



(21) 申請案號：108125631

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 19 日

(51) Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/07/20

歐洲專利局

18184607.2

(71) 申請人：德商歌林達有限公司 (德國) GRUENENTHAL GMBH (DE)

德國

(72) 發明人：雅寇柏 芙羅利安 JAKOB, FLORIAN (DE)；艾倫 喬 ALEN, JO (BE)；盧卡斯 西蒙 LUCAS, SIMON (DE)；克萊恩 托比亞斯 CRAAN, TOBIAS (DE)；科納茲基 英戈 KONETZKI, INGO (DE)；柯雷斯 阿希姆 KLESS, ACHIM (DE)；雄克斯帝芬 SCHUNK, STEFAN (DE)；拉特克利夫 保羅 RATCLIFFE, PAUL (GB)；瓦奇頓 賽巴斯帝安 WACHTEN, SEBASTIAN (DE)；克呂維斯 西蒙 CRUWYS, SIMON (GB)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

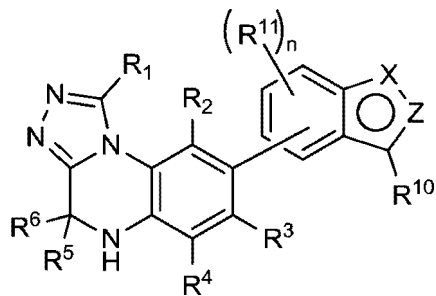
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 180 頁

(54) 名稱

經進一步取代之三唑并喹啉衍生物

(57) 摘要

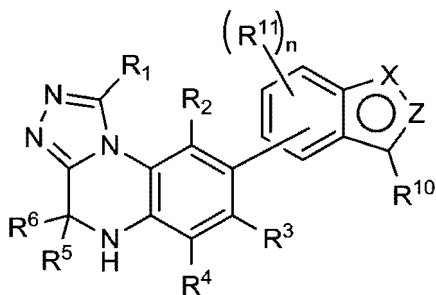
本發明係關於如通式(I)之化合物



(I)

其充當糖皮質素受體調節劑且可用於治療及/或預防至少部分由糖皮質素受體調節之病症。

The present invention relates to compounds according to general formula (I)



(I)

which act as modulators of the glucocorticoid receptor and can be used in the treatment and/or prophylaxis of disorders which are at least partially mediated by the glucocorticoid receptor.

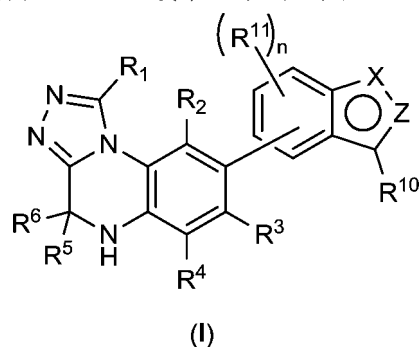
## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 經進一步取代之三唑并喹啶啉衍生物

【英文發明名稱】 Further substituted triazolo quinoxaline derivatives

【技術領域】

【0001】 本發明係關於如通式(I)之化合物



其充當糖皮質素受體調節劑且可用於治療及/或預防至少部分由糖皮質素受體調節之病症。

【先前技術】

【0002】 糖皮質素（GC）發揮由糖皮質素受體（GR）所介導的強力抗發炎、免疫抑制及改變疾病的治療效果。其已被廣泛地用於治療發炎及免疫疾病數十年，且仍然代表著這些病狀最有效的療法。然而，發炎疾病的慢性GC治療會受限於GC相關的缺點。這些不希望得到的副作用包括胰島素抗性、糖尿病、高血壓、青光眼、抑鬱、骨質疏鬆症、腎上腺抑制及伴隨骨質疏鬆症之肌肉萎縮，而從醫生觀點來看最嚴重者為糖尿病(Hapgood JP. et al., Pharmacol Ther. 2016 Sep; 165: 93–113; Buttgerit F. et al, Clin Exp Rheumatol. 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S29-33; Hartmann K. et al, Physiol Rev. 2016 Apr;96(2):409-47)。

【0003】 口服糖皮質素之一實施例係強體松，其經常被用於處方治療幾種發炎病症(De Bosscher K et al., Trends Pharmacol Sci. 2016 Jan;37(1):4-16;

Buttgereit F. et al., JAMA. 2016;315(22):2442-2458)。由於GC造成腎上腺抑制，若在所有疾病體徵消失後突然中止藥物，腎上腺皮質酮戒斷症狀可能會變得嚴重。因此逐漸減少GC至生理劑量通常為治療方案之一部分，以減少復發風險及其他戒斷症狀(Liu D. et al., Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 Aug 15;9(1):30)。因此，對於不良反應較少之新穎強抗發炎藥物之醫療需求很高。

**【0004】** 近來研究集中在發展部分促效劑或選擇性糖皮質素受體調節劑，其使抑制發炎之途徑活化但不會以該途徑為標靶以避免導致GC相關不良反應。多數此等效應已被證明係由不同GR-依賴性基因組機制調節，稱為反式活化(transactivation)及反式抑制(transrepression)。GC之抗發炎作用主要被歸因於發炎基因之反式抑制，而某些副作用主要係由數種基因之反式活化調節。根據配體(ligand)之性質，特定構形之GR可選擇性地調節，其有利反式活化勝於反式抑制，導致改進之治療效益(De Bosscher K et al., Trends Pharmacol Sci. 2016 Jan;37(1):4-16)。此種分離配體之概念大約在二十年前已被定義，已鑑定出數種化合物且在臨床前及臨床測試中進行評估但沒有任何一個被批准臨床使用。

**【0005】** 由WO 2009/035067及WO 2017/034006已知作為糖皮質素受體調節劑之化合物。

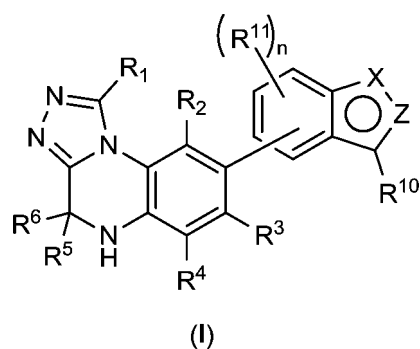
#### **【發明內容】**

**【0006】** 本發明目標之一係在提供一新穎化合物，其係糖皮質素受體調節劑且其較佳地優於現有技術之化合物。該新穎化合物應特別適用於治療及/或預防至少部分由糖皮質素受體調節之病症或疾病。

**【0007】** 已藉由申請專利範圍之請求標的來實現此目標。

**【0008】** 驚訝地發現本發明化合物係非常有效之糖皮質素受體調節劑。

**【0009】** 代表發明與一種如通式(I)之化合物相關，



其中

$R^1$  表示H； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；3至7員雜環烷基；芳基；或5或6-員雜芳基；

其中 $C_{3-10}$ -環烷基、3至7員雜環烷基、芳基及5或6-員雜芳基可擇地經由 $C_{1-6}$ -伸烷基橋接；

$R^2$  表示H；F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；O- $C_{1-10}$ -烷基；N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；C(O)- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-O- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；O- $C_{3-10}$ -環烷基；N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；C(O)- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-O- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基) 或C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；

其中 $C_{3-10}$ -環烷基可擇地經由 $C_{1-6}$ -伸烷基橋接；

$R^3$  表示H；F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；O- $C_{1-10}$ -烷基；N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；C(O)- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-O- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；O- $C_{3-10}$ -環烷基；N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；C(O)- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-O- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基) 或C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；

其中 $C_{3-10}$ -環烷基可擇地經由 $C_{1-6}$ -伸烷基橋接；

$R^4$  表示F或Cl；

$R^5$ 及 $R^6$ 彼此獨立地表示H或未取代 $C_{1-4}$ -烷基；

X 表示N或 $NR^7$ ；

Z 表示N、 $NR^7$ 或 $CR^9$ ；

前提條件為

當X表示 $NR^7$ ，Z表示N或 $CR^9$ ；

當X表示N，Z表示 $NR^7$ ；

$R^7$  表示H或 $L-R^8$ ；其中

L 表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>； $C_{1-6}$ -伸烷基；C(O)； $C_{1-6}$ -伸烷基-C(O)；C(O)-O； $C_{1-6}$ -伸烷基-C(O)-O； $C_{1-6}$ -伸烷基-N(H)-C(O)； $C_{1-6}$ -伸烷基-N( $C_{1-10}$ -烷基)-C(O)； $C_{1-6}$ -伸烷基-N(H)-C(O)-O； $C_{1-6}$ -伸烷基-N( $C_{1-10}$ -烷基)-C(O)-O；O；NH 或N( $C_{1-10}$ -烷基)；

$R^8$  表示 $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基 或3至7員雜環烷基；

其中 $C_{3-10}$ -環烷基及3至7員雜環烷基可擇地經由 $C_{1-6}$ -伸烷基橋接；

$R^9$ 及 $R^{10}$ 彼此獨立地表示H；F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；3至7員雜環烷基；S(O)-( $C_{1-10}$ -烷基)；S(O)-( $C_{3-10}$ -環烷基)；S(O)-(3至7員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-( $C_{1-10}$ -烷基)；S(O)<sub>2</sub>-( $C_{3-10}$ -環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3至7員雜環烷基)；P(O)-( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；P(O)( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；P(O)( $C_{1-10}$ -烷基)(3至7員雜環烷基)；P(O)-(O- $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；P(O)(O- $C_{1-10}$ -烷基)(O- $C_{3-10}$ -環烷基)；P(O)(O- $C_{1-10}$ -烷基)(O-(3至7員雜環烷基))；O- $C_{1-10}$ -烷基；S- $C_{1-10}$ -烷基；N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；C(O)- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-O- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；O- $C_{3-10}$ -環烷基；N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；C(O)- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-O- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基)；C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；O-3至7員雜環烷基；N(H)(3至7員

雜環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；C(O)-3至7-員雜環烷基；  
C(O)-O-(3至7-員雜環烷基)；C(O)-N(H)(3至7-員雜環烷基)或  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；

其中C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基可擇地經由C<sub>1-6</sub>-伸烷基橋接；

R<sup>11</sup> 表示F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-10</sub>-烷基；O-C<sub>1-10</sub>-烷基；NO<sub>2</sub>；OH、NH<sub>2</sub>；  
C<sub>3-10</sub>-環烷基；3至7-員雜環烷基；S(O)-(C<sub>1-10</sub>-烷基)；S(O)-(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
S(O)-(3至7-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-10</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
S(O)<sub>2</sub>-(3至7-員雜環烷基)；P(O)-(C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環  
烷基)；P(O)(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；P(O)-(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；  
P(O)(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)(O-C<sub>3-10</sub>-環烷基)；P(O)(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)(O-(3至7-員雜環  
烷基))；O-C<sub>1-10</sub>-烷基；N(H)(C<sub>1-10</sub>-烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-10</sub>-烷  
基；C(O)-O-C<sub>1-10</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-10</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-  
烷基)<sub>2</sub>；O-C<sub>3-10</sub>-環烷基；N(H)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷  
基)；C(O)-C<sub>3-10</sub>-環烷基；C(O)-O-C<sub>3-10</sub>-環烷基；C(O)-N(H)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；O-3至7-員雜環烷基；N(H)(3至7-員  
雜環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；C(O)-3至7-員雜環烷基；  
C(O)-O-(3至7-員雜環烷基)；C(O)-N(H)(3至7-員雜環烷基)或  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；

其中C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基可擇地經由C<sub>1-6</sub>-伸烷基橋接；

n 表示0、1、2或3；

其中C<sub>1-10</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷基及C<sub>1-6</sub>-伸烷基在各情況下彼此獨立地為直鏈或支  
鏈、飽和或未飽和；

其中C<sub>1-10</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-伸烷基、C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基在各  
情況下彼此獨立地為未取代或以一或多選自於以下之取代基經單-或多取

代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CF<sub>2</sub>Cl；CFCl<sub>2</sub>；  
 C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-OH；C(O)-OC<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-  
 烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；=O；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；OCF<sub>2</sub>Cl；  
 OCFCl<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；  
 O-(CO)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；O-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；O-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；  
 O-S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；O-S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；  
 N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；  
 N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；  
 N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-  
 烷基)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-  
 烷基)<sub>2</sub>；N(H)-S(O)<sub>2</sub>OH；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；  
 N(H)-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；  
 N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-OH；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-  
 烷基)-S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-  
 烷基)-S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；SCF<sub>3</sub>；SCF<sub>2</sub>H；  
 SCFH<sub>2</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-OH；S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-  
 烷基；S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C<sub>3-6</sub>-環烷基；  
 3至6-員雜環烷基；苯基；5或6-員雜芳基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環  
 烷基)；O-苯基；O-(5或6-員雜芳基)；C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基；C(O)-(3至6-員雜環  
 烷基)；C(O)-苯基；C(O)-(5或6-員雜芳基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3  
 至6-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-苯基或S(O)<sub>2</sub>-(5或6-員雜芳基)；  
 其中芳基及5或6-員雜芳基在各情況下彼此獨立地為未取代或以一或多選自  
 於以下之取代基經單-或多取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；  
 CFH<sub>2</sub>；CF<sub>2</sub>Cl；CFCl<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；

C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-OH；C(O)-OC<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-N(H)(OH)；C(O)-NH<sub>2</sub>；  
 C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；  
 OCF<sub>2</sub>Cl；OCFCl<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環烷基)；NH<sub>2</sub>；  
 N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-  
 烷基；N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷  
 基)<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；  
 N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；SCF<sub>3</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；  
 S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C<sub>3-6</sub>-環烷基；C<sub>1-4</sub>-  
 伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-(3至6-員雜環烷基)；苯  
 基或5或6-員雜芳基；

