^\circ$ 、- $P(O)R^\circ_2$ 、- $OP(O)R^\circ_2$ 、- $OP(O)$
 $(OR^\circ)_2$ 、- SiR°_3 、- $(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^\circ)_2$ 及 - $(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷
基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ ；

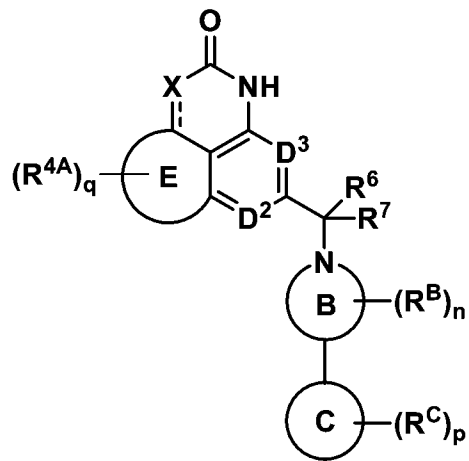
各 R° 獨立地係氫、 C_{1-6} 脂族基、- CH_2Ph 、- $O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、- CH_2 -(5 至 6 員
雜芳基環)或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 6 員飽和環、
部分不飽和環或芳基環；

或兩次獨立出現之 R° 連同其介入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、
氧或硫之雜原子的 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環；

各 R^m 獨立地係 -OH、-CN 或 R；

m 係 0、1、2、3 或 4；
n 係 0、1、2、3 或 4；且
p 係 0、1、2、3、4 或 5。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物係式 VIII 化合物：



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

當 X 係-C(R¹)=時，環 E 選自具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 7 員部分不飽和碳環基及 5 至 7 員部分不飽和單環雜環基；

當 X 係-C(R¹R²)-或-N(R^a)-時，環 E 選自苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

q 係 0、1、2、3 或 4；

各 R^{4A} 獨立地選自鹵素、-(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o、-O(CH₂)₀₋₄R^o、-O-(C H₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂、-(CH₂)₀₋₄SR^o、-(CH₂)₀₋₄Ph、-(CH₂)₀₋₄O (CH₂)₀₋₁Ph、-CH=CHPh、-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基、-NO₂、-CN、-N₃、-(C H₂)₀₋₄N(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o)C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)C(S)NR^o₂、-(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o、-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o、-N(R^o) N(R^o)C(O)NR^o₂、-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)R^o、-C(S)R^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o、-(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o、-

$\text{OC(O)}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC(O)}\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)}\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C(S)}\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C(S)}\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{SC(S)}\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)}\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{C(O)}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C(NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}(\text{=NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{N R}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}(\text{=NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}(\text{=NR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C(NH)}\text{NR}^\circ_2$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{P(O)}\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP(O)}\text{R}^\circ_2$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-\text{SiR}^\circ_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{ 直鏈或支鏈伸烷基})\text{O-N(R}^\circ)_2$ 及 $-(\text{C}_{1-4}\text{ 直鏈或支鏈伸烷基})\text{C(O)O-N(R}^\circ)_2$ ；且

各 R° 獨立地係氫、 C_{1-6} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-(5\text{ 至 }6\text{ 員雜芳基環})$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 至 6 員飽和環、部分不飽和環或芳基環；

或兩次獨立出現之 R° 連同其介入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 係 $-\text{N(R}^a)-$ 。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^a 係 $-\text{L}^{\text{R}^3}-\text{R}^3$ 。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^{R^3} 係共價鍵。

【請求項 7】 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

【請求項 8】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^a 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

- 【請求項 9】 如請求項 3 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 E 係嘧啶、嘧啶酮、噻嗪或噻嗪酮環。
- 【請求項 10】 如請求項 3 至 8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 E 係嘧啶環。
- 【請求項 11】 如請求項 3 至 10 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 係 0、1 或 2。
- 【請求項 12】 如請求項 2 至 11 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{4A} 獨立地選自 C_{1-6} 脂族基及 $-OC_{1-6}$ 脂族基。
- 【請求項 13】 如請求項 2 至 11 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{4A} 獨立地選自甲基及甲氧基。
- 【請求項 14】 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 係氫、氘或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。
- 【請求項 15】 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 係氫或氘。
- 【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 係氫、氘或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。
- 【請求項 17】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 係氫或氘。
- 【請求項 18】 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^7 各自係氫。
- 【請求項 19】 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^7 各自係氘。
- 【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 D^2 係 $C-L^{D2}-R^9$ 。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 L^{D2} 係共價鍵。

