

# 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：97109202

※ 申請日期：97.3.14

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/517 (2006.01),  
 A61K 31/496 (2006.01),  
 A61K 31/5375 (2006.01),  
 A61K 31/46 (2006.01),  
 C07D 401/12  
 C07D 403/02 (2006.01),  
 (2006.01),  
 C07D 401/02 (2006.01),  
 C07D 413/02 (2006.01),  
 C07D 451/02  
 A61P 35/00 (2006.01),  
 (2006.01),

## 一、發明名稱：(中文/英文)

獨狀途徑之抑制劑

INHIBITORS OF THE HEDGEHOG PATHWAY

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾克塞里克斯公司

EXELIXIS, INC.

代表人：(中文/英文)

潘密拉 A 賽門頓

SIMONTON, PAMELA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州南舊金山港灣路 170 號

170 HARBOR WAY, P.O. BOX 511, SOUTH SAN FRANCISCO,

CALIFORNIA 94083-0511, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 18 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘇利門 巴賽西  
BAHCECI, SULEYMAN
2. 蓋瑞 L 魯益斯  
LEWIS, GARY L.
3. 威廉 巴迦利  
BAJJALIEH, WILLIAM
4. 莫利森 B 麥克  
MAC, MORRISON B.
5. 傑夫 陳  
CHEN, JEFF
6. 葛芮絲 曼  
MANN, GRACE
7. 塞吉 愛普希坦  
EPSHTEYN, SERGEY
8. 查爾斯 K 馬爾羅  
MARLOWE, CHARLES K.
9. 提摩西 派崔克 弗西斯  
FORSYTH, TIMOTHY PATRICK
10. 布萊恩 休 瑞吉維  
RIDGWAY, BRIAN HUGH
11. 泰帕雄  
HUYNH, TAI PHAT
12. 瓊 C 珊佳蘭  
SANGALANG, JOAN C.
13. 金炳圭  
KIM BYUNG GYU

14. 施賢

SHI, XIAN

15. 詹姆斯 W 李希

LEAHY, JAMES W.

16. 奎格 史戴西 塔克巫奇

TAKEUCHI, CRAIG STACY

17. 馬修 山亞 李

LEE, MATTHEW SANGYUP

18. 王勇

WANG, YONG

國 籍：(中文/英文)

1. 土耳其 TURKEY

2-12.均 美國 U.S.A.

13. 韓國 REPUBLIC OF KOREA

14. 中華人民共和國 P.R.C.

15. 美國 U.S.A.

16. 加拿大 CANADA

17. 美國 U.S.A.

18. 中華人民共和國 P.R.C.

**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： 年 月 日。

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；2007年03月14日；60/918,160
2. 美國；2007年07月30日；60/962,617

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

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】

本發明係關於使用會調制狷狀途徑及所造成調制細胞活性(譬如增生、分化、程式化之細胞死亡、潛移、化學侵入及新陳代謝作用)之化合物治療癌症之方法，單獨或併用抗癌劑。

### 【先前技術】

已明瞭狷狀(Hh)蛋白質為經分泌訊息蛋白質之族群，其係負責許多結構在胚胎發生中形成(J. C. Smith, Cell 76 (1994) 193 196, N. Perrimon, Cell 80 (1995) 517 520, C. Chiang 等人, Nature 383 (1996) 407, M. J. Bitgood 等人, Curr. Biol. 6 (1996) 296, A. Vortkamp 等人, Science 273 (1996) 613, C. J. Lai 等人, Development 121 (1995) 2349)。在其生物合成期間，20 kD N-末端功能部位與25 kD C-末端功能部位係在訊息順序之分裂與自催化分裂後獲得。在天然生成之蛋白質中，N-末端功能部位係於C-末端功能部位分裂後，在其C-末端處，以膽固醇改質(J. A. Porter 等人, Science 274 (1996) 255 259)。在較高等生命形式中，Hh族群係由至少三個成員所組成，意即音波、印度及沙漠Hh (sHh, IHh, DHh; M. Fletz 等人, Development (補充)(1994) 4351)。在以重組方式產生之狷狀蛋白質活性上之差異，係於原核生物與真核生物中之製造後發現(M. Hynes 等人, 神經元 15 (1995) 35 44 與 T. Nakamura 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm. 237 (1997) 485 469)。

在用以治療各種疾病狀態譬如癌症、代謝及炎性疾病之

藥劑之專一性上之改良，係由於治療利益而具有相當可觀重要性，若伴隨著投予此等藥劑之副作用可被降低，則其可被實現。傳統上，在癌症治療上之顯著改善係與經過新穎機制發生作用之治療劑之確認有關聯。

迷行獨狀 (Hh) 途徑發出訊息已牽連人類惡性病徵，範圍從皮膚之半惡性腫瘤至腦部、肺臟、胰臟、乳房、前列腺及淋巴樣血統之高度攻擊性癌症 (Rubin, L. L. 與 de Sauvage, F. J. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5, 1026-1033)。此途徑之調節功能障礙會助長未經控制之增生、侵入、轉移、細胞凋零之迴避，及對化學療法治療藥品經過轉錄因子之 GLI 族群 (GLI1-3) 之調節之抗藥性，該轉錄因子係留駐於該途徑之末梢端 (Kasper M. 等人, *Eur J Cancer*, 2006, 42, 437-445)。迷行 Hh 發出訊息在癌症引發及 / 或進展上扮演一項重要角色之最初證據，係來自重要調節途徑成份係在多種癌症中突變之觀察。其包括在 12-跨膜 Hh 受體貼附性 1 (PTCH1) 中之功能喪失突變，與在 7-跨膜 "似 GPCR" 蛋白質平滑化 (SMO) 中之活化突變，被發現於基底細胞癌瘤、神經管胚細胞瘤及橫紋肌肉瘤中 (參閱 Johnson 等人, *Science*, 272 : 1668-1671, 1996 ; Hahn 等人, *Cell*, 85 : 841-851, 1996 ; Uden 等人, *Cancer Res*, 56 : 4562-4565, 1996 ; 及 Chidambaram 等人, *Cancer Res*, 56 : 4599-4601, 1996)。

在發現 PTCH1 中之偶發功能喪失突變之情況中，係牽涉此等癌症：基底細胞癌瘤 (Wolter M. 等人 *Cancer Res*, 1997, 57, 2581-2585; Reifenberger, J. 等人, *Cancer Res*, 1998, 58, 1798-1803; Lam, C. W. 等人, *Oncogene*, 1999, 18, 833-836; Couve-Privat, S. 等人, *Cancer*

*Res*, **2002**, *62*, 7186-7189 ; Xie, J. 等人, *Nature*, **1998**, *391*, 90-92) 、神經管胚細胞瘤 (Wolter M. 等人, *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2581-2585 ; Raffel, C. 等人 *Cancer Res*, **1997**, *57*, 842-845 ; Pietsch, T. 等人 *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2085-2088 ; Vorechovsky, I. 等人 *Oncogene*, **1997**, *15*, 361-366 ; Couve-Privat, S. 等人 *Cancer Res*, **2002**, *62*, 7186-7189 ; Xie, J. 等人 *Nature*, **1998**, *391*, 90-92) 、乳房癌 (Xie, J. 等人 *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2369-2372) 、腦膜瘤 (與上述出處相同) 及橫紋肌肉瘤 (Calzada-Wack, J. 等人 *Hum Mutat*, **2002**, *20*, 233-234) 。

此外，Hh 途徑之活性已被証實對於許多在任何所定義之途徑成份內未含有突變型之腫瘤生長與轉移係為重要的，包括胰臟 (Berman, D. 等人 *Nature*, *425*: 846-851, 2003 ; Thayer, S. P. 等人 *Nature* **2003**, *425*, 851-856 ; Pasca di Magliano, M., *Genes Dev*, *20*: 3161-3173, 2006 ; 及 Gao, J. 等人 *Gene Ther*, *13* : 1587-1594, 2006) 、前列腺 (Karhadkar, S. S. 等人 *Nature*, *431*: 707-712, 2004 ; Sanchez, P. 等人 *Proc Natl Acad Sci U S A* ,*101* : 12561-12566, 2004 ; Sheng, T. 等人 *Mol Cancer*, *3* : 29, 2004 ; 及 Fan, L. 等人 *Endocrinology*, *145* : 3961-3970, 2004) 、消化道 (Berman, D. 等人 *Nature*, *425* : 846-851, 2003 ; Thayer, S. P. 等人 *Nature* **2003**, *425*, 851-856 ; Fukaya, M. 等人 *Gastroenterology*, *131* : 14-29, 2006 ; Ohta, M. 等人 *Cancer Res*, *65* : 10822-10829, 2005) 及小細胞肺癌 (Watkins, D. N. 等人 *Nature*, *422*: 313-317, 2003) 與非小細胞肺癌 (Yuan, Z. 等人 *Oncogene*, *26* : 1046-1055, 2007) 。

Hh 途徑成份係牽涉食管癌 (Ma, X. 等人 *Int J Cancer*, *118* : 139-148, 2006 ; Berman, D. 等人 *Nature*, *425* : 846-851, 2003) 且係高

度地被表現於絕大部份(87% , n = 43)之化學療法抗藥性食管癌試樣中(Sims-Mourtada, J. 等人 Clin Cancer Res, 12: 6565-6572, 2006)。其中涉及Hh途徑之其他癌症包括膽道癌症(Berman, D. 等人 Nature, 425: 846-851,2003)、黑色素瘤(Stecca, B. 等人 Proc Natl Acad Sci U S A 104: 5895-5900, 2007)及胃癌(Berman, D. 等人 Nature, 425: 846-851, 2003; Ma, X. 等人 致癌作用, 26: 1698-1705, 2005)。含有高度增生性"腫瘤幹細胞"且其代表治療領域之腫瘤, 係包括神經膠質細胞癌(Clement, V. 等人 Curr Biol, 17: 165-172, 2007)、前列腺癌(Li, C., Heidt 等人 Cancer Res, 67: 1030-1037, 2007)、乳癌(Liu, S. 等人 Cancer Res, 66: 6063-6071, 2006)、多發性骨髓細胞瘤(Peacock, C. D. 等人 PNAS, 104: 4048-4053, 2007)及結腸癌(Ricci-Vitiani, L. 等人 Nature, 445: 111-115, 2007)。

最後, Hh途徑為"癌症幹細胞(CSC)"之必須調節劑, 該細胞為不連續腫瘤細胞群集, 其顯示高度提昇之存活期、自動更新及生瘤性質(Beachy, P. A. 等人 Nature, 432: 324-331, 2004)。Hh途徑之活化作用已被証實對於乳房(Liu, S. 等人, Cancer Res 66: 6063-6071, 2006)、中樞神經系統(Clement, V., Curr Biol, 17: 165-172, 2007)以及在血液學惡性病變(Peacock, C. D., PNAS, 104: 4048-4053, 2007)中之CSC係為重要的。此等細胞, 在一些實驗環境中, 已証實會對目前使用之化學療法賦予抗藥性(Bao, S. 等人 Nature, 444: 756-760, 2006; Dean, M. 等人 Nat Rev Cancer, 5: 275-284, 2005)。因此, Hh途徑抑制劑可具有寬廣臨床利用性, 治療廣範圍化學療法抗藥性之惡性病變。



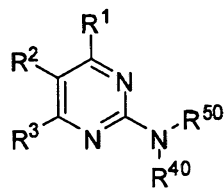
鑒於狹狀途徑在生物學過程與疾病狀態上之重要角色，此途徑之調劑劑係為所需要的。

### 【發明內容】

下文僅摘述本發明之某些方面，並不意欲在本性上成為限制。此等方面與其他方面及具體實施例係更完整地描述於下文。在本專利說明書中引述之所有參考資料均據此以其全文併入供參考。在本專利說明書之明確揭示內容與併於本文供參考之參考資料間之不一致之情況中，本專利說明書之明確揭示內容將加以控制。

本發明之組合物係用以治療與異常及/或未經調節細胞活性有關聯之疾病。可藉由本文中所提供之方法與組合物治療之疾病狀態包括癌症。本發明係針對式I化合物，及藉由投予式I化合物，單獨或併用其他抗癌劑，治療此等疾病之方法。

本發明之一方面係針對式I化合物：



I

或其單一異構物，其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，其中

R<sup>1</sup>為烷基、環烷基、苯基、雜芳基或雜環烷基，其中環烷基、苯基、雜芳基及雜環烷基係視情況被1, 2或3個R<sup>6</sup>取代；

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，視情況

在 5-, 6-, 7- 及 8-位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；或

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啉基一起形成吡啉并 [3,2-d]嘓啉基、吡啉并 [4,3-d]嘓啉基、吡啉并 [3,4-d]嘓啉基或吡啉并 [2,3-d]嘓啉基，其每一個係視情況在 5-, 6-, 7- 及 8-位置之碳原子上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；或

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啉基一起形成 6,7-二氫 -5H-環戊并 [d]嘓啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基或 6,7,8,9-四氫 -5H-環庚并 [d]嘓啉基；或

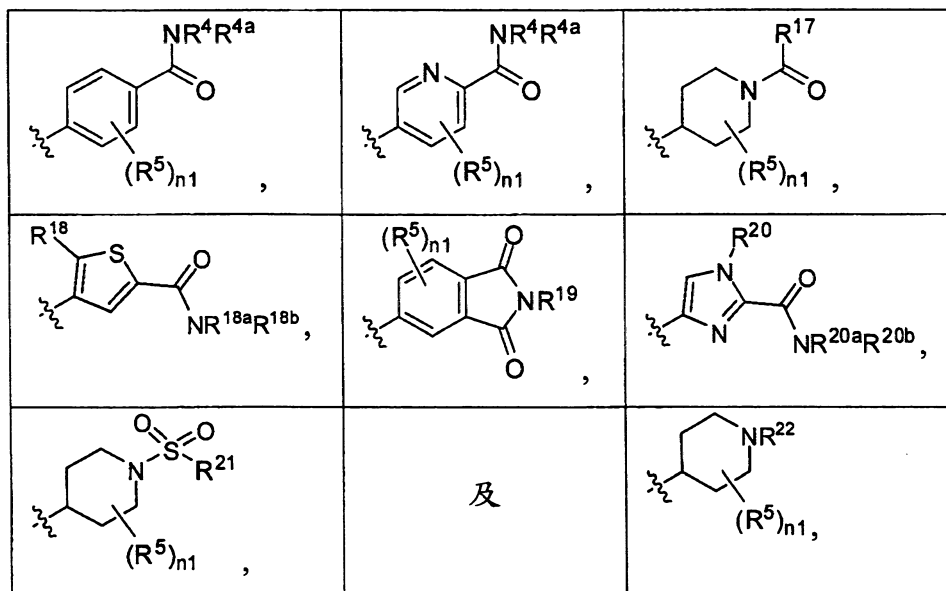
$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啉基一起形成 5,6,7,8-四氫吡啉并 [3,2-d]嘓啉基、5,6,7,8-四氫吡啉并 [4,3-d]嘓啉基、5,6,7,8-四氫吡啉并 [3,4-d]嘓啉基或 5,6,7,8-四氫吡啉并 [2,3-d]嘓啉基，其每一個係視情況在 5-, 6-, 7- 及 8-位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧羰基、苄氧羰基及視情況經取代之苯基烷基；

各  $R^6$ ，當  $R^6$  存在時，係獨立選自烷基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、羥烷基、烷氧羰基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺基烷胺基、烷氧基烷胺基、雜環烷基及雜環烷基烷基，其中雜環烷基，

無論是單獨或作為雜環烷基烷基之一部份，係視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{40}$  為氫或烷基；

$R^{50}$  係選自



$n_1$  為 0, 1 或 2；

各  $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係獨立為烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵基、硝基、雜環烷基、雜環烷基胺基或雜環烷基烷氧基；其中各雜環烷基，無論是單獨或作為  $R^5$  中另一個基團之一部份，係獨立視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{4a}$  為氫或烷基；

$R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{8a}$  取代； $R^4$  為苯基，被一個  $R^{29}$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取代； $R^4$  為環烷基，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基及二烷胺基；或  $R^4$  為雜環烷基，視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{17}$  為環烷基、雜環烷基(視情況被一或兩個選自烷基與烷氧羰基之基團取代)、苯基烷基胺基、苯基烷基或苯基；且其中各苯基，無論是單獨或作為  $R^{17}$  中基團之一部份，係被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代；

$R^{18}$  為氫、鹵基或烷基；

$R^{18a}$  為氫或烷基；

$R^{18b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，或  $R^{18b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基；

$R^{19}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{19}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基；

$R^{20}$  為氫、烷基、烷羰基、烷基磺醯基或烷氧羰基；

$R^{20a}$  為氫或烷基；

$R^{20b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，或  $R^{20b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基；

$R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基；或  $R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基；或  $R^{21}$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基；

$R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基；

各  $R^8$  係獨立為烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基或  $R^{9b}$ ；

各  $R^{8a}$  係獨立為氫、鹵基或  $R^8$ ；

各  $R^{9a}$  係獨立為氫、 $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；

$R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；其條件是， $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，當  $R^1$  為雜環烷基時，當  $R^1$  為未經取代之苯基時，及當  $R^1$  為被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取

代之苯基時， $R^6$ 獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基；

各 $R^{9b}$ ，當 $R^{9b}$ 存在時，係獨立為氰基、被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；胺基；烷胺基；二烷胺基；視情況經取代之雜環烷基；視情況經取代之雜環烷基烷氧基；胺基烷氧基；烷胺基烷氧基；二烷胺基烷氧基；視情況經取代之雜芳基；氰基； $-C(O)R^{14}$ ； $CR^{14a}(=NR^{14b})$ ； $-C(=NR^{24})R^{24a}$ ； $-S(O)2NR^{13}R^{13a}$ ； $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 或 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ；

各 $R^{9c}$ ，當 $R^{9c}$ 存在時，係獨立為烷基、鹵烷基、羥烷基、鹵基、羥基、烷氧基、氰基、硝基或苯基羰基；

各 $R^{11}$ 係獨立選自羥基、 $-NR^{15}R^{15a}$ 、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之環烷基；

$R^{12}$ 為氫或烷基；且 $R^{12a}$ 為氫、羥基、烷氧基、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、羥烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳基；或 $R^{12}$ 與 $R^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥烷基、鹵烷基、烷羰基、烷氧羰基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之苯基及視情況經取代之苯基烷基；

$R^{13}$  為氫或烷基；

$R^{13a}$  為烷基、胺基烷基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基；

各  $R^{14}$  係獨立為氫、烷基、羥基、烷氧基、視情況經取代之

雜芳烷基或視情況經取代之雜環烷基烷基；

各  $R^{14a}$  為氫或烷基；且  $R^{14b}$  為烷氧基、胺基、烷胺基、二

烷胺基或視情況經取代之雜環烷基；

$R^{15}$  為氫、烷基、烷氧烷基、羥烷基或鹵烷基；

$R^{15a}$  為氫、烷基、烷氧烷基、鹵烷基、羥烷基、羧基烷基、

胺基羧基烷基、烷胺基羧基烷基、二烷胺基羧基烷基、

視情況經取代之環烷基或視情況經取代之苯基烷基；

$R^{23}$  為氫或烷基；

$R^{23a}$  為氫、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基

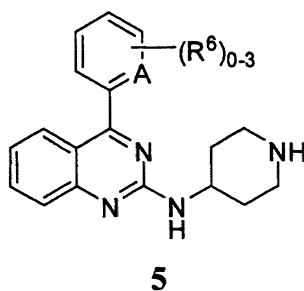
或視情況經取代之雜環烷基烷基；且

$R^{24}$  為氫或烷基、羥基或烷氧基； $R^{24a}$  為羥基、烷氧基、胺

基、烷胺基或二烷胺基。

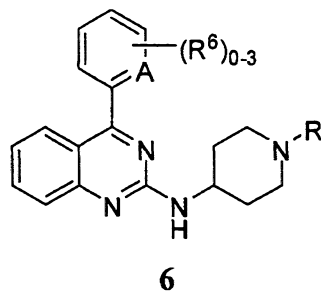
本發明之第二方面係針對一種製備式 I 化合物之方法，此方法包括

(a) 使式 5 中間物或其鹽：



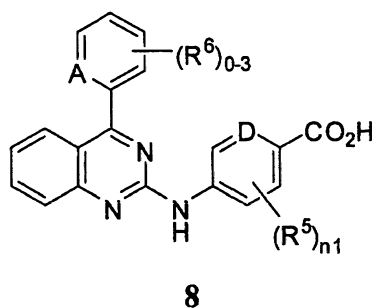
其中 A 為 CH 或 N，且  $R^6$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $R^{17}C(O)OH$ 、 $R^{21}S(O)_2Cl$  或  $R^{22}Cl$  中間物反應，其中

$R^{17}$ 、 $R^{21}$ 及 $R^{22}$ 均如發明內容中關於式I化合物所定義，而產生本發明之式6化合物：

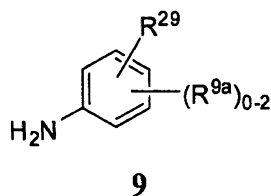


其中R為 $-C(O)R^{17}$ ； $-S(O)_2R^{21}$ ；或 $-R^{22}$ ；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何 $R^6$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{21}$ 及 $R^{22}$ 基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

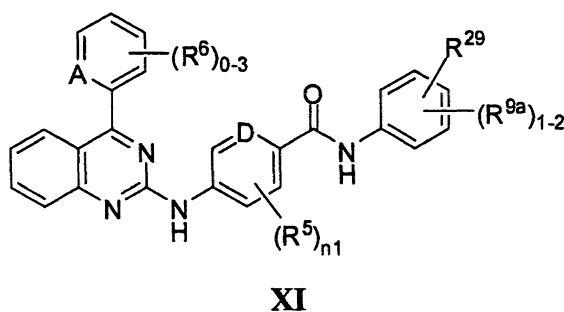
(b)使式8中間物：



其中A與D係獨立為CH或N，且 $R^6$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義；與式9中間物反應：

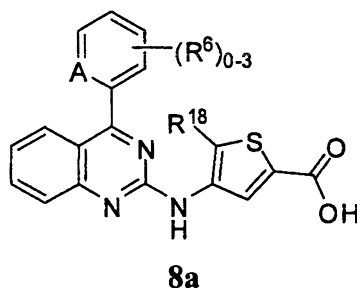


其中 $R^{9a}$ 與 $R^{29}$ 均如發明內容中關於式I化合物所定義，而產生本發明之式XI化合物：

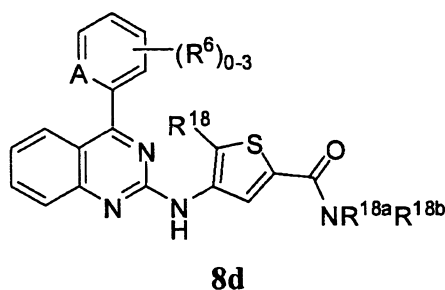


且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{29}$  及  $R^{9a}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

(c) 使式 **8a** 中間物：

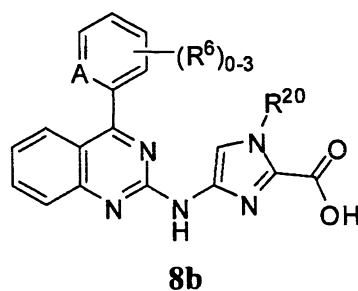


其中 A 為 CH 或 N， $R^6$  與  $R^{18}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $NHR^{18a}R^{18b}$  中間物反應，而產生本發明之式 **8d** 化合物：



其中  $R^{18a}$  與  $R^{18b}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{18}$  及  $R^{18b}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

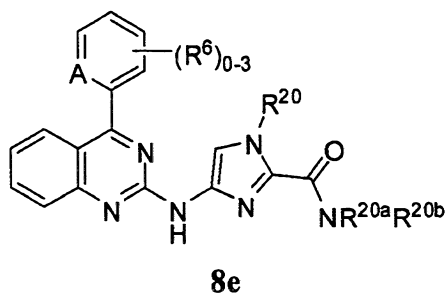
(d) 使式 **8b** 中間物：



其中 A 為 CH 或 N， $R^6$  與  $R^{20}$  係如發明內容中關於式 I 化合物

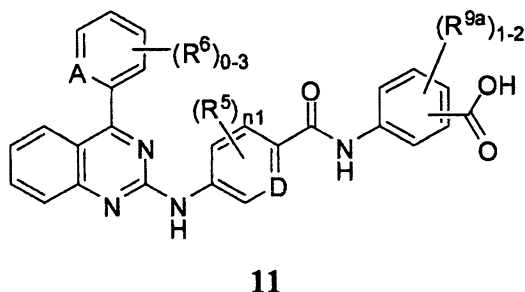


所定義；與式  $\text{NHR}^{20a}\text{R}^{20b}$  中間物反應，而產生式 **8e** 化合物

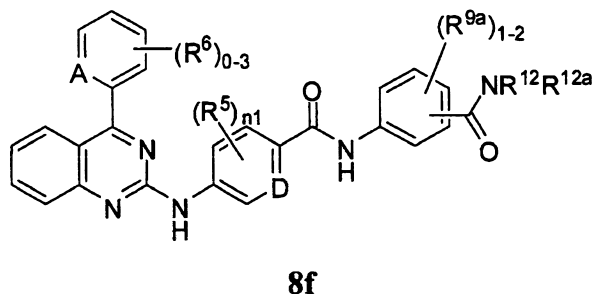


其中  $\text{R}^{20a}$  與  $\text{R}^{20b}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $\text{R}^6$  與  $\text{R}^{20b}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，或

(e) 使式 **11** 中間物：



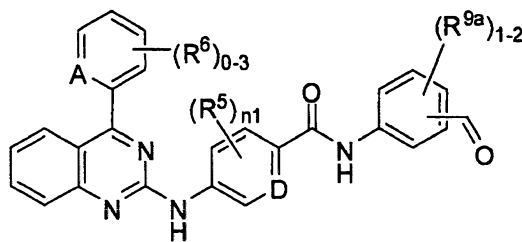
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N，且  $\text{R}^{9a}$  與  $\text{R}^6$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $\text{NHR}^{12}\text{R}^{12a}$  中間物反應，而產生根據式 **8f** 之本發明化合物



其中  $\text{R}^{12}$  與  $\text{R}^{12b}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{9a}$  及  $\text{R}^{12b}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑

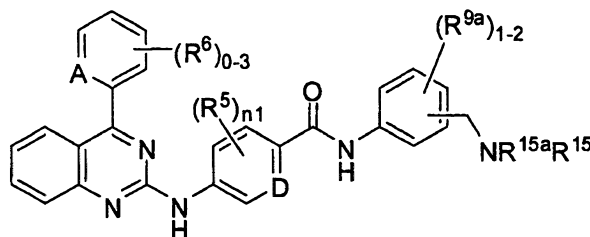
合物或組合，或

(f) 使式 13 中間物：



13

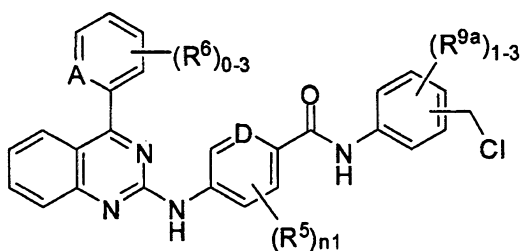
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N，且  $R^{9a}$  與  $R^6$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $NHR^{15}R^{15a}$  中間物反應，而產生本發明之式 XII 化合物：



XII

其中  $R^{15}$  與  $R^{15a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{15}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，或

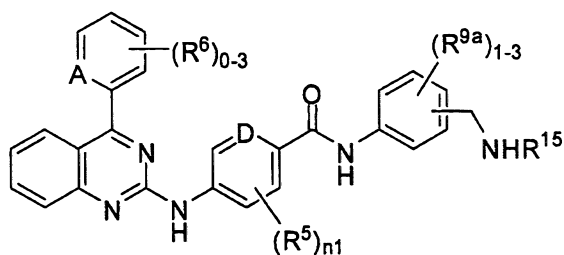
(g) 使式 15a 中間物：



15a

其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N，且  $R^{9a}$  與  $R^6$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $NH_2R^{15}$  中間物反應，而產生本發

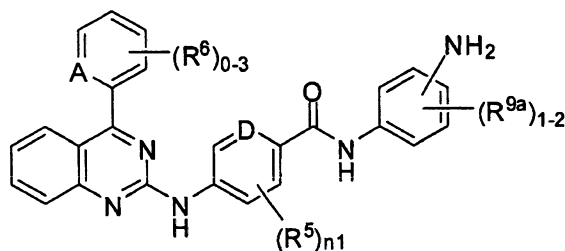
明之式 XIII 化合物：



XIII

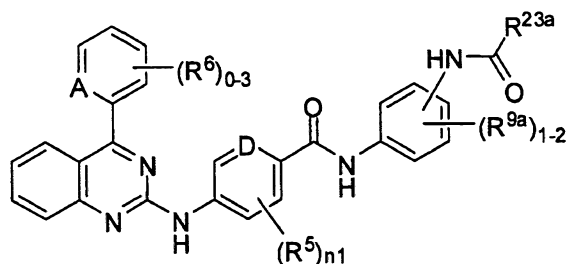
其中  $R^{15}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{15}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

(h) 使式 23 中間物：



23

其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N，且  $R^{9a}$  與  $R^6$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $R^{23a}C(O)OH$  或  $R^{23a}C(O)Cl$  中間物反應，其中  $R^{23a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義，而產生本發明之式 XIV 化合物

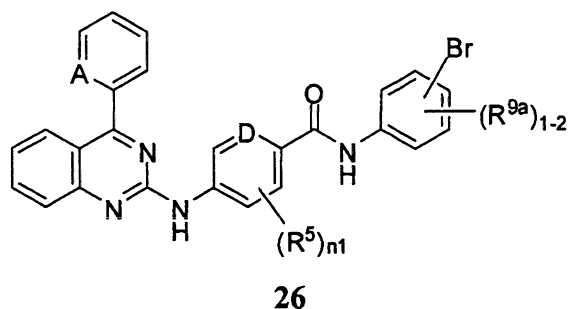


XIV

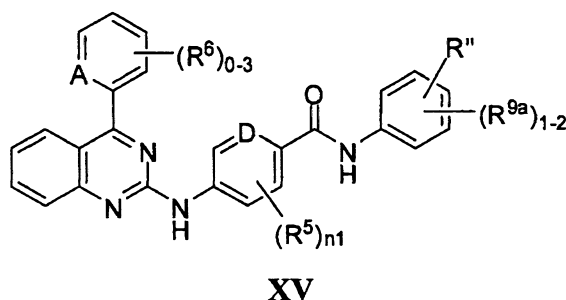
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{23a}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、

溶劑合物或組合；或

(i) 使式 26 中間物：

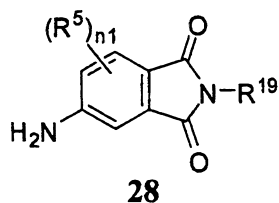


其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N，且  $R^{9a}$  與  $R^6$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式  $R''B(OH)_2$  中間物反應，其中  $R''$  為視情況經取代之雜芳基，而產生本發明之式 XV 化合物：

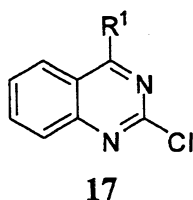


且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R''$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

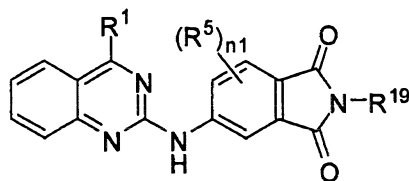
(j) 使式 28 中間物



其中  $R^{19}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義；與式 17 中間物反應



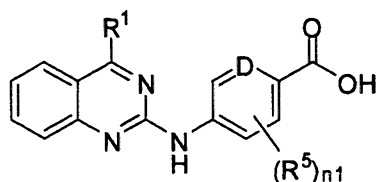
其中  $R^1$  為苯基或雜芳基，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代，其中  $R^6$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義，而產生本發明之式 VII 化合物



VII

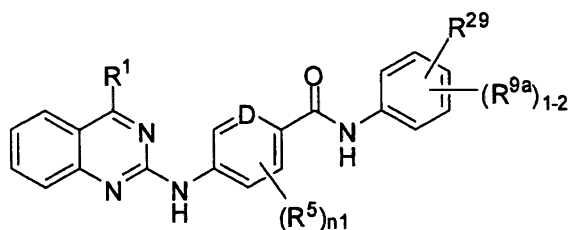
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^1$  及  $R^{19}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

(k) 使式 31 中間物



31

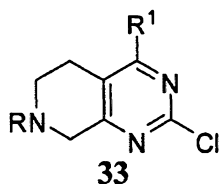
其中  $R^1$  為環烷基，且 D 為 CH 或 N；與如上文定義之式 9 中間物反應，而產生本發明之式 XVI 化合物



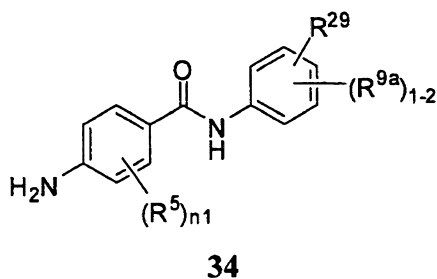
XVI

其中  $R^{29}$  與  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^1$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{29}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

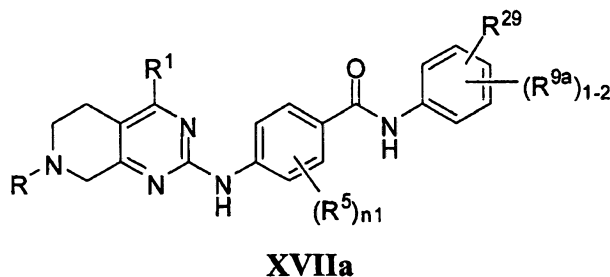
(l) 使式 33 中間物



其中  $R^1$  為苯基或雜芳基，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代，且  $R$  為烷基、烷氧羰基、苄氧羰基及視情況經取代之苯基烷基，與式 34 中間物反應



其中  $R^{29}$  與  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，而產生本發明之式 **XVIIa** 化合物

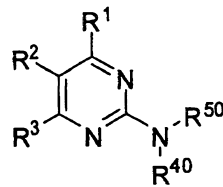


且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R$ ,  $R^6$ ,  $R^1$ ,  $R^{9a}$  及  $R^{29}$  基團；及視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

本發明之第三方面係針對一種治療藉由狹狀途徑中之蛋白質所媒介疾病之方法，此方法包括對具有此疾病之病患投予治療上有效量之式 I 化合物或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，及選用之一種藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

本發明之第四方面係針對一種治療藉由狹狀途徑中之蛋白質所媒介疾病之方法，此方法包括對具有此疾病之病患投予治療上有效量之式I化合物或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，及選用之一種藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑，且併用抗癌劑。

本發明之第五方面係針對式XX化合物：



XX

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，其中

R<sup>1</sup>為烷基、環烷基、苯基、雜芳基或雜環烷基，其中環烷基、苯基、雜芳基及雜環烷基係獨立視情況被1, 2或3個R<sup>6</sup>取代；

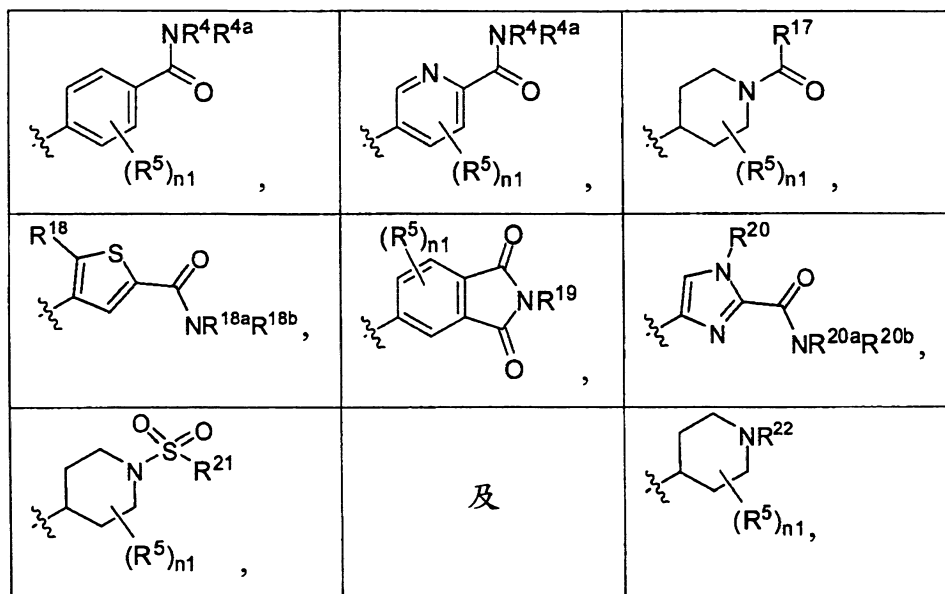
R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>和彼等所連接之碳一起形成苯基；其中該苯基係視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基，及雜環烷基，其係視情況被烷基取代；

各R<sup>6</sup>，當R<sup>6</sup>存在時，係獨立選自烷基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺基烷胺基、烷氧基烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷氧羰基及

雜環烷基烷基，其中雜環烷基係視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{40}$  為氫或烷基；

$R^{50}$  係選自



$R^4$  為雜芳基，視情況被 1, 2 或 3 個  $R^8$  取代；苯基，被  $R^9$  取代，且視情況另外被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取代；環烷基或雜環烷基，其中環烷基係視情況被烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基或二烷胺基取代，且其中雜環烷基係視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{4a}$  為氫或烷基；

$n_1$  為 0, 1 或 2；

各  $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係為烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵基、硝基、雜環烷基、雜環烷基胺基或雜環烷基烷氧基；其中各雜環烷基，無論是單獨或作為  $R^5$  中另一個基團之一部份，係獨立視情況被烷基或烷氧羰基取代；



$R^{17}$  為苯基烷基胺基、環烷基、視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基、苯基烷基或苯基；且其中各苯基，無論是單獨或作為  $R^{17}$  中基團之一部份，係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^9$  取代；

$R^{18}$  為氫、鹵基或烷基；

$R^{18a}$  為氫或烷基；

$R^{18b}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^8$  取代之雜芳基，或  $R^{18b}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^9$  取代之苯基；

$R^{19}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^9$  取代之苯基，或  $R^{19}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^8$  取代之雜芳基；

$R^{20}$  為氫、烷基、烷羰基、烷基磺醯基或烷氧羰基；

$R^{20a}$  為氫或烷基；

$R^{20b}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^9$  取代之苯基；

$R^{21}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^9$  取代之苯基，或  $R^{21}$  為視情況被 1 至 3 個  $R^8$  取代之雜芳基，或  $R^{21}$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基；

$R^{22}$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^9$  取代之苯基，或視情況被 1, 2 或 3 個  $R^8$  取代之雜芳基；

各  $R^8$ ，當  $R^8$  存在時，係獨立選自烷基、環烷基、羧烷基及苯基烷氧基烷基；

各  $R^9$ ，當  $R^9$  存在時，係獨立為鹵基；烷氧基；視情況被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；視情況經取代之苯基羰基；羧基；羧烷基、胺基；烷胺基；二烷胺基；視情況經取代之雜環烷基；視情況經取代之雜環烷基烷氧基；胺

基烷氧基；烷胺基烷氧基；二烷胺基烷氧基；視情況經取代之雜芳基；硝基；氰基； $-C(O)R^{14}$ ； $-C(NR^{14a})R^{14b}$ ； $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ； $-NR^{16}C(O)R^{16a}$ ；或 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，其中各 $R^{11}$ ，當 $R^{11}$ 存在時，係獨立選自羥基、 $-NR^{15}R^{15a}$ 、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之環烷基；

$R^{15}$ 為氫、烷基、烷氧烷基、羥烷基或鹵烷基；

$R^{15a}$ 為氫、烷基、烷氧烷基、鹵烷基、羥烷基、羧基烷基、胺基羧基、烷胺基羧基、二烷胺基羧基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之苯基烷基；

$R^{12}$ 為氫或烷基；且 $R^{12a}$ 為氫、羥基、烷氧基、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、羥烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳基；或 $R^{12}$ 與 $R^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥烷基、鹵烷基、烷羧基、烷氧羧基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基及視情況經取代之苯基烷基；

$R^{13}$ 為氫或烷基；

$R^{13a}$ 為烷基、胺基烷基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基；

各 $R^{14}$ 係獨立為氫、烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、視情況經取代之雜芳烷基或視情況經取代之雜環烷基烷基；

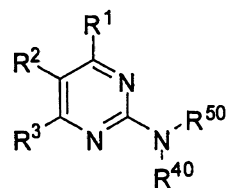
各  $R^{14a}$  為氫、烷基、羥基、烷氧基或視情況經取代之雜環烷基； $R^{14b}$  為烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基或視情況經取代之雜環烷基；

$R^{16}$  為氫或烷基；

$R^{16a}$  為氫、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或視情況經取代之雜環烷基；且

$R^{9a}$  為  $R^9$ 。

本發明之第六方面係針對式 **XXI** 化合物：



**XXI**

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，其中：

$R^1$  為烷基、環烷基、苯基、雜芳基或雜環烷基，其中環烷基、苯基、雜芳基及雜環烷基係獨立視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代；

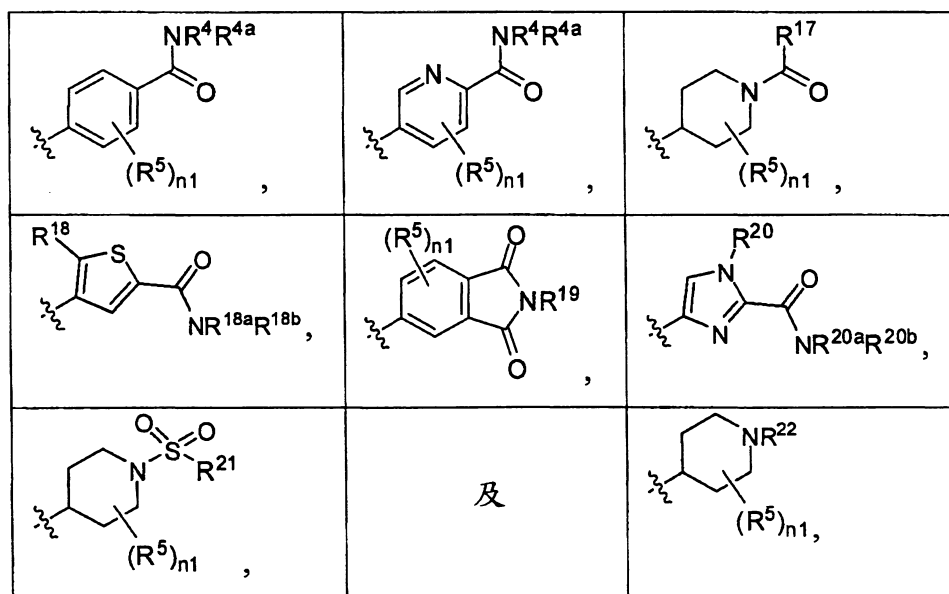
$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之碳一起形成苯并基團，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；或  $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之碳一起形成吡啶并基團，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；或  $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之碳一起形成六氫吡啶并基團，視情況被一或兩個

基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧羰基、苄氧羰基或苯基烷基；

各  $R^6$ ，當  $R^6$  存在時，係獨立選自烷基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、羥烷基、烷氧羰基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺基烷胺基、烷氧基烷胺基、雜環烷基及雜環烷基烷基，其中雜環烷基，無論是單獨或作為雜環烷基烷基之一部份，係視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{40}$  為氫或烷基；

$R^{50}$  係選自



$n_1$  為 0, 1 或 2；

各  $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係為烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵基、硝基、雜環烷基、雜環烷基胺基或雜環烷基烷氧基；其中各雜環烷基，無論是單

獨或作為  $R^5$  中另一個基團之一部份，係獨立視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{4a}$  為氫或烷基；

$R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{8a}$  取代；

$R^4$  為苯基，被一個  $R^{29}$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取代；

$R^4$  為環烷基，視情況被烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基或二烷胺基取代；或  $R^4$  為雜環烷基，視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{17}$  為環烷基、雜環烷基(視情況被烷基或烷氧羰基取代)、苯基烷胺基、苯基烷基或苯基；且其中各苯基，無論是單獨或作為  $R^{17}$  中基團之一部份，係被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代；

$R^{18}$  為氫、鹵基或烷基；

$R^{18a}$  為氫或烷基；

$R^{18b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，或  $R^{18b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基；

$R^{19}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{19}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基；

$R^{20}$  為氫、烷基、烷羰基、烷基磺醯基或烷氧羰基；

$R^{20a}$  為氫或烷基；

$R^{20b}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基；

$R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，或  $R^{21}$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基；

$R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基；

各  $R^8$  係獨立為烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基或  $R^{9b}$ ；

各  $R^{8a}$  係獨立為氫、鹵基或  $R^8$ ；

各  $R^{9a}$  係獨立為氫、 $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；

$R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ，其條件是，當  $R^1$  為未經取代之苯基時，或當  $R^1$  為被 1, 2 或 3 個獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之  $R^6$  取代之苯基時；則  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ；

各  $R^{9b}$ ，當  $R^{9b}$  存在時，係獨立為被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；胺基；烷胺基；二烷胺基；視情況經取代之雜環烷基；視情況經取代之雜環烷基烷氧基；胺基烷氧基；烷胺基烷氧基；二烷胺基烷氧基；視情況經取代之雜芳基；氰基； $-C(O)R^{14}$ ； $-CR^{14a}(=NR^{14b})$ ； $-C(=NR^{24})R^{24a}$ ； $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ； $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ；或  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ；

各  $R^{9c}$ ，當  $R^{9c}$  存在時，係獨立為鹵基、羥基、烷氧基、硝基、烷基、鹵烷基、苯基羰基或  $-NR^{16}C(O)R^{16a}$ ；

各  $R^{11}$  係獨立選自羥基、 $-NR^{15}R^{15a}$ 、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之環烷基；

$R^{12}$  為氫或烷基；且  $R^{12a}$  為氫、羥基、烷氧基、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、羥烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被 1, 2 或 3 個基團取代，

取代基獨立選自烷基、羥烷基、鹵烷基、烷羰基、烷氧羰基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基及視情況經取代之苯基烷基；

$R^{13}$  為氫或烷基；

$R^{13a}$  為烷基、胺基烷基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基；

各  $R^{14}$  係獨立為氫、烷基、羥基、烷氧基、視情況經取代之

雜芳烷基或視情況經取代之雜環烷基烷基；

各  $R^{14a}$  為氫或烷基；且  $R^{14b}$  為烷氧基、胺基、烷胺基、二

烷胺基或視情況經取代之雜環烷基；

$R^{15}$  為氫、烷基、烷氧烷基、羥烷基或鹵烷基；

$R^{15a}$  為氫、烷基、烷氧烷基、鹵烷基、羥烷基、羧基烷基、

胺基羰基烷基、烷胺基羰基烷基、二烷胺基羰基烷基、

視情況經取代之環烷基或視情況經取代之苯基烷基；

$R^{16}$  為氫或烷基；

$R^{16a}$  為氫、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基

或視情況經取代之雜環烷基烷基；

$R^{23}$  為氫或烷基；且  $R^{23a}$  為胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺

基烷基或視情況經取代之雜環烷基烷基；且

$R^{24}$  為氫或烷基、羥基或烷氧基； $R^{24a}$  為羥基、烷氧基、胺

基、烷胺基或二烷胺基。

### 發明詳述

下文段落係提出本發明化合物之許多具體實施例。於各情況中，具體實施例包括所敘述之化合物以及其單一異構

物兩者，以及其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

於一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^{40}$ 為氫，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啉基一起形成喹啉基，視情況在5-, 6-, 7-及8-位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啉基一起形成喹啉基，其不在5-, 6-, 7-或8-位置上被取代，或係在5-, 6-, 7-或8-位置上被一個基團取代，取代基選自甲基、氯基、甲氧基、4-甲基-六氫吡啶-1-基及3-(嗎福啉-4-基)-丙氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啉基一起形成喹啉基，其不在5-, 6-, 7-或8-位置上被取代，或係在5-, 6-, 7-或8-位置上被一個氯基取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啉基一起形成喹啉基，其不在5-, 6-, 7-或8-位置上被取代，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。



於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啖基一起形成吡啖并[3,2-d]嘓啖基、吡啖并[4,3-d]嘓啖基、吡啖并[3,4-d]嘓啖基或吡啖并[2,3-d]嘓啖基，其每一個係視情況在5-, 6-, 7-及8-位置之碳原子上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啖基一起形成吡啖并[2,3-d]嘓啖基，其不在5-, 6-, 7-或8-位置上被取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啖基一起形成6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啖基、5,6,7,8-四氫喹啖啖基或6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[d]嘓啖基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啖基一起形成6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啖基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啖基一起形成5,6,7,8-四氫吡啖并[3,2-d]嘓啖基、5,6,7,8-四氫吡啖并[4,3-d]嘓啖基、5,6,7,8-四氫吡啖并[3,4-d]嘓啖基或5,6,7,8-四氫吡啖并[2,3-d]嘓啖基，其每一個係視情況在5-, 6-, 7-及8-位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧羰基、苄氧羰基及視情況經取代

之苯基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘧啶基一起形成5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶基，視情況在7-位置上被視情況經取代之苯基烷基取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘧啶基一起形成5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶基，情況在7-位置上被苄基取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘧啶基一起形成5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基，情況在7-位置上被視情況經取代之苯基烷基取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘧啶基一起形成5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基，視情況在7-位置上被苄基取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為烷基、環烷基、苯基、雜芳基或雜環烷基，其中環烷基、苯基、雜芳基及雜環烷基係視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代，且所有其他基團均如發

明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為烷基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為甲基、乙基或異丙基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代之雜芳基，其中 $R^6$ 與其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為吡咯基(視情況被烷基取代)、噻吩基、吡啶基、吡嗪基(視情況被烷基取代)、咪唑基、嘧啶基(視情況被一或兩個烷基取代)或吡嗪基(視情況被烷基取代)，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為N-甲基-吡咯-2-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡嗪-4-基、N-甲基-吡嗪-4-基、咪唑-3-基、3,5-二甲基-1,2-嘧啶-4-基或吡嗪-5-基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代之雜環烷基，其中 $R^6$ 與其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為視情況被烷基取代之六氫吡啶基，或 $R^1$ 為嗎福啉基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體

實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為N-甲基-六氫吡啶-4-基或嗎福啉-4-基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為視情況被1, 2或3個R<sup>6</sup>取代之環烷基，其中R<sup>6</sup>與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為環丙基或環己基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為環丙基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為視情況被1, 2或3個R<sup>6</sup>取代之苯基，其中R<sup>6</sup>與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為未經取代之苯基或被一、二或三個R<sup>6</sup>取代之苯基，其中各R<sup>6</sup>係獨立為鹵基或烷氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為未經取代之苯基，或被一或兩個選自氟基、氯基、溴基及甲氧基之R<sup>6</sup>取代之苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2,6-二氟苯

基、2,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基或4-甲氧基-苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為被一、二或三個 $R^6$ 取代之苯基，其中各 $R^6$ 係獨立為鹵烷氧基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個選自三氟甲氧基與N,N-二甲胺基甲基之 $R^6$ 取代之苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為4-三氟甲氧基苯基、3-(N,N-二甲胺基甲基)-苯基或4-(N,N-二甲胺基甲基)-苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個 $R^6$ 取代之苯基，其中各 $R^6$ 係獨立為胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基烷基、胺基烷基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個選

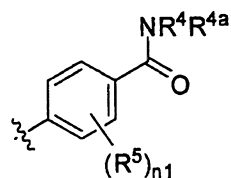
自胺基、甲胺基、二甲胺基、異丙基胺基、異丁基胺基、胺基羰基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、嗎福啉-4-甲基、4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基或3-(N,N-二甲胺基)-丙胺基之R<sup>6</sup>取代之苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為4-甲胺基-苯基、4-異丙基胺基-苯基、4-異丁基胺基-苯基、4-二甲胺基-苯基、3-二甲胺基羰基)-苯基、4-(胺基羰基)-苯基、3-(嗎福啉-4-甲基)-苯基、4-(嗎福啉-4-甲基)-苯基、3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基或4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中n<sub>1</sub>為0或1；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中n<sub>1</sub>為0，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中各R<sup>5</sup>，當R<sup>5</sup>存在時，係獨立為烷基、烷氧基、胺基、鹵基、雜環烷基、雜環烷基胺基或雜環烷基烷氧基；其中各雜環烷基，無論是單獨或作為R<sup>5</sup>中另一個基團之一部份，係獨立視情況被烷基或烷氧羰基取代；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中n<sub>1</sub>為1，且R<sup>5</sup>為烷基、甲氧基、胺基、鹵基、嗎福啉基乙氧基、四氫吡咯基乙氧基、

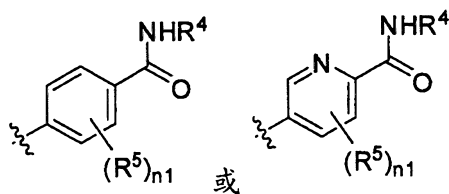
N-甲基六氫吡啶基或N-甲基六氫吡啶基胺基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中n1為1，且R<sup>5</sup>為鹵基、烷基或胺基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中n1為1，且R<sup>5</sup>為溴基、氯基、氟基、甲基或胺基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>50</sup>為



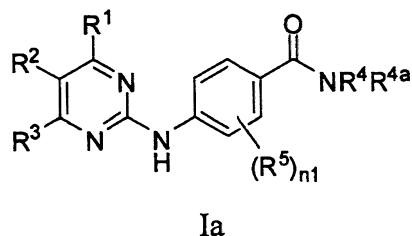
其中R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup>, n1及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中R<sup>50</sup>為



且R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及n1均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式Ia化合物，



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  及  $n1$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為環烷基，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基及二烷胺基； $n1$  為 0 或 1；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $n1$  為 0 或 1； $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係為鹵基或烷基； $R^{4a}$  為氫； $R^4$  為環丙基；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為環烷基； $n1$  為 0； $R^{4a}$  為氫； $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，視情況在 5-, 6-, 7- 或 8-位置上被一個選自鹵基與烷基之基團取代；且  $R^1$ 、 $R^5$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為環烷基； $n1$  為 0； $R^{4a}$  為氫； $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，其不在 5-, 6-, 7- 或 8-位置上被取代；且  $R^1$ 、 $R^5$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基； $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $n1$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化



合物，其中  $n_1$  為 0 或 1； $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係為鹵基或烷基； $R^{4a}$  為氫； $R^4$  為視情況被烷基取代之四氫吡咯基；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $n_1$  為 0； $R^{4a}$  為氫； $R^4$  為 4-甲基-四氫吡咯基； $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基； $n_1$  為 0； $R^{4a}$  為氫； $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，視情況在 5-, 6-, 7- 或 8-位置上被一個選自鹵基與烷基之基團取代；且  $R^1$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基； $n_1$  為 0； $R^{4a}$  為氫； $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，其不在 5-, 6-, 7- 或 8-位置上被取代；且  $R^1$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{8a}$  取代，或  $R^4$  為苯基，被  $R^{29}$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取代；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $n_1$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{8a}$  取代；

且  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^{4a}, n1$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式Ia化合物，其中  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被一或兩個  $R^{8a}$  取代； $n1$  為 0 或 1；且  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^{4a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0；且  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被一或兩個  $R^{8a}$  取代； $R^8$  係獨立選自烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基及  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  係如發明內容中關於式I化合物所定義；各  $R^{8a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^1, R^2, R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0；且  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被一或兩個  $R^{8a}$  取代； $R^8$  係獨立選自烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基及羥烷基； $R^{8a}$  為氫或甲基；且  $R^1, R^2, R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0； $R^4$  為 1,2,3,4-四氫異喹啉基，被一個  $R^8$  取代，且另外被一或兩個  $R^{8a}$  取代； $R^8$  為烷基、羥烷基或苯基烷氧基烷基； $R^{8a}$  為氫或甲基；且  $R^1, R^2, R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0； $R^4$  為視情況被一個  $R^8$  取代之噻二唑基，其中  $R^8$  為環烷基；且  $R^1, R^2, R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0； $R^4$  為視情況被一個  $R^8$  取代之 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮七元烯基，其中  $R^8$  為烷

基；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0； $R^4$  為視情況被一個  $R^8$  取代之吡啶基，其中  $R^8$  為烷基或環烷基；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{4a}$  為氫； $n1$  為 0； $R^4$  為 1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基、2-(2-羥基-乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基、2-(2-(苯基甲氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基、2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2,3,3-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2-環丙基-1,3,4-噻二唑-5-基、4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯基或 3-環丙基-吡啶-5-基；且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

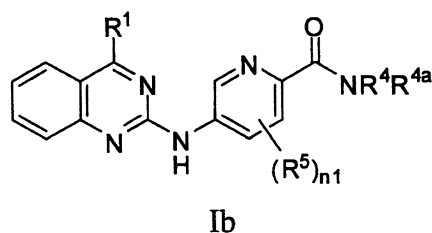
於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被一或兩個  $R^{8a}$  取代； $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，視情況在 5-, 6-, 7- 或 8-位置上被一個選自鹵基與烷基之基團取代；且  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $n1$  與  $R^5$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其中  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被一或兩個  $R^{8a}$  取代； $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，其不在 5-, 6-, 7- 或 8-位置上被取代；且  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $n1$  與  $R^5$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Ia 化合物，其

