200835492

双面影印

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96139480

※ 申請日期：96.10.22

※IPC 分類：A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

作為蛋白質激酶調節劑之雙環三唑

BICYCLIC TRIAZOLES AS PROTEIN KINASE MODULATORS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

SGX 藥品公司 / SGX PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：（中文/英文）

諾斯　安妮特 / North, Annette

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州聖地牙哥市羅塞爾街 10505 號

10505 ROSELLE STREET, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國 / U.S.A.

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 史密斯　克里斯多福 R. / SMITH, CHRISTOPHER RONALD
2. 鮑納德　皮爾瑞維思 / BOUNAUD, PIERRE-YVES
3. 傑佛森　伊莉沙白 A. / JEFFERSON, ELIZABETH ANNE

國　籍：（中文/英文）

1. 英國 / UNITED KINGDOM
2. 法國 / FRANCE
3. 加拿大 / CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、　2006/10/23、　60/862,552
2. 美國、　2006/12/15、　60/870,309
3. 美國、　2007/04/24、　60/913,766
4. 美國、　2007/07/30、　60/952,840

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互參照

此申請案主張美國臨時申請案第 60/952,840 號、第 60/913,766 號及第 60／870,309 號的利益，該等臨時申請案的發明名稱為“作為蛋白質激酶調節劑之雙環三唑”，分別於 2007 年 7 月 30 日、2007 年 4 月 24 日及 2006 年 12 月 154 日提出申請，以及主張美國臨時申請案第 60/852,552 號的利益，該臨時申請案的發明名稱為“三唑并嗒咔蛋白質激酶調節劑”，於 2006 年 10 月 23 日。在此基於該等臨時申請案之申請日主張優先權，以及該等臨時申請案的揭露內容一律以全文併入本案說明書中以供參考。

發明領域

本發明揭露是關於雙環三唑蛋白質激酶調節劑，含有此調節劑之藥學組成物，以及製造及使用此化合物之方法及治療藉由激酶活性調節之疾病的組成物。

【先前技術】

揭露之背景

哺乳動物之蛋白質激酶為細胞功能的重要調節劑。因為蛋白質激酶活性之功能失常已與數種疾病及疾患有關聯，蛋白質激酶為藥物發展的目標。酪胺酸激酶家族，以及尤其是受體酪胺酸激酶之次單元，是富含已證實且推定的癌症標靶。受體酪胺酸激酶(RTKs)，例如 EGFR、HER2、KIT 及 KDR，已充分確認為在癌症上具有清楚確立之角色

的蛋白質。以此等 RTKs 為標靶之藥物，例如基立克（Gleevec）、艾瑞莎（Iressa）及得舒緩（Tarceva），已認可用於特定癌症的治療。其他 RTKs 較未充分確認但亦牽涉癌症。舉例而言，顯現的數據建議 TRKC、ROS、CSF1R/FMS 及 ALK 之抑制劑可有用於癌症之治療。MET 及 RON 為用於發展治療癌症之新藥劑的二種特別引人注目的 RTK 標靶。

肝細胞生長因子(HGF)，亦已知為擴散因子，為多功能性生長因子，其藉由引發有絲分裂發生及細胞移行力以增進轉形及腫瘤發生。再者，HGF 經由各種不同之訊號傳遞路徑，藉由刺激細胞移行力及侵入而促進轉移。為了產生細胞作用，HGF 必須結合至其受體，Met，受體酪胺酸激酶。Met，廣泛地表現異質性二聚物蛋白質，係由 50 千道耳吞(kDa) α-次單元及 145 kDa 之 β-次單元所組成（Maggiora 等人，J. Cell Physiol.，173：183-186，1997），在顯著百分比之人類癌症中過度表現且在原發性腫瘤及轉移之間的轉變期間放大。牽涉 c-Met 過度表現之各種不同癌症包括，但不限制於胃腺癌、腎臟癌、小細胞肺癌、結直腸癌、前列腺癌、腦癌、肝癌、胰臟癌及乳癌。c-Met 亦牽涉動脈粥狀硬化及肺纖維化。

MET 最先於已利用 N-甲基-N'-硝基-亞硝基胍治療之人類骨肉瘤細胞系中，確認為轉形 DNA 重排（TPR-MET）（Cooper 等人，1984）。MET 受體酪胺酸激酶（亦已知為肝細胞生長因子受體、HGFR、MET 或 c-Met）及其配體肝

細胞生長因子（"HGF"）具有許多生物活性，包括增殖、存活、分化及形態發生之刺激，分支血管新生、細胞移行力及侵入性生長。病理學上，MET 已牽涉到許多不同癌症形式之生長、侵入及轉移，包括腎臟癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、肝癌及乳癌。在例如乳突性腎細胞癌之人類癌症轉移及偶發性癌症中，已發現 *MET* 中的體細胞、活化突變。亦有證據證實 MET 訊號傳遞路徑在對癌症治療的抗性上扮演重要的角色。舉例而言，已在對例如吉非替尼（gefitinib）及埃羅替尼（erlotininb）之 EGFR 抑制劑的最初反應後復發的肺癌病患上，發現 *MET* 基因放大。除了癌症之外，已有證據證實 MET 抑制作用對於治療各種不同的病徵的治療上可能具有價值，此等病徵包括：李斯特菌侵入（*Listeria* invasion）、與多發性骨髓瘤（multiple myeloma）有關之骨溶解症（osteolysis）、瘧疾感染（malaria infection）、糖尿病性視網膜病變（diabetic retinopathies）、牛皮癬（psoriasis）及關節炎。MET 編碼基因的突變在人類癌症中相當罕見。然而，基於利用伊馬替尼（imatinib）治療之慢性骨髓性白血病病患身上的 BCR-ABL 突變及利用埃羅替尼（erlotinib）及吉非替尼（gefitinib）治療之癌症病患身上的 EGFR 突變的選擇之先例為基礎，若 MET 抑制劑變得廣泛地使用於癌症，預測可能賦與抗藥性之此等及／或也許其他額外的 *MET* 突變變得更為普遍。因此，在未來癌症治療上，有效抑制部分此等 *MET* 突變之藥物將成為非常重要的工具。

MET 與五種受體酪胺酸激酶之組群密切相關，此等激酶尚未如 MET 本身一般被徹底研究。此等激酶包括 Tyro3/Sky、MER、AXL、RYK 及 RON。酪胺酸激酶 RON 為巨噬細胞刺激蛋白質之受體且與 MET 密切相關，屬於受體酪胺酸激酶之 MET 家族。如同 MET，RON 牽涉包括結直腸癌及膀胱癌等數種不同形成之癌症的生長、侵入及轉移。亦有證據顯示解除管制之 AXL 及 MER 可在癌症上扮演重要的角色。MER 具有許多與作為致癌基因之活性一致的特性。在造血細胞系表現 MER 之基因轉形老鼠發展的病癥與 T-細胞淋巴細胞白血病／淋巴癌類似，且其在絕大部分之 T 細胞急性淋巴細胞白血病（T-ALL）病患身上表現。在老鼠模型上的研究建議，AXL 對於乳癌的生長是重要的，其中 AXL 顯示出調節血管新生（angiogenic）及致瘤性（tumorigenic）過程二者。對於人類癌症細胞株的其他研究建議 AXL 涉及 NSCLC 轉移及抗藥性。雖然對於 Tyro3/Sky 之正常及病理角色的瞭解極少，此受體酪胺酸激酶與其研究較多的相關物共享特性及功能，且可能最後亦證實在癌症上具有重要角色。RYK 亦在某些癌症中表現，但其為異常孤兒受體酪胺酸激酶，其缺乏可測得之激酶活性，以及因此其作為用於小分子癌症治療之標靶的易處理性目前尚無法確定。

因為激酶已牽涉許多疾病及病症，例如癌症，對於發展新的且有效的可用於治療之蛋白質激酶抑制劑存在有需要。本發明實現此技術領域之此等及其他需要。雖然在本

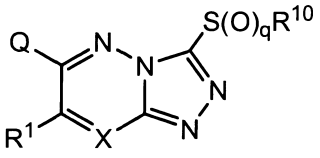
文中特別指名某些蛋白質激酶，本發明不受限於此等激酶的抑制劑，以及在其範疇內，包括相關蛋白質激酶之抑制劑，以及同源性蛋白質之抑制劑。

【發明內容】

發明概要

已發現到，本發明揭露之雙環三唑化合物可用於調節激酶活性，且可用於治療藉由激酶活性調節的疾病。尤其，本發明揭露之化合物可用於調節及／或抑制酪胺酸激酶，包括 MET。再者，本發明揭露之化合物可用於降低或抑制細胞或個體內 MET 之激酶活性，且用於調節細胞或個體內的 MET 表現。所揭露之化合物亦可用於預防或治療個體內細胞增殖病症及／或與 MET 有關的病症。在下文中詳細地描述所揭露之雙環三唑激酶調節劑。此外，在本文中揭露所選擇之化合物的抑制活性。

在一方面，本發明之揭露提供具有式 I 之化合物：



(I)，

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物或藥學上可接受之鹽類或溶劑化物，其中：

Q 獨立地為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳

基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，其中 Q 任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 所取代；

X 為 N 或 CR^2；

q 獨立地為整數 0 至 2；

R^1 及 R^2 各自任擇地獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6；以及 m 獨立地為整數 0 至 2；或

R^1 及 R^2 形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^7 各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^3、R^6 及 R^7 如上文所述，以及 R^4 及 R^5，與其所連接的 N

原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{10}獨立地為氫、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，其中R^{10}任擇地獨立地由1至6個R^{28}所取代；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，其中每一j係各自獨立地為整數0至6，以及每一m獨立地為整數0至2；

R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}及R^{27}係各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取

代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^{23}、R^{26}及R^{27}係如上文所述，以及R^{24}及R^{25}，與其所連接的 N 原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{28}是獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基,經取代或未經取代之-O-芳基,經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$，其中每一 j 獨立地為整數 0 至 6，以及 m 獨立地為整數 0 至 2；以及其中R^{28}係任擇地獨立地由 1 至 3 個R^{35}所取代；

R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}及R^{34}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之

雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^{30}、R^{33}及R^{34}係如上文之描述，以及R^{31}及R^{32}，與其等所連接之N原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jN^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$，其中每一j係各自獨立地為整數0至6，以及m獨立地為整數0至2；

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}及R^{35}各自任擇地獨立地由1至3個基團所取代，每一基團各自獨立地選自於氫、鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基二烷基、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基及-S-烷基。

在其他方面，本發明關於用於調節蛋白質激酶之活性之方法，用於治療癌症之方法，藥學組成物，以及用於製備及利用式I之化合物的方法。

圖式簡單說明

第1圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物4之後的平均腫瘤體積降低；

第2圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物4之後的腫瘤生長抑制作用(TGI)；

第3圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤重量相較，於投藥化合物4之後的腫瘤重量降低；

第4圖與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物41之後的平均腫瘤體積降低；

第5圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物41之後的腫瘤生長抑制作用(TGI)；以及

第6圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤重量相較，於投藥化合物41之後的腫瘤重量降低。

【實施方式】

揭露之詳細說明

定義

在本中使用的縮寫具有其在化學及生物技術領域中傳統的意義。

當取代基自左至右書寫，藉由其傳統化學式詳細記載時，其包括由右至左書寫的結構所得的化學上相同之取代

基，例如-CH_2O-相當於-OCH_2-；-C(O)O-相當於-OC(O)-；以及-C(O)NR-相當於-NRC(O)-，及其他類似狀況。

專門術語“烷基”，其本身或作為另一取代基的一部分，除非另外指明，意指直鏈（亦即未分支）或支鏈，或環狀烴基團，或其等之組合，其可為完全飽和、單或多不飽和，且可包括二及多價基團，具有指定的碳原子個數（亦即 C_1-C_{10} 意指 1 至 10 個碳原子）。飽和烴基團的例子包括，但不限制於例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、環己基、(環己基)甲基、環丙基甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似物之同系物及異構物。不飽和烷基為具有一或多個雙鍵或叁鍵的基團。不飽和烷基的例子包括，但不限制於乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-及 3-丙炔基、3-丁炔基，及較高級之同系物及異構物。限制於烴基團的烷基係命名為“高烷基”。

專門術語“環烷基”及“雜環烷基”，其本身或與其他專門術語的組合，除非另外指明，分別意指“烷基”及“雜烷基”的環狀形式。此外，對於雜環烷基而言，雜原子可佔據雜環連接至分子之其他部分的位置。環烷基的例子包括，但不限制於環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基及類似基團。雜環烷基之例子包括，但不限制於 1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、

四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1,1-哌嗪基、2-哌嗪基及類似基團。專門術語“環伸烷基”及“雜環伸烷基”分別意指環烷基及雜環烷基之二價衍生物。

專門術語“環烷基”或“環烷基烷基”亦意指經由未經取代之伸烷基連接至分子之其餘部分的 3 至 7 員之環烷基。特定數目之碳原子的詳細描述（例如 C_1-C_{10} 環烷基烷基）意指伸烷基中的碳原子數目。

專門術語“雜環烷基”或“雜環烷基烷基”亦意指經由未經取代之伸烷基連接至分子之其餘部分的 3 至 7 雜環烷基。特定數目之碳原子的詳細描述（例如 C_1-C_{10} 雜-環烷基烷基）意指伸烷基中的碳原子數目。

專門術語“伸烷基”，其本身或作為另一取代基的一部分，意指衍生自烷基的二價基團，例如但不受限於–$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。一般而言，烷基(或伸烷基)將具有 1 至 24 個碳原子，在本發明之揭露中，較佳為具有 10 或更少的碳原子。“低級烷基”或“低級伸烷基”為較短鏈的烷基或伸烷基，其具有 8 或更少的碳原子。

專門術語“雜烷基”，其本身或與另一專門術語的組合，除非另外指明，意指穩定的直鏈或支鏈，或環狀烴基團，或其等之組合，由至少一碳原子及至少一選自於 O、N、P、Si 及 S 所組成之組群的雜原子所組成，其中氮及硫原子可任擇地氧化，以及氮雜原子可任擇地四級化。雜原子 O、N、P、S 及 Si 可置於雜烷基之任何內部位置，或在烷基連接至分子之其餘部分的位置。包括於雜烷基化合物之定義

中者為烷氧基、硫烷氧基、胺基烷基、胺基二烷基及其類似物。其他例子包括，但不限制於 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2,-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$O-CH_3$、$-O-CH_2-CH_3$ 及-CN。最高可有連續二雜原子，例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。類似地，專門術語“伸雜烷基”，其本身或作為另一取代基的一部分，意指衍生自雜烷基，例如但不限制於 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$的二價基團。對於伸雜烷基而言，雜原子亦可佔據鏈之任一末端或二末端（例如烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基，及類似基團）。更進一步，對伸烷基及雜伸烷基連接基而言，在所書寫的連接基之式中，未隱含連接基之任何位向。舉例而言，式-C(O)OR'-代表-C(O)OR'-及-R'OC(O)-二者。如上文中所述，雜烷基，如本文中所使用者，包括經由雜原子連接至分子之其餘部分的基團，例如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R"、-OR'、-SR'及／或$-SO_2R'$。當列舉“雜烷基”，接著列舉特定雜烷基，例如-NR'R"或類似基團時，應瞭解到專門術語雜烷基及-NR'R"並非冗贅或相互排除。相反地，特定雜烷基係列舉以供增加清晰性。因此，專門術語

“雜烷基”在本文中不應解釋為排除特定雜烷基，例如-NR’R"或類似基團。

“烷基酯基”，如同本文中所使用者，意指具有式R’-C(O)O-R”之部分，其中R’為伸烷基部分以及R”為烷基部分。

專門術語“環烷基”及“雜環烷基”，其本身或與其他專門術語的組合，除非另外指明，分別意指“烷基”及“雜烷基”的環狀形式。此外，對於雜環烷基而言，雜原子可佔據雜環連接至分子之其他部分的位置。環烷基的例子包括，但不限制於環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基及類似基團。雜環烷基之例子包括，但不限制於1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1,1-哌嗪基、2-哌嗪基及類似基團。專門術語“環伸烷基”及“雜環伸烷基”分別意指環烷基及雜環烷基之二價衍生物。

專門術語“環烷基烷基”亦意指經由未經取代之伸烷基連接至分子之其餘部分的3至7員之環烷基。特定數目之碳原子的詳細描述（例如C_1-C_{10}環烷基烷基）意指伸烷基中的碳原子數目。

專門術語“鹵”或“鹵素”，其本身或作為另一取代基的部分，除非另外指明，意指氟、氯、溴或碘原子。此外，例如“鹵烷基”之專門術語，意指包括單鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，專門術語“鹵(C_1-C_4)烷基”意指包括，

但不限制於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基，及類似基團。

專門術語“芳基”，除非另外指明，意指多不飽和、芳族烴取代基，其可為單環或多環（較佳為 1 至 3 環），其係稠合在一起或共價連結。專門術語“雜芳基”意指芳基（或環），其含有一至四個選自於 N、O 及 S 之雜原子，其中氮及硫原子係任擇地氧化，以及氮原子係任擇地四級化。雜芳基可經由碳或雜原子連接至分子的其餘部分。芳基及雜芳基之非限制性例子包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基及 6-喹啉基。每一上述芳基及雜芳基環系統的取代基係選自於下述可接受之取代基的組群。專門術語“伸芳基”及“伸雜芳基”分別意指芳基及雜芳基之二價衍生物。

簡言之，專門術語“芳基”，當與其他專門術語（例如芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基）組合使用時，包括如上述定義的芳基及雜芳基二者。因此，專門術語“芳基烷基”意指包括該等基團，其中芳基係連接至烷基（例如苯

甲基、苯乙基、吡啶基甲基及類似基團），包括該等烷基，其中碳原子（例如亞甲基）已由例如氧原子所取代（例如苯氧基、苯氧甲基、2-吡啶氧基甲基, 3-(1-萘氧基)丙基及類似基團）。類似地，專門術語“雜芳基烷基”意指包括此等基團，其中雜芳基係連接至烷基（例如吡啶基甲基、喹啉基甲基、1,2,4-三唑基[4,3-b]嗒吡基-甲基、1H-苯并三唑基甲基、苯并噻唑基甲基及類似基團。然而，專門術語“鹵芳基”，如本文中所使用者，意指僅涵蓋由一或多個鹵素所取代的芳基。

如本文中所使者，專門術語“氧基”意指雙鍵鍵結至碳原子的氧。

每一上述的專門術語（例如“烷基”、“雜烷基”、“環烷基”及“雜環烷基”、“芳基”、“雜芳基”以及其二價基團衍生物）意指包括所指明之基團的經取代及未經取代的形式。每一形式之基團的較佳取代基係提供如下。

烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基單價及二價衍生物基團（包括一般稱為伸烷基、烯基、雜伸烷基、雜烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基及雜環烯基等基團）的取代基可為一或多個不同的基團，其係選自於但不受限於：-OR’、=O、=NR’、=N-OR’、-NR’R”、-SR’、-鹵素、-SiR’R”R’”、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO_2R’、-C(O)NR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR"C(O)R’、-NR’-C(O)NR”R’”、-NR”C(O)OR’、-NR-C(NR’R”)=NR’”、-S(O)R’、-$S(O)_2$R’、

$-S(O)_2NR'R''$、$-NRSO_2R'$、-CN 及$-NO_2$，數目範圍為 0 至(2m'+1)，其中 m'為此基團內碳原子的總數。R'、R''、R'''及 R''''各自較佳獨立地意指氫、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基（例如由 1-3 個鹵素取代之芳基）、經取代或未經取代之烷基、烷氧基或硫代烷氧基，或芳基烷基。當本發明揭露之化合物包括一個以上的 R 基時，舉例而言，每一 R 基係如同 R'、R''、R'''及 R''''般（當存在有一個以上之此等基團時）獨立地選擇。當 R'及 R''連接至相同的氮原子時，其等可與氮原子組合以形成 4-、5-、6-，或 7-員環。舉例而言，-NR'R''意指包括，但不限制於 1-吡咯烷基及 4-嗎啉基。由上述取代基的討論，熟習該項技術者將瞭解到，專門術語“烷基”意指包括碳原子的基團，該碳原子鍵結至氫基以外之基團，例如鹵烷基（例如$-CF_3$及$-CH_2CF_3$）及醯基（例如$-C(O)CH_3$、$-C(O)CF_3$、$-C(O)CH_2OCH_3$及類似基團）。

類似對於上述烷基基團所述之取代基，用於芳基及雜芳基（及其等之二價衍生物）的典型取代基可被改變且是選自於例如：鹵素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-鹵素、$-SiR'R''R'''$、-OC(O)R'、-C(O)R'、$-CO_2R'$、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)OR'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR'''、$-S(O)R'$、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R''$、$-NRSO_2R'$、-CN及$-NO_2$、-R'、$-N_3$、$-CH(Ph)_2$、氟(C_1-C_4)烷氧基，及氟(C_1-C_4)

烷基，數目範圍為0至芳族環系統的開放價數的總數，以及其中R’、R”、R’”及R””較佳係獨立地選自於氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基。當本發明揭露之化合物包括一個以上的R基時，舉例而言，每一R基係如同R’、R”、R’”及R””般（當存在有一個以上之此等基團時）獨立地選擇。

芳基或雜芳基環之鄰近原子上的二取代基可任擇地形成式-T-C(O)-$(CRR')_q$-U-之環，其中 T 及 U 係獨立地為-NR-、-O-、-CRR’-或單一鍵結，以及 q 為整數 0 至 3。或者，芳基或雜芳基環之鄰近原子上的二取代基可任擇地由式-A-$(CH_2)_r$-B-之基團所取代，其中 A 及 B 係獨立地為-CRR’-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NR’-或單鍵，以及 r 為整數 1 至 4。所形成之新環的單鍵中之一可任擇地由雙鍵所取代。或者，芳基或雜芳基環之鄰近原子上的取代基中之二，可由式-$(CRR')_s$-X’-$(C"R"')_d$-之取代基所取代，其中 s 及 d 係獨立地為整數 0 至 3，以及 X’為-O-、-NR’-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-，或-$S(O)_2$NR’-。取代基 R、R’、R”及 R’”較佳係獨立地選自於氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基。

如同本文中所使用者，專門術語“雜原子”或“環雜原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)，及矽(Si)。

本發明揭露之化合物可以鹽類形式存在。本發明揭露包括此鹽類。可應用的鹽類形式包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽（例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其等之混合物，包括外消旋混合物）、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽及與例如麩胺酸之胺基酸的鹽類。此等鹽類可藉由熟習該項技術者已知的方法來製備。亦包括鹼加成鹽，例如鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基，或鎂鹽，或類似鹽類。當本發明揭露之化合物含有相對鹼性的官能性，酸加底性可藉由使此化合物之中性形式與足量的所欲酸，無法在淨相下或在適當惰性溶劑中接觸而獲得。可接受之酸加成鹽的例子包括衍生自例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物之無機酸的鹽類，以及衍生自例如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、苯乙醇酸、苯二甲酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似物之有機酸的鹽類。亦包括胺基酸之鹽類，例如精胺酸鹽及其類似物，以及例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸之有機酸的鹽類。某些特定之本發明揭露之化合物同時含有鹼性及酸性官能性，其容許此等化合物轉化成鹼或酸加成鹽。

化合物的中性形式較佳係藉由使鹽與鹼或酸接觸來再生，以及以傳統的方式分離本發明之化合物。化合物的母體形式與各種不同的鹽形式在某些物理特性上不同，例如在極性溶劑中的溶解度。

某些本發明揭露之化合物可以非溶劑化的形式以及溶劑化的形式存在，包括水合形式。一般而言，溶劑化形式等同於非溶劑化形式，以及包含於本發明之範圍內。某些本發明揭露之化合物可以多結晶性或非晶形的形式存在。一般而言，所有物理形式對本發明揭露所預期的用途而言是同等的，且意欲包括於本發明揭露的範圍內。

某些本發明揭露之化合物具有不對稱性碳原子（光學中性）或雙鍵，鏡像異構物、外消旋物、非鏡像異構物、互變異構物、幾何異構物、可藉由絕對立體化學定義之立體異構形式，例如(R)-或(S)-，或胺基酸之(D)-或(L)-，以及個別的異構物係包含於本發明揭露的範圍內。本發明揭露之化合物不包括熟習該項技術者已知之太不安定而無法合成及／或分離者。本發明之揭露意指包括外消旋及光學純質的形式。光學活性之(R)-及(S)-，或(D)-及(L)-異構物可使用掌性合成子或掌性試劑來製備，或使用傳統技術來解析。當描述於本文中的化合物含有烯烴鍵或其他幾何不對稱中心時，以及非另外指明，化合物意欲同時包括 E 及 Z 幾何異構物。

專門術語“互變異構物”，如同本文中所使用者，意指二或多種結構異構物中之一，其平衡地存在及容易地由一異構形式轉化至另一異構形式。

熟習該項技術者將明白，本發明揭露之某些化合物可以互變異構物形式存在，化合物之所有此等互變異構物形式係落於本發明揭露的範圍內。

除非另外指明，在本文中揭露的結構亦意指包括所有結構的立體化學形式，亦即每一不對稱中心的 R 及 S 構形。因此，本發明之化合物的單一立體化學異構物及鏡像異構及非鏡像異構混合物是落於本發明揭露的範圍內。

除非另外指明，在本文中描述的結構亦意指包括僅在一或多個富含同位素原子的存在下不同的化合物。舉例而言，除了藉由氘或氚置換氫，或藉由富含 ^{13}C-或 ^{14}C-碳原子置換碳原子之外，具有本發明結構之化合物是落於本發明的範圍內。

本發明揭露之化合物在構成此化合物之一或多個原子處，亦可含有原子同位素的非自然比例。舉例而言，化合物可利用放射性同位素來放射性標記，例如氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)。本發明揭露之化合物的所有同位素變化，無論是否有放射性，係包含於本發明揭露的範圍內。

專門術語“藥學上可接受之鹽類”意指包括依本文中揭露之化合物上發現的特定取代基部分而定，利用相對無毒性之酸或鹼製備之活性化合物的鹽類。當本發明揭露之化合物含有相對酸性的官能性時，可藉由在純相或在適當

惰性溶劑存在下，使此化合物的天然形式與足量的所欲鹼接觸而獲得鹼加成鹽。藥學上可接受之鹼加成鹽的例子包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽，或鎂鹽，或類似鹽類。當本發明揭露之化合物含有相對鹼性的官能性時，可藉由在純相或在適當惰性溶劑存在下，使此化合物的天然形式與足量的所欲酸接觸而獲得酸加成鹽。藥學上可接受之酸加成鹽的例子包括衍生自無機酸之鹽類，該無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸，或亞磷酸及其類似物，以及衍生自相對無毒性有機酸之鹽類，該有機酸例如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、苯乙醇酸、苯二甲酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似物。亦包括胺基酸的鹽類，例如精胺酸鹽及其類似物，以及例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸之有機酸的鹽類（參見，例如 Berge 等人，“藥學鹽類（Pharmaceutical Salts）”，*Journal of Pharmaceutical Science*，1977，*66*，1-19）。某些特定之本發明揭露之化合物同時含有鹼性及酸性的官能性，其容許化合物轉化為鹼加成鹽或酸加成鹽。

除了鹽形式之外，本發明之揭露關於前藥形式的化合物。在本文中描述之化合物的前藥為在生理條件下容易進行化學改變，以提供本發明揭露之化合物的該等化合物。此外，前藥可藉由化學或生化方法，在活體外轉化成本發明揭露之化合物。舉例而言，當連同適當酶或化學試劑置

於透皮貼片儲器中時，前藥可緩慢地轉化成本發明揭露之化合物。

專門術語“一（a、an 或 a(n)）”，當用於有關取代基之一基團時，意指至少一個。舉例而言，當化合物由“一”烷基或芳基所取代時，化合物係任擇地由至少一烷基及／或至少一芳基所取代。再者，當利用 R 取代基取代一部分時，基團可意指“經 R 取代的”。當一部分為經 R 取代的，該部分係利用至少一 R 取代基所取代且每一 R 取代基是任擇地不同的。

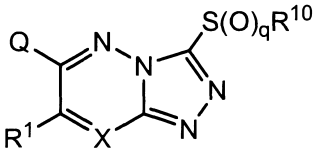
本發明揭露內容之化合物的說明係受限於熟習此項技術者已知的化學鍵結原理。因此，當一基團由一或多種多數取代基所取代時，此類取代基係經選擇以致能符合化學鍵結原理及化合物本質上非不穩定的及／或對熟習此項技術者而言將知道在例如水溶液條件、中性條件及生理條件等大氣條件下可能是不穩定的。

關於一特定疾病，專門術語“進行治療”或“治療”包括該疾病之治療。

符號〰表示一部分連接至分子之其餘部分的點。

雙環三唑化合物

在一方面，本發明之揭露提供具有式 I 之化合物：



(I)，

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物或藥學上可接受之鹽類或溶劑化物，其中：

Q 獨立地為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，其中 Q 任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 所取代；

X 為 N 或 CR^2；

q 獨立地為整數 0 至 2；

R^1 及 R^2 各自任擇地獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6；以及 m 獨立地為整數 0 至 2；或

R^1 及 R^2 形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^7 各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經

取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^3、R^6及R^7如上文所述，以及R^4及R^5,與其所連接的N原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{10}獨立地為氫、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，其中 R^{10}任擇地獨立地由 1 至 6 個 R^{28}所取代；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、

$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6，以及每一 m 獨立地為整數 0 至 2；

R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}及 R^{27}係各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^{23}、R^{26}及 R^{27}係如上文所述，以及 R^{24}及 R^{25}，與其所連接的 N 原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{28}是獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基,經取代或未經取代之-O-芳基,經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、

$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$，其中每一 j 獨立地為整數 0 至 6，以及 m 獨立地為整數 0 至 2；以及其中 R^{28} 係任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{35} 所取代；

R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33} 及 R^{34} 各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^{30}、R^{33} 及 R^{34} 係如上文之描述，以及 R^{31} 及 R^{32}，與其等所連接之 N 原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jN^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或

$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6，以及 m 獨立地為整數 0 至 2；

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 及 R^{35} 各自任擇地獨立地由 1 至 3 個基團所取代，每一基團各自獨立地選自於氫、鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基二烷基、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基及-S-烷基。

在另一方面，本發明之揭露提供具有式 I 之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

q 獨立地為 0；

R^1及R^2係各自任擇地獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$或$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；

R^{10}獨立地為經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]

吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒吡基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒吡基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基(thiaciazolyl)、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經

取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基，經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$,$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28}獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經

取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基,經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基,經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒吡基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒

咔基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

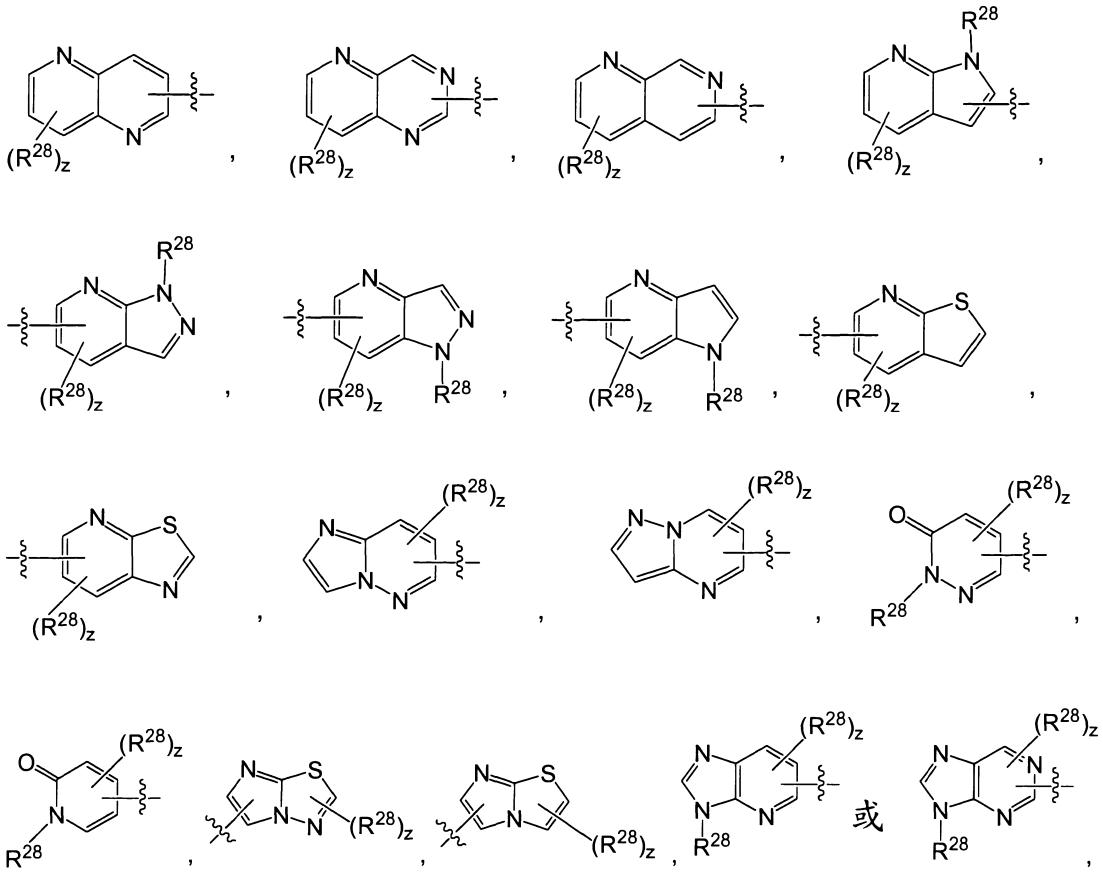
在另一方面，本發明之揭露提供具有式I之化合物，其中：

Q獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^1及R^2係各自獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；

X 為 CR^2；

R^{10} 獨立地為：



其中 z 獨立地為整數 0 至 6；

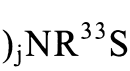
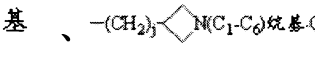
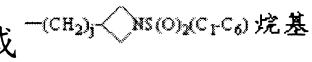
R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、

$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或

$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

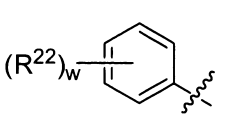
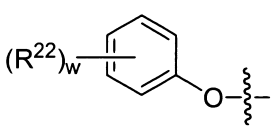
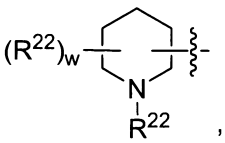
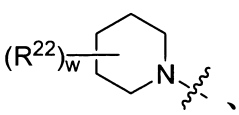
R^{28}獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基,經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并

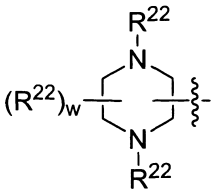
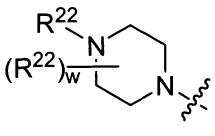
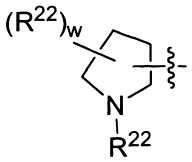
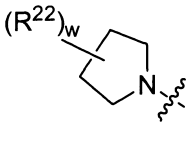
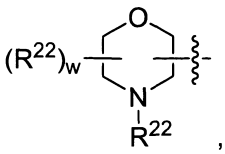
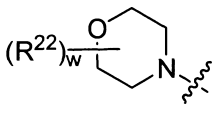
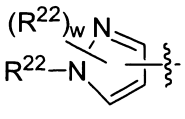
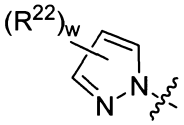
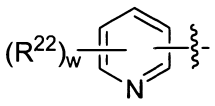
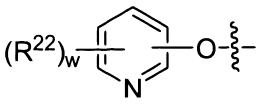
[1,2-*b*]嗒咔基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咔基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jN^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、  、  、、  ，或  。

在另一方面，本發明揭露提供具有式 I 之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

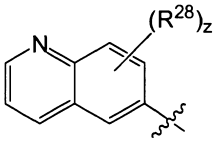
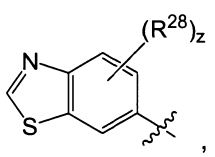
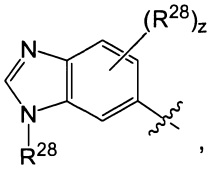
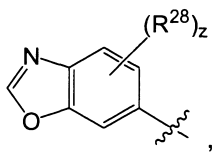
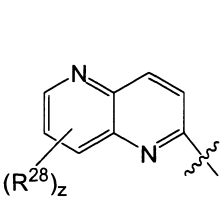
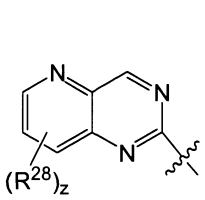
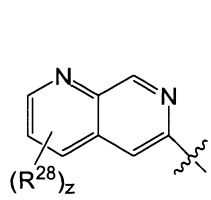
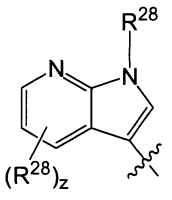
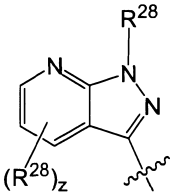
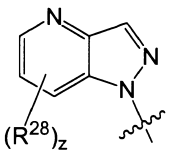
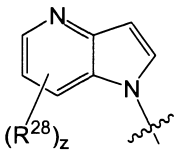
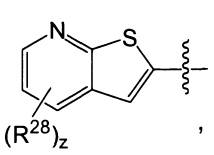
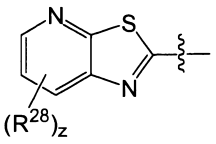
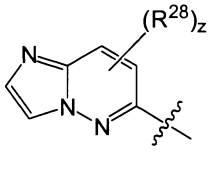
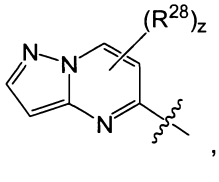
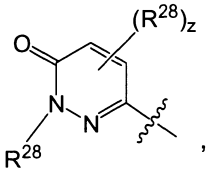
 、  、  、  、

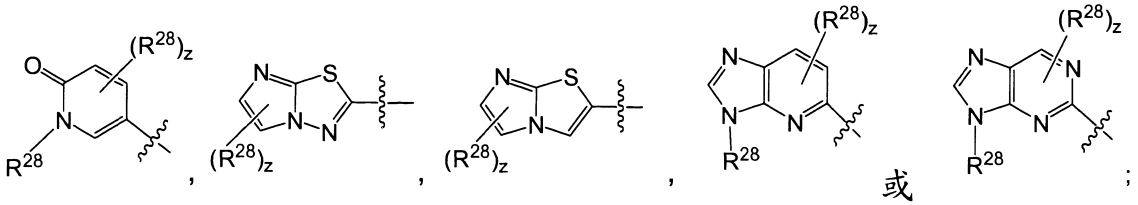











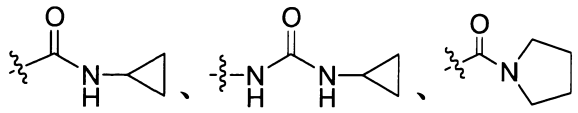
，或 ，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0 至 3；及其中二個 R^{22} 基團任擇地與 $-O(CH_2CH_2)O-$ 形成環狀結構；

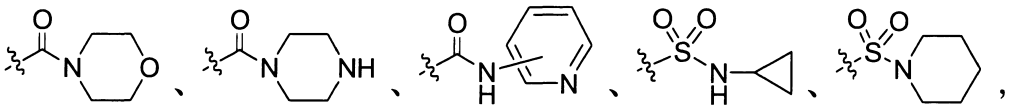
R^1 及 R^2 各自獨立地為氫；

R^{10} 獨立地為：

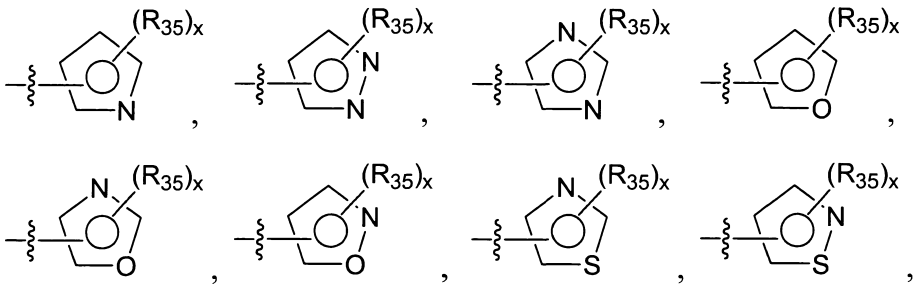

















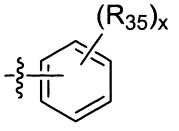
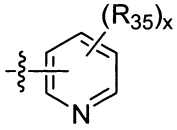
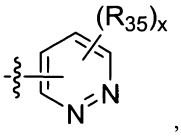
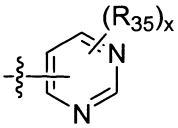
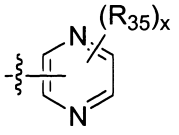
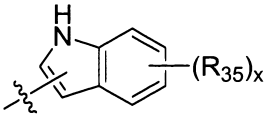

或 ；

R^{22}獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_j$CN、-$(CH_2)_j$O(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_j$OH、-$(CH_2)_j$C(O)(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_j$$NH_2$、-$(CH_2)_j$NH($C_1$-$C_6$)烷基、-$(CH_2)_j$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-$(CH_2)_j$C(O)$NH_2$、-$(CH_2)_j$C(O)NH($C_1$-$C_6$)烷基、-C(O)N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-$(CH_2)_j$NHC(O)($C_1$-$C_6$)烷基、-$(CH_2)_j$$NHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-$(CH_2)_j$$NHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-$(CH_2)_j$$SO_2CH_3$、-$(CH_2)_j$$SO_2NH_2$、-$(CH_2)_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)-烷基、-$(CH_2)_j$$SO_2$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-$(CH_2)_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)烷基(OH)、苯基、 

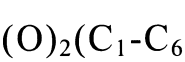
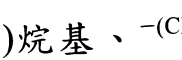

或 ；

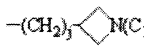
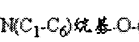
R^{28}獨立地為:

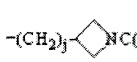
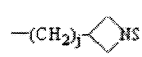







或

；

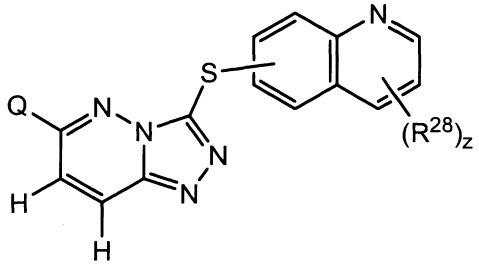
x 獨立地為整數 0 至 6；以及

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、環$(C_3\text{-}C_{10})$烷基、全氟$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jOC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jS(O)_m(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、$-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、  、  、


、 
、


，或 
。

在另一方面，本發明之揭露提供式 II 之化合物：



(II)，

其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、

經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、

$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并

[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮,經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒咔基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咔基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取

代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒吡基,經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒吡基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

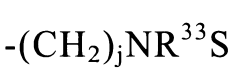
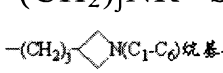
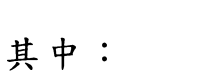
在另一方面，本發明之揭露提供具有式 II 之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

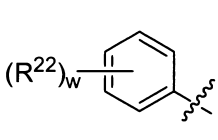
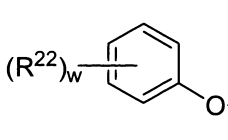
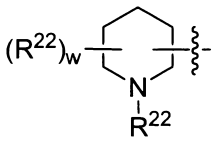
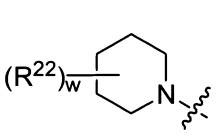
R^{28} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、

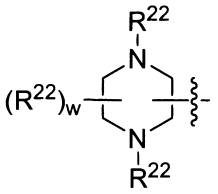
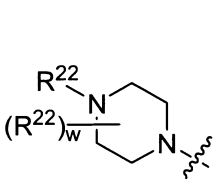
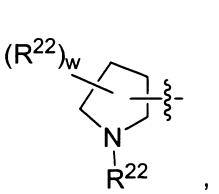
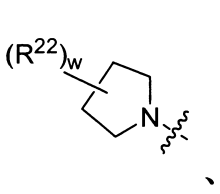
經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；以及

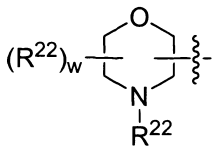
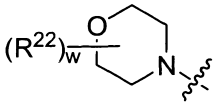
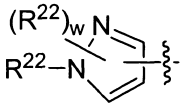
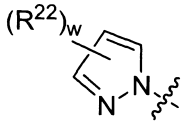
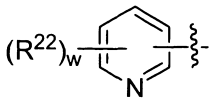
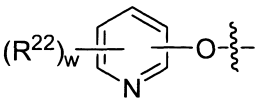
R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、  、  、  、  ，或  。