【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 R^9 係氫。

【請求項 23】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 D^2 係 CH。

【請求項 24】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 D^2 係 N。

【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 D^3 係 CR^{10} 。

【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 R^{10} 係氫或鹵素。

【請求項 27】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 R^{10} 係氟。

【請求項 28】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 D^3 係 CF。

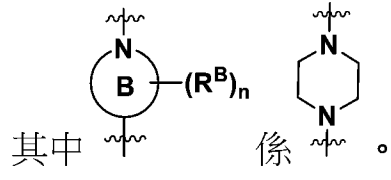
【請求項 29】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。

【請求項 30】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中環 B 係具有 1-3 個氮原子之 6 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基。

【請求項 31】 如請求項 1 至 30 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 n 係 0 或 2。

【請求項 32】 如請求項 1 至 30 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 n 係 0。

【請求項 33】 如請求項 1 至 32 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

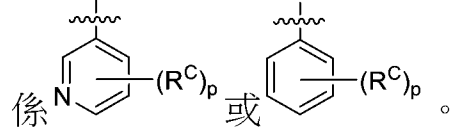


【請求項 34】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基。

【請求項 35】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中環 C 係具有 1-2 個氮原子之 6 員單環雜芳基。

【請求項 36】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中環 C 係苯基。

【請求項 37】 如請求項 1 至 33 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C

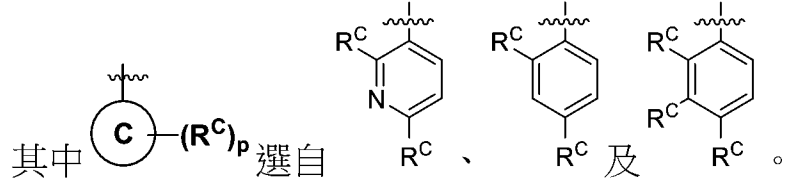


【請求項 38】 如請求項 1 至 37 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，
其中 p 係 1、2 或 3。

【請求項 39】 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，
其中 p 係 2。

【請求項 40】 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，
其中 p 係 3。

【請求項 41】 如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



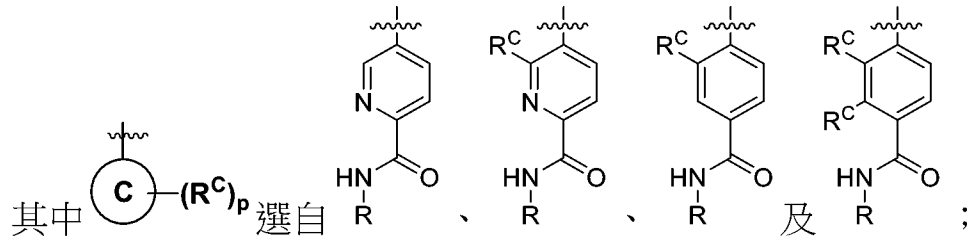
【請求項 42】 如請求項 1 至 41 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 L^{RC} 係共價鍵。

【請求項 43】 如請求項 1 至 42 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{12} 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族基、 $-C(O)N(R)_2$ 及 $-C(O)NR(OR)$ 。

【請求項 44】 如請求項 1 至 42 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{12} 獨立地選自氟、甲基、 $-C(O)NHR$ 及 $-C(O)NH(OR)$ 。

【請求項 45】 如請求項 1 至 44 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【請求項 46】 如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