其係游離化合物或其生理上可接受之鹽之形式。

**【0010】** 在一較佳具體實施例中，本發明化合物係以游離化合物之形式存在。於本說明書之目的，"游離化合物"較佳地意指本發明化合物非以鹽之形式存在。技術人士已知用以判斷一化學物質係以游離化合物或鹽存在之方法，諸如<sup>14</sup>N或<sup>15</sup>N固態NMR、X射線繞射、X射線粉末繞射、IR、拉曼(Raman)、XPS。溶液中紀錄之<sup>1</sup>H-NMR也可用以考慮質子化之存在。

**【0011】** 在另一較佳具體實施例中，本發明化合物係以生理上可接受之鹽之形式存在。對於本說明書之目的，術語"生理上可接受之鹽"較佳地係指由本發明化合物及生理上可接受之酸或鹼獲得之鹽。

**【0012】** 根據本發明，本發明化合物可以任何可能形式存在，其包含溶劑合物、共晶體(cocrystals)及多晶型物(polymorphs)。於本說明書之目的，術語"溶劑合物"較佳係指(i)本發明化合物及/或其生理上可接受之鹽與(ii)一或多溶劑之不同分子等價物之加合物。

**【0013】** 此外，本發明化合物可能以消旋體(racemate)、鏡像異構體

(enantiomers)、非鏡像異構體(diastereomers)、互變異構體(tautomers)或其任意混合物之形式存在。

本發明也包含本發明化合物之同位素異構體與此種化合物之同位素異構體之任意混合物，其中該化合物之至少一原子係經以各個原子之一同位素(其與自然主要存在同位素不同)取代。較佳之同位素係 $^2\text{H}$ (氘)、 $^3\text{H}$ (氚)、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ 。本發明化合物之同位素異構體通常可由本領域之技術人員已知之習知製程來製備。

**【0014】** 根據本發明，術語" $\text{C}_{1-10}$ -烷基"、" $\text{C}_{1-8}$ -烷基"、" $\text{C}_{1-6}$ -烷基"及" $\text{C}_{1-4}$ -烷基"較佳意指非環狀飽和或未飽和脂族(即非芳族)烴殘基，其可為直鏈(即無支鏈)或有支鏈，且其可為未取代或經單-或多取代之(例如經二或三取代)，且其分別含有1至10(即1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)、1至8(即1、2、3、4、5、6、7或8)、1至6(即1、2、3、4、5或6)及1至4(即1、2、3或4)個碳原子。在一較佳具體實施例中， $\text{C}_{1-10}$ -烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基及 $\text{C}_{1-4}$ -烷基係飽和。在另一較佳具體實施例中， $\text{C}_{1-10}$ -烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基及 $\text{C}_{1-4}$ -烷基未飽和。根據此具體實施例， $\text{C}_{1-10}$ -烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基及 $\text{C}_{1-4}$ -烷基包括至少一C-C雙鍵(C=C-鍵)或至少一C-C三鍵(C≡C-鍵)。在還另一較佳具體實施例中， $\text{C}_{1-10}$ -烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基及 $\text{C}_{1-4}$ -烷基係(i)飽和或(ii)未飽和，其中 $\text{C}_{1-10}$ -烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基及 $\text{C}_{1-4}$ -烷基包括至少一(較佳為一)C-C三鍵(C≡C-鍵)。較佳之 $\text{C}_{1-10}$ -烷基基團係選自於甲基、乙基、乙炔基(ethynyl)(乙炔基(vinyl))、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基(- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、- $\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$ )、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-戊炔基、2-戊炔基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、3-甲基丁-1-炔基、2,2-二甲基丙基、n-己基、2-己基、3-己基、2-甲基戊基、4-甲基戊基、4-甲基戊-2-基、2-甲基戊-2-基、3,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁-2-基、3-甲基戊基、3-甲基戊-2-基及3-甲基

戊-3-基；更佳為甲基、乙基、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-戊炔基、2-戊炔基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、3-甲基丁-1-炔基、2,2-二甲基丙基、n-己基、n-庚基、n-辛基、n-壬基及n-癸基。較佳之C<sub>1-8</sub>-烷基基團係選自於甲基、乙基、乙炔基(ethynyl)(乙炔基(vinyl))、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-戊炔基、2-戊炔基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、3-甲基丁-1-炔基、2,2-二甲基丙基、n-己基、2-己基、3-己基、2-甲基戊基、4-甲基戊基、4-甲基戊-2-基、2-甲基戊-2-基、3,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁-2-基、3-甲基戊基、3-甲基戊-2-基及3-甲基戊-3-基；更佳為甲基、乙基、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-戊炔基、2-戊炔基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、3-甲基丁-1-炔基、2,2-二甲基丙基、n-己基、n-庚基及n-辛基。較佳之C<sub>1-6</sub>-烷基基團係選自於甲基、乙基、乙炔基(ethynyl)(乙炔基(vinyl))、n-丙基、2-丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、2,2-二甲基丙基、n-己基、2-己基、3-己基、2-甲基戊基、4-甲基戊基、4-甲基戊-2-基、2-甲基戊-2-基、3,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁-2-基、3-甲基戊基、3-甲基戊-2-基及3-甲基戊-3-基；更佳為甲基、乙基、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基

( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$ )、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-戊炔基、2-戊炔基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、3-甲基丁-1-炔基、2,2-二甲基丙基、n-己基。特佳之 $\text{C}_{1-6}$ -烷基基團係選自於 $\text{C}_{1-4}$ -烷基基團。較佳之 $\text{C}_{1-4}$ -烷基基團係選自於甲基、乙基、乙炔基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$ )、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基及3-甲基丁-1-炔基。

【0015】 進一步根據本發明，術語“ $\text{C}_{1-6}$ -伸烷基”、“ $\text{C}_{1-4}$ -伸烷基”及“ $\text{C}_{1-2}$ -伸烷基”係關於一直鏈或支鏈(較佳為直鏈及較佳為飽和脂肪族殘基，其較佳地選自於由以下所組群之群組：伸甲基( $-\text{CH}_2-$ )、伸乙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、伸丙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ )、伸丁基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、伸戊基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )及伸己基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )；更佳為伸甲基( $-\text{CH}_2-$ )及伸乙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )而更佳為伸甲基( $-\text{CH}_2-$ )。較佳地， $\text{C}_{1-6}$ -伸烷基係選自於 $\text{C}_{1-4}$ -伸烷基，更佳為選自 $\text{C}_{1-2}$ -伸烷基。

【0016】 還進一步根據本發明，術語“ $\text{C}_{3-10}$ -環烷基”及“ $\text{C}_{3-6}$ -環烷基”較佳意指環狀脂族烴類，其分別含有3、4、5、6、7、8、9或10個碳原子及3、4、5或6個碳原子，其中該烴類在各情況下可為飽和或未飽和(但非為芳族)、未取代或經單-或多取代。較佳地， $\text{C}_{3-10}$ -環烷基及 $\text{C}_{3-6}$ -環烷基為飽和。該 $\text{C}_{3-10}$ -環烷基及 $\text{C}_{3-6}$ -環烷基可經由任何所欲及可能之該環烷基基團之環成員連接至各個上級通用結構(superordinate general structure)。該 $\text{C}_{3-10}$ -環烷基及 $\text{C}_{3-6}$ -環烷基基完也可與其他飽和、(部分)未飽和、(雜)環、芳族或雜芳環系統(即與環烷基、雜環基、芳基或雜芳基之殘基)縮合，其在各情況下又可為未取代或經單-或多取代。此外， $\text{C}_{3-10}$ -環烷基及 $\text{C}_{3-6}$ -環烷基可被單一或多重橋接，諸如(舉例而言)以下情況：金剛烷

基、雙環[2.2.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。然而，較佳地， $C_{3-10}$ -環烷基及 $C_{3-6}$ -環烷基既不與其他環系統縮合也不橋接。更佳地， $C_{3-10}$ -環烷基及 $C_{3-6}$ -環烷基既不與其他環系統縮合也不橋接且為飽和。較佳之 $C_{3-10}$ -環烷基基團係選自於由以下所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基(adamantly)、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、雙環[2.2.1]庚基及雙環[2.2.2]辛基。特佳之 $C_{3-10}$ -環烷基基團係選自於 $C_{3-6}$ -環烷基基團。較佳之 $C_{3-6}$ -環烷基基團係選自於由以下所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基及環己烯基。特佳之 $C_{3-6}$ -環烷基基團係選自於由以下所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，更佳為環丙基。

**【0017】** 根據本發明，術語"3至7-員雜環烷基"及"3至6-員雜環烷基"較佳意指雜環脂族飽和或未飽和(但非芳族)之殘基，其分別具有3至7(即3、4、5、6或7)個環成員及3至6(即3、4、5或6)個環成員，其中在各情況下至少一(如適當也可為二或三)個碳原子經以一雜原子或一雜原子基團取代，其彼此各自獨立地選自於O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、N、NH及N(C<sub>1-4</sub>-烷基)(諸如N(CH<sub>3</sub>))所組成之群組，其中該環之碳原子可為未取代或經單-或多取代。較佳之3至7-員雜環烷基及3至6-員雜環烷基為飽和。該3至7-員雜環烷基及該3至6-員雜環烷基基也可與其他飽和或(部分)未飽和環烷基或雜環基、芳族或雜芳族環系統縮合。然而，更佳地，3至7-員雜環烷基及3至6-員雜環烷基並未與其他環系統縮合。還更佳地，3至7-員雜環烷基及3至6-員雜環烷基未與其他環系統縮合且為飽和。若無另外指示，該3至7-員雜環烷基及該3至6-員雜環烷基基團可經由任何所欲及可能之雜環脂族殘基之環成員被連接至該上級一般結構。在一較佳具體實施例中，3至7-員雜環烷基及3至6-員雜環烷基係經由一碳原子被連接至該上級一般結構。

**【0018】** 較佳之3至7-員雜環烷基基團係選自於由以下所組成之群組：氮

雜環庚烷基(azepanyl)、二氧雜環庚烷基(dioxepanyl)、氧雜氮雜環庚烷基(oxazepanyl)、二氮雜環庚烷基(diazepanyl)、噻唑烷基(thiazolidinyl)、四氫噻吩基、四氫吡啶基、硫嗎福林基、四氫吡喃基、氧環丁烷基(oxetanyl)、環氧乙烷基(oxiranyl)、四氫呋喃基、嗎福林基、吡咯啶基、4-甲基哌嗪基、嗎福林酮基、四氫氮唉基、吡環丙烷基、二硫戊環基(dithiolanyl)、二氫吡咯基、二噁烷基(dioxanyl)、二氧戊烷基(dioxolanyl)、二氫吡啶基、二氫呋喃基、二氫異噁唑基、二氫噁唑基、咪唑烷基(imidazolidinyl)、異噁唑啶基(isoxazolidinyl)、噁唑啶基(oxazolidinyl)、哌嗪基、哌啶基、吡唑啶基(pyrazolidinyl)、吡喃基；四氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及四氫吡啶基。特佳之3至7-員雜環烷基基團係選自於3至6-員雜環烷基基團。較佳之3至6-員雜環烷基基團係選自於由以下所組成之群組：四氫吡喃基、氧環丁烷基、環氧乙烷基、四氫呋喃基、噻唑烷基、四氫噻吩基、四氫吡啶基、硫嗎福林基、嗎福林基、吡咯啶基、4-甲基哌嗪基、嗎福林酮基、四氫氮唉基、吡環丙烷基、二硫戊環基、二氫吡咯基、二噁烷基、二氧戊烷基、二氫吡啶基、二氫呋喃基、二氫is噁唑基、二氫噁唑基、咪唑烷基、異噁唑啶基、噁唑啶基、哌嗪基、哌啶基、吡唑啶基、吡喃基、四氫吡咯基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基及四氫吡啶基。特佳之3至6-員雜環烷基基團係選自於由以下所組成之群組：四氫吡喃基、氧環丁烷基、環氧乙烷基及四氫呋喃基。

**【0019】** 根據本發明，術語"芳基"較佳意指芳香烴類，其具有6至14(即6、7、8、9、10、11、12、13或14)個環成員，較佳具有6至10(即6、7、8、9或10)個環成員，其包含苯基或萘基。各芳基殘基可為未取代或經單-或多取代。該芳基可經由任何所欲及可能之芳基殘基環成員被連接至該上級一般結構。該芳基殘基也可與其他飽和或(部分)未飽和環烷基或雜環烷基、芳香或雜芳環系統縮合，其可為未取代之或經單-或多取代。在一較佳具體實施例中，芳基係與其他

環系統縮合。該縮合之芳基殘基之例為2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1H-茛基、四氫萘基、異色滿(isochroman)、1,3-二氫異苯并呋喃基、苯并二氧戊烷基及苯并二噁烷基。較佳地，芳基係選自於由以下所組成之群組：苯基、1H-苯并[d]咪唑基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮基、2,3-二氫-1H-茛基、四氫萘基、異色滿、1,3-二氫異苯并呋喃基、1-萘基、2-萘基、蒽基及蔥基(anthracenyl)，其各自可分別為未取代或經單-或多取代。在另一較佳具體實施例中，芳基未與任何其他環系統縮合。一特佳之芳基為苯基、未取代或經單-或多取代。