中  $R^2$  與  $R^3$  和 彼 等 所 連 接 之 嘓 啞 基 一 起 形 成 喹 啞 啞 基 ， 其 不 在 5-, 6-, 7- 或 8- 位 置 上 被 取 代 ；  $R^{4a}$  為 氫 ；  $n1$  為 0 ；  $R^4$  為 雜 芳 基 ， 被 一 個  $R^8$  取 代 ， 且 另 外 被 一 或 兩 個  $R^{8a}$  取 代 ；  $R^8$  係 選 自 烷 基 、 環 烷 基 、 苯 基 烷 氧 基 烷 基 及  $R^{9b}$  ， 其 中  $R^{9b}$  係 如 發 明 內 容 中 關 於 式 I 化 合 物 所 定 義 ； 各  $R^{8a}$  係 獨 立 為 氫 或 烷 基 ； 且  $R^1$  與 所 有 其 他 基 團 均 如 發 明 內 容 中 關 於 式 I 化 合 物 所 定 義 。 於 另 一 項 具 體 實 施 例 中 ，  $R^2$  與  $R^3$  和 彼 等 所 連 接 之 嘓 啞 基 一 起 形 成 喹 啞 啞 基 ， 其 不 在 5-, 6-, 7- 或 8- 位 置 上 被 取 代 ；  $R^{4a}$  為 氫 ；  $n1$  為 0 ；  $R^4$  為 雜 芳 基 ， 被 一 個  $R^8$  取 代 ， 且 另 外 被 一 或 兩 個  $R^{8a}$  取 代 ；  $R^8$  係 選 自 烷 基 、 環 烷 基 、 苯 基 烷 氧 基 烷 基 及 羥 烷 基 ； 各  $R^{8a}$  係 獨 立 為 氫 或 烷 基 ； 且  $R^1$  與 所 有 其 他 基 團 均 如 發 明 內 容 中 關 於 式 I 化 合 物 所 定 義 。

於 另 一 項 具 體 實 施 例 中 ， 本 發 明 係 提 供 式 Ib 化 合 物 ，

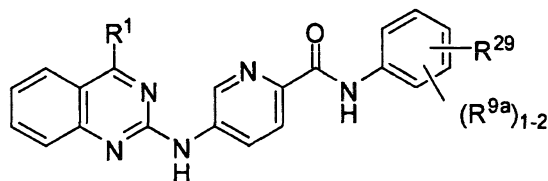


其 中  $R^1$  ,  $R^4$  ,  $R^{4a}$  ,  $R^5$  及  $n1$  均 如 發 明 內 容 中 關 於 式 I 化 合 物 所 定 義 。

於 另 一 項 具 體 實 施 例 中 ， 本 發 明 係 提 供 式 Ib 化 合 物 ， 其 中  $R^4$  為 雜 芳 基 ， 被 一 個  $R^8$  取 代 ， 且 另 外 被 1 或 2 個  $R^{8a}$  取 代 ， 或  $R^4$  為 苯 基 ， 被  $R^{29}$  取 代 ， 且 另 外 被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取 代 ；  $n1$  為 0 或 1 ；  $R^1$  ,  $R^5$  ,  $R^{4a}$  ,  $R^8$  ,  $R^{8a}$  ,  $R^{29}$  ,  $R^{9a}$  及 所 有 其 他 基 團 均 如 發 明 內 容 中 關 於 式 Ib 化 合 物 之 定 義 。 於 另 一 項 具 體 實 施 例 中 ， 化 合 物 係 具 有 式 Ib ， 其 中  $R^4$  為 苯 基 ， 被  $R^{29}$  取 代 ， 且 另 外 被

1 或 2 個  $R^{9a}$  取代； $n1$  為 0 或 1；且  $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係為鹵基或烷基； $R^{4a}$  為氫；且  $R^1$ ， $R^{29}$ ， $R^{9a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 Ib 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物



Id

其中  $R^1$ 、 $R^{29}$  及  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基，或為被一或兩個選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之  $R^6$  取代之苯基；且  $R^{29}$  與  $R^{9a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基，或為被一或兩個選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之  $R^6$  取代之苯基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ；及  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ；且  $R^{9c}$ 、 $R^{9b}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 Id 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基，或為被一或兩個選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之  $R^6$  取代之苯基；一個  $R^{9a}$  為氫，而另一個  $R^{9a}$  為烷基，且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ；且  $R^{9b}$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基，或為被一或兩個選自烷基、鹵基、

烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之 $R^6$ 取代之苯基；  
 一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為甲基，且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ；且 $R^{9b}$ 與  
 所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式Id化合物，其  
 中 $R^1$ 為未經取代之苯基，或為被一或兩個選自烷基、鹵基、  
 烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之 $R^6$ 取代之苯基；  
 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，且 $R^{9b}$ 為視情況經取代之雜環烷基、視情況經取  
 代之雜環烷基烷氧基、胺基烷氧基、烷胺基烷氧基、二烷  
 胺基烷氧基、視情況經取代之雜芳基、 $-C(O)R^{14}$ 、  
 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；  
 且 $R^{9a}$ ， $R^{14}$ ， $R^{23}$ ， $R^{23a}$ ， $R^{12}$ ， $R^{12a}$ 及所有其他基團均如關於式I  
 化合物之定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式Id化合物，其  
 中 $R^1$ 為未經取代之苯基，或為被一或兩個選自烷基、鹵基、  
 烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之 $R^6$ 取代之苯基；  
 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，且 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一  
 或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；及各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基；且 $R^{23}$ ，  
 $R^{23a}$ ， $R^{11}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所  
 定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式Id化合物，  
 其中 $R^1$ 為未經取代之苯基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，且 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$   
 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；各 $R^{9a}$ 係  
 獨立為氫或烷基；且 $R^{23}$ ， $R^{23a}$ ， $R^{11}$ 及所有其他基團均如發明  
 內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本  
 發明係提供式Id化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基； $R^{29}$ 為

$R^{9b}$ ，且  $R^{9b}$  為被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{11}$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基；一個  $R^{9a}$  為氫，而另一個  $R^{9a}$  為甲基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，且  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一個  $R^{11}$  取代之烷基，其中  $R^{11}$  為視情況經取代之雜環烷基，或  $R^{11}$  為  $-NR^{15}R^{15a}$ ，且  $R^{23}$  為氫或烷基，及  $R^{23a}$  為二烷胺基烷基；且  $R^{15}$ 、 $R^{15a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基；一個  $R^{9a}$  為氫，而另一個  $R^{9a}$  為甲基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，且  $R^{9b}$  為  $-NHC(O)R^{23a}$  (其中  $R^{23a}$  為二烷胺基烷基)、二烷胺基烷氧基或被一個  $R^{11}$  取代之烷基，其中  $R^{11}$  為視情況經取代之雜環烷基或  $-NR^{15}R^{15a}$ ，其中  $R^{15}$  為氫、烷基、烷氧烷基、羥烷基或鹵烷基，及  $R^{15a}$  為氫、烷基、烷氧烷基、鹵烷基或羥烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基；一個  $R^{9a}$  為氫，而另一個  $R^{9a}$  為甲基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，且  $R^{9b}$  為被一個  $R^{11}$  取代之烷基，其中  $R^{11}$  為視情況經取代之雜環烷基或  $-NR^{15}R^{15a}$ ；且  $R^{15}$ 、 $R^{15a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基；一個  $R^{9a}$  為氫，而另一個  $R^{9a}$  為甲基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，且  $R^{9b}$  為被一個  $R^{11}$  取代之

烷基，其中  $R^{11}$  為  $-NR^{15}R^{15a}$ ，且  $R^{15}$  為氫或烷基，及  $R^{15a}$  為氫或烷基；在另一項實例中， $R^{15}$  為烷基，及  $R^{15a}$  為氫或烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為烷基，或  $R^1$  為被 1 或 2 個  $R^6$  取代之苯基，其中各  $R^6$  係獨立為胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺基烷胺基、烷氧基烷胺基、雜環烷基或雜環烷基烷基，其中雜環烷基，無論是單獨或作為雜環烷基烷基之一部份，係視情況被烷基或烷氧羰基取代；且  $R^{29}$ 、 $R^{9a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為烷基，或  $R^1$  為被 1 或 2 個  $R^6$  取代之苯基，其中各  $R^6$  係獨立為胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺基烷胺基、烷氧基烷胺基、雜環烷基或雜環烷基烷基；且  $R^{29}$ 、 $R^{9a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 Id 化合物，其中  $R^1$  為烷基，或  $R^1$  為被一個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  選自鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、視情況在環上被烷基取代之雜環烷基烷基、二烷胺基烷基、二烷胺基烷胺基及烷氧基烷胺基；各  $R^{9a}$  係獨



立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ 或 $R^{9c}$ ；且 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式Id化合物，其中 $R^1$ 為烷基，或 $R^1$ 為被一個 $R^6$ 取代之苯基，該 $R^6$ 選自鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、雜環烷基烷基(視情況在環上被烷基取代)、二烷胺基烷基、二烷胺基烷胺基及烷氧基烷胺基；一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為烷基；且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ 或 $R^{9c}$ ；且 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式Id化合物，其中 $R^1$ 為烷基，或 $R^1$ 為被一個 $R^6$ 取代之苯基，該 $R^6$ 選自鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、雜環烷基烷基(視情況在環上被烷基取代)、二烷胺基烷基、二烷胺基烷胺基及烷氧基烷胺基；一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為甲基； $R^{29}$ 為 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式Id化合物，其中 $R^1$ 為烷基，或 $R^1$ 為被一個 $R^6$ 取代之苯基，該 $R^6$ 選自鹵烷氧基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、視情況在環上被烷基取代之雜環烷基烷基、二烷胺基烷基、二烷胺基烷胺基及烷氧基烷胺基；一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為甲基； $R^{29}$ 為甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中

$R^8$  為烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基或  $R^{9b}$ ；且  $R^{9b}$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中  $R^8$  為烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基或  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基，且  $R^{11}$  為羥基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中  $R^8$  為烷基、環烷基、羥烷基或苯基烷氧基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中  $R^8$  為甲基、環丙基、羥乙基、2-(苯基甲氧基)-乙基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中  $R^8$  為甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中各  $R^{8a}$  係獨立為氫或烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，各  $R^{8a}$  係獨立為氫或甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中  $R^4$  為雜芳基，被一個  $R^8$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{8a}$  取代；且  $R^8$ 、 $R^{8a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中  $R^8$  為烷基或環烷基，且各  $R^{8a}$  係獨立為氫或烷基；且所

有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代，其中各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基，且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

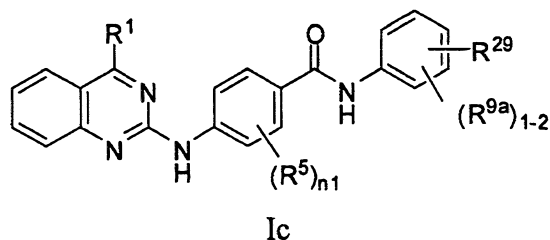
於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被一個 $R^{9a}$ 取代，其中 $R^{9a}$ 為 $R^{9b}$ ；且 $R^{29}$ 、 $R^{9b}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被一個 $R^{9a}$ 取代； $R^{9a}$ 為 $R^{9b}$ ，且 $R^{9b}$ 為被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基，其中 $R^{11}$ 為羥基；且 $R^{29}$ 與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被一個 $R^{9a}$ 取代； $R^{9a}$ 為 $R^{9c}$ ；且 $R^{29}$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被一個 $R^{9a}$ 取代； $R^{9a}$ 為 $R^{9c}$ ，且 $R^{9c}$ 為鹵基、烷基或硝基；且 $R^{29}$ 與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中， $R^1$ 為烷基、環烷基或雜芳基，其中環烷基與雜芳基係獨立視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代； $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代； $R^{29}$ 為 $R^{9c}$ ；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^6$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團

均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，



其中  $R^1$ ,  $n1$ ,  $R^5$ ,  $R^{29}$  及  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中  $R^1$  為烷基； $n1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基、胺基或烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ；且  $R^{29}$ 、 $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^1$  為烷基； $n1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為氯基、氟基、胺基或甲基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ；且  $R^{29}$ 、 $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^1$  為烷基； $n1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為氯基、氟基、胺基或甲基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ；且  $R^{29}$  與  $R^{9c}$  均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中  $R^1$  為烷基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{11}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中  $R^1$  為烷基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個  $R^{11}$

取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；各  $R^{11}$  係獨立選自  $-NR^{15}R^{15a}$  與視情況經取代之雜環烷基； $R^{23}$  為氫或烷基； $R^{23a}$  為二烷基氨基；且  $R^{15}$ 、 $R^{15a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為甲基、乙基或異丙基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷基氨基或基或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{11}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為甲基、乙基或異丙基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷基氨基或基或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；各  $R^{11}$  係獨立為嗎福啉基或  $-NR^{15}R^{15a}$ ，其中  $R^{15}$  為氫或烷基，且  $R^{15a}$  為氫、烷基或視情況經取代之苯基； $R^{23}$  為氫； $R^{23a}$  為二烷基氨基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為甲基、乙基或異丙基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且各  $R^{11}$  係獨立為嗎福啉基或  $-NR^{15}R^{15a}$ ，其中  $R^{15}$  為氫或甲基，及  $R^{15a}$  為氫、甲基或苯基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為烷基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基；各  $R^{9a}$  係

獨立為氫或 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為烷基； $n_1$ 為0； $R^{29}$ 為甲基；一個 $R^{9a}$ 為甲基，而另一個 $R^{9a}$ 為氫；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為甲基、乙基或異丙基； $n_1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為甲基、乙基或異丙基； $n_1$ 為0； $R^{29}$ 為甲基；一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為視情況被一或兩個 $R^6$ 取代之雜芳基； $n_1$ 為0或1；當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為鹵基、胺基或烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^6, R^{29}, R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為視情況被一或兩個 $R^6$ 取代之雜芳基； $n_1$ 為0或1，且當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為氯基、氟基、胺基或甲基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^6, R^{29}, R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^1$ 為視情況被一或兩個 $R^6$ 取代之雜芳基； $n_1$ 為0；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^6, R^{29}, R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明

內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為視情況被一或兩個 $R^6$ 取代之雜芳基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基；且 $R^6, R^{11}, R^{23}, R^{23a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為視情況被一或兩個 $R^6$ 取代之雜芳基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；各 $R^{11}$ 係獨立選自 $-NR^{15}R^{15a}$ 與視情況經取代之雜環烷基； $R^{23}$ 為氫或烷基； $R^{23a}$ 為二烷胺基烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基；且 $R^6, R^{15}, R^{15a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為吡咯基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、呋喃基或呋喃基，其每一個係視情況被一或兩個 $R^6$ 取代，其中 $R^6$ 為烷基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基；且 $R^{11}$ 與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為吡咯基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、呋喃基或呋喃基，其每一個係視情況被一或兩個 $R^6$ 取代，其中 $R^6$ 為烷基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或

烷基；各  $R^{11}$  為  $-NR^{15}R^{15a}$ ，其中  $R^{15}$  為氫或烷基，且  $R^{15a}$  為氫或烷基； $R^{23}$  為氫或烷基； $R^{23a}$  為二烷基基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為吡咯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或呋唑基，其每一個係視情況被一或兩個  $R^6$  取代，其中  $R^6$  為烷基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NHC(O)R^{23a}$ 、二烷基基烷氧基或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；各  $R^{11}$  為  $-NR^{15}R^{15a}$ ，其中  $R^{15}$  為氫或甲基，且  $R^{15a}$  為氫或甲基； $R^{23a}$  為二烷基基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為視情況被一或兩個  $R^6$  取代之雜芳基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基； $R^6$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為視情況被一或兩個  $R^6$  取代之雜芳基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為甲基；一個  $R^{9a}$  為甲基，而另一個  $R^{9a}$  為氫；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為吡咯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或呋唑基，其每一個係視情況被一或兩個  $R^6$  取代，其中  $R^6$  為烷基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基；且各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基；且所有其他基團均如發明內容中關



於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為吡咯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或呯唑基，其每一個係視情況被一或兩個 $R^6$ 取代，其中 $R^6$ 為烷基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為甲基；一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環烷基； $n1$ 為0或1；當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為鹵基、胺基或烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^{29}$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環烷基； $n1$ 為0或1；當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為氯基、氟基、胺基或甲基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^{29}$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環烷基； $n1$ 為0；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ；且 $R^{29}$ 、 $R^{9c}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環烷基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基；且 $R^{11}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環烷基； $n1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷胺基烷氧基或被一或兩個 $R^{11}$

取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且各  $R^{11}$  係獨立選自  $-NR^{15}R^{15a}$  與視情況經取代之雜環烷基； $R^{23}$  為氫或烷基； $R^{23a}$  為二烷基氨基；且  $R^{15}$ 、 $R^{15a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

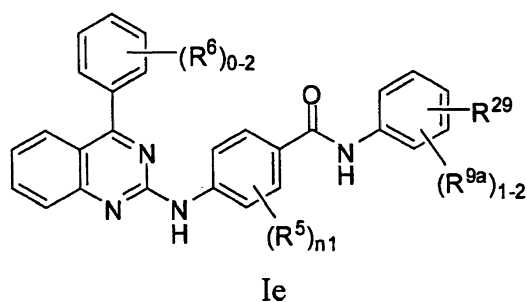
於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為環丙基或環己基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷基氨基氧基或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{11}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為環丙基或環己基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 、二烷基氨基氧基或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；各  $R^{11}$  為視情況經取代之雜環烷基或  $-NR^{15}R^{15a}$ ，其中  $R^{15}$  為氫或烷基，且  $R^{15a}$  為氫或烷基； $R^{23}$  為氫或烷基； $R^{23a}$  為二烷基氨基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為環丙基或環己基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為嗎福啉基，或  $R^{9b}$  為被一個  $R^{11}$  取代之烷基，其中  $R^{11}$  為  $-NR^{15}R^{15a}$ ，且其中  $R^{15}$  為氫或甲基，及  $R^{15a}$  為氫或甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ic 化合物，其中  $R^1$  為環烷基； $n1$  為 0； $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ，其中  $R^{9c}$  為烷基；且所有其他基團均如

發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環烷基； $n_1$ 為0； $R^{29}$ 為甲基；一個 $R^{9a}$ 為甲基，而另一個 $R^{9a}$ 為氫；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環丙基或環己基； $n_1$ 為0； $R^{29}$ 為 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ic化合物，其中 $R^1$ 為環丙基或環己基； $n_1$ 為0； $R^{29}$ 為甲基；一個 $R^{9a}$ 為氫，而另一個 $R^{9a}$ 為甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

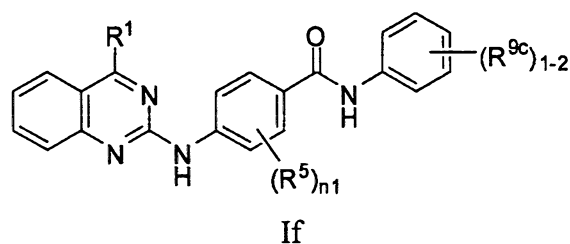
於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物



其中當 $R^6$ 存在時， $R^6$ 係獨立為胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、雜環烷基烷基(視情況被烷基或烷氧羰基取代)、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基或二烷胺基烷胺基； $R^{29}$ 為 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基； $R^{9a}$ 為氫或 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且 $n_1$ 、 $R^5$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式If化合物，其

中一個  $R^{9a}$  為氫與  $R^{29}$ ，而另一個  $R^{9a}$  係獨立為  $R^{9c}$ ：



其中  $R^1$ ,  $n_1$ ,  $R^5$ ,  $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 If 化合物，其中  $R^1$  為烷基、雜芳基或雜環烷基，其中雜芳基與雜環烷基係視情況被一或兩個  $R^6$  取代； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基、烷基或胺基；一個  $R^{9c}$  為氫、鹵基或烷基，而另一個  $R^{9c}$  為胺基、鹵基、烷基、硝基或氰基；且  $R^6$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 If 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0；一個  $R^{9c}$  為氫或甲基，而另一個  $R^{9c}$  為氰基、氯基、溴基、甲基、乙基、胺基、硝基或氰基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 If 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0；各  $R^{9c}$  為甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

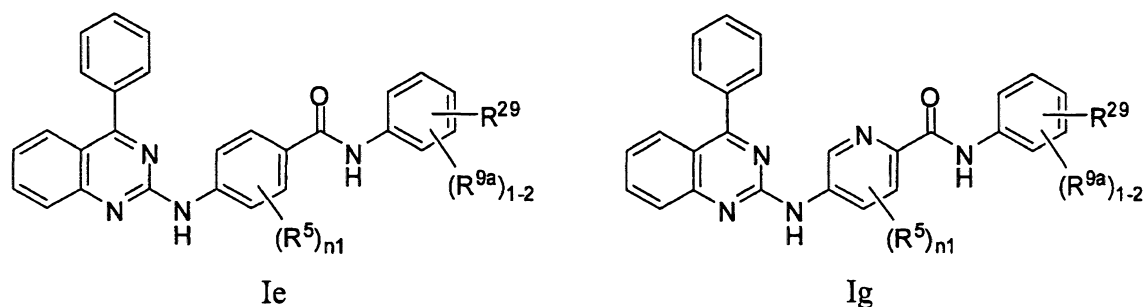
於另一項具體實施例中，本發明係針對式 If 化合物，其中  $R^1$  為被一或兩個  $R^6$  取代之苯基，其中  $R^6$  係選自烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺

基烷基胺基、烷氧基烷基胺基、雜環烷基或雜環烷基烷基； $n_1$ 為0或1；當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為鹵基、烷基或胺基；一個 $R^{9c}$ 為氫、鹵基或烷基，而另一個 $R^{9c}$ 為胺基、鹵基、烷基、硝基或氰基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式If化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個 $R^6$ 取代之苯基，其中 $R^6$ 係選自胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、二烷胺基烷基、胺基烷基胺基、烷胺基烷基胺基、二烷胺基烷基胺基、烷氧基烷基胺基、雜環烷基及雜環烷基烷基； $n_1$ 為0；一個 $R^{9c}$ 為氫或甲基，而另一個 $R^{9c}$ 為氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、胺基、硝基或氰基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式If化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個 $R^6$ 取代之苯基，其中 $R^6$ 係選自三氟甲氧基、二甲胺基、二甲胺基羰基、嗎福啉基甲基、二甲胺基甲基、甲胺基、異丁基胺基、異丙基胺基及3-(乙氧基)-丙胺基； $n_1$ 為0；且各 $R^{9c}$ 為甲基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式If化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個 $R^6$ 取代之苯基，其中 $R^6$ 係選自二甲胺基、二甲胺基羰基、嗎福啉基甲基、二甲胺基甲基、甲胺基、異丁基胺基、異丙基胺基及3-(乙氧基)-丙胺基； $n_1$ 為0；且各 $R^{9c}$ 為甲基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie或Ig化合物



其中  $n1$  為 0 或 1；各  $R^5$ ，當  $R^5$  存在時，係獨立為鹵基或烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ig 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於

另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ig 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ； $R^{9b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基或  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  或被一個  $R^{11}$  取代之烷基；且  $R^{12}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{11}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ； $R^{9b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基或  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  或被一個  $R^{11}$  取代之烷基；且  $R^{12}$ 、

$R^{12a}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{11}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；且  $R^{11}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；各  $R^{11}$  係獨立為羥基、 $-NR^{15}R^{15a}$  (其中  $R^{15}$  為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且  $R^{15a}$  為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)、視情況經取代之雜環烷基或視情況經取代之雜芳基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為被一個  $R^{11}$  取代之甲基或乙基，其中  $R^{11}$  為羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基胺基、二-(鹵烷基)-胺基、羥烷基胺基、二-(羥烷基)-胺基、羧烷胺基、胺基羧基烷胺基、N-烷基-N-羥烷基胺基、N-烷基-N-鹵烷基胺基烷氧基烷胺基、二-(烷氧烷基)-胺基、雜環烷基、被烷基取代之雜環烷基、被烷羧基取代之雜環烷基、被環烷基羧基取代之雜環烷基、被苯基羧基取代之雜環烷基、被烷氧烷基羧基取代之雜環烷基、N-環烷胺基、N-烷基-N-環烷胺基、N-苯基甲胺基、N-烷基-N-苯基甲胺基、N-(1-苯基-乙基)-胺基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基

或1,2,3,4-四氫喹啉-1-基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為羥甲基、胺基甲基、甲胺基甲基、乙胺基甲基、正-丙基胺基甲基、異丙基胺基甲基、異丁基胺基甲基、第二-丁基胺基甲基、第三-丁基胺基甲基、3-甲基丁-2-胺基甲基、2,4,4-三甲基戊烷-2-胺基甲基、4-甲基戊烷-2-胺基甲基、二甲胺基甲基、1-(二甲胺基)-乙基、N,N-二乙胺基甲基、二-異丙基胺基甲基、N-甲基-N-乙胺基甲基、N-甲基-N-異丙基胺基甲基、N-乙基-N-異丙基胺基甲基、1-[N-(3,3,3-三氟丙基)-N-乙基-胺基]-乙基、N-乙基-N-(2,2,2-三氟乙基)-胺基甲基、1-(雙(3,3,3-三氟丙基)胺基)-乙基、N-(2-羥乙基)胺基甲基、N-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-胺基甲基、N,N-二-(2-羥乙基)胺基甲基、N-乙基-N-(2-羥乙基)胺基甲基、N-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)-胺基甲基、N-(2-羥乙基)-N-乙基-胺基甲基、N-(2-甲氧基-乙基)-胺基甲基、N-二-(2-甲氧基-乙基)-胺基甲基、N-甲基-N-(2-羥乙基)胺基甲基、羧甲基胺基甲基、胺基羧基甲胺基甲基、3-羧基-一氫四環基甲基、四氫吡咯基甲基、嗎福啉基甲基、1-(嗎福啉基)-乙基、六氫吡啶基甲基、4-(甲基羧基)-六氫吡啶基甲基、4-(異丁基羧基)-六氫吡啶基甲基、4-(環丙基羧基)-六氫吡啶基甲基、4-(環戊基羧基)-六氫吡啶基甲基、4-(苯基羧基)-六氫吡啶基甲基、4-(甲氧基甲基羧基)-六氫吡啶基甲基、六氫吡啶基甲基、2,6-二甲基六氫吡啶基甲基、2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基甲基、4-甲基-六氫吡啶基甲基、高六氫吡啶



基甲基、7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基、N-環丙胺基甲基、N-甲基-N-環己胺基甲基、N-苯基甲胺基甲基、N-(1-苯基-乙基)-胺基甲基、N-甲基-N-苯基甲胺基甲基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基甲基或1,2,3,4-四氫喹啉-1-基甲基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為羥甲基、胺基甲基、甲胺基甲基、異丁基胺基甲基、二甲胺基甲基、二乙胺基甲基、N-甲基-N-乙基-胺基甲基、N-甲基-N-異丙基-胺基甲基、二乙胺基甲基、N-環丙胺基甲基、N-甲基-N-苯基甲胺基甲基、四氫吡咯基甲基、六氫吡啶基甲基或嗎福啉基甲基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為視情況經取代之雜環烷基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為嗎福啉基、六氫吡啶基或4-甲基-六氫吡啶基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為二烷胺基烷氧基。於另一項具體實施例中，R<sup>9b</sup>為2-(二甲胺基)-乙氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為雜環烷基烷氧基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且

$R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為 2-(嗎福啉基)-乙氧基或 3-(嗎福啉基)-丙氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，且  $R^{9b}$  為  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，其中  $R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、羥基、烷氧基、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、羥烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基或視情況經取代之雜芳基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，及  $R^{9b}$  為  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，其中  $R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基或羥烷基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為胺基羰基、二甲胺基羰基、2-(二甲胺基)-乙胺基羰基、3-(二甲胺基)-丙胺基羰基、3-(嗎福啉基)-丙胺基羰基、8-甲基-8-氮雙環并 [3.2.1] 辛 -3-基胺基羰基、(2-嗎福啉 -4-基 -1,1-二甲基 -乙基)-胺基羰基、2-羥乙基胺基羰基或 1,2,3,4-四唑 -5-基胺基羰基。於另一項具體實施例中， $R^{9b}$  為二甲胺基羰基、2-(二甲胺基)-乙胺基羰基、3-(二甲胺基)-丙胺基羰基、2-(嗎福啉基)-乙胺基羰基或 3-(嗎福啉基)-丙胺基羰基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，且  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成

雜環烷基，視情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥烷基、鹵烷基、烷羰基、烷氧羰基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基及視情況經取代之苯基烷基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>，且R<sup>12</sup>與R<sup>12a</sup>和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基(其中苯環係視情況被鹵基取代)取代。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；且R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，及R<sup>9b</sup>為-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>，且R<sup>12</sup>與R<sup>12a</sup>和彼等所連接之氮一起形成六氫吡啶基、4-甲基六氫吡啶基、4-乙基六氫吡啶基、4-(2-羥乙基)六氫吡啶基、4-(環丙基甲基)-六氫吡啶基、4-(1-甲基-咪唑-2-基甲基)-六氫吡啶基、4-(呋喃-2-基甲基)-六氫吡啶基、4-(呋喃-3-基)-六氫吡啶基、4-(苯基甲基)-六氫吡啶基、4-(4-氟苯基甲基)-六氫吡啶基、4-(吡啶-2-基甲基)-六氫吡啶基、4-(吡啶-3-基甲基)-六氫吡啶基、4-(吡啶-4-基甲基)-六氫吡啶基、(R)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基或(S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶2-基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其中R<sup>9b</sup>為-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>；且R<sup>13</sup>與R<sup>13a</sup>均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式Ie化合物，其中n1為0；各R<sup>9a</sup>係獨立為氫或烷基；R<sup>29</sup>為R<sup>9b</sup>，其

中  $R^{9b}$  為  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ； $R^{13}$  為氫或烷基；且  $R^{13a}$  為氫、烷基或二烷基胺基烷基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為 2-(二甲胺基)-乙胺基磺醯基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-C(O)R^{14}$ ，且  $R^{14}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為  $-C(O)R^{14}$ ，且  $R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為嗎福啉基甲基羰基、咪唑基甲基或 2-甲基咪唑基甲基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為視情況被烷基取代之雜芳基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  為吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、1,2,3,4-四吡啶-5-基、1,2,4-三吡啶-5-基、1-甲基-1,2,4,5-四吡啶-3-基、1-甲基-1,3,4,5-四吡啶-2-基、咪唑-1-基或咪唑-2-基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$

為  $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23a}$ ，且  $\text{R}^{23}$  與  $\text{R}^{23a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $\text{R}^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $\text{R}^{29}$  為  $\text{R}^{9b}$ ，其中  $\text{R}^{9b}$  為  $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23a}$ ，其中  $\text{R}^{23}$  為氫或烷基，及  $\text{R}^{23a}$  為胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或雜環烷基烷基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 Ie 化合物，其中  $n1$  為 0；各  $\text{R}^{9a}$  係獨立為氫或烷基；且  $\text{R}^{29}$  為  $\text{R}^{9b}$ ，其中  $\text{R}^{9b}$  為 1-胺基-1-甲基-乙基羰基胺基、二乙胺基甲基羰基胺基、二甲胺基甲基羰基胺基或嗎福啉-4-基甲基羰基胺基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 I 化合物，其中一個  $\text{R}^{9a}$  為氫或烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 I 化合物，其中各  $\text{R}^{9b}$  係獨立為被一個  $\text{R}^{11}$  取代之烷基；視情況經取代之雜環烷基；二烷胺基烷氧基；雜環烷基烷氧基； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13a}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ；視情況經取代之雜芳基；或  $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23a}$ ；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 I 化合物，其中  $\text{R}^{9b}$  為被一或兩個  $\text{R}^{11}$  取代之烷基；且  $\text{R}^{11}$  與所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 I 化合物，其中  $\text{R}^{9b}$  為被一或兩個  $\text{R}^{11}$  取代之烷基，且各  $\text{R}^{11}$  係獨立為羥基、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15a}$ （其中  $\text{R}^{15}$  為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且  $\text{R}^{15a}$  為氫、烷基、

鹵烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)、視情況經取代之雜環烷基或視情況經取代之雜芳基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為被一個 $R^{11}$ 取代之甲基或乙基，且 $R^{11}$ 為羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基胺基、二-(鹵烷基)-胺基、羥烷基胺基、二-(羥烷基)-胺基、羧基烷胺基、胺基羰基烷胺基、N-烷基-N-羥烷基胺基、N-烷基-N-鹵烷基胺基、烷氧烷基胺基、二-(烷氧烷基)-胺基、雜環烷基、被烷基取代之雜環烷基、被烷羰基取代之雜環烷基、被環烷基羰基取代之雜環烷基、被苯基羰基取代之雜環烷基、被烷氧烷基羰基取代之雜環烷基、N-環烷胺基、N-烷基-N-環烷胺基、N-苯基甲胺基、N-烷基-N-苯基甲胺基、N-(1-苯基-乙基)-胺基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基或1,2,3,4-四氫喹啉-1-基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為羥甲基、胺基甲基、甲胺基甲基、乙胺基甲基、正-丙基胺基甲基、異丙基胺基甲基、異丁基胺基甲基、第二-丁基胺基甲基、第三-丁基胺基甲基、3-甲基丁-2-胺基甲基、2,4,4-三甲基戊烷-2-胺基甲基、4-甲基戊烷-2-胺基甲基、二甲胺基甲基、1-(二甲胺基)-乙基、N,N-二乙胺基甲基、二-異丙基胺基甲基、N-甲基-N-乙胺基甲基、N-甲基-N-異丙基胺基甲基、N-乙基-N-異丙基胺基甲基、1-[N-(3,3,3-三氟丙基)-N-乙基-胺基]-乙基、N-乙基-N-(2,2,2-三氟乙基)-胺基甲基、1-(雙

(3,3,3-三氟丙基)胺基)-乙基、N-(2-羥乙基)胺基甲基、N-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-胺基甲基、N,N-二-(2-羥乙基)胺基甲基、N-乙基-N-(2-羥乙基)胺基甲基、N-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)-胺基甲基、N-(2-羥乙基)-N-乙基-胺基甲基、N-(2-甲氧基-乙基)-胺基甲基、N-二-(2-甲氧基-乙基)-胺基甲基、N-甲基-N-(2-羥乙基)胺基甲基、羧甲基胺基甲基、胺基羰基甲胺基甲基、3-羧基-一氮四環基甲基、四氫吡咯基甲基、嗎福啉基甲基、1-(嗎福啉基)-乙基、六氫吡啶基甲基、4-(甲基羰基)-六氫吡啶基甲基、4-(異丁基羰基)-六氫吡啶基甲基、4-(環丙基羰基)-六氫吡啶基甲基、4-(環戊基羰基)-六氫吡啶基甲基、4-(苯基羰基)-六氫吡啶基甲基、4-(甲氧基甲基羰基)-六氫吡啶基甲基、六氫吡啶基甲基、2,6-二甲基六氫吡啶基甲基、2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基甲基、4-甲基-六氫吡啶基甲基、高六氫吡啶基甲基、7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基、N-環丙胺基甲基、N-甲基-N-環己胺基甲基、N-苯基甲胺基甲基、N-(1-苯基-乙基)-胺基甲基、N-甲基-N-苯基甲胺基甲基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基甲基或1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中R<sup>9b</sup>為羥甲基、胺基甲基、甲胺基甲基、異丁基胺基甲基、二甲胺基甲基、二乙胺基甲基、N-甲基-N-乙基-胺基甲基、N-甲基-N-異丙基-胺基甲基、二乙胺基甲基、N-環丙胺基甲基、N-甲基-N-苯基甲胺基甲基、四氫吡咯基甲基、六氫吡啶基甲基或嗎福啉基甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物

所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為視情況經取代之雜環烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為嗎福啉基、六氫吡啶基或4-甲基-六氫吡啶基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為二烷基胺基烷氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為2-(二甲胺基)-乙氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為雜環烷基烷氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為2-(嗎福啉基)-乙氧基或3-(嗎福啉基)-丙氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，其中 $R^{12}$ 為氫或烷基，且 $R^{12a}$ 為氫、羥基、烷氧基、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷基胺基烷基、羥烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施



例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，且 $R^{12}$ 為氫或烷基，及 $R^{12a}$ 為氫、烷基、二烷基胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為胺基羰基、二甲胺基羰基、2-(二甲胺基)-乙胺基羰基、3-(二甲胺基)-丙胺基羰基、3-(嗎福啉基)-丙胺基羰基、8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基胺基羰基、(2-嗎福啉-4-基-1,1-二甲基-乙基)-胺基羰基、2-羥乙基胺基羰基或1,2,3,4-四唑-5-基胺基羰基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中， $R^{9b}$ 為二甲胺基羰基、2-(二甲胺基)-乙胺基羰基、3-(二甲胺基)-丙胺基羰基、2-(嗎福啉基)-乙胺基羰基或3-(嗎福啉基)-丙胺基羰基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，且 $R^{12}$ 與 $R^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被1, 2或3個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥烷基、鹵烷基、烷基羰基、烷氧羰基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基及視情況經取代之苯基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ，且 $R^{12}$ 與 $R^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基

或苯基烷基(其中苯環係視情況被鹵基取代)取代;且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中,本發明係針對式I化合物,其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,且 $R^{12}$ 與 $R^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成六氫吡啶基、4-甲基六氫吡啶基、4-乙基六氫吡啶基、4-(2-羥乙基)六氫吡啶基、4-(環丙基甲基)-六氫吡啶基、4-(1-甲基-咪唑-2-基甲基)-六氫吡啶基、4-(呋喃-2-基甲基)-六氫吡啶基、4-(呋喃-3-基)-六氫吡啶基、4-(苯基甲基)-六氫吡啶基、4-(4-氟苯基甲基)-六氫吡啶基、4-(吡啶-2-基甲基)-六氫吡啶基、4-(吡啶-3-基甲基)-六氫吡啶基、4-(吡啶-4-基甲基)-六氫吡啶基、(R)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基或(S)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基;且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中,本發明係針對式I化合物,其中 $R^{9b}$ 為 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ;且 $R^{13}$ 、 $R^{13a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中,本發明係針對式I化合物,其中 $R^{9b}$ 為 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,其中 $R^{13}$ 為氫或烷基,且 $R^{13a}$ 為氫、烷基或二烷基氨基;且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中,本發明係針對式I化合物,其中 $R^{9b}$ 為2-(二甲氨基)-乙氨基磺醯基;且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中,本發明係針對式I化合物,其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)R^{14}$ ,且 $R^{14}$ 與所有其他基團均如發明內容中關於

式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)R^{14}$ ，且 $R^{14}$ 為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為嗎福啉基甲基羰基、咪唑基甲基或2-甲基咪唑基甲基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為視情況被烷基取代之雜芳基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、1,2,3,4-四唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基、1-甲基-1,2,4,5-四唑-3-基、1-甲基-1,3,4,5-四唑-2-基、咪唑-1-基或咪唑-2-基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ，且 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ； $R^{23}$ 為氫或烷基； $R^{23a}$ 為胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或雜環烷基烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物，其中 $R^{9b}$ 為1-胺基-1-甲基-乙基羰基胺基、二乙胺基甲基羰基胺基、二甲胺基甲基羰基胺基或嗎福啉-4-基甲基

羧基胺基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為被一或兩個 $R^{11}$ 取代之烷基；且 $R^{11}$ 與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為視情況經取代之雜環烷基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為二烷基胺基烷氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為雜環烷基烷氧基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各

$R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ；且 $R^{12}$ 、 $R^{12a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

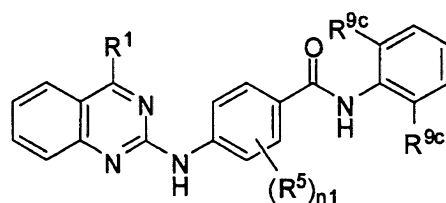
於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ；且 $R^{13}$ 、 $R^{13a}$ 及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-C(O)R^{14}$ ；且 $R^{14}$ 與所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為視情況經取代雜芳基；且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中 $R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基； $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ；且 $R^{23}$ 、 $R^{23a}$ 、所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

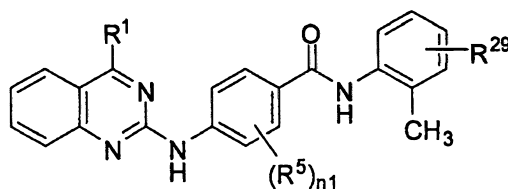
於另一項具體實施例中，本發明係針對式II化合物



II

其中  $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；一個  $R^{9c}$  為烷基，而另一個  $R^{9c}$  為氫或烷基；且  $R^1$  為烷基， $R^1$  為雜芳基，或  $R^1$  為被三氟甲氧基、甲胺基、異丙基胺基、異丁基胺基、二甲胺基、二甲胺基羰基、胺基羰基、嗎福啉基甲基、4-甲基六氫吡啶基甲基或二甲胺基甲基取代之苯基。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 II 化合物，其中  $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；兩個  $R^{9c}$  均為烷基；且  $R^1$  為烷基， $R^1$  為雜芳基，或  $R^1$  為被三氟甲氧基、甲胺基、異丙基胺基、異丁基胺基、二甲胺基、二甲胺基羰基、胺基羰基、嗎福啉基甲基、4-甲基六氫吡啶基甲基或二甲胺基甲基取代之苯基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物



III

其中  $R^1$ ,  $n_1$ ,  $R^5$  及  $R^{29}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；且  $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{2^9}$  為  $R^{9^b}$ ，及  $R^{9^b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  或被一個  $R^{11}$  取代之烷基；其中

$R^{11}$  為羥基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基或  $-NR^{15}R^{15a}$  (其中  $R^{15}$  為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且  $R^{15a}$  為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)；

$R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基 (其中苯環係視情況被鹵基取代) 取代；

$R^{13}$  為氫或烷基，且  $R^{13a}$  為氫、烷基或二烷胺基烷基；

$R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R^{23}$  為氫或烷基，且  $R^{23a}$  為胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或雜環烷基烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基

或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，及  $R^{9c}$  為烷基、鹵基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為被一個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  選自胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基及二烷胺基烷胺基； $n1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；且  $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為被一個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  選自胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基及二烷胺基烷胺基； $n1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，及  $R^{9b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  或被一個  $R^{11}$  取代之烷基；其中

$R^{11}$  為羥基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{15}R^{15a}$  (其中  $R^{15}$  為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且  $R^{15a}$  為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)；

$R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環



烷基烷基或羥烷基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氫一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基(其中苯環係視情況被鹵基取代)取代；

$R^{13}$  為氫或烷基，且  $R^{13a}$  為氫、烷基或二烷基氨基烷基；

$R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R^{23}$  為氫或烷基，且  $R^{23a}$  為氨基烷基、烷基氨基、二烷基氨基或雜環烷基烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為被一個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  選自氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、視情況被烷基或烷氧基取代之雜環烷基烷基、氨基烷基、烷基氨基及二烷基氨基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，及  $R^{9c}$  為烷基、鹵基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、氨基烷基及烷氧羰基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式 III 化合物，其中  $R^1$  為視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、氨基烷基及烷氧羰基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時，

$R^5$  為鹵基或烷基； $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ；且  $R^{9b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  或被一個  $R^{11}$  取代之烷基；其中

$R^{11}$  為羥基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基或  $-NR^{15}R^{15a}$  (其中  $R^{15}$  為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且  $R^{15a}$  為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)；

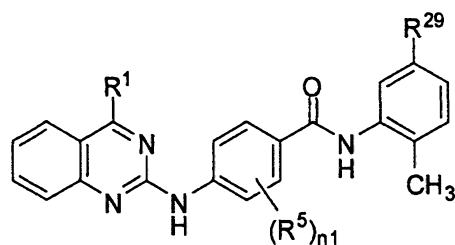
$R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基 (其中苯環係視情況被鹵基取代) 取代；

$R^{13}$  為氫或烷基，且  $R^{13a}$  為氫、烷基或二烷胺基烷基；

$R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R^{23}$  為氫或烷基，且  $R^{23a}$  為胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或雜環烷基烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 IV 化合物



IV

其中  $R^1$ ,  $n_1$ ,  $R^5$  及  $R^{29}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 IV 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；且  $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式 IV 化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為 0 或 1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，及  $R^{9b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  或被一個  $R^{11}$  取代之烷基；其中

$R^{11}$  為羥基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基或  $-NR^{15}R^{15a}$  (其中  $R^{15}$  為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且  $R^{15a}$  為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)；

$R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、

環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基(其中苯環係視情況被鹵基取代)取代；

$R^{13}$  為氫或烷基，且  $R^{13a}$  為氫、烷基或二烷基氨基烷基；

$R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R^{23}$  為氫或烷基，且  $R^{23a}$  為氨基烷基、烷基氨基、二烷基氨基或雜環烷基烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式IV化合物，其中  $R^1$  為烷基或雜芳基； $n_1$  為0或1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ，及  $R^{9c}$  為烷基、鹵基或烷氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式IV化合物，其中  $R^1$  為被一個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  選自氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基烷基、氨基烷基、烷基氨基及二烷基氨基； $n_1$  為0或1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；且  $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$  及所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式IV化合物，其中  $R^1$  為被一個  $R^6$  取代之苯基，該  $R^6$  選自氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基烷基、氨基烷基、烷基氨基及二烷基氨基； $n_1$  為0或1；當  $R^5$  存在時， $R^5$  為鹵基或烷基；且  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，及  $R^{9b}$  為視情況經取代之雜環烷基、二烷基氨基氧基、雜環烷基氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23a}$ 或被一個 $\text{R}^{11}$ 取代之烷基；其中

$\text{R}^{11}$ 為羥基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基或 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15a}$ (其中 $\text{R}^{15}$ 為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且 $\text{R}^{15a}$ 為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)；

$\text{R}^{12}$ 為氫或烷基，且 $\text{R}^{12a}$ 為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；或 $\text{R}^{12}$ 與 $\text{R}^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基(其中苯環係視情況被鹵基取代)取代；

$\text{R}^{13}$ 為氫或烷基，且 $\text{R}^{13a}$ 為氫、烷基或二烷胺基烷基；

$\text{R}^{14}$ 為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$\text{R}^{23}$ 為氫或烷基，且 $\text{R}^{23a}$ 為胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或雜環烷基烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式IV化合物，其中 $\text{R}^1$ 為被一個 $\text{R}^6$ 取代之苯基，該 $\text{R}^6$ 選自胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羧基、烷胺基羧基、二烷胺基羧基、視情況被烷基或烷氧羧基取代之雜環烷基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基及二烷胺基烷胺基； $n1$ 為0或1；當 $\text{R}^5$ 存在時， $\text{R}^5$ 為鹵基或烷基；且 $\text{R}^{29}$ 為 $\text{R}^{9c}$ ，及 $\text{R}^{9c}$ 為烷基、鹵基或烷氧

基。

於另一項具體實施例中，本發明係針對式IV化合物，其中 $R^1$ 為視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代之苯基，該 $R^6$ 獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基； $n_1$ 為0或1；當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為鹵基或烷基；且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義。於另一項具體實施例中，本發明係針對式IV化合物，其中 $R^1$ 為視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代之苯基，該 $R^6$ 獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基； $n_1$ 為0或1；當 $R^5$ 存在時， $R^5$ 為鹵基或烷基；且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 或被一個 $R^{11}$ 取代之烷基；其中

$R^{11}$ 為羥基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基或 $-NR^{15}R^{15a}$ (其中 $R^{15}$ 為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且 $R^{15a}$ 為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基)；

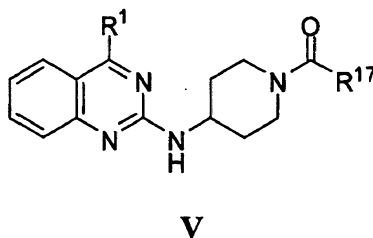
$R^{12}$ 為氫或烷基，且 $R^{12a}$ 為氫、烷基、二烷胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；或 $R^{12}$ 與 $R^{12a}$ 和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基(其中苯環係視情況被鹵基取代)取代；

$R^{13}$  為氫或烷基，且  $R^{13a}$  為氫、烷基或二烷基氨基；

$R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基或視情況經取代之雜芳基；且

$R^{23}$  為氫或烷基，且  $R^{23a}$  為氨基、烷基、二烷基氨基或雜環烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 V 化合物



其中  $R^1$  為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被一或兩個如發明內容中關於式 I 化合物所定義之  $R^6$  取代；且  $R^{17}$  為苯基、苯基烷基、苯基烷氨基、雜環烷基（視情況被一或兩個選自烷基與烷氧羰基之基團取代）或環烷基，其中各苯基，無論是單獨或作為  $R^{17}$  中基團之一部份，係被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代，其中  $R^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

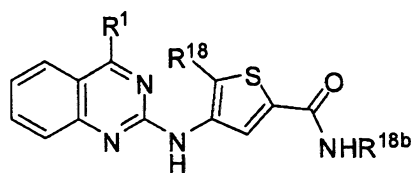
於另一項具體實施例中，本發明係提供式 V 化合物，其中  $R^1$  為烷基、未經取代之環烷基、未經取代之苯基或未經取代之雜芳基；且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 V 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基，且  $R^{17}$  為苯基、苯基烷基、苯基烷氨基、雜環烷基（視情況被一個烷氧羰基取代）或環烷基，其中苯基，無論是單獨或作為  $R^{17}$  中基團之一部份，係被一

或兩個鹵基取代。於另一項具體實施例中，本發明係提供式V化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基，且 $R^{17}$ 為苯基、2,6-二氯-苯基、苯基甲基、1-苯基乙基、2,6-二氯-苯基甲基、3,4-二氯苯基甲胺基、N-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-3-基或環己基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式V化合物，其中 $R^1$ 為苯基，且 $R^{17}$ 為苯基烷基，其中苯基係視情況被一或兩個鹵基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式VI化合物



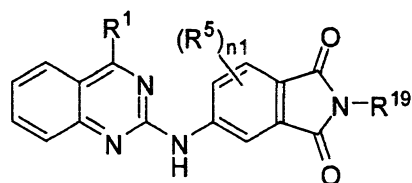
VI

其中 $R^1$ 為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被一或兩個如發明內容中關於式I化合物所定義之 $R^6$ 取代； $R^{18}$ 為氫、鹵基或烷基；且 $R^{18b}$ 為被1,2或3個 $R^{9a}$ 取代之苯基，其中 $R^{9a}$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式VI化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基， $R^{18}$ 為氫或氯基；且 $R^{18b}$ 為被一或兩個 $R^{9a}$ 取代之苯基，其中各 $R^{9a}$ 係獨立為烷基或 $R^{9b}$ ，且 $R^{9b}$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式VII化合物



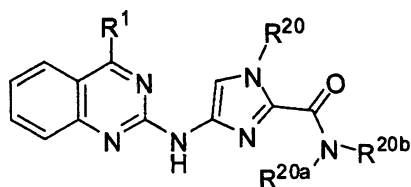


VII

其中 $R^1$ 為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被一或兩個如發明內容中關於式I化合物所定義之 $R^6$ 取代；且 $R^{19}$ 為被1, 2或3個 $R^{9a}$ 取代之苯基，其中 $R^{9a}$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式VII化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基，且 $R^{19}$ 為被一或兩個 $R^{9a}$ 取代之苯基，其中各 $R^{9a}$ 係獨立為烷基或 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式VIII化合物



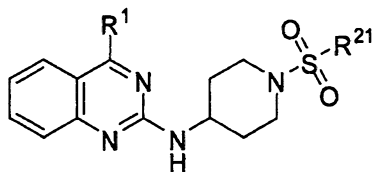
VIII

其中 $R^1$ 為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被一或兩個如發明內容中關於式I化合物所定義之 $R^6$ 取代； $R^{20}$ 為氫、烷基、烷羰基、烷基磺醯基或烷氧羰基； $R^{20a}$ 為氫或烷基；且 $R^{20b}$ 為被1, 2或3個 $R^{9a}$ 取代之苯基，其中 $R^{9a}$ 係如發明內容中關於式I化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式VIII化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基； $R^{20}$ 為烷基； $R^{20a}$ 為氫；且 $R^{20b}$ 為被一或兩個 $R^{9a}$ 取代之苯基，其中各 $R^{9a}$ 係獨立為烷基或

$R^{9b}$ ，其中  $R^{9b}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 IX 化合物

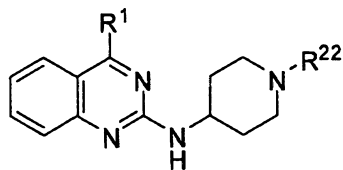


IX

其中  $R^1$  為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被一或兩個如發明內容中關於式 I 化合物所定義之  $R^6$  取代；且  $R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，其中  $R^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義，或  $R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，其中  $R^{8a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 IX 化合物，其中  $R^1$  為未經取代之苯基，且  $R^{21}$  為被一或兩個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，其中各  $R^{8a}$  為烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 X 化合物



X

其中  $R^1$  為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被一或兩個如發明內容中關於式 I 化合物所定義之  $R^6$  取代；且  $R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，其中  $R^{9a}$  與  $R^{8a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式 X 化合物，其

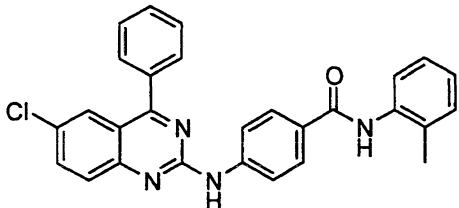
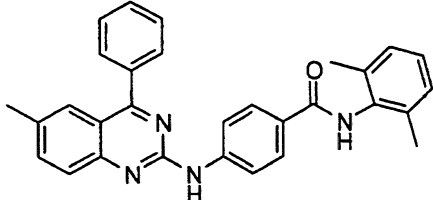
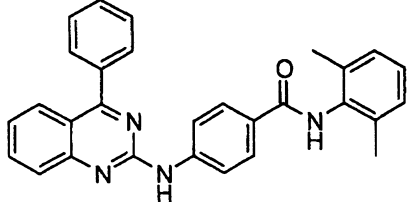
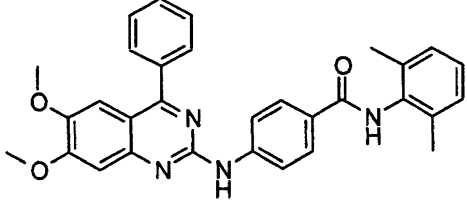
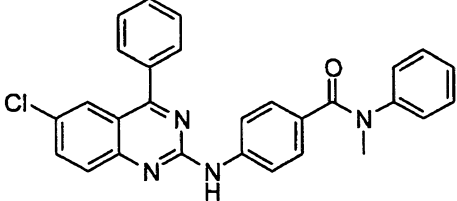
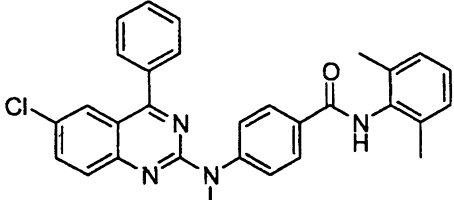
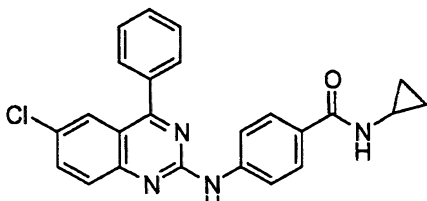
中  $R^1$  為未經取代之苯基，且  $R^{22}$  為雜芳基。

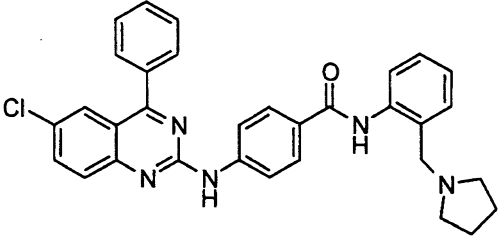
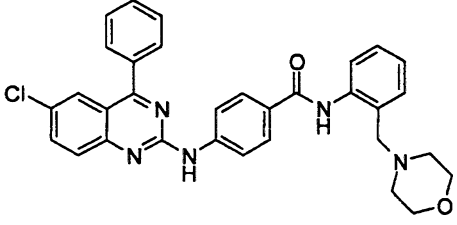
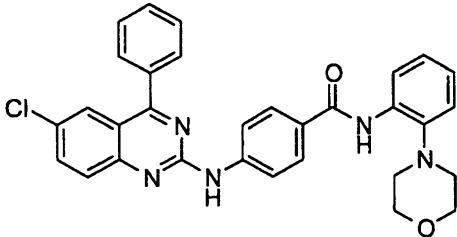
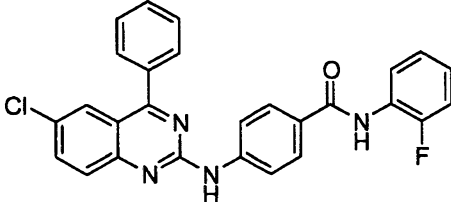
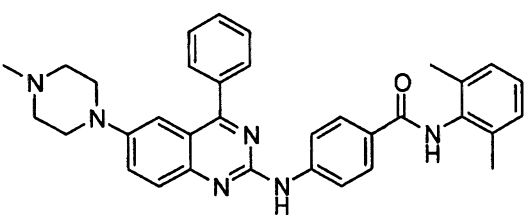
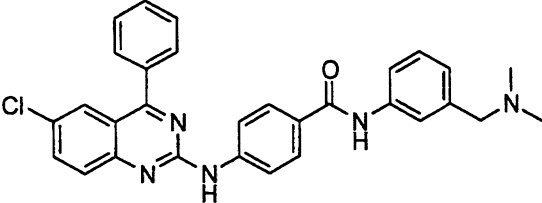
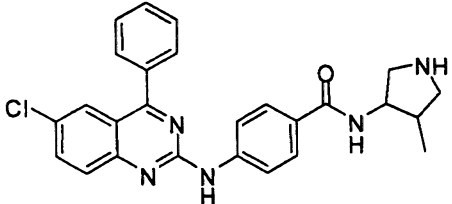
於另一項具體實施例中，本發明係提供一種治療癌症之方法，此方法包括對病患投予治療上有效量之任何上述具體實施例之化合物，或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，或投予一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之任何上述具體實施例之化合物，與藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑，且併用真西塔賓 (gemcitabine)，或烷基化劑，譬如天莫洛醯胺 (temozolomide)。於另一項具體實施例中，化合物係選自式 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX 及 X 化合物。於又另一項具體實施例中，化合物係選自式 Ia, Ib, Ic, Ie, III 及 IV 化合物。於又另一項具體實施例中，化合物係選自式 Ia, Ib, Ic, Ie, III 及 IV 化合物，且係與真西塔賓合併投予。於又另一項具體實施例中，化合物係選自式 Ia, Ib, Ic, Ie, III 及 IV 化合物，且係與天莫洛醯胺合併投予。於又另一項具體實施例中，化合物係選自表 1 中之化合物，且係與真西塔賓合併投予。於又另一項具體實施例中，化合物係選自表 1 中之化合物，且係與天莫洛醯胺合併投予。