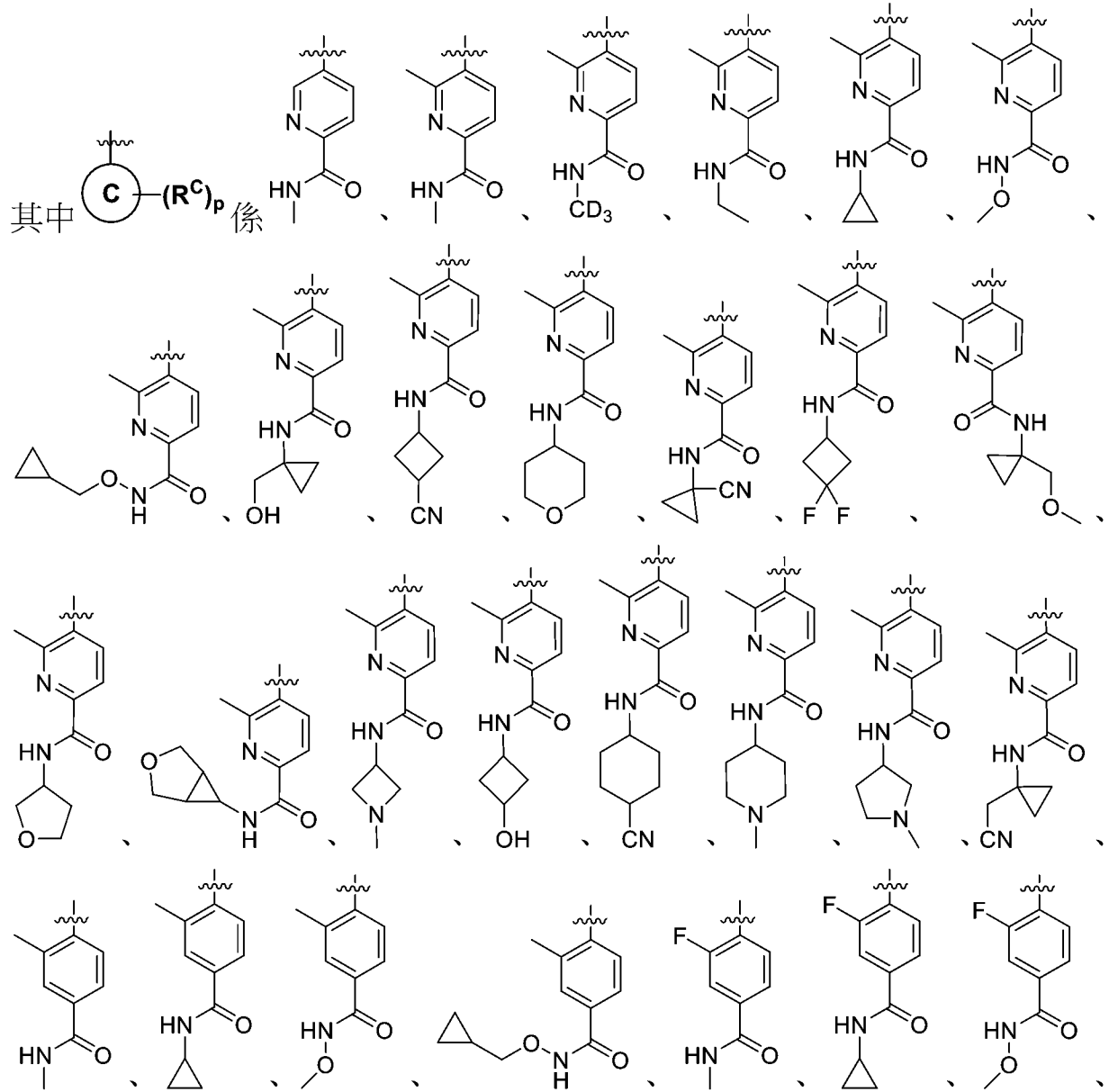
各 R^C 獨立地選自甲基及氟；且

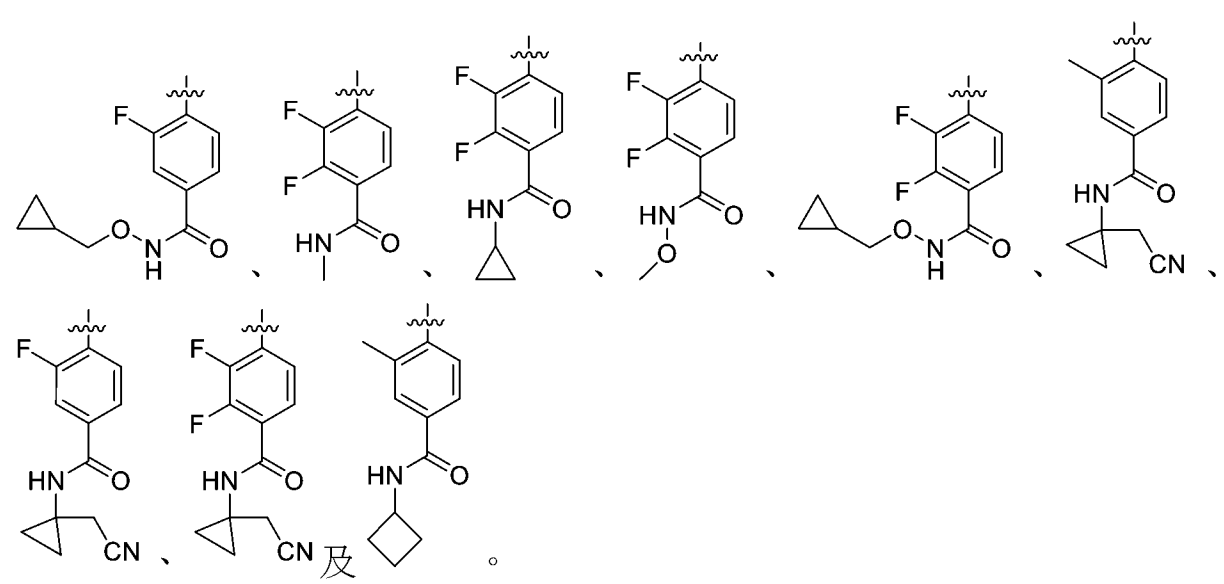
各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基。

【請求項 47】 如請求項 1 至 46 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R 獨立地選自甲基、環丙基、甲氧基、環丙基甲氧基、氰基環丙基、氰基甲基環丙基、羥甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、環丁基、氰基環丁基、

經基環丁基、二氟環丁基、氰基環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、3-氧雜
雙環[3.1.0]己烷基、甲基吡咯啉基及甲基哌啶基。

【請求項 48】 如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，





【請求項 49】 如請求項 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- X 係-N(R^a)-；
- R^a 係-L^{R3}-R³；
- L^{R3} 係共價鍵；
- R³ 係氫或視情況經取代之 C₁₋₆ 脂族基；
- 環 E 選自苯基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；
- 各 R^{4A} 獨立地選自 C₁₋₆ 脂族基及-OC₁₋₆ 脂族基；
- R⁶ 係氫、氘或視情況經取代之 C₁₋₆ 脂族基；
- R⁷ 係氫、氘或視情況經取代之 C₁₋₆ 脂族基；
- D² 係 CH；
- D³ 係 CR¹⁰；
- R¹⁰ 係氫或鹵素；
- 環 B 係具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環伸雜環基；
- 環 C 係具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 L^{RC} 係共價鍵；

各 R^{12} 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族基、 $-C(O)N(R)_2$ 及 $-C(O)NR(OR)$ ；

各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

n 係 0 或 2；

p 係 1、2 或 3；且

q 係 0、1 或 2。

【請求項 50】 如請求項 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 係 $-N(R^a)-$ ；

R^a 係 $-L^{R^3}-R^3$ ；

L^{R^3} 係共價鍵；

R^3 係氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

環 E 係嘧啶、嘧啶酮、噻嗪或噻嗪酮環；

各 R^{4A} 獨立地選自 C_{1-6} 脂族基及 $-OC_{1-6}$ 脂族基；

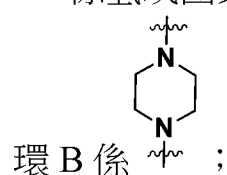
R^6 係氫、氘或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

R^7 係氫、氘或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

D^2 係 CH ；

D^3 係 CR^{10} ；

R^{10} 係氫或鹵素；



環 C 係苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 5 至 6 員單環雜芳基；

各 L^{RC} 係共價鍵；

各 R^{12} 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族基、 $-C(O)N(R)_2$ 及 $-C(O)NR(OR)$ ；