**【0020】** 根據本發明，術語"5-至6-員雜芳基"較佳意指5或6-員環狀芳族殘基，其含有至少一(如適當二、三、四或五)個雜原子，其中該雜原子係彼此各自獨立地選自於S、N及O之群組，若未另外指明，該雜芳基殘基可為未取代或經單-或多取代。在雜芳基上取代之情況，該取代基可為相同或不同且在雜芳基之任何所欲及可能之位置。與該上級一般結構之連接若未另外指明可經由該雜芳基殘基任何所欲及可能之環成員進行。較佳地，該5-至6-員雜芳基經由該雜環之一碳原子連接至該級一般結構。該雜芳基也可為一雙-或有至多14環成員之多環系統之部分，其中若未另外指明該環系統可與其他飽和或(部分)未飽和環烷基或雜環烷基、芳香或雜芳環系統一起形成，其可為未取代或經單-或多取代。在一較佳具體實施例中，該5-至6-員雜芳基係一雙-或多環(較佳為雙環)系統之一部分。在另一較佳具體實施例中，該5-至6-員雜芳基不是一雙-或多環系統之一部分。較佳地，該5-至6-員雜芳基係選自於由以下所組群之群組：吡啶基(即2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基(thienyl)(噻吩基(噻吩基))、三唑基、噻二唑基、4,5,6,7-四氫-2H-呋唑基、2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并三

唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、喹唑啉基、喹噁啉基、卞唑基、喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、咪唑并噻唑基、吡唑基、吡啶基(indoliziny)、吡啶基、異喹啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、噁唑基、噁二唑基、啡嗪基(phenazinyl)、啡噻嗪基(phenothiazinyl)、吡嗪基(phthalazinyl)、嘧啶基、啡嗪基、四唑基及三嗪基(triazinyl)。特佳之5-至6-員雜芳基係選自於由以下所組成之群組：吡啶基(即2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)。

【0021】 本發明化合物由取代基定義，舉例而言，由 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ ( $1^{st}$ 代取代基)，其可任擇地讓自己一部分被取代( $2^{nd}$ 代取代基)。根據此定義，該等取代基之此等取代基可任擇地就其自身再被取代( $3^{rd}$ 代取代基)。如果，舉例而言， $R^1 = -C_{1-10}$ -烷基( $1^{st}$ 代取代基)，然後該 $C_{1-10}$ -烷基就其自身可例如以一 $N(H)(C_{1-6}$ -烷基)( $2^{nd}$ 代取代基)取代。此產生該官能基團 $R^1 = (C_{1-10}$ -烷基-NH- $C_{1-6}$ -烷基)。然後該NH- $C_{1-6}$ -烷基就其自身可例如以Cl( $3^{rd}$ 代取代基)再經取代。總體而言，此產生該官能基團 $R^1 = C_{1-10}$ -烷基-NH- $C_{1-6}$ -烷基，其中該NH- $C_{1-6}$ -烷基之 $C_{1-6}$ -烷基係經以Cl取代。然而，在一較佳具體實施例中，該 $3^{rd}$ 代取代基可能不會再被取代，即之後不會有 $4^{th}$ 代取代基。更佳地，該 $2^{nd}$ 代取代基可能不會再被取代，即不會有 $3^{rd}$ 代取代基。

【0022】 若一殘基在一分子內多次出現，那麼此殘基對於各種取代基可分別具有不同意義：如果，舉例而言， $R^2$ 及 $R^3$ 二者皆表示 $C_{1-6}$ -烷基，那麼例如對 $R^2$ 而言 $C_{1-6}$ -烷基可表示乙基而對於 $R^3$ 可表示甲基。

【0023】 關於術語“ $C_{1-10}$ -烷基”、“ $C_{1-6}$ -烷基”、“ $C_{1-4}$ -烷基”，“ $C_{3-10}$ -環烷基”、“ $C_{3-6}$ -環烷基”、“3至7員雜環烷基”、“3至6-員雜環烷基”、“ $C_{1-6}$ -伸烷基”、“ $C_{1-4}$ -伸烷基”及“ $C_{1-2}$ -伸烷基”，術語“經取代”於本發明含意中係指(與對應殘基或基團有關)對一或多個彼此各自獨立之氫原子以至少一取代基進行單一取代(單取代)或多重取代(多取代)，例如二取代或三取代；更佳意指單取代或多取代。在多重

取代情況下，即經多取代殘基之情況下(諸如經二-或三取代之殘基)，此等殘基可能在不同或者相同原子上經多取代，舉例而言，在相同碳原子上經三取代(如 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 之情況)或經二取代(如1,1-二氟環己基之情況)，或於多點(如 $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ 或1-氯-3-氟環己基之情況)。該多重取代可使用相同或使用不同取代基進行。

**【0024】** 關於術語"芳基"、"苯基"、"雜芳基"及"5-至6-員雜芳基"，術語"經取代"於本發明含意中係指對一或多個彼此獨立之氫原子以至少一取代基進行單一取代(單取代)或多重取代(多取代)(例如二取代或三取代)。該多重取代可使用相同或使用不同取代基進行。

**【0025】** 根據本發明，較佳地 $\text{C}_{1-10}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $\text{C}_{3-10}$ -環烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -環烷基、3至7員雜環烷基、3至6-員雜環烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -伸烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -伸烷基及 $\text{C}_{1-2}$ -伸烷基在各情況下彼此獨立地為未取代或經單-或多取代，其係經以一或多個選自於以下之取代基： $\text{F}$ ； $\text{Cl}$ ； $\text{Br}$ ； $\text{I}$ ； $\text{CN}$ ； $\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{CF}_3$ ； $\text{CF}_2\text{H}$ ； $\text{CFH}_2$ ； $\text{CF}_2\text{Cl}$ ； $\text{CFCl}_2$ ； $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ； $\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-6}$ -烷基； $\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ； $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{OH}$ ； $=\text{O}$ ； $\text{OCF}_3$ ； $\text{OCF}_2\text{H}$ ； $\text{OCFH}_2$ ； $\text{OCF}_2\text{Cl}$ ； $\text{OCFCl}_2$ ； $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ ； $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{NH}_2$ ； $\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ； $\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ； $\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ ； $\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}$ -烷基)； $\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ； $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷基)- $\text{S}(\text{O})_2-\text{OH}$ ；

$N(C_{1-6}\text{-烷基})-S(O)_2-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $N(C_{1-6}\text{-烷基})-S(O)_2-O-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $N(C_{1-6}\text{-烷基})-S(O)_2-NH_2$ ； $N(C_{1-6}\text{-烷基})-S(O)_2-N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $N(C_{1-6}\text{-烷基})-S(O)_2-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $SCF_3$ ； $SCF_2H$ ； $SCFH_2$ ； $S-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)_2-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)_2-OH$ ； $S(O)_2-O-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)_2-NH_2$ ； $S(O)_2-N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $S(O)_2-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $C_{3-6}\text{-環烷基}$ ；3至6-員雜環烷基；苯基；5或6-員雜芳基； $O-C_{3-6}\text{-環烷基}$ ； $O-(3\text{至}6\text{-員雜環烷基})$ ； $O\text{-苯基}$ ； $O-(5\text{或}6\text{-員雜芳基})$ ； $C(O)-C_{3-6}\text{-環烷基}$ ； $C(O)-(3\text{至}6\text{-員雜環烷基})$ ； $C(O)\text{-苯基}$ ； $C(O)-(5\text{或}6\text{-員雜芳基})$ ； $S(O)_2-(C_{3-6}\text{-環烷基})$ ； $S(O)_2-(3\text{至}6\text{-員雜環烷基})$ ； $S(O)_2\text{-苯基}$ 及 $S(O)_2-(5\text{或}6\text{-員雜芳基})$ 。

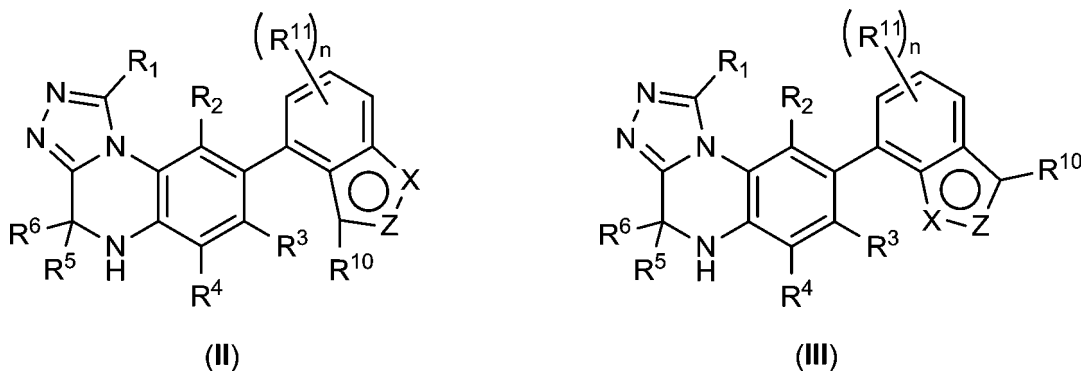
**【0026】**  $C_{1-10}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $C_{3-10}\text{-環烷基}$ 、 $C_{3-6}\text{-環烷基}$ 、3至7員雜環烷基、3至6-員雜環烷基、 $C_{1-6}\text{-伸烷基}$ 及 $C_{1-4}\text{-伸烷基}$ 之較佳取代基係選自於由以下所組成之群組： $F$ ； $Cl$ ； $Br$ ； $I$ ； $CN$ ； $C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $CF_3$ ； $CF_2H$ ； $CFH_2$ ； $C(O)-NH_2$ ； $C(O)-N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $C(O)-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $OH$ ； $OCF_3$ ； $OCF_2H$ ； $OCFH_2$ ； $O-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $NH_2$ ； $N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $SCF_3$ ； $SCF_2H$ ； $SCFH_2$ ； $S-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)_2-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $C_{3-6}\text{-環烷基}$ ；3至6-員雜環烷基；苯基及5或6-員雜芳基；及特佳 $F$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CF_3$ ； $CF_2H$ ； $CFH_2$ ； $C(O)-NH_2$ ； $C(O)-N(H)(CH_3)$ ； $C(O)-N(CH_3)_2$ ； $OH$ 、 $NH_2$ 、 $OCH_3$ 、 $SCH_3$ 、 $S(O)_2(CH_3)$ 、 $S(O)(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、環丙基及氧環丁烷基。根據此具體實施例， $C_{1-10}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $C_{3-10}\text{-環烷基}$ 、 $C_{3-6}\text{-環烷基}$ 、3至7員雜環烷基、3至6-員雜環烷基較佳各自彼此獨立地為未經取代、經單-二-或三取代，更佳為未取代或以一取代基經單取代或二取代，其係選自於由以下所組成之群組： $F$ ； $Cl$ ； $Br$ ； $I$ ； $CN$ ； $C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $CF_3$ ； $CF_2H$ ； $CFH_2$ ； $C(O)-NH_2$ ； $C(O)-N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $C(O)-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $OH$ ； $OCF_3$ ； $OCF_2H$ ； $OCFH_2$ ； $O-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $NH_2$ ； $N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $SCF_3$ ； $SCF_2H$ ； $SCFH_2$ ； $S-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $S(O)_2-C_{1-6}\text{-烷基}$ ； $C_{3-6}\text{-環烷基}$ ；3至6-員雜環烷基；苯基及5或6-員雜芳基。較佳地， $C_{1-6}\text{-伸烷基}$ 基

團及C<sub>1-4</sub>-伸烷基基團係未經取代。

【0027】 根據本發明，較佳地芳基、苯基及5或6-員雜芳基在各情況下彼此獨立地為未取代或以一或多個選自於以下之取代基經單-或多取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CF<sub>2</sub>Cl；CFCl<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-OH；C(O)-OC<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-N(H)(OH)；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；OCF<sub>2</sub>Cl；OCFCl<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環烷基)；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；SCF<sub>3</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C<sub>3-6</sub>-環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-(3至6-員雜環烷基)；苯基或5或6-員雜芳基。

【0028】 芳基、苯基及5或6-員雜芳基之較佳取代基係選自於由以下所組成之群組：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基及C<sub>3-6</sub>-環烷基；及特佳F；Cl；Br；CN；CH<sub>3</sub>；CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-CH<sub>3</sub>；O-環丙基及環丙基。根據此具體實施例，芳基、苯基及5或6-員雜芳基較佳各自彼此獨立地為未經取代、經單-二-或三取代，更佳為未取代或以一選自於由以下所組成之群組之取代基經單取代或二取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基及C<sub>3-6</sub>-環烷基。

【0029】 在一較佳具體實施例中，本發明化合物係如通式(II)或(III)



【0030】 在一較佳具體實施例中，X表示NR<sup>7</sup>而Z表示N或CR<sup>9</sup>。更佳地，X表示NR<sup>7</sup>而Z表示CR<sup>9</sup>。在另一較佳具體實施例中，X表示N而Z表示NR<sup>7</sup>。

【0031】 更佳地，本發明化合物係如通式(II)或(III)，其中X表示NR<sup>7</sup>而Z表示N或CR<sup>9</sup>，更佳為CR<sup>9</sup>。

【0032】 如先前請求項中任一項之化合物，其中

R<sup>1</sup> 表示H；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基；或5或6-員雜芳基；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基、3至6-員雜環烷基、苯基及5或6-員雜芳基可擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。根據此具體實施例，較佳地C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未取代或以一或多個選自於以下之取代基經單-、二-或三取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CF<sub>2</sub>Cl；CFC<sub>12</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；SCF<sub>3</sub>；SCF<sub>2</sub>H；SCFH<sub>2</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；；S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基；5或6-員雜芳基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環烷基)；O-苯基；O-(5或6-員雜芳基)；C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基；