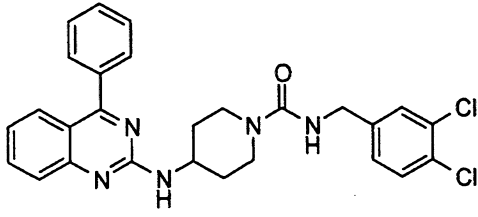
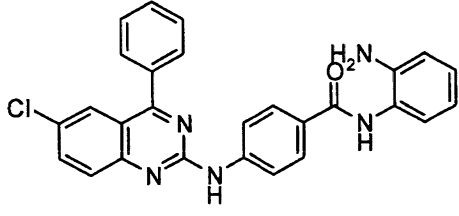
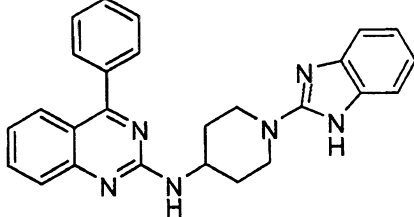
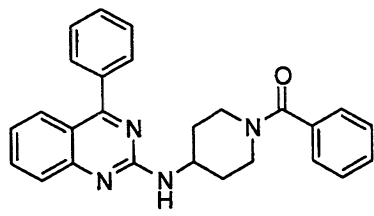
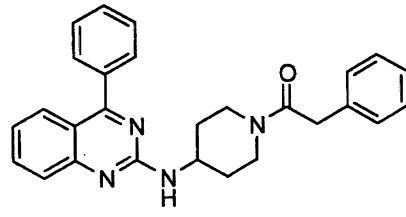
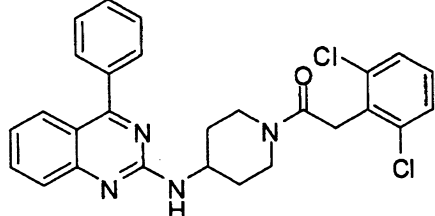
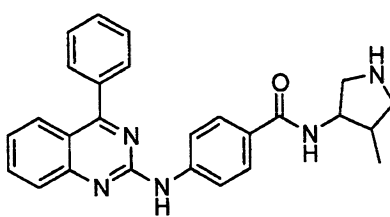
#### 代表性化合物

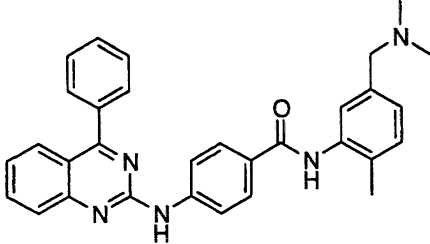
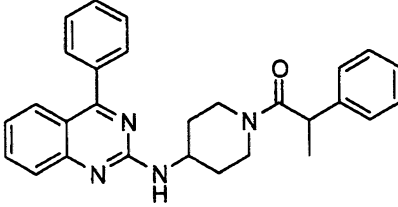
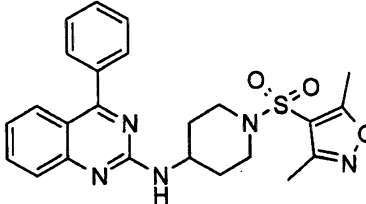
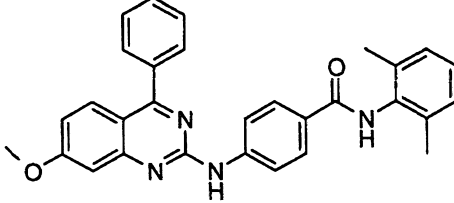
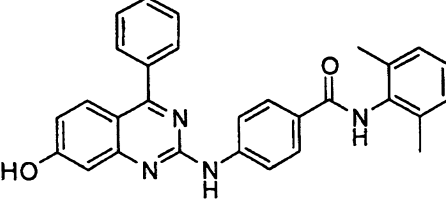
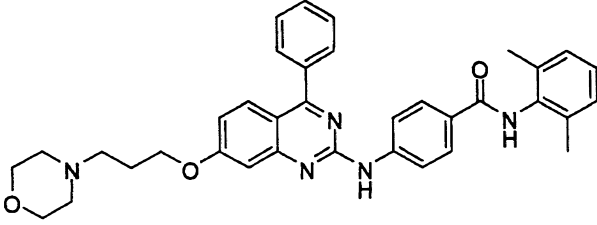
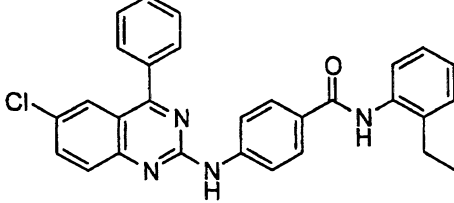
式 I 代表性化合物係描述於下文。實例係僅只是說明性，而並非以任何方式限制本發明之範圍。表 1 中之化合物係根據由國際純化學與應用化學聯合會 (IUPAC)、國際生物化學與分子生物學聯合會 (IUBMB) 及化學文摘服務 (CAS) 同意之命名法規則之系統應用，使用 ACD/Labs 軟體第 8.08 版命名。表 1 中之結構係使用 ISIS Draw 產生。

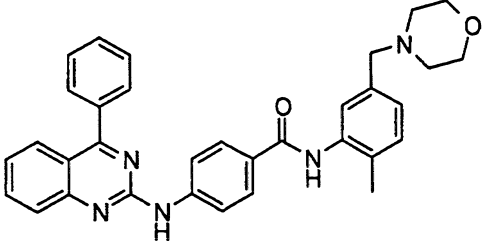
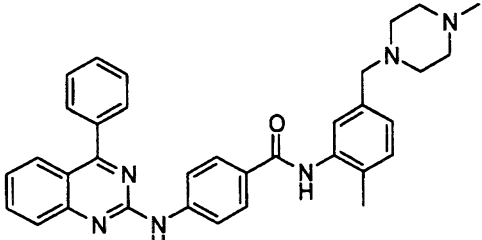
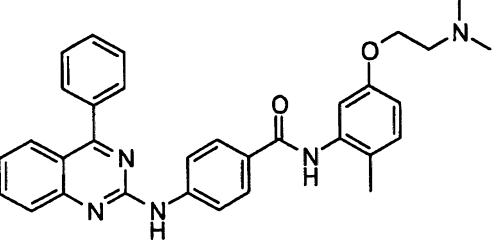
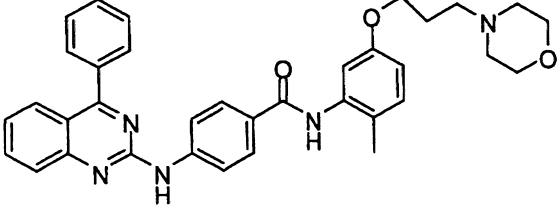
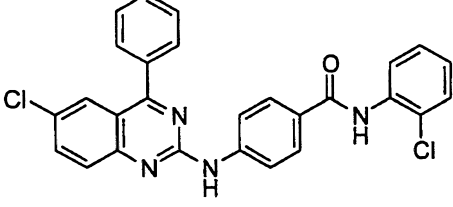
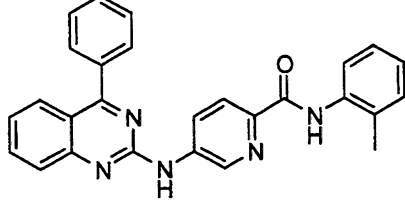
表 1

化合物 編號	結構	名稱
1		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-甲基苯基)苯并
2		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(6-甲基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
3		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
4		4-[[6,7-雙(甲氧基)-4-苯基喹啉-2-基]胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
5		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-甲基-N-苯基苯甲醯胺
6		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)(甲基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
7		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-環丙基苯甲醯胺

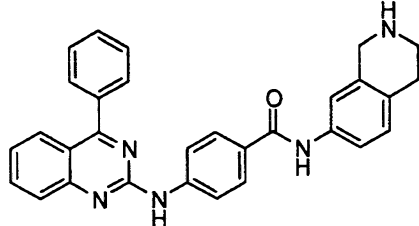
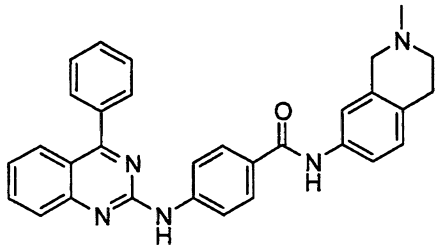
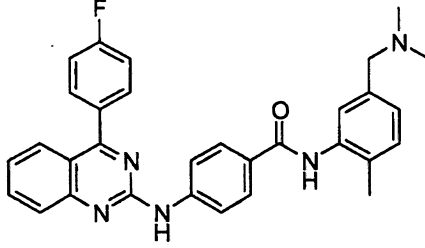
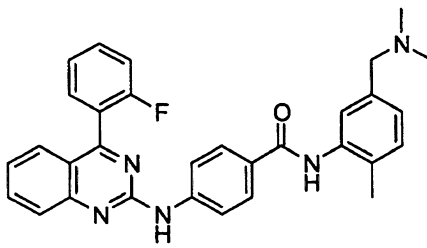
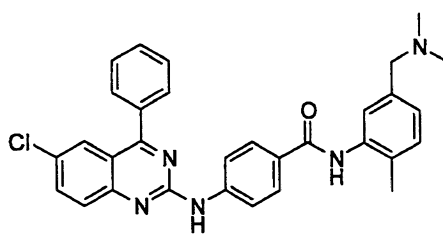
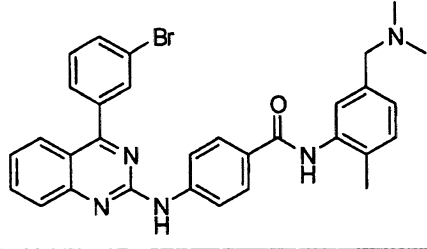
化合物 編號	結構	名稱
8		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]-N-[2-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]苯甲醯胺
9		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]-N-[2-(嗎福啞-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺
10		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]-N-(2-嗎福啞-4-基苯基)苯甲醯胺
11		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]-N-(2-氟苯基)苯甲醯胺
12		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[6-(4-甲基六氫吡啞-1-基)-4-苯基喹啉啞啉-2-基]胺基]苯甲醯胺
13		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]-N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}苯甲醯胺
14		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]-N-(4-甲基四氫吡咯-3-基)苯甲醯胺

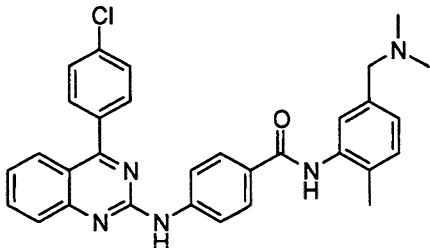
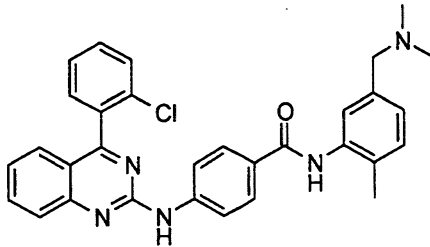
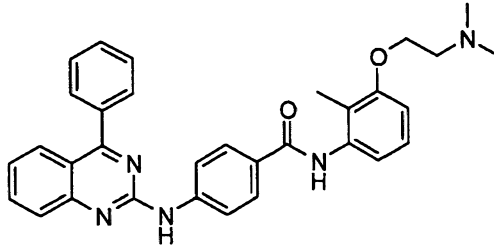
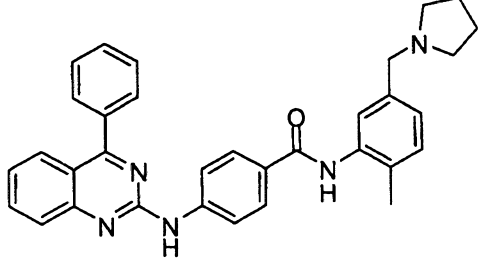
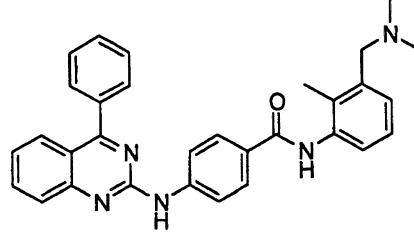
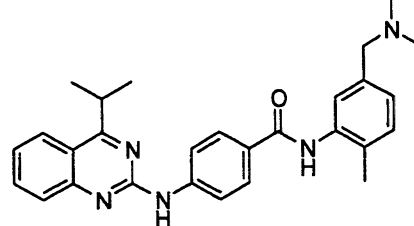
化合物 編號	結構	名稱
15		N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]六氫吡啶-1-羧醯胺
16		N-(2-胺基苯基)-4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
17		N-[1-(1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺
18		4-苯基-N-[1-(苯基羰基)六氫吡啶-4-基]喹啉-2-胺
19		4-苯基-N-[1-(苯乙醯基)六氫吡啶-4-基]喹啉-2-胺
20		N-[1-[(2,6-二氯苯基)乙醯基]六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺
21		N-(4-甲基四氫吡咯-3-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

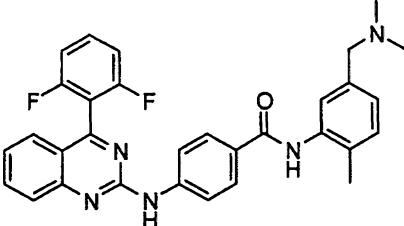
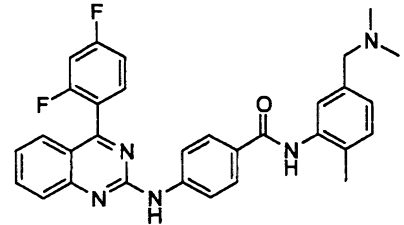
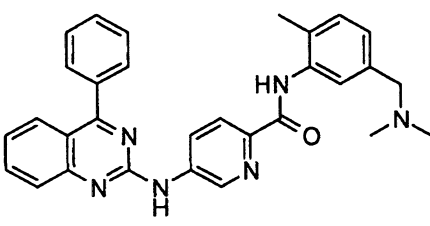
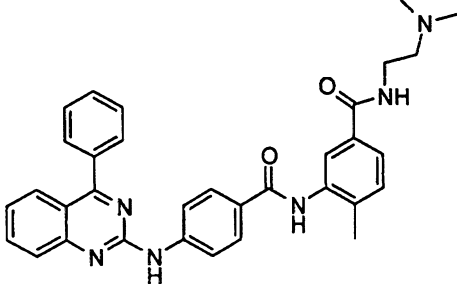
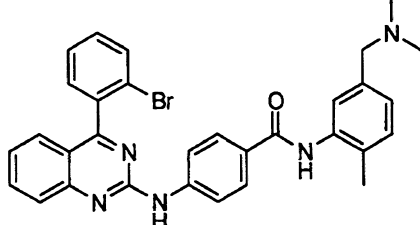
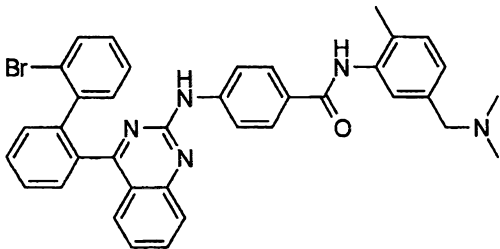
化合物 編號	結構	名稱
22		N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
23		4-苯基-N-[1-(2-苯丙醯基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-2-胺
24		N-{1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹唑啉-2-胺
25		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[7-(甲氧基)-4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺
26		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[7-羥基-4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺
27		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[7-[(3-嗎福啉-4-基丙基)氧基]-4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺
28		4-[(6-氯基-4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]-N-(2-乙基苯基)苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
29		N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
30		N-{2-甲基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
31		N-(5-{2-(二甲胺基)乙基}氧基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
32		N-{2-甲基-5-[(3-嗎福啉-4-基丙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
33		N-(2-氯苯基)-4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
34		N-(2-甲基苯基)-5-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]吡啶-2-羧醯胺

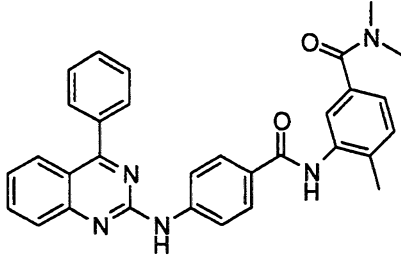
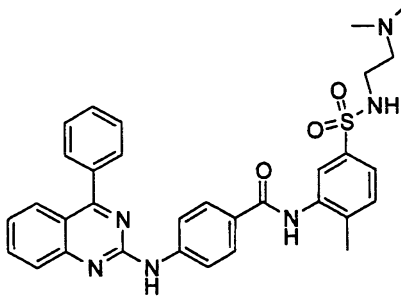
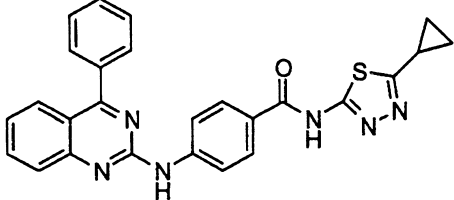
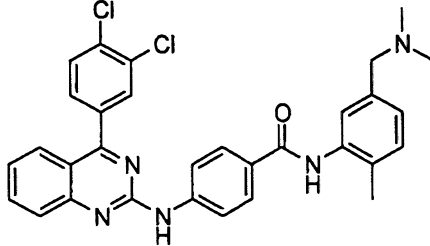
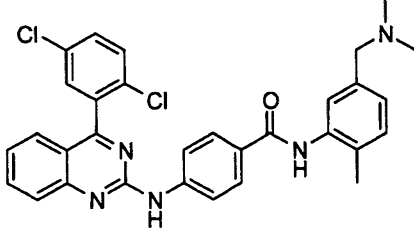
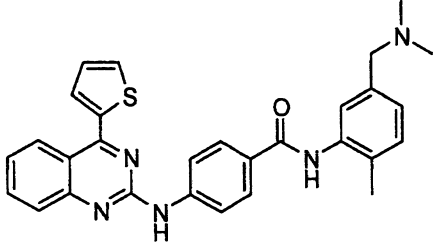


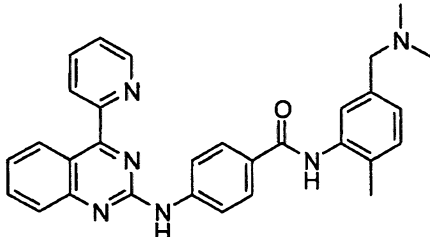
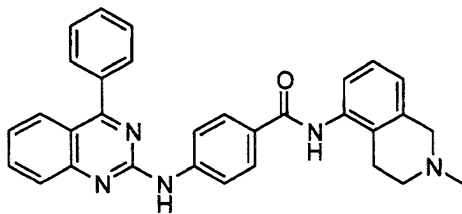
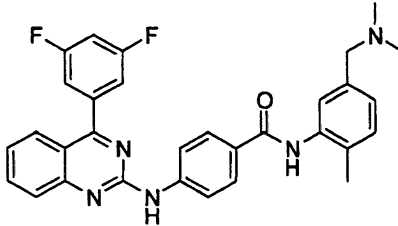
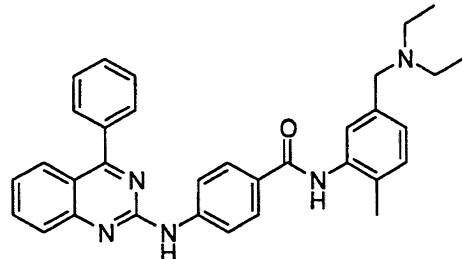
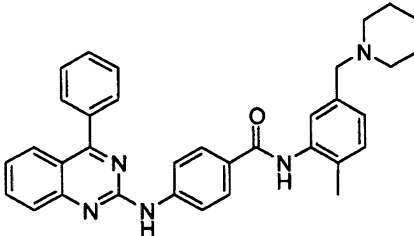
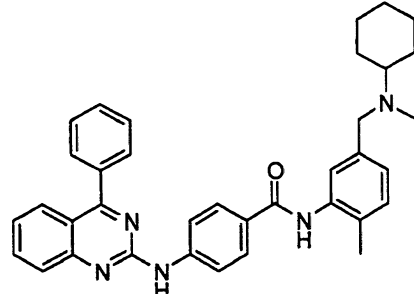
化合物 編號	結構	名稱
35		4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)苯甲醯胺
36		N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
37		N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(4-氟苯基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺
38		N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(2-氟苯基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺
39		4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
40		4-[[4-(3-溴苯基)喹啉-2-基]胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺

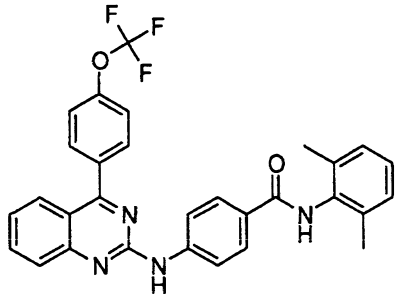
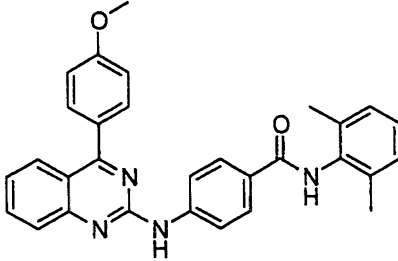
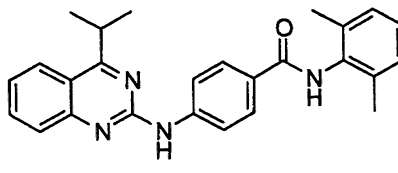
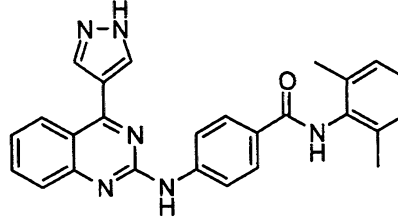
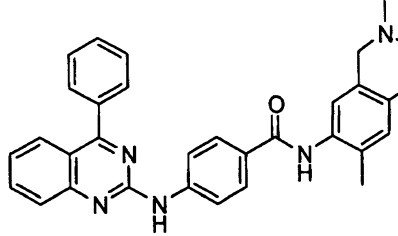
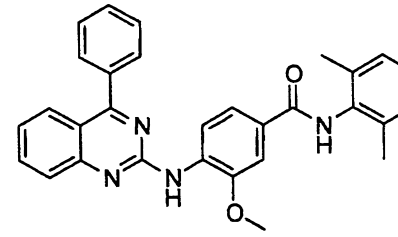
化合物 編號	結構	名稱
41		4-{[4-(4-氯苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
42		4-{[4-(2-氯苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
43		N-(3-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)-4-([4-苯基喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺
44		N-[2-甲基-5-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]-4-([4-苯基喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺
45		N-{3-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-([4-苯基喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺
46		N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-([4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺

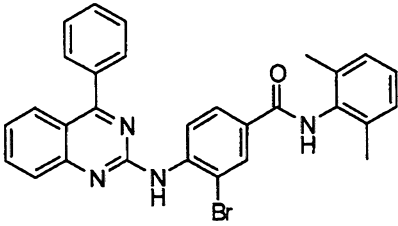
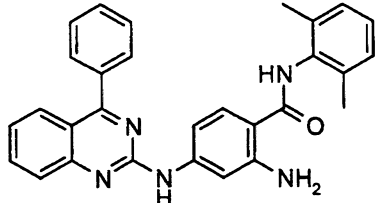
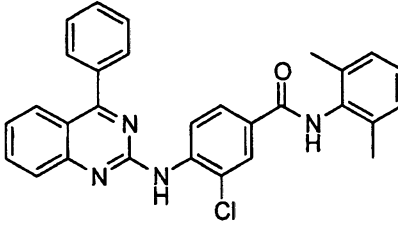
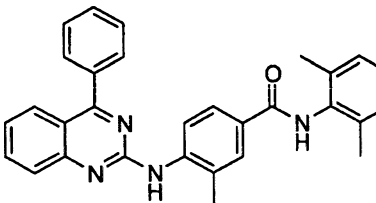
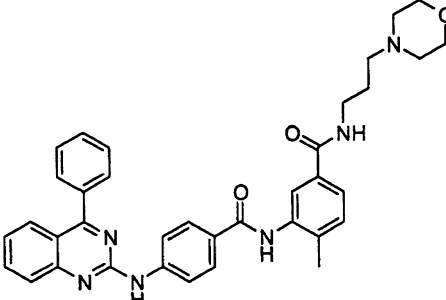
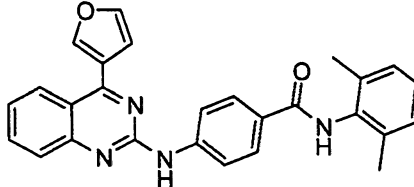
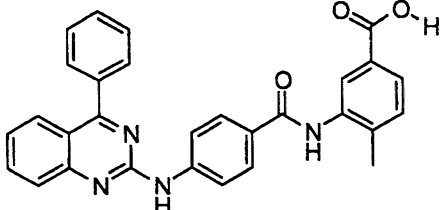
化合物 編號	結構	名稱
47		4-{[4-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
48		4-{[4-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
49		N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-5-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]吡啶-2-羧醯胺
50		N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-甲基-3-[(4-(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基)苯基]羰基)胺基]苯甲醯胺
51		4-{[4-(2-溴苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
52		4-{[4-(2'-溴基聯苯-2-基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
53		4-([4-(3-氯苯基)喹啉-2-基]胺基)-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
54		4-([4-(3,5-二氯苯基)喹啉-2-基]胺基)-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
55		N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-([4-苯基喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺
56		4-([4-(2,3-二氯苯基)喹啉-2-基]胺基)-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
57		N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-([4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺
58		4-([4-(2,4-二氯苯基)喹啉-2-基]胺基)-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺

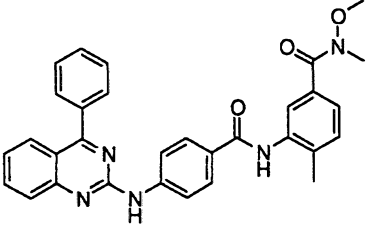
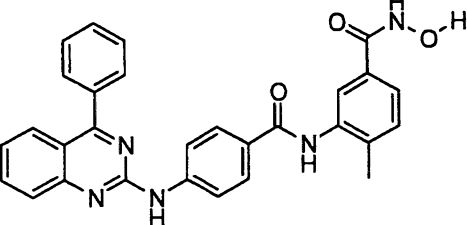
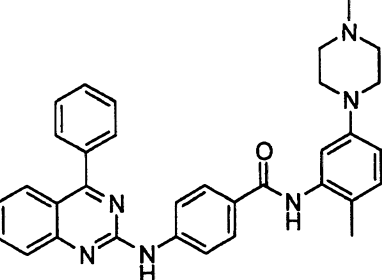
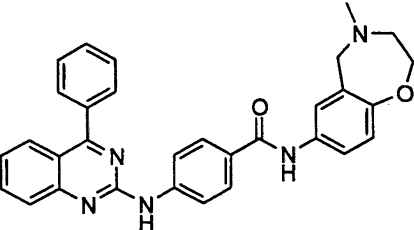
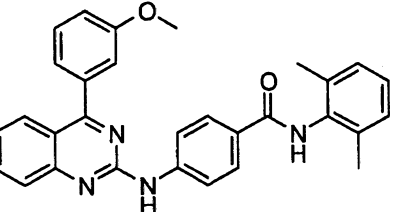
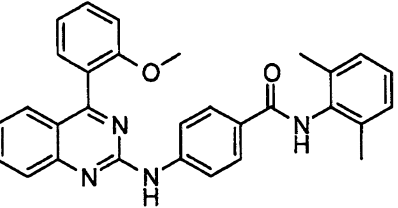
化合物 編號	結構	名稱
59		N,N4-三甲基-3-[[{4- [(4-苯基喹唑啉-2-基) 胺基]苯基}羰基)胺 基]苯甲醯胺
60		N-[5-({[2-(二甲胺基) 乙基]胺基}磺醯 基)-2-甲基苯基]-4- [(4-苯基喹唑啉-2-基) 胺基]苯甲醯胺
61		N-(5-環丙基-1,3,4-噻 二唑-2-基)-4-[(4-苯基 喹唑啉-2-基)胺基]苯 甲醯胺
62		4-{{4-(3,4-二氯苯基) 喹唑啉-2-基}胺基}- N-{5-[(二甲胺基)甲 基]-2-甲基苯基}苯 甲醯胺
63		4-{{4-(2,5-二氯苯基) 喹唑啉-2-基}胺基}- N-{5-[(二甲胺基)甲 基]-2-甲基苯基}苯 甲醯胺
64		N-{5-[(二甲胺基)甲 基]-2-甲基苯基}- 4-{{4-(2-噻吩基)喹 啉-2-基}胺基}苯甲 醯胺

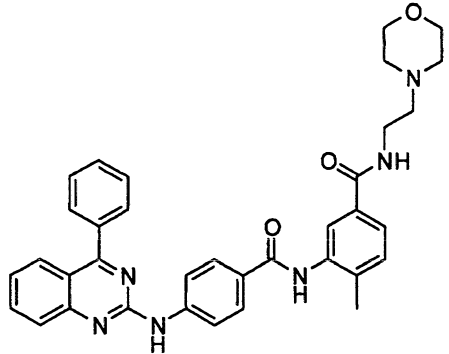
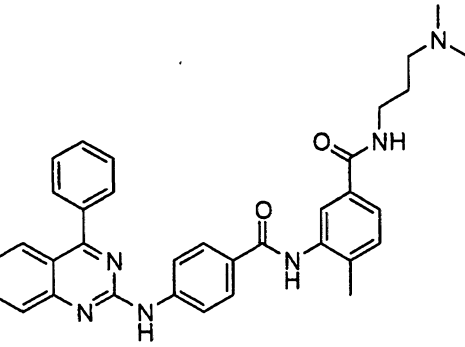
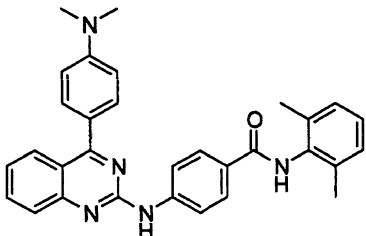
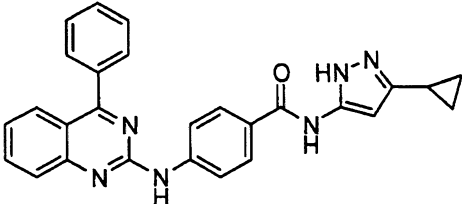
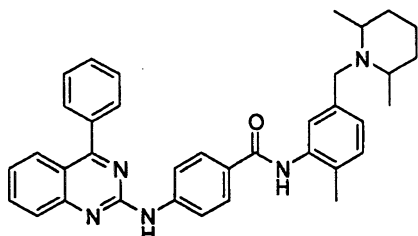
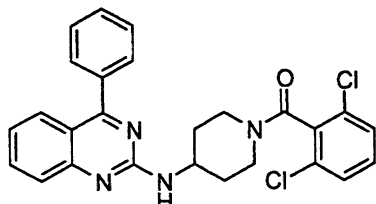
化合物 編號	結構	名稱
65		N-{5-[(二甲氨基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-吡啶-2-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
66		N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
67		4-{[4-(3,5-二氟苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲氨基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺
68		N-{5-[(二乙氨基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
69		N-[2-甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
70		N-(5-{[環己基(甲基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
71		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
72		N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(甲氧基)苯基]喹唑啉-2-基}胺基)苯甲醯胺
73		N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{4-(1-甲基乙基)喹唑啉-2-基}胺基}苯甲醯胺
74		N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{4-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基}胺基}苯甲醯胺
75		N-(2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
76		N-(2,6-二甲基苯基)-3-(甲氧基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
77		3-溴-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
78		2-胺基-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
79		3-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
80		N-(2,6-二甲基苯基)-3-甲基-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
81		4-甲基-N-(3-嗎福啉-4-基丙基)-3-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯基}羰基)胺基]苯甲醯胺
82		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-呋喃-3-基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
83		4-甲基-3-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯基}羰基)胺基]苯甲酸

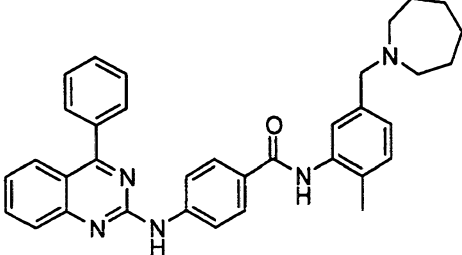
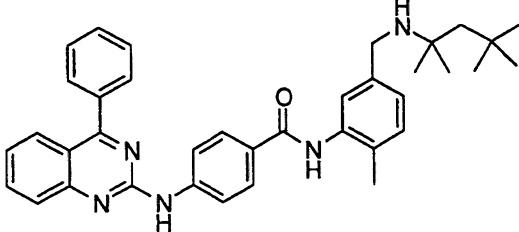
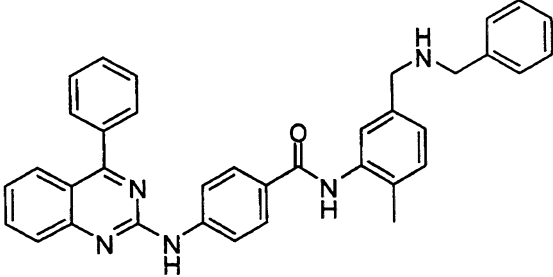
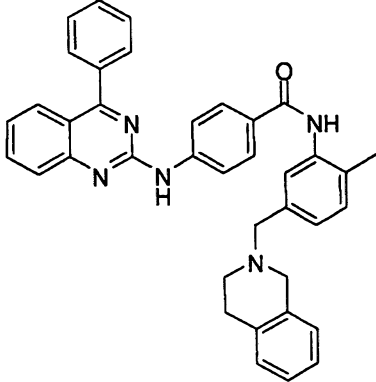
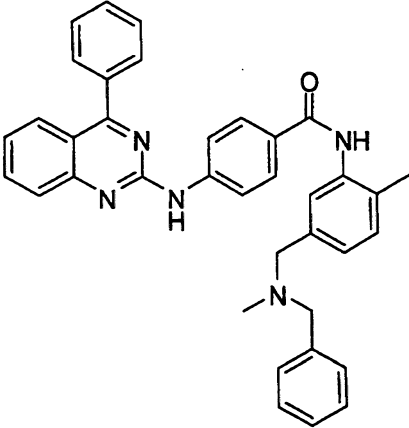


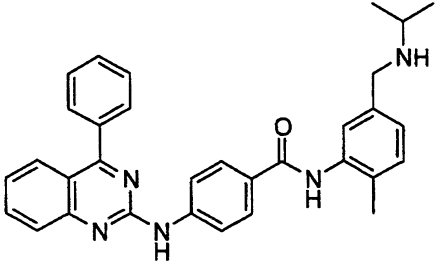
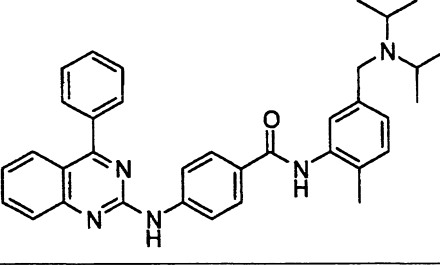
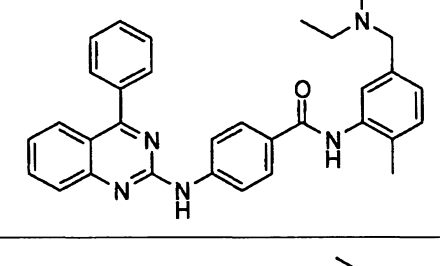
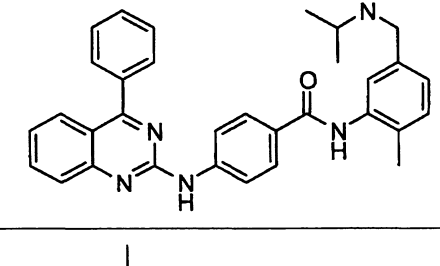
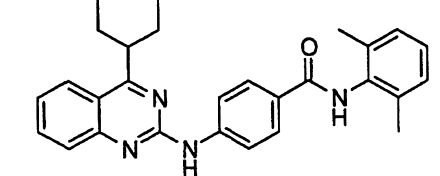
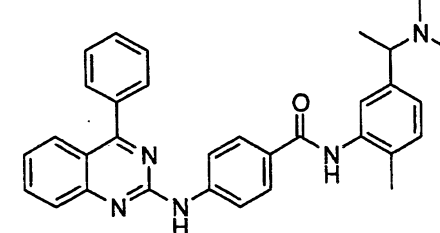
化合物 編號	結構	名稱
84		N,4-二甲基-N-(甲氧基)-3-[(4-(4-苯基喹啉唑啉-2-基)胺基)苯基]羰基)胺基]苯甲醯胺
85		N-羥基-4-甲基-3-[(4-(4-苯基喹啉唑啉-2-基)胺基)苯基]羰基)胺基]苯甲醯胺
86		N-[2-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]-4-(4-苯基喹啉唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
87		N-(4-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮七元(烯)-7-基)-4-(4-苯基喹啉唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
88		N-(2,6-二甲基苯基)-4-((4-[3-(甲氧基)苯基]喹啉唑啉-2-基)胺基)苯甲醯胺
89		N-(2,6-二甲基苯基)-4-((4-[2-(甲氧基)苯基]喹啉唑啉-2-基)胺基)苯甲醯胺

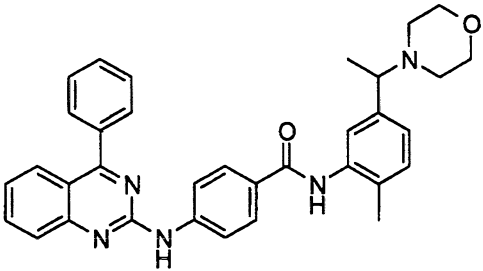
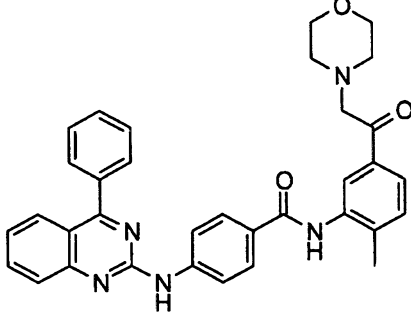
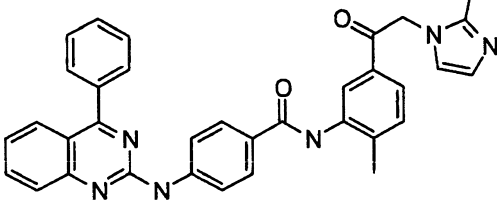
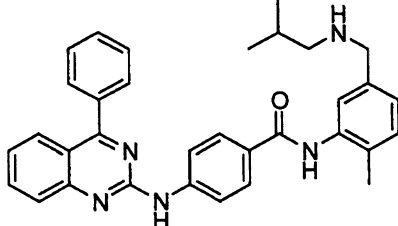
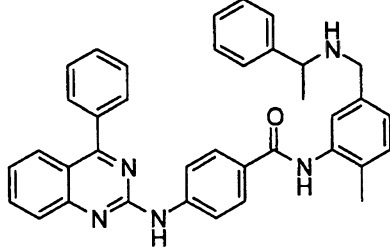
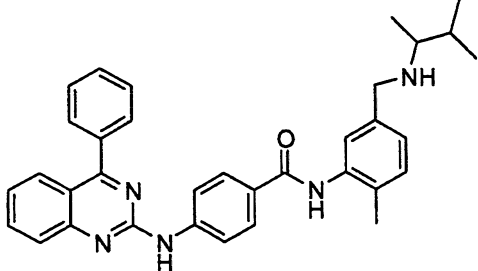
化合物 編號	結構	名稱
90		4-甲基-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-3-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯基}羰基)胺基]苯甲醯胺
91		N-[3-(二甲胺基)丙基]-4-甲基-3-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯基}羰基)胺基]苯甲醯胺
92		4-[(4-[4-(二甲胺基)苯基]喹唑啉-2-基)胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
93		N-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
94		N-{5-[(2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
95		N-{1-[2,6-二氯苯基]羰基}六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹唑啉-2-胺



化合物 編號	結構	名稱
102		N-[2-甲基-5-({4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]六氫吡啶-1-基}羰基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
103		N-(5-{4-(呋喃-2-基甲基)六氫吡啶-1-基}羰基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
104		N-(2-甲基-5-{{4-(苯基甲基)六氫吡啶-1-基}羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
105		4-({4-[4-(胺基羰基)苯基]喹啉-2-基}胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
106		N-(5-{{(1,1-二甲基乙基)胺基}甲基}phenyl)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
107		N-(5-甲醯基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

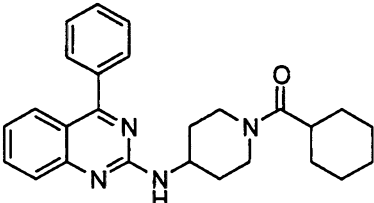
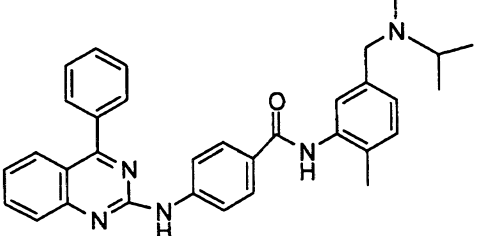
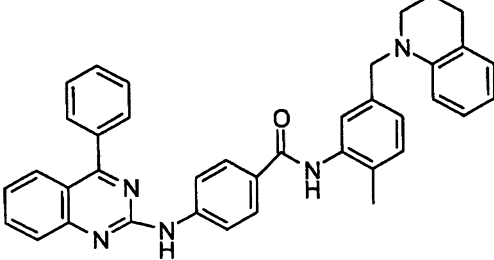
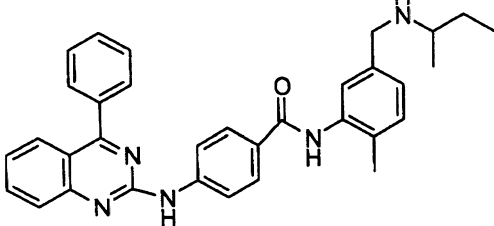
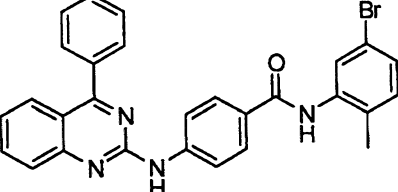
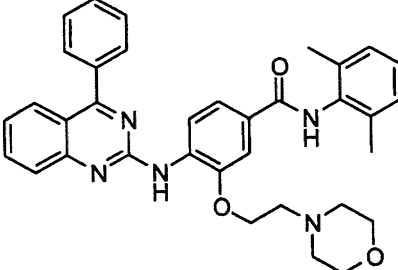
化合物 編號	結構	名稱
108		N-[5-(一氮七圓烷-1-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
109		N-(2-甲基-5-[(1,1,3,3-四甲基丁基)胺基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
110		N-(2-甲基-5-[(苯基甲基)胺基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
111		N-[5-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
112		N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基]苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
113		N-(2-甲基-5-{{(1-甲基乙基)胺基}甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
114		N-(5-{{雙(1-甲基乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
115		N-(5-{{乙基(甲基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
116		N-(5-{{乙基(1-甲基乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
117		N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)喹啉-2-基}胺基}苯甲醯胺
118		N-{{5-[1-(二甲胺基)乙基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]}苯甲醯胺

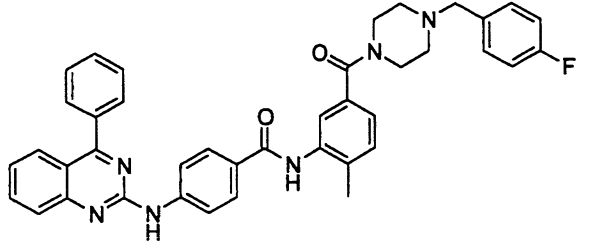
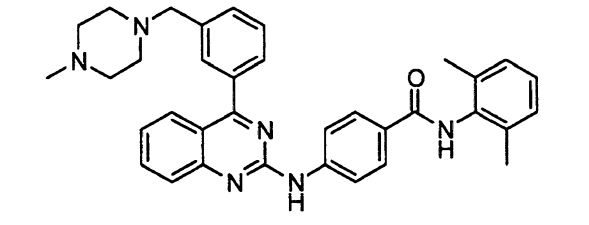
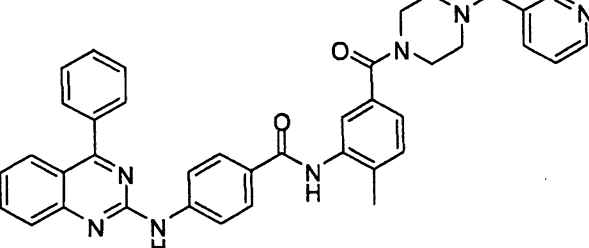
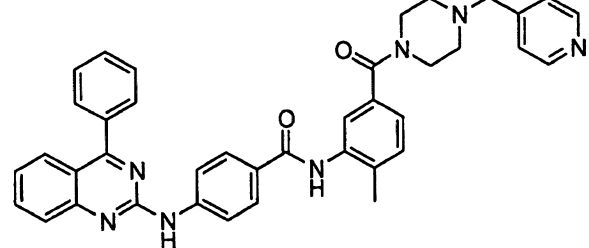
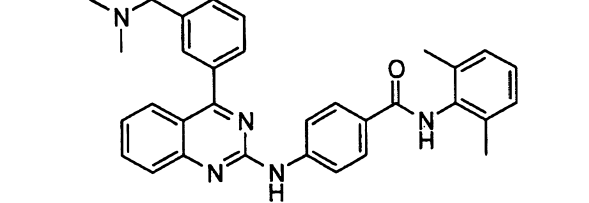
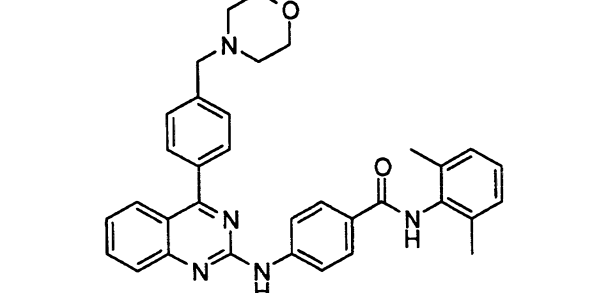
化合物 編號	結構	名稱
119		N-[2-甲基-5-(1-嗎福 啉-4-基乙基)苯基]-4- [[4-苯基喹啉-2-基) 胺基]苯甲醯胺
120		N-[2-甲基-5-(嗎福啉 -4-基乙醯基)苯基]-4- [[4-苯基喹啉-2-基) 胺基]苯甲醯胺
121		N-{2-甲基-5-[2-甲基 -1H-咪唑-1-基)乙醯 基]苯基}-4-[[4-苯基 喹啉-2-基)胺基]苯 甲醯胺
122		N-(2-甲基-5-[(2-甲基 丙基)胺基]甲基)苯 基)-4-[[4-苯基喹啉 -2-基)胺基]苯甲醯 胺
123		N-(2-甲基-5-[(1-苯基 乙基)胺基]甲基)苯 基)-4-[[4-苯基喹啉 -2-基)胺基]苯甲醯 胺
124		N-(5-[(1,2-二甲基丙 基)胺基]甲基)-2-甲 基苯基)-4-[[4-苯基 喹啉-2-基)胺基]苯 甲醯胺

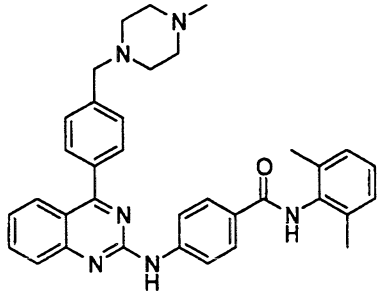
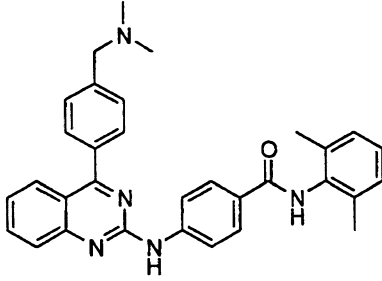
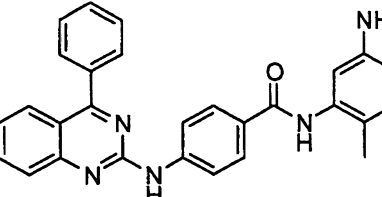
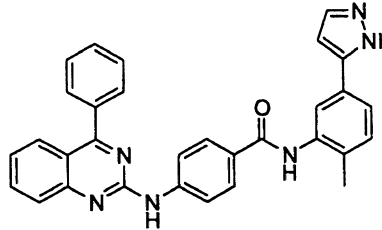
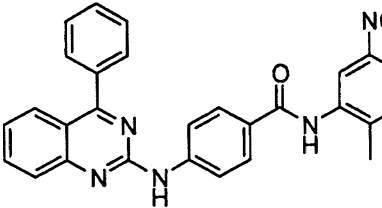
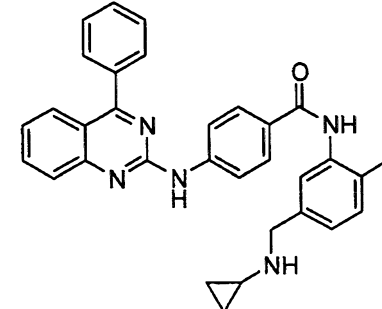


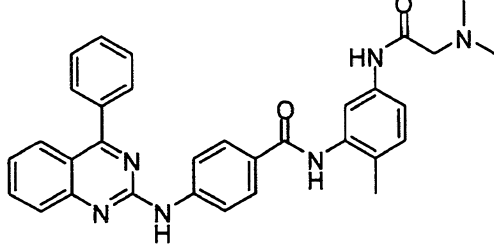
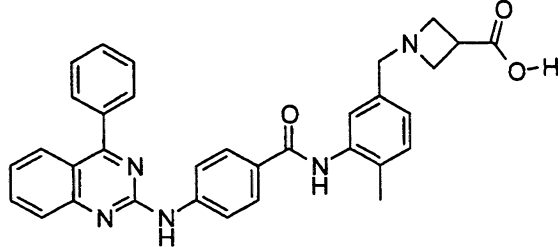
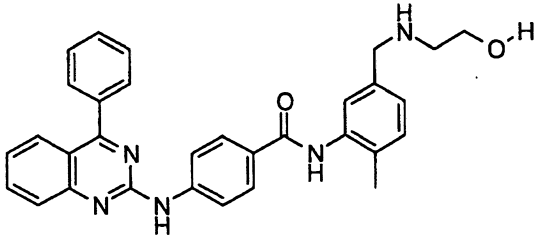
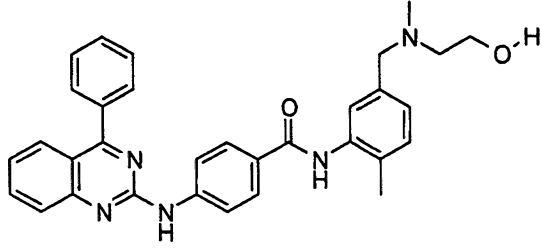
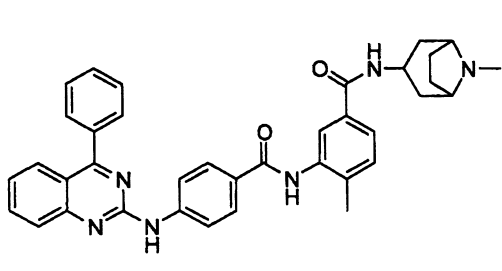
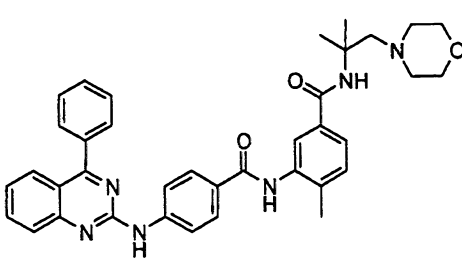


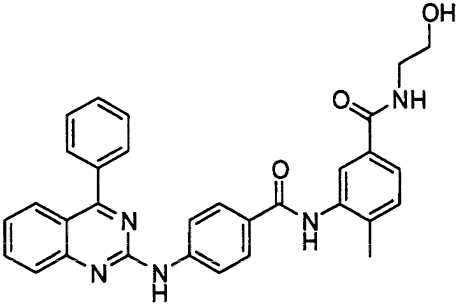
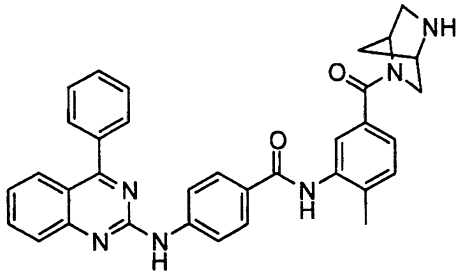
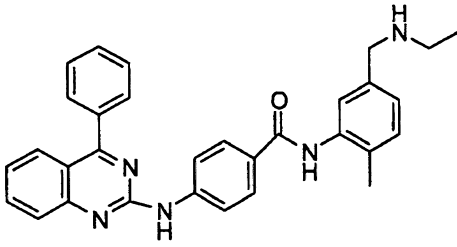
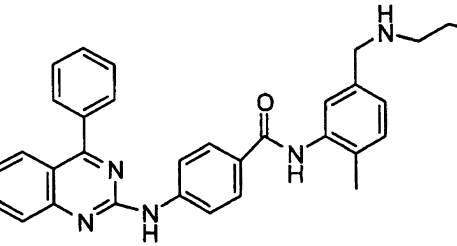
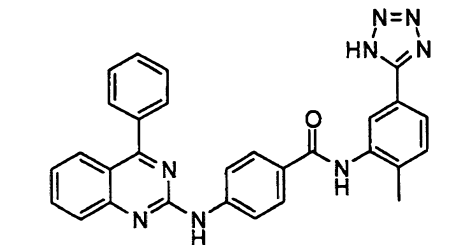
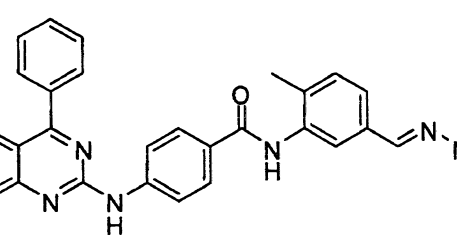
化合物 編號	結構	名稱
131		N-[1-(環己羧基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉啞啉-2-胺
132		N-(2-甲基-5-[[甲基(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
133		N-[5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
134		N-(2-甲基-5-[[1-甲基丙基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
135		N-(5-溴基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
136		N-(2,6-二甲基苯基)-3-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]-4-[(4-苯基喹啉啞啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

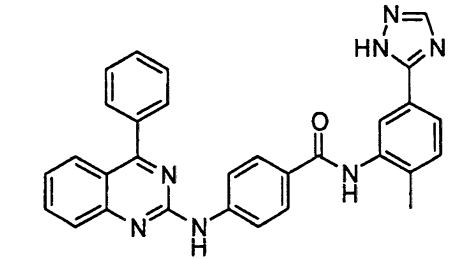
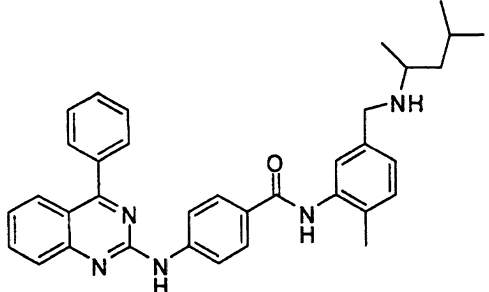
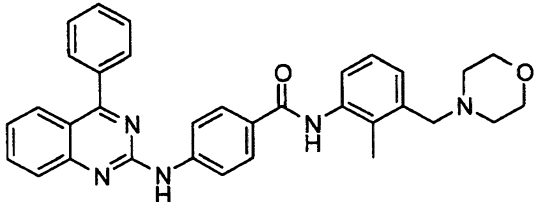
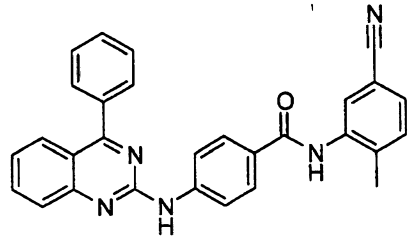
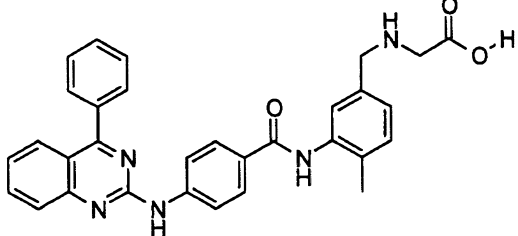
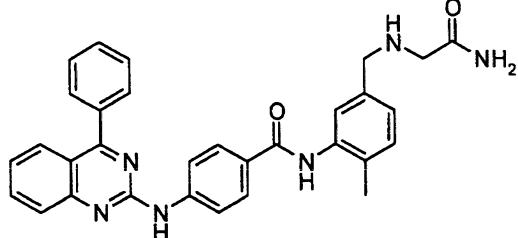
化合物 編號	結構	名稱
137		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-3-[(2-四氫吡咯-1-基乙基)氧基]苯甲醯胺
138		2-氯-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
139		2-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
140		4-[[4-(3,5-二甲基異𪗇唑-4-基)喹啉-2-基]胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
141		4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,3,3-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)苯甲醯胺
142		2-(2,6-二甲基苯基)-5-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-1H-異𪗇啉-1,3(2H)-二酮