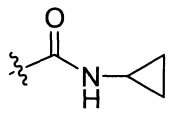
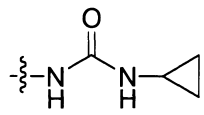
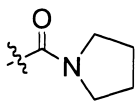
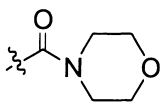
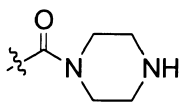
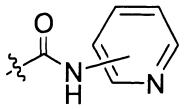
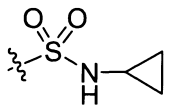
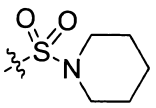
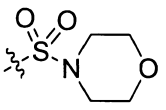
在另一方面，本發明之揭露提供具有式 II 之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

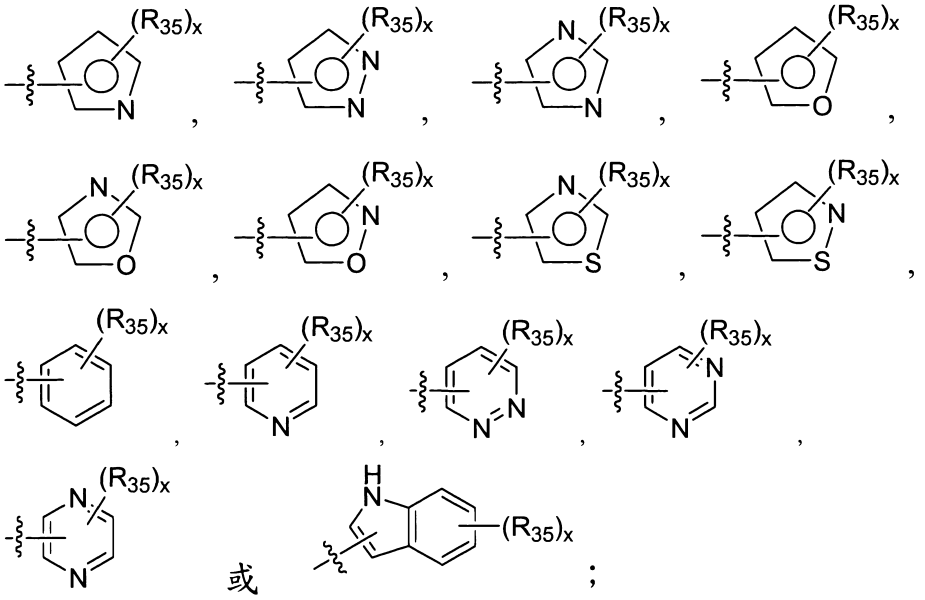
 、  、  、  、

 、  、  、  、


、 
、 
、 
、 
、或  ，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0 至 3；以及其中二個 R^{22} 基團任擇地與-O(CH_2CH_2)O-形成環狀結構；

R^{22} 獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、-(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$CN、-(CH_2)$_j$O(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$OH、-(CH_2)$_j$C(O)(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$$NH_2$、-($CH_2$)$_j$NH($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)$NH_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)NH($C_1$-$C_6$)烷基、-C(O)N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$NHC(O)($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$NHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$NHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$SO_2CH_3$、-($CH_2$)$_j$$SO_2NH_2$、-($CH_2$)$_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)-烷基、-($CH_2$)$_j$$SO_2$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)烷基(OH)、苯基、  、  、  、  、  、  、  、  ，或  ；

R^{28} 獨立地為:

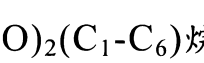
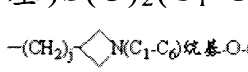
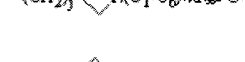
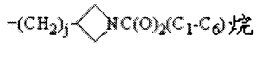
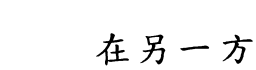


或

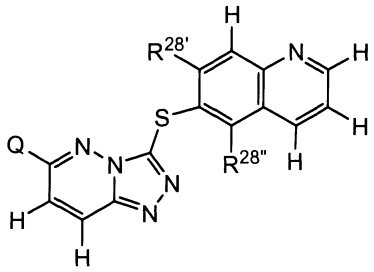
；

x 獨立地為整數 0 至 6；以及

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1$-$C_6)$烷基、環$(C_3$-$C_{10})$烷基、全氟$(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jOC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jS(O)_m(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、

$-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基)$_2$、$-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基)$S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、  、  、  、  、  ，或。

在另一方面，本發明之揭露提供式 III 之化合物：



(III)，

其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并

[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、胺基、胺基單烷基，或胺基二烷基，其中$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自任擇地獨立地由1至3個R^{35}所取代；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代

代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒吡基,經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒吡基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

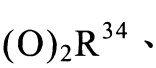
在另一方面，本發明之揭露提供具有式 III 之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

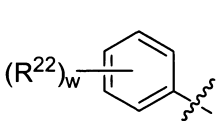
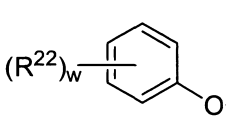
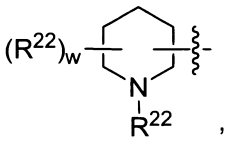
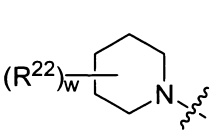
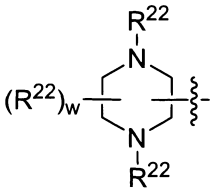
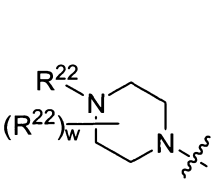
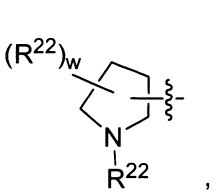
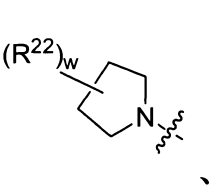
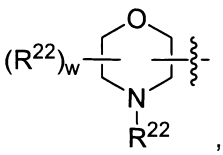
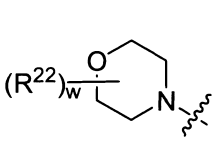
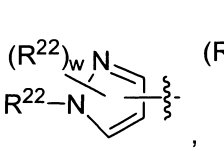
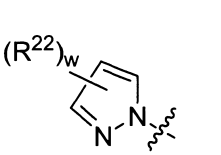
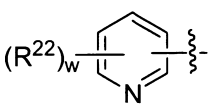
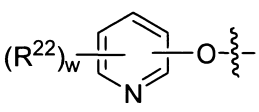
$R^{28'}$ 及 $R^{28''}$ 係各自獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；以及

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、

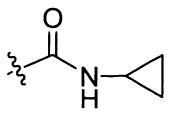
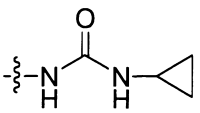
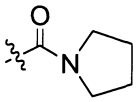
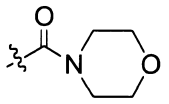
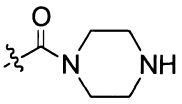
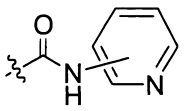
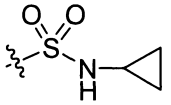
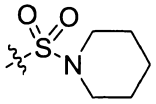
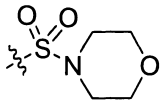
經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、、、、、，或。

在另一方面，本發明之揭露提供具有式 III 之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

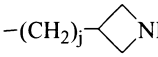
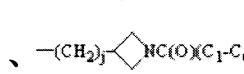
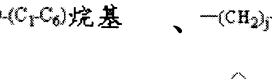
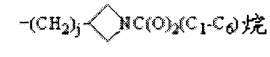
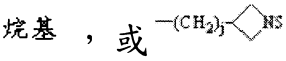
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ，或  ，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0

至 3；以及其中二個 R^{22} 基團任擇地與-O(CH_2CH_2)O-形成環狀結構；

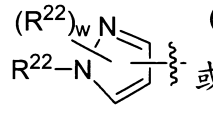
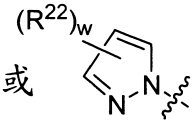
R^{22} 獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、-(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$CN、-(CH_2)$_j$O(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$OH、-(CH_2)$_j$C(O)(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$$NH_2$、-($CH_2$)$_j$NH($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)$NH_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)NH($C_1$-$C_6$)烷基、-C(O)N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$NHC(O)($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_jNHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_jNHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$SO_2CH_3$、-($CH_2$)$_j$$SO_2NH_2$、-($CH_2$)$_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)-烷基、-($CH_2$)$_j$$SO_2$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)烷基(OH)、苯基、  、  、  、  、  、  、  、  ，或  ；

$R^{28'}$ 及 $R^{28''}$ 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、烷基，或全氟烷基；以及

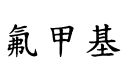
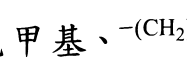
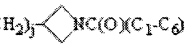
R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、(C_1-C_6)烷基、環(C_3-C_{10})烷基、全氟(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$CN、-(CH_2)$_j$O(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$C(O)(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$C(O)O(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$$NH_2$、-($CH_2$)$_j$NH($C_1$-$C_6$)烷基)、-($CH_2$)$_j$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)$NH_2$、

-$(CH_2)_jC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jOC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jOC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jOC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jNHC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jS(O)_m(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、-$(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jS(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、  、  、  、  、  ，或  。

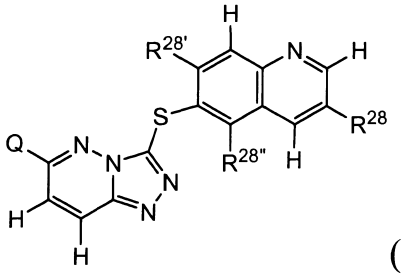
在另一方面，本發明揭露提供具有式 III 之化合物，其中：

Q 獨立地為$(C_1\text{-}C_6)$烷基、全氟烷基、$-NH_2$、-NH$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-N[$(C_1\text{-}C_6)$烷基$]_2$、  或  ；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基，或三氟甲基；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、三氟甲基、  、  、  、  、  ，或。

在另一方面，本發明之揭露提供具有式 IV 之化合物：



(IV)，

其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷

基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、

$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并

[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮,經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒咔基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咔基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$；以及

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或全氟烷基，其中R^{28}、$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自任擇地獨立地由1至3個R^{35}所取代；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取

代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基,經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、

$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或
$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

在另一方面，本發明之揭露提供具有式 IV 之化合物，其中：

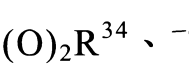
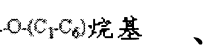
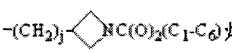
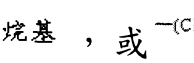
Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或
$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒哄基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并

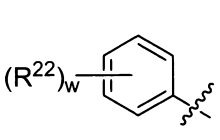
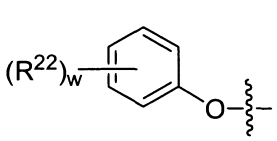
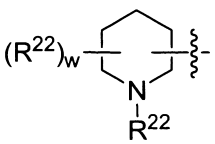
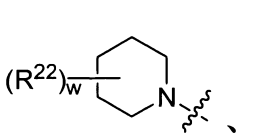
[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；

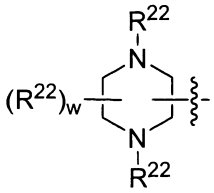
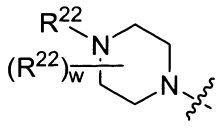
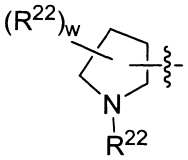
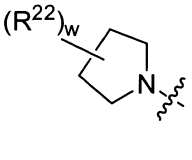
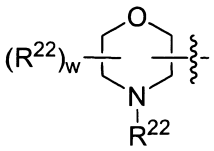
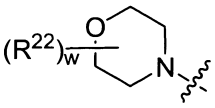
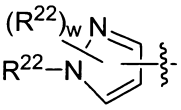
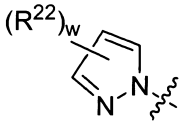
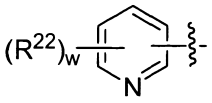
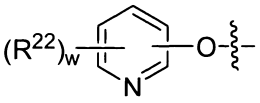
$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；以及

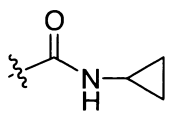
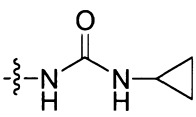
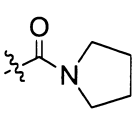
R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、  、  、  、  ，或  。

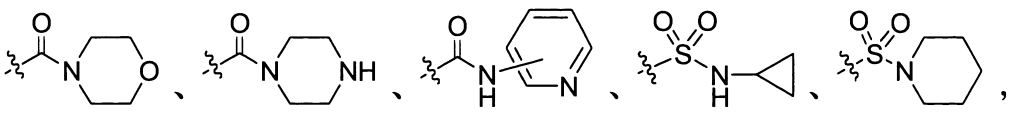
在另一方面，本發明之揭露提供具有式IV之化合物，其中：

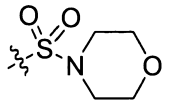
Q獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

 、  、  、  、

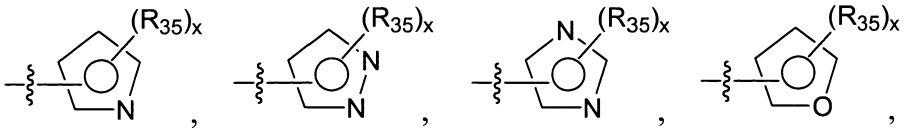

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
，或 
，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0 至 3；以及其中二個 R^{22} 基團任擇地與-O(CH_2CH_2)O-形成環狀結構；

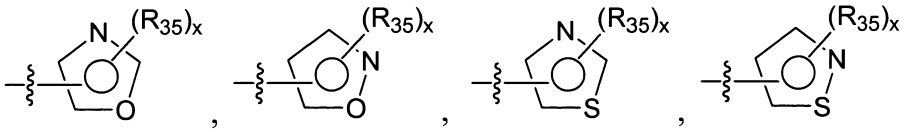
R^{22} 獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、-(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$CN、-(CH_2)$_j$O(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$OH、-(CH_2)$_j$C(O)(C_1-C_6)烷基、-(CH_2)$_j$$NH_2$、-($CH_2$)$_j$NH($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)$NH_2$、-($CH_2$)$_j$C(O)NH($C_1$-$C_6$)烷基、-C(O)N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$NHC(O)($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$NHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$NHSO_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($CH_2$)$_j$$SO_2CH_3$、-($CH_2$)$_j$$SO_2NH_2$、-($CH_2$)$_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)-烷基、-($CH_2$)$_j$$SO_2$N(($C_1$-$C_6$)烷基)$_2$、-($CH_2$)$_j$$SO_2$NH($C_1$-$C_6$)烷基(OH)、苯基、 
、 
、 
、

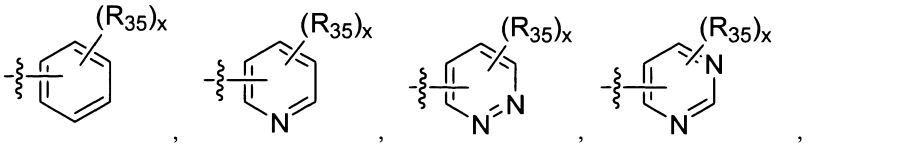

、
、
，

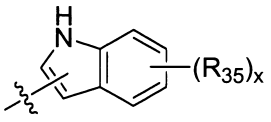
或  ；

R^{28}獨立地為：





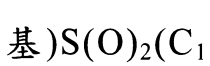
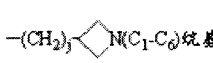
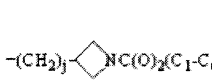
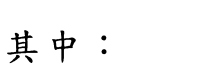


或  ；

其中 x 獨立地為整數 0 至 6；

$R^{28'}$及 $R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；以及

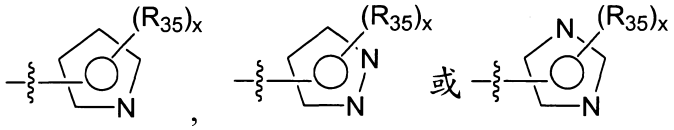
R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、環$(C_3\text{-}C_{10})$烷基、全氟$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$\text{-}(CH_2)_jCN$、$\text{-}(CH_2)_jO(C_1\text{-}C_6)$烷基、$\text{-}(CH_2)_jC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$\text{-}(CH_2)_jC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$\text{-}(CH_2)_jNH_2$、$\text{-}(CH_2)_jNH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$\text{-}(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$\text{-}(CH_2)_jC(O)NH_2$、$\text{-}(CH_2)_jC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$\text{-}(CH_2)_jC(O)N\text{-}((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$\text{-}(CH_2)_jOC(O)NH_2$、$\text{-}(CH_2)_jOC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$\text{-}(CH_2)_jOC(O)N((C_1\text{-}C_6)\text{-}$烷基$)_2$、$\text{-}(CH_2)_jNHC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷

基、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)O(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)O(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1-C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jNHC(O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1-C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、-$(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$-烷基$)S(O)_2(C_1-C_6)$烷基、  、  、  、、  ，或  。

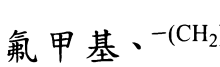
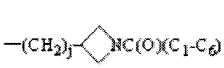
在另一方面，本發明之揭露提供具有式 IV 之化合物，其中：

Q 獨立地為經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-$NH(C_1-C_6)$烷基或-$N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$；

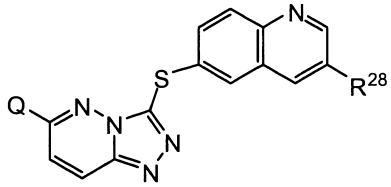
R^{28}獨立地為

 ；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、(C_1-C_6)烷基，或三氟甲基；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、(C_1-C_6)烷基、三氟甲基、  、  、、、，或。

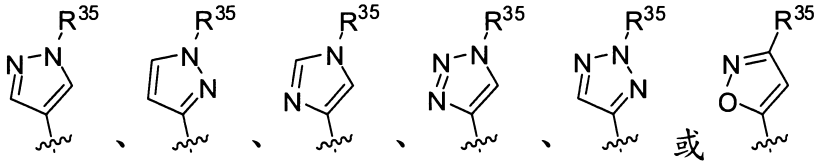
在另一方面，本發明之揭露提供具有式Ⅴ之化合物：



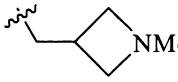
(V),

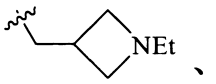
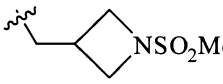
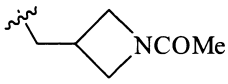
其中：

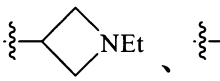
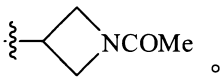
Q 為甲基、乙基、環丙基、異丙基、-$NHCH_3$，或-CH_2CF_3；

R^{28} 為  ；

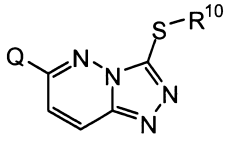
以及

R^{35} 為甲基、乙基、環丙基，或 CF_3CH_2-、  、

 、  、  、  、

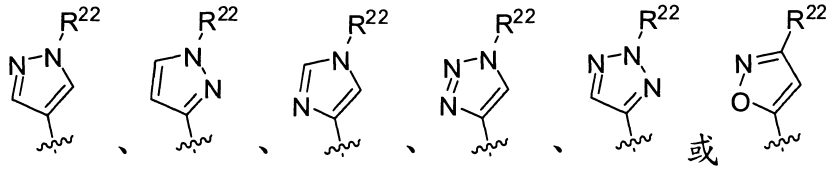
 、  ，或  。

在另一方面，本發明之揭露提供具有式 VI 之化合物：

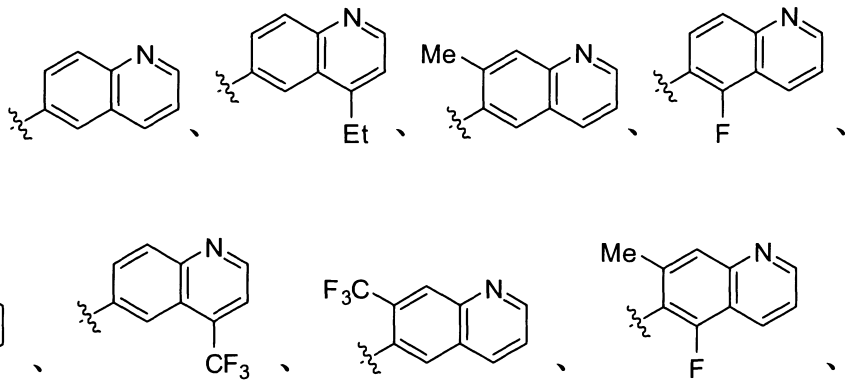


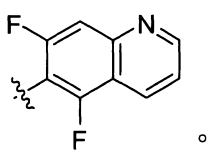
(VI)，

其中：

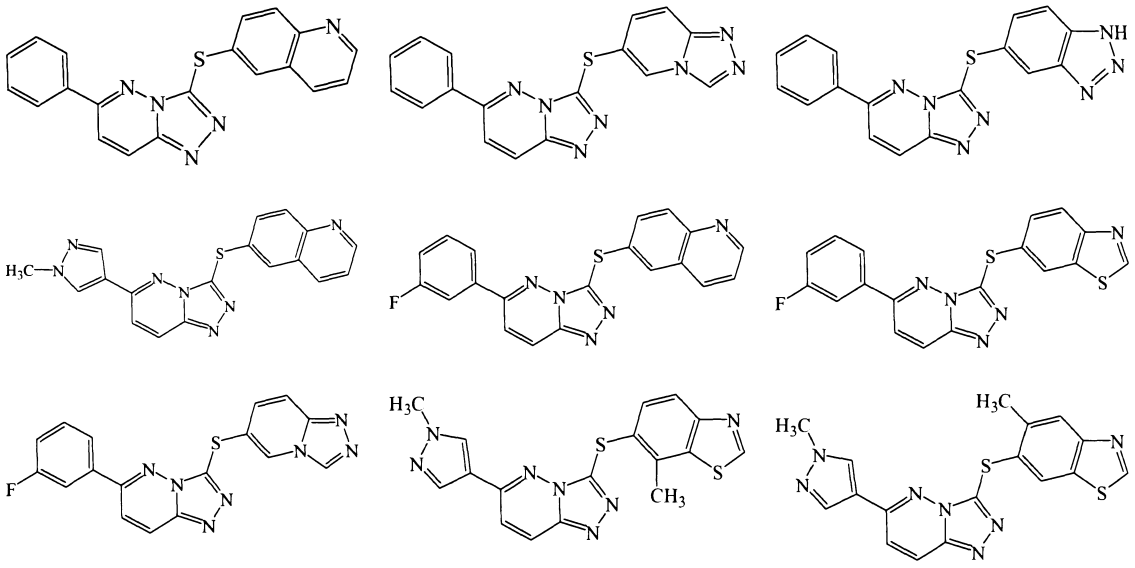
Q 為  ；

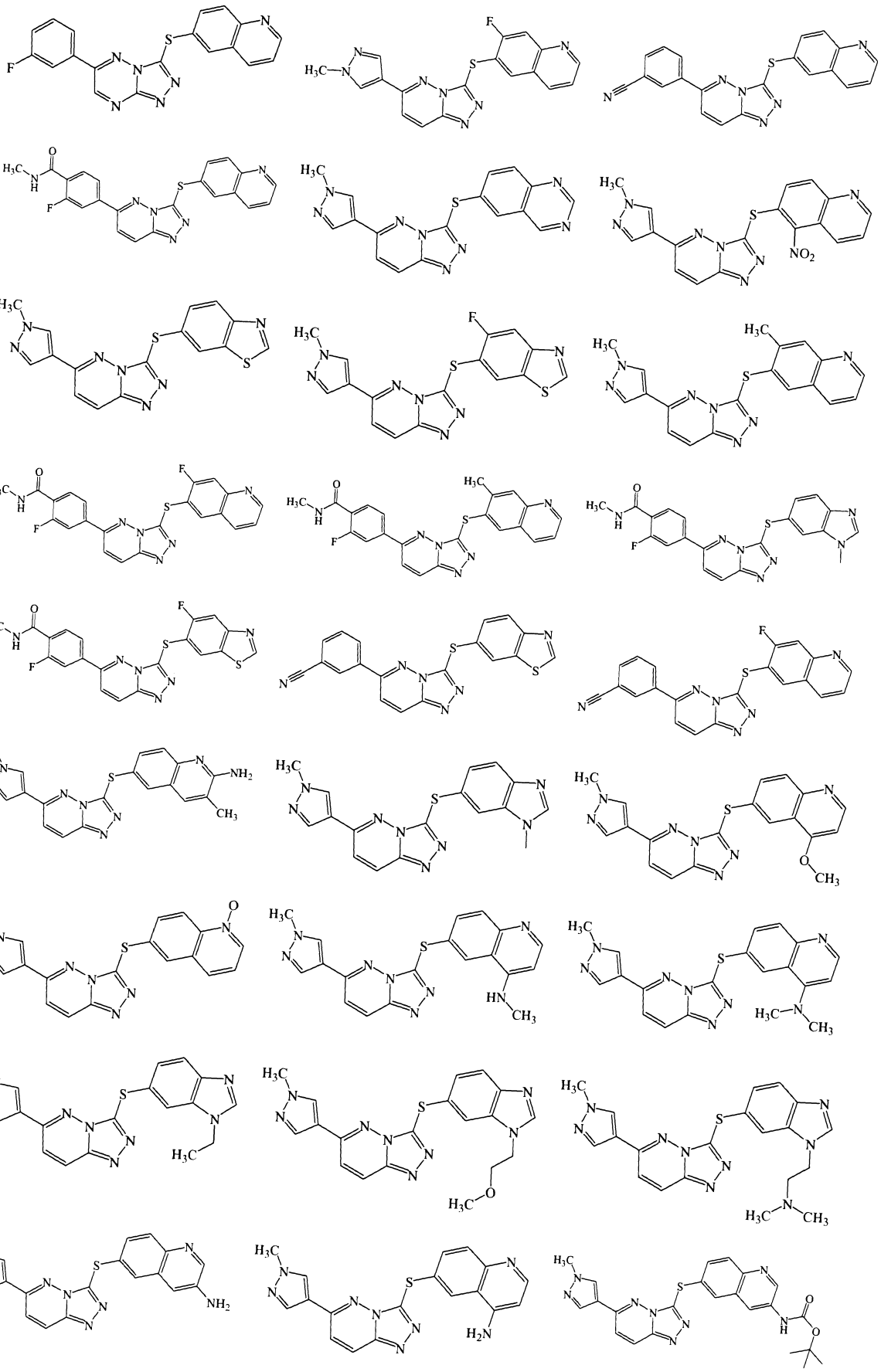
R^{22} 為甲基、乙基、環丙基，或 CF_3CH_2-；以及

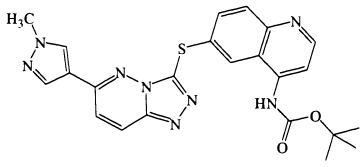
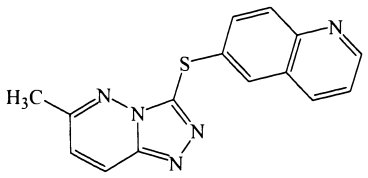
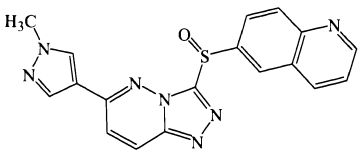
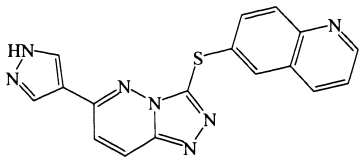
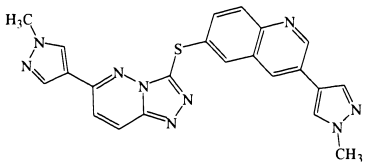
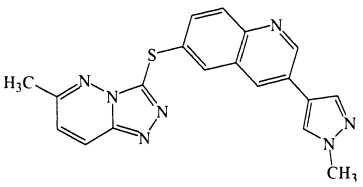
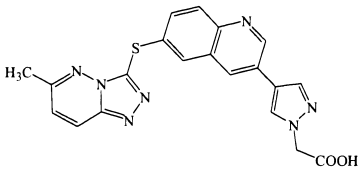
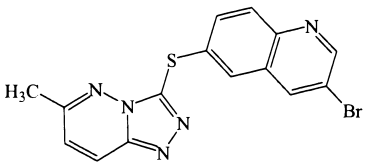
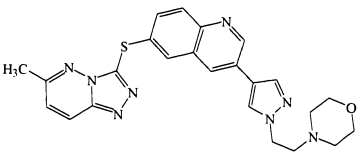
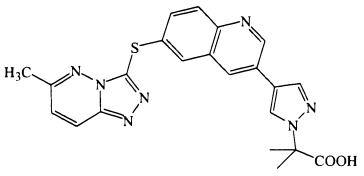
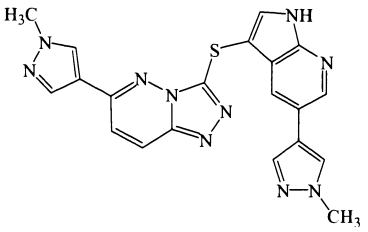
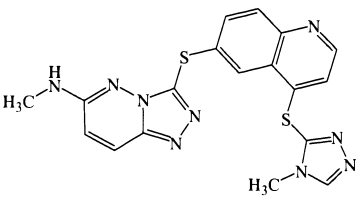
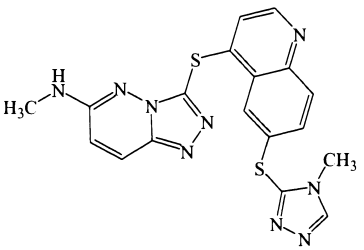
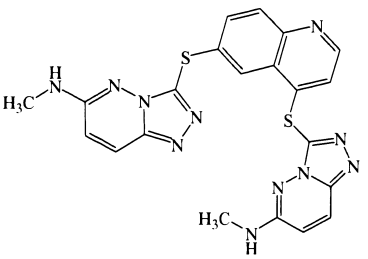
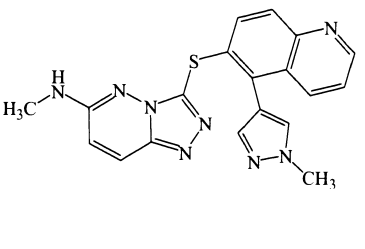
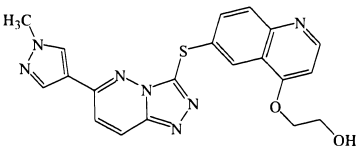
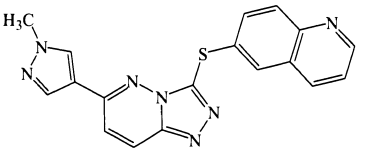
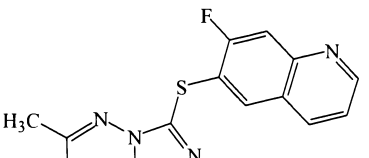
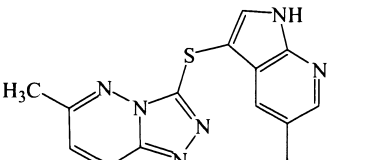
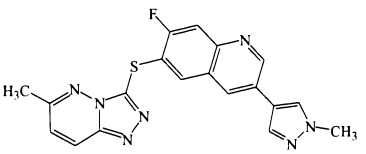
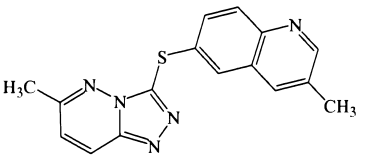
R^{10} 為  ，或

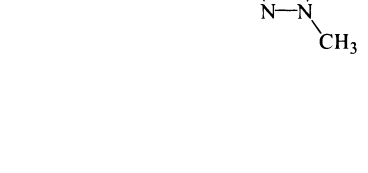
 。

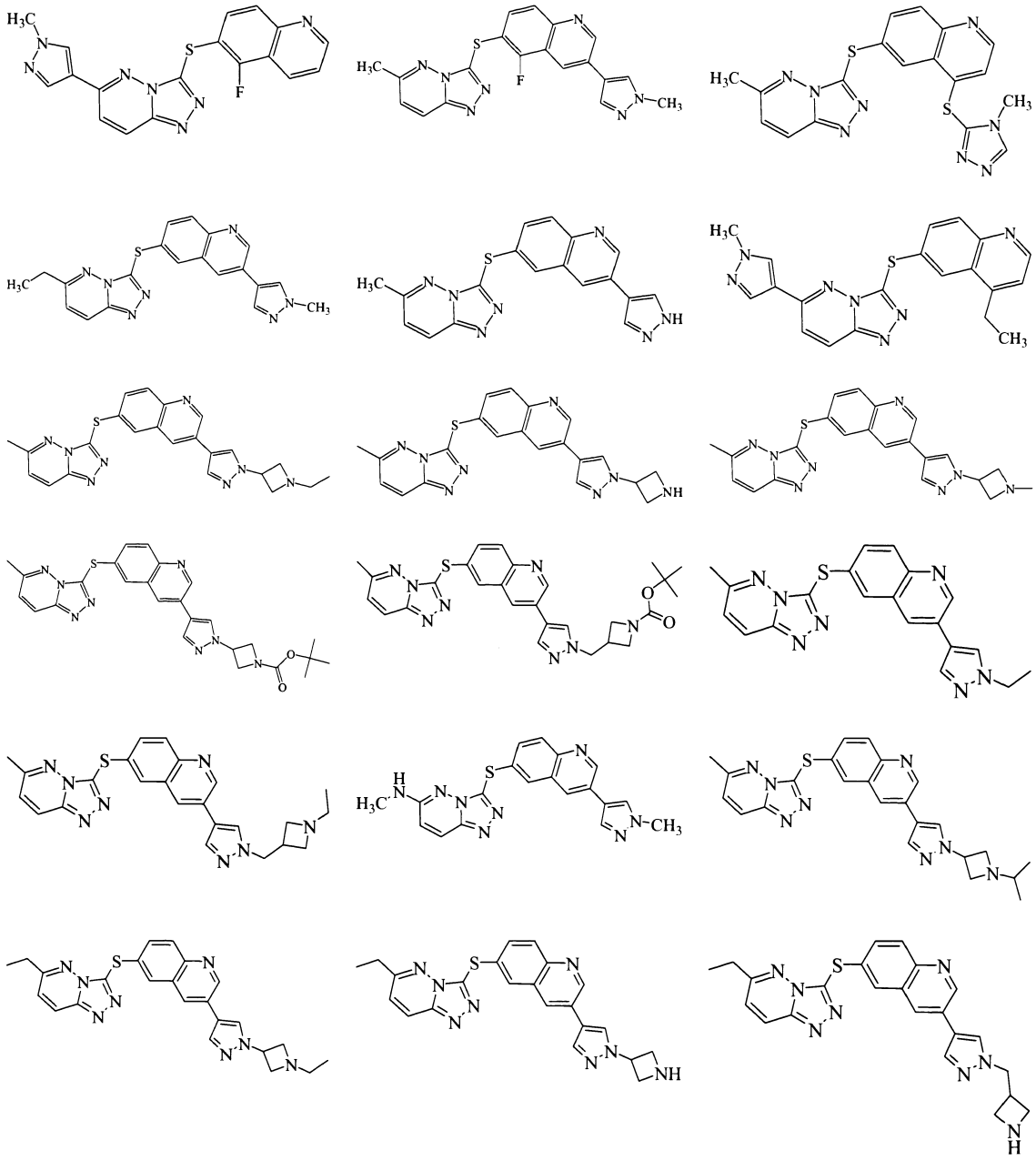
在另一方面，本發明之揭露提供具有下式之化合物：









。

在另一方面，本發明之揭露提供調節蛋白質激酶的活性之方法，包含使蛋白質激酶與式 I 之化合物接觸。

在另一方面，本發明之揭露提供調節蛋白質激酶的活性之方法，包含使蛋白質激酶與式 I 之化合物接觸，其中蛋白質激酶為 Ron 受體酪胺酸激酶、Met 受體酪胺酸激酶、ALK 受體酪胺酸激酶、MER 受體酪胺酸激酶、Tyro3／Sky

受體酪胺酸激酶、AXL 受體酪胺酸激酶、TRKC 受體酪胺酸激酶、ROS 受體酪胺酸激酶、CSF1R／FMS 受體酪胺酸激酶、BRAF 激酶，或 Raf1 激酶。

在另一方面，本發明揭露提供調節蛋白質激酶的活性之方法，包含使蛋白質激酶與式 I 之化合物接觸，其中蛋白質激酶為 Met 受體酪胺酸激酶。

在另一方面，本發明揭露提供治療人類病患上的癌症之方法，該方法包含：對該病患投藥治療上有效量之式 I 的化合物。

在另一方面，本發明揭露提供治療人類病患上的癌症之方法，該方法包含對該病患投藥治療上有效量之式 I 的化合物，其中該癌症為乳癌、肺癌、黑色素瘤、結直腸癌、膀胱癌症、卵巢癌症、前列腺癌、腎臟癌、鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、子宮肌肉瘤、多發性骨髓瘤（multiple myeloma）、乳突性腎細胞癌、胃癌症、肝癌、頭部及頸部癌症、黑色素瘤，或血癌（例如骨髓細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、霍奇金淋巴癌（Hodgkins），及其他血癌及血液癌症）。

在另一方面，本發明之揭露提供用於治療需要癌症治療之人類病患的癌症之方法，其係藉由對該病患投藥治療上有效量之式 I 的化合物來進行，其中該癌症包括 MET 突變、具有 MET 基因放大之癌症、表現 MET 蛋白質之癌症、表現磷醯化 MET 之癌症、具有活化之 MET 訊息的癌症、

表現 HGF 之癌症、表現用於其他激酶標靶物之標識物之癌症。

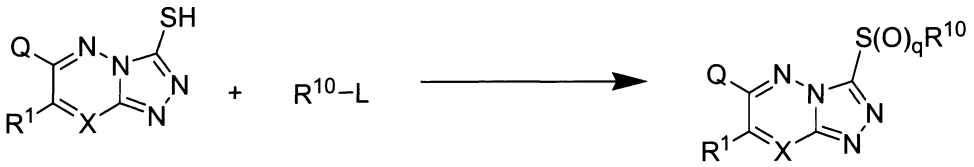
在另一方面，本發明之揭露提供用於治療李斯特菌侵入（Listeria invasion）、與多發性骨髓瘤（multiple myeloma）有關之骨質疏鬆症、瘧疾感染、糖尿病性視網膜病變、牛皮癬及關節炎，其係藉由對該病患投藥治療上有效量之式 I 的化合物來進行。

在另一方面，本發明揭露提供藥學組成物，其具有在藥學上可接受之賦形劑中的式 I 化合物。

在另一方面，本發明揭露提供預防及／或抑制有需要治療的病患中增殖細胞的轉移之方法，其係藉由對該病患投藥治療上有效量之式 I 的化合物來進行。

在另一方面，本發明揭露預防及／或抑制有需要治療的病患中增殖細胞的轉移之方法，其係藉由對該病患投藥治療上有效量之藥學組成物來進行，該藥學組成物含有在藥學上可接受之賦形劑中的式 I 化合物。

在另一方面，本發明揭露提供藉由下述步驟製備式 I 之代合物之方法：



(VII) (VIII) (I)

(a)使式 VII 之化合物與式 VIII 之化合物反應，其中 L 為 Cl、Br、I、OSO_2CF_3 或 H；以及

(b)任擇地氧化式 I 之化合物。

在另一方面，本發明之揭露提供用於製備具有式I之化合物之方法，其係藉由步驟(a)及(b)來進行，其中該反應發生在溶劑、鹼、金屬催化劑及配位體存在下。

在另一方面，本發明之揭露提供用於製備具有式I之化合物之方法，其係藉由步驟(a)及(b)來進行，其中該溶劑為N,N-二甲基甲醯胺，該鹼為N,N-二異丙基乙胺，該金屬催化劑為叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，及該配位體為4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫吨。

在另一方面，本發明之揭露提供用於製備具有式I之化合物之方法，其係藉由步驟(a)及(b)來進行，其中該式VI之化合物為芳基鹵化物或雜芳基鹵化物，以及該反應係發生在溶劑或鹼的存在下。

在另一方面，本發明之揭露提供用於製備具有式I之化合物之方法，其係藉由步驟(a)及(b)來進行，其中該溶劑為甲醇、乙醇、正丙醇、第二丙醇或異丙醇，以及該鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

抑制激酶之方法

在另一方面，本發明之揭露關於利用本發明揭露之雙環三唑激酶調節劑調節蛋白質激酶的活性之方法。專門術語“調節激酶的活性”一詞，如本文中所使用者，意指當與本發明揭露之雙環三唑激酶調節劑接觸時，蛋白質激酶的活性相對於雙環三唑激酶調節劑不存在下為增加或降低。因此，本發明之揭露關於藉由使蛋白質激酶與本發明

揭露之雙環三唑激酶調節劑接觸的調節蛋白質激酶活性之方法。

在一典型之具體例中，雙環三唑激酶調節劑抑制激酶活性。專門術語“抑制”一詞，如本文中有關激酶活性所使用者，意指當與雙環三唑激酶調節劑接觸時，相對於雙環三唑激酶調節劑不存在下的活性為降低。因此，本發明之揭露進一步包括藉由使蛋白質激酶與本發明揭露之雙環三唑激酶調節劑接觸的抑制蛋白質激酶活性之方法。

在特定具體例中，蛋白質激酶為蛋白質酪胺酸激酶。蛋白質酪胺酸激酶，如本文中所使用者，意指催化具有磷酸鹽給體（例如 ATP 之核苷酸磷酸鹽給體）之蛋白質中酪胺酸殘餘之磷醯化作用的酶。蛋白質酪胺酸激酶包括例如 Abelson 酪胺酸激酶（“Abl”）（例如 c-Abl 及 v-Abl）、Ron 受體酪胺酸激酶（“RON”）、Met 受體酪胺酸激酶（“MET”）、似 Fms 酪胺酸激酶（“FLT”）（例如 FLT3）、src 家族酪胺酸激酶（例如 lyn、CSK），以及 p21-活化激酶-4（“PAK”）、FLT3、極光-A（aurora-A）激酶、B-淋巴酪胺酸激酶（“Blk”）、細胞週期依賴性蛋白激酶（“CDK”）（例如 CDK1 及 CDK5）、src-家族相關性蛋白質酪胺酸激酶（例如 Fyn 激酶）、肝醣合成酶激酶（“GSK”）（例如 GSK3α 及 GSK3β）、淋巴球蛋白質酪胺酸激酶（“Lck”）、核醣體 S6 激酶（例如 Rsk1、Rsk2 及 Rsk3）、精子酪胺酸激酶（例如 Yes），以及其抑制酪胺酸激酶活性之亞型及同源物。

在特定具體例中，蛋白質激酶為 Met 受體酪胺酸激酶。

在另一具體例中，激酶為突變體激酶，例如突變體 MET。可使用的突變體 MET 激酶包括例如在細胞外或穿膜區域，或在細胞質內區域具有包括插入及缺失之突變的 MET 激酶，包括下述突變之一或多種：Ser1058Pro、Val1110Ile、His1112Tyr、His1124Asp、Met1149Thr、Val1206Leu，或 Met1268Thr。

MET 激酶包括例如在細胞外或穿膜區域，或在細胞質內區域具有包括插入及缺失之突變的 MET 激酶，包括下述突變之一或多種：Ser1058Pro、Val1110Ile、His1112Tyr、His1124Asp、Met1149Thr、Val1206Leu，或 Met1268Thr.