C(O)-(3至6-員雜環烷基)；C(O)-苯基；C(O)-(5或6-員雜芳基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3至6-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-苯基或S(O)<sub>2</sub>-(5或6-員雜芳基)；更佳為F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；SCF<sub>3</sub>；SCF<sub>2</sub>H；SCFH<sub>2</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基及5或6-員雜芳基；及特佳F、CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(CH<sub>3</sub>)；C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；OH、NH<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、S(O)(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、環丙基及氧環丁烷基；及較佳苯基及5或6-員雜芳基在各情況下彼此獨立地為未取代或以一或多個選自於以下之取代基經單-、二-或三取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-OC<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環烷基)；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；SCF<sub>3</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-(3至6-員雜環烷基)；苯基或5或6-員雜芳基；更佳地F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基及C<sub>3-6</sub>-環烷基；及特佳地F；Cl；Br；CN；CH<sub>3</sub>；CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-CH<sub>3</sub>；O-環丙基及環丙基。

【0033】 在另一較佳具體實施例中，R<sup>1</sup>表示H；C<sub>1-4</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基，其任擇地經由C<sub>1-2</sub>-伸烷基橋接；3至6-員雜環烷基，其任擇地經由C<sub>1-2</sub>-伸烷基橋接；苯基，其任擇地經由C<sub>1-2</sub>-伸烷基橋接；或5或6-員雜芳基，其任擇地經由C<sub>1-2</sub>-

伸烷基橋接；

較佳地其中

$C_{1-4}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代、以一或多個取代基經單-、二-或三取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F、CN、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CF_3$ ； $CF_2H$ ； $CFH_2$ ； $C(O)-NH_2$ ； $C(O)-N(H)(CH_3)$ ； $C(O)-N(CH_3)_2$ ；OH、 $NH_2$ 、 $OCH_3$ 、 $SCH_3$ 、 $S(O)_2(CH_3)$ 、 $S(O)(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、環丙基及氧環丁烷基；及

$C_{1-2}$ -伸烷基係未經取代；及

苯基及5或6-員雜芳基在各情況下彼此獨立地為未經取代、以一或多個取代基經單-、二-或三取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F；Cl；Br；CN； $CH_3$ ； $CH_2CH_3$ ； $CF_3$ ； $CF_2H$ ； $CFH_2$ ； $CH_2-CF_3$ ；OH； $OCF_3$ ； $OCF_2H$ ； $OCFH_2$ ；O- $CH_3$ ；O-環丙基及環丙基。

【0034】 在還另一較佳具體實施例中， $R^1$ 表示H； $CH_3$ ， $CF_3$ ， $CF_2H$ ； $CFH_2$ ；乙基、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基（ $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$ ）、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、sec-丁基；tert-丁基； $(CH_2)_{1-2}OCH_3$ ； $(CH_2)_{1-2}OH$ ； $(CH_2)_{0-2}C(H)(OH)-(CH_2)_{0-2}CH_3$ ； $(CH_2)_{1-2}SCH_3$ ； $(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$ ； $(CH_2)_{1-2}S(O)CH_3$ ； $(CH_2)_{1-2}S(O)_2CH_3$ ； $(CH_2)_{1-2}CN$ ； $(CH_2)_{0-2}C(H)(CN)-(CH_2)_{0-2}CH_3$ ； $(CH_2)_{0-2}$ -環丙基、 $(CH_2)_{0-2}$ -環丁基、 $(CH_2)_{0-2}$ -環戊基及 $(CH_2)_{0-2}$ -環己基； $(CH_2)_{0-2}$ -四氫吡喃基、 $(CH_2)_{0-2}$ -氧環丁烷基、 $(CH_2)_{0-2}$ -環氧乙烷基、 $(CH_2)_{0-2}$ -四氫呋喃基； $(CH_2)_{0-2}$ -苯基； $(CH_2)_{0-2}$ -吡啶基、 $(CH_2)_{0-2}$ -嘓啶基、 $(CH_2)_{0-2}$ -噻嗪基、 $(CH_2)_{0-2}$ -噻吩基、 $(CH_2)_{0-2}$ -噁唑基或 $(CH_2)_{0-2}$ -噻唑基。

【0035】 較佳地， $R^2$ 表示H；F；Cl；Br；CN； $C_{1-6}$ -烷基； $C_{3-6}$ -環烷基；O- $C_{1-6}$ -烷基； $N(H)(C_{1-6}-烷基)$ ， $N(C_{1-6}-烷基)_2$ ； $C(O)-C_{1-6}-烷基$ ； $C(O)-O-C_{1-6}-烷基$ ；

C(O)-NH<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基); C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>; O-C<sub>3-6</sub>-環烷基; N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基), N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基); C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基; C(O)-O-C<sub>3-6</sub>-環烷基; C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基); 其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【0036】 在一較佳具體實施例中, R<sup>2</sup>表示H; F; Cl; Br; CN; C<sub>1-6</sub>-烷基; C<sub>3-6</sub>-環烷基; O-C<sub>1-6</sub>-烷基; C(O)-NH<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基); C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基);

其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接;

較佳地其中

C<sub>1-6</sub>-烷基及C<sub>3-6</sub>-環烷基在各情況下彼此獨立地係未經取代、以一或多個取代基經單-、二-或三取代, 該取代基係選自於由以下所組成之群組: F、CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>; CF<sub>2</sub>H; CFH<sub>2</sub>; C(O)-NH<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(CH<sub>3</sub>); C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; OH、NH<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、S(O)(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、環丙基及氧環丁烷基; 及

C<sub>1-4</sub>-伸烷基係未經取代。

【0037】 在一特佳具體實施例中, R<sup>2</sup>表示H; F; Cl; Br; CN; 甲基; 乙基; 乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl)); n-丙基; 2-丙基; 1-丙炔基; 2-丙炔基; 丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; -CH=CH-CH<sub>3</sub>; -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>); n-丁基; 異丁基; sec-丁基; tert-丁基; CF<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CHF<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>F; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F; OCH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OC(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>F; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F; CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>C(H)(OH)CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(O)-CH<sub>3</sub>; C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)-C(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 環丙基; 環丁基; 環戊基(cycopentyl); 環己基; CH<sub>2</sub>-環丙基; CH<sub>2</sub>-環丁基; CH<sub>2</sub>-cyco戊基; CH<sub>2</sub>-環己基; O-環丙基; O-環

丁基；O-環戊基(O-cyclopentyl)；O-環己基；C(O)-環丙基；C(O)-環丁基；C(O)-環戊基(C(O)-cyclopentyl)；C(O)-環己基或C(O)-NH<sub>2</sub>。

【0038】 較佳地，R<sup>3</sup>表示H；F；Cl；Br；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)、N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)、N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基；C(O)-O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【0039】 在一較佳具體實施例中，R<sup>3</sup>表示H；F；Cl；Br；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；

其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接；

較佳地其中

C<sub>1-6</sub>-烷基及C<sub>3-6</sub>-環烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代、以一或多個取代基經單-、二、或三取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F、CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(CH<sub>3</sub>)；C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；OH、NH<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、S(O)(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、環丙基及氧環丁烷基；及

C<sub>1-4</sub>-伸烷基係未經取代。

【0040】 在一特佳具體實施例中，R<sup>3</sup>表示H；F；Cl；Br；CN；甲基；乙基；乙烯基(vinyl)；n-丙基；2-丙基；1-丙炔基；2-丙炔基；丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>；-CH=CH-CH<sub>3</sub>；-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)；n-丁基；異丁基；sec-丁基；tert-丁基；CF<sub>3</sub>；CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；CHF<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>F；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F；OCH<sub>3</sub>；OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；OC(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>；OCF<sub>3</sub>；OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；OCHF<sub>2</sub>；OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>；

OCH<sub>2</sub>F; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F; CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>C(H)(OH)CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; C(O)-CH<sub>3</sub>; C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)-C(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 環丙基; 環丁基; 環戊基(cycopentyl); 環己基; CH<sub>2</sub>-環丙基; CH<sub>2</sub>-環丁基; CH<sub>2</sub>-環戊基(cycopentyl); O-環己基; C(O)-環丙基; C(O)-環丁基; C(O)-環戊基(cycopentyl); C(O)-環己基; C(O)-NH<sub>2</sub>。

【0041】 在一較佳具體實施例中，

R<sup>2</sup> 表示H; F; Cl; Br; CN; C<sub>1-6</sub>-烷基; C<sub>3-6</sub>-環烷基; O-C<sub>1-6</sub>-烷基; C(O)-NH<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基); C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基);

其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接; 及/或

R<sup>3</sup> 表示H; F; Cl; Br; CN; C<sub>1-6</sub>-烷基; C<sub>3-6</sub>-環烷基; O-C<sub>1-6</sub>-烷基; C(O)-NH<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基); C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>; C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基);

其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【0042】 根據本發明，R<sup>4</sup>表示F或Cl。

【0043】 根據本發明，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>彼此獨立地表示H或未經取代之C<sub>1-4</sub>-烷基。較佳地，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>彼此獨立地表示H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，更佳地H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 還更佳地H、CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 最佳地H或CH<sub>3</sub>。在一特佳具體實施例中，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>二者皆表示CH<sub>3</sub>。

【0044】 在一特佳具體實施例中，本發明化合物係如通式(II)或(III)，其中X表示NR<sup>7</sup>及Z表示N或CR<sup>9</sup>(更佳為CR<sup>9</sup>)，而其中 R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>二者皆表示CH<sub>3</sub>。

【0045】 在一較佳具體實施例中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>之至少一者不是H。更佳地，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>二者皆不是H而R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之至少一者不是H。在一較佳具體實施例中，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>二者皆不是H而R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之一者不是H。在另一較佳具體實施

例中， $R^5$ 及 $R^6$ 二者皆不是H而 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 之二者不是H。在又另一較佳具體實施例中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 不是H。

【0046】 在一特佳具體實施例中，

- 本發明化合物係如通式(II)或(III)；及/或
- X表示 $NR^7$ 而Z表示N或 $CR^9$ ；及/或
- $R^5$ 及 $R^6$ 二者皆表示甲基；及/或
- $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 之至少一者不是H。

【0047】 根據本發明， $R^7$ 表示H或 $L-R^8$ 。

【0048】 在一較佳具體實施例中， $R^7$ 表示H。根據此具體實施例，較佳地X表示NH而Z表示N或 $CR^9$ ；或X表示N而Z表示NH。更佳地，X表示NH而Z表示 $CR^9$ 。

【0049】 還進一步根據此具體實施例，較佳地本發明化合物係如通式(II)或(III)，其中X表示NH而Z表示N或 $CR^9$ ，更佳為 $CR^9$ 。

【0050】 在另一較佳具體實施例中， $R^7$ 不是H。根據此較佳具體實施例， $R^7$ 表示 $L-R^8$ 。

【0051】 在一較佳具體實施例中，L表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)；C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O或C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-O。根據此具體實施例，C<sub>1-4</sub>-伸烷基及C<sub>1-6</sub>-烷基較佳為未經取代。

【0052】 更佳地，L表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)；C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)或C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O；還更佳為鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；C(O)；CH<sub>2</sub>-C(O)；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)；C(O)-O；CH<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-O；

$\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)}$  ;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)}$  ;  $\text{C(CH}_3)_2\text{-N(H)-C(O)}$  ;  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)}$  ;  $\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$  ;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$  ;  
 $\text{C(CH}_3)_2\text{-N(H)-C(O)-O}$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$ ;更佳為鍵;  $\text{S(O)}_2$ ;  $\text{CH}_2$ ;  $\text{C(O)}$ ;  
 $\text{C(O)-O}$  ;  $\text{CH}_2\text{-C(O)-O}$  ;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)-O}$  ;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)}$  或  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(H)-C(O)-O}$  。

【0053】 在一較佳具體實施例中， $\text{R}^8$ 表示 $\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{C}_{3-6}$ -環烷基或3至6-員雜環烷基；

其中 $\text{C}_{3-6}$ -環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由 $\text{C}_{1-4}$ -伸烷基橋接；及較佳地其中 $\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{C}_{3-6}$ -環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組： $\text{F}$ ； $\text{Cl}$ ； $\text{Br}$ ； $\text{I}$ ； $\text{CN}$ ； $\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{CF}_3$ ； $\text{CF}_2\text{H}$ ； $\text{CFH}_2$ ； $\text{C(O)-NH}_2$ ； $\text{C(O)-N(H)(C}_{1-6}\text{-烷基)}$ ； $\text{C(O)-N(C}_{1-6}\text{-烷基)}_2$ ； $\text{OH}$ ； $\text{OCF}_3$ ； $\text{OCF}_2\text{H}$ ； $\text{OCFH}_2$ ； $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{NH}_2$ ； $\text{N(H)(C}_{1-6}\text{-烷基)}$ ； $\text{N(C}_{1-6}\text{-烷基)}_2$ ； $\text{SCF}_3$ ； $\text{SCF}_2\text{H}$ ； $\text{SCFH}_2$ ； $\text{S-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(O)-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(O)}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{C}_{3-6}$ -環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基及5或6-員雜芳基。

【0054】 更佳地 $\text{R}^8$ 表示

$\text{C}_{1-6}$ -烷基，其係選自於由以下所組成之群組：甲基、乙基、乙炔基 (vinyl)、 $n$ -丙基、2-丙基、 $n$ -丁基、異丁基、 $\text{sec}$ -丁基、 $\text{tert}$ -丁基、 $n$ -戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、2,2-二甲基丙基、 $n$ -己基、2-己基、3-己基、2-甲基戊基、4-甲基戊基、4-甲基戊-2-基、2-甲基戊-2-基、3,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁-2-基、3-甲基戊基、3-甲基戊-2-基及3-甲基戊-3-基；較佳為甲基、乙基、乙炔基(vinyl)、 $n$ -丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙炔基( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$ )、 $n$ -丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁基、 $\text{sec}$ -丁基及 $\text{tert}$ -丁基；