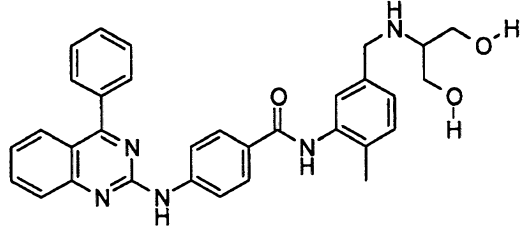
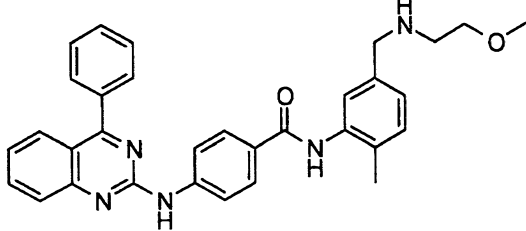
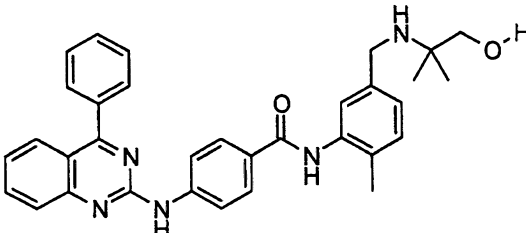
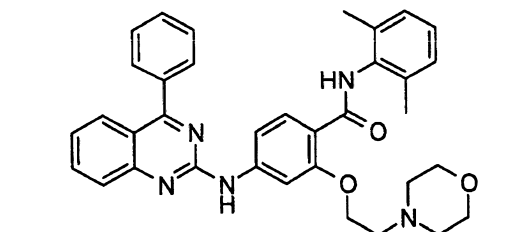
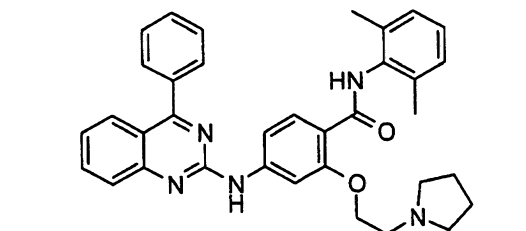
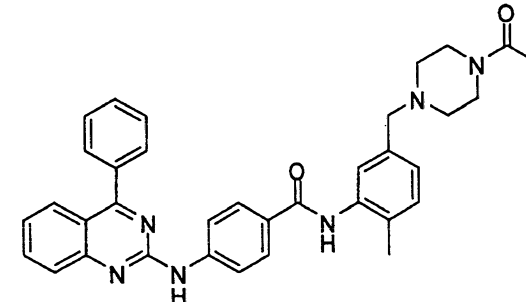
化合物 編號	結構	名稱
143		N-[5-({4-[(4-氟苯基)甲基]六氫吡啶-1-基}羰基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
144		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
145		N-(2-甲基-5-{4-(吡啶-3-基甲基)六氫吡啶-1-基}羰基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
146		N-(2-甲基-5-{4-(吡啶-4-基甲基)六氫吡啶-1-基}羰基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
147		4-[(4-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
148		N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
149		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}胺基)苯基]苯甲醯胺
150		4-[(4-{4-[(二甲胺基)甲基]苯基}胺基)苯基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
151		N-(5-胺基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
152		N-[2-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
153		N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
154		N-{5-[(環丙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
155		N-{5-[(N,N-二甲基甘 胺鹽基)胺基]-2-甲基 苯基}-4-[(4-苯基喹啉 啞-2-基)胺基]苯甲醯 胺
156		1-({4-甲基-3-[(4- 苯基喹啉啞-2-基)胺 基]苯基}羧基)胺基] 苯基}甲基)-1-氮四 環-3-羧酸
157		N-(5-{{(2-羥乙基)胺 基}甲基}-2-甲基苯 基)-4-[(4-苯基喹啉 啞-2-基)胺基]苯甲 醯胺
158		N-(5-{{(2-羥乙基)(甲 基)胺基}甲基}-2-甲 基苯基)-4-[(4-苯基 喹啉啞-2-基)胺基] 苯甲醯胺
159		4-甲基-N-(8-甲基-8- 氮雙環并[3.2.1]辛-3- 基)-3-[(4-[(4-苯基 喹啉啞-2-基)胺基]苯 基}羧基)胺基]苯甲 醯胺
160		N-(1,1-二甲基-2-嗎福 啞-4-基乙基)-4-甲基 -3-[(4-[(4-苯基喹 啞-2-基)胺基]苯基} 羧基)胺基]苯甲醯 胺

化合物 編號	結構	名稱
161		N-(2-羥乙基)-4-甲基-3-[[{4-[[4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基}羰基)胺基]苯甲醯胺
162		N-[5-(2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基羰基)-2-甲基苯基]-4-[[4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
163		N-(5-[(乙胺基)甲基]-2-甲基苯基)-4-[[4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
164		N-{2-甲基-5-[(丙胺基)甲基]苯基}-4-[[4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
165		N-[2-甲基-5-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-[[4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
166		N-{2-甲基-5-[(E)-(嗎福啉-4-基亞胺基)甲基]苯基}-4-[[4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

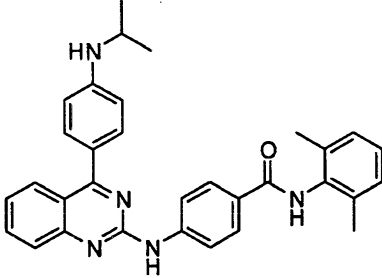
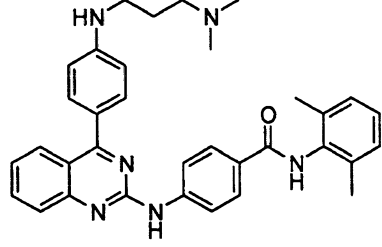
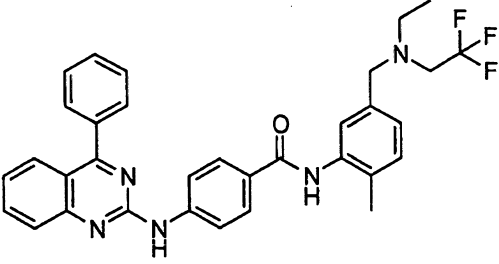
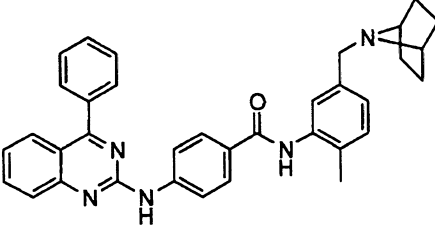
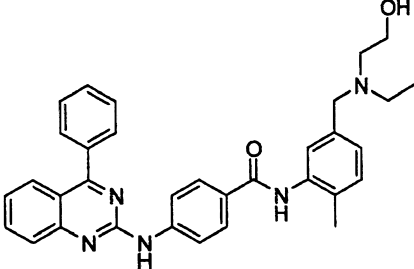
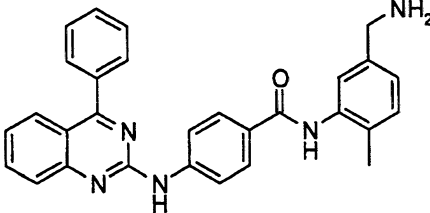
化合物 編號	結構	名稱
167		N-[2-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
168		N-(5-[(1,3-二甲基丁基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
169		N-[2-甲基-3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
170		N-(5-氰基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
171		N-((4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯基)甲基)甘胺酸
172		N-(5-[(2-胺基-2-酮基乙基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

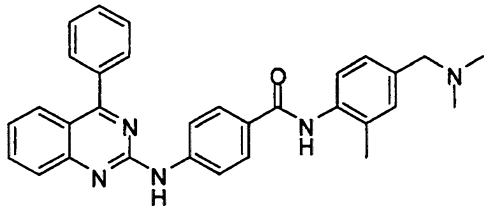
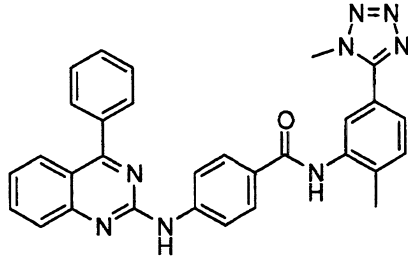
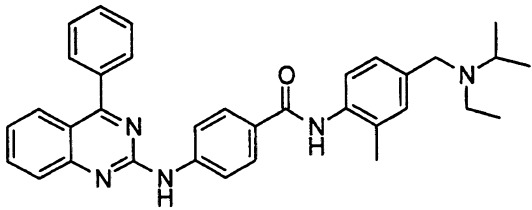
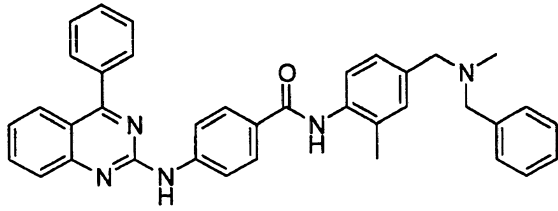
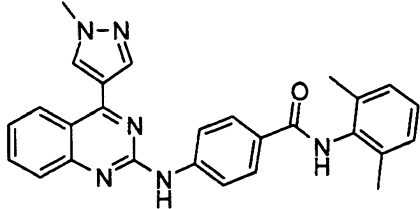
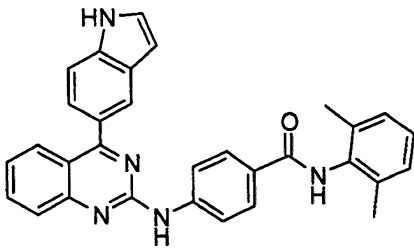
化合物 編號	結構	名稱
173		N-[5-({[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
174		N-[2-甲基-5-({[2-(甲氧基)乙基]胺基}甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
175		N-(5-{{[2-羥基-1,1-二甲基乙基]胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
176		N-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
177		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]-2-[(2-四氫吡咯-1-基乙基)氧基]苯甲醯胺
178		N-{5-[(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

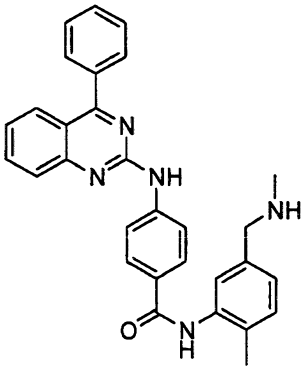
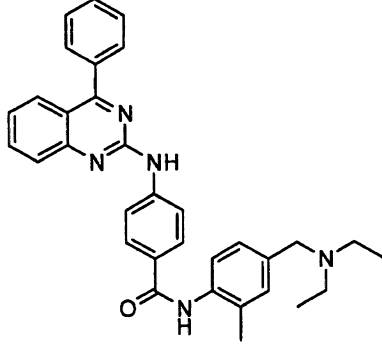
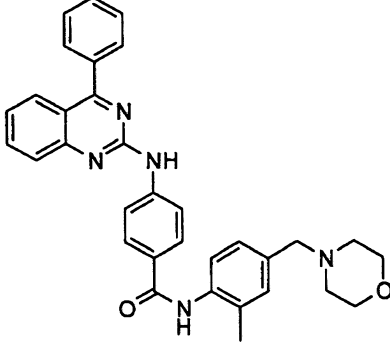
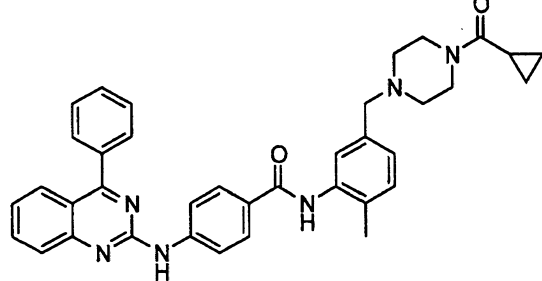
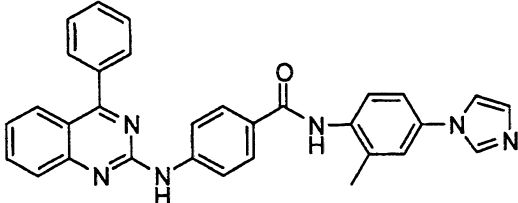


化合物 編號	結構	名稱
179		N-(5-{[4-(2,2-二甲基丙醯基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
180		N-(5-{[雙(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
181		N-[5-({雙[2-(甲氧基)乙基]胺基}甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
182		N-(5-([4-(環戊基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
183		N-(2-甲基-5-{[4-(苯基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
184		N-[2-甲基-5-({4-[(甲氧基)乙醯基]六氫吡咩-1-基}甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
185		N-[2-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
186		N-[2-甲基-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
187		N-[2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
188		N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-2-基}胺基)苯甲醯胺
189		N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-[(2-甲基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

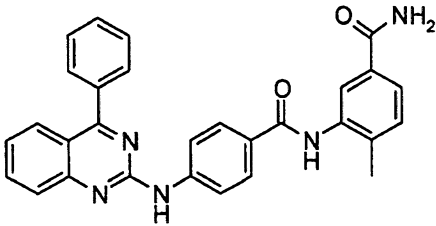
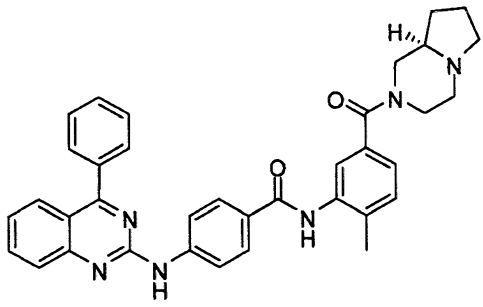
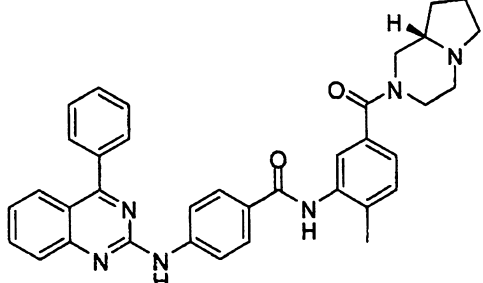
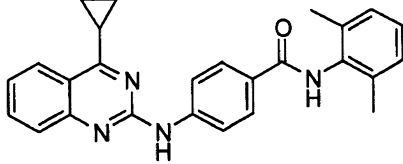
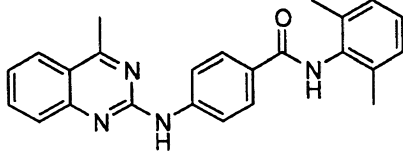
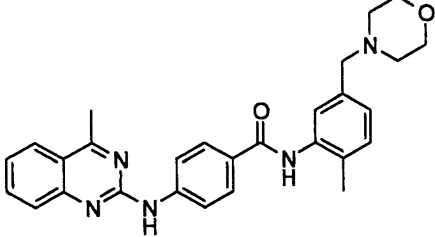
化合物 編號	結構	名稱
190		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]苯基}喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
191		4-{[4-(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
192		N-(5-{[乙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
193		N-[5-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
194		N-(5-{[乙基(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
195		N-[5-(胺基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
196		N-{4-[(2,6-二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
197		N-[2-甲基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
198		N-(4-{[乙基(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
199		N-(2-甲基-4-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
200		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺
201		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1H-咪唑-5-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺

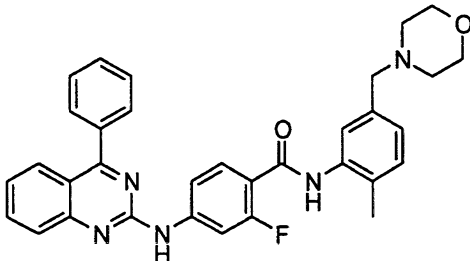
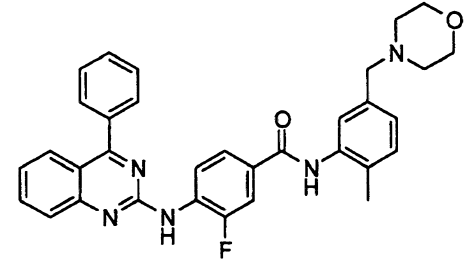
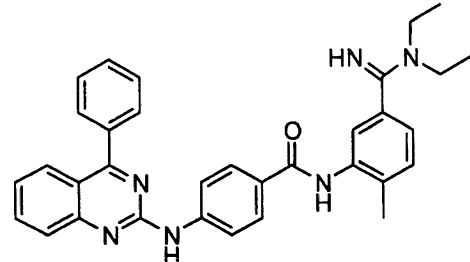
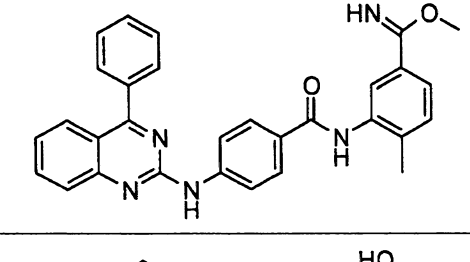
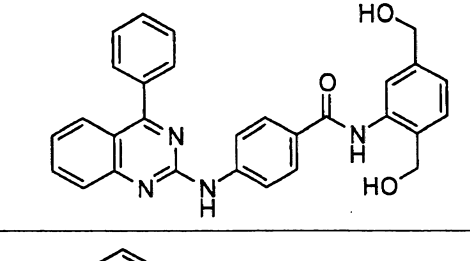
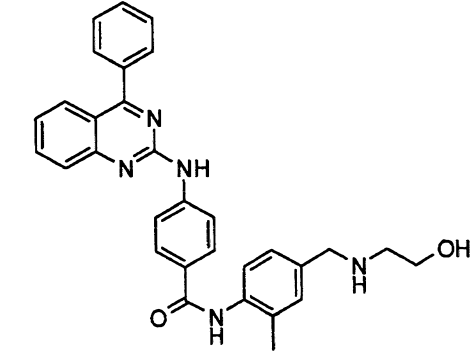
化合物 編號	結構	名稱
202		N-{2-甲基-5-[(甲胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
203		N-{4-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
204		N-[2-甲基-4-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
205		N-(5-{4-(環丙基羰基)六氫吡啶-1-基}甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
206		N-[4-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
207		N-{3-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-母雞喏啶啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
208		N-[3-(一氮七圓烷-1-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喏啶啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
209		4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喏啶啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]-N-1H-四唑-5-基苯甲醯胺
210		N-(2,6-二甲基苯基)-2-(甲氧基)-4-[(4-苯基喏啶啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
211		N-(2,6-二甲基苯基)-1-甲基-4-[(4-苯基喏啶啉-2-基)胺基]-1H-咪唑-2-羧醯胺
212		5-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喏啶啉-2-基)胺基]噻吩-2-羧醯胺
213		N-(2,6-二甲基苯基)-2-氟基-4-[(4-苯基喏啶啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

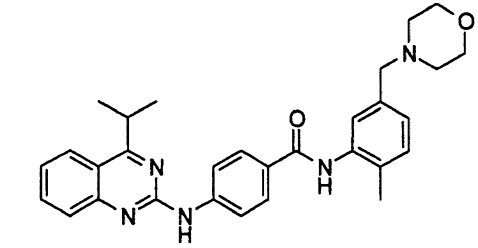
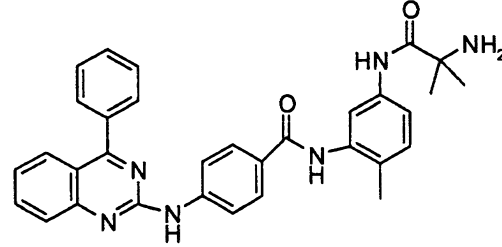
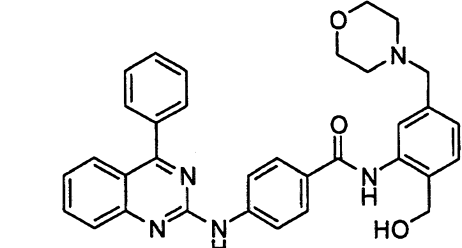
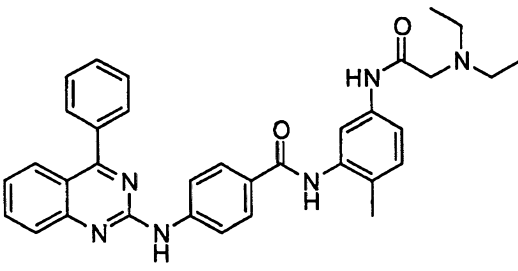
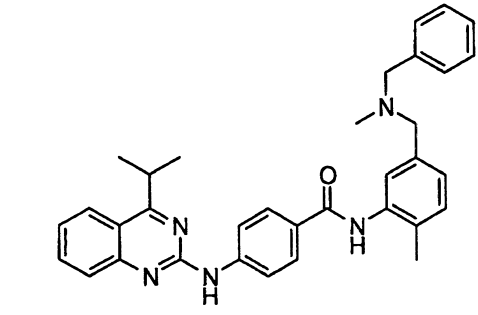
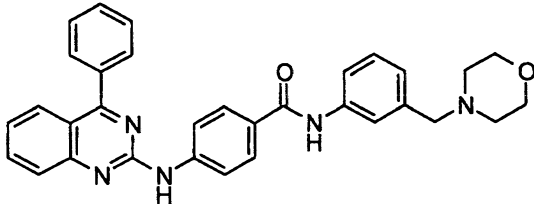
化合物 編號	結構	名稱
214		N-(2,6-二甲基苯基)-4-{[4-(4-{[3-(乙氧基)丙基]胺基}苯基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺
215		N-{2-甲基-5-[(嗎福啉-4-基乙醯基)胺基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
216		N-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
217		N-(2,6-二甲基苯基)-2-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
218		N-{2-甲基-5-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
219		4-{[4-(4-氟苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
220		4-甲基-3-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
221		N-{5-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
222		N-{5-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
223		4-[(4-環丙基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
224		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
225		N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺



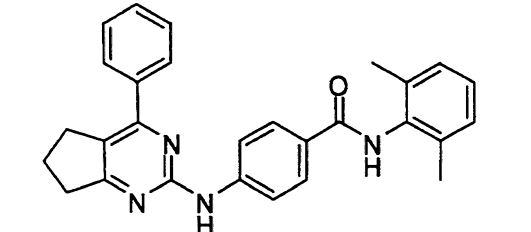
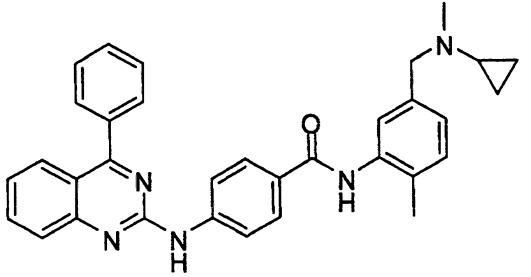
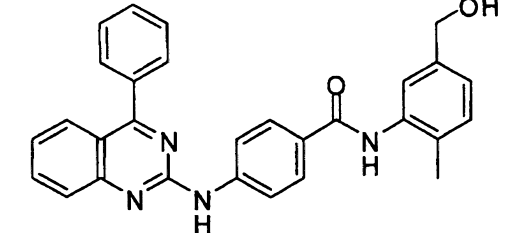
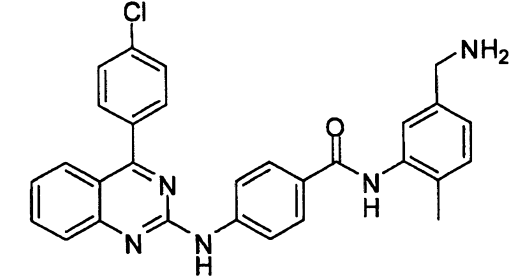
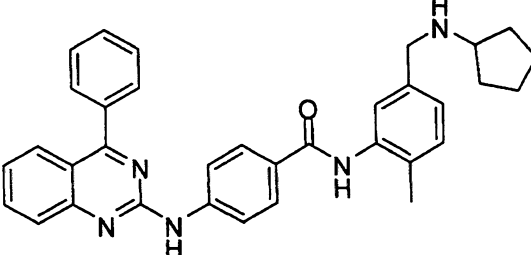
化合物 編號	結構	名稱
226		2-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啞-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
227		3-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啞-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
228		N-{5-[(二乙胺基)(亞胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
229		4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯羧亞胺酸甲酯
230		N-[2,5-雙(羥甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
231		N-(4-[(2-羥乙基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺



化合物 編號	結構	名稱
237		4-{{4-(1-甲基乙基)喹唑啉-2-基}胺基}-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺
238		N-{2-甲基-5-[(2-甲基丙胺醯基)胺基]苯基}苯基-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
239		N-[2-(羥甲基)-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
240		N-{5-[(N,N-二乙基甘胺醯基)胺基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
241		4-{{4-(1-甲基乙基)喹唑啉-2-基}胺基}-N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基]苯基)苯甲醯胺
242		N-[3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
243		N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
244		4-[(4-乙基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)苯甲醯胺
245		4-[(4-環己基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺
246		N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
247		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
248		N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺
249		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺
250		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺
251		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-7-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺
252		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-6-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺
253		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺

化合物 編號	結構	名稱
254		N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺
255		N-(5-{[環丙基(甲基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
256		N-[5-(羥甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺
257		N-[5-(胺基甲基)-2-甲基苯基]-4-[[4-(4-氯苯基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺
258		N-{5-[(環戊基胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

於本發明之另一項具體實施例中，表1中之化合物為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。於本發明之另一項具體實施例中，表1中之化合物為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，其中藥學上可接受之鹽

係以一或兩種酸形成，該酸類係獨立選自鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；以及有機酸類，譬如醋酸、三氟醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、對-甲苯磺酸及柳酸。

#### 縮寫與定義

下列縮寫與術語在全文中具有有所指示之意義：

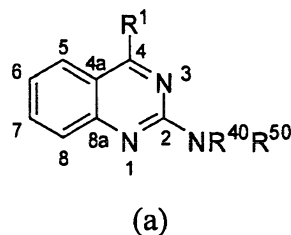
縮寫	意義
br	寬廣
°C	攝氏度數
CBZ	羰基苄氧基 = 苄氧羰基
d	二重峰
dd	二重峰之二重峰
dt	三重峰之二重峰
EI	電子碰撞電離
Et	乙基
g	克
GC	氣相層析法
h 或 hr	小時

HATU	六氟磷酸2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄甲胺鹽
HPLC	高壓液相層析法
L	升
M	莫耳或體積莫耳濃度
m	多重峰
mg	毫克
MHz	百萬赫茲(頻率)
Min	分鐘
mL	毫升
mM	毫莫耳濃度
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
MS	質譜分析
N	正或當量濃度
nM	毫微莫耳濃度
NMR	核磁共振光譜學
q	四重峰
RT	室溫
s	單重峰
s-	二級
t-	三級
t 或 tr	三重峰
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
$\mu\text{L}$	微升
$\mu\text{M}$	微莫耳或微莫耳濃度

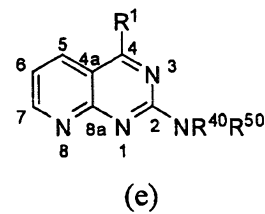
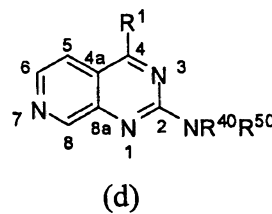
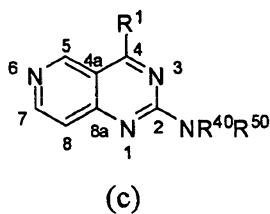
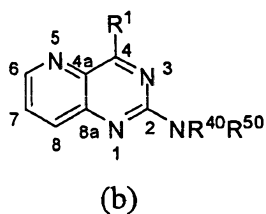
如發明內容中關於式I化合物所定義之選用取代基係位



於噻唑啉基環之5-, 6-, 7-及8-位置處，該噻唑啉基環係藉由 $R^2$ 與 $R^3$ 和 $R^2$ 與 $R^3$ 所連接之嘓啶基一起形成。5-, 6-, 7-及8-位置係被描繪於下列結構(a)中。



如發明內容中關於式I化合物所定義之選用取代基係位於藉由 $R^2$ 與 $R^3$ 和 $R^2$ 與 $R^3$ 所連接之嘓啶基一起形成之吡啶并[3,2-d]嘓啶基、吡啶并[4,3-d]嘓啶基、吡啶并[3,4-d]嘓啶基及吡啶并[2,3-d]嘓啶基環之5-, 6-, 7-及8-位置處。5-, 6-, 7-及8-位置係被描繪於下列結構(b)、(c)、(d)及(e)中。



一般熟諳此藝者應明瞭的是，當在5-, 6-, 7-或8-位置上之原子為氮時，則其並未經取代。

符號"-"係意謂單鍵，"="係意謂雙鍵，"≡"係意謂參鍵，及"---"係意謂單鍵且視情況為雙鍵。當描繪或描述化學結構時，除非另有明確地述及，否則所有碳係被假定為具有氫取代，以順應價鍵為四。

關於本發明化合物之"投藥"及其變型(例如"投予"化合物)係意謂將該化合物或該化合物之前體藥物引進需要治療動物之系統中。當本發明化合物或其前體藥物係併用一或多種其他活性劑(例如手術、放射及化學療法)一起被

提供時，"投藥"及其變型係各被明瞭為包括化合物或其前體藥物及其他藥劑之共同與相繼引進。

"烯基"係意謂具有2至8個碳原子與至少一個雙鍵之直鏈或分枝狀烴基，且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。"低碳烯基"係意謂具有一至六個碳原子之烯基。

"烯基羰基"係意謂C(O)R基團，其中R為如本文定義之烯基。

"烯氧基"或"低碳烯基氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之烯基。代表性實例包括甲氧基、乙氧基、1-甲氧基丙-1-烯-3-基、丙氧基、異丙氧基、環丙基氧基、環己基氧基等。

"烷氧基"、"低碳烷氧基"或"烷基氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之烷基。代表性實例包括甲氧基、乙氧基、1-甲氧基丙-1-烯-3-基、丙氧基、異丙氧基等。

"烷氧烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一、二或三個如本文定義之烷氧基取代。

"烷氧羰基"係意謂-C(O)OR基團，其中R為如本文定義之烷基。

"烷氧烷基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為如本文定義之烷氧烷基。

"烷基"係意謂具有一至八個碳原子之線性或分枝狀烴基。"低碳烷基"係意謂具有一至六個碳原子之烷基。低碳烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-

丁基、第三-丁基、異丁基、戊基、己基等。"C<sub>0</sub>"烷基(如在"C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-烷基"中)為共價鍵。"C<sub>6</sub>烷基"係指例如正-己基、異己基等。

"烷胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之烷基或其N-氧化物衍生物，例如甲胺基、乙胺基、正-, 異-丙胺基、正-, 異-, 第三-丁基胺基或甲胺基-N-氧化物等。

"烷胺基烷基"係意謂被一或兩個如本文定義之烷胺基取代之烷基。

"烷胺基烷氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之烷胺基烷基。

"烷胺基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為如本文定義之烷胺基。

"烷胺基羰基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被至少一個，例如一或兩個，如本文定義之烷胺基羰基取代。

"烷羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為如本文定義之烷基。

"烷羰基胺基"係意謂-NRC(O)R'基團，其中R為氫或如本文定義之烷基，且R'為如本文定義之烷基。

"次烷基"係指直鏈或分枝狀二價烴，未含有不飽和性，且具有二至八個碳原子。次烷基之實例包括乙二基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、丙-1,3-二基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、2,2-二甲基丙-1,3-二基(-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。

"烷基磺醯基"係意謂-S(O)<sub>2</sub>R基團，其中R為如本文定義之烷基。

"炔基"係意謂具有2至8個碳原子與至少一個參鍵之直鏈或分枝狀烴基，且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等。"低碳炔基"係意謂具有一至六個碳原子之炔基。

"胺基"係意謂-NH<sub>2</sub>。

"胺基烷基"係意謂被至少一個，例如一、二或三個胺基取代之烷基。

"胺基烷氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之胺基烷基。

"胺基羰基"係意謂-C(O)NH<sub>2</sub>基團。

"胺基羰基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被至少一個，例如一或兩個，如本文定義之胺基羰基取代。

"芳基"係意謂單價六-至十四-員單-或雙碳環，其中單環狀環為芳族，且在雙環狀環中之至少一個環為芳族。代表性實例包括苯基、萘基及氫茛基等。

"芳烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一或兩個如本文定義之芳基取代。實例包括苄基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基等。

"芳烷基胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之芳烷基。

"芳烷基(烷基)胺基"係意謂-NRR'基團，其中R為如本文定義之烷基，且R'為如本文定義之芳烷基。

"芳基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為如本文定義之芳基。

"芳氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之芳基。

"芳烷基氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之芳烷基。

"芳基磺醯基"係意謂-SO<sub>2</sub>R基團，其中R為如本文定義之芳基。

"羧基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一、二或三個-C(O)OH基團取代。

"羧基酯"係意謂-C(O)OR基團，其中R為低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、芳基或芳烷基，其每一個係被定義於本文中。代表性實例包括甲氧羰基、乙氧羰基及苄氧羰基等。

"氰基烷基"係意謂如本文定義之烷基、烯基或炔基，被至少一個，例如一、二或三個氰基取代。

"環烷基"係意謂具有三至十三個碳原子之單環狀或多環狀烴基。環烷基可為飽和或部份不飽和，但不能含有芳族環。環烷基包括稠合、橋接及螺環系統。此種基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

"環烷基烷基"係意謂被一或兩個如本文定義之環烷基取代之烷基。代表性實例包括環丙基甲基與2-環丁基-乙基等。

"環烷基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為如本文定義之環烷基。

"二烷基胺基"係意謂N-NRR'基團，其中R與R'係獨立為如本文定義之烷基或其N-氧化物衍生物或經保護之衍生物，例如二甲胺基、二乙胺基、N,N-甲基丙胺基或N,N-甲基乙胺基等。

"二烷胺基烷基"係意謂被至少一個，例如一或兩個，如本文定義之二烷胺基取代之烷基。

"二烷胺基烷氧基"係意謂-OR基團，其中R為如本文定義之二烷胺基烷基。

"二烷胺基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為如本文定義之二烷胺基。

"二烷胺基羰基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被至少一個，例如一或兩個，如本文定義之二烷胺基羰基取代。

"二(芳烷基)胺基"係意謂-NRR'基團，其中R與R'為如本文定義之芳烷基。

"稠合環系統"與"稠合環"係指多環狀環系統，其含有經橋接或稠合之環；意即，其中兩個環具有超過一個共有原子在其環結構中。在本申請案中，稠合多環物質與稠合環系統未必全部為芳族環系統。稠合多環物質典型上但未必共有一組毗鄰原子，例如萘或1,2,3,4-四氫-萘。藉此定義，螺環系統並非稠合多環狀，但本發明之稠合多環狀環系統本身可具有經由稠合多環狀之單環原子連接至其上之螺環。在一些實例中，如由一般熟諳此藝者所明瞭者，在芳族系統上之兩個相鄰基團可被稠合在一起，以形成環結構。稠合環結構可含有雜原子，且可視情況被一或多個基團取代。另外應注意的是，此種稠合基團(意即飽和環結構)之飽和碳可含有兩個取代基團。

"鹵烷氧基"係意謂-OR'基團，其中R'為如本文定義之鹵烷基，例如三氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基等。

"鹵烷氧基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一、二或三個如本文定義之鹵烷氧基取代。

"鹵素"或"鹵基"係意謂氟基、氯基、溴基及碘基。

"鹵烯基"係意謂如本文定義之烯基，被一或多個鹵素，例如一至五個鹵基原子取代。

"鹵烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一或多個鹵素，例如一、二、三、四或五個鹵基原子取代。代表性實例包括2,2-二氟乙基、三氟甲基及2-氯基-1-氟基乙基等。

"雜芳基"係意謂5至14個環原子之單環狀、稠合雙環狀或稠合三環狀單價基團，含有一或多個，例如一、二、三或四個環雜原子，獨立選自-O-、-S(O)<sub>n</sub>- (n為0、1或2)、-N-、-N(R<sup>x</sup>)-，而其餘環原子為碳，其中包含單環狀基團之環為芳族，且其中包含雙環狀或三環狀基團之至少一個稠合環為芳族。包含雙環狀或三環狀基團之任何非芳族環之一或兩個環碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基團置換。R<sup>x</sup>為氫、烷基、羥基、烷氧基、醯基或烷基磺醯基。稠合之雙環基團包括橋接環系統。除非另有述及，否則價鍵可被定位在雜芳基任何環之價鍵規則允許之任何原子上。特定言之，當價鍵之點係位於氮上時，R<sup>x</sup>為不存在。更明確言之，雜芳基一詞包括但不限於1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、鄰苯二甲醯亞胺基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、2,3-二氫-1H-吲哚基(包括例如2,3-二氫-1H-吲哚-2-基或2,3-二氫-1H-吲哚-5-基等)、異吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并二氧伍園烯-4-基、苯并呋

喃基、啉基、吡啶基、噻吩-3-基、呋喃-3-基、呋喃-4-基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、四唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噁吡啶基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、噻啉基、異噻啉基、四氫異噻啉基(包括例如四氫異噻啉-4-基或四氫異噻啉-6-基等)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包括例如吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基等)、苯并哌喃基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基及其衍生物或N-氧化物或其經保護之衍生物。

"雜芳基烷基"係意謂被一或兩個如本文定義之雜芳基取代之烷基。

"雜環烷基"係意謂3至9個環原子之飽和或部份不飽和單價單環狀基團，或5至12個環原子之飽和或部份不飽和單價稠合雙環狀基團，其中一或多個，例如一、二、三或四個環雜原子獨立選自-O-、-S(O)<sub>n</sub>- (n為0、1或2)、-N=、-N(R<sup>y</sup>)- (其中R<sup>y</sup>為氫、烷基、羥基、烷氧基、鹼基或烷基磺鹼基)，其餘環原子為碳。一或兩個環碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基團置換。稠合之雙環基團包括橋接環系統。除非另有述及，否則基團之價鍵可位在該基團內任何環之價鍵規則允許之任何原子上。特定言之，當價鍵之點係位在氮原子上時，R<sup>y</sup>為不存在。更明確言之，雜環烷基一詞包括但不限於一氫四環基、四氫吡咯基、2-酮基四氫吡咯基、2,5-二氫-1H-吡咯基、六氫吡啶基、4-六氫吡啶酮基、嗎福啉基、六氫吡啶基、2-酮基六氫吡啶基、四氫哌喃基、2-酮基六氫



吡啶基、硫代嗎福啉基、硫基嗎福啉基、全氫一氮七園基、四氫吡啶基、二氫咪啶基、四氫咪啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫喹啶基、四氫喹啶基、異四氫喹啶基、噻啶基、噻啶啶基、吡啶基、異噻啶啶基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、十氫異喹啶基、四氫呋喃基及四氫哌喃基及其衍生物與N-氧化物或其經保護之衍生物。

"雜環烷基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一或兩個如本文定義之雜環烷基取代。

"雜環烷基烷氧基"係意謂OR基團，其中R為如本文定義之雜環烷基烷基。

"羥烷基"係意謂如本文定義之烷基，被至少一個，例如一、二或三個羥基取代，其條件是，若有兩個羥基存在，則其並非皆在相同碳原子上。代表性實例包括但不限於羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥甲基)-2-羥乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基與2-(羥甲基)-3-羥丙基、2-羥乙基、2,3-二羥基丙基或1-(羥甲基)-2-羥乙基等。

"羥胺基"係意謂-NH(OH)基團。

"選用"或"視情況"係意謂隨後所述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括其中該事件或狀況發生之情況及其中未發生之情況。一般熟諳此藝者係明瞭的是，關於被描述為含有一或多個選用取代基之任何分子，只有立體上實用及/或合成上可行之化合物才意欲被包括。"視

情況經取代"係指在一術語中之所有後續修飾用語。因此，例如，在"視情況經取代之芳基C<sub>1-8</sub>烷基"一詞中，該分子之"C<sub>1-8</sub>烷基"部份與"芳基"部份兩者均可以或可以不被取代。舉例選用取代之清單係於下文在"經取代"之定義中提出。

"視情況經取代之烷基"係意謂如本文定義之烷基，視情況被一或多個基團，例如一、二、三、四或五個基團取代，取代基獨立選自烷羰基、烯基羰基、環烷基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、氰基、氰基烷基胺基羰基、烷氧基、烯氧基、羥基、羥烷氧基、羧基、烷羰基胺基、烷羰基氧基、烷基-S(O)<sub>0-2</sub>-、烯基-S(O)<sub>0-2</sub>-、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基、二烷胺基磺醯基、烷基磺醯基-NR<sup>c</sup>- (其中R<sup>c</sup>為氫、烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、羥基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)、烷胺基羰基氧基、二烷胺基羰基氧基、烷胺基烷氧基、二烷胺基烷氧基、烷氧羰基、烯氧基羰基、烷氧羰基胺基、烷胺基羰基胺基、二烷胺基羰基胺基、烷氧烷基氧基及-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (其中R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>係獨立為氫、烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、羥基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)。

"視情況經取代之烯基"係意謂如本文定義之烯基，視情況被一或多個基團，例如一、二或三個基團取代，取代基獨立選自烷羰基、烯基羰基、環烷基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷

胺基羰基、二烷胺基羰基、氰基、氰基烷基胺基羰基、烷氧基、烯氧基、羥基、羥烷氧基、羧基、烷羰基胺基、烷羰基氧基、烷基-S(O)<sub>0-2</sub>-、烯基-S(O)<sub>0-2</sub>-、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基、二烷胺基磺醯基、烷基磺醯基-NR<sup>c</sup>- (其中R<sup>c</sup>為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之炔基、羥基、烷氧基或烯氧基)、烷胺基羰基氧基、二烷胺基羰基氧基、烷胺基烷氧基、二烷胺基烷氧基、烷氧羰基、烯氧基羰基、烷氧羰基胺基、烷胺基羰基胺基、二烷胺基羰基胺基、烷氧烷基氧基及-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(其中R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>係獨立為氫、視情況經取代之烷基、烯基、視情況經取代之炔基、羥基、烷氧基或烯氧基)。

"視情況經取代之芳基"係意謂如本文定義之芳基，其係視情況被一、二、三、四或五個基團取代，取代基選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、烷氧基、羧基、羧基酯、胺基、烷胺基、二烷胺基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、-C(O)NR'R" (其中R'為氫或烷基，且R"為氫、烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、-NR'C(O)R" (其中R'為氫或烷基，且R"為烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)及-NHS(O)<sub>2</sub>R' (其中R'為烷基、芳基或雜芳基)。

"視情況經取代之環烷基"係意謂如本文定義之環烷基，視情況被一、二、三、四或五個基團取代，取代基選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、酮基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、烷氧基、視情況經取代之雜環烷基、環烷

基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、烷羰基、羧基、烷氧羰基、 $-C(O)NR'R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為氫、烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、 $-NR'C(O)R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、胺基、烷胺基、二烷胺基及  $-NHS(O)_2R'$  (其中  $R'$  為烷基、芳基或雜芳基)。

"視情況經取代之環烷基烷基"係意謂烷基，被一或兩個視情況經取代之如本文定義之環烷基取代。

"視情況經取代之雜芳基"係意謂如本文定義之雜芳基，視情況被一、二、三、四或五個基團取代，取代基選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、烷氧基、羥基、酮基(價鍵規則允許)、烷羰基、羧基、烷氧羰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、雜芳基、視情況經取代之芳基、 $-C(O)NR'R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為氫、烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、 $-NR'C(O)R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)及  $-NHS(O)_2R'$  (其中  $R'$  為烷基、芳基或雜芳基)。

"視情況經取代之雜芳烷基"係意謂烷基，被一個視情況經取代之如本文定義之雜芳基取代。

"視情況經取代之雜環烷基"係意謂如本文定義之雜環烷基，視情況被一、二、三、四或五個基團取代，取代基選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥烷基、酮基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、烷氧基、視情況經取代之環

烷基、視情況經取代之環烷基烷基、雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、烷羰基、環烷基羰基、苯基羰基、羧基、烷氧羰基、烷氧烷基羰基、 $-C(O)NR'R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為氫、烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、 $-NR'C(O)R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、胺基、烷胺基、二烷胺基及  $-NHS(O)_2R'$  (其中  $R'$  為烷基、芳基或雜芳基)。

"視情況經取代之雜環烷基烷基"係意謂烷基，被一個視情況經取代之如本文定義之雜環烷基取代。

"視情況經取代之雜環烷基烷氧基"係意謂  $-OR$  基團，其中  $R$  為視情況經取代之如本文定義之雜環烷基烷基。

"視情況經取代之苯基"係意謂苯基，其係視情況被一、二、三、四或五個基團取代，取代基選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、烷氧基、烷羰基、羧基、烷氧羰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、 $-C(O)NR'R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為氫、烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基)、 $-NR'C(O)R''$  (其中  $R'$  為氫或烷基，且  $R''$  為烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基) 及  $-NHS(O)_2R'$  (其中  $R'$  為烷基、芳基或雜芳基)。

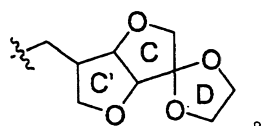
"視情況經取代之苯基烷基"係意謂烷基，被一個視情況經取代之如本文定義之苯基取代。

"苯基烷基"係意謂被一或兩個苯基取代之烷基。

"苯基烷氧基烷基"係意謂被一個-OR基團取代之烷基，其中R為如本文定義之苯基烷基。

"飽和橋接環系統"係指雙環狀或多環狀環系統，其並非芳族。此種系統可含有隔離或共軛之不飽和性，但並非芳族或雜芳族環在其核心結構中(但可具有芳香族取代於其上)。例如，六氫吡喃并[3,2-b]吡喃、2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-茛、7-氫-雙環并[2.2.1]庚烷及1,2,3,4,4a5,8,8a-八氫-萘均被包含在"飽和橋接環系統"類別中。

"螺環基"或"螺環狀環"係指來自另一個環之特定環形碳之環。例如，如下文所描繪，飽和橋接環系統(環C與C')之環原子，而非橋頭原子，可為在飽和橋接環系統與連接至其上之螺環基(環D)間之共用原子。螺環基可為碳環族或雜脂環族



"胺基烷胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之胺基烷基。

"烷胺基烷胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之烷胺基烷基。

"二烷胺基烷胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之二烷胺基烷基。

"烷氧基烷基"係意謂如本文定義之烷基，被一、二或三個如本文定義之烷氧基取代。

"烷氧基烷胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義

之烷氧基烷基。

"鹵苯基"係意謂被1, 2, 3, 4或5個鹵基取代之苯基。

"雜環烷基胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之雜環烷基。

"苯基烷基胺基"係意謂-NHR基團，其中R為如本文定義之苯基烷基。

"苯基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為苯基。

"視情況經取代之苯基羰基"係意謂-C(O)R基團，其中R為視情況經取代之如本文定義之苯基。

"癌症"係指細胞增生之疾病狀態，包括但不限於：心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎生成；肺臟：支氣管原癌(鱗狀細胞、未鑒別小細胞、未鑒別大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨缺陷瘤、間皮瘤；胃腸：食道(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(管腺癌、胰島腺瘤、胰高血糖瘤、胃胰瘤、輕癌腫瘤、蛇狀瘤)、小腸(腺癌、淋巴瘤、輕癌腫瘤、Kaposi氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛腺瘤、缺陷瘤、平滑肌瘤)；尿生殖道：腎臟(腺癌、Wilm氏腫瘤[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱與尿道(鱗狀細胞癌、轉移細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精細胞瘤、畸胎生成、胚胎癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞瘤、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤

狀腫瘤、脂肪瘤)；肝臟：肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；骨頭：成骨質肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維狀組織細胞瘤、軟骨肉瘤、Ewing氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞腫瘤脊索瘤、骨軟骨纖維瘤(軟骨性外生骨贅)、良性軟骨瘤、軟骨癌、軟骨黏液纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤；神經系統：頭顱(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃色瘤、變形性骨炎)、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦部(星細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、腦胚瘤[松果腺瘤]、多形神經膠質母細胞瘤、寡樹突膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科：子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育異常)、卵巢(卵巢癌[漿囊腺癌、黏液素囊腺癌、未分類癌瘤]、粒層卵囊膜細胞腫瘤、Sertoli-Leydig細胞腫瘤、惡性胚胎瘤、惡性畸胎生成)、女陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤[胚胎橫紋肌肉瘤]、輸卵管(癌瘤)；血液學：血液(髓樣白血病[急性與慢性]、急性淋巴胚細胞白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓增生疾病、多發性骨髓瘤、脊髓發育不良徵候簇)、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、非霍奇金氏淋巴瘤[惡性淋巴瘤]；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、Kaposi氏肉瘤、發育不良黑痣、脂肪瘤、血管瘤、皮纖維瘤、癬瘤、牛皮癬；腎上腺：神經



胚細胞瘤；及乳房。因此，如本文中所提供之"癌細胞"一詞係包括罹患任一種上文所確認症狀之細胞。

"新陳代謝產物"係指在動物或人類身體中藉由新陳代謝作用或生物轉變所產生之化合物或其鹽之降解或最終產物；例如，生物轉變成較具極性分子，譬如藉由氧化作用、還原作用或水解作用，或成為共軛物(參閱 Goodman 與 Gilman, "治療劑之藥理學基礎" 第8補充版, Pergamon 出版社, Gilman 等人(編著), 1990, 關於生物轉變之討論)。當於本文中使用时，本發明化合物或其鹽之新陳代謝產物可為該化合物在身體中之生物活性形式。在一項實例中，可使用前體藥物，以致使生物活性形式，一種新陳代謝產物，係在活體內釋出。在另一項實例中，生物活性新陳代謝產物係意外地發現，意即，前體藥物設計本質上未進行。關於本發明化合物之新陳代謝產物活性之檢測，係為熟諳此藝者在明白本發明揭示內容之後所已知。

對本發明之目的而言，"病患"係包括人類及其他動物，特別是哺乳動物，及其他生物體。因此，此等方法係可應用於人類療法與獸醫應用兩者。於另一項具體實施例中，病患為哺乳動物，而於另一項具體實施例中，病患為人類。

化合物之"藥學上可接受鹽"係意謂一種鹽，其係為藥學上可接受，且具有母體化合物之所要藥理學活性。應明瞭的是，藥學上可接受之鹽係為無毒性。關於適當藥學上可接受鹽之其他資訊可參閱 *Remington 氏醫藥科學*，第17版，Mack 出版公司 (Easton, PA) 1985，其係併於本文供參考，或

S. M. Berge 等人, "醫藥鹽", J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19, 此兩者均併於本文供參考。亦應明瞭的是, 該化合物可具有一或多種與其締合之藥學上可接受鹽。

藥學上可接受酸加成鹽類之實例包括以無機酸類所形成者, 該酸類譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 以及以有機酸類所形成者, 該酸類譬如醋酸、三氟醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、對-甲苯磺酸及柳酸等。

藥學上可接受鹼加成鹽之實例包括當存在於母體化合物中之酸性質子係被金屬離子置換時所形成者, 譬如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等。較佳鹽為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。衍生自藥學上可接受有機無毒鹼之鹽, 包括但不限於一級、二級及三級胺類, 經取代之胺類, 包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂之鹽。有機鹼之實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡

因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡啶、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、丁三醇胺、N-甲基葡萄糖胺、聚胺樹脂等。舉例之有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

"前體藥物"係指於活體內被轉變(典型上快速地)以產生上式母體化合物之化合物,例如在血液中藉由水解。常見實例包括但不限於具有活性形式,帶有羧酸部份基團之化合物之酯與醯胺形式。本發明化合物之藥學上可接受酯類之實例,包括但不限於烷基酯類(例如具有約一與約六個間之碳),該烷基為直鏈或分枝鏈。可接受之酯類亦包括環烷基酯類與芳烷基酯類,譬如但不限於苄基。本發明化合物之藥學上可接受醯胺類之實例,包括但不限於一級醯胺類及二級與三級烷基醯胺類(例如具有約一與約六個間之碳)。本發明化合物之醯胺類與酯類可根據習用方法製成。前體藥物之充分討論係被提供於T. Higuchi與V. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S. 論集系列之第14卷中,及在藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche 編著, 美國醫藥協會與Pergamon出版社, 1987中, 此兩者均併於本文供參考, 以提供所有目的。

"治療上有效量"為本發明化合物當被投予病患時會改善疾病徵候之量。構成"治療上有效量"之本發明化合物量將依化合物、疾病狀態及其嚴重性、待治療病患之年齡等而改變。治療上有效量可例行性地由一般熟諳此藝者, 關於

其知識及此揭示內容作決定。

於本文中使用的疾病、病症或徵候簇之"進行治療"或"治療作業"包括(i)防止該疾病、病症或徵候簇發生在人類中，意即造成該疾病、病症或徵候簇之臨床徵候不會在可能曝露至或易罹患該疾病、病症或徵候簇，但尚未經歷或顯示該疾病、病症或徵候簇之徵候之動物中發展；(ii)抑制該疾病、病症或徵候簇，意即遏制其發展；及(iii)減輕該疾病、病症或徵候簇，意即造成該疾病、病症或徵候簇之退化。正如此項技藝中所已知者，可能必須針對全身對局部之傳輸、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、藥物交互作用及症狀之嚴重性作調整，且可由一般熟諳此藝者使用例行實驗術確定。

### 一般投藥

於一方面，本發明係提供醫藥組合物，其包含根據本發明獨狀途徑之調劑劑，及藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。在某些其他具體實施例中，投藥可藉由口腔途徑。本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，以純形式或以適當醫藥組合物之投藥，可經由任何所接受之投藥模式，或充作類似利用性之藥劑進行。因此，投藥可為例如以經口方式、經鼻方式、非經腸方式(靜脈內、肌內或皮下)、局部方式、經皮方式、陰道內方式、膀胱內方式、腦池內方式或直腸方式，呈固體、半固體、經凍乾粉末或液體劑型之形式，例如片劑、栓劑、丸劑、柔軟彈性與硬明膠膠囊、粉末、溶液、懸浮液或氣溶膠或其類似物，在適合單一投

予精確劑量之單位劑型中。當治療腦癌(包括神經膠質母細胞瘤)時，投藥可藉由將葛來迪爾(gliadel)，一種含有化學療法藥物(特別是BCNU)之可溶解物質，在手術期間直接置入腦部腫瘤中。

此組合物係包含式I或II化合物作為活性劑，且可包含習用醫藥載劑或賦形劑，及另外可包含一般被投予經治療癌症病患之其他藥用劑與藥劑。

佐劑包括防腐、潤濕、懸浮、增甜、矯味、芳香、乳化及分配劑。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌與抗真菌劑確保，例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、酚、花楸酸等。亦可能期望加入等滲劑，例如糖類、氯化鈉等。可注射醫藥形式之長期吸收可利用延遲吸收劑產生，例如單硬脂酸鋁與明膠。

若需要，本發明之醫藥組合物亦可含有少量輔助物質，譬如潤濕或乳化劑、pH緩衝劑、抗氧化劑等，例如檸檬酸、單月桂酸花楸聚糖酯、油酸三乙醇胺酯、丁基化羥基甲苯等。

配方之選擇係依各種因素而定，譬如藥物投藥之模式(例如供口服投藥，呈片劑、丸劑或膠囊形式之配方)與藥物之生物利用率。近來，醫藥配方已被發展，尤其是針對顯示不良生物利用率之藥物，以生物利用率可藉由增加表面積(意即減少粒子大小)而被增加之原理為基礎。例如，美國專利4,107,288描述一種醫藥配方，具有在10至1,000毫微米大小範圍內之粒子，其中活性物質係被承載於巨分子之經交

聯基質上。美國專利 5,145,684 係描述醫藥配方之製造，其中藥物係於表面改質劑存在下經粉碎成毫微粒子(平均粒子大小為 400 毫微米)，然後被分散於液體媒質中，而得醫藥配方，其顯示顯著地高之生物利用率。

適用於非經腸注射之組合物可包含生理學上可接受之無菌含水或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳化液，及供重配成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。適當水性與非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)，其適當混合物，植物油(譬如橄欖油)，及可注射有機酯類，譬如油酸乙酯。適當流動性可例如利用塗層，譬如卵磷脂，在分散液之情況中藉由維持所需要之粒子大小，及利用界面活性劑而被保持。

一種投藥途徑為口服，使用合宜之每日劑量服法，其可根據欲被治療疾病狀態之嚴重性程度作調整。

供口服投藥之固體劑型，包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，活性化合物係與以下物質互混，至少一種惰性習用賦形劑(或載劑)，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或(a)填料或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，(b)黏合劑，例如纖維素衍生物、澱粉、海藻酸鹽、明膠、聚乙炔基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠，(c)保濕劑，例如甘油，(d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、交聯羧甲基纖維素鈉、複合矽酸鹽及碳酸鈉，(e)溶解阻滯劑，例如石蠟，(f)吸收

加速劑，例如四級銨化合物，(g)潤濕劑，例如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯、硬脂酸鎂等，(h)吸附劑，例如高嶺土與膨土，及(i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉或其混合物。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。

如上文所述之固體劑型可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及其他此項技藝中所習知者。其可含有安撫劑，且亦可具有此種組合物，其係以延遲方式在腸道之某一部分中釋出一或多種活性化合物。可使用之包埋組合物之實例為聚合體物質與蠟類。活性化合物亦可呈微包覆形式，若適當則具有一或多種上文所提及之賦形劑。

供口服投藥之液體劑型，包括藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。此種劑型係例如以下述方式製成，使本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合及選用之醫藥佐劑溶解、分散等在於以下之中，載劑，例如水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等；促溶劑與乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醃胺；油類，特別是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油與芝麻油、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類；或此等物質之混合物等，於是形成溶液或懸浮液。

懸浮液，除了活性化合物以外，可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇類、聚氧化乙烯花楸醇與花楸聚糖酯

類、微晶性纖維素、偏氫氧化鋁、膨土、瓊脂及西黃蓍樹膠，或此等物質之混合物等。

供直腸投藥用之組合物係為例如栓劑，其可經由將本發明化合物與例如適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在一般溫度下為固體，但在體溫下為液體，因此，當在適當體腔中時會溶解，且於其中釋出活性成份。

供本發明化合物局部投藥用之劑型包括軟膏、粉末、噴霧劑及吸藥。將活性成份於無菌條件下，與生理學上可接受之載劑，及當可能需要時之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼用配方、眼用軟膏、粉末及溶液亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

壓縮氣體可用以分散呈氣溶膠形式之本發明化合物。適合此項目的之惰性氣體為氮、二氧化碳等。

一般而言，依所意欲之投藥模式而定，藥學上可接受之組合物係含有約1%至約99%重量比之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，及99%至1%重量比之適當醫藥賦形劑。在一項實例中，組合物係在約5%與約75%重量比間之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，而其餘係為適當醫藥賦形劑。

製備此種劑型之實際方法係為熟諳此藝者所已知或將為其所明瞭；例如，參閱Remington氏醫藥科學，第18版(Mack出版公司(Easton, Pa., 1990)。欲被投予之組合物無論如何係含