在一些具體例中，激酶與已知激酶具有同源性（在本文中亦稱為“同源性激酶”）。可用於抑制同活性激酶的生物活性的化合物及組成物，最初可在例如結合分析中篩選。同源性酶包含相同長度的胺基酸序列，與已知激酶的全長胺基酸序列相同性至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%，或至少 90%，或與已知激酶的活性區域具有 70%同源性、80%同源性，或 90%同源性。同源性可使用例如 PSI BLAST 檢索來測定，例如但不限制於 Altschul 等人描述於 *Nuc. Acids Rec.* 25：3389-3402（1997）中者。在特定具體例中，在此分析中，至少 50%或至少 70%之序列是對準的。其他用於進行對準的工具包括例如 DbClustal 及 ESPript，其可用於產生 PostScript 版之對準。參見 Thompson 等人，*Nucleic Acids Research*，28：2919-26，2000；Gouet

等人，*Bioinformatics*，15：305-08（1999）。同源物與 FLT3、Abl，或另一已知激酶，或 FLT3、Abl，或另一已知激酶的任何功能性區域比對，在至少 100 個胺基酸以上具有 1×10^{-6} 之 BLAST E-值（Altschul 等人，*Nucleic Acids Res.*，25：3389-402（1997））。

同源性亦可藉由比較酶的活性部位結合袋區域與已知激酶之活性部位結合袋區域來測定。舉例而言，在同源性酶中，至少 50%、60%、70%、80%，或 90%之分子或同源物之胺基酸具有尺寸上可與激酶相比較的區域之胺基酸結構配位，該胺基酸結構配位所具有的 α-碳原子根均方差高達約 1.5Å、約 1.25Å、約 1Å、約 0.75Å、約 0.5Å，及／或約 0.25Å。

本發明揭露之化合物或組成物可用於抑制激酶活性及亦可抑制結合 ATP 之其他酶。其等化合物或組成物因此可用於可藉由抑制此等 ATP 結合酶之活性而減輕的疾病及病症之治療。測定此類 ATP 結合酶的方法包括熟習該項技術者已知的方法，在本文中討論之有關選擇同源性酶的方法，以及藉由使用資料庫 ROSITE，其中可鑑別含有標記、序列圖案、功能區域或蛋白質家族或區域的輪廓的酶。

本發明揭露之化合物及其衍生物亦可用於作為激酶結合劑。作為結合劑，此等化合物及衍生物可結合至作為用於親合力層析應用之連繫基材的穩定樹脂。本發明揭露之化合物及其衍生物亦可經改質（例如輻射標記或親合力標

記等），以將其等應用於酶或多肽之特徵描述、結構及／或功能的研究。

在一例示之具體例中，本發明揭露之雙環三唑激酶調節劑為激酶抑制劑。在一些具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或抑制常數(K_i)小於 1 微莫耳。在另一具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或抑制常數(K_i)為小於 500 微莫耳。在另一具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或 K_i 為小於 10 微莫耳。在另一具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或 K_i 小於 1 微莫耳。在另一具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或 K_i 小於 500 毫微莫耳。在另一具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或 K_i 小於 10 毫微莫耳。在另一具體例中，激酶抑制劑的 IC_{50} 或 K_i 小於 1 毫微莫耳。

治療方法

在另一方面，本發明之揭露關於治療有機體（例如哺乳動物，例如人類）之藉由激酶活性轉介的疾病（激酶轉介之病病或病症）。“激酶-轉介”或“激酶-關連”的疾病意指可藉由抑制激酶活性而減輕的疾病或病癥（例如激酶涉及疾病過程之產生訊號、轉介、調制或調節）。“病病”意指疾病或疾病之病癥。

激酶相關疾病的例子包括癌症（例如血癌、腫瘤及癌症轉移）、過敏、氣喘、發炎（例如發炎性呼吸道疾病）、阻礙性呼吸道疾病、自體免疫疾病、代謝性疾病、感染（例如細菌性、病毒性、酵母菌性、真菌性）、CNS 疾病、腦瘤、退化性神經疾病、心血管疾病，及與血管新生有關連的疾病、血管新生及脈管生成。在一典型的具體例中，化

合物可用於治療癌症，包括血癌及其他疾病或病症，其涉及異常細胞增殖、骨髓增殖性疾病、血液病症、氣喘、發炎性疾病或肥胖症。

利用本發明揭露之化合物治療之癌症的特定例子包括乳癌、肺癌症、黑色素瘤、結直腸癌、膀胱癌症、卵巢癌症、前列腺癌、腎臟癌、鱗狀細胞 癌症、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、子宮肌肉瘤、多發性骨髓瘤（multiple myeloma）、乳突性腎細胞癌、胃癌症、肝癌、頭部及頸部癌症、黑色素瘤及血癌（例如骨髓細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、霍奇金淋巴癌（Hodgkins）及其他血癌及血液癌症）。

藉由本發明揭露之化合物或組成物治療之疾病或病症的其他特殊例子可用於治療或預防包括，但不限制於移殖物排斥（例如腎臟、肝臟、心臟、肺臟、小島細胞、胰臟、骨髓、角膜、小腸、皮膚同種異體移殖或異種移殖及其他移殖物）、移殖物對抗宿主疾病、骨關節炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、糖尿病、糖尿病視網膜病變、發炎性腸道疾病（舉例而言，克隆氏症（Crohn's disease）、潰瘍性大腸炎及其他腸道疾病)、腎臟病、惡質症、敗血性休克、狼瘡、重肌症無力、牛皮癬（psoriasis）、皮膚炎、濕疹、脂漏性皮膚炎、阿茲海默症（Alzheimer's disease）、帕金森氏症（Parkinson's disease）、化療期間的幹細胞保護、自體或同種異體骨髓移殖之活體外選擇或活體外清洗、眼疾、視網膜病變（舉例而言，黃斑部退化、糖尿病

視網膜病變及其他視網膜病變）、角膜疾病、青光眼、感染（舉例而言，細菌性、病毒性或真菌性）、心臟疾病，包括但不限制於再阻塞。

組合療法

在另一方面，本發明揭露提供用於治療或抑制與個體中 Met 有關之細胞增殖之徵兆的病症或病症之組合療法。組合療法包含對個體投藥治療上或預防上有效量之式 I 化合物，以及一或多種其他抗細胞增殖療法，包括化學療法、放射性療法、基因療法及免疫療法。

在另一方面，本發明揭露之化合物可與化學療法組合投藥。如本文中所使用者，化學療法意指一療法，其涉及化療劑。各種不同的化療劑可使用於本文中揭露的組合治療方法。預期到的化療劑例如包括但不限制於：鉑化合物（例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)）；紫杉烷化合物（例如派克立塔西爾(paclitaxcel)、多西紫杉醇(docetaxol)；喜樹鹼(camptothecin)化合物（抗癌妥(irinotecan)、癌康定(topotecan)）；長春花鹼（例如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)）；抗腫瘤核苷衍生物（例如 5-氟尿嘧啶、亞葉酸(leucovorin)、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)）；烷基化劑（例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、卡氮芥(carmustine)、環己亞硝脲(lomustine)、三乙烯硫代磷酸胺(thiotepa)）；五月花蘋果鹼(epipodophyllotoxins)／鬼臼毒素木脂素(podophyllotoxins)

（例如依托泊甙(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)）；芳香環轉化酶(aromatase)抑制劑（例如安美達錠(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)）；抗雌激素化合物（例如他莫昔芬(tamoxifen)、氟維斯群(fulvestrant)）、抗葉酸劑（例如培美曲塞二鈉(premetrexed disodium)）；次甲基化劑（例如阿扎胞苷(azacitidine)）；生物製劑（例如吉妥珠抗(gemtuzamab)、西妥昔抗(Cetuximab)、利妥昔單抗(rituximab)、帕妥珠抗(pertuzumab)、曲妥珠抗(trastuzumab)、癌思停(bevacizumab)、埃羅替尼(erlotinib)）；抗生素／蒽環類（例如伊達比星(idarubicin)、放線菌素 D(actinomycin D)、平陽黴素(bleomycin)、道諾魯比辛(daunorubicin)、杜薩魯比辛(doxorubicin)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、更生黴素(dactinomycin)、去甲柔紅黴素(carminomycin)、道諾黴素(daunomycin)）；抗代謝藥物（例如克羅接濱(clofarabine)、胺基蝶呤(aminopterin)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、滅殺除癌錠(methotrexate)）；微管蛋白結合劑（例如康布瑞塔卡汀(combretastatin)、秋水仙鹼(colchicine)、噻胺酯甲唑(nocodazole)）；拓樸異構轉化酶抑制劑（例如喜樹鹼(camptothecin)）；分化劑（例如類視色素、維生素 D 及視黃酸）；視黃酸代謝阻斷劑(RAMBA)（例如同維甲酸(accutane)）；激酶抑制劑（例如黃派力多(flavoperidol)、甲磺醯化伊馬替尼（imatinib mesylate）、吉非替尼（gefitinib）、埃羅替尼（erlotinib）、舒尼替尼(sunitinib)、

拉帕替尼(lapatinib)、索拉菲尼(sorafinib)、替西羅莫司(temsirolimus)、達沙替尼(dasatinib))；法呢基轉移酶抑制劑（例如替比法尼(tipifarnib)）；組織蛋白去乙酶抑制劑；泛素-蛋白酶體途徑之抑制劑（例如硼替佐米(bortezomib)、優得力斯(Yondelis)）。

其他可利用的藥劑包括維拉帕米(Verapamil)，一種發現可用於與抗腫瘤劑組合，以致在對抗已接受之化療劑的腫瘤細胞中建立化學敏感性的鈣拮抗劑，以及使增強此類化合物在藥物敏感性惡性腫瘤中的功效。參見 Simpson W G，鈣通道阻斷劑維拉帕米及癌症化學療法（The calcium channel blocker Verapamil and cancer chemotherapy），Cell Calcium。1985 年 12 月；6(6)：449-67。此外，預期到尚未出現的化療劑可用於與本發明之化合物組合使用。

另一方面，本發明揭露提供可與放射線療法組合來投藥的化合物。如本文中所使用者“放射線療法”意指包含將需要治療的個體暴露於放射線中。此類治療為熟習該項技術者已知的。適當的放射線療法反應圖與已應用於臨床治療者類似，其中放射線療法是單獨使用或與其他化學療法組合使用。

在另一方面，本發明揭露提供可與基因療法組合來投藥的化合物。如本文中所使用者“基因療法”意指以涉及腫瘤發展之特定基因為標靶的療法。可能的基因療法策略包括修復有缺陷之癌症抑制性基因、利用對應編碼生長因子及其受體的基因之反訊息 DNA 的細胞傳導或轉染，包括

例如核酶、RNA 誘捕物、反訊息信使 RNAs 及小干擾 RNA（siRNA）分子及所謂的“自殺基因”之 RNA 為基礎的策略。

在另一方面，本發明揭露提供可與免疫療法組合來投藥的化合物。如本文中所使用者“免疫療法”意指以涉及腫瘤發展之特定蛋白質為標靶，經由對此蛋白質具有專一性的抗體之療法。舉例而言，對抗血管內皮生長因子之單株抗體已用於治療癌症。

當除了本發明揭露之藥物以外，使用第二種藥物時，二藥物可同時地（例如在不同的或單位的組成物中）、以任何次序依序地、約同時地或以不同投藥時間表來投藥。在後者的例子中，二種化合物將在一定時間內以足以確保達到有利或增效效果的量及方式投藥。將瞭解到，投藥之較佳方法及次序及組合之每一成分的個別劑量及治療法，將依欲與本發明之化合物組合投藥的特定化療劑、其投藥路徑、欲治療之特定腫瘤及欲治療的特定宿主而定。

熟習該項技術者將瞭解到，化療劑之適當劑量一般是類似於或低於已應用於臨床治療的的量，其中化療劑是單獨投藥或與其他化療劑組合使用。

投藥之最適方法及次序及劑量及治療法，可由熟習該項技術者在使用傳統方法且有鑒於本文中陳述的資訊而容易地決定。

僅作為一例子，鉑化合物之有利的投藥劑量為每平方米體表面積投藥 1 至 500 mg（mg/m^2），例如 50 至 400

mg/m^2，尤其是順鉑（cisplatin）劑量為每一療程約 75 mg/m^{2}及卡鉑（carboplatin）之劑量為每一療程約 300 mg/m^2。順鉑（cisplatin）不經口服吸收且因此必須經由靜脈、皮下、瘤體內或腹腔內注射。

僅作為一例子，紫杉烷化合物之有利的投藥劑量為每平方米體表面積投藥 50 至 400 mg（mg/m^2），例如 75 至 250 mg/m^2，尤其是派克立塔西爾(paclitaxcel)的劑量為每一療程約 175 至 250 mg/m^{2}及多西紫杉醇(docetaxel)之劑量為每一療程約 75 至 150 mg/m^2。

僅作為一例子，喜樹鹼(camptothecin)化合物之有利的投藥劑量為每平方米體表面積投藥 0.1 至 400 mg（mg/m^2），例如 1 至 300 mg/m^2，尤其是抗癌妥(irinotecan)的劑量為每一療程約 100 至 350 mg/m^{2}及癌康定(癌康定(topotecan))的劑量為每一療程為約 1 至 2 mg/m^2。

僅作為一例子，長春花鹼之有利的投藥劑量可為每平方米體表面積投藥 2 至 30 mg（mg/m^2），尤其是長春鹼(vinblastine)的劑量為每一療程約 3 至 12 mg/m^2，長春新鹼(vincristine)的劑量為每一療程約 1 至 2 mg/m^2，以及長春瑞濱(vinorelbine)的劑量為每一療程約 10 至 30 mg/m^2。

僅作為一例子，抗腫瘤核苷衍生物之有利的投藥劑量可為每平方米體表面積投藥 200 至 2500 mg（mg/m^2），例如 700 至 1500 mg/m^2。5-氟尿嘧啶(5-FU)一般是經由靜脈投藥使用，其劑量範圍為 200 至 500 mg/m^2（較佳為 3 至 15 mg/kg/天）。吉西他濱(gemcitabine)有利的投藥劑量為

每一療程約 800 至 1200 mg/m^2 及卡培他濱(capecitabine)有利的投藥劑量為每一療程約 1000 至 2500 mg/m^2。

僅作為一例子，烷基化劑之有利的投藥劑量可為每平方米體表面積投藥 100 至 500 mg（mg/m^2），例如 120 至 200 mg/m^2，尤其是環磷醯胺(cyclophosphamide)之劑量為每一療程約 100 至 500 mg/m^2，苯丁酸氮芥(chlorambucil)之劑量為每一療程約 0.1 至 0.2 mg/kg，卡氮芥(carmustine)之劑量為每一療程約 150 to 200 mg/m^2，以及環己亞硝脲(lomustine)之劑量為每一療程約 100 至 150 mg/m^2。

僅作為一例子，鬼臼毒素木脂素(podophyllotoxin)衍生物之有利的投藥劑量可為每平方米體表面積投藥 30 至 300 mg（mg/m^2），例如 50 至 250 mg/m^2，尤其是依托泊甙(etoposide)的劑量為每一療程約 35 至 100 mg/m^2 及替尼泊甙(teniposide)的劑量為每一療程約 50 至 250 mg/m^2。

僅作為一例子，蒽環類(anthracycline)衍生物之有利的投藥劑量可為每平方米體表面積投藥 10 至 75 mg（mg/m^2），例如 15 至 60 mg/m^2，尤其是杜薩魯比辛(doxorubicin)的劑量為每一療程約 40 至 75 mg/m^2，道諾魯比辛(daunorubicin)的劑量為每一療程約 25 至 45mg/m^2，以及伊達比星(idarubicin)的劑量為每一療程約 10 至 15 mg/m^2。

僅作為一例子，依特定藥劑及欲治療的病況而定，抗雌激素化合物之有利的投藥劑量可為每天約 1 至 100 mg。他莫昔芬(tamoxifen)之有利的口服投藥劑量為 5 至 50 mg，

較佳為 10 至 20 mg（一天二次），持續治療充分的時間以達到及維持治療效果。托瑞米芬(toremifene)之有利的口服投藥劑量為約 60 mg（一天一次），持續治療充分的時間以達到及維持治療效果。安美達錠(anastrozole)之有利的口服投藥劑量為約 1 mg（一天一次）。屈洛昔芬(Droloxifene)之有利的口服投藥劑量為約 20-100 mg（一天一次）。雷洛西芬(Raloxifene)之有利的口服投藥劑量為約 60 mg（一天一次）。依西美坦(exemestane) 之有利的口服投藥劑量為約 25 mg（一天一次）。

僅作為一例子，生物製劑之有利的投藥劑量可為每平方米體表面積投藥約 1 至 5 mg（mg/m^2），或若有不同的話，為習知技術中已知的量。舉例而言，曲妥珠(trastuzumab)之有利的投藥劑量為每一療程 1 至 5 mg/m^2，尤其是每一療程 2 至 4 mg/m^2。

劑量之投藥可為例如每一療程一次、二次或更多次，其可每 7、14、21 或 28 天重覆一次。

本發明揭露之化合物可全身性地投藥至個體，例如靜脈、口服、皮下、肌肉內、皮內，或非經腸地投藥。本發明之化合物亦可局部地投藥至個體。區部輸送系統的非限制性例子包括腔室內醫藥裝置，其包括血管內藥物輸送導管、導線、藥理學支架及腔內敷膜。

本發明揭露之化合物可進一步與標靶藥劑組合投藥至個體，以供在標靶位置達到化合物之高局部濃度。此外，本發明之化合物可隨著維持藥物或藥劑與標靶組織接觸數

小時至數週的時間範圍的目的，配製成供快速釋出或緩慢釋出。

藥學組成物及投藥

在另一方面，本發明之揭露關於藥學組成物，包括在含有藥學上可接受之賦形劑的混合物中之雙環三唑激酶調節劑。熟習該項技術者將認知到，藥學組成物包括上述之雙環三唑激酶調節劑的藥學上可接受之鹽類。

在治療及／或診斷應用中，本發明揭露之化合物可配製以供各種不同的投藥模式，包括全身性及局部性或區域性投藥。技術及配方一般可見於 Remington：藥物科學及應用(The Science and Practice of Pharmacy)（第 20 版）Lippincott, Williams & Wilkins (2000)。

根據另一方面，本發明揭露提供藥學組成物，包含式 I 之化合物，及藥學上可接受之載體、佐劑或載劑。化合物在所揭露之組成物中的量係供有效地在生物樣品或在病患上可檢測到抑制蛋白質激酶，尤其是 Met。

如本文中所使用者，專門術語“Met”為“Met”、“c-MET”、“c-Met”或其他熟習該項技術者已知的其他名稱的同義詞。在一方面，本發明揭露之組成物係配製以供投藥至有需要此組成物的病患。在另一方面，所揭露之組成物係配製成供口服投藥至病患。

根據本揭雰之化合物在廣劑量範圍內為有效的。舉例而言，在成年人的治療中，可使用之劑量的例子為 0.01 至 10,000 mg、0.5 至 1000 mg、每天 1 至 500 mg，以及每天

為 5 至 100 mg。確實的劑量將依投藥的路徑、化合物投藥的形式、欲治療的個體、欲治療之個體的體重，及主治醫師的偏好及經驗而定。

藥學上可接受之鹽類對熟習該項技術者而言是大致熟知的，以及可包括，作為例子但不限制於乙酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯磺酸鹽（besylate）、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、丙酸脂十二烷基硫酸鹽、乙基磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯對胺苯基胂酸鹽、己基間苯二酚鹽、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、甲基磺酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate、embonate)、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽，或茶氯酸鹽。其他藥學上可接受之鹽類可見於例如 Remington: 藥物科學及應用(The Science and Practice of Pharmacy)(第 20 版)Lippincott, Williams & Wilkins（2000）。較佳之藥學上可接受之鹽類包括例如乙酸鹽、苯甲酸鹽、溴化物、碳酸鹽、檸檬酸鹽、葡糖酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲基磺酸鹽、萘磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate、embonate)、磷酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽，或酒石酸鹽。

依欲治療的特定病況而定，此類藥劑可配製成液體或固體劑型及全身地或局部地投藥。藥劑可以例如熟習該項技術者已知之定時的或持續的低量釋出的形式輸送。配製及投藥之技術可見於 Remington：藥物科學及應用(The Science and Practice of Pharmacy)（第 20 版）Lippincott, Williams & Wilkins（2000）。適當的途徑包括口服、口內、吸入噴霧、舌下、直腸、透皮吸收、陰道、經黏膜吸收、經鼻或經腸投藥；非經腸的輸送包括肌肉內、皮下、脊椎內注射，以及鞘內、直接腦室內、靜脈、關節腔內、胸骨內、滑膜內、肝內、患部內、顱內、腹腔內、鼻腔內，或眼內注射或其他輸送模式。

對於注射，本發明揭露之藥劑可在例如生理學上可相容的緩衝劑中配製或稀釋成水溶液，該緩衝劑例如 Hank's 溶液、Ringer's 溶液，或生理食鹽水緩衝劑。對於此類經黏膜投藥而言，於配方中使用適用於欲滲透之載體的滲透劑。此類滲透劑為熟習該項技術者大致已知的。

為了將本發明揭露的化合物實施在適用於全身性的治療，將藥學上可接受之惰性載體使用於配製本文中揭露的化合物，是落於本發明揭露的範圍內。利用載體及適當製程的適當選擇，本發明揭露之組成物，尤其是配製成溶液者，可非經腸地投藥，例如藉由靜脈注射。化合物可容易地使用藥學上可接受習知技術領域中已為人熟知之載體，配製成適於口服投藥的劑型。此類載體使本發明揭露之化

合物得以配製成錠劑、丸劑、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及類似物，以供欲治療之病患的口服攝取。

對於鼻部或吸入輸送而言，本發明揭露的藥劑亦可藉由熟習該項技術者已知的方法配製，以及可包括例如，但不限制於水解、稀釋或分散物質，例如食鹽水、例如苯甲醇之防腐劑、吸收促進劑及氟碳化物。

適合使用於本發明之揭露的藥學組成物包括含有有效量之活性成分以達到所欲目的之組成物。特別是有鑒於本文中提供的詳細揭露內容，有效量的測定係落於熟習該項技術者的能力範圍內。

除了活性成分之外，此等藥學組成物可含有適當的藥學上可接受之載體，包含賦形劑及佐劑，其促進活性成分加工成可供藥學上使用之製劑。供口服投藥之製劑可為錠劑、糖衣錠、膠囊或溶液。

口服使用之藥學製劑可藉由下述步驟獲得：組合固體賦形劑與活性化合物，任擇地研磨成最終混合物，以及若有需要的話，添加適當佐劑後，將混合物加工成膠囊，以獲得錠劑或糖衣錠核心。適當的賦形劑尤其是例如糖的填充劑，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如玉米澱米、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素(CMC)鈉，及／或聚乙烯基吡咯烷酮（PVP：吡咯烷酮）。若有需要的話，可添加崩解劑，例如交聯之聚乙烯基吡咯烷酮、洋菜膠或褐藻酸或其鹽類，例如褐藻酸鈉。

使糖衣錠核心具有適當包衣。為了此目的，可使用濃縮糖溶液，其可任擇地含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波姆凝膠（carbopol gel）、聚乙二醇（PEG）及／或二氧化鈦、天然漆溶液，以及適當的有機溶劑或溶劑混合物。染料或色料可添加至錠劑或糖衣錠的包衣，以供鑑定活性化合物劑量之不同組合或描述其等的特徵。

可使用於口服之藥學製劑包括由明膠製成之推入配合膠囊，以及由明膠及塑化劑製成之軟質密封膠囊，該塑化劑例如甘油或山梨糖醇。推入配合膠囊可含有混合物中的活性成分，該混合物具有例如乳糖之填充劑、例如澱粉之黏結劑，及／或例如滑石或硬脂酸鹽鎂之潤滑劑，以及任擇地安定劑。在軟質膠囊中，活性成分可溶解或懸浮於適當的液體中，例如脂肪油、液態石蠟，或液體聚乙二醇(PEGs)。此外，可添加安定劑。

依欲治療或預防之特定病況或疾病狀態而定，一般投藥以治療或預防該病況的額外治療劑可與本發明揭露之抑制劑一起投藥。舉例而言，化療劑或其他抗增殖劑可與本發明揭露之抑制劑組合，以治療增殖性疾病及癌症。已知之化療劑的例子包括，但不限制於阿黴素(Adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)、長春新鹼(vincristine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氟尿嘧啶、癌康定(topotecan)、紫杉醇、干擾素及鉑衍生物。

亦可與本發明揭露之抑制劑的其他例子包括，但不限制於抗發炎劑，例如皮質類固醇(corticosteroids)、TNF 阻

斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及柳氮磺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節及免疫抑制劑，例如環孢靈(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇(corticosteroids)、環磷醯胺(cyclophophamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)及柳氮磺吡啶(sulfasalazine)；神經滋養因子，例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO 抑制劑、干擾素、抗痙攣劑、離子通道阻斷劑、力魯唑(riluzole)及巴金森氏症治療劑；用於治療心血管疾病之藥劑，例如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及司他汀類(statins)；用於治療肝臟疾病之藥劑，例如皮質類固醇(corticosteroids)、貴舒醇(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥物，例如皮質類固醇(corticosteroids)、抗血癌劑及生長因子；用於治療糖尿病之藥物，例如胰島素、胰島素類似物、α-葡萄苷酶抑制劑、雙胍及胰島素敏感度促進劑(Insulin sensitizer)；以及用於治療免疫缺乏病症之藥物，例如γ-球蛋白。

此等額外的藥劑可作為多劑量治療法的部分，與含有抑制劑之組成物分開投藥。或者，此等藥劑可作為單一劑型的部分，在單一組成物中與抑制劑混合在一起。

本發明之揭露不受限於例示的具體例範圍，該具體例係意欲作為本發明之揭露的單一方面的例示說明。事實上，除了本文中所描述者之外，由前述的說明，本發明揭

露之各種不同改良對熟習該項技術者而言是顯見的。此類改良意欲落於本發明揭露的範圍內。再者，在未偏離本發明揭露的範圍之下，本發明揭露之任何具體例的任何一或多種特徵可與本發明揭露之任何其他具體的任何一或多種特徵組合。舉例而言，在雙環三唑激酶調節劑一節描述之雙環三唑激酶調節劑可平等地應用於本文中揭露的治療方法及抑制激酶之方法。在整個本申請案中引用的文獻為此技術領域之技術水平的例子，且無論是否事先明確地併入本文中，全面地以全文併入本案說明書中以供參考。

分析

本發明揭露之化合物可容易地被分析以測定其調節蛋白質激酶、結合蛋白質激酶及／或防止細胞生長或增殖的能力。有用之分析的部分例子係呈現於下文中。

激酶抑制及結合分析

各種不同激酶之抑制作用係藉由熟習該項技術者已知的方法來測量，例如呈現於本文中的各種不同方法，以及在 Upstate KinaseProfiler Assay Protocols 之 2003 年 6 月的公開文獻中討論的方法。

舉例而言，進行活體外分析時，激酶一般是稀釋成適當的濃度以形成激酶溶液。激酶受質及磷酸鹽給體，例如 ATP，係添加至激酶溶液中。激酶容許磷酸鹽轉移至激酶受質以形成磷醯化受質。磷醯化受質之形成可藉由任何適當的方法直接檢測，例如輻射活性（例如[γ-^{32}P-ATP]），或使用可檢測之二次抗體（例如 ELISA）。或者，磷醯化

受質之形成可使用任何適當的技術檢測，例如 ATP 濃度之檢測（例如激酶-Glo® 分析系統(Kinase-Glo® assay system)(Promega)）。激酶抑制劑係藉由在有或無測試化合物存在下，檢測磷醯化受質之形成來確認（參見下述實施例一節）。

化合物在細胞中抑制激酶的能力亦可使用此技術領域中為人熟知的方法來分析。舉例而言，含有激酶的細胞可與活化該激酶之活化劑（例如生長因子）接觸。在無或有測試化合物存在下，細胞內磷醯化受質形成的量可藉由溶解細胞及藉由任何適當方法（例如 ELISA）檢測磷醯化受質之存在來測定。當在測試化合物存在下產生之磷醯化受質的量，相對於無測試化合物存在下的量是降低的時，表示激酶抑制作用。更詳細的細胞激酶分析係討論於下述實施例一節中。

為了測量化合物與激酶之結合，可使用熟習該項技術者已知的任何方法。舉例而言，可使用 Discoverx (Fremont、CA)製造的測試套組，ED-星形孢菌素 NSIP™酶結合分析套組（ED-Staurosporine NSIP™ Enzyme Binding Assay Kit）（參見美國專利第 5,643,734 號）。激酶活性亦可如 2003 年 7 月 8 日頒發之美國專利第 6,589,950 號所述般分析。

適當之激酶抑制劑可經由蛋白質結晶學篩選，本發明揭露之化合物中選擇，其例如描述於 Antonysamy 等人之

PCT 公開案第 WO03087816A1 號中者，其係全面地全文併入本案說明書中以供參考。

本發明揭露之化合物可計算地篩選分析及想像其結合及／或抑制各種不同激酶的能力。結構可計算地篩選具有多數本發明揭露之化合物以測定其等在不同部位結合激酶的能力。此等化合物在藥物化學的努力上，可用於作為標靶或引物，以鑑定例如具有有效治療重要性之抑制劑（Travis，*Science*，262：1374，1993）。此等化合物的三維結構置於激酶之三維表徵或其活化部位或結合口袋上，以評估化合物是否空間上配合該表徵及因此配合該蛋白質。在此篩選中，此實體或化合物配合口袋的量可藉由形狀互補性或藉由估算交互作用能量來評斷（Meng 等人，*J. Comp. Chem.* 13:505-24，1992）。

根據本發明之揭露，結合及／或調節激酶（例如抑制或活化激酶）之本發明揭露之化合物的篩選，一般涉及二因素之考量。第一，化合物必須能夠物理地且結構地，共價地或非共價地與激酶締合。舉例而言，共價交互作用對於設計蛋白質之不可逆或自殺抑制劑是重要的。激酶與 化合物之締合作用中重要的非共價分子交互作用包括氫鍵、離子交互作用、凡得瓦爾力及疏水性交互作用。第二，化合物必須能夠假定與結合口袋相開之構形及位向，其容許該化合物與該激酶締合。雖然化合物的某些部分未直接參與與激酶之締合，此等部分仍影響分子的整體構形且對於藥效可具有重要影響。構形要件包括關於結合口袋之整體

或部分之化合物或化學基團的整體三維結構及位向，或包含直接與激酶交互作用之數個化學基團之化合物的官能基之間的空間。

本文中描述之對接程式（Docking programs），例如DOCK 或 GOLD，係用於鑑別結合至活化部位及／或結合口袋的化合物。考量蛋白質之不同的分子動力學構形，不同的化合物可對蛋白質結構之一個以上的結合口袋或相同蛋白質之一組以上的配位體進行篩選。接著可使用一致性評分以鑑別與蛋白質最佳配合的化合物（Charifson, P.S.等人，al.，*J. Med. Chem.* 42：5100-9 (1999)）。由一個以上之蛋白質分子結構獲得之數據亦可根據 Klingler 等人於2002 年 5 月 3 日申請之美國發明專利申請案，發明名稱為“用於化合物之虛擬篩選的電腦系統及方法（Computer Systems and Methods for Virtual Screening of Compounds）”，所描述的方法來評分。具有最佳配合性的化合物係接著自化學庫之製造商獲得，或合成，以及使用於結合分析及生物分析中。

計算機模擬技術可用於評個化學化合物對激酶之有效調節或結合作用。若計算機模擬指出強大的交互作用，可接著合成分子以及測試其結合激酶及影響激酶（藉由抑制或活化）活性的能力。

激酶之調節或其他結合化合物可藉由一系列的步驟來計算評估，其中化學基團或片段與激酶之個別結合口袋或其他區域締合的能力係篩選及選擇。此方法可以例如以激

酶之配合體為基礎，在電腦螢幕上之活化部位的視覺檢測作為開始。經選擇的片段或化學基團可接著在激酶的個別接合口袋內，以各種不同的位向定位或對接（Blaney, J.M. 及 Dixon, J.S.，藥物發現及設計之展望(*Perspectives in Drug Discovery and Design*)，1：301，1993）。使用例如 Insight II 之軟體（Accelrys，聖地牙哥，CA）、MOE（Chemical Computing Group、Inc.，蒙特婁，魁北克，加拿大）；以及 SYBYL（Tripos, Inc.，聖路易，MO，1992），接著進行使用標準分子力學力場 CHARMM(Brooks 等人，*J. Comp. Chem.* 4：187-217，1983)、AMBER（Weiner 等人，*J. Am. Chem. Soc.* 106：765-84，1984）及 C^2 MMFF（默克分子力場(Merck Molecular Force Field)；Accelrys，聖地牙哥，CA）之能量最小化及／或分子動力學，例如，可完成手動對接。更自動化的對接可藉由使用例如 DOCK(Kuntz 等人，*J. Mol. Biol.*，161：269-88，1982；DOCK 可獲自於加州大學，舊金山，CA）；AUTODOCK（Goodsell & Olsen，蛋白質：結構、功能及遺傳學（Proteins: Structure, Function, and Genetics）8：195-202，1990；AUTODOCK 可獲自於 Scripps Research Institute，La Jolla，CA）；GOLD（劍橋結晶學中心（Cambridge Crystallographic Data Centre）(CCDC)；Jones 等人，*J. Mol. Biol.* 245：43-53，1995）；以及 FLEXX(Tripos，聖路易，MO；Rarey, M.等人，*J. Mol. Biol.* 261：470-89，1996）之程式來完成。其他適當的程式係例如 Halperin 等人所描述者。

在藉由上述方法選擇化合物之期間，可測試化合物可結合激酶的效率及藉由計算評估最適化。舉例而言，已設計或選擇以作為激酶抑制劑的化合物，當結合天然受質時，可佔據之體積未與活化部位殘基所佔據之體積重疊，然而，熟習該項技術者將認知到存在有些許彈性，容許主鏈及側鏈之重排。此外，具有此技術領域一般技藝者可設計在結合時能夠利用蛋白質重排的化合物，例如造成誘導配合。有效的激酶抑制劑可證實在結合及游離狀態之間的能量差異相當小（亦即在結合時結合之變形能小及／或構形應變低）。因此，最有效的激酶抑制劑應例如設計成所具有之結合的變形能不大於 10 千卡／莫耳，不大於 7 千卡／莫耳，不大於 5 千卡／莫耳，或不大於 2 千卡／莫耳。激酶抑制劑可以一種以上的構形與蛋白質交互作用，該構形在整體結合能上類似。在此等例子中，當抑制劑結合酶時，以游離化合物之能量及所觀察到的構形之平均能量之間的差異作為結合之變形能。

在此技術領域中，可取得特定的電腦軟體來評估化合物之變形能及靜電交互作用。設計供此用途的程式之例子包括：Gaussian 94，修訂版 C（Frisch, Gaussian, Inc.，匹茲堡，PA. ©1995）；AMBER，第 7 版（Kollman, 舊金山之加州大學，©2002）；QUANTA/CHARMM（Accelrys, Inc.，聖地牙哥，CA，©1995）；Insight II/Discover（Accelrys, Inc.，聖地牙哥，CA，©1995）；DelPhi（Accelrys, Inc.，聖地牙哥，CA，©1995）；以及 AMSOL（明尼蘇達大學）

（量子化學程式交換(Quantum Chemistry Program Exchange)，印地安那大學）。此等程式可例如使用如同此技術領域已為人熟知之例如 LINUX、SGI 或 Sun 工作站之電腦工作站來執行。其他硬體系統及套裝軟體應為熟習該項技術者已知的。

熟習該項技術者可使用此技術領域中已知的方法及本文中揭露之方法表現激酶蛋白質。在本文中描述之天然及突變的激酶多肽，可使用此技術領域已為人熟知的技術，整體或部分地化學合成（參見例如 Creighton，蛋白質：結構及分子原理(Proteins: Structures and Molecular Principles)，W.H. Freeman & Co.，NY，1983）。

基因表現系統可用於天然及突變多肽的合成。可建構含有熟習該項技術者已知的天然或突變之多肽編碼序列及適當的轉錄／轉譯控制訊號的表現載體。此等方法包括活體外重組 DNA 技術，合成技術及活體內重組／基因重組。參見例如描述於 Sambrook 等人之分子選殖：實驗室手冊（Molecular Cloning: A Laboratory Manual），Cold Spring Harbor Laboratory，NY，2001 及 Ausubel 等人，現代分子生物學實驗指南(Current Protocols in Molecular Biology)，Greene Publishing Associates and Wiley Interscience，NY，1989）。

宿主表現載體系統可用於表現激酶。此等包括，但不限制於微生物，例如利用含有編碼序列之重組噬菌體 DNA、質體 DNA 或黏質體 DNA 表現載體轉形之細菌；利

用含有編碼序列之重組酵母菌表現載體轉形之酵母菌；受到含有編碼序列之病毒表現載體（例如桿狀病毒）感染之昆蟲細胞系統；受到含有編碼序列之重組病毒表現載體（例如花椰菜嵌紋病毒，CaMV；煙草嵌紋病毒，TMV）感染或利用含有編碼序列之重組質體表現載體（例如 Ti 質體）轉形之植物細胞系統；或動物細胞系統。蛋白質亦可在人類基因治療系統中表現，包括例如表現蛋白質以增加個體中蛋白質的量，或表現經工程設計之治療性蛋白質。此等系統之表現元件在其強度及專一性上不同。

特別設計的載體容許 DNA 在例如細菌-酵母菌或細菌-動物細胞的宿主之間往返。適當建構的表現載體可含有宿主細胞中自動複製之複製源、一或多種可選擇的標誌物、有限數目之可利用的限制酶部位、高複製數(high copy number)之潛力及活性啟動子。啟動子係定義為導引 RNA 聚合酶結合 DNA 且引發 RNA 合成的 DNA 序列。強啟動子為造成 mRNAs 以高頻率啟動的啟動子。

表現載體亦可包含影響轉錄及轉譯之各種不同元件，包括例如結構型及誘導型啟動子。此類元件通常為宿主及／或載體依賴型。舉例而言，當在細菌系統中選殖時，可使用例如 T7 啟動子、噬菌體λ之 pL、plac、ptrp、ptac(ptrp-lac 雜交啟動子）及其類似物之誘導型啟動子；當在昆蟲細胞系統中選殖時，可使用例如桿狀病毒多角體蛋白啟動子之啟動子；當在植物細胞系統中選殖時，可使用衍生自植物細胞之基因組的啟動子（例如熱休克啟動子；RUBISCO 之

小次單位之啟動子；葉綠素 a/b 結合蛋白質之啟動子），或來自植物病毒之啟動子（例如 CaMV 之 35S RNA 啟動子；TMV 之外殼蛋白質啟動子）；當在哺乳動物系統中選殖時，可使用哺乳動物啟動子（例如金屬硫蛋白啟動子）或哺乳動物病毒啟動子（例如腺病毒後期啟動子；牛痘病毒 7.5K 啟動子；SV40 啟動子；牛類乳頭狀瘤病毒啟動子；以及非洲淋巴細胞瘤病毒(Epstein-Barr virus)啟動子）。

各種不同的方法可用於將載體引入宿主細胞中，例如轉變作用、轉染作用、感染作用、原生質體融合及電穿孔作用。含有表現載體之細胞係經選殖繁殖及個別分析，以測定是否產生適當的多肽。各種不同的選擇方法，包括例如抗生素抗藥性，可用於鑑別已轉形的細胞。多肽表現宿主細胞選殖株的鑑定可藉由數種方式完成，包括但不限制於具有抗激酶抗體之免疫反應性及與宿主細胞有關之活性的存在。

亦使用活體外產生之合成 mRNA 進行 cDNA 的表現。合成 mRNA 可有效率地在各種不同的無細胞系統中轉譯，包括但不限制於小麥胚芽萃取物及網狀紅血球萃取物，以及有效率地在以細胞為主的系統中轉譯，包括但不限制於微注射入青蛙卵母細胞中。

為了測定產生活性及／或蛋白質之最適程度的 cDNA 序列，建構改質之 cDNA 分子。改質 cDNA 之非限制性例子為 cDNA 中之密碼子的使用，對將表現 cDNA 之宿主細

胞而言已最適化。宿主細胞係利用 cDNA 分子轉形且測量激酶 RNA 及／或蛋白質的量。

宿主細胞中激酶蛋白質的量係藉由各種不同方法定量，例如免疫親合力及／或配位體親合力技術，使用激酶-專一性親合力珠粒或專一性抗體，以分離 ^{35}S-甲硫胺酸標識或未標識之蛋白質。標識或未標識之蛋白質係藉由 SDS-PAGE 分析。未標識之蛋白質係利用西方氏點墨法 (Western blotting)、ELISA 或 RIA，應用專一性抗體來檢測。

於在重組宿主細胞中表現激酶之後，可回收多肽以提供活化形式的蛋白質。數種純化製程是可取得的且適於使用。重組激酶可藉由此技術領域中已知的各種不同之分餾或層析步驟的組合或個別應用，自細胞溶解物中或自調配之培養基中純化。

此外，重組激酶可藉由利用由對於全長新生蛋白質或多肽片段具有專一性之單株或多株抗體製造之免疫親合力管柱，自其他細胞蛋白質分離。亦可使用此技術領域中已知之其他以親合力為基礎的純化技術。

或者，多肽可以未折疊、失活的形式，自宿主細胞回收，例如自細菌之包含體回收。以此形式回收的蛋白質可使用例如鹽酸胍變性劑來安定化，以及接著使用熟習該項技術者已知的方法，例如透析，再折疊成活性形式。

細胞生長分析

各種不同的細胞生長分析為此技術領域已知，且有用於鑑定能夠抑制（例如降低）細胞生長及／或增殖之雙環三唑化合物（亦即“測試化合物”）。

舉例而言，已知各種不同的細胞需要特定的激酶以供生長及／或增殖。可評個此一細胞在測試化合物存在下生長的能力，以及與無測試化合物存在下的生長比較，藉此鑑定測試化合物之抗增殖特性。此形式之一普遍使用方法為測量例如氚化胸嘧啶之標識物合併入分裂細胞之 DNA 的程度。或者，抑制細胞增殖可藉由利用與細胞數相關的替代標識物，測定細胞之總代謝活性來分析。細胞可在有或無測試化合物存在下，利用代謝指示劑處理。活細胞代謝代謝指示劑，藉此形成可檢測的代謝產物。當在測試化合物存在下，相對於無測試化合物之可檢測的代謝產物減少時，表示抑制細胞生長及／或增殖。典型之代謝指示劑包括例如四唑鹽及 AlamorBlue®（參見下文中的實施例）。

刺激細胞移行之激酶的分析為傷痕分析。此分析係藉由模擬傷口癒合的情況，用於評估激酶的抑制劑。在使用於測試 MET 抑制劑之此分析的一變化態樣中，容許在細胞盤上形成細胞之匯合單層。於形成單層後，藉由機械刮擦單層，在單層上形成線形傷口，藉此形成無細胞通道。在有或無測試化合物存在下，添加細胞生長之激酶所需的生長因子。在測試化合物存在下，通道之封閉表示測試化合物無法抑制激酶，因此容許細胞移行及生長以致封閉通

道。相反地，添加測試化合物之後，通道之存在表示測試化合物抑制激酶，藉此防止細胞生長。適當細胞、生長條件及生長因子之選擇係在熟習該項技術者的能力範圍內（參見下述實施例）。

蛋白質激酶調節劑化合物之製備

典型的合成

本發明揭露之化合物係藉由一般已熟知的合成方法之適當組合來合成。可用於合成本發明揭露之化合物的技術為容易顯見的且對熟習相關技術領域的人而言是易於瞭解的。下文中的討論係供例示說明可用於組合本發明揭露之化合物的某些不同方法。然而，此討論不意欲用於限定可用於製備本發明揭露之化合物的反應或反應順序的範圍。本發明揭露之化合物可藉由揭露於下述實施例之節段及已知的有機合成技術來製造。

保護基

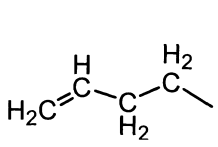
本發明揭露之化合物可使用化學合成領域中一般已知的一或多種保護基來合成。專門術語“保護基”一詞意指封阻部分或所有化合物之反應性部分且防止此部分參與化學反應直至去除保護基為止的化學部分，例如列示於 Greene 等人，有機合成中的保護基（Protective Groups in Organic Synthesis），第 3 版，John Wiley & Sons（1999）的該等部分。當應用保護基時，可能有利的是，每一（不同的）保護基可藉由各種不同方式除。在完全不同的反應條件下切斷的保護基，容許此等保護基的差別去除。舉例

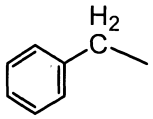
而言，保護基可藉由酸、鹼及水解而去除。例如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醇及第三丁基二甲基矽烷基等基團是酸不穩定的，且可在利用可藉由水解去除之 Cbz 基團及鹼不穩定 Fmoc 基團保護之胺基存在下，使用於保護羧基及羥基反應性部分。羧酸及羥基反應性部分可在利用例如胺基甲酸第三丁酯之酸不穩定基團封阻或利用兼具酸及鹼穩定性但可水解去除的胺基甲酸酯封阻的胺存在下，利用例如但不限制於甲基、乙基及乙醯基之鹼不穩定的基團封阻。