$\text{C}_{3-6}$ -環烷基，其係選自於由環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基及

環己烯基所組成之群組；較佳為環丙基、環丁基、環戊基及環己基；

或

3至6-員雜環烷基，其係選自於由四氫吡喃基、氧環丁烷基、環氧乙烷基、四氫呋喃基、噻唑烷基、四氫噻吩基、四氫吡啶基、硫嗎福林基、嗎福林基、吡咯啶基、4-甲基哌嗪基、嗎福林酮基、四氫氮唉基、吡環丙烷基、二硫戊環基、二氫吡咯基、二噁烷基、二氧戊烷基、二氫吡啶基、二氫呋喃基、二氫係噁唑基、二氫噁唑基、咪唑烷基(imidazolidinyl)、異噁唑啶基、噁唑啶基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、吡喃基、四氫吡咯基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基及四氫吡啶基以下所組成之群組；較佳為四氫吡喃基、氧環丁烷基、環氧乙烷基及四氫呋喃基；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接；且

其中C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F、CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(CH<sub>3</sub>)；C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；OH、NH<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、S(O)(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、環丙基及氧環丁烷基。

【0055】 最佳地R<sup>8</sup>表示甲基、乙基、n-丙基、2-丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CHFCH<sub>3</sub>、CHFCH<sub>2</sub>F、CHFCHF<sub>2</sub>、CHFCH<sub>2</sub>F、CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHFCHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、C(H)(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(H)(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

$\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{-CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{-CHF}_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{-CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-OCH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OCH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{-CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{-CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -環丙基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -  
環丁基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -環戊基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -環己基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四氫吡喃基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -氧環  
丁烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -環氧乙烷基或 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四氫呋喃基。

【0056】 較佳具體實施例(E1至E45)包括該等其中L及R<sup>8</sup>具有如下表所賦予之定義者：

|            | L                          | R <sup>8</sup>  |            | L   | R <sup>8</sup>  |
|------------|----------------------------|---|------------|---|---|
| <b>E1</b>  | 鍵                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E24</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-C(O)-O                             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基              |
| <b>E2</b>  | 鍵                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E25</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(H)-C(O)                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基        |
| <b>E3</b>  | 鍵                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E26</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(H)-C(O)                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> - 環 烷<br>基 |
| <b>E4</b>  | S(O)                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E27</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(H)-C(O)                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基              |
| <b>E5</b>  | S(O)                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E28</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(C <sub>1-10</sub> -<br>基)-C(O)   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基        |
| <b>E6</b>  | S(O)                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E29</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(C <sub>1-10</sub> -<br>基)-C(O)   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> - 環 烷<br>基 |
| <b>E7</b>  | S(O) <sub>2</sub>          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E30</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(C <sub>1-10</sub> -<br>基)-C(O)   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基              |
| <b>E8</b>  | S(O) <sub>2</sub>          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E31</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(H)-C(O)-O                        | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基        |
| <b>E9</b>  | S(O) <sub>2</sub>          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E32</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(H)-C(O)-O                        | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> - 環 烷<br>基 |
| <b>E10</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸<br>烷基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E33</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(H)-C(O)-O                        | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基              |
| <b>E11</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸<br>烷基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E34</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(C <sub>1-10</sub> -<br>基)-C(O)-O | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基        |
| <b>E12</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸<br>烷基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E35</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(C <sub>1-10</sub> -<br>基)-C(O)-O | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> - 環 烷<br>基 |
| <b>E13</b> | C(O)                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E36</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸 烷 基<br>-N(C <sub>1-10</sub> -<br>基)-C(O)-O | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基              |
| <b>E14</b> | C(O)                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E37</b> | O   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基        |
| <b>E15</b> | C(O)                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E38</b> | O   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> - 環 烷<br>基 |
| <b>E16</b> | C <sub>1-6</sub> - 伸       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E39</b> | O   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜                     |

|            |  |   |            |                          |   |
|------------|--|---|------------|--------------------------|---|
|            | 烷基<br>-C(O)                              |   |            |                          | 環烷基   |
| <b>E17</b> | C <sub>1-6</sub> -伸<br>烷基<br>-C(O)       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E40</b> | NH                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      |
| <b>E18</b> | C <sub>1-6</sub> -伸<br>烷基<br>-C(O)       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E41</b> | NH                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 |
| <b>E19</b> | C(O)-O                                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E42</b> | NH                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基            |
| <b>E20</b> | C(O)-O                                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 | <b>E43</b> | N(C <sub>1-10</sub> -烷基) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      |
| <b>E21</b> | C(O)-O                                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員<br>雜環烷基            | <b>E44</b> | N(C <sub>1-10</sub> -烷基) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 |
| <b>E22</b> | C <sub>1-6</sub> -伸<br>烷基<br>-C(O)-<br>O | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>1-10</sub> -烷基      | <b>E45</b> | N(C <sub>1-10</sub> -烷基) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -3 至 7 員雜<br>環烷基            |
| <b>E23</b> | C <sub>1-6</sub> -伸<br>烷基<br>-C(O)-<br>O | (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-6</sub> -C <sub>3-10</sub> -環烷<br>基 |            |                          |   |

【0057】 較佳地，

L 表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)；C(O)-O；  
C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)；  
C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O或C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-O；及

R<sup>8</sup> 表示C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基或3至6-員雜環烷基；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【0058】 在一特佳具體實施例中，

L 表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)；C(O)-O；  
C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)或C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O；

R<sup>8</sup> 表示C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基或3至6-員雜環烷基；

其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【0059】 更佳地，

L 表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)；C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)或C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O；還更佳為鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；C(O)；CH<sub>2</sub>-C(O)；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)；C(O)-O；CH<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-N(H)-C(O)；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)；CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)-O；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-N(H)-C(O)-O 或 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)-O；最佳為鍵；S(O)<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>；C(O)；C(O)-O；CH<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(H)-C(O)-O；及

R<sup>8</sup> 表示C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基或3至6-員雜環烷基；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接；及較佳地其中C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；SCF<sub>3</sub>；SCF<sub>2</sub>H；SCFH<sub>2</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基及5或6-員雜芳基。

【0060】 較佳地，R<sup>9</sup>表示H；F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基、3至6-員雜環烷基；S(O)-(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)-(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；S(O)-(3至6-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3至6-員雜環烷基)；P(O)-(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；P(O)(C<sub>1-6</sub>-烷基)(3至6-員雜環烷基)；P(O)-(O-C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(O-C<sub>1-6</sub>-烷基)(O-C<sub>3-6</sub>-環烷基)；P(O)(O-C<sub>1-6</sub>-烷基)(O-(3至6-員雜環烷基))；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)、N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；

C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)、N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基；C(O)-O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；O-(3至6-員雜環烷基)；N(H)(3至6-員雜環烷基)、N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(3至6-員雜環烷基)；C(O)-3至6-員雜環烷基；C(O)-O-(3至6-員雜環烷基)；C(O)-N(H)(3至6-員雜環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(3至6-員雜環烷基)；

其中 C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接；

較佳地其中 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基係在各情況下為未經取代。

【0061】 更佳地，R<sup>9</sup> 表示H；F；Cl；Br；I；CN；甲基、乙基、n-丙基、2-丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、環丙基、環丁基、四氫吡喃基、氧環丁烷基、環氧乙烷基、四氫呋喃基、S(O)-(CH<sub>3</sub>)；S(O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)；S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環丙基)；S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環丁基)；S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環戊基)；S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環己基)；S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-四氫吡喃基)、S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-氧環丁烷基)、S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環氧乙烷基)、S(O)-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-四氫呋喃基)、S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)；S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)；S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環丙基)；S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環丁基)；S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環戊基)；S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環己基)；S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-四氫吡喃基)、S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-氧環丁烷基)、S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-環氧乙烷基)、S(O)<sub>2</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-四氫呋喃基)、O-CH<sub>3</sub>、O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、O-C(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(H)(CH<sub>3</sub>)、N(H)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

【0062】 在一特佳具體實施例中，R<sup>9</sup>表示H；F；CN；甲基；乙基；n-丙基；2-丙基；CF<sub>3</sub>；CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；CHF<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>F；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F；S(O)-CH<sub>3</sub>；S(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；S(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；S(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或S(O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

【0063】 較佳地， $R^{10}$ 表示H；F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-6}$ -烷基； $C_{3-6}$ -環烷基、3至6-員雜環烷基；S(O)-( $C_{1-6}$ -烷基)；S(O)-( $C_{3-6}$ -環烷基)；S(O)-(3至6-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-( $C_{1-6}$ -烷基)；S(O)<sub>2</sub>-( $C_{3-6}$ -環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3至6-員雜環烷基)；P(O)-( $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；P(O)( $C_{1-6}$ -烷基)( $C_{3-6}$ -環烷基)；P(O)( $C_{1-6}$ -烷基)(3至6-員雜環烷基)；P(O)-(O- $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；P(O)(O- $C_{1-6}$ -烷基)(O- $C_{3-6}$ -環烷基)；P(O)(O- $C_{1-6}$ -烷基)(O-(3至6-員雜環烷基))；O- $C_{1-6}$ -烷基；S- $C_{1-6}$ -烷基；N(H)( $C_{1-6}$ -烷基)、N( $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；C(O)- $C_{1-6}$ -烷基；C(O)-O- $C_{1-6}$ -烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-6}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；O- $C_{3-6}$ -環烷基；N(H)( $C_{3-6}$ -環烷基)、N( $C_{1-6}$ -烷基)( $C_{3-6}$ -環烷基)；C(O)- $C_{3-6}$ -環烷基；C(O)-O- $C_{3-6}$ -環烷基；C(O)-N(H)( $C_{3-6}$ -環烷基)；C(O)-N( $C_{1-6}$ -烷基)( $C_{3-6}$ -環烷基)；O-(3至6-員雜環烷基)；N(H)(3至6-員雜環烷基)、N( $C_{1-6}$ -烷基)(3至6-員雜環烷基)；C(O)-3至6-員雜環烷基；C(O)-O-(3至6-員雜環烷基)；C(O)-N(H)(3至6-員雜環烷基)或C(O)-N( $C_{1-6}$ -烷基)(3至6-員雜環烷基)；

其中 $C_{3-6}$ -環烷基及3至6-員雜環烷基可任擇地經由 $C_{1-4}$ -伸烷基橋接；及

較佳地其中 $C_{1-6}$ -烷基； $C_{3-6}$ -環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-6}$ -烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-6}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O- $C_{1-6}$ -烷基；NH<sub>2</sub>；N(H)( $C_{1-6}$ -烷基)；N( $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；SCF<sub>3</sub>；SCF<sub>2</sub>H；SCFH<sub>2</sub>；S- $C_{1-6}$ -烷基；S(O)- $C_{1-6}$ -烷基；S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ -烷基； $C_{3-6}$ -環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基及5或6-員雜芳基。

【0064】 在另一較佳具體實施例中， $R^{10}$ 表示H；F；Cl；Br；CN； $C_{1-6}$ -烷基； $C_{3-6}$ -環烷基；3至6-員雜環烷基；P(O)-( $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；P(O)( $C_{1-6}$ -烷基)( $C_{3-6}$ -環烷基)；P(O)( $C_{1-6}$ -烷基)(3至6-員雜環烷基)P(O)-(O- $C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>；P(O)(O- $C_{1-6}$ -烷基)(O- $C_{3-6}$ -環烷基)；P(O)(O- $C_{1-6}$ -烷基)(O-(3至6-員雜環烷基))；

較佳地其中C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立地係未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-4</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-4</sub>-烷基；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-4</sub>-烷基)；N(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>；S-C<sub>1-4</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-4</sub>-烷基及S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基；更佳為F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>F、OH及NH<sub>2</sub>。

【0065】 更佳地，R<sup>10</sup>表示H；F；Cl；Br；I；CN；甲基、乙基、n-丙基、2-丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、n-丁基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-甲基-1-丁炔基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHFCHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CHFCHF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、C(H)(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(H)(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、C≡C-C(H)(OH)CH<sub>3</sub>、C(H)(OH)-C≡C-CH<sub>3</sub>、C≡C-C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)(OH)-C≡C-CH<sub>3</sub>、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、C(H)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)-CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)-CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(OH)-CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、C(H)(CH<sub>3</sub>)-OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、C(H)(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(OCH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(H)(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(H)(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(H)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>C(H)(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、  
 $\text{C}\equiv\text{C-C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$ 、 $\text{C}\equiv\text{C-C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、  
 $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{-CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丙基})$ 、  
 $\text{S}(\text{O})\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丁基})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環戊基})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環己基})$ 、  
 $\text{S}(\text{O})_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丙基})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丁基})$ 、  
 $\text{S}(\text{O})_2\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環戊基})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{-}((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環己基})$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丙基})$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丁基})$ 、  
 $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環戊基})$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環己基})$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丙基}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環丁基}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-四氫吡喃基}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-氧環丁烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-環氧乙烷}$   
 基、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-四氫呋喃基}$ 、 $\text{O-CH}_3$ 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{O-C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ 、  
 $\text{N}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。

【0066】 在一較佳具體實施例中， $\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$ 之至少一者係H。

【0067】 根據本發明，n表示0、1、2或3。在一較佳具體實施例中，n表示0。在另一較佳具體實施例中，n表示1。在又另一較佳具體實施例中，n表示2。在還另一較佳具體實施例中，n表示3。更佳地，n表示1或2，最佳為1。