有治療上有效量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，以治療根據本發明陳述內容之疾病狀態。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或其組合係以治療上有效量投予，其係依多種因素而改變，包括所採用特定化合物之活性、化合物之代謝安定性與作用長度、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥模式與時間、排泄速率、藥物組合、特定疾病狀態之嚴重性及進行治療之宿主。本發明化合物可於每天約0.1至約1,000毫克範圍內之劑量程度下投予病患。對於具有體重為約70千克之正常人類成人，在每天每千克體重約0.01至約300毫克範圍內之劑量係為一項實例。在另一項實例中，劑量範圍為每天3-100毫克/公斤體重。但是，所使用之特定劑量可改變。例如，劑量可依多種因素而定，包括病患之需要量、被治療症狀之嚴重性及所使用化合物之藥理學活性。對特定病患之最適宜劑量之決定，係為一般熟諳此項技藝所習知。

若被調配成固定劑量，則此種組合產物係採用在上述劑量範圍內之本發明化合物，與在其許可劑量範圍內之其他醫藥活性劑。當組合配方不適當時，本發明化合物可替代地與已知藥學上可接受之藥劑相繼使用。

含有式I或II化合物之代表性醫藥配方係被描述於下文醫藥組合物實例中。

#### 利用性

某些式I化合物已使用生物學實例1與2中所述之檢測法測試，且已被測定為狹狀途徑之調劑。因此，式I化合物可用於治療疾病，特別是其中狹狀途徑活性會助長該疾病之病理學及/或徵候學之癌症。例如，其中狹狀途徑活性會助長其病理學及/或徵候學之癌症，係包括基底細胞癌、神經管胚細胞癌、橫紋肌肉癌、乳房癌、腦膜癌、胰癌、胃癌、食管癌、膽道癌、前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質細胞癌、多發性骨髓細胞癌及結腸癌等。

關於度量狹狀途徑活性及其被化合物抑制之適當活體外檢測係為已知。例如，參閱Chen等人, *Proc Natl Acad Sci USA* **2002**, *99*, 14071-14076。亦參閱Chen等人, *Genes Dev* **2002**, *16*, 2743-2748。關於度量細胞活性之活體外檢測之進一步細節，可參閱下文生物學實例1, 2, 3, 4及5。癌症之適當活體內模式係為一般熟諳此項技藝者所已知。關於活體內檢測之進一步細節係參閱下文生物學實例6-9。藥效檢測係描述於生物學實例10中。功效模式係描述於實例11-12中。按照本文中所示之實例，以及此項技藝中所揭示者，一般熟諳此藝者可測定本發明化合物調劑狹狀途徑活性之能力。

#### 本發明之中間物與化合物之製備

前體藥物可藉由熟諳此藝者已知之技術製備。此等技術一般係修改特定化合物中之適當官能基。此等經修改之官能基係藉由例行操控或於活體內使原先官能基再生。本發明化合物之醯胺類與酯類可根據習用方法製備。前體藥物

之充分討論係被提供於 Y. Higuchi 與 V. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S. 論集系列之第 14 卷中, 及在藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche 編著, 美國醫藥協會與 Pergamon 出版社, 1987 中, 此兩者均併於本文供參考, 以提供所有目的。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或其組合可具有不對稱碳原子或四級化氮原子在其結構中。可經過本文中所述合成所製成之式 I 化合物可以單一立體異構物、外消旋物及以對掌異構物與非對映異構物之混合物存在。此等化合物亦可以幾何異構物存在。所有此種單一立體異構物、外消旋物及其混合物以及幾何異構物係意欲在本發明之範圍內。當使用"單一異構物"一詞時, 其係包括術語立體異構物、對掌異構物、非對映異構物、幾何異構物及非向性異構物。

一些本發明化合物可以互變異構物存在。例如, 在酮或醛存在之情況下, 分子可以烯醇形式存在; 在醯胺存在之情況下, 分子可以醯亞胺酸存在; 及在烯胺存在之情況下, 分子可以亞胺存在。所有此種互變異構物係在本發明之範圍內。

本發明亦包括式 I 化合物之 N-氧化物衍生物與經保護衍生物。例如, 當式 I 化合物含有可氧化之氮原子時, 此氮原子可藉此項技藝中所習知之方法被轉化成 N-氧化物。當式 I 化合物含有基團, 譬如羥基、羧基、硫醇或任何含有氮原子之基團時, 此等基團可以適當"保護基"或"保護性基團"

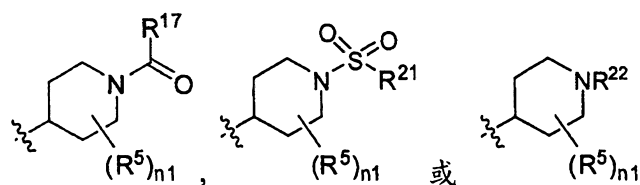
保護。適當保護基之概括清單可參閱 T.W. Greene, 有機合成之保護基, John Wiley & Sons 公司 1991, 其揭示內容係以其全文併於本文供參考。式 I 化合物之經保護衍生物可藉此項技藝中所習知之方法製備。

關於單一立體異構物自立體異構物之外消旋混合物或非外消旋混合物之製備及/或分離及單離之方法, 係為此項技藝中所習知。例如, 光學活性 (R)- 與 (S)- 異構物可使用對掌性合成單位或對掌性試劑製成, 或使用習用技術解析。對掌異構物 (R- 與 S- 異構物) 可藉一般熟諳此藝者已知之方法解析, 例如藉由: 非對映異構物鹽或複合物之形成, 其可例如藉由結晶化作用分離; 經由非對映異構衍生物之形成, 其可例如藉由結晶化作用分離, 一種對掌異構物與對掌異構物專一試劑之選擇性反應, 例如酵素氧化作用或還原作用, 接著為經改質與未經改質之對掌異構物之分離; 或氣液或液相層析法, 在對掌性環境中, 例如在對掌性載體上, 譬如具有經結合對掌性配位體之矽膠, 或於對掌性溶劑存在下。應明瞭的是, 在所要之對掌異構物係藉由上述分離程序之一被轉化成另一種化學個體之情況下, 可能需要另一個步驟以釋出所要之對掌異構形式。或者, 特定對掌異構物可以下述方式合成, 使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑之不對稱合成, 或藉由在對掌異構物上經由不對稱轉變而轉化成另一種。對於富含一種特定對掌異構物之對掌異構物混合物, 該主要成份對掌異構物可藉再結晶作用而進一步被富含(在產率上具有伴隨之損失)。

此外，本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，伴隨著藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等。一般而言，對本發明之目的而言，溶劑化合形式係被認為是相當於未溶劑化合形式。

式I化合物可使用一般熟諳此藝者所已知之方法製成。除非有相反之指定，否則本文中所述之反應係在大氣壓力下，及在約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍內進行，在另一項實例中，從約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $125^{\circ}\text{C}$ ，而在另一項實例中，在約室內(或環境)溫度下，例如約  $20^{\circ}\text{C}$ 。除非另有述及(如在氫化作用之情況中)，否則所有反應係於氮大氣下進行。

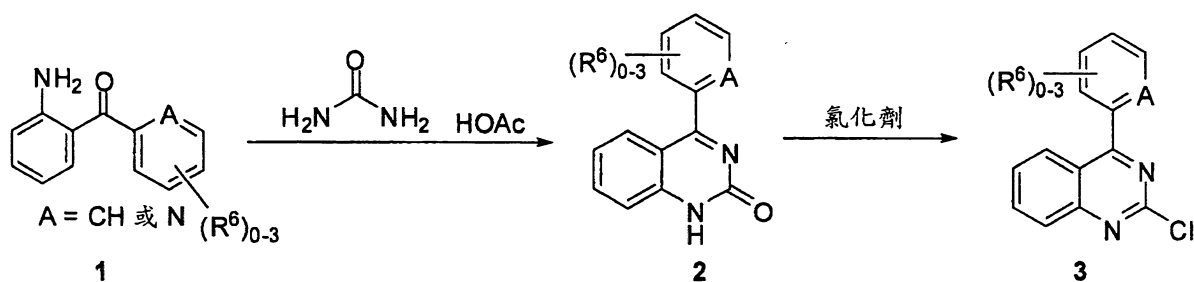
式I化合物，其中  $\text{R}^1$  為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個  $\text{R}^6$  取代， $\text{R}^{50}$  為



且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義，可按下述製備。

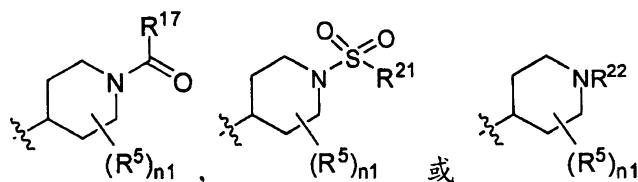
式3中間物，其中  $\text{R}^1$  為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個  $\text{R}^6$  取代，可使用下文圖式製備，以製成式I化合物，其中所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義。

圖式 A



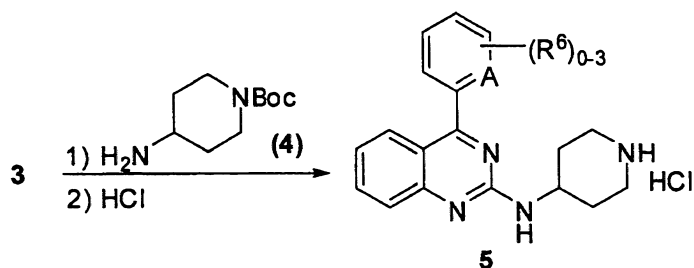
使烯酮 1 (其中 A 為 CH 或 N) 與尿素，於醋酸存在下，在約 105-110°C 之溫度下反應，並允許反應約 18 小時，而產生 2，為固體，然後，將其視情況洗滌並乾燥。接著，使中間物 2 與氯化劑譬如 POCl<sub>3</sub> 等反應，在約回流下進行約 30 分鐘。然後，將反應混合物視情況藉由傾倒於冰/水混合物上，並過濾而進行處理，以收集所形成之固體。

式 5 中間物，其中 R<sup>1</sup> 為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個 R<sup>6</sup> 取代，且 R<sup>50</sup> 為



其中 R<sup>17</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>5</sup> 及 n1 均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可使用下文圖式 B 與 C 製成。

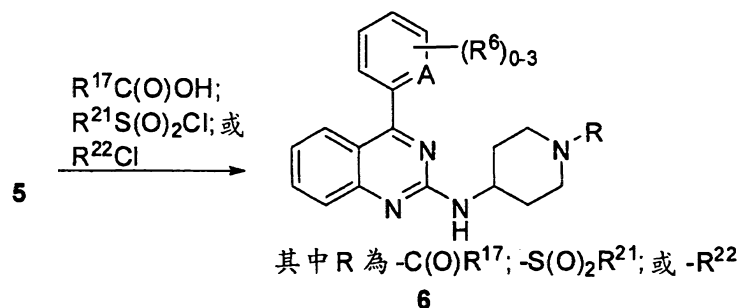
圖式 B



將中間物 3 以中間物 4 在溶劑譬如正-丁醇中處理。於迴轉式蒸發器上移除正-丁醇後，添加溶劑譬如二氯甲烷，並使

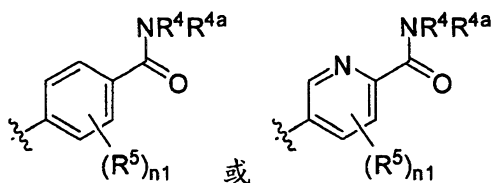
此懸浮液音振，且過濾，接著移除溶劑。產物可藉管柱層析純化，然後以4N HCl，於1,4-二氧陸園中，在約100°C之溫度下處理約1小時，而產生中間物5（其中A為CH或N，且R<sup>6</sup>係如發明內容中關於式I化合物所定義）。

## 圖式C



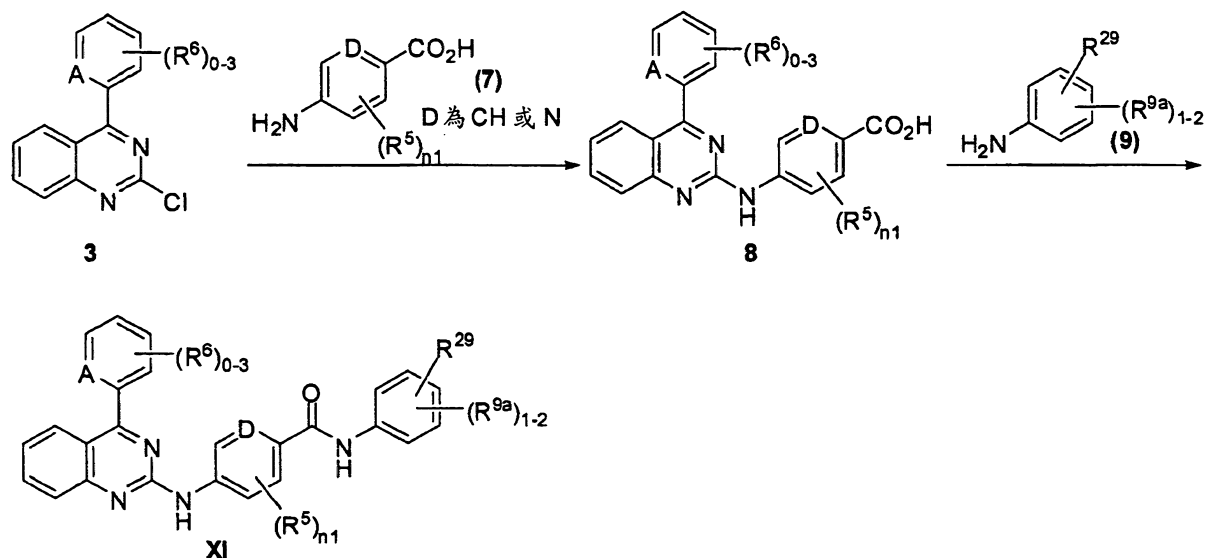
式5中間物可與式R<sup>17</sup>C(O)OH中間物，其中R<sup>17</sup>係如發明內容中關於式I化合物所定義，在溶劑譬如DMF中，且於偶合試劑譬如HATU，與鹼譬如三乙胺存在下反應。或者，式5中間物可與式R<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>Cl中間物，其中R<sup>21</sup>係如發明內容中關於式I化合物所定義，使用一般熟諳此藝者所已知之條件反應。或者，式5中間物可與式R<sup>22</sup>Cl中間物，其中R<sup>22</sup>係如發明內容中關於式I化合物所定義，使用一般熟諳此藝者所已知之條件反應。

式I化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被1, 2或3個R<sup>6</sup>取代，R<sup>50</sup>為



且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義，可按下述製備。

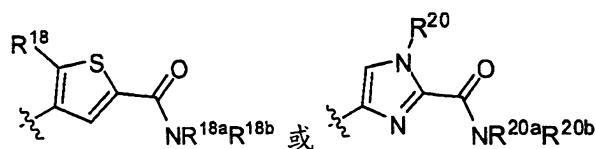
圖式 D



使如上文圖式 A 中所述製成之式 3 中間物 (其中 A 為 CH 或 N，且  $R^6$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義) 與式 7 中間物 (其中 D 為 CH 或 N，且  $R^5$  與  $n1$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義)，在溶劑譬如異丙醇中，於約回流下反應約 4 小時，而產生式 8 中間物。

然後，使 8 與式 9 苯胺 (其中  $R^{29}$  與  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義)，在溶劑譬如 DMF 中，於偶合劑譬如 HATU，與鹼譬如 N,N-二乙基-N-異丙基-胺存在下反應，而產生本發明之式 XI 化合物。或者，將 8 以氯化劑譬如  $SOCl_2$ ，在溶劑譬如 DMF 中，於室溫下處理，而產生氯化醯，接著，將其以如上述之苯胺處理，而產生本發明之式 XI 化合物。

式 I 化合物，其中  $R^1$  為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代，且  $R^{50}$  為

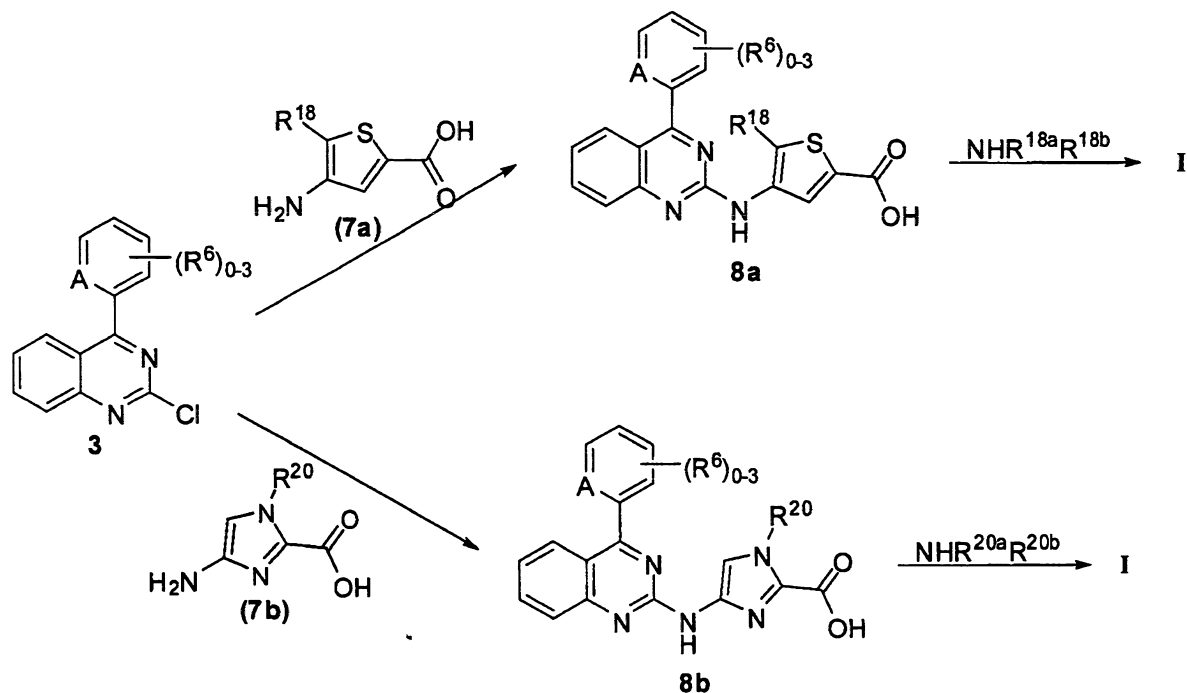


其中  $R^6$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{18a}$ ,  $R^{18b}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{20a}$  及  $R^{20b}$  均如發明內容中關



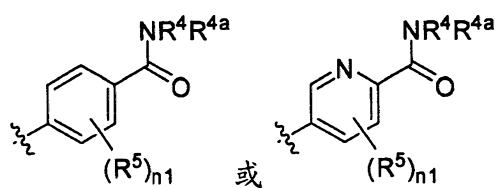
於式I化合物所定義，可根據圖式S製成。

圖式S



在圖式S中，如上文圖式A中所述製成之中間物3，其中A為CH或N，且R<sup>6</sup>係如發明內容中關於式I化合物所定義，可使用圖式D中之條件處理，惟圖式D中之中間物7係被中間物7a或7b取代，且圖式D中之式9中間物係被式NHR<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup>或NHR<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>中間物置換，而產生本發明之式I化合物，其中R<sup>18a</sup>, R<sup>18b</sup>, R<sup>20a</sup>, R<sup>20b</sup>均如發明內容中關於式I化合物所定義。

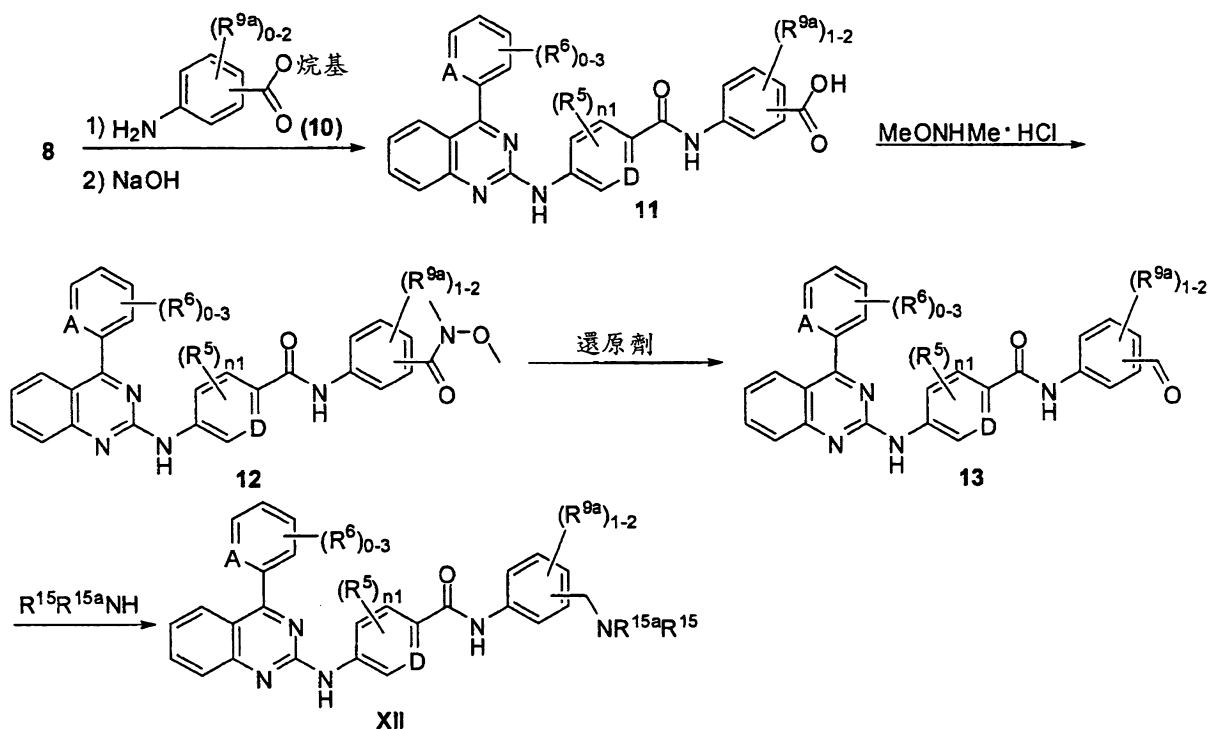
式I化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被1, 2或3個R<sup>6</sup>取代，R<sup>50</sup>為



且所有其他基團均如發明內容中關於式I化合物所定義，可

按下述製備。

圖式 E



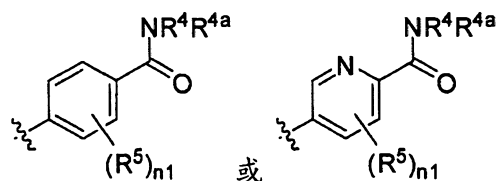
按圖式 D 中所述製成之中間物 8 係 1) 以式 10 苯胺 (其中  $\text{R}^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義), 於鹼譬如 Hunig 氏鹼, 與偶合劑譬如 HATU 存在下, 在溶劑譬如 DMF 中, 於約  $60^\circ\text{C}$  之溫度下處理大約過夜, 2) 經處理, 並溶於 THF 與 ACN 之混合物中, 及 3) 以鹼譬如 NaOH, 在約  $70^\circ\text{C}$  下皂化約 3 小時, 而產生式 11 自由態酸 (其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N, 且  $n_1$ 、 $\text{R}^5$  及  $\text{R}^6$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義)。

然後, 將中間物 11 以 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽, 於偶合劑譬如 HATU, 與鹼譬如 Hunig 氏鹼存在下, 在溶劑譬如 DMF 中, 於室溫下處理約 2 小時, 且隨後處理, 而產生 Weinreb 醯胺 12。接著, 將中間物 12 以還原劑譬如 Dibal, 在溶劑譬如 DCM 中, 於約  $-78^\circ\text{C}$  之溫度下處理, 而產生式 13 中間物。

將甲醇，接著為水，小心地添加至反應混合物中，並激烈攪拌。然後添加 1N 鹽酸，並收集所形成之沉澱物。

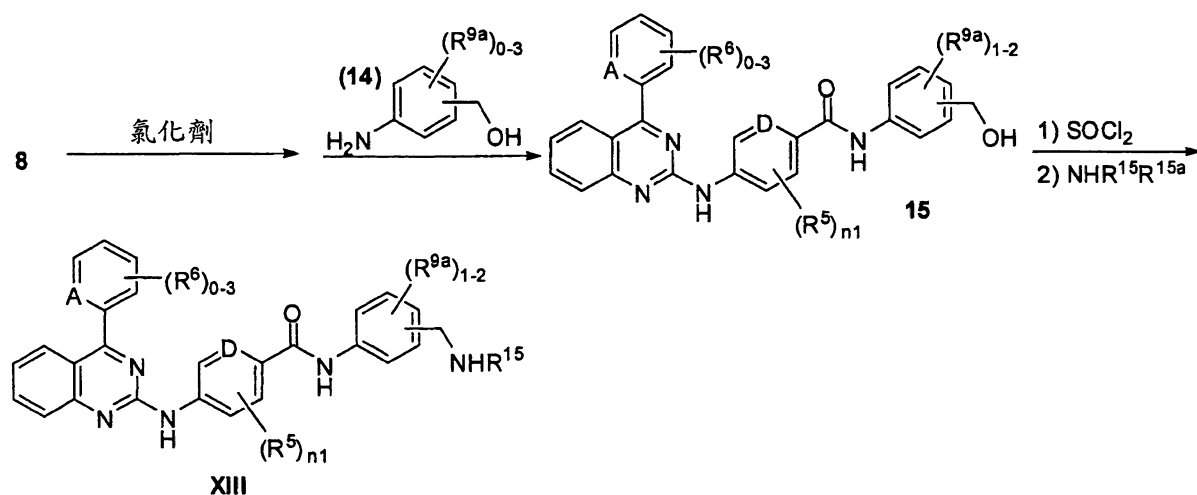
還原胺化作用係於中間物 13 上，於醋酸與 THF 及還原劑譬如  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  存在下，在溶劑譬如 DCM 中進行大約過夜，而產生本發明之式 XII 化合物 (其中  $\text{R}^{15}$  與  $\text{R}^{15a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義)。

式 I 化合物，其中  $\text{R}^1$  為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個  $\text{R}^6$  取代， $\text{R}^{50}$  為



其中  $\text{R}^4$  為被  $\text{R}^{29}$  取代之苯基，該  $\text{R}^{29}$  為  $\text{R}^{9b}$ ，其係為被一個  $\text{R}^{11}$  取代之烷基，其中  $\text{R}^{11}$  為  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15a}$ ，且所有其他基團均如發明內容中之定義，可按下述製備。

圖式 F

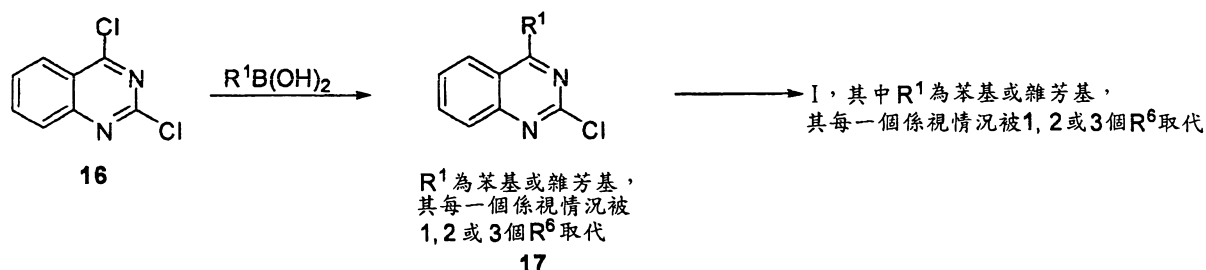


將如圖式 D 中所述製成之中間物 8 以氯化試劑譬如二氯化亞硫醯，在溶劑譬如二氯甲烷 (50 毫升) 中，且於催化量之 DMF 存在下，在室溫下處理，而產生氯化醯，接著，將

其以式 14 苯胺 (其中  $R^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義), 於鹼譬如三乙胺存在下處理, 而產生式 15 中間物 (其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N,  $R^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義)。然後, 將 15 以氯化劑譬如二氯化亞硫醯, 在溶劑譬如 DCM 中, 於約  $0^{\circ}\text{C}$  之溫度下處理約 2 小時, 接著濃縮, 並以式  $\text{NHR}^{15}\text{R}^{15a}$  胺 (其中  $R^{15}$  與  $R^{15a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義), 在溶劑譬如 THF 中, 於約  $0^{\circ}\text{C}$  下處理。

式 17 中間物, 其中  $R^1$  為苯基或雜芳基, 其中苯基與雜芳基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代, 可按下述製備, 且隨後用以製備本發明化合物。

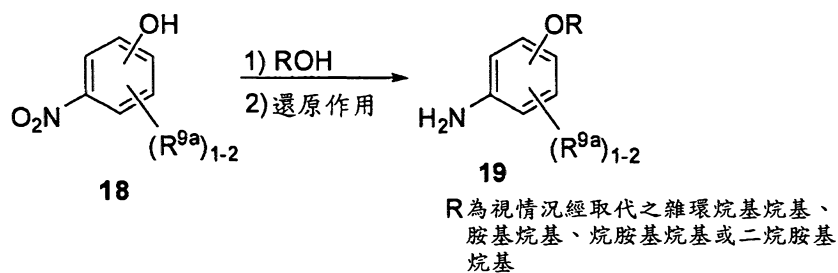
圖式 G



將式 16 中間物以式  $\text{R}^1\text{B(OH)}_2$  之二羥基硼烷, 於觸媒譬如二氯-((雙-二苯基膦基)二環戊二烯鐵基)-鈹(II) (與二氯甲烷之複合物), 與鹼譬如三乙胺存在下, 在溶劑譬如二甲氧基乙烷/水中, 於約  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下處理約 14 小時, 而產生式 17 中間物。

式 19 中間物, 其可用於合成本發明之式 I 化合物, 其中  $R^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義, 且  $R^{29}$  為  $-\text{OR}$ , 其中 R 為視情況經取代之雜環烷基烷基、胺基烷基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基, 可使用下列圖式製成。

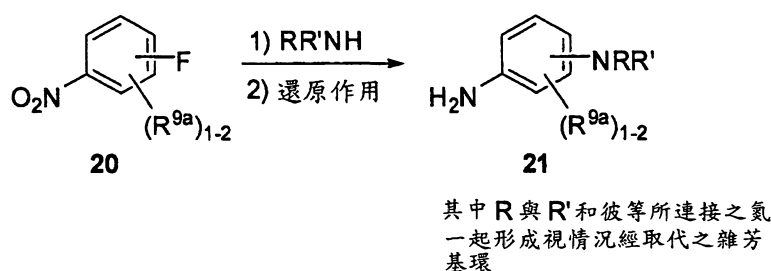
圖式 H



使 18 與式 ROH 中間物，其中 R 為視情況經取代之雜環烷基、胺基烷基、烷胺基或二烷胺基，在溶劑譬如二氯甲烷中，於三苯膦與偶氮二羧酸二異丙酯存在下，在室溫及氮氣下反應約 1 小時，然後以  $H_2$ ，於觸媒譬如鈀/碳，與一滴濃鹽酸存在下，在溶劑譬如乙醇中處理，而產生式 19 中間物。

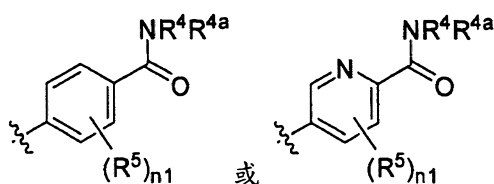
式 21 中間物，其可用於合成本發明化合物，其中  $R^{9a}$  係如發明內容中關於式 I 化合物所定義，且  $R^{29}$  為視情況經取代之雜芳基，可使用下列圖式製成。

圖式 J



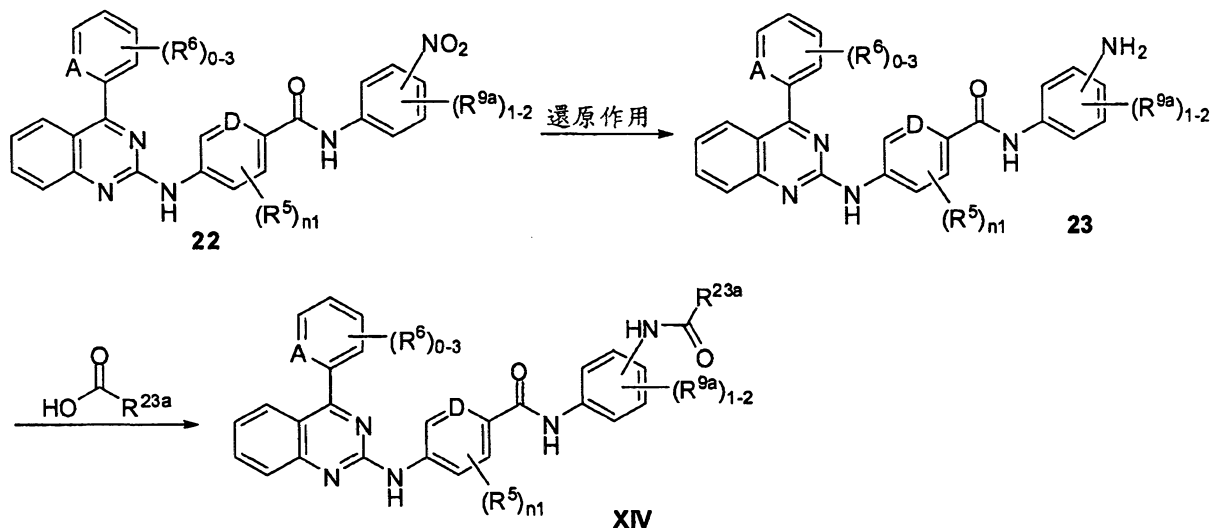
第一個步驟係於鹼譬如碳酸鉀存在下，且在溶劑譬如 DMF 中，於約  $100^\circ\text{C}$  之溫度下進行。第二個步驟係以  $H_2$ ，於觸媒譬如鈀/碳存在下，在溶劑譬如乙醇中進行。

式 I 化合物，其中  $R^1$  為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代， $R^{50}$  為



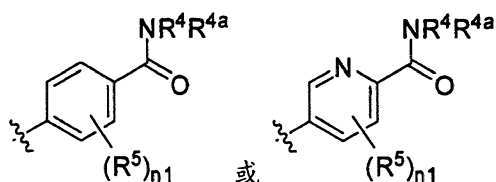
其中  $R^4$  為被  $R^{29}$  取代之苯基，該  $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，其係為  $-NHC(O)R^{23a}$ ，且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可按下述製備。

圖式 K



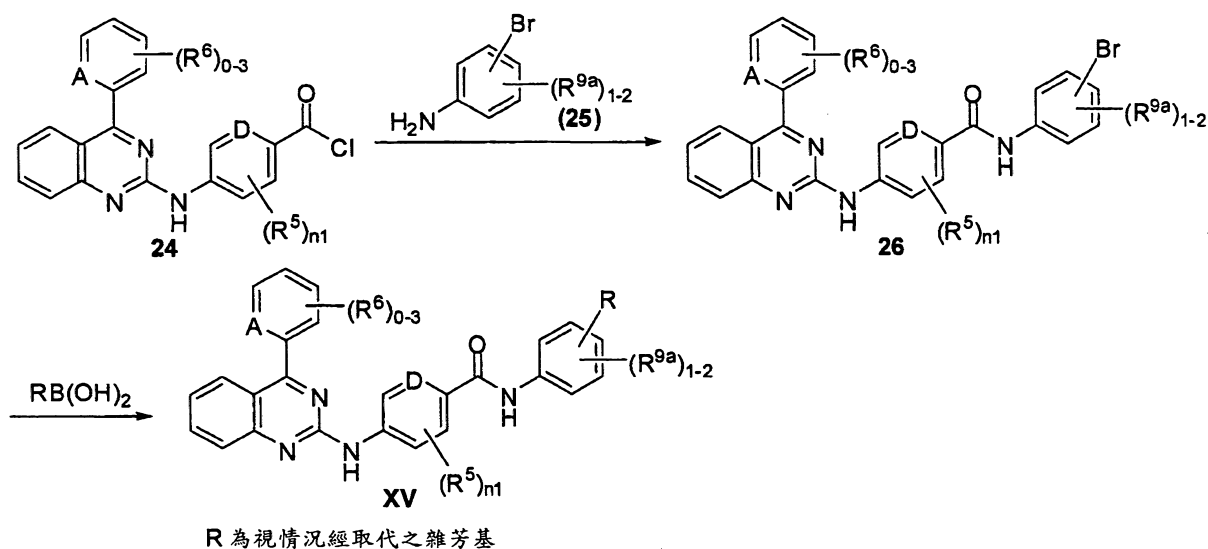
式 22 中間物係如圖式 D 中所述製成。然後，將其以甲酸、甲酸鉀及觸媒譬如鉑/碳，在溶劑譬如四氫呋喃/乙醇中處理，並加熱至約回流，歷經約 1 小時，而產生式 23 中間物。接著，將中間物 23 以式  $R^{23a}C(O)OH$  酸，於鹼譬如 Hunig 氏鹼存在下，在溶劑譬如二甲基甲醯胺，與偶合劑譬如 HATU 中處理，並加熱至約  $80^\circ C$ ，歷經約 1 小時，而產生式 XIV 化合物。

式 I 化合物，其中  $R^1$  為苯基或吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代， $R^{50}$  為



其中  $R^4$  為被  $R^{2'9}$  取代之苯基，該  $R^{2'9}$  為  $R^{9b}$ ，其係為視情況經取代之雜芳基，且所有其他基團均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可按下述製備。

圖式 L

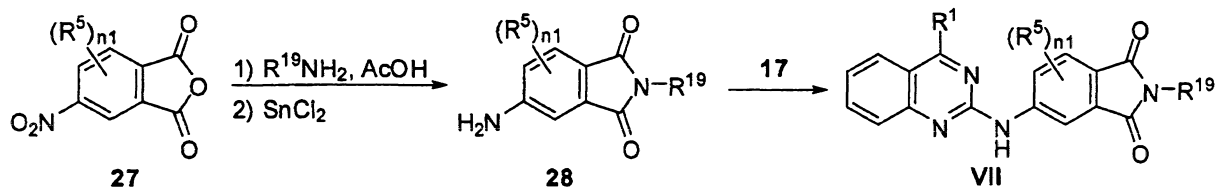


式 24 中間物可如圖式 D 中所述製成，其中氯化鹽 24 係製自式 8 中間物之酸。然後，將其以式 25 苯胺，於鹼譬如 Hunig 氏鹼存在下，且在溶劑譬如 THF 中，於室溫下處理，而產生式 26 中間物。接著，將 26 以式  $RB(OH)_2$  之二羥基硼烷，於鹼譬如  $K_2CO_3$ ，與觸媒譬如  $Pd(PPh_3)_4$  存在下，在溶劑譬如二氧陸圜中處理，並加熱至約  $110^\circ C$ ，而產生式 XV 化合物。

或者，式 26 中間物可以式  $RR'NH$  中間物，其中 R 與 R' 和彼等所連接之氮一起形成視情況經取代之雜芳基，於碘化銅 (I) 與鹼譬如碳酸鉍存在下，在溶劑譬如 DMF 中，於氮大氣下處理，並加熱至約  $110^\circ C$ ，而產生式 XV 化合物。

式 I 化合物，其中  $R^1$  與  $R^{19}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可按下述製備。

### 圖式 M



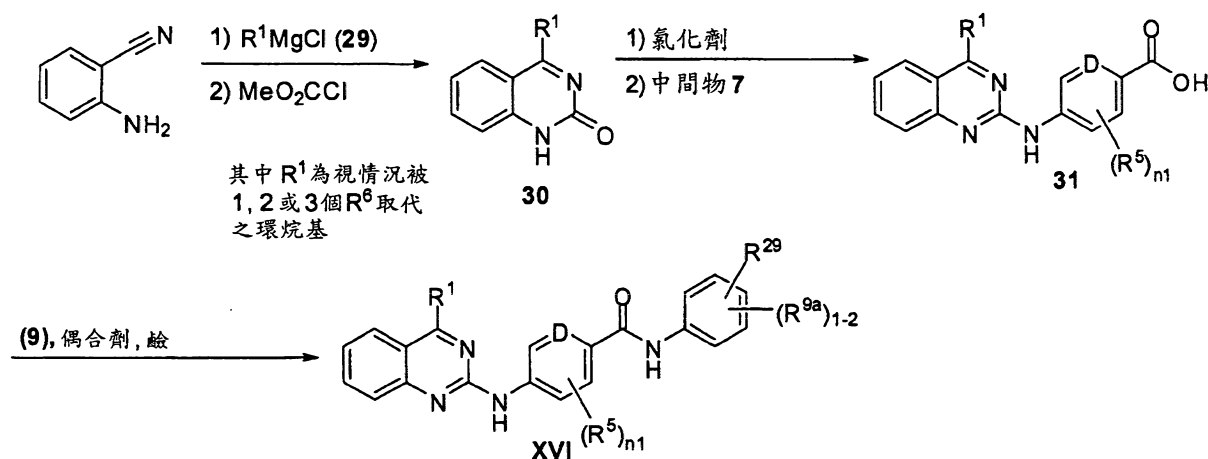
將中間物 27 (其中  $n1$  與  $R^5$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義) 與式  $R^{19}NH_2$  中間物在醋酸中之混合物於約  $100^\circ C$  下加熱大約過夜。使產物溶於溶劑譬如乙醇中，並添加氯化錫(II)。將混合物加熱至約回流，歷經大約 5 小時。使反應混合物冷卻，並藉由添加例如 2N 氫氧化鈉水溶液使呈鹼性。然後，將產物於有機溶劑譬如醋酸乙酯中萃取，以水與飽和氯化鈉洗滌，以乾燥劑譬如無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得中間物 28，可使用之而無需進一步純化。

將式 28 中間物與式 17 中間物在溶劑譬如正-丁醇中之混合物於約  $120^\circ C$  下加熱，直到所有溶劑蒸發為止。添加另外之溶劑，並將此方法重複兩次。使反應混合物冷卻後，添加水。藉抽氣過濾收集所形成之沉澱物。添加 N,N-二甲基乙醯胺，以使固體溶解，然後，其可藉預備逆相 HPLC 純化。

式 I 化合物，其中  $R^1$  為環烷基，D 為碳或氮，且  $R^{9a}$  與  $R^{29}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可按下述製備。



圖式 N



於含有溶劑譬如無水醚中之式 29 中間物之乾燥圓底燒瓶內，逐滴添加 2-氨基苯甲腈在溶劑譬如無水醚中之溶液。將混合物在室溫下攪拌大約 2 小時，然後冷卻至約 0°C。添加氯甲酸甲酯在溶劑譬如無水醚中之溶液。使反應混合物回復至室溫，並攪拌大約 2 天。以酸譬如 1N 鹽酸使反應淬滅，並攪拌大約 30 分鐘，獲得式 30 中間物。

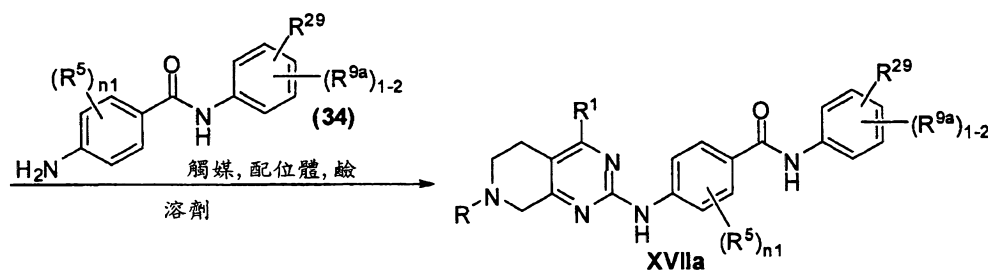
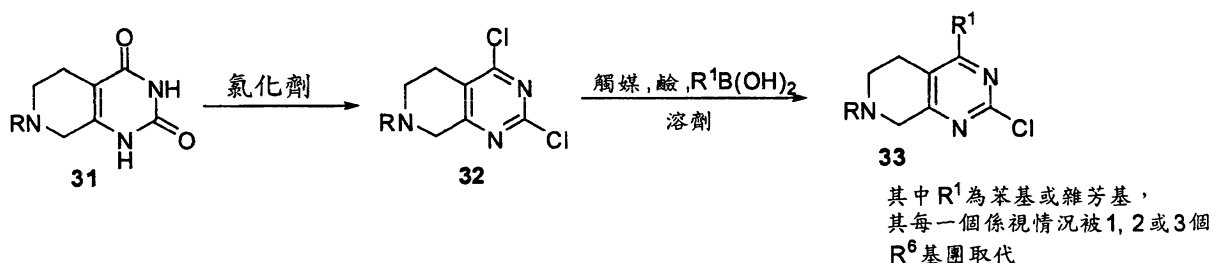
將中間物 30 與氯化劑譬如氯化磷醯之混合物加熱至約回流，歷經大約 1 小時。可在減壓下移除揮發性物質，然後，可將殘留物以冰水處理，並於醋酸乙酯中萃取。於其中添加中間物 7、鹼（譬如三乙胺）及溶劑（譬如正-丁醇）。將此混合物加熱至約 140°C，歷經大約 25 分鐘。使混合物冷卻至室溫，並以溶劑譬如醚研製。經由真空過濾收集殘留固體，以溶劑譬如醚洗滌，及乾燥成 31。

於中間物 31、偶合劑（譬如 HATU）、鹼（譬如 Hunig 氏鹼）及溶劑（譬如二甲基甲醯胺）之經攪拌混合物中，添加式 9 中間物。將反應物加熱至約 50°C，歷經大約過夜。使混合物冷卻，以溶劑譬如水稀釋，並於溶劑譬如醋酸乙酯中萃取。

合併之有機萃液可以溶液譬如 1N 碳酸氫鈉與 5% 氯化鋰水溶液洗滌。然後，產物可於溶劑譬如 1N 鹽酸中萃取。使合併之酸性洗液以鹼譬如 1N 氫氧化鈉中和，並於溶劑譬如二氯甲烷中萃取。使此等合併之有機萃液脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。所得之殘留物可自溶劑譬如甲醇藉再結晶而純化，獲得本發明之式 XVI 化合物。

式 XVIIa 化合物，其中  $R^1$  為苯基或雜芳基，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代；R 為烷基、烷氧羰基、苄氧羰基或視情況經取代之苯基烷基；且  $R^{9a}$  與  $R^{29}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可按下述製備。

圖式 P



將中間物 31 (其係為市購可得，或可使用一般熟諳此藝者所已知之程序製成) 與氯化劑譬如氯化磷醯之溶液在約 110 °C 下攪拌大約 18 小時。使反應混合物冷卻，濃縮，並以鹼譬如濃氫氧化銨處理，直到鹼性為止。產物可於醋酸乙酯中萃取，並以溶液譬如飽和氯化鈉洗滌，脫水乾燥，及在

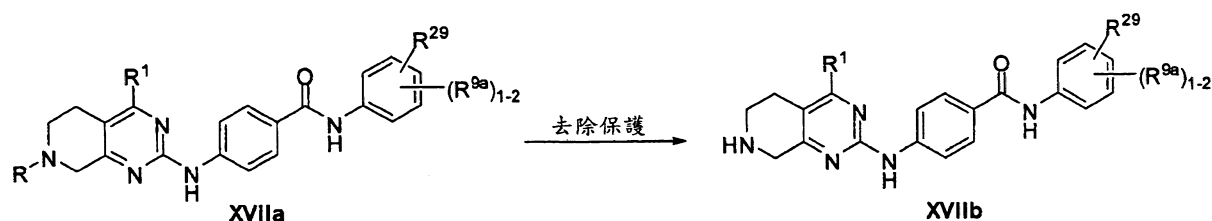
減壓下濃縮，而得式 32 中間物，可使用之而無需進一步純化。

於含有中間物 32 之圓底燒瓶中，添加  $R^1B(OH)_2$ 、觸媒譬如二氯-((雙-二苯基磷基)二環戊二烯鐵基)-鈣(II) (與二氯甲烷之複合物)、鹼譬如三乙胺、二甲氧基乙烷及水。將反應混合物加熱至約  $80^\circ C$ ，歷經大約 14 小時，然後冷卻至室溫，並以溶劑譬如醋酸乙酯稀釋。將有機層以溶液譬如飽和碳酸氫鈉洗滌，脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。此物質可藉急驟式管柱層析純化，而得中間物 33。

於含有中間物 33 之圓底燒瓶中，添加式 34 中間物 (其係為市購可得，或可使用一般熟諳此藝者所已知之程序製成)、觸媒譬如二乙醯氧基鈣(II)、配位體譬如二-第三-丁基(苯基)膦、鹼譬如碳酸鈉及溶劑譬如甲苯。將反應混合物加熱至約  $100^\circ C$ ，歷經大約 14 小時，然後冷卻，並以溶劑譬如醋酸乙酯稀釋。有機層可以溶液譬如飽和碳酸氫鈉洗滌，脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。此物質可藉急驟式管柱層析純化，而得式 XVIIa 化合物。

式 XVIIb 化合物，其中  $R^1$  為苯基或雜芳基，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代；且  $R^{9a}$  與  $R^{29}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，可按下述製備。

圖式 Q

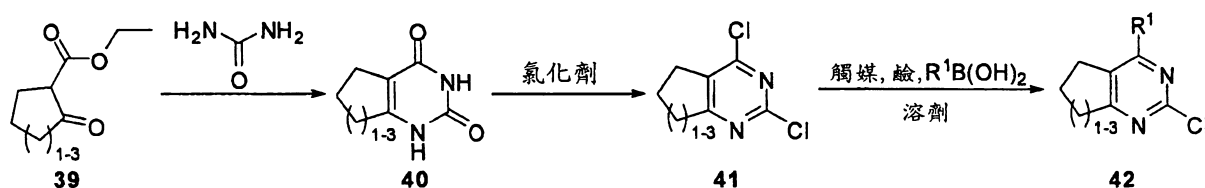


按圖式 P 中所述製成之式 XVIIa 化合物，其中 R 為苄基，可以 1,4-環己二烯，於觸媒譬如 10% 鈀/碳存在下，在溶劑譬如乙醇中處理，以移除苄基。將反應物加熱至約 80°C，歷經大約過夜。在冷卻時，經過矽藻土過濾反應混合物，及在減壓下濃縮。所形成之殘留物可藉預備逆相 HPLC 純化，獲得式 XVIIb 化合物。

或者，經由與一般熟諳此藝者所已知之適當試劑反應，式 XVIIb 化合物可用以製成式 XVIIa 化合物，其中 R 為烷基、烷氧羰基、苄氧羰基或視情況經取代之苯基烷基。

式 42 中間物 (其中 R<sup>1</sup> 為苯基或雜芳基，且苯基與雜芳基係視情況被 1, 2 或 3 個 R<sup>6</sup> 基團取代)，其可用於製備式 I 化合物，可使用圖式 R 中之條件製成。

圖式 R



將中間物 39、尿素及鹽酸 (37%，水溶液) 在溶劑譬如 EtOH 中之溶液加熱至約 80°C，歷經大約 24 小時。使混合物冷卻至室溫，並藉過濾收集沉澱物，及乾燥，而得中間物 40。

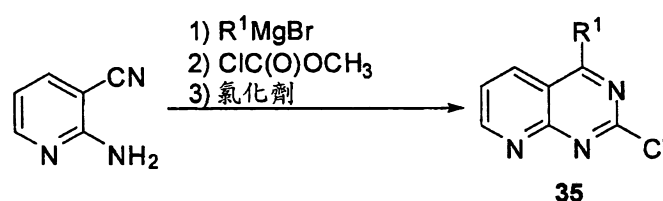
將中間物 40 與氯化劑譬如氯化磷醯之經攪拌混合物加熱至約 105°C，歷經大約 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並慢慢地傾倒於冰/水混合物上。藉過濾收集所形成之固體，以水 (50 毫升) 洗滌，及在減壓下乾燥，而得中間物 41。

於含有中間物 41 之圓底燒瓶中，添加 R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub>、觸媒譬

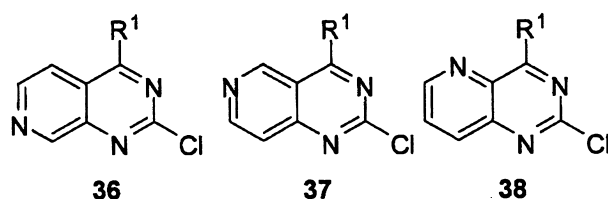
如二氯-((雙-二苯基膦基)二環戊二烯鐵基)-鈣(II) (與二氯甲烷之複合物)、鹼(譬如三乙胺)及溶劑混合物(譬如二甲基甲醯胺與水)。將反應混合物加熱至約80°C，歷經大約14小時，然後冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以溶液譬如飽和碳酸氫鈉洗滌，脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。此物質可藉急驟式管柱層析純化，而得中間物42。

式35中間物，其可用於製備式I化合物，可根據圖式T製成，其中R<sup>1</sup>係如發明內容中關於式I化合物所定義。

圖式T



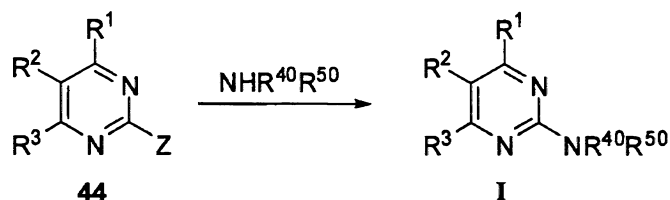
使用類似圖式N中之條件。同樣地，式36、37及38中間物



其可用於製備式I化合物，可使用類似圖式T中之程序製成。然後，可使用式35、36、37、38及42中間物代替圖式B中之中間物3，繼續以所形成之中間物經過圖式C中之步驟。此外，可使用式35、36、37、38及42中間物代替圖式D中之中間物3，繼續以所形成之中間物經過圖式E、F、K及L中之步驟。此外，可使用式35、36、37、38及42中間物代替圖式M中之中間物17。

式I化合物，其中R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>40</sup>及R<sup>50</sup>係在發明內容中關於式I化合物所述，可按下述製備。

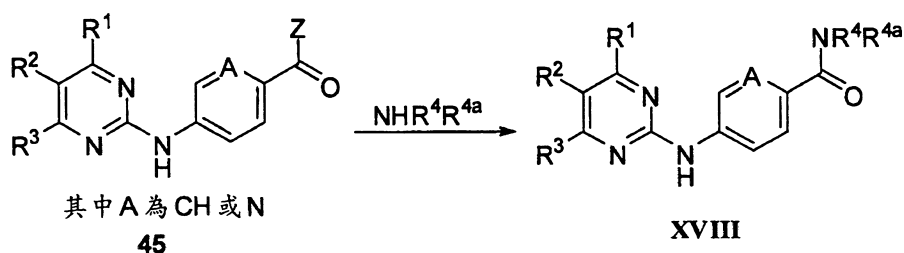
## 圖式 U



將式 44 中間物，其中 Z 為脫離基，以式  $\text{NHR}^{40}\text{R}^{50}$  中間物，使用一般熟諳此藝者所已知之條件處理。

式 I 化合物，其中  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  及  $\text{R}^{4a}$  係在發明內容中關於式 I 化合物所述，可按下述製備。

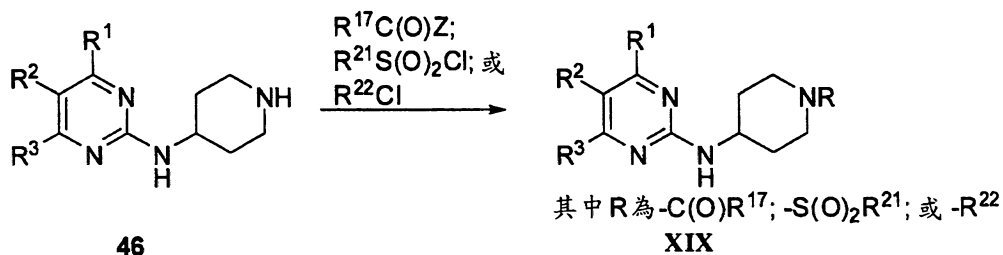
## 圖式 V



將式 45 中間物，其中 A 為 CH 或 N，且 Z 為例如 OH 或鹵基，以式  $\text{NHR}^4\text{R}^{4a}$  中間物，使用一般熟諳此藝者所已知之條件處理。

式 I 化合物，其中  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^{17}, \text{R}^{21}$  及  $\text{R}^{22}$  係在發明內容中關於式 I 化合物所述，可按下述製備。

## 圖式 W

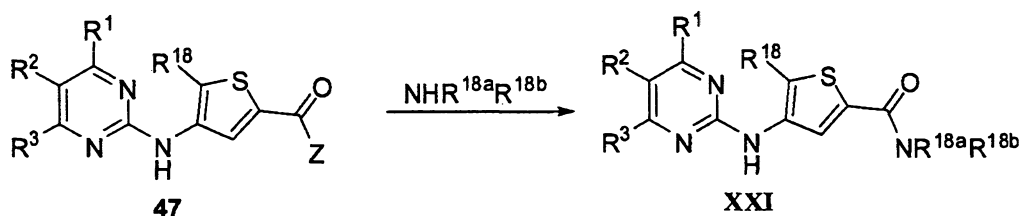


將式 45 中間物，其中 A 為 CH 或 N，且 Z 為例如 OH 或鹵基，以式  $\text{NHR}^4\text{R}^{4a}$  中間物，使用一般熟諳此藝者所已知之條件處

理。

式I化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^{18}, R^{18a}$ 及 $R^{18b}$ 係在發明內容中關於式I化合物所述，可按下述製備。

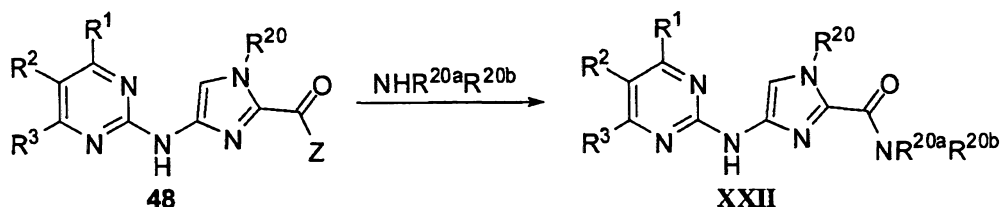
圖式 X



將式47中間物，其中Z為例如OH或鹵基，以式 $\text{NHR}^{18a}\text{R}^{18b}$ 中間物，使用一般熟諳此藝者所已知之條件處理。

式I化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^{20}, R^{20a}$ 及 $R^{20b}$ 係在發明內容中關於式I化合物所述，可按下述製備。

圖式 Y



將式48中間物，其中Z為例如OH或鹵基，以式 $\text{NHR}^{20a}\text{R}^{20b}$ 中間物，使用一般熟諳此藝者所已知之條件處理。

本發明代表性化合物之合成係詳細描述於下文。用於製備此等化合物之起始物質與試劑係無論是可得自市售供應商，譬如Aldrich化學公司(Milwaukee, Wis.)或Bachem (Torrance, Calif.)，或藉由熟諳此藝者已知之方法，按照參考資料中所提出之程序製備，譬如有機合成之Fieser與Fieser氏試劑，第1-17卷(John Wiley & Sons, 1991)；碳化合物之Rodd氏化學，第1-5卷及補充本(Elsevier科學出版社, 1989)；有機反應，第1-40

卷 (John Wiley & Sons, 1991)、March 氏高等有機化學 (John Wiley & Sons, 第 4 版) 及 Larock 氏綜合有機轉變 (VCH 出版公司, 1989)。此等圖式僅只是可藉以合成本發明化合物之一些方法之說明例而已，並可對此等圖式施行各種修正，且對於已參考此揭示內容之熟諳此藝者而言，將為由然心生。反應之起始物質與中間物，若需要可使用習用技術單離與純化，包括但不限於過濾、蒸餾、結晶化作用、層析等。此種物質可使用習用方式作特徵鑒定，包括物理常數與光譜數據。

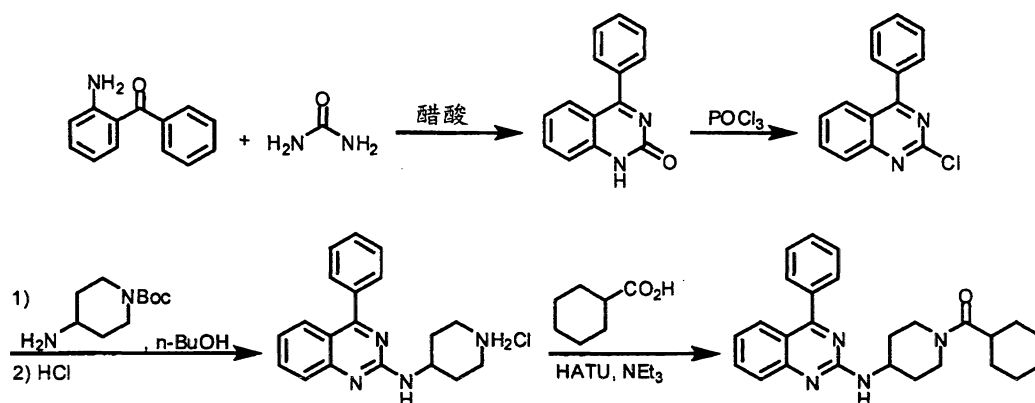
各下列化合物可被製成藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或水合物。特定言之，藥學上可接受之鹽可以一或兩種酸形成，該酸類獨立選自鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；以及有機酸類，譬如醋酸、三氟醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、對-甲苯磺酸及柳酸。

### 【實施方式】

#### 實例 1

#### 圖式 1





### 實例 1：N-[1-(環己羧基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺

將 2-胺基二苯甲酮 (100 克，0.51 莫耳)、尿素 (55 克，0.93 莫耳) 及醋酸 (300 毫升) 之溶液於 110°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及過濾。以水洗滌固體，並在減壓下乾燥。4-苯基喹啉-2(1H)-酮係被單離成黃色固體，且使用無需進一步純化。

於燒瓶中，裝填 4-苯基喹啉-2(1H)-酮 (110 克，0.51 莫耳) 與氯化磷醯 (300 毫升)，並將混合物在 105°C 下攪拌 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並慢慢傾倒於冰/水混合物上。藉過濾收集固體，以水 (50 毫升) 洗滌，並在減壓下乾燥。產物 2-氯基-4-苯基喹啉係被單離成灰白色固體 (110 克，91%)。

將 2-氯基-4-苯基喹啉 (1.38 克，5.75 毫莫耳) 與 4-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (2.81 克，14.1 毫莫耳) 之溶液，於回流下，在正-丁醇 (20 毫升) 中加熱 4 小時。於迴轉式蒸發器上移除正-丁醇後，添加二氯甲烷 (100 毫升)，並使此懸浮液音振 30 分鐘，及過濾。然後，使溶液在迴轉式蒸發器上濃縮，獲得褐色殘留物。將此殘留物於矽膠上藉管柱層析純化 (95:5 己烷/醋酸乙酯)，產生綠色油，將其於 100°C 下以 1,4-

二氧陸園中之4M HCl (100毫升)處理1小時。於迴轉式蒸發器上移除溶劑，獲得4-苯基-N-(六氫吡啶-4-基)喹啉-2-胺(2.05克，90%)，為暗黃色固體。

於4-苯基-N-(六氫吡啶-4-基)喹啉-2-胺(0.34克，1.0毫莫耳)、環己烷羧酸(0.15克，1.2毫莫耳)及三乙胺(1.38毫升，10毫莫耳)在二甲基甲醯胺(15毫升)中之溶液內，添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基氧基)-N,N,N',N'-四甲基鏷(HATU，0.57克，1.5毫莫耳)，並將此溶液在室溫下攪拌16小時。添加5%氯化鋰水溶液(100毫升)，並將所形成之固體過濾，且於甲醇/甲基-第三-丁基醚中再結晶，產生N-[1-(環己羧基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺(0.32克，77%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.81 (d, 1H), 7.70-7.65 (m, 4H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.28 (t, 1H), 2.94 (t, 1H), 2.51 (tt, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.30-1.26 (m, 2H). 對C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O之MS (EI): 415.3 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式1中所述之程序，製成下列化合物。

**實例2:** N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]六氫吡啶-1-羧醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, 1H), 7.70-7.66 (m, 4H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.26 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). 對C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O之MS (EI): 506.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例3:** N-[1-(1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.33 (s, 1H), 7.72-7.54

(m, 8H), 7.21 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (d, 2H), 2.08 (br d, 2H), 1.65 (m, 2H). 對  $C_{26}H_{24}N_6$  之 MS (EI) : 421.2 ( $MH^+$ ).