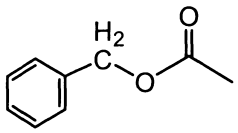
羧酸及羥基反應性部分亦可利用例如苯甲基之可水解去除的保護基來封阻，另一方面，能與酸形成氫鍵的胺基可利用例如 Fmoc 之鹼不穩定基團來封阻。羧酸反應性部分可利用例如 2,4-二甲氧基苯甲基之可氧化去除之保護基來封阻，另一方面，共存的胺基可利用氟化物不穩定之矽烷基胺基甲酸來封阻。

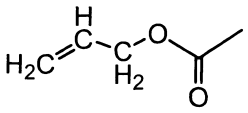
在酸及鹼保護基存在下，烯丙基封阻基團是有用的，因為其為穩定的且可接著藉由金屬或π-酸去除。舉例而言，烯丙基-封阻之羧酸可在酸不穩定的胺基甲酸第三丁酯或鹼不穩定的乙酸酯胺保護基存在下，利用鈀(0)催化反應脫保護。保護基之另一形式為樹脂，化合物或中間產物可與其連接。只要殘餘物連接至樹脂，官能基被封阻且無法反應。一旦自樹脂釋出，官能基可供進行反應。

典型的封阻或保護基包括例如：

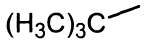

烯丙基

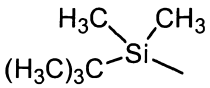

Bn

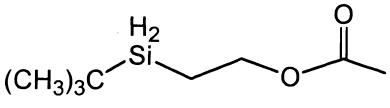

Cbz

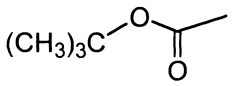

alloc

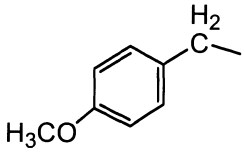

Me

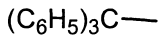

第三丁基

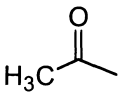

TBDMS


Teoc

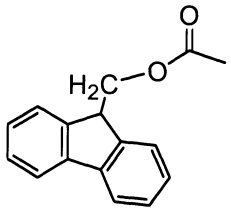

Boc


pMB


三苯甲基


乙醯基

，或


Fmoc

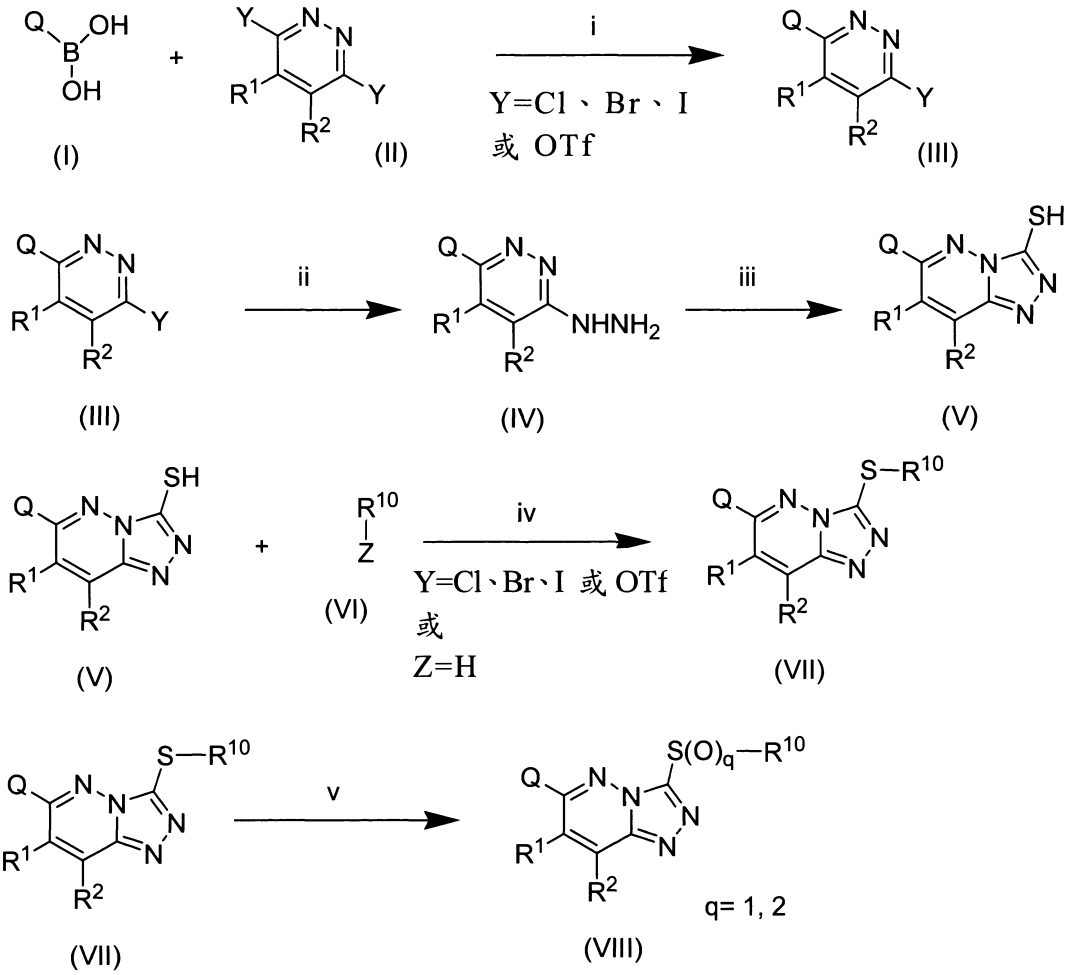
。

實施例

下述例子係供例示說明之用，但對所請求的發明不構成限制。本發明之具體例的製備係描述於下述實施例中。熟習該項技術者將瞭解到，所提供的化學反應及合成方法可改良以製備許多本發明之其他化合物。其中本發明尚未舉例說明的化合物，熟習該項技術者將認知到，此等化合物可藉由改良本文中呈現的合成方法及藉由此技術領域中已知的合成方法來製備。

一般方法 A

反應圖 1



通式(VII)及(VIII)之合物，其中 Q、R^1、R^2 及 R^{10} 如本文中之定義，可根據一般反應反應圖 1 來製備。式(I)及(II)之化合物，可自市面上購得或可使用熟習該項技術者已知的標準化學反應或轉變作用，自市售的化合物製備。式(III)之化合物可藉由反應步驟(i)，由通式(I)之化合物及通式(II)之化合物來製備，其包含在適當溶劑中，在鹼及鈀催化劑存在下之鈴木（Suzuki）耦合反應。鈴木（Suzuki）耦合反應可如文獻：Suzuki, A. *Pure & Appli. Chem.* 1985，57，1749

及所包括之參考文獻；*Angew. Chem. Int. Ed*，2002，41，4176-4211 所述般進行。典型的條件包含在 80℃下，將 DMF 及水之混合物中的 1-1.5 當量之雜芳基鹵化物或三氟甲基磺酸鹽(II)、1 當量之硼酸(I)（或硼酸酯當量）、3 當量之碳酸銫、0.04 當量之二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物加熱隔夜。

式(IV)之化合物可藉由反應步驟(ii)，由式(III)之化合物製備，其包含在加熱或微波的條件下，於適當溶劑中，利用聯胺之取代反應來進行。一般條件要求 1 當量之芳基鹵化物(III)及 10 當量之聯胺在乙醇中，在 80℃下進行數小時。

式(V)之反應物可藉由反應步驟(iii)，由式(IV)之化合物製備，其包含在適當溶劑中，在鹼存在下，利用二硫化碳的環化反應，如文獻：Potts, K.T.等人 *J. Org. Chem.* 1969，*34*，3221 中所述。典型條件包含 1 當量之雜芳基聯胺(IV)、2 當量之二硫化碳及 1 當量之氫氧化鉀於乙醇及水之混合物中，在 100℃下進行數小時。或者，1,1'-硫代碳基二咪唑可用於作為二硫化碳的取代物。典型條件包含 1 當量之雜芳基聯胺(IV)、1.1 當量之 1,1'-硫代碳基二咪唑於 DMF 中，在 50℃下進行數小時。

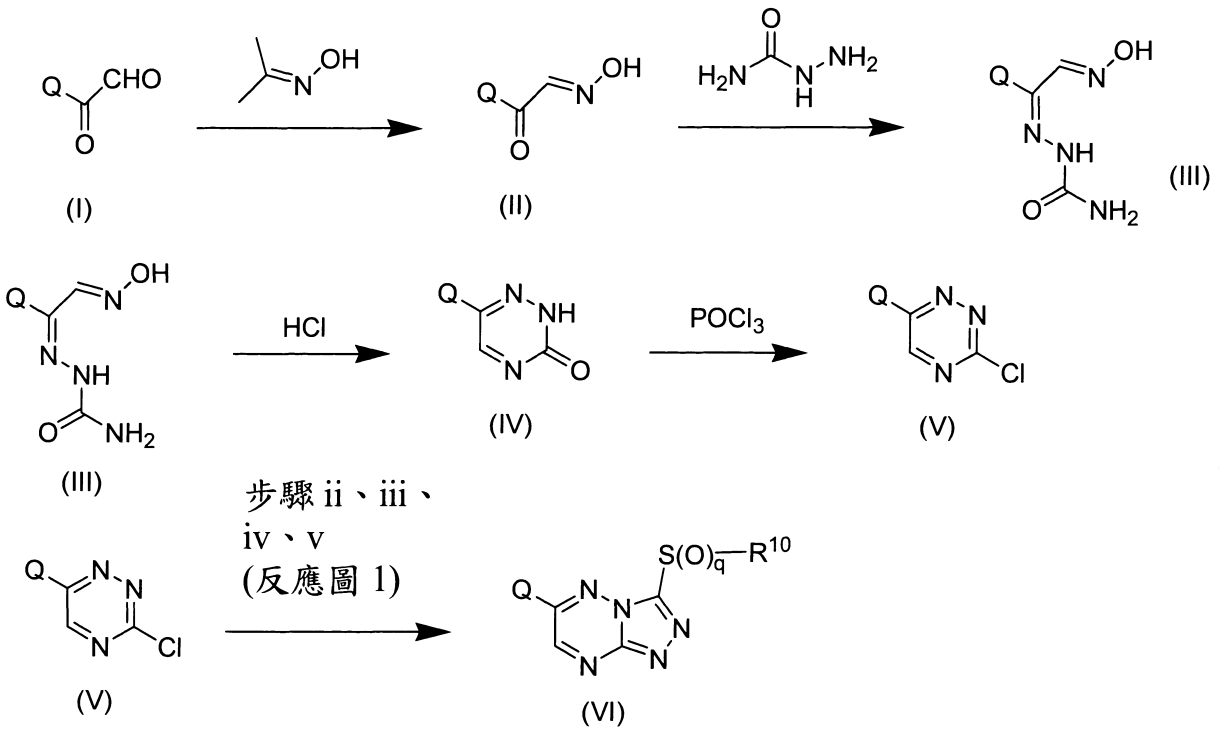
通式(VII)之化合物可藉由反應步驟(iv)，由通式(V)之化合物及通式(VI)之化合物製備，其包含在鹼、金屬催化劑及配位體存在下，在適當溶劑中之 S-芳基化反應。。式(VI)之化合物自市面上購得或可使用熟習該項技術者已知的標

準化學反應或轉變作用，自市售的化合物製備。S-芳基化反應可如文獻：Itoh, T.等人 *Org. Lett.* 2004，*6*，4587；Schopfer, U.等人，*Tetrahedron* 2001，*57*，3069；Buchwald, S.L.等人，*Org. Lett.* 2002，*4*，3517；Cheng, C.-H.等人，*Org. Lett.* 2006，*8*，5613 所述般進行。典型條件包含 1 當量之硫醇(V)、1 當量之芳基鹵化物或三氟甲基磺酸鹽(VI)、2 當量之二異丙基乙胺、0.05 當量之叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)及 0.1 當量之 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos)在 DMF 中，在 100℃下進行數小時。或者，若為活化芳基或雜芳基鹵化物(VI)，反應步驟(iv)可經由在鹼存在下，在適當溶劑中之親核性取代反應來進行。典型反應包含 1 當量之硫醇(V)、1.1 當量之活化芳基或雜芳基鹵化物(VI)，及 1.2 當量之氫氧化鉀於乙醇中，在 70℃下進行數小時。或者，若為活化雜芳基環(VI，Z=H)，例如吲哚或氮雜吲哚環，反應步驟(iv)可經由在例如溴或碘活化劑存在下，在適當溶劑中之氧化反應來進行。典型條件包含 1 當量之活化雜芳基環(VI)、1.5 當量之硫醇(V)及 2 當量之碘於 DMF 中，在室溫下進行數小時。

通式(VIII)之化合物可藉由反應步驟(v)，由式(VII)之化合物製備，其包含在適當之溶液中，利用例如 mCPBA 或 Oxone®之氧化劑的氧化反應來進行。典型條件包含 1 當量之化合物(VII)、1-3 當量之 mCPBA 於 DMF 中，在室溫下進行數小時。

一般方法 B

反應圖 2



通式(VI)之化合物，其中 Q 及 R^{10} 如本文中之定義，可根據一般反應反應圖 2 來製備。式(I)之化合物可自市面上購得或可使用熟習該項技術者已知的標準化學反應或轉變作用，自市售的化合物製備。

式(II)之化合物可藉由在適當溶劑中，在室溫至 200℃之溫度範圍內，藉由與丙酮肟反應而由式(I)之化合物來製備。

式(III)之化合物可藉由在適當溶劑中，在室溫至 200℃之溫度範圍內，藉由與胺基脲反應而由式(II)之化合物來製備。

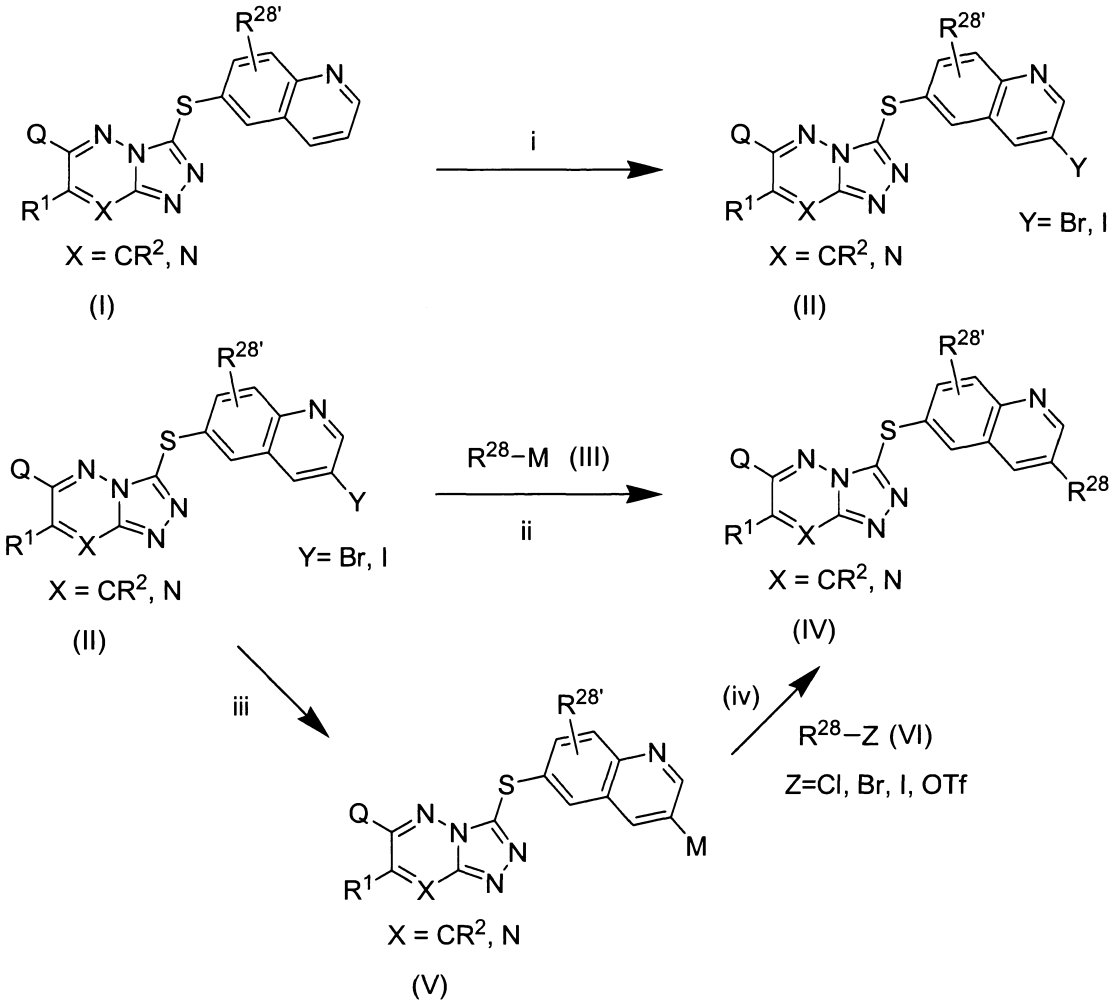
式(IV)之化合物可藉由在適當溶劑中，在室溫至200℃之溫度範圍內，藉由利用強酸處理而由式(III)之化合物來製備。

式(V)之化合物可藉由在淨相或適當溶劑中，在室溫至200℃之溫度範圍內，藉由與例如 $POCl_3$ 或 PCl_5 之氯化劑反應而由式(IV)之化合物來製備。

通式(VI)之化合物可自式(V)之化合物，藉由描述於一般方法A及反應圖1之類似方法來製備。

一般方法C

反應圖3



通式(IV)之化合物，其中 Q、R^1、R^2、R^{28}及 $R^{28'}$如本文中之定義，可根據一般反應反應圖 3 來製備。式(III)之化合物可自市面上購得或可使用熟習該項技術者已知的標準化學反應或轉變作用，自市售的化合物製備。

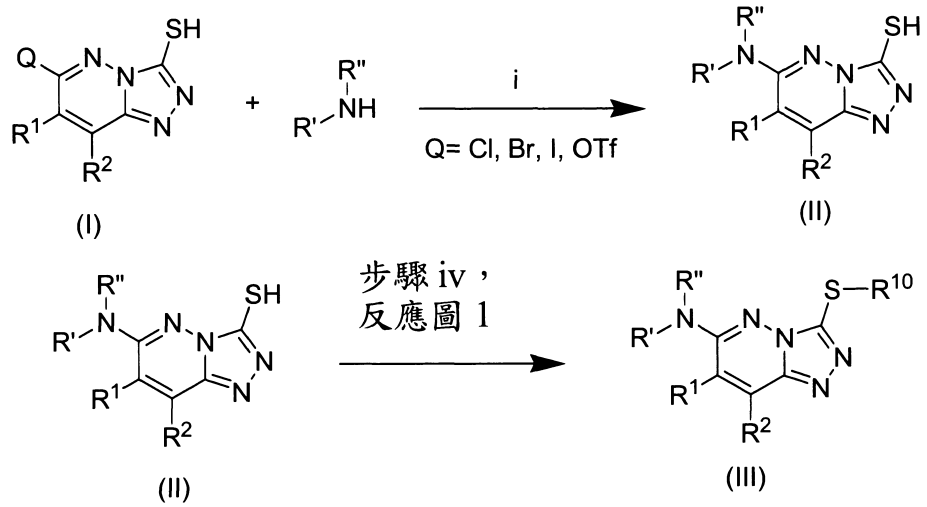
式(II)之化合物可藉由反應步驟(i)，由通式(I)之化合物來製備，其包含在例如溴、碘、*N*-溴或 *N*-碘丁二醯亞胺，或三溴化四丁基銨之鹵素源存在下，在適當溶劑中，在-20℃至 200℃之溫度變化範圍下的鹵化反應。典型條件包含 1 當量之化合物(I)及 1-5 當量之溴，在冰醋酸中，在 100℃下進行數小時。

式(IV)之化合物可藉由反應步驟(ii)，自通式(II)之化合物及通式(III)之化合物製備，其包含鹵化物質及金屬物質之間的催化性 C-C 鍵耦合反應。催化性 C-C 鍵耦合反應陣列對熟習該項技術者而言是可得到的，例如鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應條件（M=硼；Miyaura, N.；Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995，*95*，2457）、史第里(Stille)反應條件（M=錫；Stille, J.W. *J. Org. Chem.* 1990，*55*，3019)，或根岸(Negishi)反應條件（M=鋅、鋁；Negishi, E. *Chem. Rev.* 1996，*96*，365）。典型的鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應條件包含 1 當量之(I)、1-1.5 當量之(II)、1-10 莫耳%之鈀催化劑，例如 $Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$，或 $Pd(PPh_3)_4$，及過量的鹼，例如碳酸鈉或鉀之水溶液，在例如 1,2-二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷之溶劑中。或者，耦合夥伴可被逆轉，其中通式(II)之化合物進行金屬-鹵素互換反應（方法步驟

(iii))，以提供通式(V)之化合物。此步驟包括例如利用例如正丁基鋰、第三丁基鋰，或二異丙基醯胺鋰之強鹼及所欲之金屬(Li, W.等人，*J. Org. Chem.* 2002，*67*，5394）的後續處理，或利用金屬化物質（Miyaura, N.等人，*J. Org. Chem.* 1995，*60*，7508；Knochel, P.等人，*Angew. Chem., Int. Ed.* 2003，*42*，4302）的直接處理。利用通式(VI)之化合物的後續 C-C 催化性耦合反應（處理步驟(iv)），如上文中所述，得到式(IV)之化合物。

一般方法 D

反應圖 4

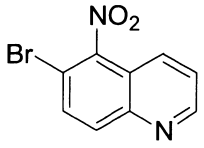


通式(III)之化合物，其中 R^1、R^2、X，及 R^{10} 如本文中之定義，可根據一般反應反應圖 4 製備。式(I)之化合物係根據一般方法 A，反應步驟(ii)及(iii)製備。式(II)之化合物可藉由反應步驟由(i)，由通式(I)之化合物製備，其包含在過量的胺試劑存在下，在淨相條件或適當的溶劑中，在 0℃至 200℃之溫度改變範圍中的親核性取代反應。典型條件

包含 1 當量之化合物(I)及 5-20 當量之胺試劑，在水中，在迴流溫度下進行數小時。

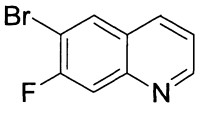
實施例 1：中間產物之製備

中間產物 1：6-溴-5-硝基-喹啉



將 6-溴喹啉(2.0 g, 9.61 mmol)在濃硫酸(10 mL)之溶液冷卻至 0℃。添加亞硝酸鈉(27 mg, 0.384 mmol)，接著逐滴添加濃硝酸(0.8 mL)。在 0℃下攪拌反應混合物 45 min，接著在倒至冰上之前，在室溫下攪拌 1 小時，產生黃色沈澱物。利用氫氧化銨中和混合物至 pH 7。過濾沈澱物，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，得到 2.26 g 之 6-溴-5-硝基-喹啉，為淡綠色固體（93%之產率）。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.06 (dd, 1H)；MS (m/z) 253, 255 $[M+H^+]^+$。

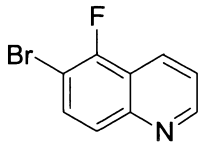
中間產物 2：6-溴-7-氟-喹啉



將 4-溴-3-氟苯胺(2.85 g, 15 mmol)、硫酸鐵(0.95 g, 6.25 mmol)、甘油(5.66 g, 61 mmol)、硝基苯(0.93 mL, 9.1 mmol)及濃硫酸(2.61ml)之混合物溫和地加熱。於第一次劇烈反應後，使混合物沸騰 7 小時。接著在減壓下蒸發硝基苯。利用冰醋酸酸化水溶液，以及分離深棕色沈澱，其係藉由閃蒸層析法（矽膠、石油／乙酸乙酯＝8／1）收集及

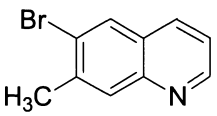
純化，得到 1.44 g 之 6-溴-7-氟-喹啉，為白色結晶（42.5% 之產率）。

中間產物 3：6-溴-5-氟-喹啉



將 4-溴-3-氟苯胺(100 g, 526 mmol)、30 g 之硫酸亞鐵、200 g 之甘油、40 g 之硝基苯及 100 ml 之濃硫酸的混合物溫和地加熱。於第一次劇烈反應後，使混合物沸騰 5 小時。 藉由在減壓下蒸餾去除硝基苯。利用冰醋酸酸化水溶液及分離深棕色沈澱，其係藉由閃蒸層析法（矽膠、石油醚／乙酸乙酯＝12／1）純化，獲得 6-溴-7-氟-喹啉及 6-溴-5-氟-喹啉之混合物，為白色固體（80 g，68%）。將混合物在石油醚中加熱至迴流。將溶液冷卻至室溫及過濾，以收集 6-溴-7-氟-喹啉。於濾液中添加 HCl／甲醇，以及過濾所得的白色沈澱。鹼化白色固體，藉由過濾收集，及乾燥以獲得 6-溴-5-氟-喹啉，為白色固體。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300MHz)：δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (m, 1H)。

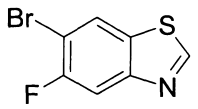
中間產物 4：6-溴-7-甲基-喹啉



將 4-溴-3-甲基苯胺(20 g, 107.5 mmol)、硫酸鐵(6.6 g, 43.4 mmol)、甘油(40.8 g, 440 mmol)、硝基苯(8.12 g, 66 mmol)及濃硫酸(23 ml)之混合物溫和地加熱。於第一次劇烈

反應後，使混合物沸騰 3 小時，以及接著蒸發去除過量的硝基苯。於溶液中添加飽和之碳酸氫鈉水溶液直至 pH=7-8，接著過濾溶液及利用二氯甲烷萃取。在 Na_2SO_4 上乾燥合併之有機層，過濾及在減壓下濃縮。藉由閃蒸管柱層析法純化固體，得到黃色固體，其係利用石油醚進一步沖洗，得到 7.5 g 之 6-溴-7-甲基-喹啉（31%之產率）：^{1}H NMR ($CDCl_3$)：2.60 (s, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.89 (m, 1H)。

中間產物 5：6-溴-5-氟-苯并噻唑



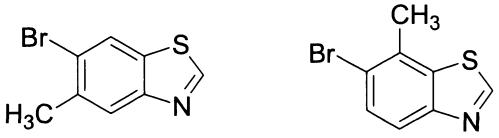
步驟 1：6-溴-5-氟-苯并噻唑-2-基胺

於 4-溴-3-氟-苯胺(3.68 g, 19.37 mmol)於冰 AcOH(40 mL)之溶液中，添加 硫氰酸銨(2.95 g, 38.74 mmol)。當反應混合物幾乎澄清時，將其放置在冷水浴中以及在 10 分鐘之期間內，逐滴添加溴(3.1 g, 19.37 mmol)於冰 AcOH(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，接著在減壓下濃縮。使殘餘物在 1 N 之 KOH 水溶液及乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯進一步萃取水層，以及使合併之有機層吸附在矽膠上。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–70%之乙酸乙酯／己烷的梯度，提供 2.73 g 之 6-溴-5-氟-苯并噻唑-2-基胺，為淺黃色固體（57%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 7.29 (d, 1H), 7.78 (廣的 s, 2H), 7.99 (d, 1H)；MS (m/z) 247, 249 $[M+H^+]^+$。

步驟 2：6-溴-5-氟-苯并噻唑

於 6-溴-5-氟-苯并噻唑-2-基胺(2.73 g, 11.05 mmol)於 DMF(60 mL)之溶液中，逐滴添加第三丁腈(1.58 mL, 13.26 mmol)。在 50℃下攪拌反應混合物 3 小時，接著在減壓下濃縮。使殘餘物在 1 N 之 KOH 水溶液攪拌 10 分鐘，接著添加乙酸乙酯及攪拌混合物隔夜。過濾不溶性物質，利用水及接著乙酸乙酯沖洗，以及利用鹽水水沖洗有機層，以及在矽膠上直接吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–30%乙酸乙酯／己烷之梯度，提供 1.33 g 之 6-溴-5-氟-苯并噻唑，為淺黃色固體（52%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 8.13 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.50 (s, 1H); MS (m/z) 232, 234 $[M+H^+]^+$。

中間產物 6：6-溴-5-甲基-苯并噻唑及 6-溴-7-甲基-苯并噻唑



步驟 1：6-溴-5-甲基-苯并噻唑-2-基胺及 6-溴-7-甲基-苯并噻唑-2-基胺

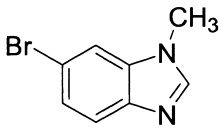
於 4-溴-3-甲基-苯胺(9.68 g, 52.02 mmol)於冰 AcOH(150 mL)之溶液中添加硫氰酸銨(7.92 g, 104.04 mmol)。當反應混合物幾乎澄清時，將其置於冷水浴中，以及逐滴添加溴(2.67 mL, 52.02 mmol)於冰 AcOH(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 1.5 小時。過濾所得沈澱及利用 AcOH 沖洗。將灰白色濾餅溶解於水中以及利用 1 N

之 NaOH 水溶液中和至 pH 9。過濾所得固體，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，得到 4.83 g 之 4：1 之分別為 6-溴-7-甲基-苯并噻唑-2-基胺及 6-溴-5-甲基-苯并噻唑-2-基胺的混合物（38%之產率）：MS (m/z) 243, 245 $[M+H^+]^+$；6-溴-7-甲基-苯并噻唑-2-基胺：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.42 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (廣的 s, 2H)。6-溴-5-甲基-苯并噻唑-2-基胺：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.35 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.57 (廣的 s, 2H), 7.88 (s, 1H)。

步驟 2：6-溴-5-甲基-苯并噻唑及 6-溴-7-甲基-苯并噻唑

於 4：1 之分別為 6-溴-7-甲基-苯并噻唑-2-基胺及 6-溴-5-甲基-苯并噻唑-2-基胺的混合物(4.5 g, 18.6 mmol)於 DMF(100 mL)中之溶液中，逐滴添加第三丁腈(2.65 mL, 22.3 mmol)。在 50℃下攪拌反應混合物 1.5 小時，接著在減壓下濃縮。使殘餘物在 1 N 之碳酸鉀水溶液及乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯萃取水層(3x)，以及使合併之有機層吸附在矽膠上。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–50%乙酸乙酯／己烷之梯度，提供 2.1 g 之 5：1 之分別為 6-溴-7-甲基-苯并噻唑及 6-溴-5-甲基-苯并噻唑的混合物（50%之產率）：MS (m/z) 228, 230 $[M+H^+]^+$；6-溴-7-甲基-苯并噻唑：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.63 (s, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)。6-溴-5-甲基-苯并噻唑：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.63 (s, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

中間產物 7：6-溴-1-甲基-1*H*-苯并咪唑



步驟 1：2,4-二溴-1-硝基-苯

於 1,3-二溴苯(10 g, 42.4 mmol)在濃硫酸(200 mL)中之冰冷溶液中，一部分一部分地添加硝酸銨(3.39 g, 42.4 mmol)。在 0℃下攪拌反應混合物 15 分鐘，接著將其倒入冰水混合物上。利用二氯甲烷萃取混合物水溶液(2x)。利用水沖洗，接著利用飽和之碳酸氫鈉水溶液沖洗(2x)合併之有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。利用己烷研製殘餘物，過濾，及在減壓下乾燥，得到 7.63 g 之 2,4-二溴-1-硝基-苯，為黃色固體（64%之產率）：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

步驟 2：(5-溴-2-硝基-苯基)-甲基-胺

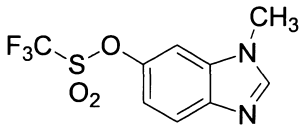
於 2,4-二溴-1-硝基-苯(2.0 g, 7.14 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液，添加 40%之甲基胺之水溶液(50 mL)。在 80℃下，在密閉容器中攪拌反應混合物 3 小時，接著冷卻至 0℃。添加水及過濾沈澱物，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，得到 1.26 g 之(5-溴-2-硝基-苯基)-甲基-胺，為橘色固體(76%之產率)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.04 (s, 3H), 6.79 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.0–8.1 (廣的 s, 1H)；MS (m/z) 231, 233 $[M+H^+]^+$。

步驟 3：6-溴-1-甲基-1*H*-苯并咪唑

於(5-溴-2-硝基-苯基)-甲基-胺(1.2 g, 5.19 mmol)在乙醇(25 mL)中之懸浮液中，添加氯化錫(II)(1.97 g, 10.39

mmol)。在 80℃下攪拌反應混合物 4 小時，接著在減壓下濃縮。於殘餘物中添加甲苯(12 mL)、三甲基原甲酸酯(0.625 mL, 5.71 mmol)及對-甲苯磺酸(49 mg, 0.26 mmol)。在 110℃下攪拌反應混合物 15 小時，接著在減壓下濃縮，以及使殘餘物在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–8%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 482 mg 之 6-溴-1-甲基-1*H*-苯并咪唑，為深橘色固體（44%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.83 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.21 (s, 1H); MS (m/z) 211, 213 $[M+H^+]^+$。

中間產物 8：三氟甲磺酸 3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-基酯



步驟 1：3-甲基胺基-4-硝基-酚

於高壓容器中，添加 3-氟-4-硝基-酚(5.0 g, 31.82 mmol)及 40%甲基胺之水溶液(10 mL)。在 85℃下攪拌反應混合物 5 小時，接著冷卻至室溫，倒在水上，以及利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化至 pH 1。過濾所得之沈澱，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，得到 5.23 g 之 3-甲基胺基-4-硝基-酚，為橘色固體(98%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.88 (d, 3H), 6.14 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (q, 1H), 10.8 (廣的 s, 1H)；MS (m/z) 167 $[M-H]^-$。

步驟 2：3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-醇

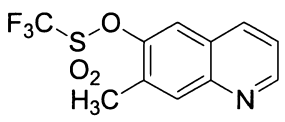
於 3-甲基胺基-4-硝基-酚(300 mg, 1.786 mmol)於甲酸(4 mL)之懸浮液中添加鐵粉(1.0 g, 17.86 mmol)。在 100℃下

攪拌反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫，以及利用甲醇稀釋。過濾不溶物，及利用甲醇沖洗。使濾液在減壓下濃縮，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–15%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 249 mg 之 3-甲基-3H-苯并咪唑-5-醇，為淺棕色固體（94%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.71 (s, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.3 (廣的 s, 1H); MS (m/z) 149 $[M+H]^+$。

步驟 3：三氟甲磺酸 3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-基酯

於微波容器中，於 3-甲基-3H-苯并咪唑-5-醇(245 mg, 1.655 mmol)於 THF(5 mL)中之懸浮液中，添加碳酸鉀(417 mg, 3.02 mmol)及 *N*-苯基-雙(三氟甲磺醯亞胺)(1.18 g, 3.31 mmol)。將微波容器封蓋及在 120℃下在微波反應器中加熱 20 分鐘。使反應混合物在水及乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯萃取水層，以及使合併之有機層在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–40%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 235 mg 之三氟甲磺酸 3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-基酯，為棕色油狀物（51%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.88 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.37 (s, 1H)；MS (m/z) 281 $[M+H]^+$。

中間產物 9：三氟甲磺酸 7-甲基-喹啉-6-基酯



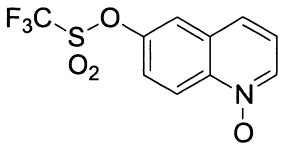
步驟 1：7-甲基-喹啉-6-醇

對管形瓶吹拂氮氣及充填 6-溴-7-甲基-喹啉(2.0 g, 9 mmol)、研磨之 KOH(2.02 g, 36 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(165 mg, 0.18 mmol)及 X-Phos(Strem 配位體，343 mg, 0.72 mmol)。添加(6 mL)及 1,4-二噁烷(6 mL)，及在 100 ℃下攪拌反應混合物 2 小時。於冷卻至室溫後，利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化反應混合物至 pH 5，及利用乙酸乙酯(2x)萃取。使合併之有機層吸附在矽膠上。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–100%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 1.37 g 之 7-甲基-喹啉-6-醇，為淺黃色固體(95%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.34 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 10.1 (廣的 s, 1H)；MS (m/z) 160 $[M+H]^+$。

步驟 2：三氟甲磺酸 7-甲基-喹啉-6-基酯

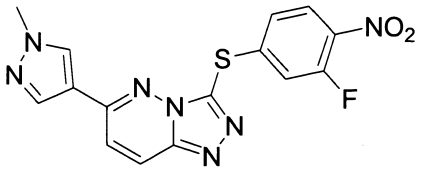
於微波容器中，在 7-甲基-喹啉-6-醇(870 mg, 5.47 mmol)於 THF(10 mL)中之懸浮液中，添加碳酸鉀(2.27 g, 16.41 mmol)及 *N*-苯基-雙(三氟甲磺醯亞胺)(3.9 g, 10.94 mmol)。將微波容器封蓋，及在 120℃下在微波反應器中加熱 20 分鐘。使反應混合物在水及乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯萃取水層，及使合併之有機層吸附在矽膠上。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–30%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 1.48 g 之三氟甲磺酸 7-甲基-喹啉-6-基酯，為透明油狀物(93%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2.53 (s, 3H), 7.60 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H); MS (m/z) 292 $[M+H]^+$。

中間產物 10：三氟甲磺酸喹啉-6-基酯，*N*-氧化物



於三氟甲磺酸喹啉-6-基酯(200 mg, 0.721 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中，添加 mCPBA(213 mg, 0.865 mmol)。攪拌反應混合物 2 小時，接著利用二氯甲烷稀釋，以及利用飽和之碳酸氫鈉水溶液(3x)沖洗。使有機層在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 50–100%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 185 mg 之三氟甲磺酸喹啉-6-基酯，*N*-氧化物，為白色固體（87%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 7.60 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.68 (m, 2H)；MS (m/z) 294 $[M+H]^+$。

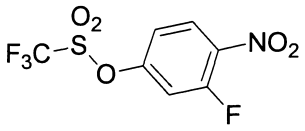
中間產物 11：3-(3-氟-4-硝基-苯基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡



在氮氣下，藉由氮氣起泡，使三氟-甲磺酸 3-氟-4-硝基-苯基酯(1.51 g, 4.74 mmol)、二異丙基乙基胺(1.5 mL, 8.62 mmol)於 DMF(14 mL)中之溶液脫氣 10 分鐘。將叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(99 mg, 0.108 mmol，Strem 催化劑)及 Xantphos(125 mg, 0.215 mmol)一起做為一部分添加，接著添加 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇(1.0 g, 4.31 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 3 小

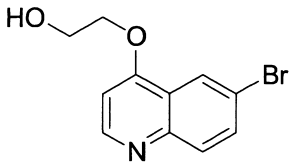
時，接著在減壓下濃縮。使殘餘物在飽和氯化銨水溶液及10%之甲醇的二氯甲烷溶液之間分配。利用10%之甲醇的二氯甲烷溶液萃取水層，以及使合併之有機層在矽膠上直接吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供387 mg之3-(3-氟-4-硝基-苯基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡，為黃色固體（24%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.90 (s, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (d, 1H); MS (m/z) 372 $[M+H]^+$。

中間產物12：三氟-甲磺酸3-氟-4-硝基-苯基酯



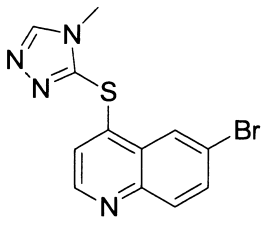
於微波容器中依序添加 3-氟-4-硝基酚(2.0 g, 12.73 mmol)、碳酸鉀(5.28 g, 38.19 mmol)、*N*-苯基-雙(三氟甲磺醯亞胺)(5.46 g, 15.27 mmol)及THF(10 mL)。將微波容器封蓋，及在120℃下，在微波反應器中加熱20分鐘。使反應混合物在水及乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯萃取水層，及利用鹽水沖洗合併之有機層，接著在矽膠上直接吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用0–20%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供2.93 g之三氟-甲磺酸3-氟-4-硝基-苯基酯，為淺黃色固體（80%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 7.68 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (t, 1H)。

中間產物13：2-(6-溴-喹啉-4-基氧基)-乙醇



在氮氣環境下，於 DMF(3 mL)中之氫化鈉(60%懸浮液, 40 mg, 0.99 mmol)中，逐滴添加乙二醇。在一部分地添加 4-氯-6-溴喹啉(200 mg, 0.825 mmol)之前，攪拌反應混合物 20 分鐘。在 90℃下攪拌反應混合物 22 小時。於 16 小時後，再添加 20 mg 之氫化鈉。將混合物冷卻至室溫及在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇中及使溶液在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–10%之甲醇／二氯甲烷純化，提供 127 mg 之 2-(6-溴-喹啉-4-基氧基)-乙醇，為白色固體(57%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.93 (q, 2H), 4.32 (t, 2H), 5.21 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.82 (d, 1H)；MS (m/z) 268, 270 $[M+H]^+$。

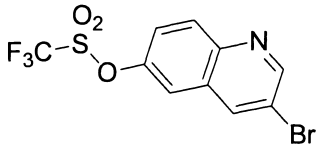
中間產物 14：6-溴-4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉



於封蓋之管形瓶中充填 4-氯-6-溴喹啉(500 mg, 2.06 mmol)、4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(238 mg, 2.06 mmol)、碳酸鉀(427 mg, 3.09 mmol)及 DMF(5 mL)。在 60℃下攪拌反應混合物 18 小時，接著在 90℃下再攪拌 24 小時，以及冷卻至室溫。將反應混合物倒入水(50 mL)中，以

及過濾所得之沈澱物，利用水沖洗，及在 70℃下在減壓烘箱中乾燥隔夜，提供 600 mg 之 6-溴-4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉，為白色固體(91%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.63 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.92 (s, 1H)；MS (m/z) 321, 323 $[M+H]^+$。

中間產物 15：三氟甲磺酸 3-溴-喹啉-6-基酯



步驟 1：喹啉-6-醇

將 4-胺基酚(44.7 g, 0.41 mol)、硫酸亞鐵(14 g, 0.05 mol)、甘油(120 mL, 1.65 mol)、對-硝基酚(33.3 g, 0.24 mol)及濃硫酸(20 mL)之混合物溫和地加熱至 70℃。接下來逐滴添加第二部分之濃硫酸(25 mL)至反應混合物中，以及在迴流下攪拌混合物 8 小時。於冷卻下來至室溫後，利用 15%之氫氧化鈉水溶液，在冰浴中，將反應混合物鹼化至 pH=5.5。過濾所得之沈澱物，乾燥，及獲得 25 g 之喹啉-6-醇，為黃色固體（42%之產率）。

步驟 2：三氟甲磺酸喹啉-6-基酯

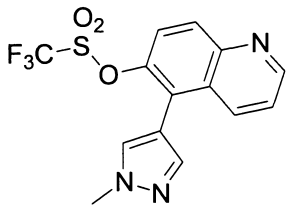
將喹啉-6-醇(2.9 g, 20 mmol)溶解於吡啶(30 mL)中。在氮氣下，使混合物在冰浴中冷卻至 0℃，以及將 Tf_2O(4 mL, 24 mmol)緩慢地添加至反應混合物。在二氯甲烷(50 mL)與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)之間分配之前，在室溫下攪拌反應混合物 5 小時。分離有機相，以及利用鹽水(5 x 30 mL)

沖洗。在 Na_2SO_4 上乾燥有機相，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到 3.9 g 之三氟甲磺酸喹啉-6-基酯，為棕色油狀物（70%之產率）。

步驟 3：三氟甲磺酸 3-溴-喹啉-6-基酯

於三氟甲磺酸喹啉-6-基酯(3.88 g, 14 mmol)及吡啶(2.26 mL, 28mmol)於 CCl_4(50 mL)中之混合物中，逐滴添加溴(0.86 mL, 16.8 mmol)。將混合物加熱至迴流 2 小時，以及冷卻至室溫。傾析燒瓶中的液體，以及利用 $NaHCO_3$ 及水沖洗。利用 $NaHCO_3$ 及二氯甲烷處理燒瓶底部的深色固體。在蒸發至乾之前，再次利用水沖洗合併之有機層，及乾燥。藉由閃蒸管柱層析法純化粗產物，利用石油醚／乙酸乙酯（10/1~1/1），得到 1.3g 之三氟甲磺酸 3-溴-喹啉-6-基酯：^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ：7.62 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.98 (d, 1H)；MS (m/z) 356 $[M+H]^+$。

中間產物 16：三氟甲磺酸 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯



步驟 1：6-甲氧基-喹啉

將對-甲氧基苯胺(24.6 g, 0.2 mol)、硫酸亞鐵(8.34 g, 0.03 mol)、甘油(73.6 g, 60 mL)、對-硝基酚(16.68 g, 0.12 mol)及濃硫酸(10 mL)之混合物溫和地加熱至 70℃。接著將