【0068】 較佳地， $\text{R}^{11}$ 表示F；Cl；Br；I；CN； $\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{O-C}_{1-6}$ -烷基； $\text{NO}_2$ ；OH、 $\text{NH}_2$ ； $\text{C}_{3-6}$ -環烷基；3至6-員雜環烷基； $\text{S}(\text{O})\text{-}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ ； $\text{S}(\text{O})_2\text{-}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ ； $\text{P}(\text{O})\text{-}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ ； $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ ；

較佳地其中 $\text{C}_{1-6}$ -烷基； $\text{C}_{3-6}$ -環烷基及3至6-員雜環烷基在各情況下彼此獨立

地為未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由以下所組成之群組：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-4</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；O-C<sub>1-4</sub>-烷基；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-4</sub>-烷基)；N(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>；S-C<sub>1-4</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-4</sub>-烷基及S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基；更佳為F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>F、OH及NH<sub>2</sub>。

【0069】 在一特佳具體實施例中，R<sup>11</sup>表示F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基或O-C<sub>1-6</sub>-烷基；

較佳地其中C<sub>1-6</sub>-烷基在各情況下彼此獨立地為未經取代或以一或多個取代基經單-或多取代，該取代基係選自於由F及CF<sub>3</sub>所組成之群組。

【0070】 更佳地，R<sup>11</sup>表示F；Cl；Br；I；CN；CH<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、O-CH<sub>3</sub>或O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

【0071】 在一特佳具體實施例中，R<sup>11</sup>表示F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基或O-C<sub>1-6</sub>-烷基，及/或n表示0、1或2。

【0072】 在一較佳具體實施例中，本發明化合物係選自於由以下所組成之群組：

- 38 8-(3-環丙基-5-氟-1H-吡啶-7-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 48 9-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 49 9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 53 9-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 54 6-氟-8-[6-氟-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 55 2-[6-氟-4-(6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 56 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 57 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]

- 三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 58 8-[1-(2,2-二氟-乙基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 59 1-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 60 1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 61 2-[4-(1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 62 1-環丙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 63 1-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 64 1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 65 2-[4-(1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 66 1-環丙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 300 6-氟-8-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 301 2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 304 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 305 8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 308 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 316 1-乙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 322 1-乙基-6-氟-8-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 323 1-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 326 8-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 340 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

- 349 6-氟-8-[1-(氟-甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 350 8-[1-(乙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 352 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 355 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 366 6-氟-8-[1-(異丙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 374 1-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 375 [2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-乙基]-二甲基-胺
- 378 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 389 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 391 8-[1-(環丙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 446 8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 447 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 448 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 449 2-[4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 450 8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲脞
- 451 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 452 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 453 [6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-MeOH
- 454 6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 455 9-(二氟-甲基)-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基

- 456 -5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉  
6-氯-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 457 6-氯-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 458 6-氯-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 459 9-(二氟-甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 460 9-(二氟-甲基)-8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 461 9-(二氟-甲基)-8-[1-(乙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 462 9-(二氟-甲基)-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 463 2-[4-(6-氯-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 464 2-[4-(9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 465 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 466 9-(二氟-甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 467 9-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 468 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 469 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 470 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 471 9-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 472 9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 473 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 474 9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

- 475 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 476 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 477 4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-6-甲腈
- 478 8-(3-環丙基-5-氟-1H-吡啶-7-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 479 [8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 480 2-[6-氟-4-(6-氟-1,4,4-三甲基-9-甲基氨基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 481 [8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 482 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 483 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 484 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 485 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 486 [6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 487 [6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 488 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 489 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 490 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 491 8-[1-(環丙基-甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 492 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-[1-甲磺醯基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 493 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 494 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并

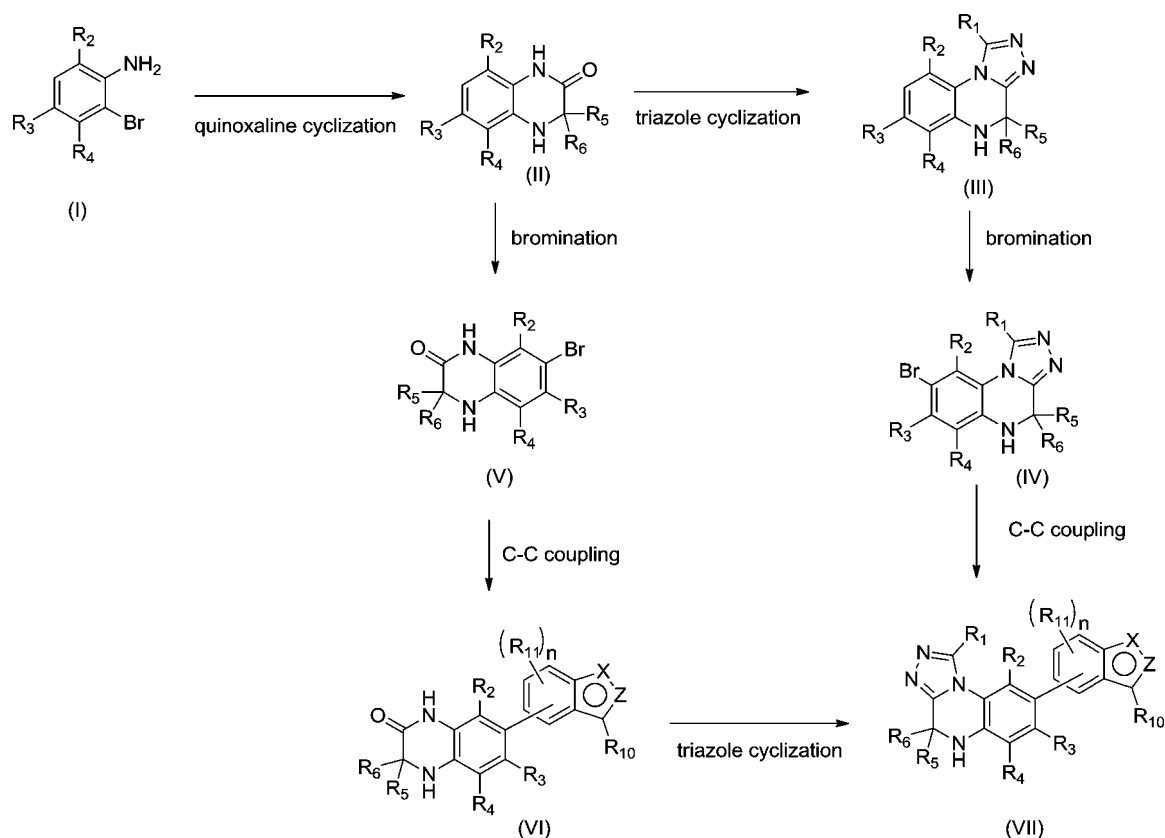
- [4,3-a]喹噁啉
- 495 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 496 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 497 8-[1-(環丙基-甲磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 498 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 499 6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 500 6,7-二氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 501 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 502 6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 503 6-氯-7-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 504 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 505 8-[1-(環丙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 506 8-(6-氯-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 507 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 508 6-氯-7-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 509 6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 510 6-氯-7-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 511 8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 512 6,7-二氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 513 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

- 514 6,7-二氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 515 6-氟-8-(5-氟-1H-吡啶-7-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 516 6,7-二氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 517 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 518 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 519 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 520 4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-7-甲脞
- 521 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 522 6,7-二氟-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 523 6-氟-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 524 6-氟-9-甲氧基-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 525 7-氯-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 526 7-氯-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 527 7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

其係游離化合物或其生理上可接受之鹽之形式。

【0073】 本發明化合物可藉由有機化學領域技術人士已知之標準反應或本文所述方式(cf.以下之反應架構1)或類似方式合成。本文所述之合成路徑之反應條件已為技術人士所熟知且本文所述之實施例中也例示某些情況。

反應架構1：



式(VII)化合物之經取代之吡啶/吡嗪部分(moiety)可被引入在一金屬催化C-C偶聯反應中對一式(IV)化合物進行處理以引入式(VII)化合物之經取代之吡啶/吡嗪部分(moiety)。該領域已知金屬催化C-C偶聯反應(cf. *Metal Catalyzed Cross-coupling reactions and More, 3 Volume Set Wiley, 2014; Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51, 5062 – 5085*)。良好之C-C偶聯反應係鈀催化之交叉偶聯反應(cf. *Angew. Chem., 2005, 117, 4516 – 4563*)。化合物(II)之三唑環化可獲得通式(III)化合物。該領域已知在喹啉上形成三唑(cf. *Heterocycles, 1992, 34, 771 – 780; Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2005, 28, 1216 - 1220*)。化合物(III)之親電子芳香族溴化可獲得化合物(IV)。芳香化合物之溴化反應係被周知(cf. *Science of Synthesis, Compounds with One Saturated Carbon-Heteroatom Bond, Volume 35, Houben-Weyl, 2007*)。若需要，式(II)化合物可被溴化成可進行金屬催化交叉偶聯反應之化合物(V)以獲得化合物(VI)。三唑之形成導致通式(VII)化合物之替代路徑。銅介導之喹啉環化化合物(I)為化合物(II)係該領域已知(cf. *Adv. Synth.*

Catal., 2010, 352, 2531 – 2537)。式(I)化合物可由商購獲得或可根據本領域已知方法製備。

【0074】 本發明化合物可用此處所述方式或以類似方式產生。

【0075】 在一較佳具體實施例中，本發明化合物係糖皮質素受體調節劑。在本發明之意義中，術語“選擇性糖皮質素受體調節劑”較佳地意指在針對糖皮質素受體之催動或拮抗能力(potency)之細胞標靶接合測定中各個化合物展現糖皮質素受體EC50或IC50值至多15  $\mu\text{M}$ ( $10 \cdot 10^{-6}$  mol/L)或至多10  $\mu\text{M}$ ；更佳為至多1  $\mu\text{M}$ ；還更佳為至多500 nM( $10^{-9}$  mol/L)；又更佳為至多300 nM；甚至更佳為至多100 nM；最佳為至多10 nM；特別為至多1 nM。

【0076】 該領域技術人士已知如何測試化合物，用以調控(催動或拮抗)糖皮質素受體之活性。本文以下描述較佳之測試化合物對糖皮質素受體催動或拮抗能力(EC50、IC50)之標的結合測定(target engagement assays)：

### 糖皮質素受體細胞測定

使用細胞測定以測試此干預(intervention)之潛在選擇性糖皮質素受體調節劑之糖皮質素受體活性調控。此等測定涉及中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株，其含有糖皮質素受體片段及融合蛋白。所使用之該糖皮質素受體片段能夠結合配體(例如倍氯米松(beclomethasone))以識別會競爭糖皮質素受體配體結合之分子。更詳細地說，該糖皮質素受體配體結合域(domain)係與轉錄因子GAL4(GAL4 DBD-GR)之DNA結合域(DBD)融合且被穩定整合至含有GAL4-UAS-螢光素酶報導構建體(reporter construct)之CHO細胞株中。為了識別選擇性糖皮質素受體調節劑，該報導細胞株係與分子一起培養數小時，使用8點半對數(8-point half-log)化合物稀釋曲線。在細胞分解之後，添加受質(substrate)後由螢光素酶產生之發光係被偵測而EC50或IC50值可被計算。經由與DNA結合之糖皮質素受體誘導基因表現之分子之結合導致螢光素酶基因表現，其係在融合蛋白GAL4 DBD-GR之控

制下並因此導致發光信號具劑量依賴性之增加。抑制在融合蛋白GAL4 DBD-GR控制下由倍氯米松誘導之螢光素酶基因之基因表達之分子結合導致發光信號具劑量依賴性之降低。

**【0077】** 在一較佳具體實施例中，在對糖皮質素受體之催動或拮抗能力之細胞標的結合測定中本發明化合物表現出糖皮質素受體之EC50或IC50值至多1  $\mu\text{M}$ ( $10^{-6}$  mol/L)；還更佳為至多500 nM( $10^{-9}$  mol/L)；又更佳為至多300 nM；甚至更佳為至多100 nM；最佳為至多50 nM；及特別為至多10 nM或至多1 nM。

**【0078】** 在一較佳具體實施例中，在對糖皮質素受體之催動或拮抗能力之細胞標的結合測定中本發明化合物表現出糖皮質素受體之EC50或IC50值範圍係在自0.1 nM ( $10^{-9}$  mol/L)至1000 nM；還更佳為1 nM至800 nM；又更佳為1 nM至500 nM；甚至更佳為1 nM至300 nM；最佳為1 nM至100 nM；及特別為1 nM至80 nM。

**【0079】** 較佳地，本發明化合物可用於選擇性糖皮質素受體調節劑。

**【0080】** 因此，本發明化合物較佳用於涉及糖皮質素受體參與之活體治療或預防疾病。

**【0081】** 本發明因此進一步關於一本發明化合物用於調控糖皮質素受體活性。

**【0082】** 因此，本發明另一態樣係關於本發明化合物用於治療及/或預防至少部分由糖皮質素受體介導之病症之用途。本發明還另一態樣係關於一治療至少部分由糖皮質素受體介導之病症之方法，其包括對有此需要之受試者(較佳為人類)施用治療有效量之本發明化合物。

**【0083】** 本發明之一其他態樣係關於本發明化合物用作藥物之用途。

**【0084】** 本發明另一態樣係關於一藥物劑型，其包括一本發明之化合物。較佳地，該藥物劑型包括一本發明化合物及一或多藥學賦形劑，諸如生理上可

接受之載體、添加物及/或輔助物質；及任擇地一或多其他藥理活性成分。適合作為生理上可接受之載體、添加物及/或輔助物質之實例係填充劑、溶劑、稀釋劑、著色劑及/或黏合劑。該領域技術人士已知此等物質(see H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf)。