**實例 4 :** 4-苯基-N-[1-(苯基羰基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-2-胺.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.75 (m, 4H), 7.69 (m, 5H), 7.47 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.00 (br d, 2H), 1.50 (br s, 2H). 對  $C_{26}H_{24}N_4O$  之 MS (EI) : 409.2 ( $MH^+$ ).

**實例 5 :** 4-苯基-N-[1-(苯乙醯基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-2-胺.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.70 (m, 3H), 7.67-7.50 (m, 5H), 7.33 (t, 2H), 7.24-7.16 (m, 4H), 4.30 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.30 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 1.95 (br s, 2H), 1.40 (m, 2H). 對  $C_{27}H_{26}N_4O$  之 MS (EI) : 423.2 ( $MH^+$ ).

**實例 6 :** 4-苯基-N-[1-(2-苯丙醯基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-2-胺.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.81 (t, 1H), 7.79-7.59 (m, 4H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 3H), 5.31 (d, 1/2H), 5.02 (d, 1/2H), 4.67 (d, 1/2H), 4.45 (m, 1/2H), 4.20 (m, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.19-2.83 (m, 2H), 2.14 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 0.50 (m, 1H). 對  $C_{28}H_{28}N_4O$  之 MS (EI) : 437.2 ( $MH^+$ ).

**實例 7 :** N-{1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)磺醯基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹唑啉-2-胺.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.82 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.54 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.74 (m, 1H). 對  $C_{24}H_{25}N_5O_3S$  之 MS (EI) : 464.2 ( $MH^+$ ).

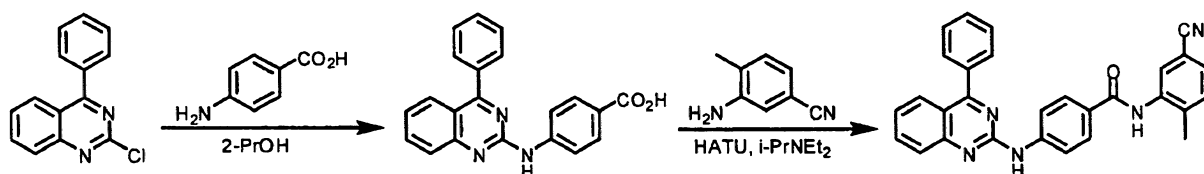
**實例 8 :** N-{1-[(2,6-二氯苯基)羰基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹

唑啉-2-胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.77 (d, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 3H). 對  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$  之 MS (EI): 477.1 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 9:** 3-({4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]六氫吡啶-1-基}羰基)六氫吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.44 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 4.65-3.95 (m, 8H), 3.29 (m, 1H), 2.98-1.68 (m, 9H), 1.41 (s, 9H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$  之 MS (EI): 516.4 ( $\text{MH}^+$ ).

### 實例 10

#### 圖式 2



**實例 10:** N-(5-氰基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

於 2-氯基-4-苯基喹唑啉 (9.6 克, 40 毫莫耳) 在 2-丙醇 (130 毫升) 中之溶液內, 添加 4-胺基苯甲酸 (8.2 克, 60 毫莫耳), 並將混合物於回流下攪拌 4 小時。使混合物冷卻至室溫, 並藉過濾收集沉澱物, 且以 2-丙醇洗滌。產物 4-(4-苯基喹唑啉-2-基胺基)苯甲酸係被單離成黃色固體 (12.9 克, 95%)。

於 4-(4-苯基喹唑啉-2-基胺基)苯甲酸 (1.37 克, 4.02 毫莫耳)、3-胺基-4-甲基苯甲腈 (529 毫克, 4.01 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (2.1

毫升，12毫莫耳)在二甲基甲醯胺(10毫升)中之經攪拌混合物內，添加 HATU (3.04克，8.00毫莫耳)。將此經攪拌之混合物加熱至 80°C 過夜，然後冷卻至室溫。以醋酸乙酯稀釋反應物，並以水萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，且於迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物與乙腈一起音振，並過濾，獲得淡黃色固體，將其再一次以水、乙腈洗滌，及在減壓下乾燥，獲得 N-(5-氰基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (1.18克，65%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.91-7.78 (m, 6H), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 2.36 (s, 3H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 456.1 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式 2 中所述之程序，製成下列化合物。

**實例 11:** N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.64 (t, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.13 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O 之 MS (EI): 445.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 12:** N-(4-甲基四氫吡咯-3-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.24 (s, 1H), 8.18-8.08 (dd, 3H), 7.87-7.79 (m, 7H), 7.64 (d, 3H), 7.40 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.09 (q, 2H), 2.68 (q, 1H), 2.37 (q, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.01 (d, 3H). 對 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 424.1 (MH<sup>+</sup>).

**實例 13:** N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30

(s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 3H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (m, 6H). 對  $C_{31}H_{29}N_5O$  之 MS (EI): 488.3 ( $MH^+$ ).

**實例 14:** 4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.81 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.56 (m, 6H), 7.45 (br s, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.78 (d, 2H), 3.75 (d, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.59 (t, 2H). 對  $C_{30}H_{25}N_5O$  之 MS (EI): 472.2 ( $MH^+$ ).

**實例 15:** N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.24 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.65-7.62 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.34 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{27}N_5O$  之 MS (EI): 486.4 ( $MH^+$ ).

**實例 16:** N-[5-([2-(二甲胺基)乙基]胺基)磺醯基]-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 6H), 7.65-7.40 (m, 7H), 2.83 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.07 (s, 6H). 對  $C_{32}H_{32}N_6O_3S$  之 MS (EI): 581.2 ( $MH^+$ ).

**實例 17:** N-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.70 (s, 1H), 10.40 (s, 2H), 8.15 (m, 4H), 7.85 (m, 5H), 7.60 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.00 (m, 2H). 對  $C_{26}H_{20}N_6OS$  之 MS

(EI) : 465.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 18** : N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.92-7.78 (m, 5H), 7.64-7.62 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.57 (br s, 2H), 2.80 (app t, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H). 對 C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI) : 486.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 19** : N-(2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.94-7.88 (m, 5H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI) : 500.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 20** : N-[2-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 3H), 7.88-7.78 (m, 6H), 7.64 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 9.96 (d, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.90 (t, 4H), 2.47 (t, 4H), 2.23 (s, 6H). 對 C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O 之 MS (EI) : 529.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 21** : N-(4-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮七園烯-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). 對

$C_{31}H_{27}N_5O_2$  之 MS (EI) : 502.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 22** : N-(3-環丙基-1H-吡啶-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.15 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.90-7.70 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.95 (d, 2H), 0.75 (d, 2H). 對  $C_{27}H_{22}N_6O$  之 MS (EI) : 447.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 23** : N-[2-(2-羥乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.91-7.76 (m, 5H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.56 (t, 2H). 對  $C_{32}H_{29}N_5O_2$  之 MS (EI) : 517.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 24** : N-(2-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.91-7.76 (m, 5H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.74-7.22 (m, 7H), 7.16 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.72 (m, 6H). 對  $C_{39}H_{35}N_5O_2$  之 MS (EI) : 607.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 25** : N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基乙醯基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.88-7.78 (m, 5H), 7.63 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{34}H_{31}N_5O_3$  之 MS (EI) : 559.0 (MH<sup>+</sup>).



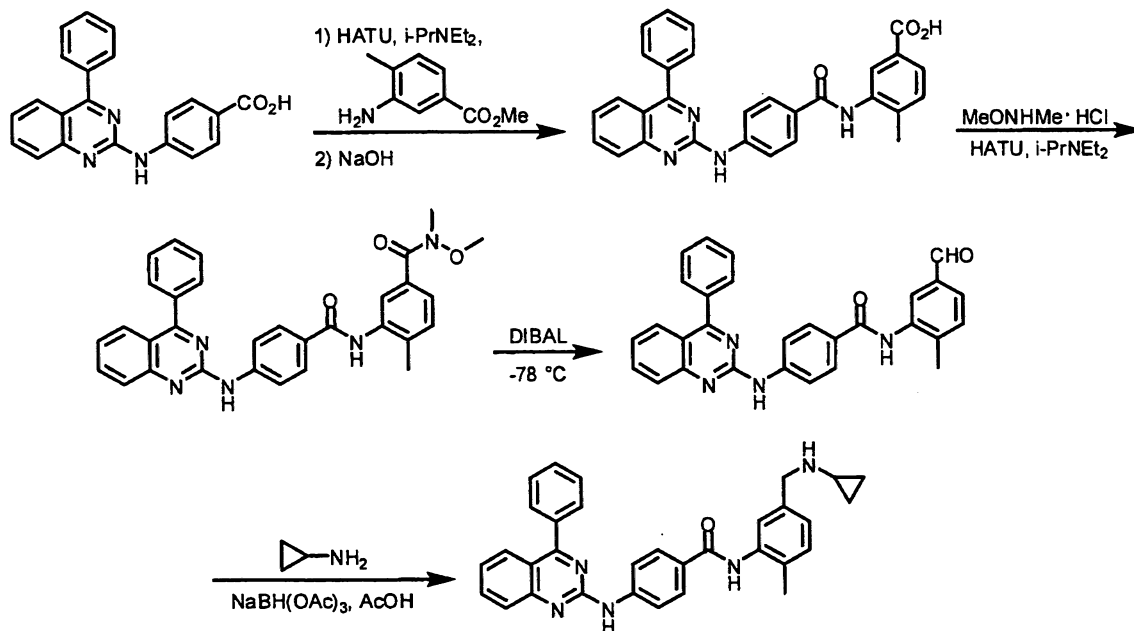
**實例 26：** N-{2-甲基-5-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙醯基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.02-6.67 (m, 18H), 3.97 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). 對  $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  之 MS (EI): 554.0 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 27：** 4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,3,3-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.02-7.00 (m, 16H), 3.60 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.00 (s, 6H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 515.0 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 28：** N-[2,5-雙(羥甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.37 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.25-7.07 (m, 16H), 5.66 (t, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.51 (d, 1H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  之 MS (EI): 477.0 ( $\text{MH}^+$ ).

## 實例 29

圖式 3



**實例 29：** 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲酸

於按實例 10 中所述製成之 4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲酸 (1.02 克, 2.99 毫莫耳)、3-胺基-4-甲基苯甲酸甲酯 (496 毫克, 3.01 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (1.57 毫升, 9.01 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 HATU (1.14 克, 3.00 毫莫耳)。將此經攪拌之混合物加熱至 60°C 過夜, 然後冷卻至室溫。以二氯甲烷稀釋反應物, 並以 2N 氫氧化鈉水溶液洗滌。接著, 以硫酸鈉使有機層脫水乾燥, 且於迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物與乙腈一起音振, 並過濾, 獲得淡黃色固體, 使其懸浮於甲醇 (22 毫升) 與四氫呋喃 (11 毫升) 之混合物中。添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (11 毫升), 且將此經攪拌之混合物加熱至 70°C, 歷經 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 於迴轉式蒸發器上濃縮, 並再溶於水中, 然後, 以 1N 鹽酸水溶液使其呈酸性, 直到溶液之 pH 值達到 5 為止。收集所形成之沉澱物, 及在真空中乾燥, 獲得 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲酸 (1.23 克, 86%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.72 (dd, 1H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.42 (ddd, 1H), 7.36 (d, 1H), 2.31 (s, 3H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI): 475.3 (MH<sup>+</sup>).

N,4-二甲基-N-(甲氧基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺。於 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)-胺基]苯甲酸 (1.10 克, 2.32 毫莫耳)、N,O-

二甲基羥基胺鹽酸鹽 (226 毫克, 2.32 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (1.62 毫升, 9.30 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中之混合物內, 添加 HATU (882 毫克, 2.32 毫莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。以二氯甲烷稀釋混合物, 且以 2N 氫氧化鈉洗滌。使已分離之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 在迴轉式蒸發器上濃縮, 並使殘留物藉短急驟式管柱層析純化, 獲得 N,4-二甲基-N-(甲氧基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺 (1.16 克, 97%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). 對 C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI): 518.3 (MH<sup>+</sup>).

N-(5-甲醯基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. 於氮氣下, 使 N,4-二甲基-N-(甲氧基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺 (1.16 克, 2.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (150 毫升) 中之經攪拌溶液冷卻至 -78°C, 並逐滴添加氫化二異丁基鋁在二氯甲烷中之 1M 溶液 (6.7 毫升, 6.7 毫莫耳), 歷經 30 分鐘。將已冷卻之溶液再攪拌 1 小時, 接著添加過量醋酸乙酯, 以使反應淬滅。移除冷卻浴, 並使用冰浴使混合物溫熱至 0°C。將甲醇 (2 毫升), 然後為水 (2 毫升) 小心地添加至反應混合物中, 且激烈攪拌。接著添加 1N 鹽酸溶液 (20 毫升), 並收集所形成之沉澱物。分離濾液, 且以二氯甲烷萃取水層。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 並在迴轉式蒸發器上濃縮, 獲得黃色固體,

將其與先前所收集之沉澱物合併，以水洗滌，及在減壓下乾燥，獲得N-(5-甲醯基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(791毫克，77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.98 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.78 (q, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.76 (t, 3H), 7.46 (d, 1H), 2.43 (s, 3H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI): 459.0 (MH<sup>+</sup>).

N-{5-[(環丙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. 將N-(5-甲醯基-2-甲基苯基)-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯胺(250毫克，0.546毫莫耳)、環丙基胺(238微升，3.44毫莫耳)、二氯甲烷(10毫升)、四氫呋喃(2滴)及醋酸(2滴)之混合物於室溫下攪拌1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(275毫克，1.30毫莫耳)，並將混合物攪拌過夜。以二氯甲烷稀釋粗製反應物，以飽和碳酸氫鈉與飽和氯化鈉洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。使溶液在迴轉式蒸發器上濃縮，並藉HPLC純化，獲得黃色固體(143毫克，52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, 2H), 8.00-7.98 (s, 2H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.65-7.64 (m, 3H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.35-0.32 (m, 2H), 0.27-0.25 (m, 2H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 500.2 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式3中所述之程序，製成下列化合物。

**實例 33:** N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.65 (m,

3H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.36 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{31}N_5O_2$  之 MS (EI) : 530.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 34** : N-{2-甲基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.34 (br s, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). 對  $C_{34}H_{34}N_6O$  之 MS (EI) : 543.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 35** : N-[2-甲基-5-(四氫吡咯-1-基)甲基]苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.43 (t, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.69 (m, 4H). 對  $C_{33}H_{31}N_5O$  之 MS (EI) : 514.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 36** : N-{3-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{29}N_5O$  之 MS (EI) : 488.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 37** : N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.03

(d, 2H), 7.88-7.79 (m, 6H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). 對  $C_{33}H_{32}N_6O_2$  之 MS (EI) : 545.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 38:** N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.34 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.91-7.62 (m, 9H), 7.42 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.16 (s, 6H). 對  $C_{30}H_{27}N_5O$  之 MS (EI) : 475.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 32:** N,N,4-三甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.30 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{27}N_5O_2$  之 MS (EI) : 502.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 40:** N-{5-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.46 (q, 4H), 2.20 (s, 3H), 0.98 (t, 6H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 516.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 41:** N-[2-甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.32 (bs, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 4H), 1.39-1.38

(m, 2H). 對  $C_{34}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 528.4 ( $MH^+$ ).

**實例 42 :** N-(5-[[環己基(甲基)胺基]甲基]-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 4H), 1.12-1.06 (m, 1H). 對  $C_{36}H_{37}N_5O$  之 MS (EI) : 556.4 ( $MH^+$ ).

**實例 43 :** 4-甲基-N-(3-嗎福啉-4-基丙基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.66 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.36 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.86 (m, 2H). 對  $C_{36}H_{36}N_6O_3$  之 MS (EI) : 601.0 ( $MH^+$ ).

**實例 44 :** N-羥基-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.22 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.91-7.78 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.35 (d, 1H), 2.29 (s, 3H). 對  $C_{29}H_{23}N_5O_3$  之 MS (EI) : 490.3 ( $MH^+$ ).

**實例 45 :** 4-甲基-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.91-7.79 (m, 5H), 7.66 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 3.63 (m, 2H),

3.42 (m, 6H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 1.91 (s, 3H). 對  $C_{35}H_{34}N_6O_3$  之 MS (EI) : 587.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 46** : N-[3-(二甲胺基)丙基]-4-甲基-3-[(4-(4-苯基喹啉-2-基)胺基)苯基]羰基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.41 (br s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 7.96-7.79 (m, 5H), 7.74 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.57 (m, 6H), 1.96 (m, 3H), 1.29 (br s, 2H). 對  $C_{34}H_{34}N_6O_2$  之 MS (EI) : 559.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 47** : N-{5-[(2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.00-7.78 (m, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.00 (s, 4H). 對  $C_{36}H_{37}N_5O$  之 MS (EI) : 556.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 48** : N-{2-甲基-5-[(2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.54-1.47 (m, 6H), 0.98 (s, 12H). 對  $C_{38}H_{41}N_5O$  之 MS (EI) : 584.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 49** : N-(5-{[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07 (m, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.53 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 1H),



4.53 (s, 2H), 3.67 (br s, 4H), 2.79 (br s, 4H), 2.48 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.55 (d, 2H), 0.16 (d, 2H). 對  $C_{37}H_{36}N_6O_2$  之 MS (EI) : 597.3 ( $MH^+$ ).

**實例 50** : N-[2-甲基-5-({4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]六氫吡啶-1-基}羰基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.13 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.84-7.79 (m, 4H), 7.63-7.60 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 5H), 3.56 (s, 2H), 2.50 (d, 4H), 2.37 (s, 3H). 對  $C_{38}H_{36}N_8O_2$  之 MS (EI) : 635.3 ( $MH^+$ ).

**實例 51** : N-(5-{[4-(呋喃-2-基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 3H), 7.80 (m, 4H), 7.62 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.80 (br s, 4H), 3.02 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H). 對  $C_{38}H_{34}N_6O_3$  之 MS (EI) : 623.3 ( $MH^+$ ).

**實例 52** : N-(2-甲基-5-{[4-(苯基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.51 (m, 6H), 2.40 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H). 對  $C_{40}H_{36}N_6O_2$  之 MS (EI) : 633.3 ( $MH^+$ ).

**實例 53** : N-[5-(一氮七環烷-1-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.04 (d, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77

(m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.35 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.90 (t, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.64 (m, 4H). 對  $C_{35}H_{35}N_5O$  之 MS (EI) : 542.2 ( $MH^+$ ).

**實例 54** : N-(2-甲基-5-[[[(1,1,3,3-四甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8.03 (d, 2H), 7.92 (m, 4H), 7.88 (d, 2H), 7.76 (m, 4H), 7.66 (m, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.16 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). 對  $C_{37}H_{41}N_5O$  之 MS (EI) : 572.2 ( $MH^+$ ).

**實例 55** : N-(2-甲基-5-[(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8.02 (t, 3H), 7.93 (m, 4H), 7.78 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, 3H), 7.34 (q, 5H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.83 (d, 4H), 2.35 (s, 3H). 對  $C_{36}H_{31}N_5O$  之 MS (EI) : 550.1 ( $MH^+$ ).

**實例 56** : N-[5-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.87-7.78 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11-7.10 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). 對  $C_{38}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 576.4 ( $MH^+$ ).

**實例 57** : N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H),

7.90-7.85 (m, 3H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). 對  $C_{37}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 564.2 ( $MH^+$ ).

**實例 58 :** N-(2-甲基-5-[[1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.01 (d, 6H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O$  之 MS (EI) : 502.0 ( $MH^+$ ).

**實例 59 :** N-(5-[[雙(1-甲基乙基)胺基]甲基]-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.70 (m, 5H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.00 (d, 12H). 對  $C_{35}H_{37}N_5O$  之 MS (EI) : 544.0 ( $MH^+$ ).

**實例 60 :** N-(5-[[乙基(甲基)胺基]甲基]-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.40 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.02 (t, 3H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O$  之 MS (EI) : 502.2 ( $MH^+$ ).

**實例 61 :** N-(5-[[乙基(1-甲基乙基)胺基]甲基]-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.92 (q, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.00 (m, 9H). 對  $C_{34}H_{35}N_5O$  之 MS (EI): 530.2 ( $MH^+$ ).

**實例 62:** N-{5-[1-(二甲胺基)乙基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.91-7.79 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.44-7.29 (m, 3H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.58 (s, 3H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O$  之 MS (EI): 502.0 ( $MH^+$ ).

**實例 63:** N-[2-甲基-5-(1-嗎福啉-4-基乙基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.42 (dt, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.34-2.31 (m, 8H), 1.28 (s, 3H). 對  $C_{34}H_{33}N_5O_2$  之 MS (EI): 544.0 ( $MH^+$ ).

**實例 64:** N-(2-甲基-5-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 0.88 (d, 6H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O$  之 MS (EI): 516.2 ( $MH^+$ ).

**實例 65:** N-(2-甲基-5-[(1-苯基乙基)胺基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (m, 2H),

7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.70 (q, 1H), 3.48 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.26 (d, 3H). 對  $C_{37}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 564.2 ( $MH^+$ ).

**實例 66** : N-(5-[(1,2-二甲基丙基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.89-7.78 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 0.89 (d, 3H), 0.83 (t, 6H). 對  $C_{34}H_{35}N_5O$  之 MS (EI) : 530.3 ( $MH^+$ ).

**實例 67** : N-{5-[(4-乙基六氫吡啶-1-基)羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.06-7.93 (m, 4H), 7.82 (m, 5H), 7.64-7.49 (m, 5H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.29 (t, 3H). 對  $C_{35}H_{34}N_6O_2$  之 MS (EI) : 571.2 ( $MH^+$ ).

**實例 68** : N-[2-甲基-5-(六氫吡啶-1-基羰基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.07 (m, 3H), 7.98 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.56 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.38 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{30}N_6O_2$  之 MS (EI) : 543.3 ( $MH^+$ ).

**實例 69** : N-(5-{[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]羰基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.45 (t, 1H),

3.60 (br s, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.43 (m, 6H), 2.30 (s, 3H).  
對  $C_{35}H_{34}N_6O_3$  之 MS (EI) : 587.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 70** : N-(5-{1-[乙基(3,3,3-三氟丙基)胺基]乙基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.14 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.84 (q, 1H), 2.82-2.53 (m, 4H), 2.51 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.04 (t, 3H). 對  $C_{35}H_{34}F_3N_5O$  之 MS (EI) : 598.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 71** : N-(5-{1-[雙(3,3,3-三氟丙基)胺基]乙基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.89 (q, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (d, 3H). 對  $C_{36}H_{33}F_6N_5O$  之 MS (EI) : 666.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 72** : N-(2-甲基-5-[[甲基(1-甲基乙基)胺基]甲基]苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.10 (d, 2H), 7.94 (m, 5H), 7.76 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.34 (br t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (br d, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (d, 6H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 516.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 73** : N-[5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.23-7.70 (m, 13H), 7.58 (m, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.18 (d, 1H),

7.30-6.93 (m, 2H), 6.58-6.49 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (m, 2H). 對  $C_{38}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 576.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 74** : N-(2-甲基-5-{(1-甲基丙基)胺基}甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92-7.72 (m, 12H), 7.61 (br s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.51 (br s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.92 (d, 5H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 516.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 75** : N-[5-({4-[(4-氟苯基)甲基]六氫吡啶-1-基}羰基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.17 (q, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.39 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H), 2.29 (s, 3H). 對  $C_{40}H_{35}FN_6O_2$  之 MS (EI) : 651.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 76** : N-(2-甲基-5-{{4-(吡啶-3-基)甲基}六氫吡啶-1-基}羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00-7.93 (q, 3H), 7.86-7.79 (m, 5H), 7.60 (t, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). 對  $C_{39}H_{35}N_7O_2$  之 MS (EI) : 634.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 77** : N-(2-甲基-5-{{4-(吡啶-4-基)甲基}六氫吡啶-1-基}羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.85 (d, 2H), 8.08 (m, 5H), 7.98 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.29 (s,

2H), 3.85 (br s, 4H), 3.04 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H). 對  $C_{39}H_{35}N_7O_2$  之 MS (EI) : 634.3 ( $MH^+$ ).

**實例 78** : 1-({4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯基}甲基)-氮四環-3-羧酸.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.50 (br s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.89-7.75 (m, 5H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{29}N_5O_3$  之 MS (EI) : 544.0 ( $MH^+$ ).

**實例 79** : N-(5-[(2-羥乙基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.52 (br t, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{29}N_5O_2$  之 MS (EI) : 504.0 ( $MH^+$ ).

**實例 80** : N-(5-[(2-羥乙基)(甲基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.40 (br t, 1H), 3.55-3.40 (m, 4H), 2.44 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O_2$  之 MS (EI) : 518.0 ( $MH^+$ ).

**實例 81** : 4-甲基-N-(8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.31 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H),



8.14 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.82-7.76 (m, 5H), 7.62 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.26 (m, 4H), 1.73 (m, 6H), 1.21 (br s, 2H). 對  $C_{37}H_{36}N_6O_2$  之 MS (EI) : 597.0 ( $MH^+$ ).

**實例 82** : N-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基乙基)-4-甲基-3-[(4-(4-苯基喹啉-2-基)胺基)苯基]羰基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.85-7.78 (m, 5H), 7.62 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.31 (s, 3H). 對  $C_{37}H_{38}N_6O_3$  之 MS (EI) : 615.0 ( $MH^+$ ).

**實例 83** : N-(2-羥乙基)-4-甲基-3-[(4-(4-苯基喹啉-2-基)胺基)苯基]羰基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.34 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{27}N_5O_3$  之 MS (EI) : 518.0 ( $MH^+$ ).

**實例 84** : N-[5-(2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基羰基)-2-甲基苯基]-4-(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.34 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H). 對  $C_{34}H_{30}N_6O_2$  之 MS (EI) : 555.0 ( $MH^+$ ).

**實例 85** : N-{5-[(乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8.20-7.82 (m, 8H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.58 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12

(d, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.72 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.18 (t, 3H). 對  $C_{31}H_{29}N_5O$  之 MS (EI): 488.2 ( $MH^+$ ).

**實例 86:** N-{2-甲基-5-[(丙胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.02-7.89 (m, 8H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.62 (br s, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 0.94 (t, 3H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O$  之 MS (EI): 502.2 ( $MH^+$ ).

**實例 87:** N-{2-甲基-5-[(E)-(嗎福啉-4-基亞胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 8.01-7.99 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 4H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.38-7.35 (d, 1H), 7.28-7.25 (d, 1H), 3.78-3.76 (t, 4H), 3.10-3.08 (t, 4H), 2.25 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{30}N_6O_2$  之 MS (EI): 543.4 ( $MH^+$ ).

**實例 88:** N-(5-[(1,3-二甲基丁基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.90-7.77 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.40 (dt, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (dd, 2H), 3.68 (dd, 2H), 2.60 (q, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.82 (d, 6H). 對  $C_{35}H_{37}N_5O$  之 MS (EI): 544.3 ( $MH^+$ ).

**實例 89:** N-[2-甲基-3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.64 (m,

3H), 7.41 (dt, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{31}N_5O_2$  之 MS (EI) : 530.3 ( $MH^+$ ).

**實例 90:** N-[5-({[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.43 (br t, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O_3$  之 MS (EI) : 534.0 ( $MH^+$ ).

**實例 91:** N-[2-甲基-5-({[2-(甲氧基)乙基]胺基}甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (br t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (br t, 2H), 2.27 (s, 3H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O_2$  之 MS (EI) : 518.0 ( $MH^+$ ).

**實例 92:** N-(5-{{[2-羥基-1,1-二甲基乙基]胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.58 (br t, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.00 (s, 6H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O_2$  之 MS (EI) : 532.0 ( $MH^+$ ).

**實例 93:** N-{5-[(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.84 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.09

(m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). 對  $C_{35}H_{34}N_6O_2$  之 MS (EI) : 571.3 ( $MH^+$ ).

**實例 94** : N-(5-{[4-(2,2-二甲基丙醯基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.84 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.17 (s, 9H). 對  $C_{38}H_{40}N_6O_2$  之 MS (EI) : 613.3 ( $MH^+$ ).

**實例 95** : N-(5-{[雙(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (q, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.20 (t, 4H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O_3$  之 MS (EI) : 548.2 ( $MH^+$ ).

**實例 96** : N-[5-({雙[2-(甲氧基)乙基]胺基}甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.42 (t, 4H), 3.20 (s, 6H), 2.64 (t, 4H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{35}H_{37}N_5O_3$  之 MS (EI) : 576.2 ( $MH^+$ ).

**實例 97** : N-(5-{[4-(環戊基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23

(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.47 (m, 6H), 2.94 (m, 1H), 2.34 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.78-1.45 (m, 8H). 對  $C_{39}H_{40}N_6O_2$  之 MS (EI) : 625.4 ( $MH^+$ ).

**實例 98** : N-(2-甲基-5-{[4-(苯基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.44 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.23 (s, 3H). 對  $C_{40}H_{36}N_6O_2$  之 MS (EI) : 633.3 ( $MH^+$ ).

**實例 99** : N-[2-甲基-5-({4-[(甲氧基)乙醯基]六氫吡啶-1-基}甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (d, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). 對  $C_{36}H_{36}N_6O_3$  之 MS (EI) : 601.3 ( $MH^+$ ).

**實例 100** : N-(5-{[乙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.42 (br t, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.26 (q, 2H), 2.50 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 0.99 (t, 3H). 對  $C_{33}H_{30}F_3N_5O$  之 MS (EI) : 570.0 ( $MH^+$ ).

**實例 101** : N-[5-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.80-7.75 (m, 5H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 4H). 對  $C_{35}H_{33}N_5O$  之 MS (EI): 540.0 ( $MH^+$ ).

**實例 102**: N-(5-{[乙基(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.70 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.35 (br t, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.48 (q, 2H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 0.98 (t, 3H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O_2$  之 MS (EI): 532.0 ( $MH^+$ ).

**實例 103**: N-[5-(胺基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). 對  $C_{29}H_{25}N_5O$  之 MS (EI): 460.0 ( $MH^+$ ).

**實例 104**: N-{4-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.65-7.43 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{29}N_5O$  之 MS (EI): 488.0 ( $MH^+$ ).

**實例 105：** N-(4-{[乙基(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.42 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.00 (d, 6H), 0.97 (t, 3H). 對  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 530.3 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 106：** N-(2-甲基-4-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.85-7.78 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 6H), 6.24 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). 對  $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 564.3 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 107：** N-{4-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 7.99-7.97 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.44-7.39 (t, 1H), 7.30-7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.46 (q, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.00 (t, 6H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 516.4 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 108：** N-[2-甲基-4-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 7.99-7.97 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.65-7.64 (m, 3H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.33-7.31 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 3.60-3.57 (t, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 530.4 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 109:** N-(5-{[4-(環丙基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.81 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 0.70 (m, 4H). 對  $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2$  之 MS (EI): 597.3 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 110:** N-{3-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.24 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.82 (m, 5H), 7.61 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.22 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (t, 6H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 516.4 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 111:** N-[3-(一氮七環烷-1-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.24 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.88-7.80 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.43 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.62 (br s, 8H). 對  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 542.0 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 112:** 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]-N-1H-四唑-5-基苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.29 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.87-7.73 (m, 5H), 7.59 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_2$  之 MS (EI): 542.0 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 113:** 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰



基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.22 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 3.90 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 474.1 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 114:** N-{5-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.27 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.82-7.72 (m, 5H), 7.58 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). 對  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$  之 MS (EI): 583.0 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 115:** N-{5-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.27 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.78-7.73 (m, 5H), 7.59 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). 對  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$  之 MS (EI): 583.0 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 116:** N-(4-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.30-7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.69-3.67 (d, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.60-2.55 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (m, 1H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$

之 MS (EI) : 504.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 117** : N-(4-{[乙基(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.89-7.79 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 4.39-4.37 (t, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.50-3.46 (q, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.01-0.98 (t, 3H). 對 C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 532.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 118** : N-[2-(羥甲基)-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.36 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.24-7.07 (m, 16H), 5.67 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.38 (m, 4H). 對 C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI) : 546.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 119** : N-[3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.24-6.96 (m, 17H), 3.60 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.38 (m, 4H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 516.0 (MH<sup>+</sup>).

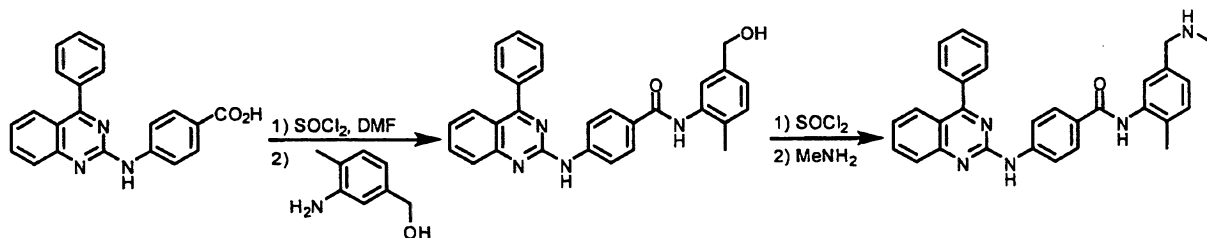
**實例 120** : N-(5-{[環丙基(甲基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.36 (m, 2H). 對 C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI) : 514.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 121** : N-[5-(羥甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)

胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.89-7.76 (m, 5H), 7.61 (s, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 2.21 (s, 3H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  之 MS (EI) : 461.2 ( $\text{MH}^+$ ).

## 圖式 4

## 實例 122



**實例 122:** N-{2-甲基-5-[(甲胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

於按實例 10 中所述製成之 4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯 (1.19 克, 3.49 毫莫耳) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中之經攪拌懸浮液內, 添加催化量之二甲基甲醯胺 (100 微升) 與二氯化亞硫醯 (1.50 毫升, 20.6 毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。過濾固體, 以己烷洗滌, 且於減壓 (高真空) 下乾燥, 獲得產物 (氯化 4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯), 為黃色固體 (1.21 克, 97%)。接著, 將此物質分次添加至市購可得之 3-胺基-4-甲苄基醇 (600 毫克, 4.37 毫莫耳) 與三乙胺 (1.0 毫升, 7.2 毫莫耳) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中之已於冰浴中冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之溶液內。使混合物溫熱至室溫過夜, 然後藉過濾收集固體, 以飽和碳酸氫鈉與水洗滌, 並在減壓下乾燥, 獲得 N-(5-羥甲基-2-甲基苯基)-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯胺, 為純黃色固體 (1.33 克, 86%)。

於N-(5-羥甲基-2-甲基苯基)-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯胺(1.88克, 4.08毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之已於冰浴中冷卻至0°C之懸浮液內, 慢慢添加二氯化亞硫醯(475微升, 6.54毫莫耳), 並將混合物在0°C下攪拌2小時。於迴轉式蒸發器上移除過量二氯化亞硫醯與二氯甲烷。將殘留物與醚一起攪拌, 過濾, 以醚洗滌, 並乾燥, 獲得N-(5-氯基甲基-2-甲基苯基)-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯胺, 為黃色固體(2.15克, 100%)。接著, 將此物質添加至甲胺在四氫呋喃中之1.6M溶液(20毫升, 32毫莫耳)內, 其已於冰浴中冷卻至0°C。使此經攪拌之混合物溫熱至室溫過夜, 然後於迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物再溶於二氯甲烷中, 以飽和碳酸氫鈉洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥。接著, 在迴轉式蒸發器上移除溶劑, 且使殘留物藉急驟式管柱層析純化, 獲得N-{2-甲基-5-[(甲胺基)甲基]-苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(1.12克, 57%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.89-7.79 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). 對C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O之MS (EI): 474.2 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式4中所述之程序, 製成下列化合物。

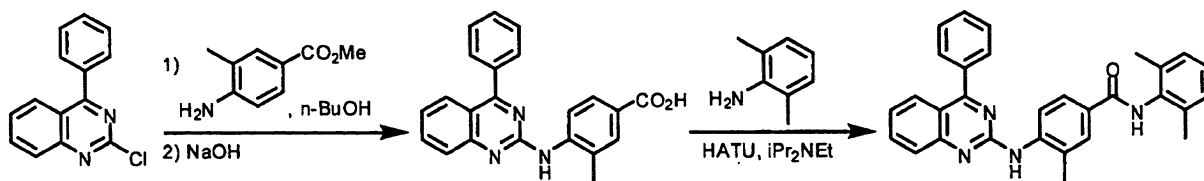
**實例 123:** N-(5-[(1,1-二甲基乙基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.44-7.39 (dt, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19

(d, 1H), 7.14-7.11 (dd, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 516.0 ( $MH^+$ ).

**實例 124** : N-{5-[(環戊基胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.44-7.39 (dt, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14-7.10 (dd, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.48-1.30 (m, 4H). 對  $C_{34}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 528.0 ( $MH^+$ ).

### 實例 125

圖式 5



**實例 125** : N-(2,6-二甲基苯基)-3-甲基-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

將 2-氯基-4-苯基喹啉 (200 毫克, 0.83 毫莫耳) 與 4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯 (137 毫克, 0.83 毫莫耳) 在正-丁醇中之混合物加熱至  $160^{\circ}C$ , 歷經 1 小時, 然後冷卻至室溫。添加水 (10 毫升), 並藉過濾收集產物, 獲得 3-甲基-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲酸甲酯 (244 毫克, 79%), 使其溶於含有氫氧化鈉 (100 毫克, 2.5 毫莫耳) 之水與甲醇之 1:1 混合物 (10 毫升) 中。將混合物加熱至  $60^{\circ}C$  過夜。添加醋酸乙酯 (100 毫升), 並分離液相。以 10% 鹽酸水溶液使水層酸化, 及以醋酸乙酯萃取。使有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 並在迴轉

式蒸發器上濃縮，獲得3-甲基-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲酸(188毫克，80%)。

將2,6-二甲苯胺(130微升，1.06毫莫耳)、3-甲基-4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲酸(188毫克，0.53毫莫耳)、HATU(433毫克，1.13毫莫耳)及Hunig氏鹼(350微升，2.00毫莫耳)在二甲基乙醯胺(10毫升)中之經攪拌溶液加熱至70°C過夜。以醋酸乙酯(100毫升)稀釋反應混合物，並以10%氯化鋰水溶液與1N氫氧化鈉溶液萃取。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使產物藉預備之逆相HPLC純化(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)。於迴轉式蒸發器上，自經單離之純溶離份移除乙腈，並使含水之其餘部份凍乾，獲得N-(2,6-二甲基苯基)-3-甲基-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺，為白色固體(114毫克，47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.68 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.65 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O之MS (EI): 459.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 126:** 按照圖式5中之步驟1，並以5-胺基-2-(2,6-二甲基苯基)異吲哚啉-1,3-二酮取代4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯，製成下列化合物。2-(2,6-二甲基苯基)-5-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-1H-異吲哚啉-1,3(2H)-二酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.88 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 2.10 (s, 6H). 對C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>之MS (EI): 471 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式5步驟1-3中之程序，製成實例127-146中之下列

化合物。

N-(2-甲基苯基)-5-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]吡啶-2-羧醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.64 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.76 (q, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.82 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 2.34 (s, 3H). 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 432.2 ( $\text{MH}^+$ ).

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-5-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]吡啶-2-羧醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.44 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.96-7.59 (m, 9H), 7.47 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$  之 MS (EI): 490.0 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-3-(甲氧基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.72 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  之 MS (EI): 475.0 ( $\text{MH}^+$ ).

3-溴-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 2.54 (s, 6H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}$  之 MS (EI): 524.0 ( $\text{MH}^+$ ).

2-胺基-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.39 (m, 1H),

7.13 (m, 1H), 7.10 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{29}H_{25}N_5O$  之 MS (EI) : 460.0 (MH<sup>+</sup>).

3-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.40 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). 對  $C_{29}H_{23}ClN_4O$  之 MS (EI) : 479.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-3-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.64 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.14 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.20 (m, 6H). 對  $C_{35}H_{35}N_5O_3$  之 MS (EI) : 574.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-3-[(2-四氫吡咯-1-基乙基)氧基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.68 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.64 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.14 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 1.67 (m, 4H). 對  $C_{35}H_{35}N_5O_2$  之 MS (EI) : 558.0 (MH<sup>+</sup>).

2-氯-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.40 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.64 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.58 (br s, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.37 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{30}ClN_5O_2$  之 MS



(EI) : 565.0 (MH<sup>+</sup>).

2-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.40 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.13 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 479.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.36 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.14 (s, 3H), 4.40 (m, 2H), 3.05 (br s, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.34 (br s, 4H), 2.20 (s, 6H). 對 C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI) : 574.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]-2-[(2-四氫吡咯-1-基乙基)氧基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.35 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.38 (m, 4H), 7.82 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 4.39 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (m, 6H), 1.20 (m, 4H). 對 C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 558.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(甲氧基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.72 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 475.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-1-甲基-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]-1H-

咪唑-2-羧醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.86 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$  之 MS (EI): 449.0 ( $\text{MH}^+$ ).

5-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]噻吩-2-羧醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.00 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$  之 MS (EI): 486.0 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-2-氟基-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.50 (s, 1H), 9.50 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$  之 MS (EI): 463.0 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.30 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.64 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.25 (s, 6H). 對  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$  之 MS (EI): 543.0 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-2-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.05 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.85 (m, 7H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 2.88 (br s, 1H), 2.28 (br

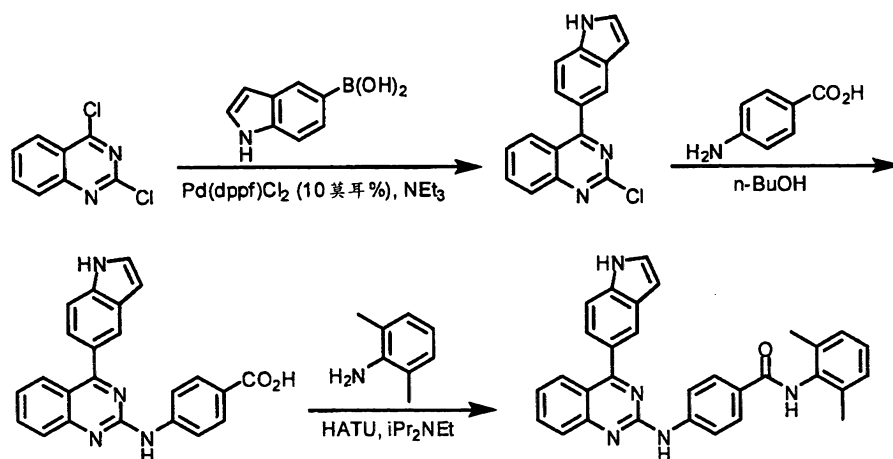
s, 4H), 2.08 (br s, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.50 (br s, 3H). 對  $C_{35}H_{36}N_6O$  之 MS (EI) : 557.0 ( $MH^+$ ).

2-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.52 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90-7.76 (m, 7H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.26 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{30}FN_5O_2$  之 MS (EI) : 548.0 ( $MH^+$ ).

3-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.90-7.75 (m, 7H), 7.64-7.63 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{30}FN_5O_2$  之 MS (EI) : 548.0 ( $MH^+$ ).

## 實例 147

圖式 6



實例 147: N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1H-吲哚-5-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺

於含有 2,4-二氯喹啉 (800 毫克, 4.02 毫莫耳) 之圓底燒瓶

中，添加吡啶-5-二羥基硼烷(647毫克，4.02毫莫耳)、二氯-((雙-二苯基膦基)-二環戊二烯鐵基)-鈾(II) (與二氯甲烷之複合物，235毫克，0.32毫莫耳)、三乙胺(1.5毫升，10毫莫耳)、二甲氧基乙烷(20毫升)及水(0.5毫升)。將反應混合物於80°C下加熱14小時，然後冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使物質藉急驟式管柱層析純化，獲得2-氯基-4-(1H-吡啶-5-基)喹啉，為褐色固體(740毫克，66%)。

於含有2-氯基-4-(1H-吡啶-5-基)喹啉(740毫克，2.65毫莫耳)之管件中，添加4-胺基苯甲酸(363毫克，2.65毫莫耳)與正-丁醇(10毫升)。將混合物在回流下加熱1小時，同時使溶劑沸騰脫離，然後冷卻至室溫。添加乙醚，並過濾混合物，以收集4-(4-(1H-吡啶-5-基)喹啉-2-基胺基)苯甲酸，為黃色固體(869毫克，86%)。

於含有4-(4-(1H-吡啶-5-基)喹啉-2-基胺基)-苯甲酸(428毫克，1.13毫莫耳)之圓底燒瓶中，添加2,6-二甲苯胺(137毫克，1.13毫莫耳)、HATU(428毫克，1.13毫莫耳)、Hunig氏鹼(400微升，2.3毫莫耳)及二甲基乙醯胺(4毫升)。將此經攪拌之混合物加熱至50°C，歷經14小時，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機萃液以5%氯化鋰水溶液與飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使粗製物質藉預備之逆相HPLC純化，獲得N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1H-吡啶-5-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺，

為黃色固體(24毫克, 5%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.45 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.02 (m, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.13 (s, 3H), 6.63 (m, 1H), 2.20 (s, 6H). MS (EI)  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ : 484.2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 實例 148-189

使用圖式 6 中所述之程序, 製成下列化合物。

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(4-氟苯基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.90-7.50 (m, 5H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 506.0 ( $\text{MH}^+$ ).

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(2-氟苯基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.57-7.39 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.68 (br, 2H), 2.36 (br, 6H), 2.26 (s, 3H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 506.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(3-溴苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.91-7.78 (m, 5H), 7.60 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 566.1 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(4-氯苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.36 (s,

1H), 9.73 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 5H), 7.70 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{28}ClN_5O$  之 MS (EI) : 522.2 ( $MH^+$ ).

4-[[4-(2-氯苯基)喹啉-2-基]胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.44 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{28}ClN_5O$  之 MS (EI) : 522.4 ( $MH^+$ ).

4-[[4-(2,6-二氟苯基)喹啉-2-基]胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.46 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{27}F_2N_5O$  之 MS (EI) : 524.4 ( $MH^+$ ).

4-[[4-(2,4-二氟苯基)喹啉-2-基]胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.39 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{27}F_2N_5O$  之 MS (EI) : 524.4 ( $MH^+$ ).

4-[[4-(2-溴苯基)喹啉-2-基]胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.12 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

對  $C_{31}H_{28}BrN_5O$  之 MS (EI) : 566.1 ( $MH^+$ ).

4- $\{[4-(2'$ -溴基聯苯-2-基)喹啉-2-基]胺基}-N- $\{5-[($ 二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基 $\}$ 苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.74-7.60 (m, 5H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). 對  $C_{37}H_{32}BrN_5O$  之 MS (EI) : 642.2 ( $MH^+$ ).

4- $\{[4-(3$ -氯苯基)喹啉-2-基]胺基}-N- $\{5-[($ 二甲基-胺基)甲基]-2-甲基苯基 $\}$ 苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.78-7.64 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{28}ClN_5O$  之 MS (EI) : 522.2 ( $MH^+$ ).

4- $\{[4-(3,5$ -二氯苯基)喹啉-2-基]胺基}-N- $\{5-[($ 二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基 $\}$ 苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$  之 MS (EI) : 556.3 ( $MH^+$ ).

4- $\{[4-(2,3$ -二氯苯基)喹啉-2-基]胺基}-N- $\{5-[($ 二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基 $\}$ 苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.46 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$  之 MS (EI) : 556.2 ( $MH^+$ ).

N- $\{5-[($ 二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基 $\}$ -4- $\{[4-(1$ -甲基-1H-吡咯-2-

基)喹唑啉-2-基]胺基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$  之 MS (EI) : 491.4 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(2,4-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.46 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI) : 556.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(3,4-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.92-7.78 (m, 5H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI) : 556.1 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(2,5-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.45 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI) : 556.3 ( $\text{MH}^+$ ).

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(2-噻吩基)喹唑啉



-2-基]胺基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.13 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}$  之 MS (EI): 494.2 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(3,5-二氟苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 524.2 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.35 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  之 MS (EI): 529.2 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.88-7.76 (m, 4H), 7.40 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  之 MS (EI): 475.2 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{4-(1H-吡啶-4-基)喹啉-2-基}胺基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.13 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.95 (m, 1H),

7.85 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). 對  $C_{26}H_{22}N_6O$  之 MS (EI) : 435.3 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-呋喃-3-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.14 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.97 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). 對  $C_{27}H_{22}N_4O_2$  之 MS (EI) : 435.1 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[3-(甲氧基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{30}H_{26}N_4O_2$  之 MS (EI) : 475.2 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{30}H_{26}N_4O_2$  之 MS (EI) : 475.3 (MH<sup>+</sup>).

4-({4-[4-(二甲胺基)苯基]喹啉-2-基}胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.14 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.04-8.00 (m, 3H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{29}N_5O$  之 MS (EI) : 488.3 (MH<sup>+</sup>).

3-{2-[(4-[(2,6-二甲基苯基)胺基]羰基}苯基)胺基]喹啉-4-基}-N,N-二甲基苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ

10.33 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 5H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{32}H_{29}N_5O_2$  之 MS (EI) : 516.4 (MH<sup>+</sup>).

4-({4-[4-(胺基羰基)苯基]喹啉-2-基}胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.36 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.91-7.82 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.22 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{30}H_{25}N_5O_2$  之 MS (EI) : 488.3 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.60 (m, 6H), 2.42 (t, 4H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{34}H_{33}N_5O_2$  之 MS (EI) : 544.4 (MH<sup>+</sup>).

4-{{4-(3,5-二甲基異喹啉-4-基)喹啉-2-基}胺基}-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.11 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). 對  $C_{28}H_{25}N_5O_2$  之 MS (EI) : 464.3 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 2.44 (br s, 6H), 2.20 (s, 9H). 對  $C_{35}H_{36}N_6O$  之

MS (EI) : 557.3 (MH<sup>+</sup>).

4-[(4-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (s, 6H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI) : 502.4 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.28 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 6H), 2.42 (t, 4H), 2.20 (s, 6H). 對 C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 544.3 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.29 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.50-2.30 (m, 8H), 2.20 (s, 6H), 2.16 (s, 3H). 對 C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O 之 MS (EI) : 557.5 (MH<sup>+</sup>).

4-[(4-{4-[(二甲胺基)甲基]苯基}喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (s, 6H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI) : 502.4 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(甲胺基)苯基]喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.10 (s, 1H),

9.61 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 6.73 (d, 2H), 6.38 (q, 1H), 2.79 (d, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{30}H_{27}N_5O$  之 MS (EI) : 474.2 ( $MH^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(2-甲基丙基)胺基]苯基}喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 6.78 (d, 2H), 6.46 (t, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 0.99 (d, 6H). 對  $C_{33}H_{33}N_5O$  之 MS (EI) : 516.2 ( $MH^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]苯基}喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.03 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 6.75 (d, 2H), 6.20 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.20 (d, 6H). 對  $C_{32}H_{31}N_5O$  之 MS (EI) : 502.3 ( $MH^+$ ).

4-[[4-(4-{3-(二甲胺基)丙基}胺基)苯基]喹啉-2-基]胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.10 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.12 (s, 3H), 6.75 (d, 2H), 6.36 (t, 1H), 3.14 (q, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 1.74 (s, 2H). 對  $C_{34}H_{36}N_6O$  之 MS (EI) : 545.3 ( $MH^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.08 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.00 (d,

2H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.13 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $C_{27}H_{24}N_6O$  之 MS (EI): 449.3 ( $MH^+$ ).