第二部分之濃硫酸(25 mL)逐滴添加至反應混合物中，以及將其在迴流下攪拌 8 小時。於冷卻至室溫，利用 15%之氫氧化鈉水溶液，在冰浴中使反應混合物鹼化至 pH=5.5。過濾所得之沈澱物，乾燥及獲得 16 g 之 6-甲氧基-喹啉，為黃色固體（50%之產率）。

步驟 2：5-溴-6-甲氧基-喹啉

於 6-甲氧基-喹啉(13.0 g, 0.082 mol)及吡啶(13.2 mL, 0.164 mol)於 CCl_4(130 mL)中之混合物中，逐滴添加溴(8.4 mL, 0.164 mol)。將混合物加熱至迴流 2 小時，以及冷卻至室溫。傾析燒瓶中之液體，及利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及水沖洗。利用 $NaHCO_3$ 及二氯甲烷處理燒瓶底部之深色固體。在蒸發至乾之前，再次利用水沖洗合併之有機層及乾燥。藉由閃蒸管柱層析法純化粗產物，利用石油醚／乙酸乙酯(10/1~1/1)洗脫，得到 7 g 之 5-溴-6-甲氧基-喹啉，為紅色固體（36%之產率）。

步驟 3：6-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉

在 100℃下，加熱 5-溴-6-甲氧基-喹啉(6.5 g, 0.021 mol)、1-甲基-4-吡唑硼酸頻哪醇酯(8.74 g, 0.042 mol)、Na_2CO_3(6.687 g, 0.063 mol)、$Pd(dppf)Cl_2$(1.7 g, 0.001 mol)、H_2O(32 mL)及 1,4-二噁烷(80 mL)之混合物隔夜。於冷卻下來至室溫後，在減壓下去除絕大部分的二噁烷。利用乙酸乙酯(50mL)及鹽水(50 mL)稀釋混合物。分離有機相及利用乙酸乙酯(2x50mL)萃取水相。在 Na_2SO_4 上乾燥合併

之有機相，過濾及濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物 7 g 之 6-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉。

步驟 4：5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-醇

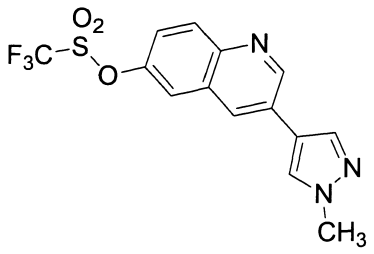
於燒瓶中充填化合物 6-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉(5.5 g, 0.023 mol)及二氯甲烷(50mL)。在 0℃下添加三溴化硼(27.6 mL, 於二氯甲烷中之 1 M 溶液, 27.6 mmol)之溶液。在 0℃下攪拌反應混合物 15 分鐘，接著去除冷卻浴，以及在室溫下攪拌反應物 1.5 小時。藉由緩慢地添加過量 10%之鹽酸水溶液使反應物驟冷，接著利用 20%之氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH=6。利用乙酸乙酯萃取混合物，以及利用鹽水沖洗有機相，在 Na_2SO_4 上乾燥及過濾。去除溶劑，得到 4 g 之 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-醇，為黃色固體。

步驟 5：三氟甲磺酸 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯

將 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-醇 (2.9 g, 12.89 mmol)溶解於吡啶(30mL)中，以及將混合物在氮氣流中，在冰浴中冷卻至 0℃。緩慢地添加 Tf_2O(2.6 mL, 15.47 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物 5 小時。使混合物在二氯甲烷(50mL)與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)之間分配。分離有機相及利用鹽水(5x30mL)沖洗。在 Na_2SO_4 上乾燥有機相，過濾及濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到 3.9 g 之三氟甲磺酸 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯(84%之產率)：^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ：4.05 (s, 3H), 7.48~7.44

(m, 1H), 7.69~7.61 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.98 (m, 1H)；MS (m/z) 358 $[M+H]^+$。

中間產物17：三氟-甲磺酸3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯



步驟1：乙酸喹啉-6-基酯

將喹啉-6-醇(135 g, 0.93 mol)溶解於吡啶(500 mL)中，以及在氮氣流下，在冰浴中冷卻至0℃。將乙醯氯(79 mL, 1.1 6mol)緩慢地添加至反應混合物。接著在室溫下攪拌3小時。使混合物在乙酸乙酯(400 mL)與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)之間分配。分離有機相及利用鹽水(5*200mL)沖洗。在 Na_2SO_4 上乾燥有機相，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，提供120 g之乙酸喹啉-6-基酯，為白色固體（69%之產率）。

步驟2：乙酸3-溴-喹啉-6-基酯

於乙酸喹啉-6-基酯(120 g, 0.642 mol)及吡啶(114 mL, 1.41 mol)於6 L之 CCl_4 中之混合物中，逐滴添加 Br_2(66 mL, 1.28 mol)。在冷卻至室溫之前，將混合物加熱至迴流2小時。傾析燒瓶中之液體，及利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及水沖洗。使燒瓶底部之深色固體在 $NaHCO_3$ 水溶液及二氯甲烷之間分配。在減壓下蒸發至乾之前，再次利用水沖洗合

併之有機層及乾燥。經由閃蒸管柱層析法純化粗產物，利用石油醚／乙酸乙酯（10/1~1/1）洗脫，得到 108 g 之乙酸 3-溴-喹啉-6-基酯，為黃色固體（63%之產率）。

步驟 3：3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-醇

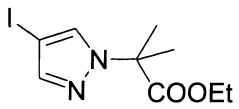
將乙酸 3-溴-喹啉-6-基酯(108 g, 0.406 mol)、1-甲基-4-吡唑硼酸頻哪醇酯(169 g, 0.752 mol)、Na_2CO_3(129 g, 1.28 mol)、Pd(dppf)Cl_2(32.8 g, 0.0406 mol)、H_2O(607 mL)及 1,4-二噁烷(1000 mL)之混合物加熱至 100℃隔夜。於冷卻至室溫後，在減壓下去除絕大部分的二噁烷。使混合物在乙酸乙酯(500mL)與鹽水(500mL)之間分配。分離有機相及利用乙酸乙酯(2*500mL)萃取水相。在 Na_2SO_4 上乾燥合併之有機相，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到 54 g 之 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-醇，為黃色固體（59%之產率）。

步驟 4：三氟-甲磺酸 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯

在氮氣流下，在冰浴中，將 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-醇(54 g, 0.24 mol)於吡啶(400mL)中之溶液冷卻至 0℃。將三氟甲磺酸酐(48 mL, 0.28 mol)緩慢地添加至反應混合物及在室溫下攪拌 5 小時。使反應混合物在二氯甲烷(300mL)與飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)之間分配。分離有機相及利用鹽水(5*300mL)沖洗。在 Na_2SO_4 上乾燥有機相，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到 58 g 之三氟-甲磺酸 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯，為白色固體（70%之產率）：^{1}HNMR($CDCl_3$,

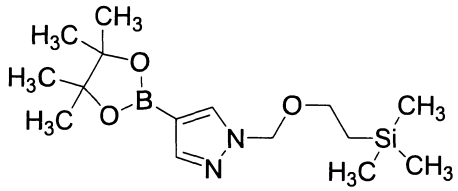
300MHz)：9.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)；MS (m/z) 358 $[M+H]^+$。

中間產物 18：2-(4-碘-吡唑-1-基)-2-甲基-丙酸乙酯



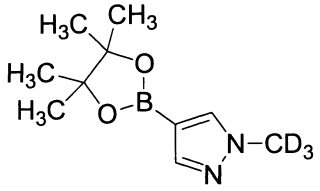
於碘吡唑(1.0 g, 5.10 mmol)於 DMF(10 mL)中之溶液中，添加氫化鈉（在油中之 60%懸浮液，245 mg, 6.12 mmol）。於攪拌 10 分鐘後，添加乙基-2-溴異丁酸酯(0.681 mL, 4.59 mmol)於 DMF(4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌溶液 18 小時。利用乙酸乙酯稀釋混合物，以及利用水沖洗，鹽水沖洗有機層，以及在硫酸鈉上乾燥，獲得 1.3 g 之 2-(4-碘-吡唑-1-基)-2-甲基-丙酸乙酯，為澄清油狀物（83%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1.11 (t, 3H), 1.73 (s, 6H), 4.08 (q, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H)；MS (m/z) 309 $[M+H]^+$。

中間產物 19：4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑



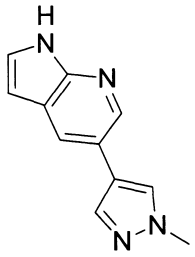
標題化合物係根據 US：2006/0142307A1 所描述之製程來製備。

中間產物 20：1-甲基-d_3-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑



於 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(5.0 g, 25.8 mmol)及 Cs_2CO_3(10.1 g, 30.96 mmol)於 DMF(105 mL)之溶液中，添加 CD_3I(1.77 mL, 28.38 mmol)。將混合物攪拌 3 小時以及接著於乙酸乙酯中萃取，以及利用水(3x)及鹽水(3x)水洗，以及在硫酸鈉上乾燥。去除揮發性物質，提供 1-甲基-d_3-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(2.7 g, 50%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 12H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)；MS (m/z) 212 $[M+H]^+$。

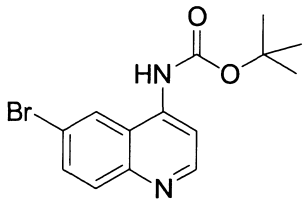
中間產物 21：5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶：



將 5-溴-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0 g, 5.05 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(1.17 g, 5.55 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$(37 mg, 0.045 mmol)置於利用 N_2 清洗之圓底燒瓶中。將試劑溶解於 DMA(6 ml)中並充填 N_2。接著將 K_2CO_3 之水溶液(6 ml 含 978 mg)緩慢地添加至反應混合物，同時維持溫度低於 40℃，以及利用 N_2

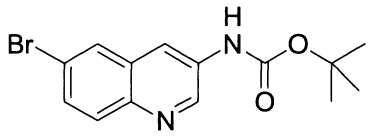
清洗 10 分鐘。接著將溶液加熱至 75℃隔夜。中斷加熱及添加 12 ml 之 H_2O。接著將溶液加熱至 60℃達 1 小時。接下來，將溶液轉移至分液漏斗，以及利用二氯甲烷(100ml x 2)萃取。在 Na_2SO_4 上乾燥有機層，以及在矽膠上濃縮。藉由閃蒸層析法純化反應混合物，使用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 780 mg 之 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(78%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ3.94 (3H, s), 6.49 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.38 (1H, d)；MS (m/z) 199 $[M+H]^+$。

中間產物 22：(6-溴-喹啉-4-基)-胺基甲酸第三丁酯



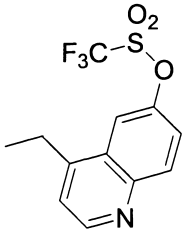
於 6-溴-喹啉-4-基胺(100 mg, 0.45 mmol)[根據 *J. Med. Chem.* 1978，*21*，271 製備]及 4-二甲基胺基吡啶(5.5 mg, 0.045 mmol)於二氯甲烷 (2 mL)中之溶液中，添加 tBOC 酸酐(122 mg, 0.56 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著在減壓下濃縮。藉由閃蒸層析法純化粗產物，利用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 123 mg 之(6-溴-喹啉-4-基)-胺基甲酸第三丁酯(85%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.54 (s, 9H), 7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.00 (s, 1H)；MS (m/z) 325 $[M+H]^+$。

中間產物 23：(6-溴-喹啉-3-基)-胺基甲酸第三丁酯



將 6-溴-喹啉-3-羧酸(500 mg, 1.98 mmol)及三乙胺(3.97 mmol)於第三丁醇(2 mL)中之溶液，藉由氮氣起泡脫氣 5 分鐘，以及添加 DPPA(3.97 mmol, 858 mg)。在迴流下攪拌反應混合物 4 小時。在減壓下去除溶劑，以及使殘餘物在水與乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯(2x)萃取水層，及依序利用飽和之碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗合併之有機物，在硫酸鈉上乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由閃蒸層析法純化殘餘物，利用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 347 mg 之(6-溴-喹啉-3-基)-胺基甲酸第三丁酯（54%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.53 (s, 9H), 7.69 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 10.00 (bs, 1H)；MS (m/z) 325 $[M+H]^+$。

中間產物 24：三氟-甲磺酸 4-乙基-喹啉-6-基酯



步驟 1：4-乙基-喹啉-6-醇

藉由氮氣起泡，使甲苯(17 mL)及 2 M 之碳酸鈉水溶液(5 mL)脫氣 20 分鐘。於混合物中添加 4-氯-6-甲氧基-喹啉(500 mg, 2.58 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(90 mg, 0.0774 mmol)，接著添加 1 M 之三乙基硼烷的己烷溶液(15.5 mL,

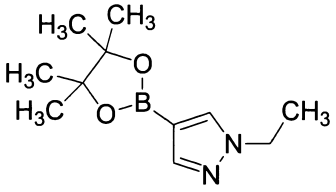
15.5 mmol)。在 90℃下攪拌反應混合物 4 天，週期性地添加更多的鈀催化劑(總共 270 mg)及三乙基硼烷溶液(總共 30 mL)以驅動反應。將反應混合物冷卻至室溫，及在水與乙酸乙酯之間分配。分離有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法純化，使用 0–70%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 579 mg 之不純 4-乙基-6-甲氧基-喹啉，為蠟狀灰白色固體。利用濃硫酸(6 mL)及水(4 mL)處理固體。在迴流下攪拌反應混合物 5 小時以及倒在冰上。添加氫氧化銨直至 pH 9 及利用乙酸乙酯(2x)萃取水層。使合併之有機物在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法純化，使用 0–80%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 195 mg 之 4-乙基-喹啉-6-醇，為灰白色固體(44%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.98 (廣的 s, 1H)；MS (m/z) 174 $[M+H]^+$。

步驟 2：三氟-甲磺酸 4-乙基-喹啉-6-基酯

於微波容器中依序添加 4-乙基-喹啉-6-醇(177 mg, 1.022 mmol)、碳酸鉀(424 mg, 3.066 mmol)、*N*-苯基-雙(三氟甲磺醯亞胺)(730 mg, 2.044 mmol)及 THF(5 mL)。將微波容器封蓋，以及在 120℃下，在微波反應器中加熱 20 分鐘。使反應混合物在水及乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯萃取水層，及在硫酸鈉上乾燥合併之有機層，過濾及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–50%之乙酸乙酯／己烷梯度，提供 286 mg 之三氟-甲磺酸 4-乙基-喹

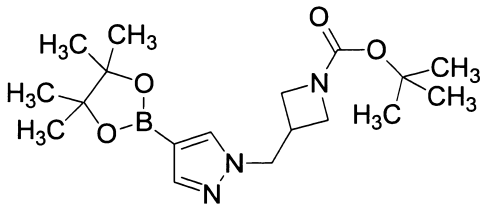
啉-6-基酯，為澄清油狀物（92%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1.31 (t, 3H), 3.13 (q, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.92 (d, 1H)；MS (m/z) 306 $[M+H]^+$。

中間產物 25：1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



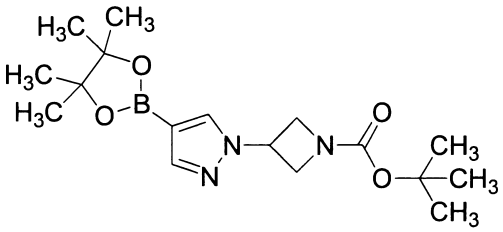
標題化合物係根據 Ivachtchenko, A.V. 等人，*J. Heterocyclic Chem.* 2004，*41*，931 中描述之製程製備。

中間產物 26：3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3]二噁烷-2-基)-吡唑-1-基甲基]-氮雜環丁環-1-羧酸第三丁酯



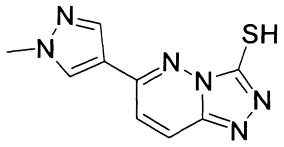
標題化合物係根據 WO 2006/021881 中描述之製程製備。

中間產物 27:3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-吡唑-1-基]-氮雜環丁環-1-羧酸第三丁酯



標題化合物係根據 WO 2006/021881 中描述之製程製備。

實施例 2：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒哄-3-硫醇



步驟 1：3-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒哄

利用氮氣使 3,6-二氯嗒哄(20.1g, 135 mmol)、1-甲基-4-吡唑硼酸頻哪醇酯(22.46 g, 108 mmol)及 K_2CO_3(44.71 g, 324 mmol)於 500 mL 之二噁烷及 200 mL 之 H_2O 中的混合物脫氣。於此混合物中添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(5.28 g, 7.2 mmol)及利用氮氣使所得混合物再起泡 20 分鐘。在 80℃下加熱反應混合物 4 小時，接著在減壓下濃縮。藉由閃蒸管柱層析法純化殘餘物，利用二氯甲烷作為洗脫液，提供 21g 之 3-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒哄(76%之產率): ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.99 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H)。

步驟 2：[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒哄-3-基]-聯胺

於 3-氯-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒哄(21.0 g, 108 mmol)於乙醇(370 mL)之懸浮液中添加聯胺單水合物(36 mL)。在迴流下攪拌反應混合物 18 小時，接著冷卻至室溫。經由過濾收集沈澱，利用冷乙醇沖洗，以及在減壓下乾燥，提供 18 g 之[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒哄-3-基]-聯胺，為灰褐色固體（87%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.88 (s,

3H), 4.28 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)；MS (m/z) 191 $[M+H^+]^+$。

步驟 3：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇

方法 a：

於[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒吡-3-基]-聯胺 (18 g, 94.7 mmol)於乙醇(230 mL)及水(63 mL)之溶液中，添加 KOH(5.63 g, 100 mmol)，接著添加 CS_2(12 mL, 198 mmol)。攪拌混合物及在氮氣環境下加熱至迴流 2 小時。將混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 1 N 之氫氧化鈉水溶液，以及濾出不溶物。利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化濾液至 pH 2-3。收集所得之沈澱，利用水沖洗，以及在減壓下乾燥，提供 17.7 g 之 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇，為黃色固體（80.5%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3.95 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 14.7 (s, 1H)；MS (m/z) 233 $[M+H]^+$。

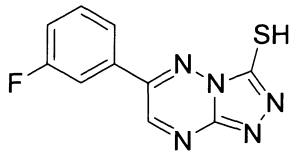
方法 b：

將[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-嗒吡-3-基]-聯胺(1.0 g, 5.3 mmol)及 1,1'-硫代碳基二咪唑(1.08 g, 6.1 mmol)組合於 DMF(10 mL)中，及在 50℃下加熱 2 小時。之後，容許混合物冷卻至室溫。添加己烷(10 mL)，接著添加 THF(4 mL)，攪拌 10 分鐘，接著過濾，及利用 THF(2 mL 接著 4 mL)沖洗。將固體在減壓下乾燥，得到 738 mg 之 6-(1-甲基-1*H*-

吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇，為黃色固體（60%之產率）。

下述化合物係根據實施例 2 製備：6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇、6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇、3-(3-甄基[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基)-苯甲腈、2-氟-4-(3-甄基[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基)-*N*-甲基-苯甲醯胺。

實施例 3：6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*][1,2,4]三嗪-3-硫醇



步驟 1：(3-氟-苯基)-氧代-乙醇肟

於二氧化硒(58.3 g, 525 mmol)於 20 ml 之水及 400 ml 之 1,4-二噁烷的混合物中，添加一部分之 1-(3-氟-苯基)-乙酮(69.0 g, 500 mmol)。使混合物迴流隔夜，接著經由矽藻土過濾。將濾液添加至等體積之水中，以及利用 5%之氫氧化鈉水溶液調整至 pH 4。於混合物中添加丙酮肟(40.2 g, 550 mmol)及攪拌混合物 24 小時。利用水稀釋至 1.5 L，利用乙酸乙酯(2x400 ml)萃取混合物，以及利用鹽水沖洗有機層，利用無水硫酸鈉乾燥，以及濃縮，得到油狀殘餘物，藉由閃蒸層析法在矽膠上純化（利用純石油洗脫），得到標題化合物，為淡黃色固體(68.0 g, 81.4%)。^{1}H NMR

(DMSO–*d6*)：δ 12.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82–7.50 (m, 4H)。

步驟 2：6-(3-氟-苯基)-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮

將(3-氟-苯基)-氧代-乙醇肟(70 g, 419 mmol)、胺基脲鹽酸鹽(46.7 g, 419 mmol)及乙酸鈉三水合物(57.0 g, 419 mmol)於 560 ml 之 50%乙醇水溶液的溶液，加熱至 50~60 ℃及維持在相同溫度下隔夜。於反應混合物冷卻下來後，藉由過濾分離所得之白色結晶固體，利用水沖洗完全，以及在減壓下乾燥成 90.7 g 之白色固體(96.6%)：^{1}H NMR (DMSO-*d6*)：δ 12.32 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.19 (dt, 1H), 6.90 (s, 2H)。

將白色固體(22.4 g, 100 mmol)於 630 ml 之 5%的鹽酸水溶液的溶液加熱至迴流，以及維持在迴流下 1 小時，在此時懸浮液固體由小雪般白色固體改變為黏稠基質，其當混合物冷卻時硬化。藉由過濾分離固體，利用水沖洗完全，以及乾燥，接著溶解於 150 ml 之乙酸中。在迴流下加熱所得溶液隔夜，以及在減壓下去除溶劑。利用乙醇-己烷(1:3)研製殘餘物，得到粗標題化合物(15.1 g, 79.0%)，為黃色非晶形固體。

步驟 3：3-氯-6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三嗪

將 6-(3-氟-苯基)-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮(15.2 g, 79.5 mmol, 粗產物)及 2 ml 之 DMF 於 250 ml 之 1：1 的三氯氧化磷-氯仿之混合物維持在迴流下隔夜。接著在減壓下濃縮

混合物，利用二氯甲烷稀釋及利用攪拌倒入冰中。當冰融化時，利用碳酸氫鈉溶液中和混合物，以及使層分離，利用二氯甲烷萃取水層一次，以及利用水沖洗合併之有機層，乾燥及濃縮至棕色油狀物，其係藉由管柱層析法純化(利用純石油洗脫)，得到標題化合物，為淡黃色固體(3.5 g, 21.0%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 8.88 (s, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H)。

步驟 4：[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三嗪-3-基]-聯胺

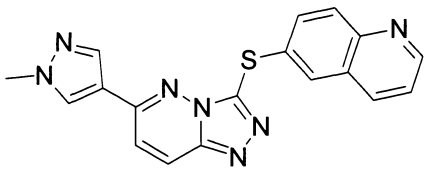
利用冰浴將 3-氯-6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三嗪(2.09 g, 10.0 mmol)於 13.6 ml 之乾吡啶之溶液冷卻至 0℃，及添加 1.7 ml 之聯胺水合物。接著加熱混合物至 65℃及維持在此溫度下約 0.5 小時。於冷卻至室溫後，將混合物倒入冰水中。藉由過濾回收所得之固體，利用水沖洗完全，乾燥及利用己烷刮取，得到標題化合物(1.85 g, 90.2%)，為黃色結晶固體：^{1}H NMR (DMSO–d6)：δ 8.97 (b, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.89–7.82 (m, 2H), 7.59–7.51(m, 1H), 7.30–~7.24(m, 1H), 5.47(b, 2H)；MS (m/z) 206 $[M+H^+]^+$。

步驟 5：6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*][1,2,4]三嗪-3-硫醇

於[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三嗪-3-基]-聯胺(400 mg, 0.789 mmol)於乙醇(12 mL)中之懸浮液中，添加 2 N 之氫氧化鉀水溶液(1 mL)，接著添加二硫化碳(1 mL)。在迴流下攪拌反應混合物 1 小時，接著冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 1 N 之氫氧化鉀水溶液中，加熱及超

音波振盪，接著過濾不溶物。利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化濾液至 pH 2-3。過濾所得之沈澱物，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，得到標題化合物，為橘色固體（242 mg, 50%之產率）：^{1}H NMR (DMSO–*d6*)：δ 7.52 (dt, 1H), 7.70 (dt, 1H), 7.97–8.04 (m, 2H), 9.36 (s, 1H), 14.05 (s, 1H)；MS (m/z) 248 $[M+H^+]^+$。

實施例 4：6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉(化合物 4)



方法 a:

在氮氣下，將 6-溴喹啉(45 mg, 0.215 mmol)、二異丙基乙基胺(0.075 mL, 0.43 mmol)於 DMF(1 mL)中之溶液，藉由氮氣起泡脫氣 5 分鐘。添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(11 mg, 0.011 mmol)、Xantphos(13 mg, 0.022 mmol)及 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇(50 mg, 0.215 mmol)，以及使混合物再脫氣 5 分鐘。在 100℃下攪拌反應混合物 23 小時。於 6 小時後，添加更多的鈀催化劑(11 mg)及配位體(13 mg)。使反應混合物冷卻至室溫，經由 0.45 μm 濾膜過濾，及直接藉由大量觸發 HPLC(5-95%之 CH_3CN/H_2O, 0.1%之 HCOOH 改質劑)純化粗混合物，提供 45 mg 之 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉，為黃色固體（58%之產率）。

下述化合物係根據方法 a 製備：6-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、6-苯基-3-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、3-(1*H*-苯并三唑-5-基-硫烷基)-6-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、6-[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉、3-(苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、6-(3-氟-苯基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡、(2:1)之 3-(7-甲基-苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡及 3-(5-甲基-苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡的混合物、6-[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*][1,2,4]三嗪-3-基硫烷基]-喹啉、7-氟-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉、2-氟-*N*-甲基-4-[3-(喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲醯胺、6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹唑啉、3-(苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、3-(5-氟-苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、7-甲基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉、2-氟-4-[3-(7-氟-喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-*N*-甲基-苯甲醯胺、2-氟-*N*-甲基-4-[3-(7-甲基-喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲醯胺、2-氟-*N*-甲基-4-[3-(3-甲

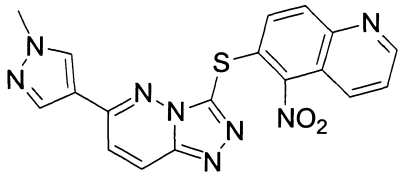
基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲醯胺、3-[3-(喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲腈、3-[3-(苯并噻唑-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲腈、3-[3-(7-氟-喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲腈、3-甲基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-2-基胺、4-甲氧基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉、甲基-{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺、二甲基-{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺、7-氟-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、2-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基氧基}-乙醇、3-甲基-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺基甲酸第三丁酯、{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺基甲酸第三丁酯、5-氟-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉。

方法 b：

藉由在氮氣中起泡，使 6-溴喹啉(550 mg, 2.64 mmol)、二異丙基乙基胺(1.13 mL, 6.46 mmol)於 DMA(4 mL)中之溶液脫氣 20 分鐘。在氮氣流下，添加叁(二苯亞甲基

丙酮)二鈀(105 mg, 0.108 mmol, Strem 催化劑)、Xantphos(125 mg, 0.216 mmol)及 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吩-3-硫醇(500 mg, 2.155 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 22 小時，固體懸浮液消失。將反應混合物冷卻至室溫及經由矽膠塞過濾，使用 DMF 作為洗脫液。接著將有機物直接倒入冰／水之混合物中，以及靜置 15 分鐘。過濾沈澱物及利用水沖洗。在乙醚中研磨所得之濾餅，過濾，及在減壓下乾燥，產生 770 mg 之黃色固體。在迴流之異丙醇中攪拌固體 1 小時，過濾，利用異丙醇沖洗，以及在 70℃下，在減壓烘箱中乾燥 3 天，得到 500 mg 之 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吩-3-基硫烷基]-喹啉，為黃色固體，具有 8%之雜質（64%之產率）。

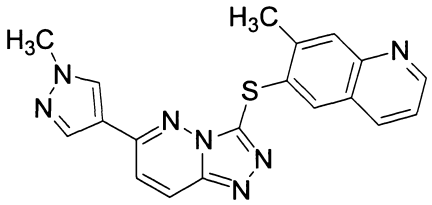
實施例 5：6-[6-(1-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吩-3-基硫烷基]-5-硝基-喹啉(化合物 13)



藉由在氮氣中起泡，使 KOH(146 mg, 2.6 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液脫氣 15 分鐘。於溶液中添加 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吩-3-硫醇(500 mg, 2.15 mmol)及 6-溴-5-硝基-喹啉(600 mg, 2.36 mmol)。在 70℃下攪拌反應混合物 4 小時，接著冷卻至室溫，利用 10%之甲醇／二氯甲烷稀釋，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在

矽膠上純化，使用 0–7%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 659 mg 之 6-[6-(1-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-5-硝基-喹啉，為深黃色固體（76%之產率）。

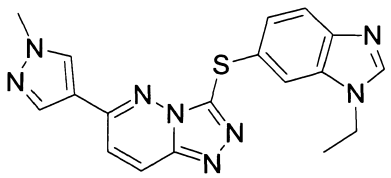
實施例 6：7-甲基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉(化合物 16)



藉由在氮氣下，在氮氣中起泡，使三氟甲磺酸 7-甲基-喹啉-6-基酯(1.38 g, 4.74 mmol)、二異丙基乙基胺(1.5 mL, 8.61 mmol)於 DMF(8 mL)中之溶液脫氣 20 分鐘。在氮氣流下，將叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(99 mg, 0.11 mmol, Strem 催化劑)及 Xantphos(125 mg, 0.215 mmol)一起作為一部分添加，接著添加 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-硫醇(1 g, 4.36 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫及倒入 2 M 之 NaOH 水溶液(100 mL)。過濾所得之沈澱物，利用水沖洗，及風乾 30 分鐘。將所得濾餅溶解於 MeOH(80 mL)及 $CHCl_3$(80 mL)中，以及添加 2 g 之活化脫色之活性碳。在 60℃下攪拌 2.5 小時。接著添加矽藻土(10 g)及在短矽膠塞上過濾熱混合物。在減壓下蒸發濾液，得到灰褐色固體。自 EtOH 及氯仿再結晶，提供 1.0 g 之 7-甲基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉，為白色結晶（62%之產率）。

根據實施例 6 製備下述之化合物：6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉、3-(3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉，N-氧化物、6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、甲基-{3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉-6-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-6-基}-胺、4-乙基-6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉。

實施例 7：3-(3-乙基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡(化合物 30)

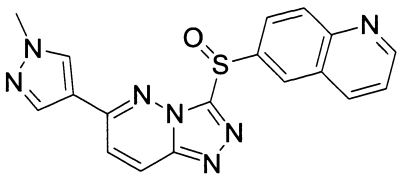


於 3-(3-氟-4-硝基-苯基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡(50 mg, 0.135 mmol)中添加 2 M 之乙基胺於 THF(1 mL)中之溶液。在 70℃下攪拌反應混合物 1 小時，接著在減壓下濃縮。使殘餘物懸浮於甲酸(1 mL)中及添加鐵粉(75 mg, 1.35 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時，接著冷卻至室溫，以及移除具有絕大部分之鐵的攪拌子。使混合物在減壓下濃縮及利用 2 M 之氫氧化鈉水溶液處理所得之殘餘物。過濾沈澱物，利用水及接著乙醚沖洗。接著稀釋於 2 mL 之 DMSO 中，經由 0.45 μm

濾膜過濾，以及直接藉由大量觸發 HPLC 純化粗混合物（5-95%之 CH_3CN/H_2O，0.1%之 HCOOH 改質劑），提供 25 mg 之 3-(3-乙基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡，為白色固體（49%之產率）。

下述化合物係根據實施例 7 製備：3-[3-(2-甲氧基-乙基)-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基]-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡、二甲基-(2-{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-苯并咪唑-1-基}-乙基)-胺，甲酸鹽。

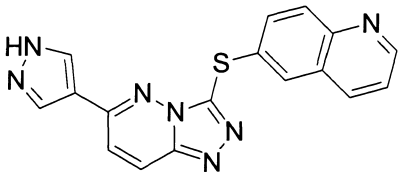
實施例 8：6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-亞磺醯基]-喹啉(化合物 38)



在 20 分鐘內，貧於 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉(500 mg, 1.393 mmol)於 DMF(10 mL)之溶液中，逐滴添加 3-氯過苯甲酸(70–75%含量，721 mg, 4.178 mmol)於 DMF(5 mL)中之溶液。攪拌反應混合物 19 小時，以及添加 10%之 NaOH 之水溶液(60 mL)。利用 10%之甲醇／二氯甲烷(3x)萃取有機層，以及使合併之有機物在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–8%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 66 mg 之白色固體。將固體溶於熱 DMSO 中，以及經由 0.45 μm 濾

膜過濾冷卻之溶液。藉由大量觸發之 HPLC 純化（5-95%之 CH_3CN／H_2O，0.1%之 HCOOH 改質劑），提供 5.7 mg 之 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-亞磺醯基]-喹啉，為白色固體（1.1%之產率）。

實施例 9：6-[6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基]-喹啉(化合物 39)



步驟 1：3-氯-6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-嗒呯呯

利用氮氣，使 3,6-二氯嗒呯(505 mg, 3.4 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑(1 g, 3.1 mmol)及 K_2CO_3(1.3 g, 9.3 mmol)於 10 mL 之二噁烷及 4 mL 之 H_2O 中的混合物脫氣。於此混合物中添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(45 mg, 0.06 mmol)，以及利用氮氣使所得混合物再起泡 15 分鐘。在 100℃下加熱反應混合物 4 小時，接著冷卻至室溫，以及經由吸量管吸取去除水相。在矽膠上濃縮有機相，以及藉由閃蒸管柱層析法純化，利用己烷：乙酸乙酯為 100：0 至 60：40 進行洗脫，得到標題化合物，為白色固體（640 mg, 2.06 mmol, 66%之產率）：^1H NMR($CDCl_3$) δ 0.02 (9H, s), 0.96 (2H, t), 3.64 (2H, t), 5.52

(2H, s), 7.52 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, s)；MS (m/z) 311 $[M+H^+]^+$。

步驟 2：{6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-嗒吩-3-基}-聯胺

於 3-氯-6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-嗒吩(640 mg, 2.06 mmol)於乙醇(5 mL)中之懸浮液中，添加聯胺單水合物(1.34 mL, 1.4 g, 28 mmol)。在 50℃下攪拌反應混合物 18 小時，接著冷卻至室溫。經由過濾收集沈澱，利用冷乙醇沖洗，以及在減壓下乾燥，提供標題化合物，為白色固體（500 mg, 1.6 mmol, 79%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0.00 (9H, s), 0.89 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.34 (2H, bs), 5.48 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.94 (1H, bs), 8.08 (1H, s), 8.44 (1H, s)；MS (m/z) 307 $[M+H^+]^+$。

步驟 3：6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吩-3-硫醇

於{6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-嗒吩-3-基}-聯胺(490 mg, 1.6 mmol)於乙醇(6.5 mL)及水(1.8 mL)之溶液中，添加 K_2CO_3(359 mg, 2.6 mmol)，接著添加 CS_2(0.212 mL, 3.5 mmol)。在氮氣環境下攪拌混合物及在 80℃下加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫及在減壓下濃縮至 50%之體積，以及利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化至 pH 1。收集所得之沈澱，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，提供標題化合物，為深紅色固體（定量產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0.01 (9H, s), 0.90 (2H, t), 3.63 (2H, t), 5.56

(2H, s), 7.82 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.23 (1H, bs)；MS (m/z) 349 $[M+H]^+$。

步驟 4：6-{6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基}-喹啉

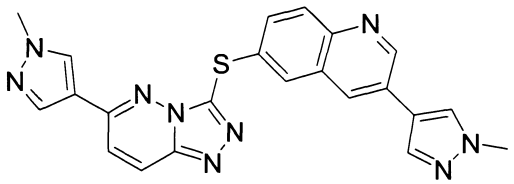
在氮氣下，藉由在氮氣中起泡，使 6-喹啉基三氟甲磺酸鹽(436 mg, 1.57 mmol)、二異丙基乙基胺(0.746 mL, 4.29 mmol)於 DMF(3.8 mL)中之溶液脫氣 30 分鐘。在氮氣流下，將叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(33 mg, 2.5 mol%, Strem 催化劑)與 Xantphos(41 mg, 5 mol%)一起作為一部分來添加，接著添加 6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇(498 mg, 1.43 mmol)。在添加 500 mg 之活化脫色之活性碳之前，在 100℃下攪拌反應混合物 3 小時。在 70℃下攪拌懸浮液 20 分鐘，接著直接經由矽藻土塞過濾熱混合物，使用 DMF 作為洗脫液。在減壓下蒸發溶劑以及使殘餘物溶解於二氯甲烷中，及利用 1N 之 NaOH 水溶液沖洗，以及在矽膠上濃縮，以及藉由閃蒸管柱層析法純化，利用二氯甲烷：甲醇為 100：0 至 92：8 洗脫，得到標題化合物，為淺黃色發泡體（250 mg, 0.53 mmol, 37%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0.00 (9H, s), 0.90 (2H, t), 3.62 (2H, t), 5.54 (2H, s), 7.62 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.75 (1H, d), 8.96 (1H, dd)；MS (m/z) 476 $[M+H]^+$。

步驟 5：6-[6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-

基硫烷基]-喹啉

在 0℃下，於 6-{6-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基}-喹啉(150 mg, 0.32 mmol)於二氯甲烷(8 mL)之溶液中，添加三氟乙酸。於 3 小時後，將混合物濃縮至乾及溶解於二氯甲烷中，以及經由添加 $NaHCO_3$ 水溶液中和。於此乳化液中添加氯仿／甲醇(95/5)混合物(20 mL)及鹽水(30 mL)。分離有機相及過濾有機相，以及利用水及接著 Et_2O 沖洗固體殘餘物，以及乾燥，獲得黃色固體(64 mg)。將固體溶解於甲醇(2 mL)中，於其中添加乙二胺(1 mmol)，以及在 50℃下加熱 1 小時。將混合物冷卻至室溫，及經由過濾收集固體，及乾燥，得到標題化合物，為白色固體（57 mg, 0.17 mmol, 53%之產率）。

實施例 10：3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基]-喹啉(化合物 40)



步驟 1：3-溴-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基]-喹啉

於 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒哄-3-基硫烷基]-喹啉(1 g, 2.785 mmol)於冰醋酸(20 mL)之溶液中，逐滴添加溴(0.716 mL, 13.93 mmol)。在室溫下攪

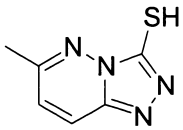
拌反應混合物 5 分鐘，以及接著在 100℃下攪拌 3 小時。使反應物冷卻至室溫，以及使混合物在減壓下濃縮。使殘餘物在 10%之 NaOH 水溶液與 10%之甲醇／二氯甲烷之間分配。分離有機層，利用 1 M 之 $Na_2S_2O_3$ 水溶液沖洗，在硫酸鈉上乾燥，過濾，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–7%甲醇／二氯甲烷之梯度，提供 381 mg 之 3-溴-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉，為灰褐色固體（31%之產率）：^{1}H NMR (DMSO–*d6*)：δ 3.89 (s, 3H), 7.77 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.92 (d, 1H)；MS (m/z) 438, 440 $[M+H^+]^+$。

步驟 2：3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉

在微波容器中充填 3-溴-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉(38 mg, 0.087 mmol)、1-甲基-4-吡唑硼酸頻哪醇酯(22 mg, 0.104 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈀(0)(3 mg, 0.004 mmol)。添加 1,2-二甲氧基乙烷(0.4 mL)及 2 M 之碳酸鉀水溶液(0.4 mL)。將容器封蓋及在 120℃下微波 20 分鐘。分離有機層，利用甲醇稀釋，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 24 mg 之黃色固體。固體進一步依序藉由大量觸發 HPLC(5-95%之 CH_3CN/H_2O, 0.1% HCOOH 改質劑)及藉由在矽膠上之閃蒸層析法，使用 50%之 CH_3CN／二氯甲烷，接著使用

10%之甲醇／二氯甲烷純化，提供 10.5 mg 之 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉，為黃色固體（28%之產率）。

實施例 11：6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇



步驟 1：(6-甲基-嗒吡-3-基)-聯胺

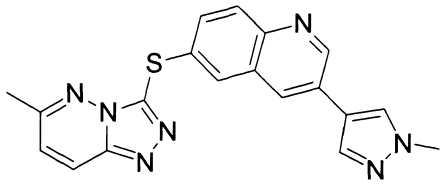
於 3-氯-6-甲基-嗒吡(3 g, 23.3 mmol)於乙醇(45 mL)中之懸浮液中，添加聯胺水合物(45 mL)，以及將所得混合物加熱至迴流達 3 小時。在減壓下去除絕大部分的溶劑，以及藉由過濾收集白色固體，以及利用乙醇沖洗。在乾燥時，獲得 2.3 g 之(6-甲基-嗒吡-3-基)-聯胺，為白色結晶固體（80%之產率）。

步驟 2：6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇

在室溫下，於 KOH(11.3 g, 0.202 mol)於甲醇(100 mL)中之溶液中，添加(6-甲基-嗒吡-3-基)-聯胺(25 g, 0.202 mol)。將反應混合物置於冰水浴中，以及緩慢地添加二硫化碳(98 mL, 1.61 mol)。在去除溶劑之前，將所得之黃色溶液加熱至迴流隔夜。利用 2 *N* 之 HCl 水溶液酸化黃色殘餘物至 pH~4，過濾，及利用水沖洗。在乾燥時，獲得 33 g 之 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇，為黃色粉末（85%之產率）：^{1}HNMR (DMSO–*d6*):δ2.5 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 14.66 (br s, 1H)；MS (m/z) 167 $[M+H^{+}]^{+}$。

實施例 12：3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑

并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(化合物 41)



路徑 1

步驟 1：3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉

於 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(370 mg, 1.26 mmol)於冰醋酸(10 mL)之溶液中，逐滴添加溴(0.324 mL, 6.31 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 5 分鐘，接著在 100℃下攪拌 2 小時。將反應物冷卻至室溫，以及將混合物在減壓下濃縮。使殘餘物在 10%之 NaOH 水溶液與 10%之甲醇／二氯甲烷之間分配。分離有機層，利用 5%之 Na_2SO_3 水溶液沖洗，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–5%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 422 mg 之 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉，為灰褐色固體（90%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 2.53 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.93 (d, 1H)；MS (m/z) 372, 374 $[M+H^+]^+$。

替代路徑：

在氮氣下，藉由在氮氣中起泡，使三氟甲磺酸 3-溴-喹啉-6-基酯(973 mg, 2.74 mmol)、二異丙基乙基胺(0.87 mL, 4.98 mmol)於 DMF(9 mL)中之溶液脫氣 20 分鐘。將叁(二苯

亞甲基丙酮)二鈀(114 mg, 0.124 mmol, Strem 催化劑)與Xantphos(144 mg, 0.249 mmol)一起作為一部分來添加，接著在氮氣流下，添加 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇(450 mg, 2.49 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以及添加 500 mg 之活化脫色之活化碳。攪拌懸浮液 2.5 小時，以及直接經由矽膠塞過濾混合物，使用 DMF 作為洗脫液。在減壓下蒸發溶劑，以及使殘餘物在水與 10%之甲醇／二氯甲烷之間分配。分離有機層，以及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–5%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 534 mg 之 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉，為乳霜色固體（58%之產率）。

步驟 2：3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉

於微波容器中充填 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(40 mg, 0.107 mmol)、1-甲基-4-吡唑硼酸頻哪醇酯(27 mg, 0.129 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈀(0)(4 mg, 0.005 mmol)。添加 1,2-二甲氧基乙烷(0.5 mL)及 2 M 之碳酸鈉水溶液(0.5 mL)。將容器封蓋，以及在 120℃下微波 30 分鐘。分離有機層，利用 10%之甲醇／二氯甲烷(2x)萃取水層，以及使合併之有機物在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–6%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 28 mg 之灰白色固體。藉由大量觸發 HPLC(5-95%之 CH_3CN/H_2O，0.1%之 HCOOH 改質劑)純化固體，提供 11 mg

之 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉，為白色固體（28%之產率）。

下述化合物係根據實施例 12，路徑 1 來製備：{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基}-乙酸、6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-喹啉、7-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、5-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉。

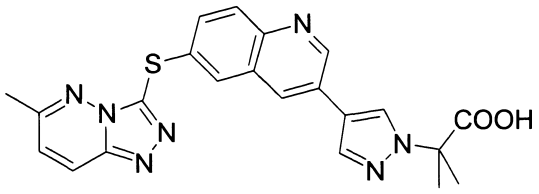
路徑 2：一步驟製程

在氮氣下，藉由在氮氣中起泡，使三氟-甲磺酸 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基酯(15.9 g, 44.79 mmol)、二異丙基乙基胺(15.5 mL, 89.58 mmol)於 DMF(150 mL)中之溶液脫氣 30 分鐘。叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀 (2.0 g, 2.24 mmol, Strem 催化劑)及 Xantphos(2.54 g, 4.48 mmol)一起作為一部分來添加，接著在氮氣流下，添加 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇(7.44 g, 44.79 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 4 小時。趁熱過濾反應混合物，及冷卻濾液以沈澱。收集固體及利用甲醇沖洗，得到灰白色固體，經由管柱層析法純化，得到 13.3 g 之 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉（79%之產率）。