**【0085】** 本發明之藥物劑型較佳用於全身(systemic)、表面(topical)或局部(local)施用，較佳用於口服。因此，該藥物劑型可為液態、半固態或固態形式，例如注射液(injection solutions)、滴劑(drops)、果汁(juices)、糖漿劑(syrups)、噴霧劑(sprays)、懸浮劑(suspensions)、片劑(tablets)、貼劑(patches)、膜劑(films)、膠囊劑(capsules)、膏劑(plasters)、栓劑(suppositories)、軟膏劑(ointments)、霜劑(creams)、洗劑(lotions)、凝膠劑(gels)、乳劑(emulsions)、氣霧劑(aerosols)之形式或多顆粒之形式，例如粒料(pellets)或顆粒劑(granules)之形式，如適當被壓成片劑、倒入膠囊中或懸浮在液體中，也可以如此施用。

**【0086】** 本發明之藥物劑型較佳係以本領域已知之傳統手段、裝置、方法及製程製備。本發明化合物被施用給病患之量可能改變，例如取決於患者體重或年齡及施用類型、適應症及病症之嚴重程度。本發明化合物係以每公斤該病患體重之以下量給藥：較佳0.001至100 mg/kg，更佳 0.05至75 mg/kg，最佳 0.05至50 mg。

**【0087】** 該糖皮質素受體被認為有可能改變各種哺乳動物(如人類)之疾病或病症。此尤其包含發炎疾病。

**【0088】** 本發明另一態樣係關於本發明化合物用於治療及/或預防疼痛及/或發炎(更佳為發炎性疼痛)之用途。

**【0089】** 本發明一其他態樣係關於治療疼痛及/或發炎(更佳為發炎性疼痛)之方法。

## 【圖式簡單說明】

無

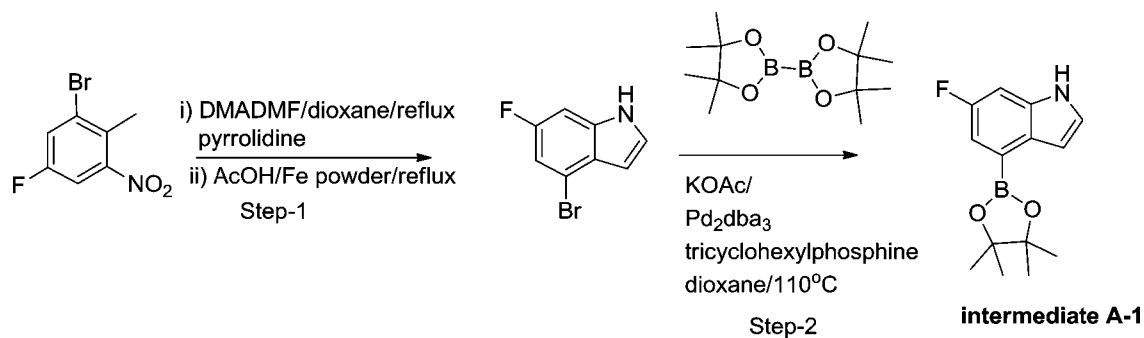
## 【實施方式】

## 實施例

以下縮寫係被用於描述之實驗中：

AcOH = 乙酸；Ac = 乙醯基；Attaphos = 雙(二-tert-丁基(4-二甲基氨基苯基)磷)二氯鈣(II)；Ar = 氫；BISPIN (或Bis-Pin) = 雙聯頻哪醇硼酸酯；dba = 二亞苄基丙酮；DAST = (二乙基氨基)三氟化硫；DCM = DCM；DIPEA = N,N-二異丙基乙基胺；DIBAL-H = 二異丁基氫化鋁；DMA = 二甲基乙醯胺；DMADMF = N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛；DMAP = 4-(二甲基氨基)-吡啶；DMF = N,N-二甲基甲醯胺；DMSO = 二甲基亞砜；dppf = 1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵；EtOAc = EtOAc；EtOH = EtOH；h = 小時；LAH = 氫化鋁鋰；LDA = 二異丙基醯氨基鋰；LiHMDS = 鋰雙(三甲基矽基)醯胺；m<sub>c</sub> = 多重中心；MeOH = MeOH；min = 分鐘；MTBE = 甲基 tert-丁基醚；n-BuLi = n-丁基鋰；RT = 室溫；R<sub>t</sub> = 滯留時間；tert = 第三；TEA = 三乙基胺；THF = 四氫呋喃；p-TSA = 對甲苯磺酸；TMSCl = 三甲基矽基氯；X-Phos = 2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基二苯基；XANTphos = 4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基二苯并呋喃。

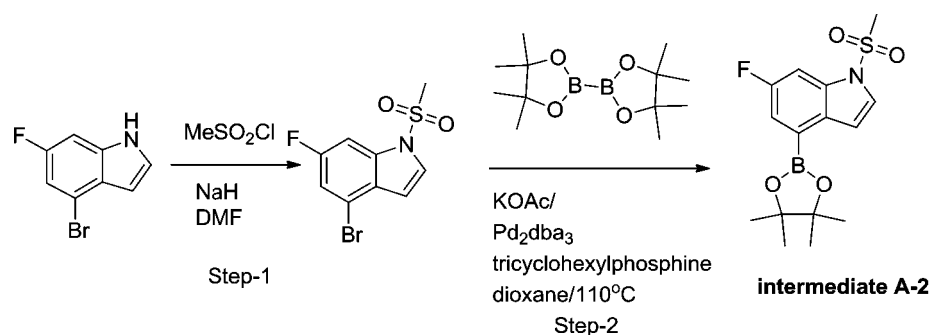
合成6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物A-1)



步驟1：向2-溴-4-氟-6-硝基甲苯(4.69 g, 20 mmol, 1eq)之4-二噁烷(25 ml)攪拌溶液慢慢加入N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(13.3 mL, 100 mmol, 5eq)及吡咯啉(1.47 mL, 20 mmol, 1eq)。然後於100°C攪拌反應混合物18 h。將反應混合物濃縮成深色剩餘物。向此剩餘物加入AcOH(30 mL)及鐵粉(11 g, 200mmol, 10 eq)然後將反應混合物回流1 h。然後將反應混合物冷卻至RT，然後經矽藻土床過濾。以50%氫氧化鈉溶液中中和該濾液然後以EtOAc (2 x 100 mL) 萃取。合併有機層係經以水(100 mL)、鹽水(100 mL) 清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發得到粗品，其係藉管柱色層析法純化得到4-溴-6-氟-1H-吲哚(1.3 g, 30%)之棕色液體。

步驟2：4-溴-6-氟-1H-吲哚(1.1 g, 5.1 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(bis-pinacolatodiborane) (2.6 g, 10.2 mmol, 2eq)及乙酸鉀(2.0 g, 20.4 mmol, 4 eq)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.07 g, 0.07 mmol, 0.015 eq)鼻三環己基膦 (0.102 g, 0.36 mmol, 0.07 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被Ar脫氧10 min。然後於110°C攪拌反應混合物14 h。然後將反應混合物冷卻至RT，然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化得到6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吲哚(1.1 g, 82%)之淡黃色固體。

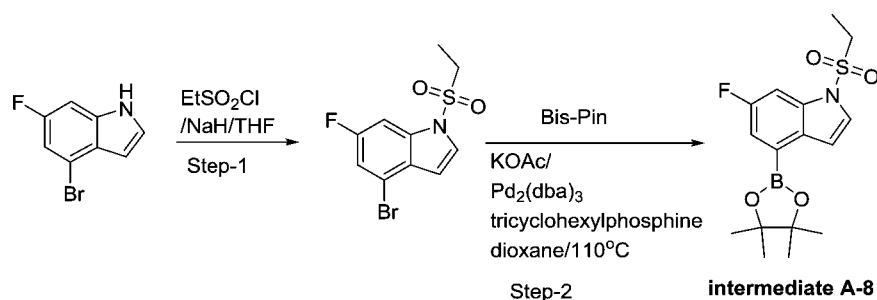
合成6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吲哚(中間物A-2)



步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(0.18 g, 0.841 mmol, 1 eq)之DMF(5 mL)攪拌溶液於0°C分批加入氫化鈉(60%, 0.07 g, 1.68 mmol, 2 eq)。然後於RT攪拌反應混合物30 min。甲磺醯氯(0.114 ml, 1.26 mmol, 1.5 eq)之後於0°C被加入到該反應混合物中。然後於RT攪拌該反應混合物2 h。反應混合物係經以EtOAc(50 mL)稀釋。合併有機層係經以水(5 x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。粗產物係藉管柱色層析法純化以得到4-溴-6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(0.1 g, 41%)之灰白色固體。

步驟2：4-溴-6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(1.2 g, 3.53 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.79 g, 7.06 mmol, 2 eq)及乙酸鉀(1.39 g, 10.62 mmol, 4eq)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.048 g, 0.052 mmol, 0.015 eq)及三環己基膦(0.071g, 0.25 mmol, 0.07 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被Ar脫氧10 min。然後於110°C攪拌該反應混合物14 h。然後將反應混合物冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(1.0 g, 80%)之淡黃色固體。

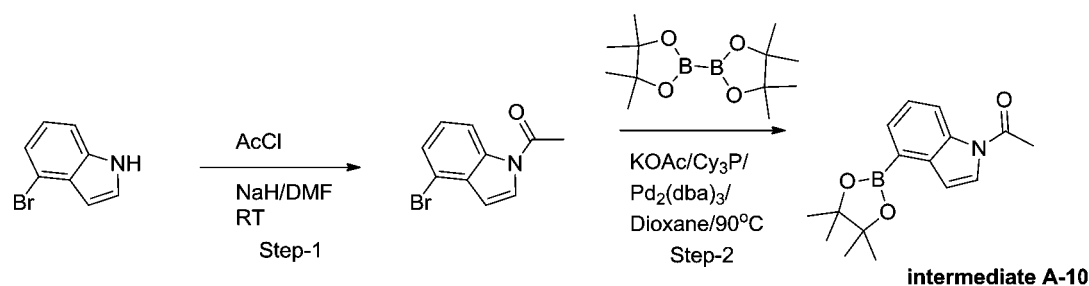
合成1-(乙基磺醯基)-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶  
(中間物A-8)



步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(1.0 g, 4.67 mmol, 1 eq)之DMF (24 mL)攪拌溶液於0°C分批加入氫化鈉(60%, 0.224 g, 9.34 mmol, 2 eq)。然後於RT攪拌反應混合物30 min。乙磺醯氯(0.604 mL, 7 mmol, 1.5 eq)然後於0°C被加入到反應混合物中。然後於RT攪拌該反應混合物2 h。反應混合物係經以EtOAc (200 mL)稀釋。合併有機層係經以水(5 x 30 mL)、鹽水(30 mL) 清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。粗產物係藉管柱色層析法純化以得到4-溴-1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶(0.513 g, 36%)之灰白色固體。

步驟2：4-溴-1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶(0.51 g, 1.6 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.843 g, 3.2 mmol, 2 eq)及乙酸鉀(0.653 g, 6.4 mmol, 4 eq)之1,4-二噁烷(15 mL) 攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.023 g, 0.025 mmol, 0.015 eq)及三環己基膦(0.036 g, 0.12 mmol, 0.072 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被Ar脫氧10 min。然後於110°C攪拌反應混合物14 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化得到1-(乙基磺醯基)-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.212 g, 38%)之灰白色固體。

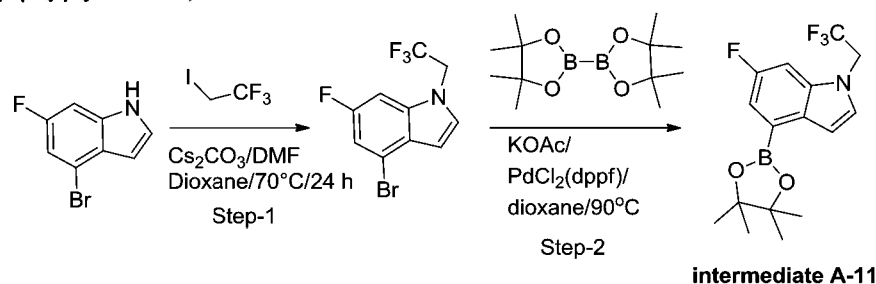
合成1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酮(中間物 **A-10**)



步驟1：向4-溴-1H-吡啶(0.5 g, 2.55 mmol, 1 eq)之THF (25 mL)攪拌溶液於0°C加入氫化鈉(60%) (0.122 g, 3.06 mmol, 1.2eq)並於RT持續攪拌30 min。乙醯氯(0.02 mL, 3.06 mmol, 1.2 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次攪拌另外2 h。該反應混合物係經水淬滅並以EtOAc (2 x 100 mL)萃取。合併有機層係經以水(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗、經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到1-(4-溴-1H-吡啶-1-基)乙酮(0.55 g, 91%)之棕色液體。

步驟2：1-(4-溴-1H-吡啶-1-基)乙酮(0.55 g, 2.31 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.707 g, 4.62 mmol, 2 eq)及乙酸鉀(0.680 g, 6.93 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌溶液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.106g, 0.1155 mmol, 0.08 eq)及Cy<sub>3</sub>P (0.052 g, 0.1848 mmol, 0.08 eq)之後被加入到該反應混合物中並於90°C回流另外16 h。該反應混合物被冷卻至RT並經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化得到1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酮(0.600 g, 92%)之棕色液體。

合成6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(中間物 A-11)