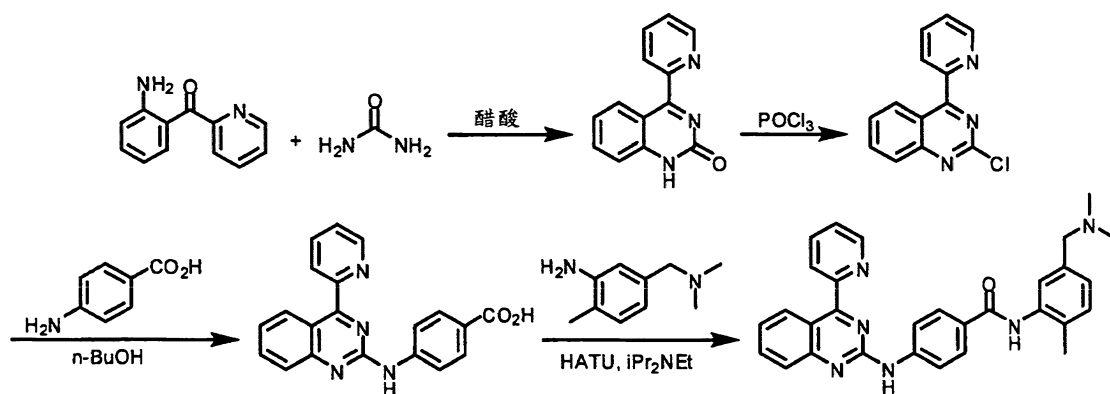
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(4-{[3-(乙氧基)丙基]胺基}苯基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.10 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.22 (s, 3H), 6.76 (d, 2H), 6.32 (t, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.18 (q, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.83 (s, 2H), 1.14 (t, 3H). 對  $C_{34}H_{35}N_5O_2$  之 MS (EI): 546.4 ( $MH^+$ ).

4-[[4-(4-氟苯基)喹啉-2-基]胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.91-7.83 (m, 6H), 7.50-7.31 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.36 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H). 對  $C_{33}H_{30}FN_5O_2$  之 MS (EI): 548.3 ( $MH^+$ ).

N-[5-(胺基甲基)-2-甲基苯基]-4-[[4-(4-氟苯基)-喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). 對  $C_{29}H_{24}ClN_5O$  之 MS (EI): 495.0 ( $MH^+$ ).

### 實例 190

圖式 7



**實例 190:** N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-吡啶-2-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

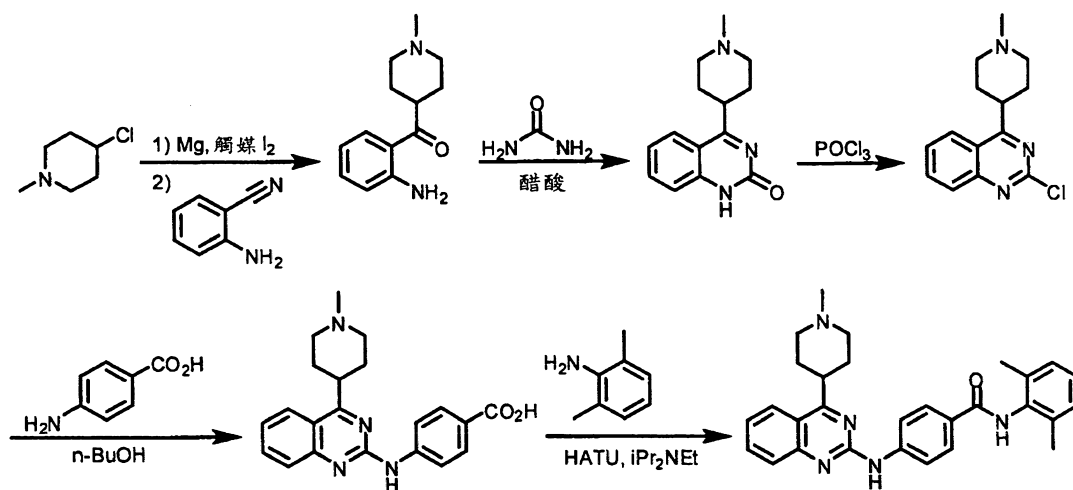
將 2-胺基苯基-2-吡啶基酮 (0.95 克，4.8 毫莫耳)、尿素 (500 毫克，8.3 毫莫耳) 及醋酸 (10 毫升) 之溶液於 110°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及過濾。以水洗滌固體，並在減壓下乾燥，獲得 4-(吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮，為黃色固體 (0.83 克，78%)，使其溶於氯化磷醯 (3 毫升) 中，並將混合物在回流下攪拌 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，且慢慢傾倒於冰/水混合物上。過濾混合物，並使固體在減壓下乾燥，獲得 2-氯基-4-(吡啶-2-基)喹啉，為灰白色固體 (56 毫克，6%)。

於 2-氯基-4-(吡啶-2-基)喹啉 (60 毫克，0.25 毫莫耳) 在丁醇中之溶液內，添加 4-胺基苯甲酸 (36 毫克，0.26 毫莫耳)，並將此經攪拌之混合物加熱至回流，歷經 20 分鐘，在此段時間後，使反應混合物冷卻，且於迴轉式蒸發器上移除溶劑。使殘留物再溶於二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中，並將 5-((二甲基-胺基)甲基)-2-甲基苯胺 (50 毫克，0.30 毫莫耳)、HATU (170 毫克，0.45 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (150 微升，0.87 毫莫耳) 添加至

溶液中。將此經攪拌之混合物加熱至 70°C，歷經 18 小時，接著以醋酸乙酯稀釋，並以 10% 氯化鋰水溶液與 1N 鹽酸萃取溶液。以飽和碳酸氫鈉使合併之酸性洗液呈鹼性，且以醋酸乙酯萃取。然後，使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使產物藉預備之逆相 HPLC 純化，獲得 N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-吡啶-2-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺，為黃色固體 (39 毫克，16% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.30 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.84-8.83 (m, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 8.16-8.09 (m, 3H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.43 (br s, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.20 (s, 3H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O 之 MS (EI): 489.3 (MH<sup>+</sup>).

## 實例 191

## 圖式 8



實例 191: N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺

在經火焰乾燥過之圓底燒瓶中，於鎂 (1.8 克，74 毫莫耳)



在無水 THF (50 毫升) 中之懸浮液內，在氮氣下，添加 4-氯基-1-甲基六氫吡啶 (9.0 克，68 毫莫耳)。添加碘晶體與催化量之環己基氯化鎂，並將混合物加熱至回流，歷經 2 小時。在氮大氣下，經由真空過濾移除所形成之灰色沉澱物。於濾液中，添加 2-胺基苯甲腈 (1.6 克，14 毫莫耳) 在無水 THF (15 毫升) 中之溶液。將此經攪拌之混合物加熱至 45°C，歷經 2 小時。添加冰，並以 1M 硫酸使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取混合物，然後，以 1N 氫氧化鈉使酸性水層中和，於迴轉式蒸發器上濃縮，且以醋酸乙酯萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得 (2-胺基苯基)(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲酮，為黃色油 (1.0 克，7%)。

將 (2-胺基苯基)(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲酮 (1.10 克，4.58 毫莫耳)、尿素 (550 毫克，9.17 毫莫耳) 及醋酸 (15 毫升) 之經攪拌混合物加熱至過夜。使混合物冷卻至室溫，以 1N 氫氧化鈉中和，及在迴轉式蒸發器上濃縮至 ~10 毫升。以醋酸乙酯萃取含水殘留物，並使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，且於迴轉式蒸發器上濃縮，獲得 4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮，為黃色固體 (1.10 克，97%)。

將 4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮 (500 毫克，2.29 毫莫耳) 與氯化磷醯 (5 毫升，56 毫莫耳) 之經攪拌混合物加熱至回流，歷經 3 小時。然後，使反應物於迴轉式蒸發器上濃縮，並以冰水處理。接著以醋酸乙酯萃取含水混合物，並使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。將殘留物以 4-胺基苯甲酸 (534 毫克，3.90

毫莫耳)、三乙胺(660 微升, 4.58 毫莫耳)及正-丁醇(5 毫升)處理, 並將混合物加熱至 140°C, 歷經 25 分鐘。使混合物冷卻, 且於迴轉式蒸發器上移除溶劑。然後, 將此物質以 HATU (1.63 克, 4.29 毫莫耳)與 Hunig 氏鹼(1.1 毫升, 6.3 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(10 毫升)中處理, 並將混合物攪拌, 直到其變得均勻為止。於此混合物中, 添加 2,6-二甲苯胺(620 毫克, 5.12 毫莫耳), 且將反應物加熱至 50°C 過夜。使混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 及以醋酸乙酯萃取。以 1N 碳酸氫鈉與 5% 氯化鋰水溶液洗滌合併之有機萃液, 接著以 1N 鹽酸萃取。以 1N 氫氧化鈉使合併之酸性洗液中和, 並以二氯甲烷萃取。使此等合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在迴轉式蒸發器上濃縮。此物質經由預備逆相 HPLC 之純化, 獲得 N-(2,6-二甲基苯基)-4-{[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺, 為白色固體(19.7 毫克, 2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02-7.95 (m, 5H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 4.20-3.65 (br s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.18 (m, 10H), 2.07 (s, 2H), 1.99 (d, 2H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 466.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例 192-224

使用圖式 8 中所述之程序, 製成下列化合物。

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-甲基苯基)苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.45 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.63 (m, 5H), 7.38-7.16 (m, 5H), 2.25 (s, 3H). 對 C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O 之 MS (EI): 465.2 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(6-甲基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.23 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.79-7.75 (m, 4H), 7.64 (m, 4H), 7.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$  之 MS (EI): 459.2 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[[6,7-雙(甲氧基)-4-苯基喹啉-2-基]胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.05 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.83 (m, 3H), 7.63 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$  之 MS (EI): 505.2 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-甲基-N-苯基苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.23 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.29 (t, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.18 (d, 3H), 3.38 (s, 3H). 對  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$  之 MS (EI): 465.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)(甲基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.13 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$  之 MS (EI): 493.1 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-環丙基苯甲醯胺。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.90-7.75 (m, 7H), 7.66-7.64 (m, 3H), 2.84 (q, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.57-0.55 (m, 2H). 對  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$  之 MS (EI): 415 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-(四氫吡咯-1-基甲

基)苯基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.80 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.92-7.78 (m, 8H), 7.65 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.58 (s, 4H), 1.85 (s, 4H). 對  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 534.2 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.24 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.97-7.78 (m, 7H), 7.66 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66 (t, 4H), 2.48 (br s, 4H). 對  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 550.2 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-嗎福啉-4-基苯基)苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.51 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.21 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.66 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.82 (t, 4H), 2.88 (t, 4H). 對  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 534.3 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-氟苯基)苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.47 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 3H). 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$  之 MS (EI): 469.1 ( $\text{MH}^+$ ).

N-{1-[(2,6-二氯苯基)乙醯基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹啉-2-胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.70 (m, 5H), 7.60 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.15 (t, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$  之 MS (EI): 491.1 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-4-苯基喹啉

啉-2-基]胺基}苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.15 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.84-7.78 (m, 4H), 7.65-7.62 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 4H), 3.81 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). 對  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$  之 MS (EI): 541.4 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.46 (s, 2H), 10.16 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.92-7.80 (m, 6H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.44 (s, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 508.2 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(4-甲基四氫吡咯-3-基)苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.87-7.75 (m, 7H), 7.65 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.38 (q, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.03 (d, 3H). 對  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 458.2 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2-胺基苯基)-4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 8.07-7.99 (m, 3H), 7.91-7.99 (m, 4H), 7.67-7.66 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H). 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$  之 MS (EI): 466 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[7-(甲氧基)-4-苯基喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.20 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (s, 3H), 7.02 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). 對

$C_{30}H_{26}N_4O_2$  之 MS (EI) : 475.2 (MH<sup>+</sup>)

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(7-羥基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.10 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.12 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 2.19 (s, 6H). 對  $C_{29}H_{24}N_4O_2$  之 MS (EI) : 461.4 (MH<sup>+</sup>).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({7-[(3-嗎福啉-4-基丙基)氧基]-4-苯基喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.18 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.59 (t, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.38 (t, 4H), 2.20 (s, 6H), 1.96 (m, 2H). 對  $C_{36}H_{37}N_5O_3$  之 MS (EI) : 588.3 (MH<sup>+</sup>).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-乙基苯基)苯甲醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.40 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.91-7.77 (m, 5H), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 2.64 (q, 2H), 1.41 (t, 3H). 對  $C_{29}H_{23}ClN_4O$  之 MS (EI) : 479.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(2-氯苯基)-4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.50 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H). 對  $C_{27}H_{18}Cl_2N_4O$  之 MS (EI) : 487.1 (MH<sup>+</sup>).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ

10.44 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.91-7.63 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). 對  $C_{31}H_{28}ClN_5O$  之 MS (EI) : 523.0 ( $MH^+$ ).

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.37 (d, 6H). 對  $C_{28}H_{31}N_5O$  之 MS (EI) : 454.4 ( $MH^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-{[4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.96 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.11 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.36 (d, 6H). 對  $C_{26}H_{26}N_4O$  之 MS (EI) : 411.4 ( $MH^+$ ).

4-[(4-環丙基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.27 (d, 1H), 8.06-7.96 (m, 4H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.13 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H). 對  $C_{26}H_{24}N_4O$  之 MS (EI) : 409.0 ( $MH^+$ ).

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.03-7.91 (m, 5H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.30 (s, 6H). 對  $C_{24}H_{22}N_4O$  之 MS (EI) : 383.0 ( $MH^+$ ).

N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-甲基喹啉-2-基)

胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-7.88 (m, 5H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.31 (br s, 2H), 2.91 (m, 5H), 2.39 (s, 3H). 對  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 468.4 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.45 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, 2H), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.23-7.21 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 3.58-3.56 (t, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 564.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(4-乙基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.13-8.06 (m, 3H), 7.97 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.69 (t, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.51 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.48-1.42 (dt, 3H). 對  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 482.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(4-環丙基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.30 (d, 1H), 8.10-7.93 (m, 4H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.69 (t, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.50 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 494.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-{[4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基}-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-



基甲基)苯基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-7.89 (m, 6H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.34 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.59-2.42 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.39 (m, 6H). 對  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$  之 MS (EI): 496.0 ( $\text{MH}^+$ ).

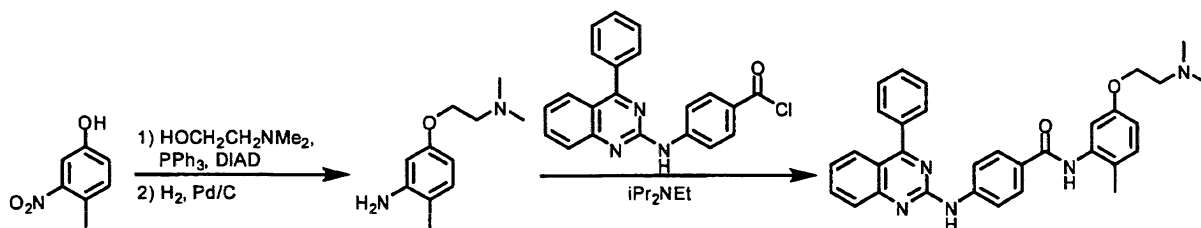
4-{[4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基}-N-(2-甲基-5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-7.88 (m, 6H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.66-3.45 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 4H). 對  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 530.0 ( $\text{MH}^+$ ).

N-(2-甲基-5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.16 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, 2H), 8.13-8.10 (d, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.85-7.81 (t, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.45-41 (t, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). 對  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 502.0 ( $\text{MH}^+$ ).

4-[(4-乙基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-甲基-5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.10 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 3H), 8.00-7.95 (d, 2H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.46-7.10 (m, 9H), 3.49 (d, 4H), 3.30-3.21 (q, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.38 (t, 3H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$  之 MS (EI): 516.3 ( $\text{MH}^+$ ).

## 實例 225

圖式 9



**實例 225：** N-(5-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

於 4-甲基-3-硝基酚 (250 毫克，1.6 毫莫耳) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中之溶液內，添加三苯膦 (542 毫克，2.45 毫莫耳)、N,N-二甲基乙醇胺 (246 微升，2.45 毫莫耳) 及偶氮二羧酸二異丙酯 (475 微升，2.45 毫莫耳)，並將反應物於室溫及氮氣下攪拌 1 小時。在迴轉式蒸發器上濃縮溶液，及藉急驟式管柱層析純化，獲得黃色固體 (286 毫克，80%)。使此物質溶於乙醇 (50 毫升) 中，並置於具有 5% 鈦 / 碳 (100 毫克) 與一滴濃鹽酸之氫化容器中。使反應物在帕爾裝置上，於氫大氣 (~45 ppm) 下振盪 1 小時，然後經過矽藻土過濾，且以甲醇洗滌。在迴轉式蒸發器上移除溶劑，獲得 5-(2-(二甲胺基)乙氧基)-2-甲基苯胺 (262 毫克，100%)，使用之而無需進一步純化。使此物質溶於四氫呋喃 (100 毫升) 中，並添加 Hunig 氏鹼 (300 微升，1.7 毫莫耳) 與氯化 4-(4-苯基喹啉-2-基胺基) 苯甲醯 (530 毫克，1.48 毫莫耳，見上文)。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後，於迴轉式蒸發器上濃縮，及藉預備之逆相 HPLC 純化，獲得 N-(5-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺，為黃色固體 (76 毫克，11%)。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.19 (s, 3H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 518.4 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式 9 中所述之程序，製成下列化合物。

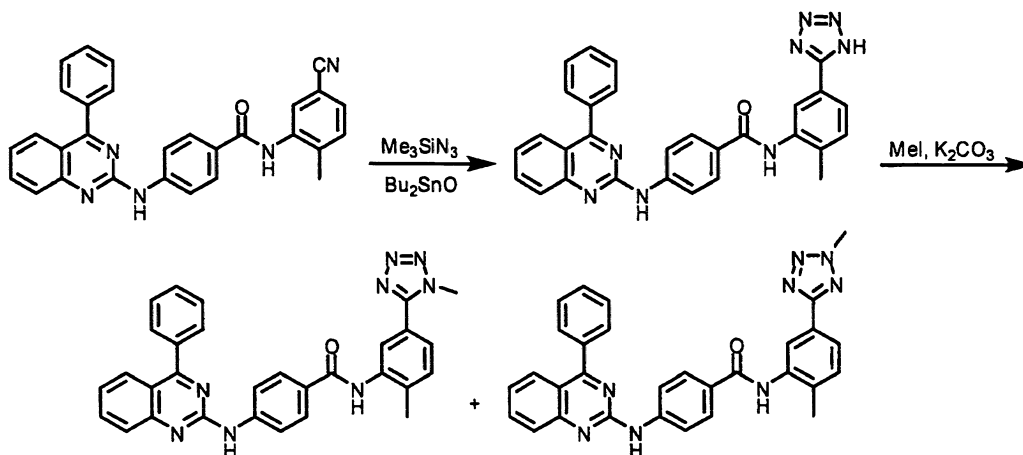
**實例 226** : N-{2-甲基-5-[(3-嗎福啉-4-基丙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.58 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 1.89 (br s, 2H). 對 C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI) : 574.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 227** : N-(3-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.32 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.07 (s, 3H). 對 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI) : 518.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 228** : N-{2-甲基-5-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.31 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.88-7.76 (m, 5H), 7.63-7.61 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 2.67 (br s, 2H), 2.46 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H). 對 C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI) : 560.3 (MH<sup>+</sup>).

## 實例 229

圖式 10



實例 229：N-[2-甲基-5-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

使按實例 10 中所述製成之 N-(5-氰基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (273 毫克, 0.600 毫莫耳)、疊氮化三甲基矽烷 (160 微升, 1.2 毫莫耳) 及氧化二丁基錫 (36 毫克, 0.060 毫莫耳) 在二甲氧基乙烷 (6 毫升) 中之混合物, 於微波反應器 (120°C, 100 psi, 2) 中反應。然後, 於迴轉式蒸發器上濃縮反應物, 並使殘留物藉預備之逆相 HPLC 純化, 獲得 N-[2-甲基-5-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (242 毫克, 81%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.91-7.79 (m, 5H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 2.36 (s, 3H). 對 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O 之 MS (EI): 499.3 (MH<sup>+</sup>).

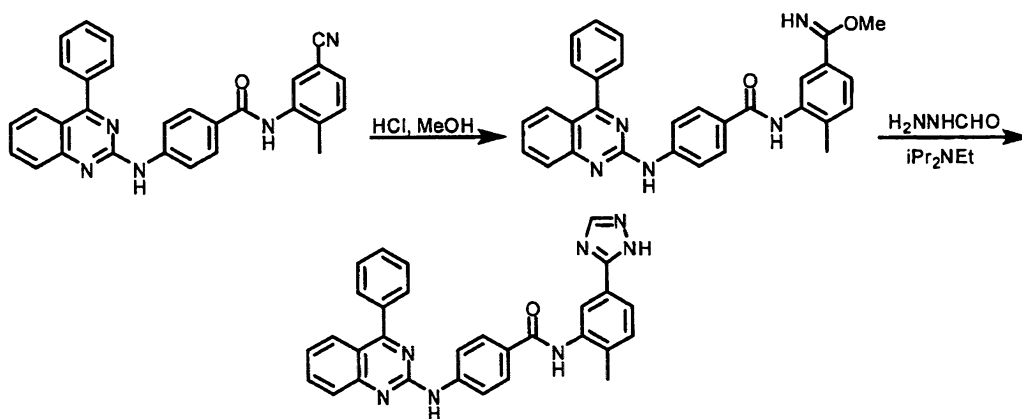
N-[2-甲基-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. 於 N-[2-甲基-5-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (100 毫克, 0.20 毫莫耳) 在二

甲基甲醯胺(2毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸鉀(83毫克，0.60毫莫耳)與碘化甲烷(100微升，1.6毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。使混合物藉預備之逆相 HPLC 純化，獲得 N-[2-甲基-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(51毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.91-7.78 (m, 5H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 4.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O 之 MS (EI): 513.3 (MH<sup>+</sup>).

**實例 231:** N-[2-甲基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。自上述相同反應，HPLC 純化亦提供 N-[2-甲基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(7.1毫克，7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O 之 MS (EI): 513.2 (MH<sup>+</sup>).

### 實例 232

圖式 11



**實例 232:** 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)-羰基]

## 胺基]苯羧亞胺酸甲酯

使無水鹽酸氣體起泡進入按實例 10 中所述製成之 N-(5-氟基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (273 毫克, 0.60 毫莫耳) 在無水乙醇 (5 毫升) 中之懸浮液內, 歷經 10 分鐘, 且將燒瓶附加乾燥管, 並使其在冷藏室中靜置過夜。於迴轉式蒸發器上濃縮反應物, 獲得 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羧基)胺基]苯羧亞胺酸甲酯, 為黃色固體 (311 毫克, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.20 (t, 2H), 8.03 (t, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.82 (m, 3H), 7.65 (t, 3H), 7.43 (dt, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI): 488.1 (MH<sup>+</sup>).

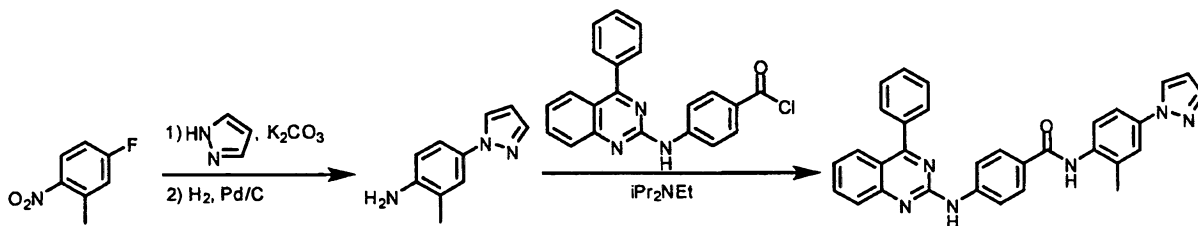
N-[2-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. 將 4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羧基)胺基]苯羧亞胺酸甲酯 (50 毫克, 0.10 毫莫耳)、甲醯基胍 (30 毫克, 0.5 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (17 微升, 0.20 毫莫耳) 在乙醇 (2 毫升) 中之混合物於密封管中加熱至 150°C 過夜。使反應物冷卻至室溫, 並在迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物藉預備之逆相 HPLC 純化, 獲得 N-[2-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (10.9 毫克, 22%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 9.84-9.82 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.06-7.99 (m, 3H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.42 (ddd, 1H), 7.36 (d, 1H), 2.36 (s, 3H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O 之 MS (EI): 498.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 234:** 使用圖式 11 中所述之程序, 製成下列化合物。

N-{5-[(二乙氨基)(亞胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基噁唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.38 (m, 1H), 3.68 (q, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.23 (t, 3H). 對  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$  之 MS (EI): 529.2 ( $\text{MH}^+$ ).

## 實例 235

圖式 12



**實例 235:** N-[2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-4-[(4-苯基噁唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

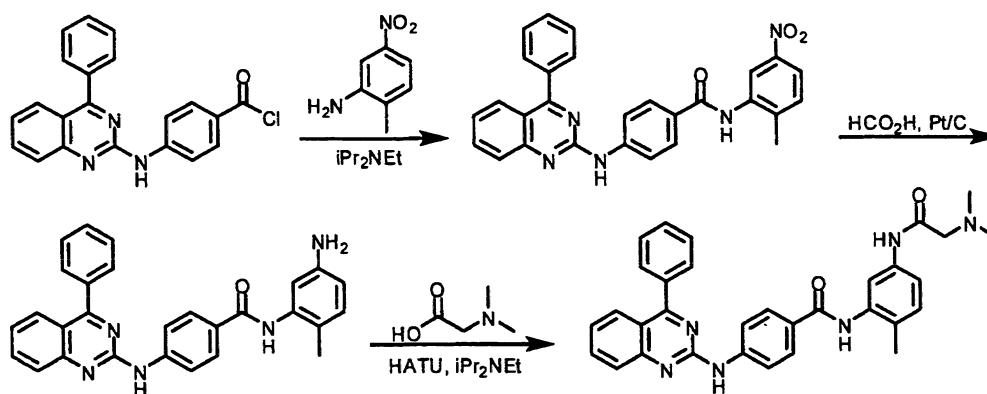
於 5-氟基-2-硝基甲苯 (1.27 克, 8.20 毫莫耳) 與吡唑 (1.3 克, 19.3 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (32 毫升) 中之溶液內, 添加碳酸鉀 (1.3 克, 9.7 毫莫耳), 並將混合物加熱至  $100^\circ\text{C}$  過夜。使反應物冷卻, 以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機萃液以 10% 氯化鋰水溶液、水及飽和氯化鈉洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在迴轉式蒸發器上濃縮, 獲得 1-(3-甲基-4-硝基苯基)-1H-吡唑 (1.78 克, 100%)。使此物質溶於乙醇 (50 毫升) 中, 且在添加 5% 鈦/碳 (100 毫克) 後, 將反應物於氫氣瓶下攪拌過夜。經過矽藻土過濾混合物, 並以乙醇洗滌。在迴轉式蒸發器上移除溶劑, 獲得 2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。將一部份此物質 (52 毫克, 0.30 毫莫耳) 添加至氯化

4-(4-苯基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯(110毫克, 0.30毫莫耳)與 Hunig 氏鹼(157微升, 0.90毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升)中之溶液內, 並將反應物於室溫下攪拌過夜。在迴轉式蒸發器上濃縮混合物, 及藉急驟式管柱層析純化, 獲得 N-[2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(90毫克, 60%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.64 (t, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.58 (t, 1H), 2.30 (s, 3H). 對 C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O 之 MS (EI): 497.4 (MH<sup>+</sup>).

**實例 236:** 使用圖式 12 中所述之程序, 製成 N-[4-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.34 (s, 3H). 對 C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O 之 MS (EI): 497.2 (MH<sup>+</sup>).

### 實例 237

圖式 13



**實例 237:** N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]



### 苯甲醯胺

於氯化 4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯 (1.56 克, 4.35 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (1.3 毫升, 7.5 毫莫耳) 在四氫呋喃 (50 毫升) 與二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液內, 添加 2-甲基-5-硝基苯胺 (726 毫克, 4.78 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌過夜。在迴轉式蒸發器上濃縮混合物, 並藉急驟式管柱層析純化, 獲得 N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (522 毫克, 58%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.46 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.10 (d, 3H), 7.80 (m, 5H), 7.73 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (dt, 1H), 2.50 (s, 3H). 對 C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI): 476.0 (MH<sup>+</sup>).

N-(5-胺基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. 將 N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (500 毫克, 1.05 毫莫耳)、甲酸 (140 微升, 3.71 毫莫耳)、甲酸鉀 (312 毫克, 3.71 毫莫耳) 及 5% 鉑/碳 (150 毫克, 觸媒) 在四氫呋喃 (10 毫升) 與乙醇 (10 毫升) 中之經攪拌混合物加熱至回流, 歷經 1 小時。趁熱經過矽藻土過濾混合物, 並以熱乙醇洗滌。添加水, 直到混合物變得混濁為止, 然後在迴轉式蒸發器上移除揮發性溶劑, 藉過濾收集固體, 獲得 N-(5-胺基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (397 毫克, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.84 (m, 5H), 7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H). 對 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 446.1 (MH<sup>+</sup>).

N-{5-[(N,N-二甲基甘胺鹽基)胺基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。於N-(5-胺基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(200毫克, 0.45毫莫耳)、N,N-二甲基甘胺酸(70毫克, 0.68毫莫耳)及Hunig氏鹼(365微升, 2.1毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1毫升)中之經攪拌混合物內, 添加HATU(310毫克, 0.82毫莫耳)。將此經攪拌之混合物加熱至80°C, 歷經1小時, 冷卻至室溫, 並藉預備之逆相HPLC純化, 獲得N-{5-[(N,N-二甲基甘胺鹽基)胺基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺(83毫克, 35%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (dq, 2H), 7.18 (d, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.0 (s, 3H). 對C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>之MS (EI): 531.1 (MH<sup>+</sup>).

使用圖式13中所述之程序, 製成下列化合物。

**實例 240:** N-{2-甲基-5-[(嗎福啉-4-基乙醯基)胺基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 9.70 (s, 2H), 8.18 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 3.64 (t, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). 對C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>之MS (EI): 573.2 (MH<sup>+</sup>).

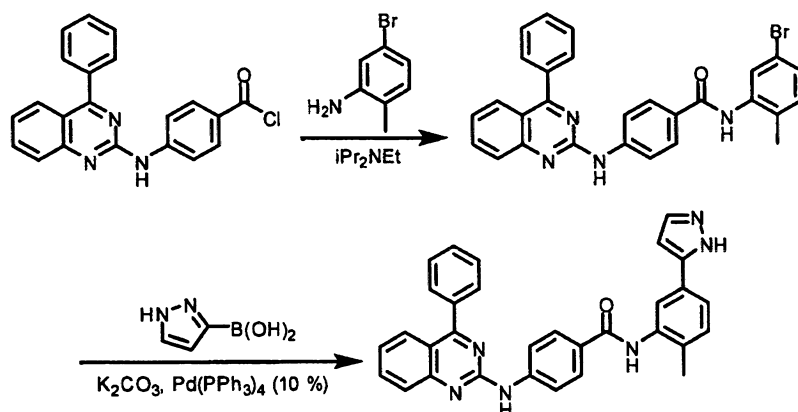
**實例 241:** N-{2-甲基-5-[(2-甲基丙胺鹽基)胺基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (br t, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90-7.62 (m, 9H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H),

1.32 (s, 6H). 對  $C_{32}H_{30}N_6O_2$  之 MS (EI): 531.0 ( $MH^+$ ).

**實例 242**: N-{5-[(N,N-二乙基甘胺鹽基)胺基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 3H), 7.42 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.60 (q, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (t, 6H). 對  $C_{34}H_{34}N_6O_2$  之 MS (EI): 559.28 ( $MH^+$ ).

### 實例 243

圖式 14



**實例 243**: N-(5-溴基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

於氯化 4-(4-苯基喹啉-2-基胺基)苯甲醯 (1.0 克, 2.8 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (600 微升, 3.4 毫莫耳) 在四氫呋喃 (25 毫升) 中之溶液內, 添加 5-溴基-2-甲基苯胺 (600 毫克, 3.2 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌過夜。在迴轉式蒸發器上濃縮混合物, 及藉急驟式管柱層析純化, 獲得 N-(5-溴基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (1.0 克, 70%), 為黃色固體。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.77 (s, 1H),

8.18 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.82 (m, 6H), 7.65 (m, 4H), 7.41 (dt, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 2.24 (s, 3H). 對  $C_{28}H_{21}BrN_4O$  之 MS (EI): 511.2 ( $MH^+$ ).

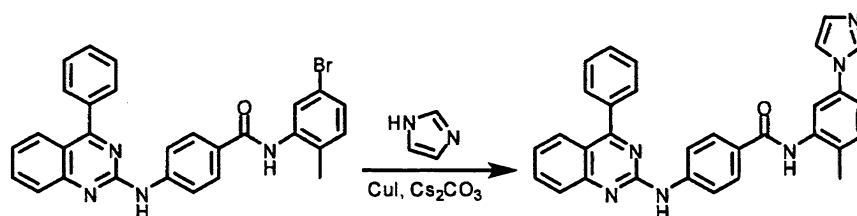
N-[2-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺. 將 N-(5-溴基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (116 毫克, 0.228 毫莫耳)、吡唑-2-二羥基硼烷 (218 毫克, 1.9 毫莫耳)、碳酸鉀 (1.4 毫莫耳) 及 肆(三苯膦)鈰 (27 毫克, 0.023 毫莫耳) 在二氧陸園 (2 毫升) 中之混合物加熱至  $110^\circ C$  過夜。使反應物冷卻, 於迴轉式蒸發器上濃縮, 並藉預備之逆相 HPLC 純化, 獲得 N-[2-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (78 毫克, 69%), 為黃色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.42 (dt, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 2.50 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{24}N_6O$  之 MS (EI): 497.1 ( $MH^+$ ).

**實例 245:** 使用圖式 14 中所述之程序, 製成下列化合物。

N-[2-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.22 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.86 (t, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.64 (t, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). 對  $C_{31}H_{24}N_6O$  之 MS (EI): 497.0 ( $MH^+$ ).

#### 實例 246

圖式 15

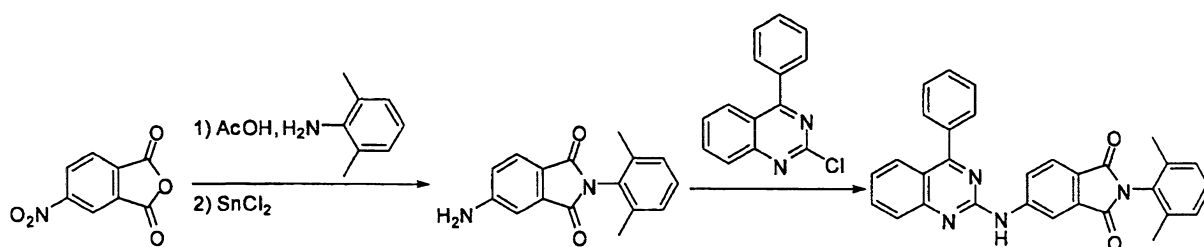


**實例 246：** N-[5-(1H-咪唑 -1-基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉 -2-基)胺基]苯甲醯胺

將按實例 14 中所述製成之 N-(5-溴基 -2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉 -2-基)胺基]苯甲醯胺 (198 毫克, 0.39 毫莫耳)、碘化銅 (I) (90 毫克, 0.47 毫莫耳)、1S,2S-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基環己烷 -1,2-二胺 (25 毫克, 0.17 毫莫耳)、碳酸銫 (270 毫克, 0.83 毫莫耳) 及咪唑 (40 毫克, 0.59 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (400 微升) 中之混合物, 於密封管中, 在氮大氣下合併, 並加熱至 110°C 過夜。在冷卻至室溫時, 使反應混合物於飽和碳酸氫鈉與醋酸乙酯之間作分液處理。過濾不溶性物質, 且分離兩層濾液。以醋酸乙酯進一步萃取水相, 並將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在迴轉式蒸發器上濃縮。使所形成之殘留物藉預備逆相 HPLC 純化, 獲得 N-[5-(1H-咪唑 -1-基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉 -2-基)胺基]苯甲醯胺 (31 毫克, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.90-7.70 (m, 8H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 2.30 (s, 3H). 對 C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O 之 MS (EI): 497.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例 247**

圖式 16



**實例 247：** 2-(2,6-二甲基苯基)-5-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮

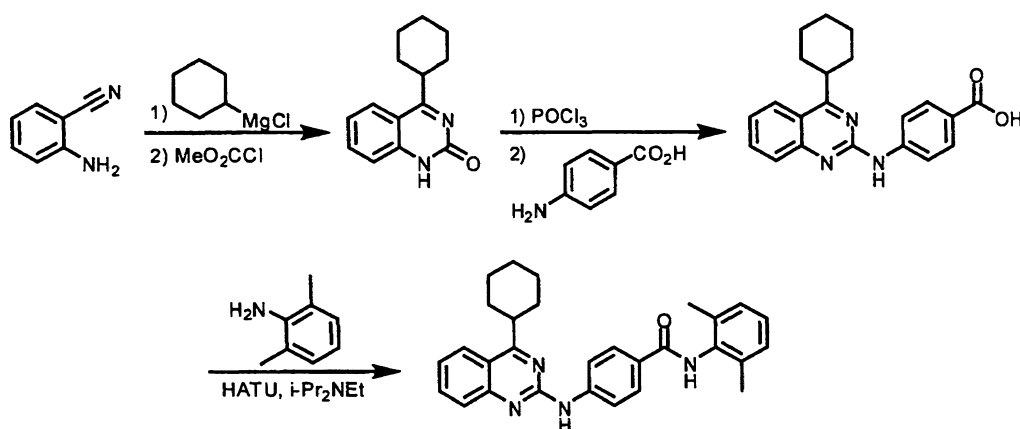
將 5-硝基苯二甲酸酐 (1.0 克，5.2 毫莫耳) 與 2,6-二甲苯胺 (0.65 毫升，5.3 毫莫耳) 在醋酸 (50 毫升) 中之混合物於 100°C 下加熱過夜 (14 小時)。使反應混合物冷卻，以醋酸乙酯稀釋，並以飽和碳酸氫鈉洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物溶於乙醇 (50 毫升) 中，添加氯化錫 (II) (1.4 克，6.2 毫莫耳)，且將混合物加熱至回流，歷經 5 小時。使反應混合物冷卻，並藉由添加 2N 氫氧化鈉水溶液使呈鹼性。添加醋酸乙酯，且分離液層。將有機層以水與飽和氯化鈉洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮，獲得 5-胺基-2-(2,6-二甲基苯基)異吡啶-1,3-二酮 (0.93 克，67%)，使用之而無需進一步純化。

將 2-氯基喹啉 (0.62 克，2.6 毫莫耳) 與 5-胺基-2-(2,6-二甲基苯基)異吡啶-1,3-二酮 (0.69 克，2.6 毫莫耳) 在正-丁醇 (10 毫升) 中之混合物於 120°C 下加熱，直到所有丁醇已蒸發為止。添加另外之丁醇 (10 毫升)，並重複此方法兩次。使反應混合物冷卻後，添加水 (20 毫升)。藉抽氣過濾收集所形成之沉澱物。添加 N,N-二甲基乙醯胺 (5 毫升)，以使固體溶解，使其藉預備之逆相 HPLC 純化，獲得 2-(2,6-二甲基苯基)-5-[(4-

苯基喹啉-2-基)胺基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮 (0.26 克，21%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.88 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 2.10 (s, 6H). 對 C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI): 471.0 (MH<sup>+</sup>).

## 實例 248

圖式 17



## 4-[(4-環己基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺

於含有無水醚(10 毫升)中之環己基氯化鎂(26 毫升，51 毫莫耳)之經乾燥圓底燒瓶內，逐滴添加 2-胺基苯甲腈(2.0 克，17 毫莫耳)在無水醚中之溶液。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後冷卻至 0°C，並添加氯甲酸甲酯(2.6 毫升，34 毫莫耳)在無水醚(10 毫升)中之溶液。使反應混合物回復至室溫，且攪拌 2 天。以 1N 鹽酸使反應淬滅，並攪拌 30 分鐘。藉真空過濾收集所形成之沉澱物，以醋酸乙酯洗滌，及乾燥，獲得 4-環己基喹啉-2(1H)-酮(545 毫克，14%)，為黃褐色固體。

將 4-環己基喹啉-2(1H)-酮(500 毫克，2.2 毫莫耳)與氯化磷

醯(10 毫升, 111 毫莫耳)之混合物加熱至回流, 歷經 1 小時。於減壓下移除揮發性物質, 然後, 將殘留物以冰水處理, 並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機萃液以飽和氯化鈉洗滌, 且以硫酸鈉脫水乾燥。在迴轉式蒸發器上移除溶劑, 並於此殘留物中, 添加 4-胺基苯甲酸(300 毫克, 2.2 毫莫耳)、三乙胺(435 微升, 3.0 毫莫耳)及正-丁醇(5 毫升)。將此混合物加熱至 140°C, 歷經 25 分鐘。使混合物冷卻至室溫, 並以醚研製。經由真空過濾收集殘留固體, 以醚洗滌, 及乾燥, 獲得 4-(4-環己基喹啉-2-基胺基)苯甲酸(370 毫克, 48%), 為灰白色固體。

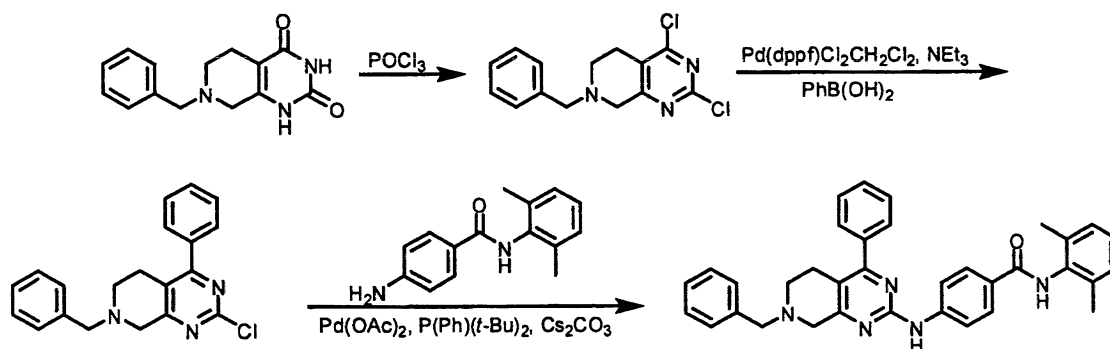
於 4-(4-環己基喹啉-2-基胺基)苯甲酸(300 毫克, 0.86 毫莫耳)、HATU(327 毫克, 0.86 毫莫耳)及 Hunig 氏鹼(555 微升, 4.3 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1 毫升)中之經攪拌混合物內, 添加 2,6-二甲苯胺(620 毫克, 5.12 毫莫耳), 並將反應物加熱至 50°C 過夜。使混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機萃液以 1N 碳酸氫鈉與 5% 氯化鋰水溶液洗滌, 接著以 1N 鹽酸萃取。以 1N 氫氧化鈉使合併之酸性洗液中和, 並以二氯甲烷萃取。使此等合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在迴轉式蒸發器上濃縮。使所獲得之殘留物自甲醇藉再結晶純化, 獲得 4-[(4-環己基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺, 為白色固體(99.8 毫克, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06-7.94 (m, 5H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.58-7.49 (br s, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.65-2.59 (s, 5H), 2.31 (s, 6H), 2.04-1.91 (m, 4H),



1.89-1.70 (m, 3H), 1.60-1.31 (m, 3H). 對  $C_{29}H_{30}N_4O$  之 MS (EI): 451.0 (MH<sup>+</sup>).

## 實例 249

圖式 18



N-(2,6-二甲基苯基)-4-([4-苯基-7-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶 [3,4-d]嘧啶-2-基]胺基)苯甲醯胺

將市購可得之 7-苄基-5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.18 克, 8.5 毫莫耳) 與氯化磷醯 (25 毫升, 0.27 毫耳) 之溶液於 110°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並在迴轉式蒸發器上濃縮。將殘留物以濃氫氧化銨處理, 直到呈鹼性為止, 以醋酸乙酯萃取, 並將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在迴轉式蒸發器上濃縮, 獲得 7-苄基-2,4-二氯-5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,4-d]嘧啶, 為灰色固體, 使用之而無需進一步純化。

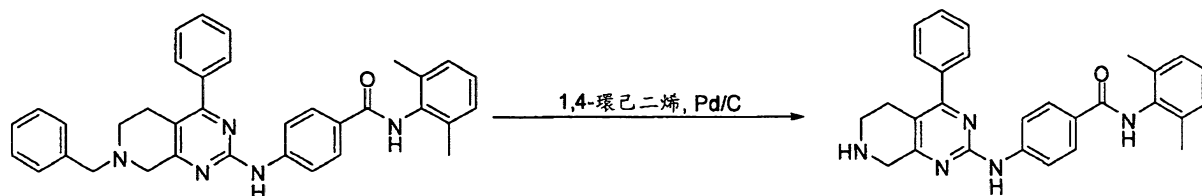
於含有 7-苄基-2,4-二氯-5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,4-d]嘧啶 (578 毫克, 1.96 毫莫耳) 之圓底燒瓶中, 添加苯基二羥基硼烷 (260 毫克, 2.13 毫莫耳)、二氯-((雙-二苯基膦基)二環戊二烯鐵基)-鈦(II) (與二氯甲烷之複合物, 160 毫克, 0.32 毫莫耳)、三乙胺 (600 微升, 4.3 毫莫耳)、二甲氧基乙烷 (20 毫升) 及水 (0.5

毫升)。將反應混合物加熱至 80°C，歷經 14 小時，然後冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使物質藉急驟式管柱層析純化，獲得 7-苄基-2-氯基-4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,4-d] 嘓啶 (210 毫克，32%)。

於含有 7-苄基-2-氯基-4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,4-d] 嘓啶 (73 毫克，0.22 毫莫耳) 之圓底燒瓶中，添加市購可得之 4-胺基-N-(2,6-二甲基苯基) 苯甲醯胺 (56 毫克，0.23 毫莫耳)、二乙醯氧基鈹 (II) (12 毫克，0.05 毫莫耳)、二-第三-丁基(苯基)膦 (39 毫克，0.13 毫莫耳)、碳酸鈹 (125 毫克，0.38 毫莫耳) 及甲苯 (5 毫升)。將反應混合物加熱至 100°C，歷經 14 小時，然後冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使物質藉急驟式管柱層析純化，獲得 N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-苯基-7-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,4-d] 嘓啶-2-基] 胺基} 苯甲醯胺 (60 毫克，50%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.95 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.29 (m, 5H), 7.11 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.17 (s, 6H). 對 C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 540.3 (MH<sup>+</sup>).

### 實例 250

圖式 19



N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺

將按實例 249 中所述製成之 N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-苯基-7-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基]胺基]苯甲醯胺 (60 毫克, 0.11 毫莫耳)、1,4-環己二烯 (11 微升, 0.11 毫莫耳) 及 10% 鈦 / 碳 (8 毫克) 在乙醇 (2 毫升) 中之混合物加熱至 80°C 過夜。於冷卻至室溫時, 經過矽藻土過濾反應混合物, 並在迴轉式蒸發器上濃縮。使所形成之殘留物藉預備逆相 HPLC 純化, 獲得 N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺 (31 毫克, 62%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.87 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.17 (s, 6H). 對 C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 450.2 (MH<sup>+</sup>).

使用實例 249 與 250 中所述之程序, 製成下列化合物。

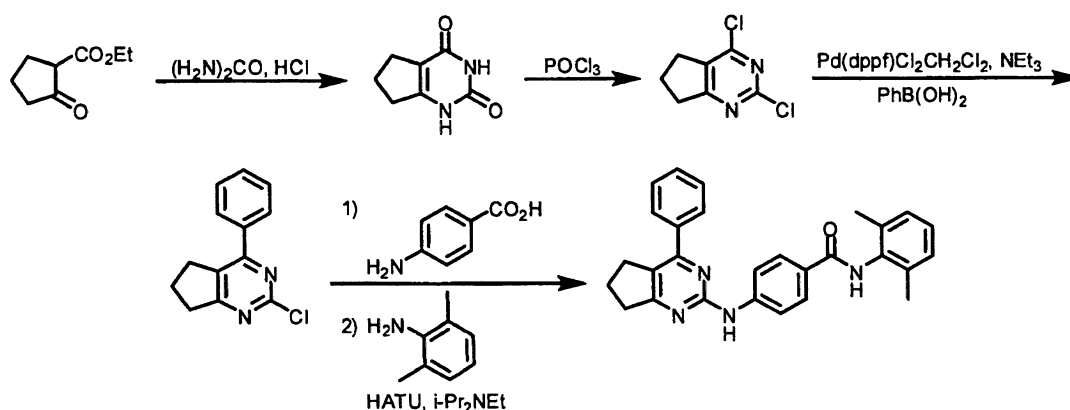
**實例 251:** N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-苯基-6-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-2-基]胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.16 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.69-7.29 (m, 9H), 7.11 (m, 3H), 4.57-4.26 (m, 2H), 3.76-3.56 (m, 2H), 2.92-2.62 (m, 4H), 2.17 (s, 6H). 對 C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI): 540.3

(MH<sup>+</sup>).

實例 252：N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 9.89 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 3.87 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.17 (s, 6H)。對 C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O 之 MS (EI)：450.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例 253

圖式 20



N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺

將 2-酮基環戊羧酸乙酯 (15.6 克, 0.10 莫耳)、尿素 (9.0 克 0.15 莫耳) 及鹽酸 (37%, 水溶液, 5 毫升) 在 EtOH (100 毫升) 中之溶液加熱至 80°C, 歷經 24 小時。使混合物冷卻至室溫, 並藉過濾收集沉澱物, 及乾燥, 獲得 6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮 (11.1 克, 73%), 為白色固體。

將 6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮 (10.0 克, 0.66 莫耳) 與氯化磷醯 (300 毫升) 之經攪拌混合物加熱至 105°C, 歷經 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 並慢慢傾倒於冰/

水混合物上。藉過濾收集所形成之固體，以水(50毫升)洗滌，及在減壓下乾燥，獲得2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(8.5克，74%)，為灰白色固體。

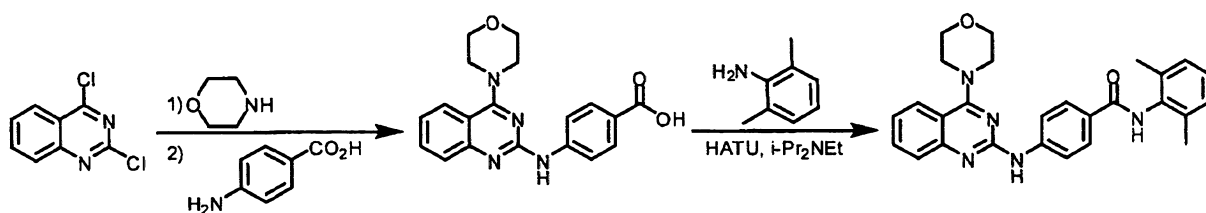
於含有2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(1.85克，10.5毫莫耳)之圓底燒瓶中，添加苯基二羥基硼烷(1.43克，11.8毫莫耳)、二氯-((雙-二苯基膦基)二環戊二烯鐵基)-鈹(II)(與二氯甲烷之複合物)(800毫克，0.98毫莫耳)、三乙胺(4.1毫升，29毫莫耳)、二甲基甲醯胺(30毫升)及水(2毫升)。將反應混合物加熱至80°C，歷經14小時，然後冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使物質藉急驟式管柱層析純化，獲得2-氯基-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(1.25克，52%)，為灰白色固體。

於2-氯基-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(1.3克，5.4毫莫耳)在2-丙醇(30毫升)中之經攪拌混合物內，添加4-胺基苯甲酸(0.82克，6.0毫莫耳)，並將混合物加熱至回流，歷經4小時。使混合物冷卻至室溫，並藉過濾收集沉澱物，以2-丙醇洗滌，及乾燥，獲得中間物苯甲酸，為黃色固體(1.5克，84%)。將此中間物之一部份(1.3克，3.9毫莫耳)以2,6-二甲苯胺(498毫克，4.12毫莫耳)、三乙胺(2.1毫升，15毫莫耳)及HATU(1.91克，5.00毫莫耳)在二甲基甲醯胺(10毫升)中處理。將此經攪拌之混合物加熱至80°C過夜，然後冷卻至室溫。以醋酸乙酯稀釋反應物，並以水萃取。以飽和碳酸氫鈉洗滌有機層，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使所形成之殘

留物藉預備逆相 HPLC 純化，獲得 N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺 (1.18 克，69%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.98 (m, 6H), 7.56 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.17 (m, 2H). 對 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O 之 MS (EI): 435.2 (MH<sup>+</sup>).

## 實例 254

圖式 21



N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啶啉-2-基)胺基]苯甲醯胺

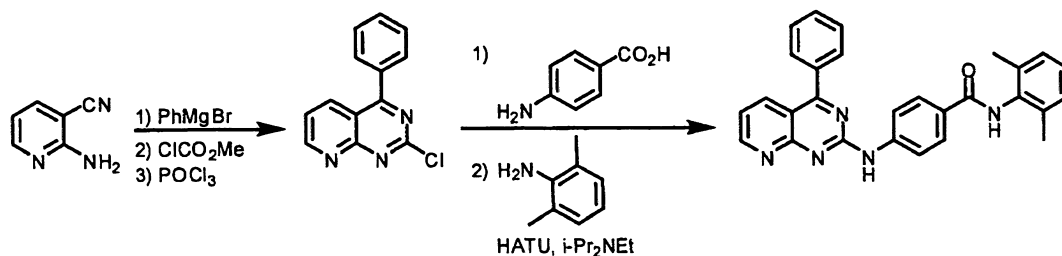
將 2,4-二氯喹啶啉 (200 毫克，1.00 毫莫耳) 與嗎福啉 (131 毫克，1.50 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 5 分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，以飽和碳酸氫鈉與 5% 氯化鋰水溶液洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。在迴轉式蒸發器上移除溶劑，獲得白色固體。將此物質與 4-胺基苯甲酸 (119 毫克，0.868 毫莫耳) 在正-丁醇 (2.5 毫升) 中之混合物加熱至 135°C，直到使丁醇沸騰脫離為止。收集固體殘留物，並以水洗滌，獲得 4-(4-嗎福啉基喹啶啉-2-基胺基) 苯甲酸 (303 毫克，100%)，灰白色固體，使用之而無需進一步純化。將此物質與 2,6-二甲苯胺 (210 毫克，1.73 毫莫耳)、Hunig 氏鹼 (300 微升，1.72 毫莫耳) 及 HATU (329 毫克，0.865 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中合併，並將混合物加熱至 65°C 過夜。使反

應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，且以水萃取。以飽和碳酸氫鈉洗滌有機層，並在迴轉式蒸發器上濃縮。使所形成之殘留物藉預備逆相 HPLC 純化，獲得 N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺 (120 毫克，26%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.50 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 8.05-8.01 (m, 3H), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.13 (s, 3H), 3.97 (bs, 4H), 3.84-3.82 (m, 4H), 2.19 (s, 6H). 對 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 之 MS (EI): 454.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 255:** 使用實例 254 中所述程序，製成 N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.94 (s, 4H), 7.86 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.77-3.75 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.55 (bs, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.97 (s, 2H). 對 C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 之 MS (EI): 539.0 (MH<sup>+</sup>).

## 實例 255

圖式 22



N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘓啉-2-基)胺基]苯甲醯胺。於苯基溴化鎂 (8.46 毫升，3.0M，在醚中，25.4 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，在室溫下，慢慢添加 2-胺基菸鹼腈 (1.01 克，8.46 毫莫耳) 在無水四

氫呋喃(10毫升)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌2小時，然後在冰水浴中冷卻至0°C。於此混合物中，慢慢添加氯甲酸甲酯(1.31毫升，16.9毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之溶液，以致使內部溫度絕不升高於0°C。於添加完成時，使混合物溫熱至室溫過夜，然後，以3N鹽酸使反應淬滅。以2N氫氧化鈉水溶液使混合物中和，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機萃液以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器上濃縮，獲得中間物(215毫克，11%)，為黃色固體，使用之而無需進一步純化。將此物質與氯化磷醯(5毫升)合併，並將混合物加熱至110°C，歷經1小時。於迴轉式蒸發器上移除揮發性物質，獲得2-氯基-4-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶(233毫克，100%)，為黃色固體。

將2-氯基-4-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶(233毫克，0.965毫莫耳)、4-胺基苯甲酸(133毫克，0.965毫莫耳)、Hunig氏鹼(300微升，1.72毫莫耳)及正-丁醇(5毫升)之混合物加熱至138°C，歷經30分鐘。於迴轉式蒸發器上移除溶劑，獲得中間物酸，為黑色油，將其以2,6-二甲苯胺(88毫克，0.73毫莫耳)、Hunig氏鹼(100微升，0.57毫莫耳)及HATU(137毫克，0.36毫莫耳)在DMF(1毫升)處理。將混合物加熱至60°C過夜。使反應物冷卻至室溫，並藉預備之逆相HPLC純化，獲得N-(2,6-二甲苯基)-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺(29.6毫克，18%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.96 (d, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.13 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). 對



$C_{28}H_{23}N_5O$  之 MS (EI) : 446.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例 256:** 使用實例 255 中所述之程序，製成 N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.60 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 3.58 (bs, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.26 (bs, 4H), 2.23 (s, 3H).  
對  $C_{32}H_{30}N_6O_2$  之 MS (EI) : 531.0 (MH<sup>+</sup>).