下述化合物係根據實施例 12，路徑 2 製備：6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-(1-甲基-1H-吡唑

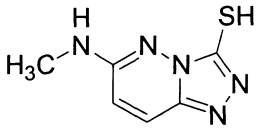
-4-基)-喹啉、甲基-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉-6-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-6-基}-胺。

實施例 13：2-甲基-2-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基}-丙酸(化合物 45)



於微波容器中充填 2-(4-碘-吡唑-1-基)-2-甲基-丙酸乙基酯(50 mg, 0.162 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(50 mg, 0.195 mmol)、乙酸鉀(48 mg, 0.486 mmol)、氯化[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(6.6 mg, 0.008 mmol)及 DMA(0.6 mL)。利用氮氣沖洗溶液及封蓋。在 130℃下微波反應混合物 30 分鐘。添加 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(48 mg, 0.13 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈀(0)(5.7 mg, 0.008 mmol)，接著添加 DMA(0.4 mL)及 2 M 之碳酸鉀水溶液(0.5 mL)。在 130℃下微波反應混合物 1 小時。添加固態硫酸鈉以吸收水，以及經由 0.45 μm 濾膜過濾水層。利用 DMSO 稀釋粗混合物至 2 mL，及直接藉由大量觸發 HPLC(5-95%之 CH_3CN／H_2O，0.1%之 HCOOH 改質劑)純化，得到 11 mg 之 2-甲基-2-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基}-丙酸，為乳霜色固體（19%之產率）。

實施例 14：6-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇



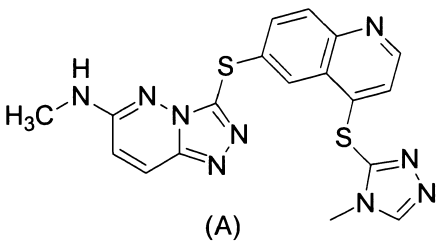
步驟 1：6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇

於(6-氯-嗒吡-3-基)-聯胺(1 g, 6.917 mmol)於乙醇(12 mL)中之懸浮液中，逐滴添加 KOH(390 mg, 6.917 mmol)於水(12 mL)中之溶液。逐滴添加二硫化碳(0.84 mL, 13.84 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 48 小時。另外添加 0.84 mL 之 CS_2 及 390 mg 之 KOH，以及在減壓濃縮之前，進一步攪拌反應混合物 24 小時。利用 1 M 之 NaOH 水溶液處理殘餘物及過濾。利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化濾液至 pH 3，以及濾出沈澱物。利用乙酸乙酯(3x)萃取所得之濾液，以及將合併之有機物在硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮及在減壓下乾燥，提供 485 mg 之 6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇，為黃色固體(38%之產率)：^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.48 (d, 1H), 8.24 (d, 1H)；MS (m/z) 187 $[M+H^+]^+$。

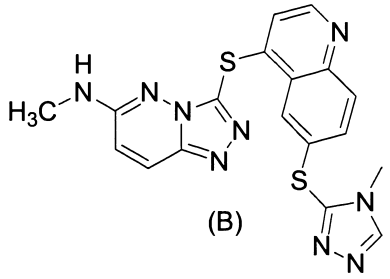
步驟 2：6-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇

利用 40%（v/v）之甲基胺水溶液處理 6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇(330 mg, 1.77 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 17 小時，接著冷卻至室溫，以及利用 1 N 之 HCl 水溶液酸化至 pH 1-2。過濾所得之沈澱物，利用水沖洗，及在減壓下乾燥，得到 185 mg 之 6-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇，為黃色粉末（58%之產率）：^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 2.83 (d, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.44 (廣的 q, 1H), 7.74 (d, 1H), 14.2 (s, 1H)；MS (m/z) 182 $[M+H^+]^+$。

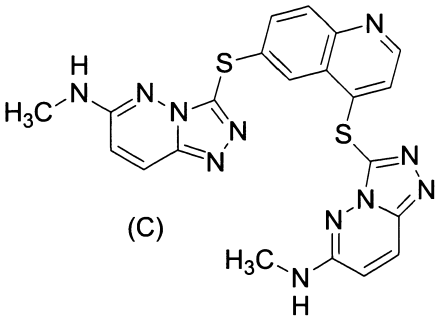
實施例 15：甲基-{3-[4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉-6-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-6-基}-胺(A)、甲基-{3-[6-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉-4-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-6-基}-胺(B)及4,6-{6-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基}-喹啉(C)（化合物 47 及 48)



(A)



(B)

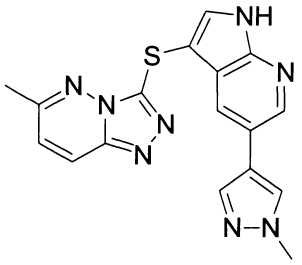


(C)

在氮氣下，藉由在氮氣中起泡，使 6-溴-4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉(106 mg, 0.331 mmol)、二異丙基乙基胺(0.096 mL, 0.552 mmol)於 DMF(1 mL)中之溶液脫氣 15 分鐘。添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(25 mg, 0.028 mmol)、Xantphos(32 mg, 0.056 mmol)，及 6-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇(50 mg, 0.276 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 16 小時，冷卻至室溫，在減壓下濃縮，及將殘餘物溶解於 10%之甲醇／二氯甲烷中，及在矽膠上吸附。首先藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0-20%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 44 mg 之棕色固體。藉由閃蒸層

析法在胺矽膠上進行二次純化，使用 0-8%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 10 mg 之(C)，為乳霜色固體，以及 17 mg 之(A)及(B)不純混合物。混合物進一步藉由大量觸發 HPLC(5-95%之 CH_3CN／H_2O，0.1%HCOOH 改質劑)純化，提供 6.7 mg 之(1:1)的(A)及(B)之混合物，為白色固體（58%之產率）。

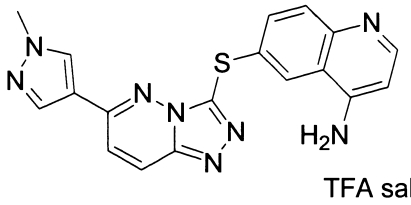
實施例 16：6-甲基-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄(化合物 53)



於 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(28 mg, 0.141 mmol)及 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-硫醇(35.3 mg, 0.212 mmol)於 DMF(700 μL)中之溶液中，添加碘(72 μL, 0.283 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。接著過濾反應混合物及接藉由大量觸發 HPLC(5-95%之 CH_3CN/H_2O，0.1%之 HCOOH 改質劑)純化，提供 5.7 mg 之 6-甲基-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄（11%之產率）。

下述化合物係根據實施例 16 製備：6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄。

實施例 17：6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]噠哄-3-基硫烷基]-喹啉-4-基胺，三氟乙酸鹽(化合物 34)

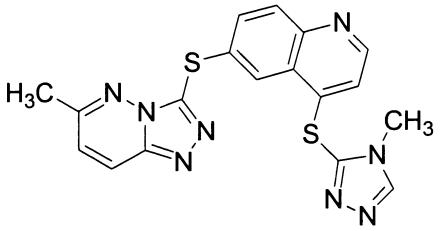


TFA salt

於{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]噠哄-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺基甲酸第三丁酯(15 mg, 0.031 mmol)於二氯甲烷(2 mL)之懸浮液中，添加 TFA(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，以及在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DMSO 中，以及冷凍乾燥隔夜，得到 10.4 mg 之 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]噠哄-3-基硫烷基]-喹啉-4-基胺，三氟乙酸鹽（90%之產率）。

下述化合物係根據實施例 17 製備：6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]噠哄-3-基硫烷基]-喹啉-3-基胺，三氟乙酸鹽。

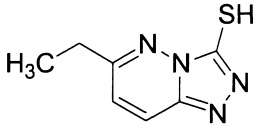
實施例 18：6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]噠哄-3-基硫烷基)-4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉(化合物 57)



在氮氣下，藉由在氮氣中起泡，使 4-氯-6-溴喹啉(1.6 g, 6.63 mmol)、二異丙基乙基胺(1.93 mL, 11.05 mmol)於

DMF(20 mL)中之溶液脫氣 30 分鐘。添加叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(506 mg, 0.552 mmol)、Xantphos(640 mg, 1.105 mmol)，及 6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇(1.0 g, 5.525 mmol)。在 100℃下攪拌反應混合物 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以及在 1 N 之 NaOH 水溶液及 10%之甲醇／二氯甲烷之間分配。利用 10%之甲醇／二氯甲烷(3x)萃取水層，以及使合併之有機層吸附在矽膠上。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–6%甲醇／二氯甲烷之梯度，提供 468 mg 之(1:1)之 4-氯-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉及 6-溴-4-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉的混合物，為灰褐色固體。將(1:1)之混合物(70 mg)溶解於 DMF(0.5 mL)中，以及添加 4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(12 mg, 0.1 mmol)。在 60℃下攪拌反應混合物 21 小時，接著在 80℃下攪拌 25 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。使殘餘物在 1 N 之 NaOH 水溶液及 10%之甲醇／二氯甲烷之間分配。利用 10%之甲醇／二氯甲烷(2x)萃取水層，以及使合併之有機層吸附在矽膠上。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 16 mg 之 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉，為乳霜色固體（78%之產率）。

實施例 19：6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇



步驟 1：3-氯-6-乙烯基-嗒呯

利用氮氣，使 3,6-二氯嗒呯(6 g, 40.3 mmol)、乙烯基硼酸頻哪醇酯(6.21g, 6.83 mL, 40.3 mmol)、碳酸鉀(120 mmol, 16.7 g)、1,4-二噁烷 (60 mL)及水(24 mL)之混合物脫氣 15 分鐘。接著添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.4 mmol, 292 mg)，及將混合物加熱至 80 ℃達 4 小時。接著經由吸量管去除水相，以及在矽膠上濃縮有機相，及經由閃蒸管柱層析法純化（SiO_2，己烷：乙酸乙酯為 100：0–60：40），得到 3-氯-6-乙烯基-嗒呯，為白色固體(5.2 g, 92%之產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.75 (1H, d), 6.25 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.59 (1H, d). MS m/z=141 $(M+H^+)^+$。

步驟 2：3-氯-6-乙基-嗒呯

在氫氣環境下，在室溫下劇烈攪拌 3-氯-6-乙烯基-嗒呯(1 g, 7.09 mmol)、披鈀碳(10%wt, 200 mg)於乙酸乙酯(14 mL)中之混合物 4 小時。經由矽藻土墊過濾混合物，以及在矽膠上濃縮濾液，以及經由閃蒸管柱層析法純化（SiO_2，己烷：乙酸乙酯為 90：10–50：50），得到 3-氯-6-乙基-嗒呯為白色固體(627 mg, 63%之產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (3H, t), 2.93 (2H, q), 7.72 (1H, d), 7.83 (1H, d). MS m/z=143 $(M+H^+)^+$。

步驟3：(4-乙基-苯基)-聯胺，鹽酸鹽

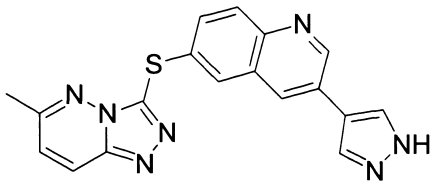
於 3-氯-6-乙基-嗒呯(1.0 g, 7.01 mmol)於乙醇(14 mL)中之溶液中，添加聯胺單水合物(14 mL)。在減壓濃縮之

前，在 80℃下攪拌反應混合物 18 小時。使殘餘物在鹽水與乙酸乙酯之間分配。利用鹽水沖洗有機層(3x)，在硫酸鈉上乾燥及過濾。利用固態氯化鈉使水層飽和，以及利用乙酸乙酯(3x)進一步萃取。在硫酸鈉上乾燥合併之有機層及過濾。濾液皆在矽膠上吸附及藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 476 mg 之 *N*-(4-乙基-苯基)-*N'*-異亞丙基-聯胺，為黃色蠟狀固體。將固體(450 mg)溶解於乙醇(3 mL)中及添加濃 HCl(2 mL)。在減壓下濃縮至乾之前，在 80℃下攪拌反應混合物 48 小時。利用乙醚研製所得之固體，與甲苯共沸，以及在減壓下乾燥得到棕色固體，在未進一步純化之下使用於下一步驟。

步驟4：6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇

將棕色固體懸浮於乙醇(3.8 mL)中，以及添加 KOH(425 mg, 7.59 mmol)。利用氮氣沖洗反應槽，以及添加二硫化碳(1.2 mL, 20.24 mmol)。在減壓下濃縮之前，在 80℃下攪拌反應混合物 19 小時。利用 1 N 之 NaOH 水溶液處理殘餘物及過濾。利用 1 N 之 HCl 水溶液處理濾液至 pH 2 及利用乙酸乙酯(3x)萃取。在減壓下濃縮合併之有機物，得到 258 mg 之深黃色固體。利用乙酸乙酯及己烷研製固體，過濾及在減壓下乾燥，得到 192 mg 之 6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-硫醇，為灰褐色固體（自 *N*-(4-乙基-苯基)-*N'*-異亞丙基-聯胺之產率為 42%）：^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 1.26 (t, 3H), 2.82 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 14.2 (廣的 s, 1H)；MS (m/z) 181 $[M+H^+]^+$。

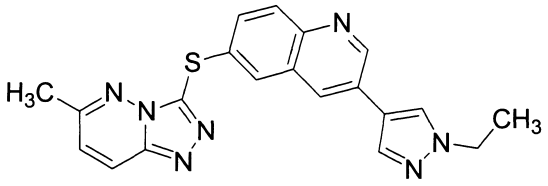
實施例20：6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-(1H-吡唑-4-基)-喹啉(化合物59)



於微波容器中充填 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(970 mg, 2.606 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-吡唑(930 mg, 2.866 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈀(0)(92 mg, 0.13 mmol)。添加 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 之碳酸鈉水溶液(5 mL)。將容器封蓋及在 130℃下微波 30 分鐘。使反應混合物在水與 10%之甲醇／二氯甲烷之間分配。利用 10%之甲醇／二氯甲烷萃取水層，以及使合併之有機物在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–8%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 1.073 g 之粗耦合產物，為淺棕色油狀物。利用 TFA(10 mL)處理油狀物。在減壓下濃縮之前，在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。利用 1 N 之 NaOH 水溶液處理殘餘物，以及過濾沈澱物，依序利用水及乙酸乙酯沖洗取。將所得黃色固體溶解於 10%之甲醇／二氯甲烷中，及在矽膠上吸附。藉由閃蒸層析法在矽膠上純化，使用 0–10%之甲醇／二氯甲烷梯度，提供 417 mg 之不純的 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-(1H-吡唑-4-基)-喹啉。藉由大量觸發 HPLC 純化 30 mg 之物質(5-95%之 CH_3CN/H_2O，0.1%之 HCOOH 改質劑)，

提供 12 mg 之純 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-(1H-吡唑-4-基)-喹啉。

實施例21：3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(化合物66)

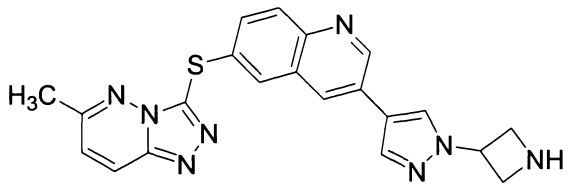


於微波容器中添加 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(200 mg, 0.54 mmol)、1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(149 mg, 0.67 mmol)、, K_2CO_3(186 mg, 1.34 mmol)、1,4-二噁烷(7 mL)及水(3.5 mL)。藉由氮氣起泡使溶液脫氣 10 分鐘，以及接著添加 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 二氯甲烷(20 mg, 0.0269 mmol)。將微波容器封蓋，及在 120℃下在微波反應器中反應 20 分鐘。冷卻微波容器及接著使混合物於二氯甲烷中萃取及利用水沖洗。在減壓下去除揮發性物質，以及使殘餘物在矽膠上吸附，及藉由閃蒸層析法純化(SiO_2，二氯甲烷：CH_3OH 為 100：0-80：20)，獲得 3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉，為棕色油狀物（7%之產率）。

下述化合物係根據實施例 21 製備：3-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基}-氮雜環丁環-1-羧酸第三丁酯、3-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]

三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基甲基}-氮雜環丁環-1-羧酸第三丁酯。

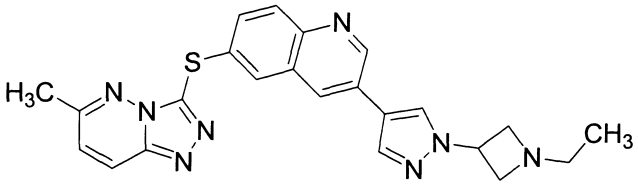
實施例 22：3-(1-氮雜環丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(化合物 62)



於 3-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基}-氮雜環丁環-1-羧酸第三丁酯(65 mg, 0.126 mmol)中添加 6 mL 之(1:1)的 TFA：二氯甲烷。容許混合物靜置 2 小時。藉由旋轉蒸發作用去除揮發性物質，以及接著添加甲醇(6 mL)及 MP-碳酸鹽(500 mg, 3.18 mmol/g)。過濾樹脂及在減壓下去除揮發性物質，提供 3-(1-氮雜環丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉，為黃色固體（定量產率）。

下述化合物係根據實施例 22 製備：3-(1-氮雜環丁-3-基甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、3-(1-氮雜環丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、3-(1-氮雜環丁-3-基甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉。

實施例 23：3-[1-(1-乙基-氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(化合物 61)

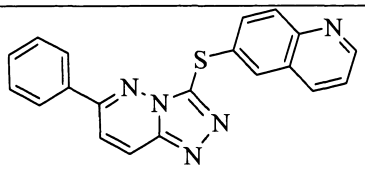
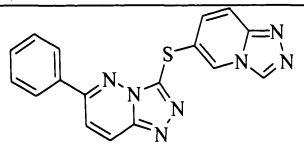
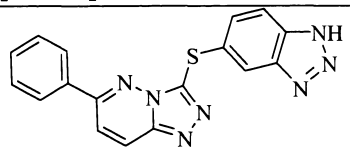
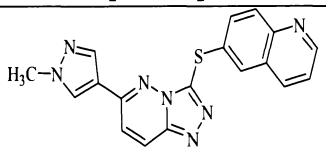


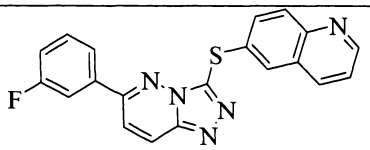
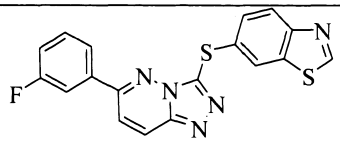
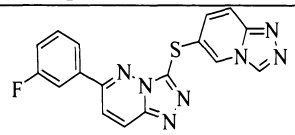
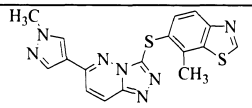
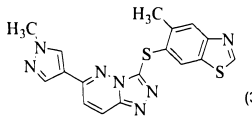
於 3-(1-氮雜環丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉(63 mg, 0.152 mmol)於二氯甲烷 (3.0 mL)中，添加乙醛(34 μL, 0.608 mmol)。在室溫下攪拌溶液 15 分鐘，以及接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(80 mg, 0.380)。於 1 小時後，利用二氯甲烷(3.0 mL)稀釋溶液，及利用碳酸氫鈉(3.0 mL)沖洗。利用二氯甲烷(3.0 mL)進一步萃取水層。利用鹽水(6 mL)沖洗合併之二氯甲烷層，在 Na_2SO_4 上乾燥及過濾。濾液在減壓下在矽膠上濃縮，以及藉由閃蒸層析法純化(SiO_2，二氯甲烷：CH_3OH：NH_4OH 為 95：4.995：0.005-80：19.98：0.02)，得到 23 mg 之 3-[1-(1-乙基-氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉（34%之產率）。

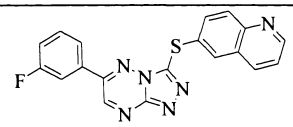
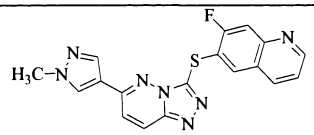
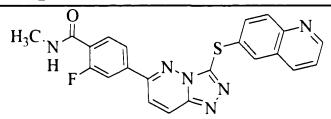
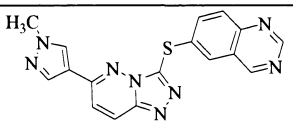
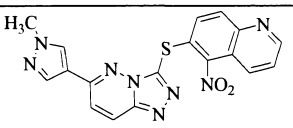
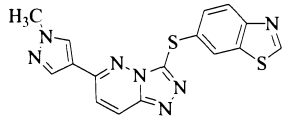
下述化合物係根據實施例 23 製備：3-[1-(1-甲基-氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、3-[1-(1-乙基-氮雜環丁-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、3-[1-(1-異丙基-氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉、3-[1-(1-乙基-氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉。

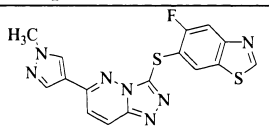
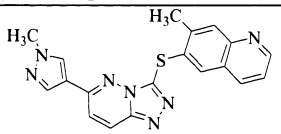
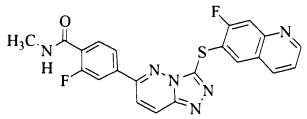
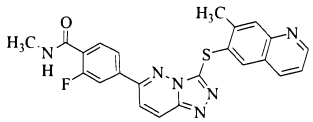
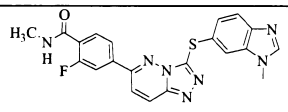
化合物之結構、命名、物理及生物數據係進一步描述於表 I 中。

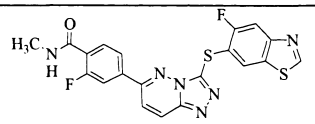
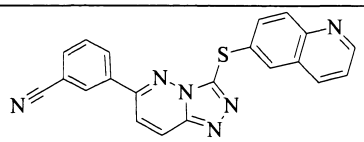
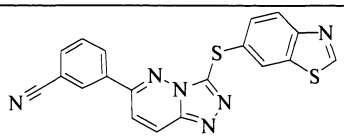
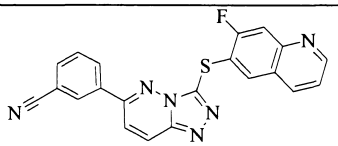
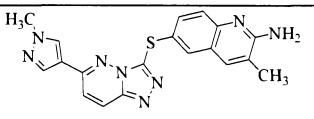
表 I

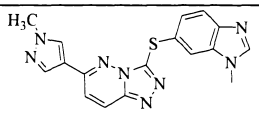
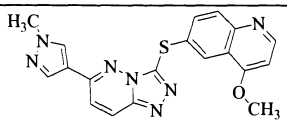
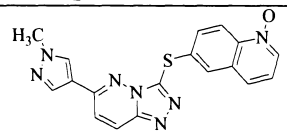
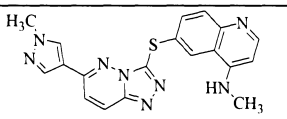
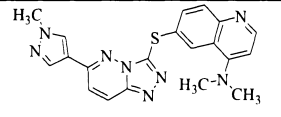
化合物	酶分析 c-MET IC_{50}	XTT 分析 (GTL16) IC_{50}	結構	^1H NMR (500 MHz)	MS(*m/z*) $[M+H^+]^+$
1	I	I	 6-(6-Phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 6-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.93 (m, 2H,), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.89 (dd, 1H)	356
2	III		 6-Phenyl-3-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 6-苯基-3-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡	(DMSO-*d*6) δ：7.42 (dd, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)	346
3	III		 3-(1*H*-Benzotriazol-5-yl-sulfanyl)-6-phenyl[1,2,4]triazolo-[4,3-*b*]pyridazine 3-(1*H*-苯并三唑-5-基-硫烷基)-6-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡	(DMSO-*d*6) δ：7.48 (dd, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 8.04-8.07 (m, 3H), 8.54 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)	346
4	I	I	 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo-[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]quinoline 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.95 (s, 3H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H,), 8.01 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H)	360

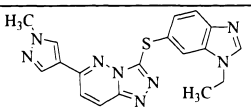
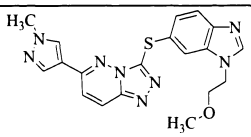
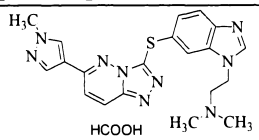
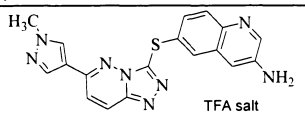
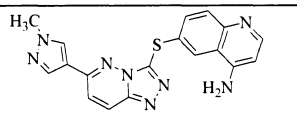
5	I	I	 6-[6-(3-Fluoro-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 6-[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：7.41 (dt, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.70 (dt, 1H), 7.74 (dd, 1H,), 7.80 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.89 (dd, 1H)	374
6	II	II	 3-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-6-(3-fluoro-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 3-(苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡	(DMSO-*d*6) δ：7.42 (dt, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.83 (d, 1H,), 8.07 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)	380
7	III	III	 6-(3-Fluoro-phenyl)-3-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 6-(3-氟-苯基)-3-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡	(DMSO-*d*6) δ：7.47 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.92 (d, 1H,), 8.09 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)	364
8	I	I	 (66%) 3-(7-Methyl-benzothiazol-6-ylsulfanyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine  (34%) 3-(5-Methyl-benzothiazol-6-ylsulfanyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 3-(7-甲基-苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡 (66%) 3-(5-甲基-苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡 (34%)	(DMSO-*d*6) δ：2.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.39 (s, 1H) (DMSO-*d*6) δ：2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)	380

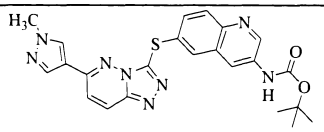
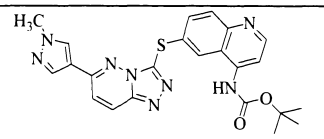
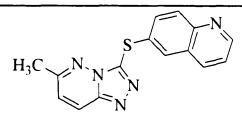
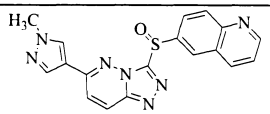
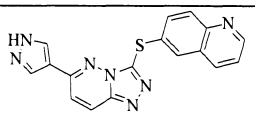
9	I	I	 6-[6-(3-Fluoro-phenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 6-[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*][1,2,4]三嗪-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：7.47 (dt, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.90 (dd, 1H), 9.48 (s, 1H)	375
10	I	I	 7-Fluoro-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 7-氟-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.88 (s,3H), 7.53 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H)	378
11	I	II	 2-Fluoro-*N*-methyl-4-[3-(quinolin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-benzamide 2-氟-*N*-甲基-4-[3-(喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲醯胺	(CD_3OD) δ：2.95 (s, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.81-7.85 (m, 3H), 8.01 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.86 (d, 1H)	431
12	II	II	 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinazoline 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹唑啉	(DMSO-*d*6) δ：3.90 (s, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.84 (廣的 s, 1H), 9.20 (d, 1H)	361
13	II	II	 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-5-nitro-quinoline 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-5-硝基-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.85 (s, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.05 (dd, 1H)	405
14	I	I	 3-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine	(DMSO-*d*6) δ：3.91 (s, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.40-8.47 (m, 3H),	366

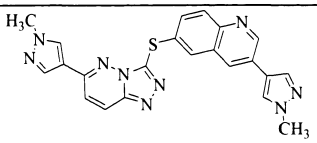
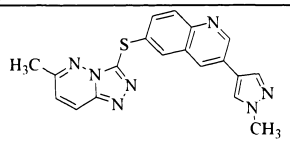
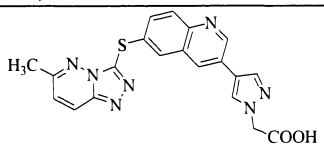
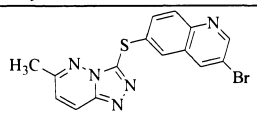
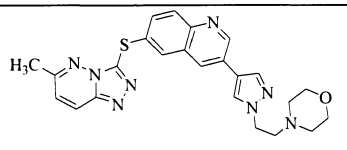
			3-(苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒呯	9.41 (s, 1H)	
15	I	I	 3-(5-Fluoro-benzothiazol-6-ylsulfanyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 3-(5-氟-苯并噻唑-6-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒呯	(DMSO-*d*6) δ：3.84 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36-8.39 (m, 3H), 9.43 (s, 1H)	384
16	I	I	 7-Methyl-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 7-甲基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒呯-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H)	374
17	I	I	 2-Fluoro-4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-*N*-methyl-benzamide 2-氟-4-[3-(7-氟-喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒呯-6-基]-*N*-甲基-苯甲醯胺	(DMSO-*d*6) δ：2.79 (d, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.93-8.95 (m, 1H)	449
18	I	I	 2-Fluoro-*N*-methyl-4-[3-(7-methyl-quinolin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-benzamide 2-氟-*N*-甲基-4-[3-(7-甲基-喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒呯-6-基]-苯甲醯胺	(DMSO-*d*6) δ：2.64 (s, 3H), 2.79 (d, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.39 (broad m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.87 (m, 1H)	445
19	I	I (BaF3)	 2-Fluoro-*N*-methyl-4-[3-(3-methyl-3*H*-benzoimidazol-5-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-benzamide 2-氟-*N*-甲基-4-[3-(3-甲	(DMSO-*d*6) δ：2.80 (d, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86-7.89	434

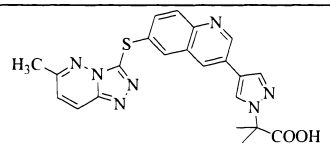
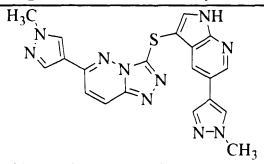
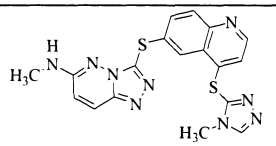
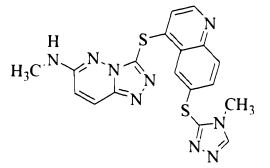
			基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲醯胺	(m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)	
20	I	I (BaF3)	 2-Fluoro-4-[3-(5-fluoro-benzothiazol-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-*N*-methyl-benzamide 2-氟-4-[3-(5-氟-苯并噻唑-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-*N*-甲基-苯甲醯胺	(DMSO-*d*6) δ：3.11 (d, 3H), 8.06 (t, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H) 8.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70-8.74 (broad m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.83 (s, 1H)	455
21	I	I (BaF3)	 3-[3-(Quinolin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-benzonitrile 3-[3-(喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲腈	(DMSO-*d*6) δ：7.48 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (dt, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H)	381
22	I	II (BaF3)	 3-[3-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-benzonitrile 3-[3-(苯并噻唑-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲腈	(DMSO-*d*6) δ：7.65 (dd, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.05 (dt, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.28 (dt, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	387
23	I	I (BaF3)	 3-[3-(7-Fluoro-quinolin-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl]-benzonitrile 3-[3-(7-氟-喹啉-6-基硫烷基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-6-基]-苯甲腈	(DMSO-*d*6) δ：7.48 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (dt, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.32-8.36 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.86 (dd, 1H)	399
24	II		 3-Methyl-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-2-ylamine 3-甲基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]	(DMSO-*d*6) δ：2.18 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.46 (廣的 s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 1H),	389

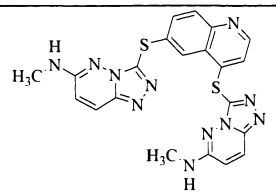
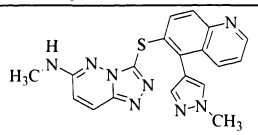
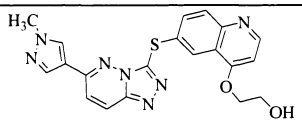
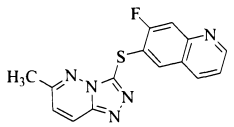
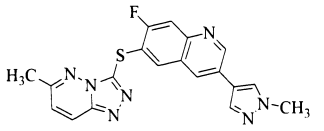
			三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-2-基胺	8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)	
25	I	I	 3-(3-Methyl-3*H*-benzoimidazol-5-ylsulfanyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 3-(3-甲基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡	(DMSO-*d*6) δ：3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.51 (s, 1H)	363
26	I	I	 4-Methoxy-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 4-甲氧基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.90 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.73 (d, 1H)	390
27	III		 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline, N-oxide 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉，N-氧化物	(DMSO-*d*6) δ：3.89 (s, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.55 (d, 1H)	376
28	III		 Methyl-{6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-4-yl}-amine 甲基-{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺	(DMSO-*d*6) δ：2.96 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.48 (d, 1H), 7.60 (廣的 q, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (d, 1H)	389
29	II		 Dimethyl-{6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-4-yl}-amine 二甲基-{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺	(DMSO-*d*6) δ：2.96 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)	403

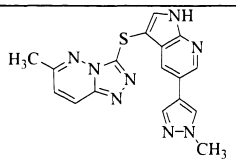
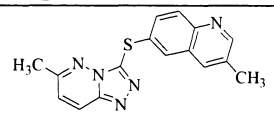
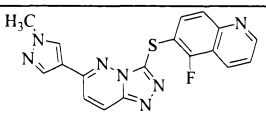
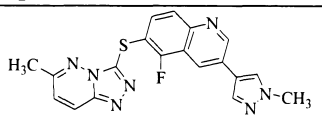
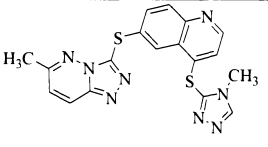
30	I	I	 3-(3-Ethyl-3*H*-benzoimidazol-5-ylsulfanyl)-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 3-(3-乙基-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄	(DMSO-*d*6) δ：1.27 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)	377
31	I	II	 3-[3-(2-Methoxy-ethyl)-3*H*-benzoimidazol-5-ylsulfanyl]-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 3-[3-(2-甲氧基-乙基)-3*H*-苯并咪唑-5-基硫烷基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄	(DMSO-*d*6) δ：3.05 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.34 (t, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)	407
32	II	III	 Dimethyl-(2-{6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-benzoimidazol-1-yl}-ethyl)-amine, formic acid salt 二甲基-(2-{6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒哄-3-基硫烷基]-苯并咪唑-1-基}-乙基)-胺，甲酸鹽	(DMSO-*d*6) δ：2.06 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (廣的 s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)	420
33	I	I	 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-3-ylamine, trifluoroacetic acid salt 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒哄-3-基硫烷基]-喹啉-3-基胺，三氟乙酸鹽	(DMSO-*d*6) δ：3.89 (s, 3H), 7.30 (bs, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.4 (dd, 3H)	375
34	II		 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-4-ylamine, trifluoroacetic acid salt 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷	(DMSO-*d*6) δ：3.90 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.62 (d, 1H), 9.04 (d, 2H)	375

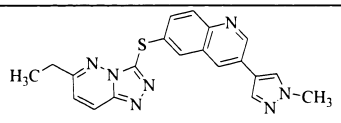
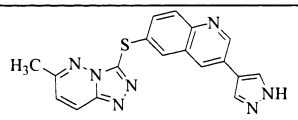
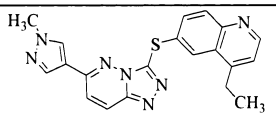
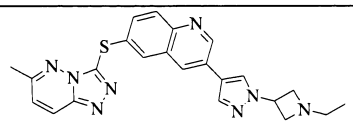
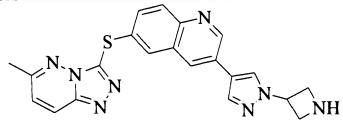
			基]-喹啉-4-基胺，三氟乙酸鹽		
35	I	I	 {6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester {6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-3-基}-胺基甲酸第三丁酯	(DMSO-*d*6) δ：1.50 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.45 (m, 3H), 8.79 (d, 1H), 9.95 (bs, 1H)	475
36	III		 {6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-4-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester {6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基}-胺基甲酸第三丁酯	(DMSO-*d*6) δ：1.52 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.21 (s, 1H)	475
37	II		 6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.53 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.89 (d, 1H)	294
38	III		 6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine-3-sulfinyl]-quinoline 6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-亞磺醯基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.86 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H)	376
39	I	II	 6-[6-(1*H*-Pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 6-[6-(1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：7.55 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.90 (1H, dd), 13.40 (1H, bs)	346

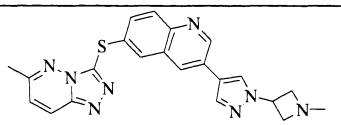
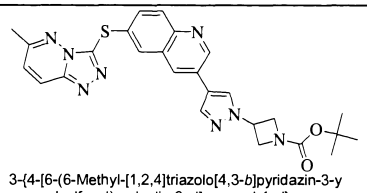
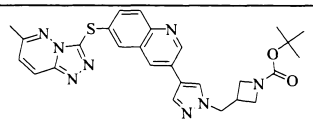
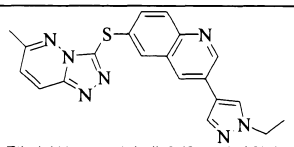
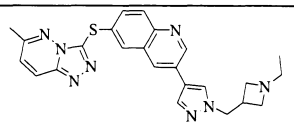
40	I	I	 3-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吩-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.67 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.17 (d, 1H)	440
41	I	I	 3-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吩-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 9.10 (d, 1H)	374
42	I	III	 {4-[6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinolin-3-yl]-pyrazol-1-yl}-acetic acid {4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吩-3-基硫烷基]-喹啉-3 基)-吡唑-1-基}乙酸	(DMSO-*d*6) δ：2.47 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 16.0 (s, 1H)	418
43	II		 3-Bromo-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-溴-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吩-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.53 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.93 (d, 1H)	372, 374
44	I	I	 6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-3-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-quinoline 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吩-3-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.35 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.48 (t, 4H), 4.20 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.10 (d, 1H)	473

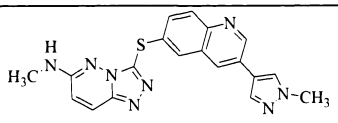
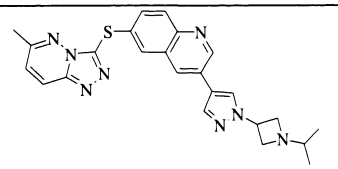
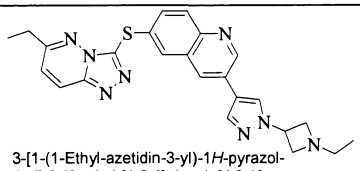
45	I	III	 2-Methyl-2-{4-[6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinolin-3-yl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid 2-甲基-2-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哔-3-基硫烷基)-喹啉-3-基]-吡唑-1-基}-丙酸	(DMSO-*d*6) δ：1.70 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.17 (d, 1H)	446
46	I	I	 6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-[5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑[2,3-b]嗒哔-3-基硫烷基]-1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哔	(DMSO-*d*6) δ：3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.73 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.56 (1H, d), 12.26 (1H, s)	429
47	III		 Methyl-{3-[4-(4-methyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-quinolin-6-ylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl}-amine +  Methyl-{3-[6-(4-methyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-quinolin-4-ylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl}-amine 甲基-{3-[4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉-6-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哔-6-基}-胺 + 甲基-{3-[6-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉-4-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哔-6-基}-胺	(DMSO-*d*6) δ：2.45 (d, 3H), 2.59 (d, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.48 (q, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.93–7.98 (m, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)	422

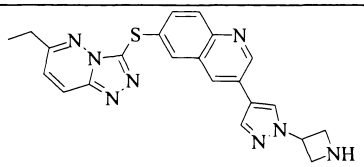
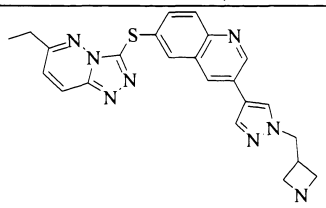
48	IV		 4,6-{6-Methylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl}-quinoline 4,6-{6-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基}-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.58 (d, 3H), 2.75 (d, 3H), 6.94 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.72 (d, 1H)	488
49	IV		 Methyl-{3-[5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-quinolin-6-ylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl}-amine 甲基-{3-[5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基硫烷基]-[1,2,4] 三唑并[4,3-b]嗒吡-6-基}-胺	(DMSO-*d*6) δ：2.56 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.46 (q, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H)	389
50	I	I	 2-{6-[6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinolin-4-yloxy}-ethanol 2-{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉-4-基氧基}-乙醇	(DMSO-*d*6) δ：3.86 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 5.12 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)	420
51	II		 7-Fluoro-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 7-氟-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.53 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.93 (dd, 1H)	312
52	I	I	 7-Fluoro-3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 7-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.20 (d, 1H)	392

53	I	II	 6-Methyl-3-[5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine 6-甲基-3-[5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄	(DMSO-*d*6) δ：2.57 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.56 (1H, d),12.27 (1H, s)	363
54	II		 3-Methyl-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3 甲基-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.76 (d, 1H)	308
55	I	I	 5-Fluoro-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 5-氟-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：3.83 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.94 (dd, 1H)	378
56	I	I	 5-Fluoro-3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 5-氟-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.45 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.22 (d, 1H)	392
57	IV		 6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-4-(4-methyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-quinoline 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒哄-3-基硫烷基)-4-(4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.56 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.89 (s, 1H)	407

58	I	I	 6-(6-Ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-quinoline 6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：0.98 (t, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.99 (d, 1H)	388
59	I	II	 6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-quinoline 6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-3-(1H-吡唑-4-基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.35 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 9.05 (d, 1H)	360
60	I	I	 4-Ethyl-6-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl]-quinoline 4-乙基-6-[6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基]-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：1.21 (t, 3H), 3.03 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.78 (d, 1H)	388
61	I	I	 3-[1-(1-Ethyl-azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-[1-(1-乙基-氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.53 (s, 3H), 3.35 (m, 2H),3.71 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.43 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.19 (1H, d)	443
62	I	I	 3-(1-Azetidin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-(1-氮雜環丁-3-基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.50 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 5.23 (quintet, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.20 (d, 1H)	415

63	I	I	 3-[1-(1-Methyl-azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-[1-(1-氮雜環丁-3-基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：2.34 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.98 (quintet, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (d, 1H)	429
64	I	I	 3-{4-[6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinolin-3-yl]-pyrazol-1-yl}-azetidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 3-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基)-喹啉-3 基]-吡唑-1-基}-氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯	(DMSO-*d*6) δ：1.42 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 4.17 (br m, 2H), 4.34 (br m, 2H), 5.26 (m, 1H) 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.21 (1H, d)	515
65	I	I	 3-{4-[6-(6-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinolin-3-yl]-pyrazol-1-ylmethyl}-azetidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 3-{4-[6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基)-喹啉-3 基]-吡唑-1-基甲基}-氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯	(DMSO-*d*6) δ：1.35 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.70 (br m, 2H), 3.90 (br m, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.16 (d, 1H)	529
66	I	I	 3-(1-Ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：1.42 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 3.39 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.17 (d, 1H)	388
67	I	I	 3-[1-(1-Ethyl-azetidin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline	(DMSO-*d*6) δ：0.84 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.81 (m, 1H),	457

			3-(1-乙基-氮雜環丁-3-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	2.93-3.00 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 4.32 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.38-8.43 (m, 3H), 9.17 (d, 1H)	
68	I	I	 Methyl-{3-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-quinolin-6-ylsulfanyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl}-amine 甲基-{3-[3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-喹啉-6-基硫烷基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-6-基}-胺	(CD_3OD) δ：2.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.06 (d, 1H)	389
69	I	I	 3-[1-(1-Isopropyl-azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-[1-(1-異丙基-氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：0.91 (d, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.94 (quintet, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.21 (d, 1H)	457
70	I	I	 3-[1-(1-Ethyl-azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-(6-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-[1-(1-乙基-氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒吡-3-基硫烷基)-喹啉	(DMSO-*d*6) δ：0.86 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 2.77 (q, 2H), under DMSO peak (q, 2H), under H2O peak (m, 2H), 3.63 (m, 3), 4.93 (quintet, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.14 (d, 1H)	457

71			 3-(1-Azetidin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-(1-氮雜環丁-3-基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基)-喹啉		429
72			 3-(1-Azetidin-3-ylmethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(6-ethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylsulfanyl)-quinoline 3-(1-氮雜環丁-3-基甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(6-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]嗒呯-3-基硫烷基)-喹啉		443