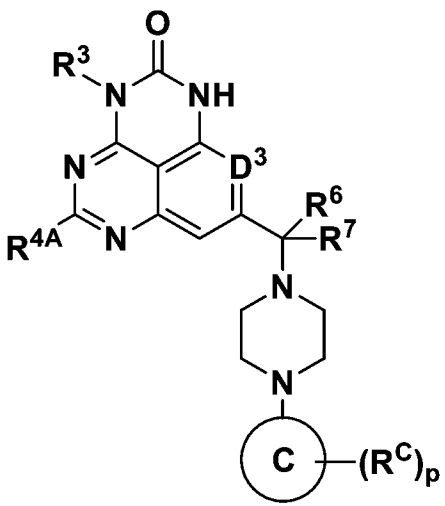
各 R 獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族基、3 至 7 員飽和或部分不飽和單環碳環基、具有 1-3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 3 至 7 員飽和或部分不飽和單環雜環基以及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之 6 至 10 員飽和或部分不飽和雙環雜環基；

n 係 0；

p 係 1、2 或 3；且

q 係 0、1 或 2。

【請求項 51】 如請求項 1 至 50 中任一項之化合物，其中該化合物係式 IX-a 化合物：



IX-a

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 52】 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物選自：

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((2-側氧基-1a,2,3,7b-四氫-1*H*-環丙烷并[c]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((4-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-環戊烯并[c]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((2'-側氧基-1',4'-二氫-2'*H*-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*c*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((1-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*c*]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-(2,2-二氟乙基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((6-乙基-5-側氧基-4,5-二氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((4-乙基-5-側氧基-2,3,5,6-四氫吡喃并[4,3,2-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺；

N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

6-氟-N-甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

6-氟-5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((4-氟-6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺；

N,6-二甲基-5-(4-((6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊烯并[c][1,6]萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基-6-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；及

5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-N-甲基吡啶醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 53】 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物選自：

5-(4-((3-乙基-6-氟-1-甲基-4-側氧基-1,3,4,5-四氫吡啶并[3,4,5-de]喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-5-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-雙(甲基-d3)吡啶醯胺；

5-(4-((5-(二氟甲基)-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((8-氟-5-甲氧基-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-環丙基-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-8-氟-5-(羥基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-(氰基甲基)-3-乙基-8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-雙(甲基-d3)吡啶醯胺；

5-[4-[(12-乙基-11-側氧基-2,3,10,12-四氮雜三環[7.3.1.0^{5,13}]十三烷-1,3,5,7,9(13)-戊烯-7-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,6-二甲基-吡啶-2-羧醯胺；

5-(4-((3-乙基-8-氟-5-(甲氧基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-(二氟甲基)-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((5-氯-3-乙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-乙基-6-甲基吡啶醯胺；及

5-(4-((5-環丙基-8-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 54】 如請求項 1 至 3 及 51 中任一項之化合物，其中該化合物選自：

5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-6-甲基-2,5-二側氧基-2,3,5,6-四氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-5-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基-d2)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺；

N-環丙基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-3-甲基-8-側氧基-8,9-二氫-7H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲氧基-6-甲基吡啶醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-(羥基甲基)環丙基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1r,3r)-3-氰基環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶醯胺；

N-(1-氰基環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

(S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶醯胺；

N-(3,3-二氟環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1s,3s)-3-氰基環丁基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-(甲氧基甲基)環丙基)-6-甲基吡啶醯胺；

(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶醯胺；

(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶醯胺；

N-((1R,5S,6s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡啶-3-基)吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-6-甲基吡啶醯胺；

(S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶醯胺；

N-((1s,4s)-4-氰基環己基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-((1r,4r)-4-氰基環己基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶醯胺；

(R)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)吡啶醯胺；

(S)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)吡啶醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

N-環丙基-5-(4-((9-乙基-6-氟-2-甲基-3,8-二側氧基-2,7,8,9-四氫-3H-噻嗪并[3,4,5-de]喹啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

4-[4-[(6-乙基-10-氟-7-側氧基-2,4,6,8-四氮雜三環[7.3.1.0^{5,13}]十三烷-1,3,5(13),9,11-戊烯-11-基)甲基]哌嗪-1-基]-N,3-二甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲氧基-3-甲基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲氧基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺；

4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲氧基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基苯甲醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲醯胺；

N-(1-(氰基甲基)環丙基)-4-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氟苯甲醯胺；及

N-環丁基-5-(4-((3-乙基-9-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹啉-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲基吡啶醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 55】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 56】 一種抑制 PARP1 之方法，其包含向個體投與如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 55 之醫藥組成物。

【請求項 57】 一種治療與 PARP1 相關之疾病、病症或疾患之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 55 之醫藥組成物。

【請求項 58】 一種治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項 1 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽 或如請求項 55 之醫藥組成物。