## 生物學實例

### 生物學實例 1

#### Light II 檢測

SHh-Smo 檢測為一種細胞為基礎之報告子檢測，在可經過美國組織培養中心 (ATCC) 取得之 SHh Light II 細胞系 (NIH-3T3) 中。此細胞系潛伏 Gli-蟲螢光素酶 (螢火蟲) 報告子，其在以重組狹狀蛋白質之 N-末端片段或小分子催動劑 HhAg1.5 刺激時顯示 6-14-倍誘發 (Frank-Kamenetsky 等人, *J Bio*, 2002, 1, 10)。此外，此細胞系含有構成上經表現之海紫羅蘭屬 (*renilla*) 蟲螢光素酶報告子 (經由 CMV 啟動子)，其可作為示值讀數使用，以偵測任何非專一性化合物作用，包括細胞毒性。

將待測化合物連續地在 DMSO 中稀釋，並將 1.5 微升液份轉移至 384-井非結合板。將化合物以 85 微升檢測培養基 (DMEM + 0.5% FBS, 5 mM HEPES, 1% NEAA, 1% PenStrep, 0.8% 基因素) 稀釋。細胞板係藉由添加 50 微升檢測培養基 (240 個細胞 / 微升) 至白色 TC 塗覆之 384-井板 (最後細胞濃度為 12,000 個

細胞/井)中而製成。將細胞板在37°C下培養過夜。

將培養基自細胞板移除，並將檢測培養基+rSHh (1.5 微克/井)中之30微升化合物添加至細胞板中。將板在37°C下培養24小時。在過夜培養之後，自細胞板吸出培養基，並將20微升蟲螢光素酶培養基(Bright-glo, Promega)添加至細胞中。將細胞培養5分鐘，並在Envision<sup>TM</sup>板讀取器(Perkn Elmer)上度量，使用蟲螢光素酶偵測擬案。IC50值係以得自rSHh刺激細胞之蟲螢光素酶訊息之百分比抑制計算，相較於未經刺激之細胞。

本發明化合物係在此項檢測中測試，且証實調制狷狀途徑活性之能力。表1中所述之化合物係全部在此項檢測中經測試，且具有低於約2  $\mu$ M之活性。下述具體實施例係針對化合物本身，以及其在治療方法中之用途。例如，於本發明之一項具體實施例中，狷狀途徑調制劑係選自表1中之化合物，在Light II檢測中具有細胞活性為約2000 nM或較低。於另一項具體實施例中，狷狀途徑調制劑係選自表1中之化合物，在Light II檢測中具有細胞活性為約250 nM或較低。於另一項具體實施例中，狷狀途徑調制劑係選自表1中之化合物，在Light II檢測中具有細胞活性為約100 nM或較低。於另一項具體實施例中，狷狀途徑調制劑係選自表1中之化合物，在Light II檢測中具有細胞活性為約30 nM或較低。於另一項具體實施例中，狷狀途徑調制劑係選自表1中之化合物，在Light II檢測中具有細胞活性為約20 nM或較低。於另一項具體實施例中，狷狀途徑調制劑係選自表1中之化合

物，在 Light II 檢測中具有細胞活性為約 10 nM 或較低。於另一項具體實施例中，狹狀途徑調劑劑係選自表 1 中之化合物，在 Light II 檢測中具有細胞活性為約 5 nM 或較低。

代表性生物學數據		
	化合物名稱	在 Light II 檢測中之活性 (nM)
	3-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	6.2
	N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺	16.4
	N-(2-甲基-5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	3.4
	N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	6.1
	N-(2,6-二甲基苯基)-4-{[4-苯基-6-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-2-基]胺基}苯甲醯胺	155.9
	N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	5.8
	N-[2-甲基-5-(1H-吡啶-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	6.3
	5-氟-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]噻吩-2-羰醯胺	166.3
	N-{2-甲基-5-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	6.2
	N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺	3.6

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺	25.8
4-苯基-N-[1-(苯基羰基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-2-胺	68.4
N-{5-[(4-乙基六氫吡啶-1-基)羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺	23.9
4-[(4-環丙基喹唑啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺	2.8
N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[[4-(2-噻吩基)喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺	21.0
4-[[4-(1-甲基乙基)喹唑啉-2-基]胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺	17.8

## 生物學實例 2

### Daoy-Gli1 檢測

Daoy 為人類神經管胚細胞瘤細胞系，其係藉由誘發許多基因，包括途徑成份 Gli1 與 PTCH1，對音波狹狀物有回應。此項檢測係度量內源標的基因在人類腫瘤細胞系中之 Hh-專一誘發。在經平滑化 (Smo) 之似 GPCR 受體中之活化突變型已被發現於約 40% 偶發 BCC (6, 12-14) 與 25% 原神經外胚層腫瘤 (12, 14) 中。突變 Smo 受體在 Daoy 神經管胚細胞瘤細胞系 (W535L 與 S533N) 中之強迫表現會造成經提高之途徑活性，其不會因添加 rSHh-N 而被進一步誘發。此等經設計之細胞系，Daoy\_Smo\_W535L 與 Daoy\_Smo\_S533N，係用以評估化合物抑制病理學上有關聯突變受體功能之能力。

將 Daoy 細胞於  $3 \times 10^4$  個細胞 / 井下覆蓋在 96-井板中，於

MEM/10% FCS 內，且隔天，使細胞在 MEM/0.05% FCS 中血清耗乏 24 小時。將細胞隨後以 50 微克 / 毫升 rSHh-N，在 MEM/0.05% FCS/0.3% DMSO 加上或減去化合物中處理 24 小時。KAAD-環巴胺 (cyclopamine) 為對照拮抗劑。關於本發明化合物，起始劑量為 1000 nM。化合物處理係以一式三份，作成六點劑量，伴隨著四倍連續稀釋液進行。在化合物處理後，mRNA 單離、cDNA 合成及 TaqMan<sup>®</sup> 反應係以下列套件進行：mRNA Catcher<sup>TM</sup> (Invitrogen) 與 TaqMan<sup>®</sup> (應用生物系統 (Applied Biosystems))。TaqMan<sup>®</sup> 反應係以一式四份，使用關於 Gli1 (標的) 與  $\beta$ 2-巨球蛋白 (對照組) 之雙重化探測物進行。藉由 rSHh 之 Gli1 誘發，使用此提案，一般係為十倍至二十倍。

本發明化合物係在此項檢測中測試，且証實調制狹途徑活性之能力。下述具體實施例係針對化合物本身，以及其在治療方法中之用途。例如，於本發明之一項具體實施例中，狹途徑調制劑係選自表 1 中之化合物，在 Daoy-Gli1 檢測中具有細胞活性為約 2800 nM 或較低。於另一項具體實施例中，狹途徑調制劑係選自表 1 中之化合物，在 Daoy-Gli1 檢測中具有細胞活性為約 1000 nM 或較低。於另一項具體實施例中，狹途徑調制劑係選自表 1 中之化合物，在 Daoy-Gli1 檢測中具有細胞活性為約 450 nM 或較低。於另一項具體實施例中，狹途徑調制劑係選自表 1 中之化合物，在 Daoy-Gli1 檢測中具有細胞活性為約 200 nM 或較低。於另一項具體實施例中，狹途徑調制劑係選自表 1 中之化合物，在 Daoy-Gli1 檢測中具有細胞活性為約 50 nM 或較低。於另一

項具體實施例中，狹狀途徑調劑係選自表1中之化合物，在Daoy-Gli1檢測中具有細胞活性為約20 nM或較低。於另一項具體實施例中，狹狀途徑調劑係選自表1中之化合物，在Daoy-Gli1檢測中具有細胞活性為約10 nM或較低。於另一項具體實施例中，狹狀途徑調劑係選自表1中之化合物，在Daoy-Gli1檢測中具有細胞活性為約6 nM或較低。於另一項具體實施例中，狹狀途徑調劑係選自表1中之化合物，在Daoy-Gli1檢測中具有細胞活性為約4 nM或較低。

### 生物學實例3

狹狀細胞為基礎之示值讀數：在KYSE-180細胞中之即時PCR (TaqMan<sup>®</sup>) 檢測

KYSE-180為一種人類食管癌細胞系，當藉由誘發許多Hh-回應基因包括途徑Gli1與PTCH1度量時，顯示對SHh刺激具回應性。此項檢測係度量內源標的基因在人類腫瘤細胞系中之Hh-專一誘發。

將KYSE-180細胞於 $1.4 \times 10^5$ 個細胞下覆蓋在96-井板中之RPMI/10% FCS內。隔天，使細胞在MEM/0.05% FCS中血清耗乏24小時。將細胞隨後在MEM/0.05% FCS/0.3% DMSO加上或減去化合物中處理24小時。化合物處理係以一式三份作成六點劑量回應，伴隨著四倍連續稀釋液進行。在化合物處理後，mRNA單離、cDNA合成及TaqMan<sup>®</sup>反應係以下列套件進行：mRNA Catcher<sup>TM</sup> (Invitrogen) 與TaqMan<sup>®</sup> (應用生物系統 (Applied Biosystems))。TaqMan<sup>®</sup>反應係以一式四份，使用關於Gli1 (標的) 與 $\beta$ 2-巨球蛋白 (對照組) 之雙重化探測物進行。

關於KYSE-180細胞，使用此擬案，藉由rSHh之Gli1誘發一般係為五倍至十倍。

#### 生物學實例4

狹狀細胞為基礎之示值讀數：Gli1、Gli2及Gli3蛋白質蓄積

Gli1與Gli2兩者已被証實主要是充作轉錄活化劑，且經提高之Hh發出訊息會造成活性Gli1與Gli2蛋白質之蓄積。另一方面，Gli3具有轉錄活化劑與抑制劑兩種功能。於Hh發出訊息不存在下，較大Gli3活化劑(Gli3A, 190 kDa)係被處理成較小抑制劑形式(Gli3R, 85 kDa)，然而此途徑之刺激會造成Gli3A之蓄積，在Gli3R之犧牲下。評估此等近端示值讀數在Hh-回應細胞系中，於活體外與活體內(得自腫瘤異種移植動物)之程度，係提供關於途徑活化作用之直接示值讀數。

#### 生物學實例5

狹狀細胞為基礎之示值讀數：Gli1、Gli2及Gli3蛋白質

#### 蓄積免疫沉澱作用(IP)-Western擬案

將三微克捕獲抗體(抗-Gli1 (AF3324, R&D系統, 抗-Gli2 (sc-28674, Santa Cruz生物技術)或抗-Gli3 (sc-20688, Santa Cruz生物技術)獨立地以2000微克得自己澄清溶胞產物(得自腫瘤或細胞為基礎之研究)之總蛋白質培養，在4°C下使用過夜，於20微升蛋白質G塗覆之瓊脂糖珠粒(Amersham)存在下。將珠粒以溶胞緩衝劑(50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 0.1% SDS, 0.5% 去氧膽酸鈉, 1 mM EDTA, 50 mM NaF, 1 mM 焦磷酸鈉, 1 mM 原鈳酸鈉, 2 mM 氟化苯基甲磺鹽, 10微克/毫升抑肽酶, 5微克/毫升亮肽素及5微克/毫升胃蛋白酶

抑制素 A) 洗滌四次。將捕獲珠粒與 20 微升 LDS 試樣緩衝劑及還原試劑混合，並於 75°C 下加熱 10 分鐘。將試樣裝填至標準 4-12% Bis-Tris 凝膠 (Biorad) 上，且使蛋白質轉移至硝基纖維素薄膜。Gli 蛋白質係經由以原始抗體 (抗 -Gli1 (sc-20687, Santa Cruz 生物技術)、抗 -Gli2 (sc-28674, Santa Cruz 生物技術) 或抗 -Gli3 (sc-20688, Santa Cruz 生物技術)) 沾吸，在 1:200 稀釋下，於 5% 脫脂牛乳/TBST 中，在 4°C 下偵測過夜。將沾吸物在 TBST 中洗滌三次，及以 HRP-共軛抗-兔子抗體，在 5% 脫脂牛乳/TBST) 中沾吸 60 分鐘，使用 ReliaBLOT 套件 (WB120, Bethyl 實驗室)。將細胞膜在室溫下，以 SuperSignal West Pico 套件 (Pierce) 探測 5 分鐘，且曝露至薄膜。定量係使用 ImageQuant TL 完成。

### 生物學實例 6-9

#### 藥效異種移植腫瘤模式

#### Daoy 人類神經管胚細胞瘤細胞系

人類 Daoy 神經管胚細胞瘤細胞系係經設計以過度表現音波狹狀物之 N-末端功能部位 (SHh-N)。具有經提高含量 SHh (藉由 Taqman<sup>®</sup> 分析確認) 之此細胞系之單一無性繁殖系 (無性繁殖系 4) 係以 Gli1 與 Ptch1 mRNA 之高含量活體外表現為基礎作選擇。再者，於雌性無胸腺老鼠中，經生長為異種移植植物之此無性繁殖系之分析，當與包含母體 Daoy 細胞系之腫瘤比較時，當在即時 PCR (TaqMan<sup>®</sup>) 檢測中使用物種專一引物評估時，顯現出人類與老鼠 Hh 回應基因 (Gli1 與 Ptch1) 兩者之經提高含量。因此，係利用此細胞系，以評估狹狀途徑抑制劑調制此途徑於活體內活性之能力。



皮內 (ID) 腫瘤係經由將  $5 \times 10^6$  個細胞 (在 HBSS 中) + 50% Matrigel (在 HBSS 中) 植入無毛老鼠之後腰窩中而產生。化合物係藉由口腔灌食法 (口服) 投予帶有腫瘤之老鼠。在不同時點下收集腫瘤，接著為 RNA 單離、cDNA 合成及 TaqMan<sup>®</sup> 反應，使用以下套件：個別為 mRNA Catcher<sup>TM</sup> (Invitrogen) 與 TaqMan<sup>®</sup> (應用生物系統 (Applied Biosystems))。反應係以一式四份，使用關於 Gli1 (標的) 與 GAPDH (對照組) 之雙重化探測物進行。此外，收集全血液，且製備血漿供化合物之生物分析用。亦進行粗製腫瘤溶胞產物之生物分析。

#### **Panc-1 人類胰癌細胞系**

已發現 Panc-1 人類胰管癌細胞會表現 SHh 配位體。已發現老鼠 Hh 回應基因 (Gli1 與 Ptch1) 係在老鼠基質隔室中，於雌性無毛老鼠宿主中生長之 Panc-1 腫瘤中被向上調節，且 Hh 途徑抑制劑之投藥會降低老鼠 Gli1 與 Ptch1 表現程度。對照上而言，在隱藏 Panc-1 腫瘤之老鼠中，於 Hh 抑制劑投藥後，未發現人類 Hh 回應基因之顯著抑制。因此，Panc-1 異種移植物腫瘤係代表胰腫瘤之臨床上有關聯模式，其係分泌 SHh，及調節 Hh 途徑在支持腫瘤生長之基質隔室中之活性。大部份人類胰腺癌及其先質損害係異常表現 SHh。此外，SHh 在前列腺異種移植腫瘤模式中之強迫表現已被証實會加強腫瘤生長。關於活體內移植，係將 100 微升冷 Hanks 平衡鹽溶液中之  $3 \times 10^6$  個細胞注入雌性無毛老鼠之右邊後腰窩中。

#### **HT-29 人類結腸癌細胞系**

HT29 細胞表示經區別人類結腸腺癌。於文獻上據報告此

細胞系係對外源 SHh 刺激有回應。分析顯示 SHh 與 Ihh 配位體之過度表現。老鼠 Hh 回應基因 (Gli1 與 Ptch1) 係在老鼠基質隔室中，於雌性無毛老鼠宿主中生長之 Panc-1 腫瘤中被向上調節，且 Hh 途徑抑制劑之投藥係降低老鼠 Gli1 與 Ptch1 表現程度。對照上而言，在隱藏 HT-29 腫瘤之老鼠中，於 Hh 抑制劑投藥後，未發現人類 Hh 回應基因之顯著抑制。因此，HT-29 異種移植物腫瘤係代表結腸腫瘤之臨床上有關聯模式，其係分泌 SHh，及調節 Hh 途徑在支持腫瘤生長之基質隔室中之活性。已於文獻上報告 SHh 途徑之調節功能障礙係極經常被發現於人類結腸直腸癌中。此外，SHh 在前列腺異種移植腫瘤模式中之強迫表現已被証實會加強腫瘤生長。因此，HT-29 異種移植物腫瘤為一種研究 SHh 途徑抑制劑在人類結腸直腸腺癌中之作用之有關聯模式。關於活體內移植，係將 100 微升冷 Hanks 平衡鹽溶液中之  $2 \times 10^6$  個細胞注入雌性無毛老鼠之右邊後腰窩中。

#### U-87MG 人類神經膠質母細胞瘤細胞系

U-87MG 細胞系係在先前於文獻上經描述在活體外與活體內研究兩者中，對 Smo 抑制劑環巴胺處理具敏感性。此外，據報告此細胞系會表現許多幹性基因，顯示腫瘤幹細胞之存在，其可在化學療法之後負責腫瘤自動更新與再生長。關於神經膠質母細胞瘤之臨床過程之幹細胞之重要性，顯示係經良好地建立，且以 Hh 抑制劑將此細胞群集作為標的可提供治療利益。因此，U-87MG 神經膠質母細胞瘤異種移植物可提供有價值且有關聯之動物模式，以測試 Hh

途徑抑制劑對於幹細胞所驅動之再生長與 CNS 腫瘤之化學抗性之作用。關於活體內移植，係將 100 微升冷 Hanks 平衡鹽溶液中之  $2 \times 10^6$  個細胞注入雌性無毛老鼠之右邊後腰窩中。

### 生物學實例 10

#### 藥效研究提案

皮下異種移植物腫瘤係在如上述之無毛老鼠中產生。將化合物藉由口腔灌食法(口服)投予帶有腫瘤之老鼠，在對各化學骨架為專一之配方中，其係從溶液改變成均質懸浮液。在不同時點下收集腫瘤，接著為 RNA 單離、cDNA 合成及 TaqMan<sup>®</sup> 反應，使用以下套件：個別為 mRNA Catcher<sup>™</sup> (Invitrogen) 與 TaqMan<sup>®</sup> (應用生物系統 (Applied Biosystems))。TaqMan<sup>®</sup> 反應係以一式四份，使用對老鼠與人類 Gli1、Ptch1 及 GAPDH (對照組) 之物種專一探測物進行。收集全血液與粗製腫瘤溶胞產物，且製備以供生物分析用，以測定待測化合物之濃度。

### 生物學實例 11-12：功效研究提案

#### 單一藥劑處理

關於此等研究之標準實驗設計係涉及在預期會調制 Hh 發出訊息途徑之劑量範圍下，以 PD 研究為基礎，口服投予 Smo 抑制劑。當經建立之固態腫瘤達到 ~100 毫克時，起始服藥使用法。替代劑量服用法之探測亦經由以循環方式 (q2d 或 q3d) 投予化合物進行。在整個 14 天服藥期間，腫瘤大小係每週度量兩次，而體重係每日度量。耐藥性係在此等研

究中藉由每日度量體重而被監測。收集血漿試樣以供臨床化學與血液學分析用，及測定化合物濃度之血漿分佈形態。

#### 以標準化學治療劑之合併及/或相繼處理

癌症幹細胞係被定義為不連續細胞群集，其會表現專一細胞表面標記物，且顯示高度提昇之存活期、自動更新及生瘤性質。此等癌症幹細胞，在文獻上所述之一些實驗環境中，已証實會對目前使用之化學療法賦予抵抗性。於文獻上，狹狀途徑已被証實對於在乳房、中樞神經系統中及在多發性骨髓瘤中腫瘤之幹細胞更新係為必須。再者，於食管癌模式中，在化學療法後，Hh發出訊息之向上調節已被描述於文獻中。胰癌與神經膠質瘤係在最具化學抵抗性之人類惡性病中，且幹性基因表現形態("幹性記號")係被描述於臨床試樣中，以及在文獻上之兩種腫瘤類型之異種移植模式中。使用此等腫瘤模式，以訴求當以合併治療投予時，Hh途徑之抑制劑是否可加強標準化學治療劑之功效，或當在投予化學療法之後連續地使用時，是否延緩腫瘤再生長。抗代謝物治療藥品，譬如真西塔賓(gemcitabine)，係以組合使用於Panc-1胰癌中，而天莫洛醯胺(temozolomide)，一種烷基化劑，係被使用於U-87MG神經膠質母細胞瘤腫瘤異種移植模式中。

在共同組合治療中，Hh途徑抑制劑係併用標準化學治療劑(真西塔賓或天莫洛醯胺)一起投藥。進行單一藥劑治療，以評估當化合物係以組合投予時可能之加成或增效作用。當經建立之固態腫瘤達到~100毫克時，即起始服藥使用

法。在整個14天服藥期間，腫瘤大小係每週度量兩次，而體重係每日度量。耐藥性係在此等研究中，藉由每日度量體重而被監測。收集血漿試樣以供臨床化學與血液學分析用，及測定化合物濃度之血漿分佈形態。

在連續服用法中，單一藥劑標準化學治療劑(真西塔賓或天莫洛醯胺)係被投予歷經14天期間，以抑制腫瘤生長及/或引致腫瘤退化。於標準化學治療劑治療之後，服用Hh抑制劑，以測定其對於腫瘤再生長之作用。以Hh抑制劑之治療可就在完成標準化學療法之後或在特定"離開治療"期間之後起始，依研究設計而定。當經建立之固態腫瘤達到~100毫克時，即起始服藥使用法。在整個14天服藥期間，腫瘤大小係每週度量兩次，且體重係每日度量。耐藥性係在此等研究中，藉由每日度量體重而被監測。收集血漿試樣以供臨床化學與血液學分析用，及測定化合物濃度之血漿分佈形態。

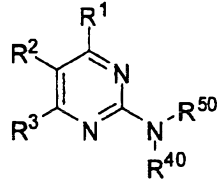
### 免疫組織化學

在功效研究終止時，將腫瘤切除，並以組織學方式檢查關於細胞凋零之誘發(TUNEL)、微血管密度(CD31染色)、增生細胞(Ki67染色)及壞死(蘇木素/曙紅染色)。此外，將腫瘤切片染色供表現SHh途徑(Gli1、SHh、Smo)與癌症幹細胞之生物標記物(例如Nestin、CD131、ALDH)。耐藥性係在此等研究中藉由每日度量體重而被監測。收集血漿試樣以供臨床化學與血液學分析用，及測定化合物濃度之血漿分佈形態。

前述發明已大致詳細地藉由說明與舉例方式加以描述，以達清楚與明瞭之目的。熟諳此藝者將顯而易見的是，改變與修正可在隨文所附請求項之範圍內實施。因此，應明瞭的是，上述說明係意欲為說明性而非限制性。因此，本發明之範圍不應參照上述說明文作決定，而是應替代地參照下述隨文所附之請求項作決定，伴隨著此等請求項作為標題之全範圍等效事物。在本申請案中引述之所有專利、專利申請案及刊物均據此以其全文併入供參考，以提供所有目的，達猶如各個別專利、專利申請案或公報係如此個別地經表示一樣之相同程度。

## 五、中文發明摘要：

本發明係針對式I化合物

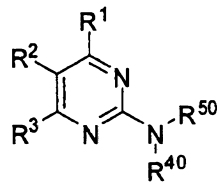


I

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，此外為製備式I化合物之方法，及使用式I化合物以治療癌症之方法。

## 六、英文發明摘要：

The present invention is directed to a compound of Formula I

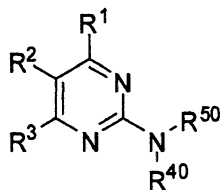


I

or a single isomer thereof; where the compound is optionally as a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or combination thereof, in addition to methods of preparing a Compound of Formula I, and methods of using a Compound of Formula I to treat cancer.

## 十、申請專利範圍：

### 1. 一種式I化合物



I

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，其中

$R^1$  為烷基、環烷基、苯基或雜芳基，其中環烷基、苯基及雜芳基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代；

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啶基一起形成喹啉基，視情況在 5-, 6-, 7- 及 8- 位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；或

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啶基一起形成吡啶并 [3,2-d]嘓啶基、吡啶并 [4,3-d]嘓啶基、吡啶并 [3,4-d]嘓啶基或吡啶并 [2,3-d]嘓啶基，其每一個係視情況在 5-, 6-, 7- 及 8- 位置之碳原子上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基、羥基、雜環烷基烷氧基、雜環烷基及被烷基取代之雜環烷基；或

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啶基一起形成 6,7-二氫-5H-環戊并 [d]嘓啶基、5,6,7,8-四氫喹啉基或 6,7,8,9-四氫-5H-環庚并 [d]嘓啶基；或

$R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之嘓啶基一起形成 5,6,7,8-四氫吡啶并 [3,2-d]嘓啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d]嘓啶基、5,6,7,8-四

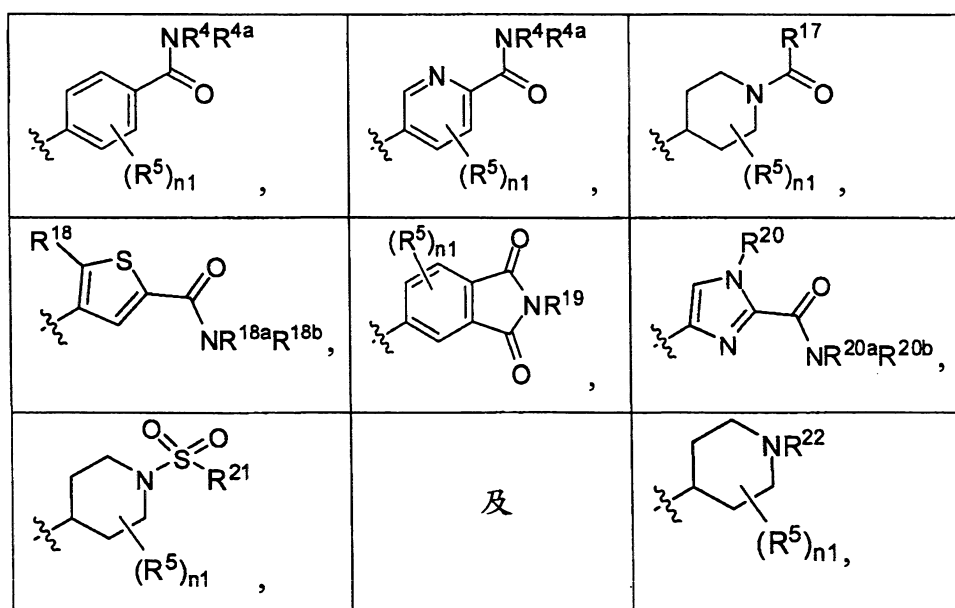


氫吡啶并[3,4-d]嘧啶基或5,6,7,8-四氫吡啶并[2,3-d]嘧啶基，其每一個係視情況在5-, 6-, 7-及8-位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧羰基、苄氧羰基及視情況經取代之苯基烷基；

各 $R^6$ ，當 $R^6$ 存在時，係獨立選自烷基、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、羥烷基、烷氧羰基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基、二烷胺基烷胺基、烷氧基烷胺基、雜環烷基及雜環烷基烷基；其中雜環烷基，無論是單獨或作為雜環烷基烷基之一部份，係視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{40}$ 為氫或烷基；

$R^{50}$ 係選自



$n_1$  為 0, 1 或 2；

各 $R^5$ ，當 $R^5$ 存在時，係獨立為烷基、羥基、烷氧基、胺基、

烷基、二烷基、鹵基、硝基、雜環烷基、雜環烷基胺基或雜環烷基烷氧基；其中各雜環烷基，無論是單獨或作為 $R^5$ 中另一個基團之一部份，係獨立視情況被烷基或烷氧羰基取代；

$R^{4a}$ 為氫或烷基；

$R^4$ 為雜芳基，被一個 $R^8$ 取代，且另外被1或2個 $R^{8a}$ 取代；

$R^4$ 為苯基，被一個 $R^{29}$ 取代，且另外被1或2個 $R^{9a}$ 取代；

$R^4$ 為環烷基，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

或 $R^4$ 為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基；

$R^{17}$ 為環烷基、雜環烷基(視情況被一或兩個選自烷基與烷氧羰基之基團取代)、苯基烷基胺基、苯基烷基或苯基；其中各苯基，無論是單獨或作為 $R^{17}$ 中基團之一部份，係被1, 2或3個 $R^{9a}$ 取代；

$R^{18}$ 為氫、鹵基或烷基；

$R^{18a}$ 為氫或烷基；

$R^{18b}$ 為被1, 2或3個 $R^{8a}$ 取代之雜芳基，或 $R^{18b}$ 為被1, 2或3個 $R^{9a}$ 取代之苯基；

$R^{19}$ 為被1, 2或3個 $R^{9a}$ 取代之苯基，或 $R^{19}$ 為被1, 2或3個 $R^{8a}$ 取代之雜芳基；

$R^{20}$ 為氫、烷基、烷羰基、烷基磺醯基或烷氧羰基；

$R^{20a}$ 為氫或烷基；

$R^{20b}$ 為被1, 2或3個 $R^{8a}$ 取代之雜芳基，或 $R^{20b}$ 為被1, 2或3個 $R^{9a}$ 取代之苯基；

$R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{21}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基，或  $R^{21}$  為視情況被烷基或烷氧羰基取代之雜環烷基；

$R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{9a}$  取代之苯基，或  $R^{22}$  為被 1, 2 或 3 個  $R^{8a}$  取代之雜芳基；

各  $R^8$  係獨立為烷基、環烷基、苯基烷氧基烷基或  $R^{9b}$ ；

各  $R^{8a}$  係獨立為氫、鹵基或  $R^8$ ；

各  $R^{9a}$  係獨立為氫、 $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；

$R^{29}$  為  $R^{9b}$  或  $R^{9c}$ ；其條件是， $R^{29}$  為  $R^{9b}$ ，當  $R^1$  為未經取代之苯基時，且當  $R^1$  為被 1, 2 或 3 個獨立選自烷基、鹵基、烷氧基、羥烷基、胺基烷基及烷氧羰基之  $R^6$  取代之苯基時；

各  $R^{9b}$ ，當  $R^{9b}$  存在時，係獨立為胺基、烷胺基、二烷胺基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷氧基、胺基烷氧基、烷胺基烷氧基、二烷胺基烷氧基、視情況經取代之雜芳基、氰基、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CR^{14a}(=NR^{14b})$ 、 $-C(=NR^{24})R^{24a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}-C(O)NR^{12}R^{12a}$  或被一或兩個  $R^{11}$  取代之烷基；

各  $R^{9c}$ ，當  $R^{9c}$  存在時，係獨立為烷基、鹵烷基、羥烷基、鹵基、羥基、烷氧基、氰基、硝基或苯基羰基；

各  $R^{11}$  係獨立選自羥基、 $-NR^{15}R^{15a}$ 、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之環烷基；

$R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、羥基、烷氧基、烷基、胺基、烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、羥烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被 1, 2 或 3 個基團取代，取代基獨立選自烷基、羥烷基、鹵烷基、烷羰基、烷氧羰基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之苯基及視情況經取代之苯基烷基；

$R^{13}$  為氫或烷基；

$R^{13a}$  為烷基、胺基烷基、烷胺基烷基或二烷胺基烷基；

各  $R^{14}$  係獨立為氫、烷基、羥基、烷氧基、視情況經取代之雜芳烷基或視情況經取代之雜環烷基烷基；

各  $R^{14a}$  為氫或烷基；

$R^{14b}$  為烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基或視情況經取代之雜環烷基；

$R^{15}$  為氫、烷基、烷氧烷基、羥烷基或鹵烷基；

$R^{15a}$  為氫、烷基、烷氧烷基、鹵烷基、羥烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、烷胺基羰基烷基、二烷胺基羰基烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之苯基烷基；

$R^{23}$  為氫或烷基；

$R^{23a}$  為氫、烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基或視情況經取代之雜環烷基烷基；

$R^{2,4}$  為氫或烷基、羥基或烷氧基；且

$R^{2,4a}$  為羥基、烷氧基、胺基、烷胺基或二烷胺基。

2. 如請求項1之化合物，其係選自N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺；N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
3. 如請求項1之化合物，其中 $R^{4,0}$ 為氫，且 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘓啶基一起形成喹啉基，視情況在5-, 6-, 7-及8-位置上被一或兩個基團取代，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵基及羥基；或其單一異構物，其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
4. 如請求項3之化合物，其係選自

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-環丙基苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2-嗎福啉-4-基苯基)苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(4-甲基四氫吡咯-3-基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基苯基)-4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；

4-[(6-氯基-4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺；及

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

5. 如請求項3之化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 和彼等所連接之嘧啶基一起形成喹啉基，其不在5-, 6-, 7-或8-位置上被取代；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
6. 如請求項5之化合物，其中 $R^1$ 為烷基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
7. 如請求項5之化合物，其中 $R^1$ 為視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代之雜芳基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
8. 如請求項5之化合物，其中 $R^1$ 為視情況被1, 2或3個 $R^6$ 取代之環烷基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
9. 如請求項5之化合物，其中 $R^1$ 為被一或兩個 $R^6$ 取代之苯基，其中各 $R^6$ 係獨立為胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、雜環烷基烷基(視情況被烷基或烷氧羰基取代)、胺基烷胺基、烷胺基烷胺基或二烷胺基烷胺基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
10. 如請求項5之化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基；或其單

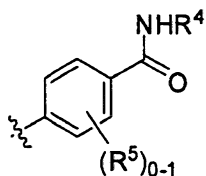
一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

11. 如請求項10之化合物，其係選自

N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]六氫吡啶-1-羧醯胺；
N-[1-(1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺；
4-苯基-N-[1-(苯基羰基)六氫吡啶-4-基]喹啉-2-胺；
4-苯基-N-[1-(苯乙醯基)六氫吡啶-4-基]喹啉-2-胺；
N-{1-[(2,6-二氯苯基)乙醯基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹啉-2-胺；
4-苯基-N-[1-(2-苯丙醯基)六氫吡啶-4-基]喹啉-2-胺；
N-{1-[(3,5-二甲基異呔唑-4-基)磺醯基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹啉-2-胺；
N-{1-[(2,6-二氯苯基)羰基]六氫吡啶-4-基}-4-苯基喹啉-2-胺；
3-({4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]六氫吡啶-1-基}羰基)六氫吡啶-1-羧酸1,1-二甲基乙酯；
N-[1-(環己羰基)六氫吡啶-4-基]-4-苯基喹啉-2-胺；
2-(2,6-二甲基苯基)-5-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；
N-(2,6-二甲基苯基)-1-甲基-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-1H-咪唑-2-羧醯胺；
5-氯-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]噻吩-2-羧醯胺；
N-(4-甲基四氫吡咯-3-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-5-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]吡啶-2-羧醯胺；及

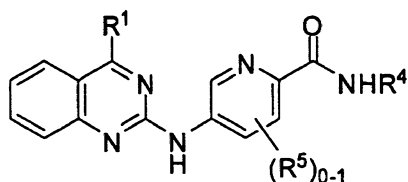
其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

12. 如請求項 5 之化合物，其中  $R^{50}$  為



或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

13. 如請求項 1 之化合物，其係根據式 Ib



Ib;

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

14. 如請求項 12 或 13 之化合物，其中  $R^4$  為被一個  $R^8$  取代之雜芳基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

15. 如請求項 14 之化合物，其係選自

N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(4-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并氧氮七元(烯)-7-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；



N-[2-(2-羥乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

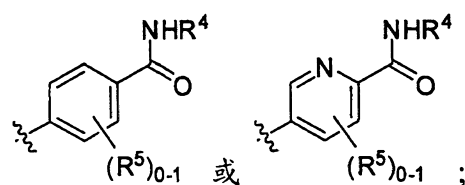
4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(2,3,3-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)苯甲醯胺；及

其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

16. 如請求項 12 或 13 之化合物，其中  $R^4$  為苯基，被  $R^{29}$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取代；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

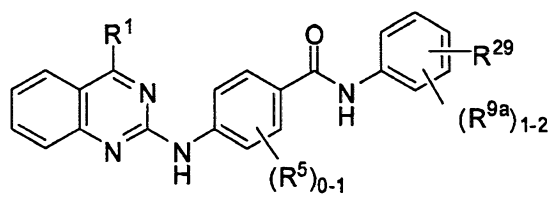
17. 如請求項 16 之化合物，其中各  $R^{9a}$  係獨立為氫或烷基；或其單一異構物，其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

18. 如請求項 5 之化合物，其中  $R^1$  為烷基、環烷基或雜芳基，其中環烷基與雜芳基係視情況被 1, 2, 或 3 個  $R^6$  取代； $R^{50}$  為



$R^4$  為苯基，被一個  $R^{29}$  取代，且另外被 1 或 2 個  $R^{9a}$  取代； $R^{29}$  為  $R^{9c}$ ；且各  $R^{9a}$  係獨立為氫或  $R^{9c}$ ；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

19. 如請求項 1 之化合物，其係根據式 Ic



或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

20. 如請求項 19 之化合物，其係選自

N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{4-[4-{{3-(乙氧基)丙基}胺基}苯基]噻唑啉-2-基}胺基}苯甲醯胺；

4-{{4-環丙基噻唑啉-2-基}胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺；

N-[2,5-雙(羥甲基)苯基]-4-{{4-苯基噻唑啉-2-基}胺基}苯甲醯胺；

N-[2-(羥甲基)-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-{{4-苯基噻唑啉-2-基}胺基}苯甲醯胺；

4-{{4-環己基噻唑啉-2-基}胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺；及

其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

21. 如請求項 19 之化合物，其中 R<sup>1</sup> 為烷基或視情況被一個 R<sup>6</sup> 取代之雜芳基；R<sup>29</sup> 為 R<sup>9c</sup>，其中 R<sup>9c</sup> 為烷基；且各 R<sup>9a</sup> 係獨立為氫或 R<sup>9c</sup>，其中 R<sup>9c</sup> 為烷基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

22. 如請求項 19 之化合物，其中 R<sup>1</sup> 為被一或兩個 R<sup>6</sup> 取代之苯基，其中各 R<sup>6</sup> 係獨立為烷胺基烷基、二烷胺基烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、雜環烷基烷基(視情況被烷基或烷氧羰基取代)、胺基

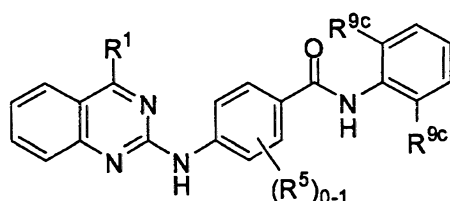
烷胺基、烷胺基烷胺基或二烷胺基烷胺基； $R^{29}$ 為 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；且 $R^{9a}$ 為氫或 $R^{9c}$ ，其中 $R^{9c}$ 為烷基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

23. 如請求項19之化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基；各 $R^{9a}$ 係獨立為氫或烷基；且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ；或其單一異構物，其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

24. 如請求項22或23之化合物，其中 $R^{9b}$ 為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 或被一個 $R^{11}$ 取代之烷基；或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

25. 如請求項24之化合物，其係選自N-{3-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；N-[3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；及其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

26. 如請求項1之化合物，其係根據式II



其中 $R^1$ 為烷基； $R^1$ 為視情況被一或兩個烷基取代之雜芳

基；或 R<sup>1</sup> 為苯基，被一個甲胺基、異丙基胺基、異丁基胺基、二甲胺基、二甲胺基羰基、胺基羰基、嗎福啉基甲基、4-甲基六氫吡啶基甲基或二甲胺基甲基取代；或其單一異構物，其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

27. 如請求項 26 之化合物，其係選自

N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{[4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺}；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{[4-(1H-吡啶-4-基)喹啉-2-基]胺基}苯甲醯胺}；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(呋喃-3-基)喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
4-({[4-[4-(二甲胺基)苯基]喹啉-2-基]胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺}；
3-{2-[[4-{{(2,6-二甲基苯基)胺基}羰基}苯基)胺基]喹啉-4-基}-N,N-二甲基苯甲醯胺；
4-({[4-[4-(胺基羰基)苯基]喹啉-2-基]胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺}；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-({[4-[3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺}；
4-{{[4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)喹啉-2-基]胺基)-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺}；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-{{3-[[4-甲基六氫吡啶-1-基]甲基]苯基}喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
4-[[4-{{3-[[二甲胺基]甲基]苯基}喹啉-2-基]胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺}；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-({[4-[4-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]喹啉-2-基]胺基)苯甲醯胺}；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-{{4-[[4-甲基六氫吡啶-1-基]甲基]苯基}喹啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；

4-[(4-{4-[(二甲胺基)甲基]苯基}喹唑啉-2-基)胺基]-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-({4-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-2-基}胺基)苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(2-甲基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]苯基}喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

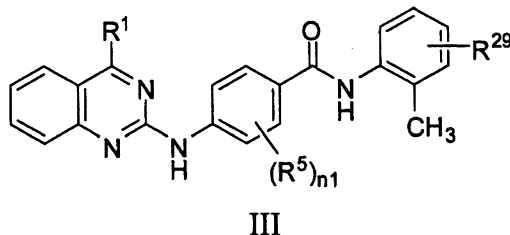
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[[4-(1H-咪唑-5-基)喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-甲基喹唑啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；及

其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

28. 如請求項1之化合物，其係根據式III



或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

29. 如請求項28之化合物，其係選自

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[[4-(4-氟苯基)喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[[4-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；

4-[[4-(3-溴苯基)喹唑啉-2-基]胺基]-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；

4-{[4-(4-氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(1-甲基乙基)喹唑啉-2-基]胺基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2-溴苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2'-溴基聯苯-2-基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(3,5-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2,3-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)喹唑啉-2-基]胺基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2,4-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(3,4-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-{[4-(2,5-二氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(2-噻吩基)喹唑啉-2-基]胺基}苯甲醯胺；
N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-{[4-(4-吡啶-2-基)喹唑啉-2-基]胺基}苯甲醯胺；

4-{[4-(3,5-二氟苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}苯甲醯胺；
4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲酸；
N,4-二甲基-N-(甲氧基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；
N-羥基-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-胺基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{2-甲基-5-[(E)-(嗎福啉-4-基亞胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-青色,藍綠色,氰基-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
4-{[4-(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基)苯基]喹啉-2-基]胺基}-N-(2,6-二甲基苯基)苯甲醯胺；
4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]-N-1H-四唑-5-基苯甲醯胺；
4-{[4-(4-氟苯基)喹啉-2-基]胺基}-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-甲基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(二乙胺基)(亞胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯羧亞胺酸甲酯；
4-[(4-乙基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺；
4-[(4-環丙基喹啉-2-基)胺基]-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺；
4-{[4-(1-甲基乙基)喹啉-2-基]胺基}-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]苯甲醯胺；

4-[[4-(1-甲基乙基)喹唑啉-2-基]胺基]-N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基]苯基)苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基]苯基)-4-[[4-甲基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
4-[[4-乙基喹唑啉-2-基]胺基]-N-(2-甲基-5-[[甲基(苯基甲基)胺基]甲基]苯基)苯甲醯胺；
N-[5-(胺基甲基)-2-甲基苯基]-4-[[4-(4-氯苯基)喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
N-(5-甲醯基-2-甲基苯基)-4-[[4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
2-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[[4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
3-氟-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[[4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；
2-氯-N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[[4-苯基喹唑啉-2-基]胺基]苯甲醯胺；及

其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

30. 如請求項28之化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之苯基； $n_1$ 為0；且 $R^{29}$ 為 $R^{9b}$ ，其中 $R^{9b}$ 為視情況經取代之雜環烷基、二烷胺基烷氧基、雜環烷基烷氧基、 $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、視情況經取代之雜芳基、 $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ 或被一個 $R^{11}$ 取代之烷基；且其中

$R^{11}$ 為羥基、 $-NR^{15}R^{15a}$ （其中 $R^{15}$ 為氫、烷基、鹵烷基、烷氧烷基或羥烷基，且 $R^{15a}$ 為氫、烷基、鹵烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、羥烷基、烷氧烷基、環烷基或苯基甲基）、視情況經取代之雜環烷基或視情況經取代之雜芳基；



$R^{12}$  為氫或烷基，且  $R^{12a}$  為氫、烷基、二烷基胺基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基或羥烷基；或  $R^{12}$  與  $R^{12a}$  和彼等所連接之氮一起形成雜環烷基，視情況被一個烷基、羥烷基、環烷基烷基、視情況經取代之雜芳烷基或苯基烷基(其中苯環係視情況被一個鹵基取代)取代；

$R^{13}$  為氫或烷基；

$R^{13a}$  為氫、烷基或二烷基胺基烷基；

$R^{14}$  為視情況經取代之雜環烷基烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R^{23}$  為氫或烷基；且

$R^{23a}$  為胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基或雜環烷基烷基；

或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

31. 如請求項30之化合物，其係選自

N-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{2-甲基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(5-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{2-甲基-5-[(3-嗎福啉-4-基丙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(3-{[2-(二甲胺基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{3-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；

N,N,4-三甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；

N-[5-({[2-(二甲胺基)乙基]胺基}磺醯基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{5-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(5-{[環己基(甲基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

4-甲基-N-(3-嗎福啉-4-基丙基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

4-甲基-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；

N-[3-(二甲胺基)丙基]-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；

N-{5-[(2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{2-甲基-5-[(2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(5-{[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-({4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]六氫吡啶-1-基}羰基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[4-(咪喃-2-基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[4-(苯基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[(1,1-二甲基乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-(一氮七圓烷-1-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[(1,1,3,3-四甲基丁基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[雙(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[乙基(甲基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[乙基(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[1-(二甲胺基)乙基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(1-嗎福啉-4-基乙基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基乙醯基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{2-甲基-5-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙醯基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-[(2-甲基丙基)胺基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-[(1-苯基乙基)胺基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-[(1,2-二甲基丙基)胺基]甲基)-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(4-乙基六氫吡啶-1-基)羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(六氫吡啶-1-基羰基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]羰基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{1-[乙基(3,3,3-三氟丙基)胺基]乙基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{1-[雙(3,3,3-三氟丙基)胺基]乙基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-[[甲基(1-甲基乙基)胺基]甲基]苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-[[1-甲基丙基)胺基]甲基]苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-({4-[(4-氟苯基)甲基]六氫吡啶-1-基}羰基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[4-(吡啶-3-基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-{[4-(吡啶-4-基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{5-[(環丙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
1-({4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基}苯基)甲基)-一氮四環-3-羧酸；
N-(5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[(2-羥乙基)(甲基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
4-甲基-N-(8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯甲醯胺；
N-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基乙基)-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯甲醯胺；
N-(2-羥乙基)-4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基]胺基]苯甲醯胺；
N-[5-(2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基羰基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(乙胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{2-甲基-5-[(丙胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[(1,3-二甲基丁基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-3-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-({[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-({2-(甲氧基)乙基}胺基)甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{{(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[4-(2,2-二甲基丙醯基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{{雙(2-羥乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-({雙[2-(甲氧基)乙基]胺基}甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[4-(環戊基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-5-[4-(苯基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基)苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-({4-[(甲氧基)乙醯基]六氫吡啶-1-基}甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-4-(1H-吡啶-1-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{{乙基(2,2,2-三氟乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[5-(7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{{乙基(2-羥乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-(胺基甲基)-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[4-[(二甲胺基)甲基]-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(4-{[乙基(1-甲基乙基)胺基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2-甲基-4-{[甲基(苯基甲基)胺基]甲基}苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{2-甲基-5-[(甲胺基)甲基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[4-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[2-甲基-4-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(5-{[4-(環丙基羰基)六氫吡啶-1-基]甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[4-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[3-[(二乙胺基)甲基]-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-[3-(一氮七環烷-1-基甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{2-甲基-5-[(嗎福啉-4-基乙醯基)胺基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{2-甲基-5-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
4-甲基-3-[(4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯基)羰基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(8aR)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-{5-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基羰基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(4-{{(2-羥乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(4-{{乙基(2-羥乙基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[5-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{2-甲基-5-[(2-甲基丙胺醯基)胺基]苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{5-[(N,N-二乙基甘胺醯基)胺基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(5-{{環丙基(甲基)胺基}甲基}-2-甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-[5-(羥甲基)-2-甲基苯基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-{5-[(環戊基胺基)甲基]-2-甲基苯基}-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；及

其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

### 32. 一種化合物，其係選自

N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)喹啉-2-基}胺基}苯甲醯胺；

N-[2-甲基-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基]-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-嗎福啉-4-基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基)胺基]苯甲醯胺；

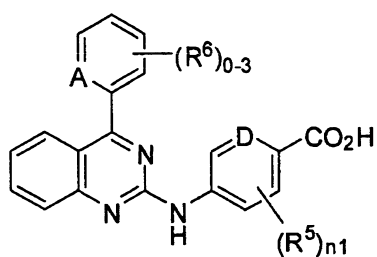


N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{[4-苯基-7-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]胺基}苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-{{[4-苯基-6-(苯基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]胺基}苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-2-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-2-[(2-四氫吡咯-1-基乙基)氧基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-3-[(2-嗎福啉-4-基乙基)氧基]-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-苯基喹啉-2-基)胺基]-3-[(2-四氫吡咯-1-基乙基)氧基]苯甲醯胺；
N-(2,6-二甲基苯基)-4-({7-[(3-嗎福啉-4-基丙基)氧基]-4-苯基喹啉-2-基}胺基)苯甲醯胺；及

其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。

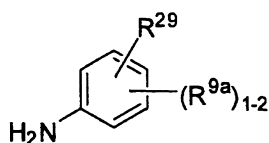
33. 一種製備如請求項1-32中任一項之化合物之方法，此方法包括

a. 使式8中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合：



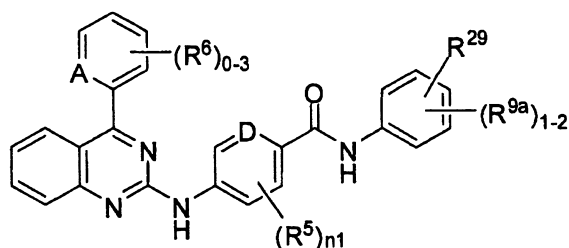
8

其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N；與式 9 中間物反應：



9

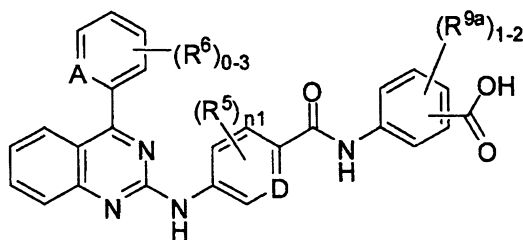
而產生式 XI 化合物：



XI;

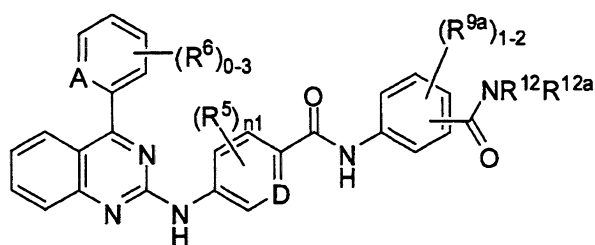
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{29}$  及  $R^{9a}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，或

b. 使式 11 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合：



11

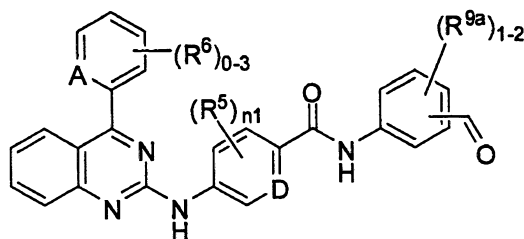
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N；與式  $\text{NHR}^{12}\text{R}^{12a}$  中間物反應，而產生式 8f 化合物



8f;

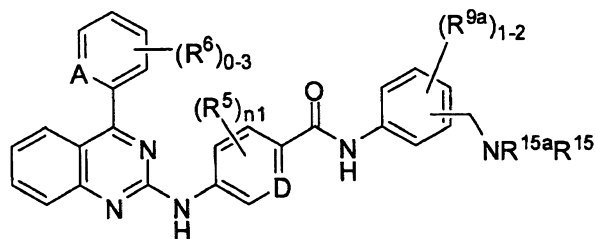
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{12b}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

c. 使式 13 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合：



13

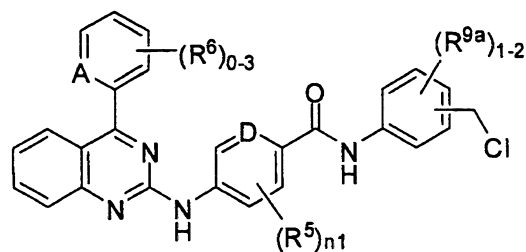
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N；與式  $NHR^{15}R^{15a}$  中間物反應，而產生式 XII 化合物：



XII

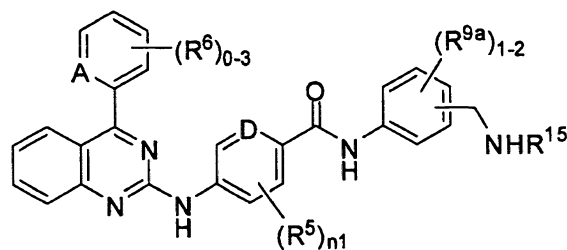
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{15}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

d. 使式 15a 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合：



15a

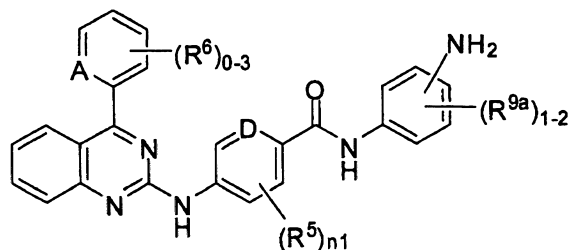
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N；與式  $\text{NH}_2\text{R}^{15}$  中間物反應，而產生式 XIII 化合物：



XIII;

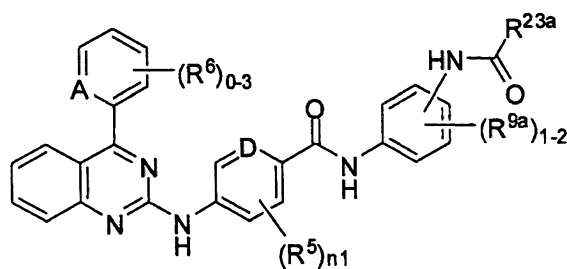
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{9a}$  及  $\text{R}^{15}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

e. 使式 23 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合：



23

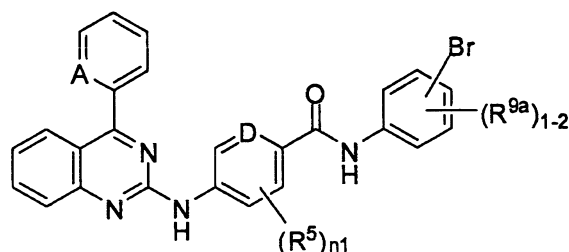
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N；與式  $\text{R}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{OH}$  或  $\text{R}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$  中間物反應，而產生式 XIV 化合物



XIV

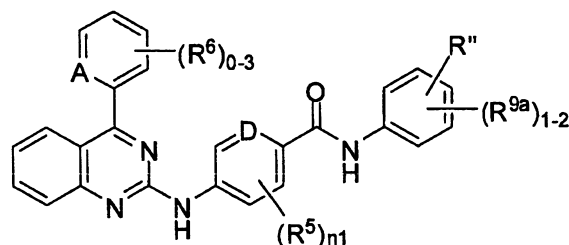
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{23a}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

f. 使式 26 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合：



26

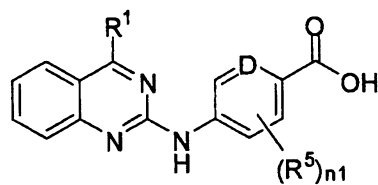
其中 A 與 D 係獨立為 CH 或 N；與式  $R''B(OH)_2$  中間物反應，其中  $R''$  為視情況經取代之雜芳基，而產生式 XV 化合物：



XV

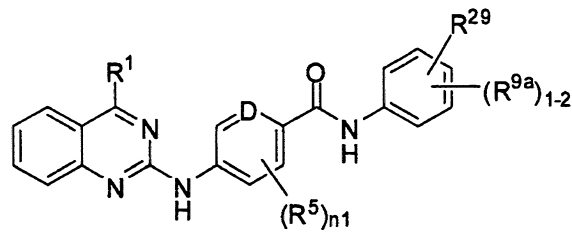
且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ 、 $R^{9a}$  及  $R^{12b}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

g 使式 31 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合，



31

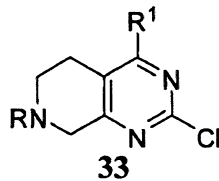
其中  $R^1$  為環烷基，且 D 為 CH 或 N；與如上文定義之式 9 中間物反應，而產生本發明之式 XVI 化合物



XVI

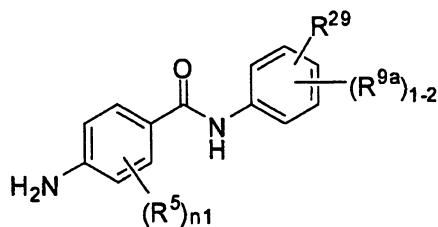
其中  $R^{29}$  與  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義；且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何  $R^6$ ,  $R^1$ ,  $R^{9a}$  及  $R^{29}$  基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合；或

h. 使式 33 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合，



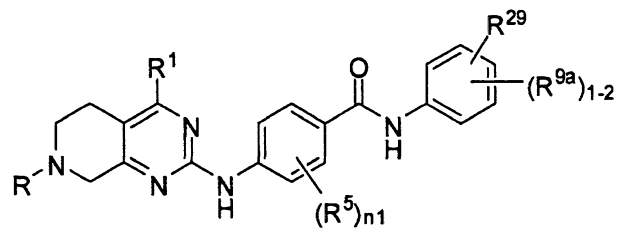
33

其中  $R^1$  為苯基或雜芳基，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^6$  取代，且 R 為烷基、烷氧羰基、苄氧羰基及視情況經取代之苯基烷基，與式 34 中間物或其鹽、水合物、溶劑合物或組合反應，



34

其中  $R^{29}$  與  $R^{9a}$  均如發明內容中關於式 I 化合物所定義，而產生本發明之式 XVIIa 化合物



XVIIa

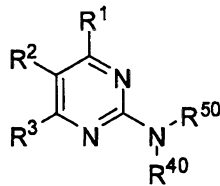
- 且視情況分離個別異構物；及視情況修改任何R, R<sup>6</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>9a</sup>及R<sup>29</sup>基團；且視情況形成其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合。
34. 一種組合物，其包含如請求項1-32中任一項之化合物或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，及藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
35. 一種治療藉由狹狀途徑中之蛋白質所媒介疾病之方法，此方法包括對具有該疾病之病患投予治療上有效量之如請求項1-32中任一項之化合物或其單一異構物；其中該化合物係視情況為其藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或組合，且視情況使用藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
36. 如請求項35之方法，其中疾病為增生疾病。
37. 如請求項35之方法，其中疾病為癌症。
38. 如請求項37之方法，其中癌症係選自基底細胞癌、神經管胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、胰癌、乳房癌、腦膜瘤、神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤、胃癌、食管癌、膽道癌、前列腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質細胞癌、多發性骨髓瘤及結腸癌。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 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：



I