其中：

I $IC_{50} \leq 100nM$；

II $100\ nM < IC_{50} \leq 1\ \mu M$；

III $1\ \mu M < IC_{50} \leq 10\ \mu M$；以及

IV $IC_{50} > 10\ \mu M$。

實施例 24：活體內分析

熟習該項技術者已知的激酶分析可用於分析本發明揭露之化合物及組成物之抑制活性。激酶分析包括，但不受限於下述實施例。

利用方程式：$Z'=1-[3*(\sigma_+ + \sigma_-)/|\mu_+ - \mu_-|]$（Zhang 等人，1999 J Biomol Screening 4(2) 67-73）篩選數據，其中 μ 表示平均偏差及 σ 表示標準偏差。下標表示正或負對照

組。強健篩選分析之 Z'評分應≥0.50。典型閾值=μ_+-3*σ_+。落於閾值以下之任何值記錄為“hit”。劑量反應係利用下述方程式分析：y=min+{(max-min)/(1+$10^{[化合物]-logIC50}$)}，其中 y 為所觀察到的最初斜率，max=無抑制劑之下的斜率，min=在無限抑制劑之下的斜率，以及 IC_{50} 為對應½總觀察到的幅度的化合物濃度（幅度＝max-min）。

MET 發光性為主之酶分析

材料：聚 Glu-Tyr(4：1)受質(Sigma Cat# P-0275)；ATP(Sigma Cat#A-3377，FW=551)；HEPES 緩衝液，pH 7.5；牛血清白蛋白(BSA)(Roche 92423420)；$MgCl_2$；星形孢菌素(放線菌(*Streptomyces sp.*)，Sigma Cat# 85660-1MG)；白色 Costar 384-井平底微量盤(VWR Cat# 29444-088)。MET 激酶(參下文)，激酶-Glo™(Promega Cat# V6712)。

儲備溶液：10 mg/ml 之聚 Glu-Tyr 的水溶液，儲存在-20℃；100 mM HEPES 緩衝液，pH 7.5(5 ml 之 1M 的儲備液+45 ml 之 miliQH_2O)；10 mM ATP(5.51 mg/ml，於 dH_2O 中)，儲存在-20℃(稀釋 50 μl 至每天總共 10 ml miliQH_2O=50 μM 之 ATP 流通存量)；1%之 BSA(1 g BSA 於 100 ml 之 0.1 M 的 HEPES 中，pH 7.5，儲存在-20℃)，100 mM 之 $MgCl_2$；200 μM 之星形孢菌素，2X 激酶-Glo™ 試劑(新鮮配備或儲存在-20℃)。

384-井設計安排的標準分析裝備（20 μl 之激酶反應物，40 μl 之檢測反應物）：10 mM 之 $MgCl_2$；0.3 mg/ml

之聚 Glu-Tyr；0.1%之 BSA；1μl 之測試化合物(於 DMSO 中)；0.4μg/ml 之 MET 激酶；10μM 之 ATP；100 mM 之 HEPES 緩衝液。正對照組含有 DMSO 不含測試化合物。負對照組含有 10μM之星形孢菌素。藉由添加 ATP 在時間 t=0 時引發激酶反應。在 21℃下培養激酶反應物 60 分鐘，接著於每一井中添加 20μl 之激酶-Glo™試劑以壓抑激酶反應及引發發光反應。在 21℃下培養 20 分鐘後，在微量盤讀取冷光儀中檢測發光性。

Met 之純化：

將自 12 L 之表現人類 Met 之激酶功能區塊的 Sf9 昆蟲細胞培養物的一半製造的沈澱細胞，再懸浮於含有 50 Mm 之 Tris-HCl(pH 7.7)及 250 mM NaCl 之緩衝液中，體積為每 1L 原始培養物約 40 ml。每 1L 原始培養物添加一錠羅氏試劑(Roche Complete)，無 EDTA 之蛋白酶抑制劑雞尾酒式混合劑(Cat# 1873580)。在 4℃下攪拌懸浮液 1 小時。在 4℃下，以 39,800 x *g*，藉由離心 30 分鐘去除殘餘物。將上清液傾析至 500 ml 之燒杯中以及添加 10 ml 之 50%之已預平衡於 50 Mm 之 Tris-HCl(pH 7.8)的 Qiagen Ni-NTA 洋菜膠(Cat# 30250)、50 mM 之 NaCl、10%之甘油、10 mM 咪唑及 10 mM 之甲硫胺酸的漿液中，並在 4℃下攪拌 30 分鐘。接著在 4℃下將品倒入滴液管柱及利用 10 倍管柱體積之 50 mM 之 Tris-HCl(pH 7.8)、500 mM 之 NaCl、10%之甘油、10 mM 之咪唑及 10 mM 之甲硫胺酸沖洗。使用二管柱體積之分段梯度洗脫液使蛋白質洗脫，該洗脫液各自依序含有

50 mM、200 mM 及 500 mM 之咪唑。每 1 mg 之蛋白質使用 40 單位之 TEV 蛋白酶(Invitrogen Cat# 10127017)，隔夜切斷 6x 之組胺酸標籤，同時在 4℃下，在 50 mM 之 Tris-HCl(pH 7.8)、500 mM 之 NaCl、10%之甘油，10 mM 之咪唑及 10 mM 之甲硫胺酸中透析。藉由使樣品通過 Pharmacia 之 5 ml 的 IMAC 管柱（(Cat# 17-0409-01)，充填有鎳且平衡於 50 mM 之 Tris-HCl(pH 7.8)、500 mM 之 NaCl、10%之甘油，10 mM 之咪唑及 10 mM 之甲硫胺酸中），去除 6x 之組胺酸標籤。切下蛋白質以低親合力結合至鎳管柱，以及利用分段梯度洗脫。分段梯度是先利用 15%及接著 80%之 B-側(A-側=50 mM 之 Tris-HCl(pH 7.8)、500 mM 之 NaCl、10%之甘油、10 mM 之咪唑及 10 mM 之甲硫胺酸)；B-側=50 mM 之 Tris-HCl(pH 7.8)、500 mM 之 NaCl、10%之甘油、500 mM 之咪唑及 10 mM 之甲硫胺酸)，各自 4 倍管柱體積。第一步驟洗脫出來的是 Met 蛋白質(15%)，而未切斷之 Met 及切斷之組胺酸標籤是在 80%之餾分洗脫出來。於 SDS-PAGE 凝膠分析確認切斷之 Met 的存在之後，收集 15%之餾；進一步藉由凝膠過濾層析法（在平衡於 50 mM 之 Tris-HCl(pH 8.5)、150 mM 之 NaCl、10%之甘油及 5 mM DTT 中之 Amersham Biosciences HiLoad 16/60 Superdex 200 製備等級(Cat# 17-1069-01)上），進行純化。合併最清淨的餾分，以及藉由在 Amicon Ultra-15 10,000 Da MWCO 離心過濾膜單元(Cat# UFC901024)中，濃縮至~10.4 mg/ml。

SelectScreen™ 激酶輪廓曲線(Invitrogen Corp.)

SelectScreen™ 為 Invitrogen Corporation, Madison, Wis. 發展之激酶篩選分析議定書的商標名。分析條件的細節可見於該公司的網站。

表 II 歸納出化合物 4 及 41 在濃度 1 μM 下對抗一組激酶的抑制作用%。

表 II

測試之激酶	在 1 μM 下之抑制作用%	
	化合物 4	化合物 41
ABL1 T315I	11	47
ABL1 Y253F	20	30
AKT1 (PKB α)	5	-1
ALK	-10	23
AURKA (Aurora A)	18	49
AURKB (Aurora B)	7	61
BRAF V599E	36	7
CDK1/環化素 B	5	17
CSF1R (FMS)	19	79
EGFR (ErbB1)	-2	0
EPHA2	-23	2
FES (FPS)	5	1
FGFR3	-4	26
FLT3 D835Y	8	35
FRAP1 (mTOR)		0
GRK4	2	-4
GSK3B (GSK3 β)	5	1
HCK	8	9
IGF1R	-3	6
IKBKB (IKK β)	-5	1

JAK2 JH1 JH2 V617F	-11	9
KDR (VEGFR2)	5	16
KIT T670I	-12	4
MAP2K1 (MEK1)	16	3
MAP4K4 (HGK)	-1	27
MAPK1 (ERK2)	9	0
MERTK (cMER)	7	10
MET (cMet)	92	98
MET M1250T	64	89
MST1R (RON)	9	53
NTRK3 (TRKC)	7	85
PDGFRA T674I	-9	-1
PDK1	7	6
PIM1	4	0
PLK1	0	0
PRKCD (PKC delta)	4	5
PTK2B (FAK2)	6	12
RET	5	21
ROS1	7	41
RPS6KB1 (p70S6K)	3	5
TEK (Tie2)	8	4
TYRO3 (RSE)	19	22

細胞分析

在37℃下，在5%CO_2中，使GTL16細胞維持在DMEM培養基（補充10%之胎牛血清(FBS)、2mM之L-麩胺醯胺及100單位之盤尼西林／100μg之鏈黴素）。

TPR-MET Ba/F3 細胞係藉由逆轉錄病毒系統穩定地轉換人類 TPR-MET 基因至 Ba/F3 細胞中而產生。所有細胞株係生長在 RPMI-1640（補充有 1X 盤尼西林 1／鏈黴素及 10%之胎牛白蛋白(Invitrogen, Carlsbad,CA)）。細胞是維持在 37℃下，5%CO_2之增濕培養箱中。

細胞存活分析

在下述分析中，二重覆地測試化合物。

96-井 XTT 分析(GTL16 細胞)：在分析的前一天，將生長培養基抽氣及將分析培養基添加至細胞中。在分析當天，在 37℃下，在 5%CO_2中，在 96 井平底微量盤中，使細胞生長於含有不同濃度之化合物的生長培養基中（二重覆）72 小時。開始的細胞數為每一井 5000 個細胞以及體積為 120μl。在 72 小時之培養結束時，於微量盤之每一井中添加 40μl 之 XTT 標記混合物（鈉 3'-[1-(苯基胺基羰基)-3,4-四唑鎓]-雙(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸水合物及 Electron-耦合試劑：PMS (N-甲基二苯并吡嗪甲基硫酸鹽之 50：1 溶液）。在 37℃下，再培養 5 小時後，利用分光光度計測量 450 nm 下的吸光度讀數，以 650 nm 作為背景校正。

96-井 XTT 分析(Ba/F3 細胞)：在 37℃下，在 5%CO_2中，在 96 井平底微量盤中，使細胞生長於含有不同濃度之化合物的生長培養基中（二重覆）72 小時。開始的細胞數為每一井 5000-8000 個細胞以及體積為 120μl。在 72 小時之培養結束時，於微量盤之每一井中添加 40μl 之 XTT 標

記混合物（鈉 3'-[1-(苯基胺基羰基)-3,4-四唑鎓]-雙(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸水合物及 Electron-耦合試劑：PMS (N-甲基二苯并吡嗪甲基硫酸鹽之 50：1 溶液）。在 37℃下，再培養 2-6 小時後，利用分光光度計測量 450 nm 下的吸光度讀數，以 650 nm 作為背景校正。

磷醯化作用分析

MET 磷醯化作用分析：將 GTL16 細胞以每 60x15 mm 培養皿(Falcon)含 1x10^6 細胞的濃度，平盤培養於 3 mL 之分析培養基中。隔天於培養基中添加不同濃度之化合物及在 37℃、5%CO_2下培養 1 小時。於 1 小時後，使培養基脫氣及利用 1XPBS 沖洗細胞一次。使 PBS 脫氣及將細胞收集在 100μl 之改質 RIPA 溶解緩衝液(Tris HCl pH 7.4，1%之 NP-40，5mM 之 EDTA，5mM 之 NaPP，5mM 之 NaF，150 mM 之 NaCl，蛋白酶抑制劑雞尾酒套組(Sigma)，1mM 之 PMSF，2mM 之 $NaVO_4$)，以及轉移至 1.7 mL 微量離心管，及在冰上培養 15 分鐘。於溶解後，將試管離心（10 分鐘，14,000 g，4℃)。接著將溶解物轉移至新鮮的微量離心管。利用 2X SDS PAGE 充填緩衝劑，以 1:2(250,000 細胞／管)之比例稀釋樣品，以及在 98℃下加熱 5 分鐘。溶解物係在 NuPage（4-12%之 Bis-Tris 凝膠，1.0 mm x 12 之井(Invitrogen)），在 200V、400mA 下進行約 40 分鐘而分離。接著將樣品轉移至 0.45μm 之硝基纖維素膜濾紙三明治型套組(Invitrogen)，在 75V、400mA 下進行約 1 小時。於轉移後，在室溫下，將膜放置在阻隔緩衝液（含有 0.1%吐溫

(Tween)）1 小時，伴隨溫和的搖動。去除阻隔緩衝液及添加抗 - 磷 -Met(Tyr1234/1235) 抗體 (Cell Signaling Technologies Cat. # 3126L)於含 5%之 BSA、0.05%之吐溫(Tween)®20 之 1X PBS 中的 1：500 之稀釋液，以及使墨漬在室溫下培養隔夜。隔天利用 1XPBS，0.1%之吐溫 20(Tween20)沖洗墨漬 3 次。添加 HRP 共軛之羊-抗兔抗體(Jackson ImmunoResearch Laboratories，Inc. #111-035-003)於阻隔緩衝液中之 1：3000 的稀釋液，以及接著在室溫下利用溫和搖動培養 1 小時。利用 1XPBS，0.1%之吐溫 20(Tween20)沖洗墨漬 3 次，以及利用 SuperSignal West Pico 化學發光受質(Pierce #34078)目視檢測化學發光性。

實施例 25：GTL16 腫瘤異種移殖模型

材料及方法

在研究開始時，雌性無胸腺裸小鼠(nu/nu，得自 Harlan)為 6-8 週大，體重範圍為 18-22 g。在整個研究期間，動物無限制地取用食物及水。老鼠係在 12 小時之光循環、70-74 °F 及濕度 40-60 % 下，安置在經照射之 Alpha-dri® bed-o-cobs®實驗動物墊料上，關閉在靜態微型隔離室中。所有涉及動物的實驗步驟皆依照 NIH 之實驗動物的照顧及使用指引（*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*）進行及所有協定皆由內部實驗動物照顧及使用委員會（Internal Animal Care and Use Committee (IACUC)）認可。

腫瘤移殖

自內部細胞生物部（internal Cell Biology Department）培養及維持之 GTL-16 腫瘤細胞，引發異種移殖。每一測試老鼠接受懸浮於 100 μL 之無血清 RPMI 培養基之 $4x10^6$ 細胞的皮下注射。當平均腫瘤尺寸到達約 150 mm^3 時，在第 5 天使腫瘤任意地分成治療組。每一劑量組別含有 n=5 隻老鼠。使用下述公式計算腫瘤體積：

腫瘤體積=$(w^2 \times l)/2$，其中 w＝腫瘤之寬度及 l=腫瘤之長度，以 mm 計。腫瘤重量可利用下述假定來評估，其中 1 mg 相當於 1 mm^3 之腫瘤體積。

腫瘤生長抑制(TGI)分析

TGI 係由經載劑處理及經藥物治療之老鼠的平均腫瘤體積之差異來計算，以百分比表示。

$$\%TGI = \frac{\text{平均腫瘤體積}_{\text{對照組}} - \text{平均腫瘤體積}_{\text{藥物治療組}}}{\text{平均腫瘤體積}_{\text{對照組}}} \times 100$$

MTV 係定義為在該天餘留於研究中之動物數目 n 的平均腫瘤體積(MTV)。

結果

化合物 4 之 GTL16 腫瘤生長研究的結果係顯示於第 1 圖、第 2 圖及第 3 圖中。

在第 1 圖中，連續 14 天，以 10、20、30 及 100 mg/kg 之劑量，一天二次(Q12H)，及以 60 mg/kg 之劑量，一天一次(Q24H)，口服(PO)投藥化合物 4。治療開始在第 4 天。在治療的最後一天，10、20、30、100 mg/kg PO Q12H 及 60 mg/kg PO Q24H 之劑量，與經載劑治療組之平均腫瘤體

積相較，分別使平均腫瘤體積減少 65%(p<.0001)、75%(p<.0001)、81%(p<.0001)、87%(p<.0001)及 75%(p<.0001)。在此等劑量下，化合物 4 顯示出在經治療之老鼠的腫瘤中，已抑制高於 90%之 MET 自體磷醯化作用。在治療的最後一天，在不同的時間點(最終劑量後 1、2、6 及 12 小時)，藉由西方式點墨法(Western Blot)評估切除之腫瘤中的 MET 自體磷醯化作用且與載劑對照組比較。以 10、30 及 100 mg/kg PO Q12H 治療的老鼠之腫瘤，在所有時間點下，磷-MET 濃度比載劑對照組小 10%。

第 2 圖顯示口服及腹腔內投藥化合物 4 對裸鼠之 GTL16 腫瘤之腫瘤生長抑制作用(TGI)的效果。所有治療在腫瘤細胞移殖後第 4 天開始。在 14 天給藥療程結束時，自經載劑治療之老鼠的平均腫瘤體積與經藥物治療之老鼠的平均腫瘤體積之差異計算最終 TGI%，以經載劑治療之對照組的平均腫瘤體積之百分比表示。

第 3 圖顯示口服及腹腔內投藥化合物 4 對 GTL16 腫瘤之生長的效果。以 100 μl 之輸送體積，在雌性無胸腺裸鼠右側腹皮下接種 $4x10^6$ 之 GTL16 細胞。容許腫瘤生長 4 天。連續 14 天，每天二次，對老鼠口服給藥 10、20、30 及 100 mg/kg，以及每天一次，口服給藥 60 mg/kg。在研究結束當天，立即切除完整腫瘤及稱重（毫克），最終腫瘤濕重（毫克）作為主要療效指標（primary efficacy endpoint）。

化合物 41 之 GTL16 腫瘤生長研究的結果係顯示於第 4 圖、第 5 圖及第 6 圖中。

在第 4 圖中，連續 13 天，以 1、3、10 及 30 mg/kg 之劑量，一天二次(Q12H)，口服(PO)投藥化合物 41。治療開始在第 6 天。在治療的最後一天，1、3、10 及 30 mg/kg PO Q12H 之劑量，與經載劑治療組之平均腫瘤體積相較，分別使平均腫瘤體積減少 42%(p=.0030)、67%(p<.0001)、80%(p<.0001)及 87%(p<.0001)。

第 5 圖顯示口服及腹腔內投藥化合物 41 對裸鼠之 GTL16 腫瘤之腫瘤生長抑制作用(TGI)的效果。所有治療在腫瘤細胞移殖後第 6 天開始。在 13 天給藥療程結束時，自經載劑治療之老鼠的平均腫瘤體積與經藥物治療之老鼠的平均腫瘤體積之差異計算最終 TGI%，以經載劑治療之對照組的平均腫瘤體積之百分比表示。

第 6 圖顯示口服及腹腔內投藥化合物 41 對 GTL16 腫瘤之生長的效果。以 100μl 之輸送體積，在雌性無胸腺裸鼠右側腹皮下接種 $4x10^6$ 之 GTL16 細胞。容許腫瘤生長 6 天。連續 13 天，每天二次，對老鼠口服給藥 1、3、10 及 30 mg/kg。在研究結束當天，立即切除完整腫瘤及稱重（毫克），最終腫瘤濕重（毫克）作為主要療效指標（primary efficacy endpoint）。

縮寫

IP	腹腔內
PO	經口服
BID	每天二次
Q12H	每 12 小時

Q24H	每 24 小時
RPMI	羅斯威爾派克紀念研究所（Roswell Park Memorial Institute）
NIH	國家衛生院（National Institute of Health）
IACUC	實驗動物管理及使用委員會（Animal Care and Use Committee）
TGI	腫瘤生長抑制作用
MTV	平均腫瘤體積

應瞭解的是，在本文中揭露之實施例及具體例僅為例示說明的目的，以及將對熟習該項技術者暗示有鑒於本文之各種不同改良或改變，且此等改良或改變係包括於本申請案之精神及範圍內以及附帶之申請專利範圍的範圍內。在本文中引用的所有公開文獻、專利及專利申請案在此全面地全文併入本文中以供參考。

【圖式簡單說明】

第 1 圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物 4 之後的平均腫瘤體積降低；

第 2 圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物 4 之後的腫瘤生長抑制作用(TGI)；

第 3 圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤重量相較，於投藥化合物 4 之後的腫瘤重量降低；

第 4 圖與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物 41 之後的平均腫瘤體積降低；

第 5 圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤體積相比較，於投藥化合物 41 之後的腫瘤生長抑制作用(TGI)；以及

第 6 圖例示說明與經載劑治療組之平均腫瘤重量相較，於投藥化合物 41 之後的腫瘤重量降低。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

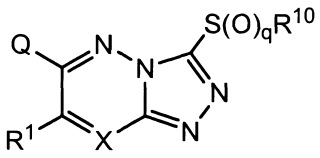
本發明揭露係關於雙環三唑蛋白質激酶調節劑，及使用此等化合物以治療藉由激酶活性調節之疾病的方法。

六、英文發明摘要：

The present disclosure provides bicyclic triazole protein kinase modulators and methods of using these compounds to treat diseases mediated by kinase activity.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之化合物：



(I)，

或其鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物或藥學上可接受之鹽類或溶劑化物，其中：

Q 獨立地為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，其中 Q 任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 所取代；

X 為 N 或 CR^2；

q 獨立地為整數 0 至 2；

R^1 及 R^2 各自任擇地獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$、

$-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6；以及 m 獨立地為整數 0 至 2；或

R^1 及 R^2 形成經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^7 各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^3、R^6及R^7如上文所述，以及R^4及R^5,與其所連接的N原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{10} 獨立地為氫、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，其中 R^{10} 任擇地獨立地由 1 至 6 個 R^{28} 所取代；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經

取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6，以及每一 m 獨立地為整數 0 至 2；

R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}及R^{27}係各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^{23}、R^{26}及R^{27}係如上文所述，以及R^{24}及R^{25}，與其所連接的 N 原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{28}是獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基,經取代或未經取代之-O-芳基,經取代或未經取代之芳

基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$，其中每一 j 獨立地為整數 0 至 6，以及 m 獨立地為整數 0 至 2；以及其中 R^{28} 係任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{35} 所取代；

R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33} 及 R^{34} 各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-O-芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之-O-雜芳基，或經取代或未經取代之雜芳基烷基，或

R^{30}、R^{33} 及 R^{34} 係如上文之描述，以及 R^{31} 及 R^{32}，與其等所連接之 N 原子一起，形成經取代或未經取代之雜環烷基，或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未

經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jN^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$，其中每一 j 係各自獨立地為整數 0 至 6，以及 m 獨立地為整數 0 至 2；

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 及 R^{35} 各自任擇地獨立地由 1 至 3 個基團所取代，每一基團各自獨立地選自於氫、鹵素、羥基、胺基、胺基單烷基、胺基二烷基、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、氧基、烷基、-O-烷基及-S-烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、

經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

q 獨立地為 0；

R^1 及 R^2 係各自任擇地獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^3$、$-(CH_2)_jC(O)R^3$、$-(CH_2)_jC(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^4R^5$、$-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$、$-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^7$、$-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$ 或 $-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$；

R^{10} 獨立地為經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取

代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒咔基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咔基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基(thiaciazolyl)、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代

之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基,經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒呯基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒呯基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、

$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或
$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28}獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基，經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基，經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶

基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒咔基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咔基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑

基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒**吥**基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒**吥**基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

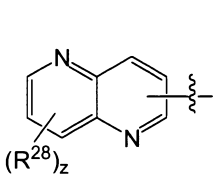
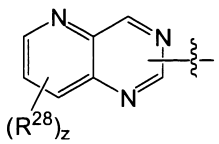
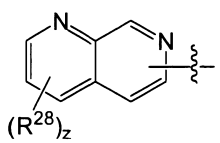
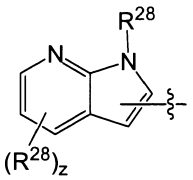
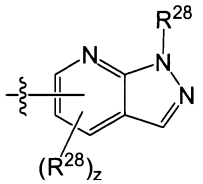
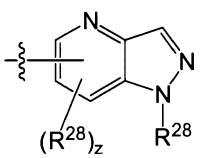
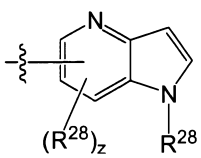
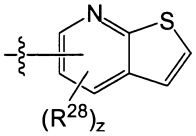
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

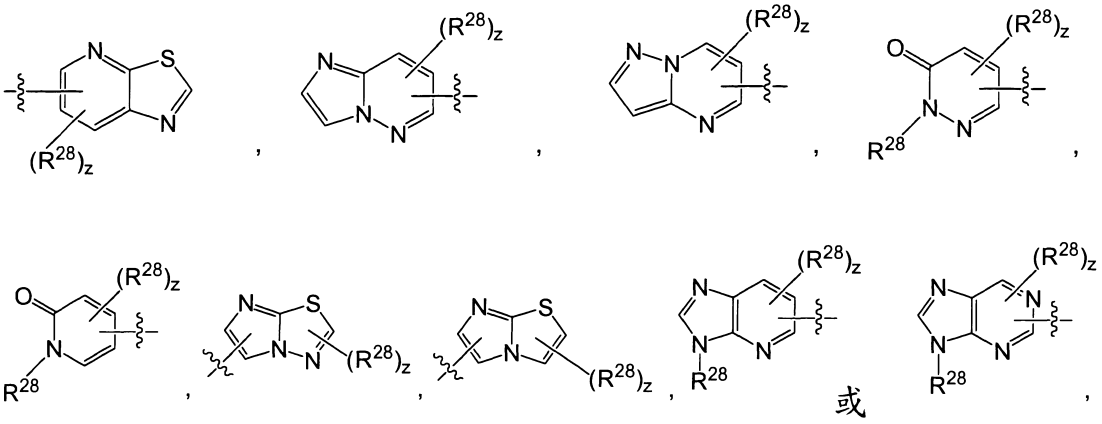
Q獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^1及R^2係各自獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；

X為CR^2；

R^{10}獨立地為：


，

，

，

，

，

，

，

，



其中 z 獨立地為整數 0 至 6；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28} 獨立地為共價鍵、氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之

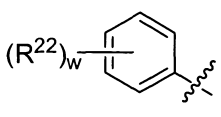
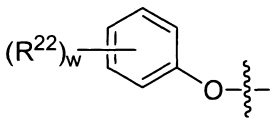
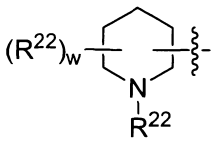
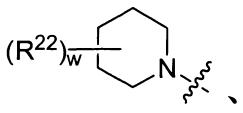
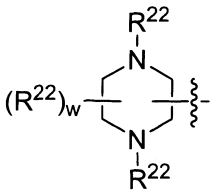
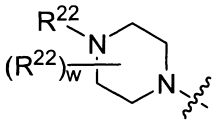
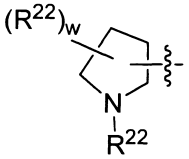
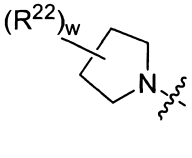
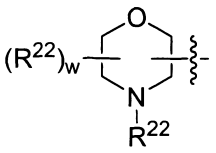
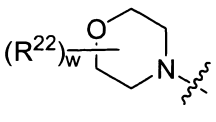
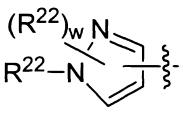
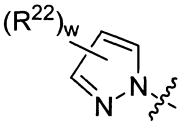
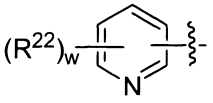
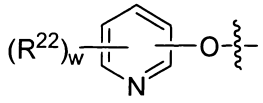
呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基,經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒𠯿基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒𠯿基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；以及

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全

氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jN^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中：

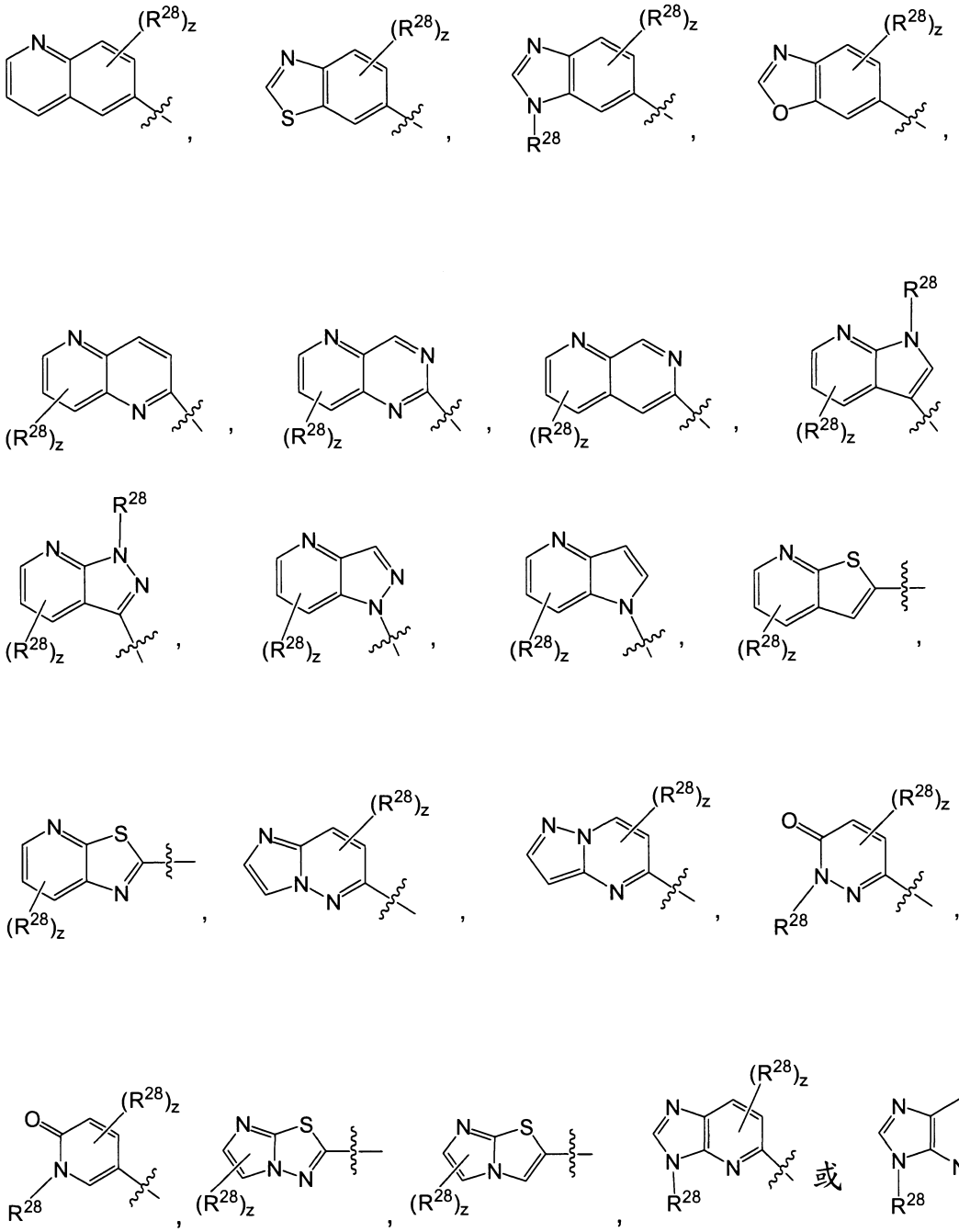
Q獨立地為氫、氟、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)烷基]_2$，


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

，或

，其中每一烷基任擇地獨立地由1至3個R^{22}基團所取代，以及其中w獨立地

為整數 0 至 3；及其中二個 R^{22} 基團任擇地與 $-O(CH_2CH_2)O-$ 形成環狀結構；

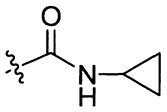
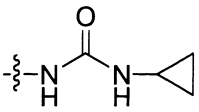
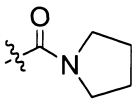
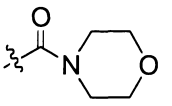
R^1 及 R^2 各自獨立地為氫；

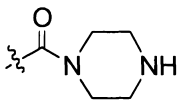
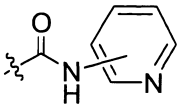
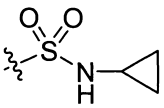
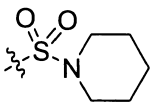
R^{10} 獨立地為：

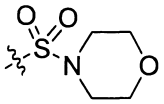


R^{22} 獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、$-(C_1-C_6)$烷基、

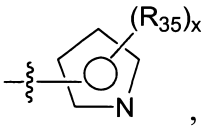
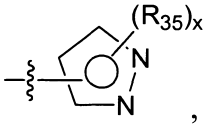
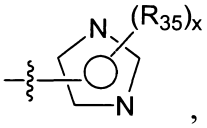
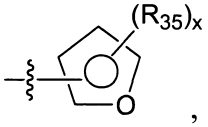
$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jOH$、$-(CH_2)_jC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jSO_2CH_3$、$-(CH_2)_jSO_2NH_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1\text{-}C_6)$-烷基、$-(CH_2)_jSO_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1\text{-}C_6)$烷基(OH)、苯基、

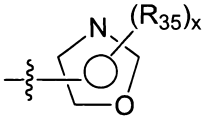
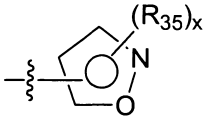
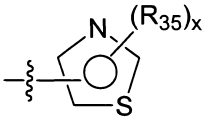
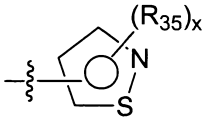
 、  、  、  、

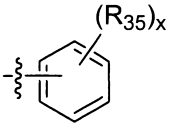
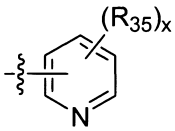
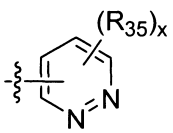
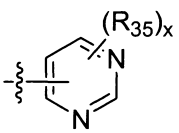
 、  、  、  ，或

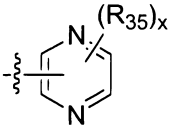
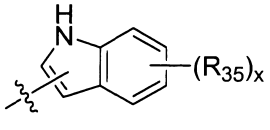
 ；

R^{28}獨立地為：

 ，  ，  ，  ，

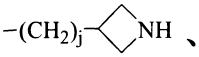
 ，  ，  ，  ，

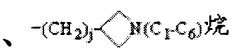
 ，  ，  ，  ，

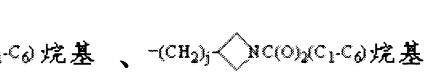
 或  ；

x 獨立地為整數 0 至 6；以及

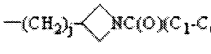
R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、環$(C_3\text{-}C_{10})$烷基、全氟$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jOC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)C(O)N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jS(O)_m(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、$-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、

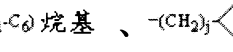


、


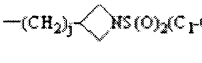
、


、



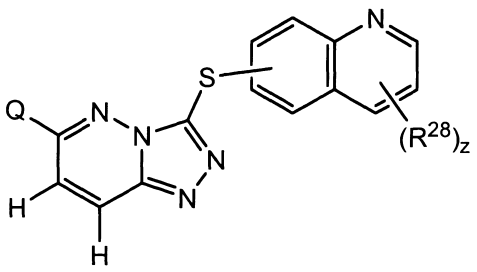
、


，或



。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 II 之結構：



(II)，

其中：

Q獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取

代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒<u>吡</u>基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒<u>吡</u>基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、

$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代

之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮,經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒呯基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒呯基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$；以及

R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取

代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒呯基,經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒呯基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、

$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

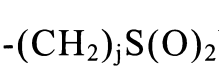
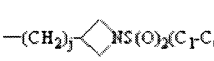
6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中：

Q獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

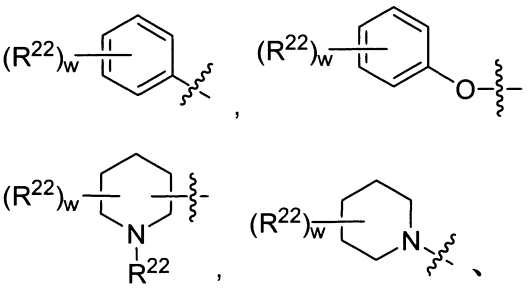
R^{28} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒卟基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧

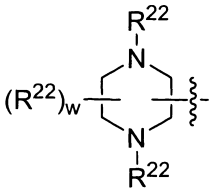
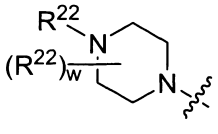
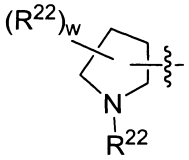
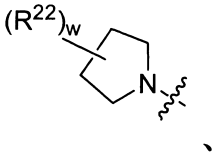
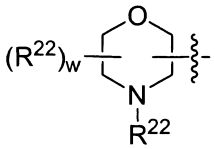
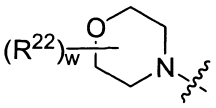
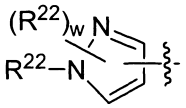
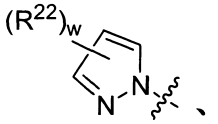
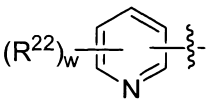
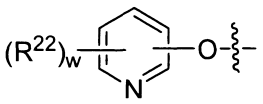
啶基、經取代或未經取代之嗒咁基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；以及

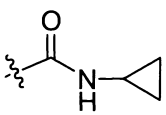
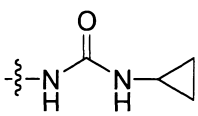
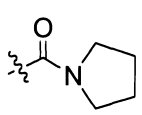
R^{35} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、  、  、  、，或  。

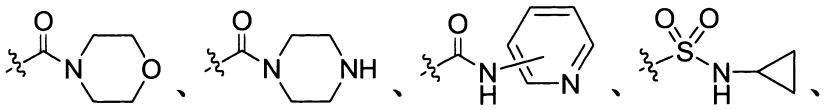
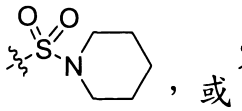
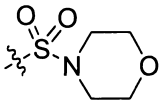
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

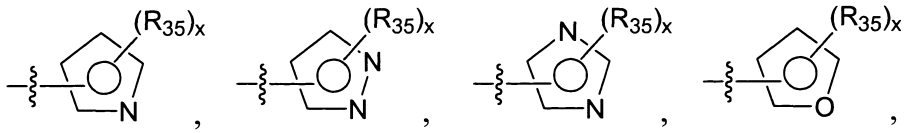
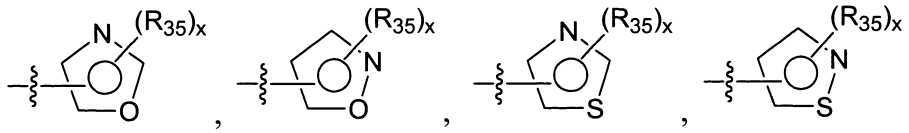
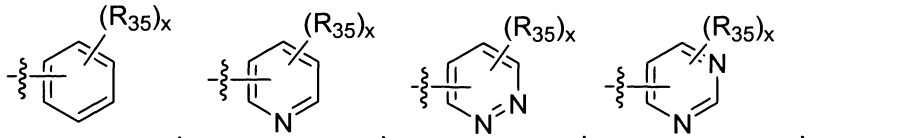
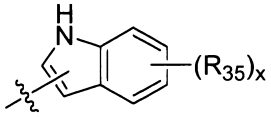



、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
，或 
，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0 至 3；以及其中二個 R^{22} 基團任擇地與 $-O(CH_2CH_2)O-$ 形成環狀結構；

R^{22} 獨立地為 -H、-F、Cl、Br、I、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jOH$、$-(CH_2)_jC(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$(CH_2)_jNH(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1-C_6)烷基)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)N((C_1-C_6)烷基)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jSO_2CH_3$、$-(CH_2)_jSO_2NH_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$-烷基、$-(CH_2)_jSO_2N((C_1-C_6)烷基)_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$烷基(OH)、苯基、 
、 
、 
、


、
、
、 
、
，或 
；

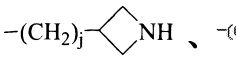
R^{28}獨立地為：




或 
；

x獨立地為整數0至6；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1$-$C_6)$烷基、環$(C_3$-$C_{10})$烷基、全氟$(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jOC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jOC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)(C_1$-$C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1$-$C_6)$烷

基、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)O(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1-C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jNHC(O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1-C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)C(O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、-$(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)S(O)_2(C_1-C_6)$烷基、


、

、

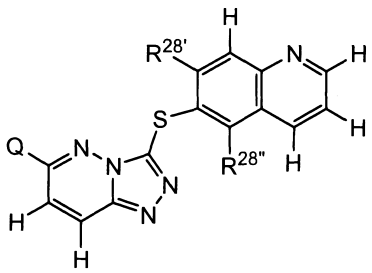
、


、

，或


。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 III 之結構：


(III)，

其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取

代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未

經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒呯基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒呯基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、胺基、胺基單烷基，或胺基二烷基，其中$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自任擇地獨立地由 1 至 3 個R^{35}所取代；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取

代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒咿基,經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咿基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經

取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

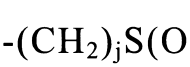
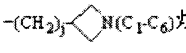
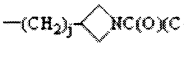
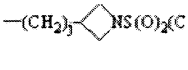
9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中：

Q獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

R^{22}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、

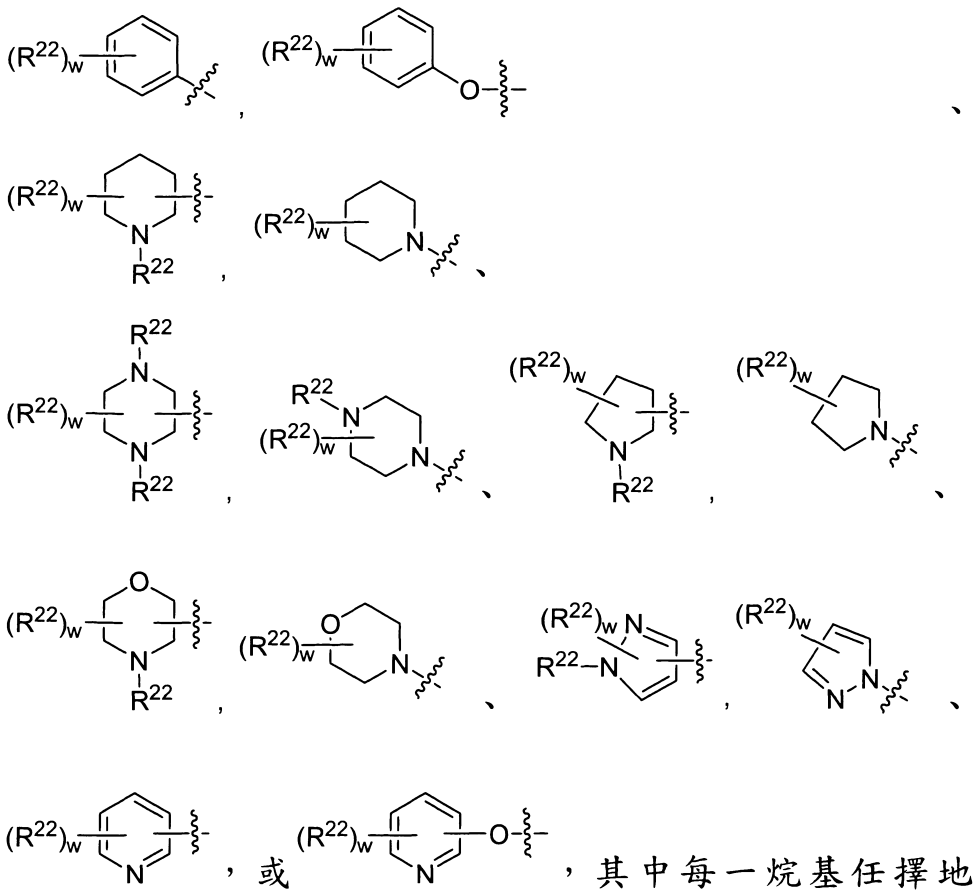
$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、  、、  、，或  。

10. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中：

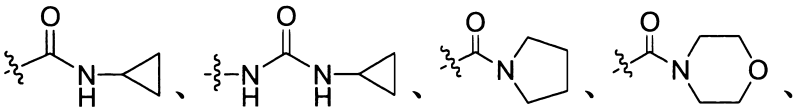
Q獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

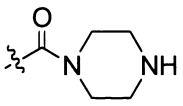
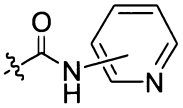
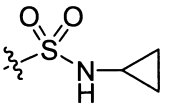
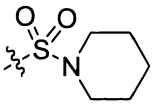


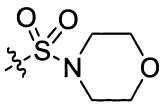
，或，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0 至 3；以及其中二個 R^{22} 基團任擇地與 $-O(CH_2CH_2)O-$ 形成環狀結構；

R^{22} 獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jOH$、$-(CH_2)_jC(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jSO_2CH_3$、$-(CH_2)_jSO_2NH_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$-烷基、$-(CH_2)_jSO_2N((C_1-C_6)$烷

基)$_2$、-$(CH_2)_jSO_2NH(C_1$-$C_6)$烷基(OH)、苯基、

 、、、、

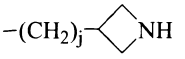
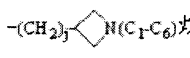
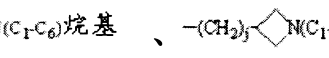
 、  、  、  ，或

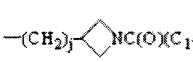
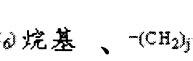
 ；

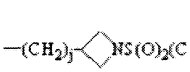
$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、烷基，或全氟烷基；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1$-$C_6)$烷基、環$(C_3$-$C_{10})$烷基、全氟$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jCN$、-$(CH_2)_jO(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jC(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNH_2$、-$(CH_2)_jNH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jOC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jOC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jOC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jNHC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jS(O)_m(C_1$-$C_6)$烷基、

$-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、$-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基、

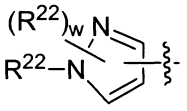
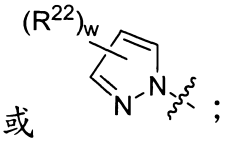

、

、

、


、

，或

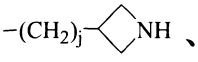

。

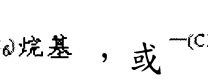
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中：

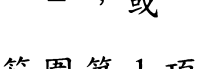
Q 獨立地為$(C_1\text{-}C_6)$烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-N[(C_1\text{-}C_6)$烷基$]_2$、


或

；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基，或三氟甲基；以及

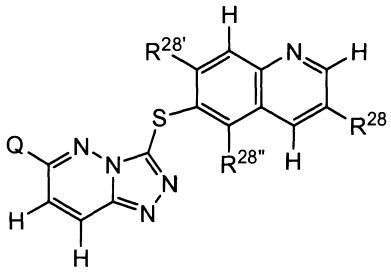
R^{35}獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、三氟甲基、

、

、

、


，或

。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 IV 之結構：


(IV)，

其中：

Q獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之-O-吡啶基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之異噻唑基，或經取代或未經取代之三唑基；

R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或

未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒<u>并</u>基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒<u>并</u>基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮,經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒哄基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶

基、經取代或未經取代之嗒吡基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$；以及

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或全氟烷基，其中R^{28}、$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自任擇地獨立地由1至3個R^{35}所取代；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之氮雜環丁基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或

未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之噌吟基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒呯基,經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒呯基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$，或$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中：

Q 獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、胺基、經取代或未經取代之胺基單烷基、經取代或未經取代之胺基二烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯氧基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基、經取代或未經取代之吡咯烷基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之-O-吡啶基；

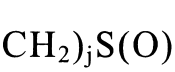
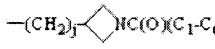
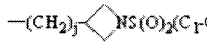
R^{22} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$、$-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$，或$-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$；

R^{28} 獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取

代之雜環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之聯苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之吡唑基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之吡嗪基、經取代或未經取代之嘧啶基、經取代或未經取代之苯并噻唑基、經取代或未經取代之嘌呤基、經取代或未經取代之苯并咪唑基、經取代或未經取代之吲哚基、經取代或未經取代之異喹啉基、經取代或未經取代之喹喔啉基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之苯并噁唑基、經取代或未經取代之[1,5]二氮雜萘基、經取代或未經取代之吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、經取代或未經取代之[1,7]二氮雜萘基、經取代或未經取代之 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、經取代或未經取代之吡啶基-2-酮、經取代或未經取代之咪唑并[1,2-*b*]嗒咿基、經取代或未經取代之吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、經取代或未經取代之嗒咿基-3-酮、經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻西唑基（thiaciazolyl）、

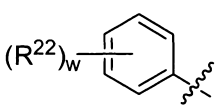
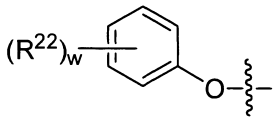
經取代或未經取代之咪唑并[2,1-*b*]噻唑基，或經取代或未經取代之咪唑并[4,5-*b*]吡啶基；

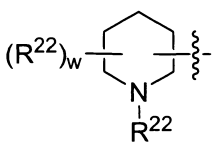
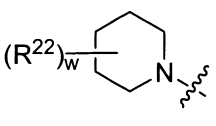
$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；以及

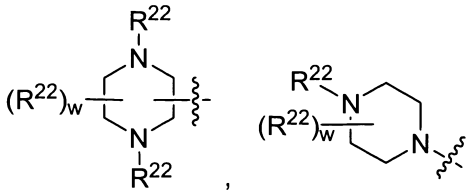
R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、全氟烷基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jOR^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$、$-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$、$-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$、$-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$、  、  、、  、，或  。

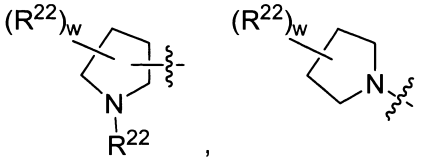
14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中：

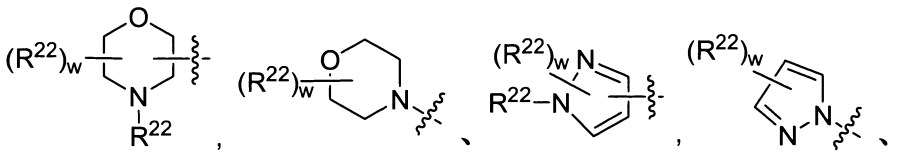
Q獨立地為氫、氯、經取代或未經取代之烷基、全氟烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基，或$-N[(C_1-C_6)$烷基$]_2$，

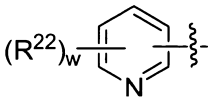
 、  、

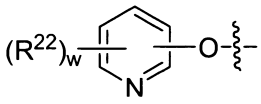
 、  、


、

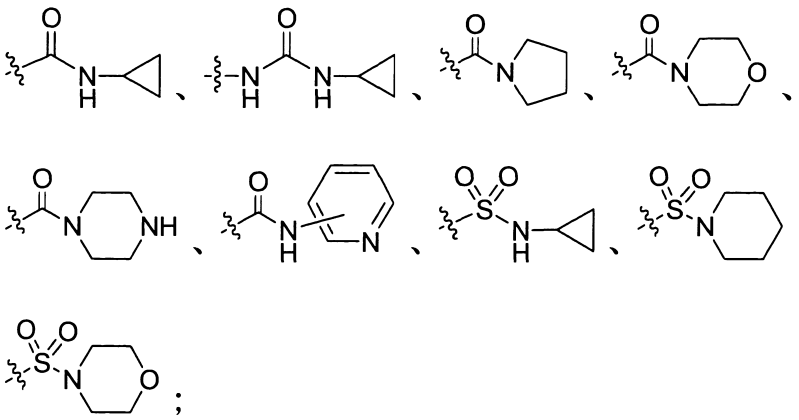

、


、


，或

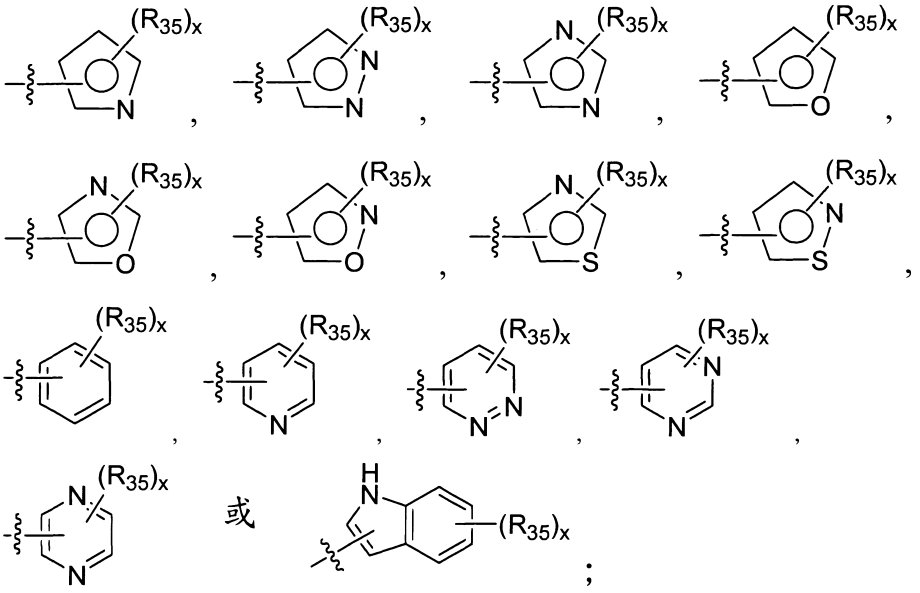

，其中每一烷基任擇地獨立地由 1 至 3 個 R^{22} 基團所取代，以及其中 w 獨立地為整數 0 至 3；以及其中二個 R^{22} 基團任擇地與 $-O(CH_2CH_2)O-$ 形成環狀結構；

R^{22} 獨立地為-H、-F、Cl、Br、I、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jOH$、$-(CH_2)_jC(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jN((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNHC(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNHSO_2(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_jSO_2CH_3$、$-(CH_2)_jSO_2NH_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$-烷基、$-(CH_2)_jSO_2N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$烷基(OH)、苯基、



；

R^{28}獨立地為：



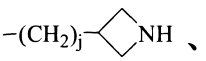
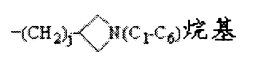
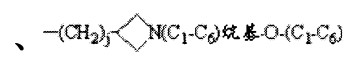
；

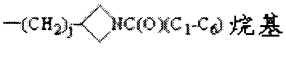
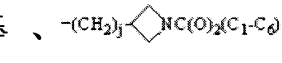
其中 x 獨立地為整數 0 至 6；

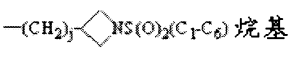
$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、經取代或未經取代之烷基，或全氟烷基；以及

R^{35}獨立地為氫、鹵素、硝基、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、環$(C_3\text{-}C_{10})$烷基、全氟$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jCN$、$-(CH_2)_jO(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jC(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-(CH_2)_jNH_2$、$-(CH_2)_jNH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、$-(CH_2)_jN((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH_2$、$-(CH_2)_jC(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基)、

-$(CH_2)_jC(O)N$-$((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jOC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jOC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jOC(O)N((C_1$-$C_6)$-烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jNHC(O)NH_2$、-$(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jNHC(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$烷基$)C(O)N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jS(O)_m(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jS(O)_2NH_2$、-$(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1$-$C_6)$烷基)、-$(CH_2)_jS(O)_2N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1$-$C_6)$烷基、-$(CH_2)_jN((C_1$-$C_6)$-烷基$)S(O)_2(C_1$-$C_6)$烷基、


、

、

、

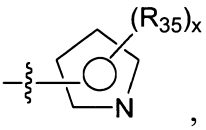
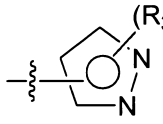
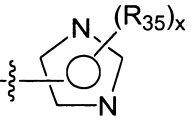

、

，或


。

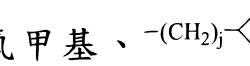
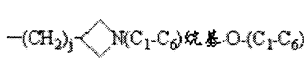
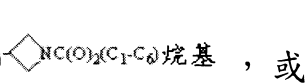
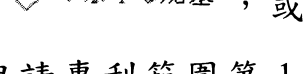
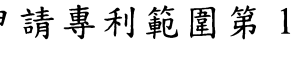
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中：

Q 獨立地為經取代或未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、-NH_2、-$NH(C_1$-$C_6)$烷基或-$N[(C_1$-$C_6)$烷基$]_2$；

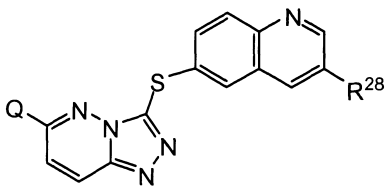
R^{28}獨立地為


，

或

；

$R^{28'}$及$R^{28''}$係各自獨立地為氫、鹵素、$(C_1$-$C_6)$烷基，或三氟甲基；以及

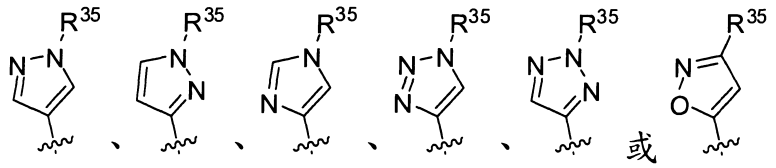
R^{35}獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、三氟甲基、  、  、  、  、  ，或。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式V之結構：


(V),

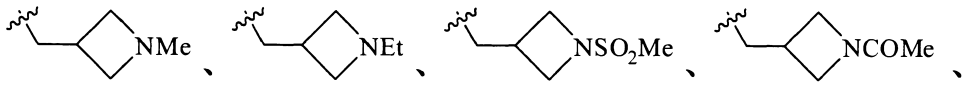
其中：

Q為甲基、乙基、環丙基、異丙基、-$NHCH_3$，或-CH_2CF_3；

R^{28}為  ；

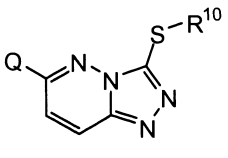
以及

R^{35}為甲基、乙基、環丙基，或CF_3CH_2-、



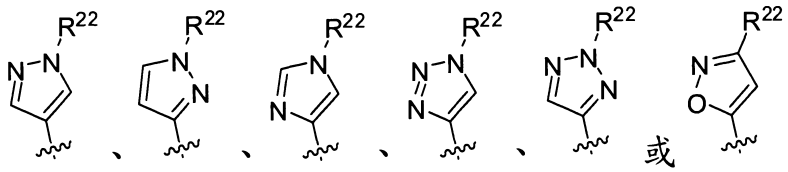


17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式VI之結構：

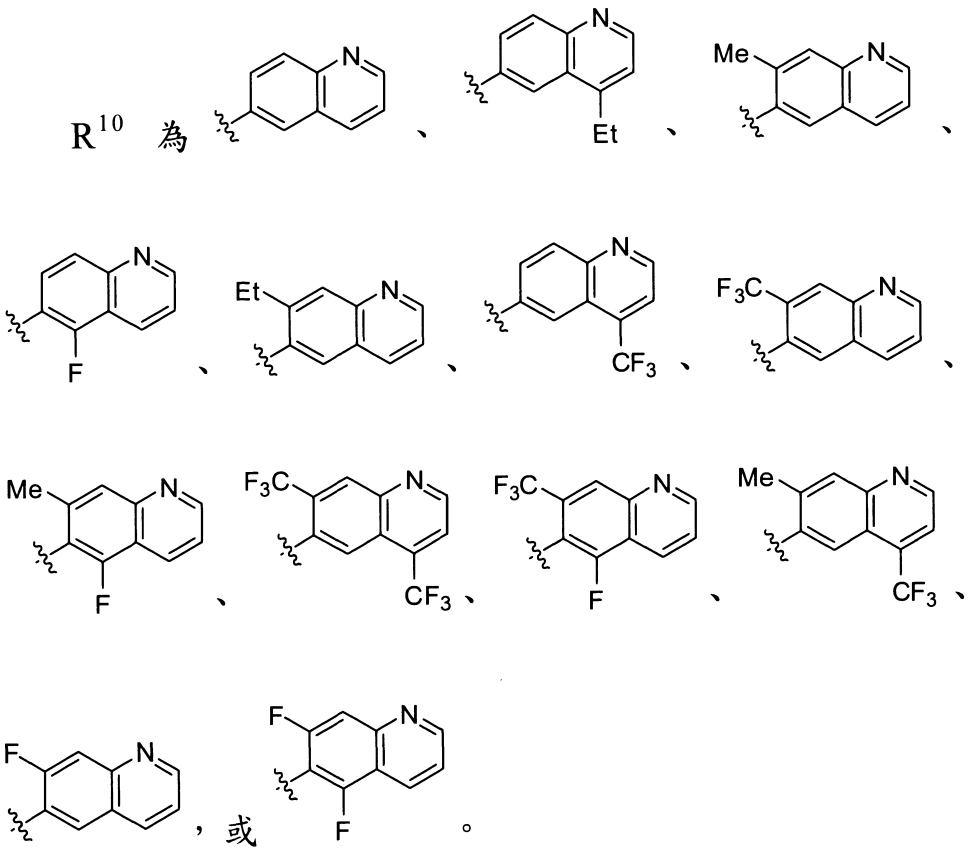


(VI)，

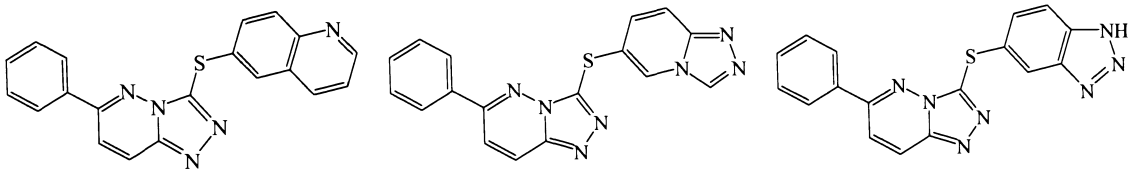
其中：

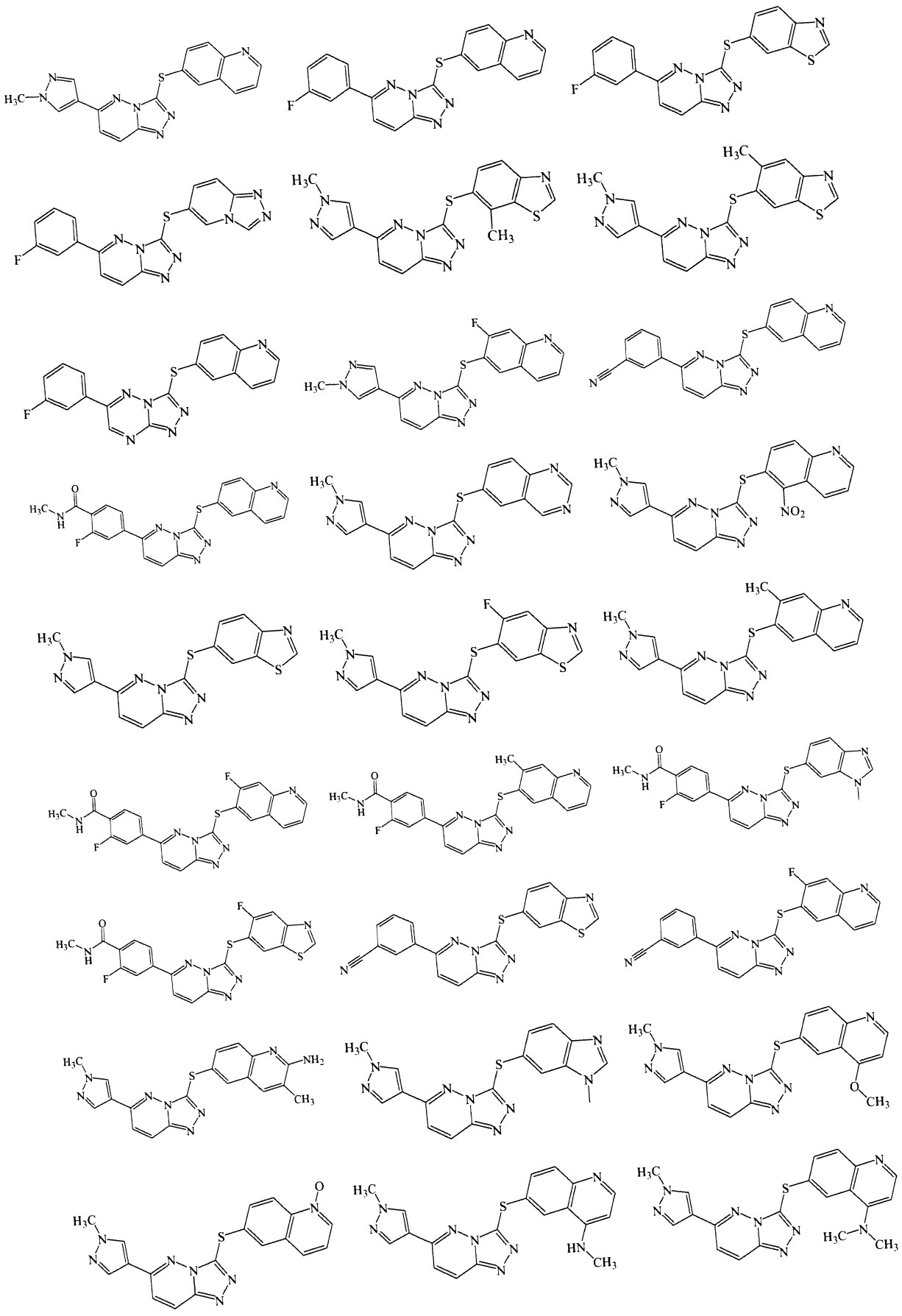
Q 為  ；

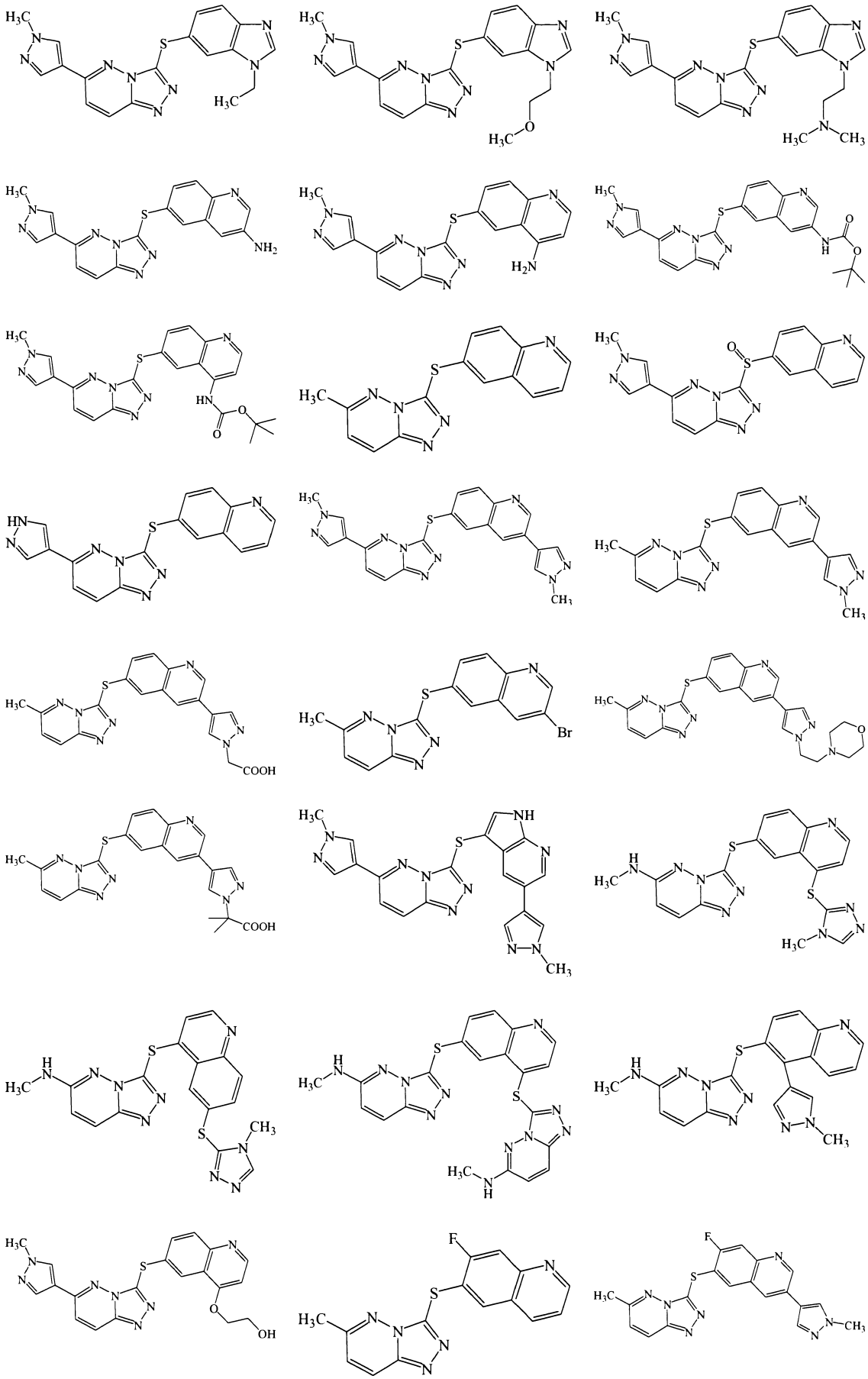
R^{22} 為甲基、乙基、環丙基，或 CF_3CH_2-；以及

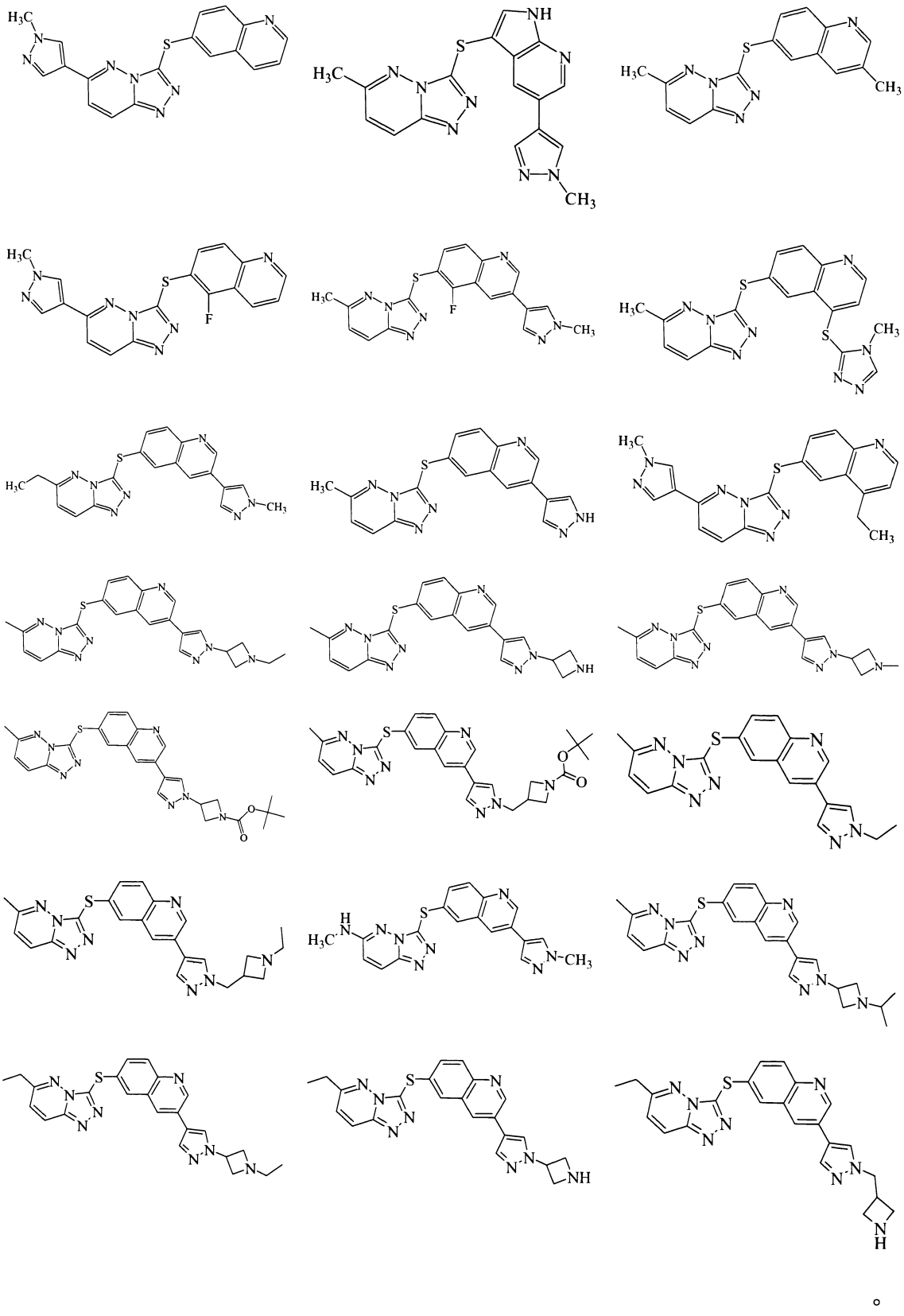
R^{10} 為  ，或 。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式之結構：









19. 一種調節蛋白質激酶的活性之方法，包含使該蛋白質激酶與式 I 之化合物接觸。

20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中該蛋白質激酶為 Ron 受體酪胺酸激酶、Met 受體酪胺酸激酶、ALK 受體酪胺酸激酶、MER 受體酪胺酸激酶、Tyro3／Sky 受體酪胺酸激酶、AXL 受體酪胺酸激酶、TRKC 受體酪胺酸激酶、ROS 受體酪胺酸激酶、CSF1R／FMS 受體酪胺酸激酶、BRAF 激酶，或 Raf1 激酶。

21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該蛋白質激酶為 Met 受體酪胺酸激酶。

22. 一種治療人類病患上的癌症之方法，該人類病患需要此治療，該方法包含：對該病患投藥治療上有效量之式 I 的化合物。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該癌症為乳癌、肺癌、黑色素瘤、結直腸癌、膀胱癌症、卵巢癌症、前列腺癌、腎臟癌、鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、子宮肌肉瘤、多發性骨髓瘤（multiple myeloma）、乳突性腎細胞癌、胃癌症、肝癌、頭部及頸部癌症、黑色素瘤，或血癌（例如骨髓細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、霍奇金淋巴癌（Hodgkins），及其他血癌及血液癌症）。

24. 一種藥學組成物，其具有在藥學上可接受之賦形劑中的式 I 化合物。

25. 一種用於製備如申請專利範圍第 1 項所述之式 I 的化合物之方法：



(VII) (VIII) (I)

(a)使式 VII 之化合物與式 VIII 之化合物反應，其中 L 為 Cl、Br、I、OSO_2CF_3 或 H；以及

(b)任擇地氧化式 I 之化合物。

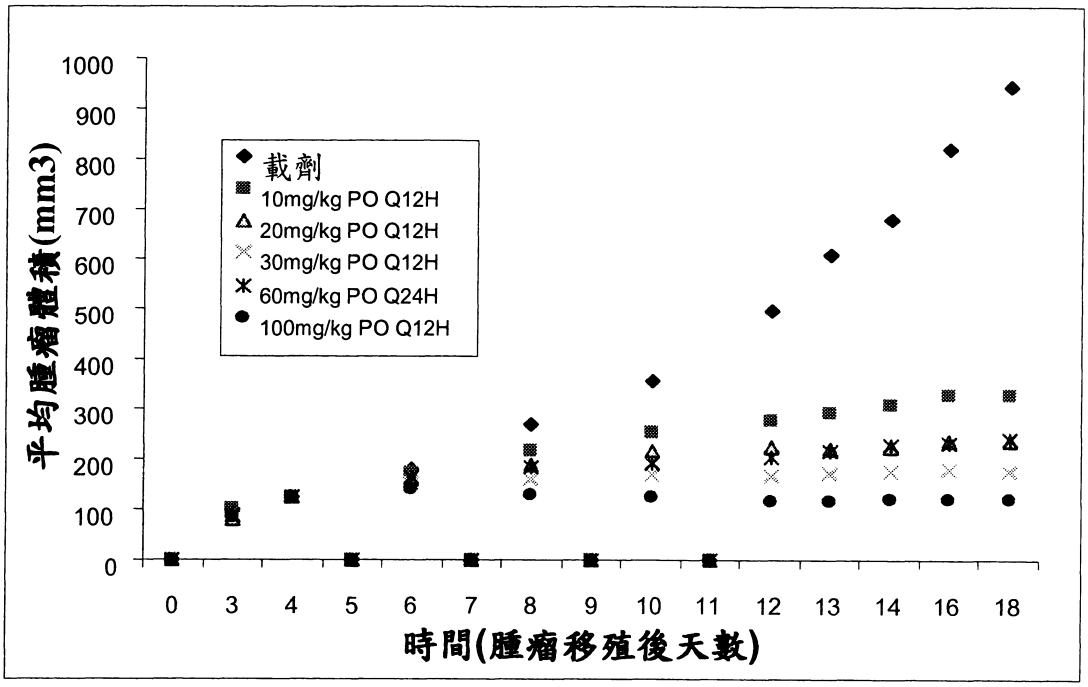
26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該反應發生在溶劑、鹼、金屬催化劑及配位體存在下。

27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該溶劑為 N,N-二甲基甲醯胺，該鹼為 N,N-二異丙基乙胺，該金屬催化劑為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，及該配位體為 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫吨。

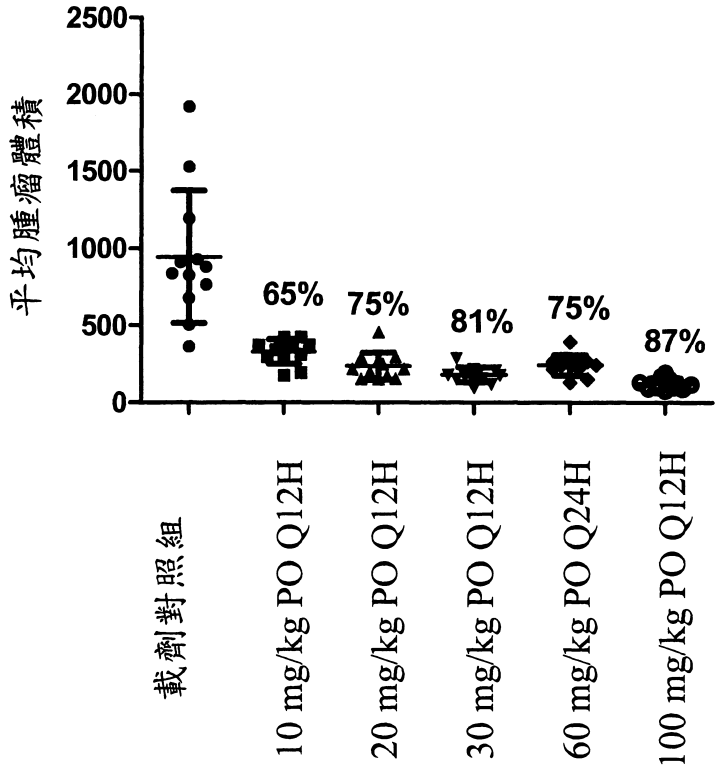
28. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該式 VI 之化合物為芳基鹵化物或雜芳基鹵化物，以及該反應係發生在溶劑或鹼的存在下。

29. 如申請專利範圍第 28 項之方法，其中該溶劑為甲醇、乙醇、正丙醇、第二丙醇或異丙醇，以及該鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

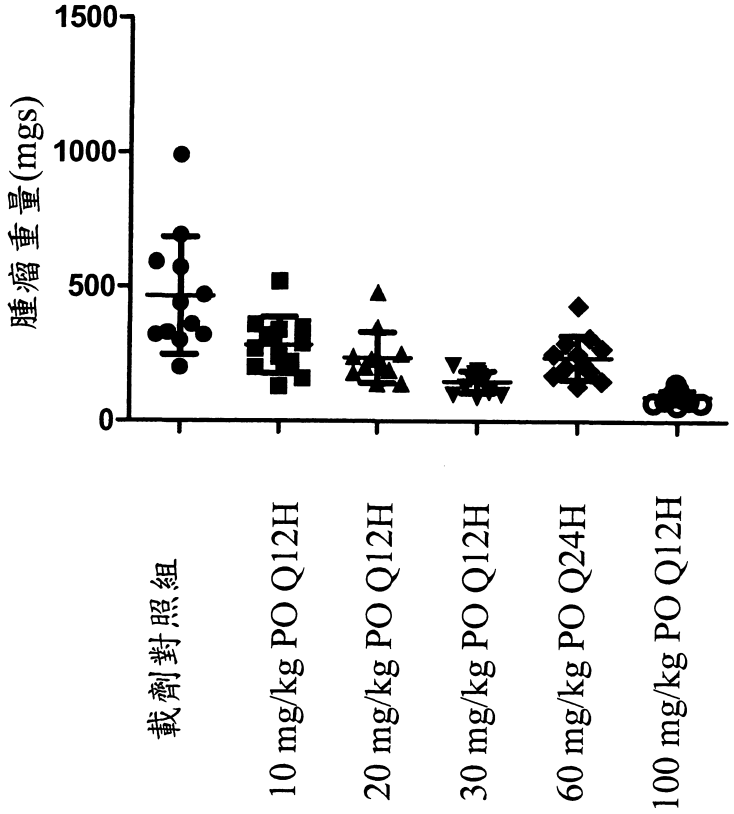
第 1 圖


1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
平均腫瘤體積(mm3)
載劑
10mg/kg PO Q12H
20mg/kg PO Q12H
30mg/kg PO Q12H
60mg/kg PO Q24H
100mg/kg PO Q12H
0
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
16
18
時間(腫瘤移殖後天數)

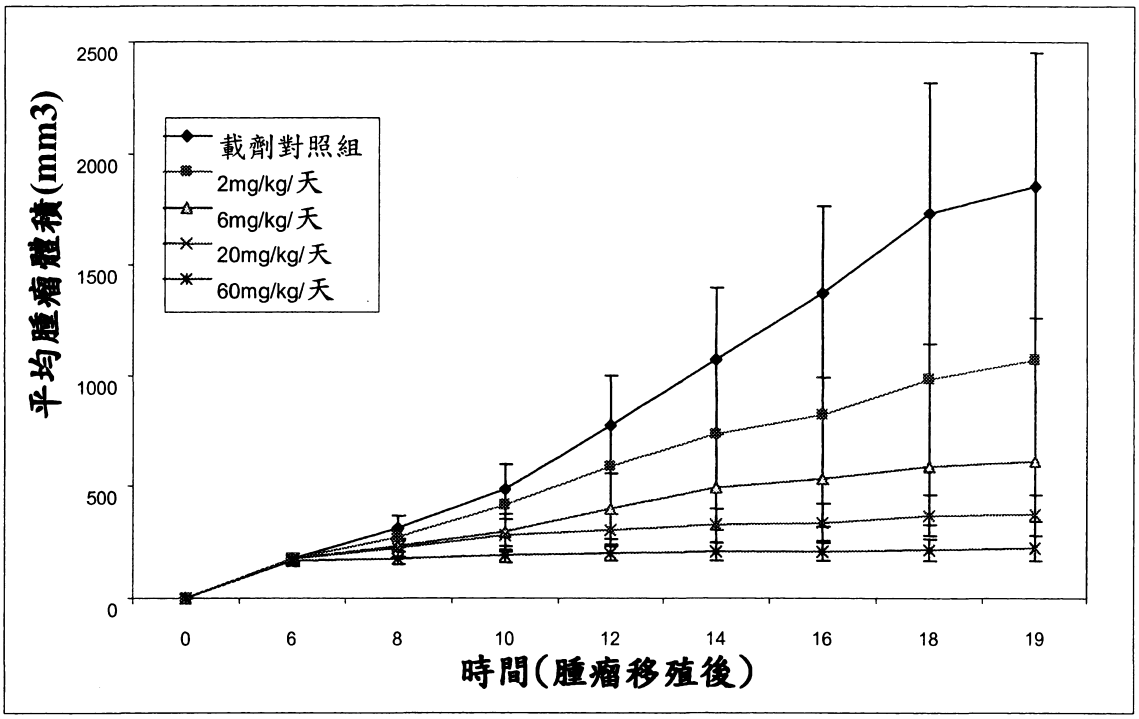
第 2 圖


平均腫瘤體積
2500
2000
1500
1000
500
0
65%
75%
81%
75%
87%
載劑對照組
10 mg/kg PO Q12H
20 mg/kg PO Q12H
30 mg/kg PO Q12H
60 mg/kg PO Q24H
100 mg/kg PO Q12H

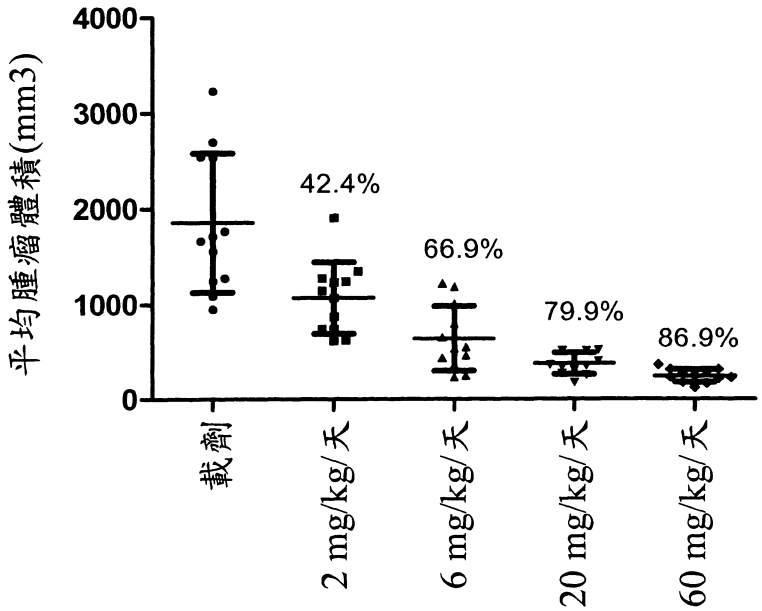
第 3 圖


1500
1000
500
0
腫瘤重量(mgs)
載劑對照組
10 mg/kg PO Q12H
20 mg/kg PO Q12H
30 mg/kg PO Q12H
60 mg/kg PO Q24H
100 mg/kg PO Q12H

第 4 圖

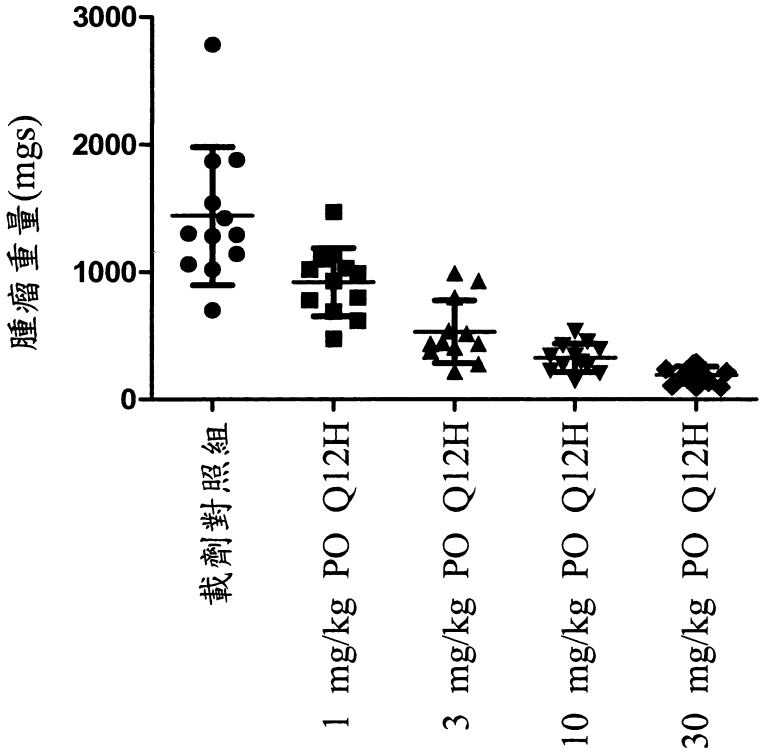

2500
2000
1500
1000
500
0
平均腫瘤體積(mm3)
載劑對照組
2mg/kg/天
6mg/kg/天
20mg/kg/天
60mg/kg/天
0
6
8
10
12
14
16
18
19
時間(腫瘤移殖後)

第 5 圖


平均腫瘤體積(mm3)
4000
3000
2000
1000
0
42.4%
66.9%
79.9%
86.9%
載劑
2 mg/kg/天
6 mg/kg/天
20 mg/kg/天
60 mg/kg/天

200835492

第 6 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)