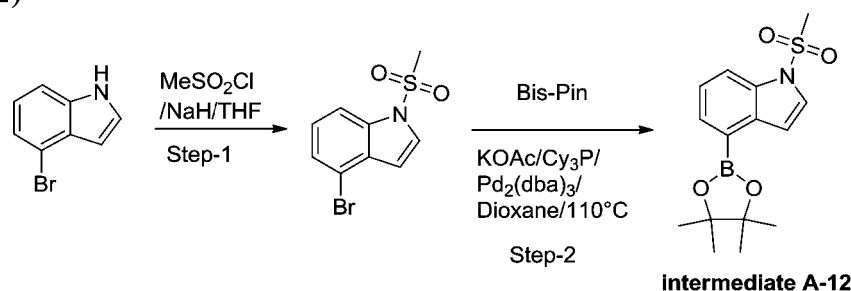
步驟1：在密封管中向4-溴-6-氟-1H-吡啶(2.0 g, 9.345 mmol, 1 eq.)之DMF (25

mL)溶液加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.18 g, 46.72 mmol, 5 eq.)及1,1,1-三氟-2-碘乙烷(5.8 g, 28.037 mmol, 3.0 eq)。該反應混合物於50°C經回流24 h。該反應混合物經燒結過濾且該濾液係經以EtOAc (100 mL)稀釋。有機層係經以冷水(3 x 50 mL)、鹽水(25 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發溶劑以得到粗產物，其係經以快速管柱層析法純化以得到混合物，其進一步經以Prep HPLC純化以得到4-溴-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(0.400 g, 14%)之灰白色固體。

步驟2：4-溴-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(0.450 g, 1.52 mmol, 1eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.461 g, 1.824 mmol, 1.2eq)及乙酸鉀(0.446 g, 4.56 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌溶液被Ar脫氧10 min。PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0.124 g, 0.152 mmol, 0.1 eq)之後被加入到該反應混合物中並於90°C攪拌另外16 h。該反應混合物係經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其未經進一步純化而用於次一步驟。

合成1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物

### A-12)



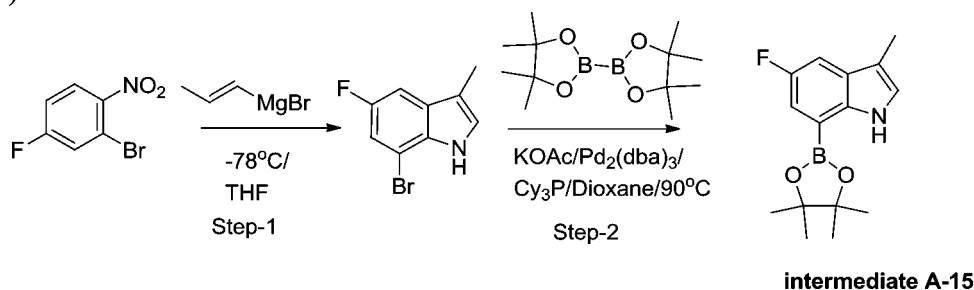
步驟1：向4-溴-1H-吡啶(1.0 g, 5.1mmol, 1 eq)之DMF(20ml) 攪拌溶液於0°C 分批加入氫化鈉(60%, 0.245 g, 10.2 mmol, 2 eq)。然後於RT攪拌反應混合物30 min。甲磺醯氯(0.584 ml, 7.6 mmol, 1.5 eq)然後於0°C被加入到反應混合物中。該反應混合物係於RT經攪拌2 h。反應混合物係經以EtOAc (100 mL)稀釋。合併有機層係經以水(5 x 20 mL)、鹽水(20 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸

乾該溶劑。該粗產物係藉管柱色層析法純化以得到4-溴-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(0.532 g, 38%)之灰白色固體。

步驟2：1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.36g, 1.31mmol, 1eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.66 g, 2.62 mmol, 2eq)及乙酸鉀(0.57 g, 5.25 mmol, 4 eq)之1,4-二噁烷(10 L) 攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.018g, 0.019mmol, 0.015 eq)及三環己基膦 (0.027 g, 0.094 mmol, 0.072 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被Ar脫氧10 min。然後於110<sup>0</sup>C攪拌反應混合物14 h。然後將反應混合物冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化得到1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.31 g, 73%)之灰白色固體。

合成5-氟-3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物

### A-15)



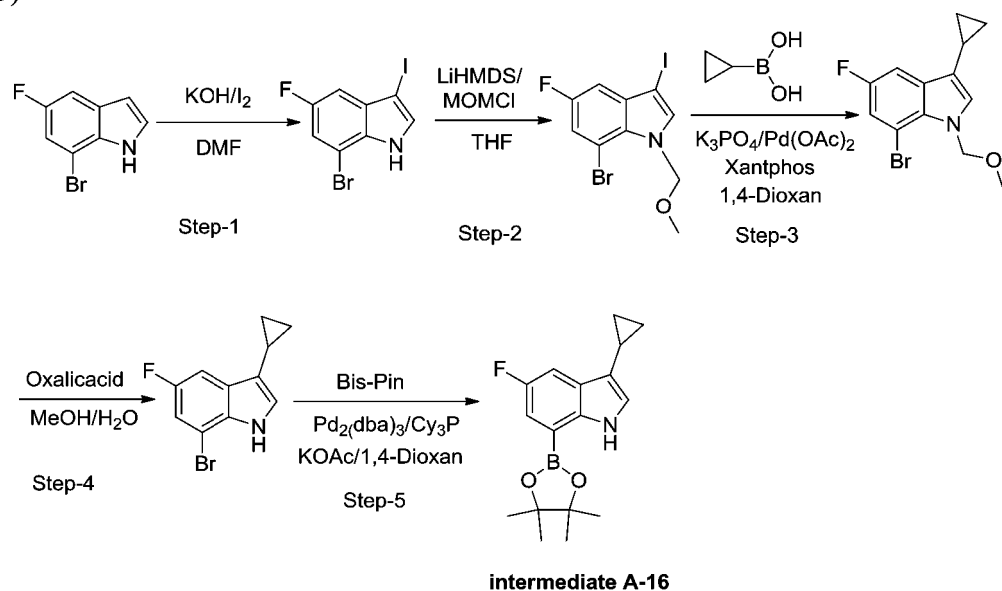
步驟1：向2-溴-4-氟-1-硝基(0.5 g, 2.27 mmol, 1 eq.)之THF(20 mL)溶液於-60°C在氮氣氛下加入(E)-丙-1-烯-1-基溴化鎂(THF中0.5 M) (13.6 mL, 6.818 mmol, 3 eq)。然後於相同溫度攪拌該反應混合物4 h。於-60°C以飽和氯化銨溶液淬滅該反應。然後以EtOAc (2 x 100 mL)萃取得到之混合物，以鹽水溶液清洗並在減壓下濃縮在減壓下濃縮以得到粗產物，其係經快速管柱層析法純化以得到7-溴-5-氟-3-甲基-1H-吡啶(0.3 g, 58%)之稠密黃色液體。

步驟2：向7-溴-5-氟-3-甲基-1H-吡啶(0.8 g, 3.669 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷

(15.0 mL)溶液加入KOAc (1.43 g, 14.67 mmol, 4 eq)及雙聯頻哪醇硼酸酯 (1.12 g, 7.33 mmol, 2 eq)。以Ar脫氣該溶液20 min接著加入Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.16 g, 0.183 mmol, 0.05 eq)及Cy<sub>3</sub>P (0.082 g, 0.293 mmol, 0.08 eq)。將反應混合物回流16 h。反應完成後(以TLC監測)，在減壓下蒸乾溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到5-氟-3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.7 g, 70%)之棕色固體。

合成3-環丙基-5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物

### A-16)



步驟1：向7-溴-5-氟吡啶(7.0 g, 32.7 mmol, 1 eq)之DMF(175 mL)攪拌溶液加入粉狀氫氧化鉀(4.56 g, 81.77 mmol, 2.5 eq)。然後於RT攪拌反應混合物30 min。碘(12.46 g, 49.06 mmol, 1.5 eq)之後被加入到該反應混合物中最後於RT攪拌2 h。該反應混合物係經以EtOAc (1000 mL)稀釋並以水(5 x 100 mL)之後鹽水(100 mL)清洗。該有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸乾溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到7-溴-5-氟-3-碘-1H-吡啶(6.2, 56 %)之棕色固體。

步驟2：向7-溴-5-氟-3-碘-1H-吡啶(6.2 g, 18.23 mmol, 1 eq)之THF(109 mL)攪拌溶液於-78°C在惰性氣氛下逐滴加入LiHMDS (1M) (91.15 mL, 91.15 mmol, 5

eq)。該反應混合物係於相同條件經攪拌30 min。MOMCl (5.83 g, 72.94 mmol, 4 eq)之後於-78°C被加入到該反應混合物中。該反應混合物被升溫至RT然後經攪拌16 h。加入氯化銨飽和溶液(100 mL)淬滅該反應混合物。分離有機層，並以EtOAc (100 mL)萃取該水層。該合併有機層係經以鹽水(100 mL)清洗。該有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到7-溴-5-氟-3-碘-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶(5.4 g, 57%)之灰白色固體。

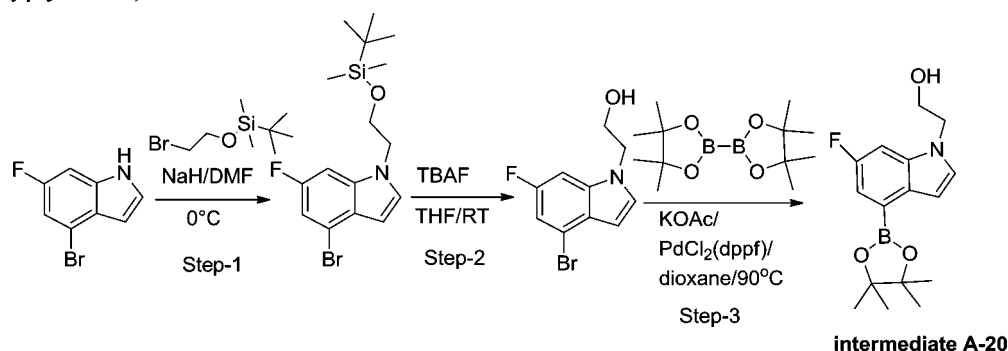
步驟3：向7-溴-5-氟-3-碘-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶(2.7 g, 7.03 mmol, 1 eq)、環丙基硼酸(1.84 g, 2.03 mmol, 3 eq)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.5 g, 21.05 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(45 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。然後Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.08 g, 0.3525 mmol, 0.05 eq)及xantphos (0.407 g, 0.713 mmol, 0.1 eq)被加入到反應混合物中再次脫氧10 min。最後於100°C攪拌該反應混合物 16 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。該濾液係在減壓下濃縮以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化得到7-溴-3-環丙基-5-氟-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶(0.65 g, 31%)之灰白色固體。

步驟4：向7-溴-3-環丙基-5-氟-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶(1.25 g, 4.19 mmol, 1 eq) 之MeOH 及水(3:1)混合物(66 mL)攪拌溶液加入草酸(1.13 g, 12.58 mmol, 3 eq)。然後該反應混合物係於90°C經攪拌18 h。該反應混合物被冷卻至RT並在減壓下濃縮以得到該剩餘物。該剩餘物係經以EtOAc (100 mL)稀釋並以水(2 x 40mL)及鹽水(40 mL)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到7-溴-3-環丙基-5-氟-1H-吡啶(0.57g, 54%)之無色液體。

步驟5：7-溴-3-環丙基-5-氟-1H-吡啶(0.57 g, 2.24 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.7 g, 6.73 mmol, 3 eq)及乙酸鉀(0.66 g, 6.73 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(20 mL) 攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.031g, 0.033 mmol, 0.015 eq)及三環己基膦 (0.047 g, 0.168 mmol, 0.075 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被

Ar脫氧10 min。然後於110°C攪拌反應混合物14 h。然後將反應混合物冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化得到3-環丙基-5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.35 g, 52%)之灰白色固體。

合成2-(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇  
(中間物A-20)



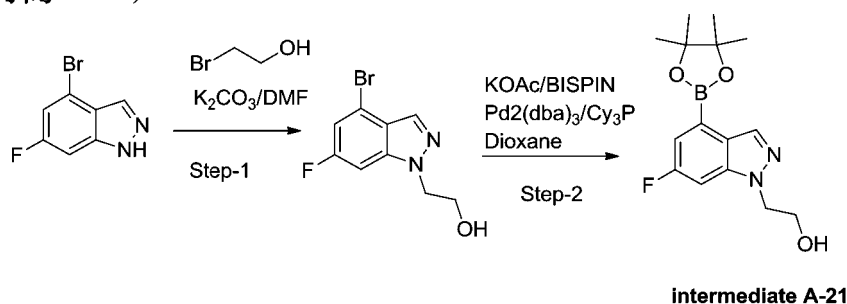
步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(0.5 g, 2.34 mmol, 1 eq.)之DMF(5 mL)溶液於0°C加入氫化鈉(0.130 g, 2.80 mmol, 1.2 eq)。於RT攪拌該溶液30 min之後加入(2-溴乙氧基)(tert-丁基)二甲基矽烷(1.17g, 4.67 mmol, 2.0 eq)並於RT攪拌反應混合物2 h。反應完成後(以LCMS監測)，反應混合物係經以EtOAc (20 mL)稀釋並以冷水(5 x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係藉管柱色層析法純化以得到4-溴-1-(2-((tert-丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-6-氟-1H-吡啶(0.85g, 98%)之棕色液體，其具有(2-溴乙氧基)(tert-丁基)二甲基矽烷 之雜質。

步驟2：向4-溴-1-(2-((tert-丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-6-氟-1H-吡啶(1.3 g, 3.49 mmol, 1 eq.)之THF(15 mL)攪拌溶液於RT加入TBAF (3.49 mL) (1M)並攪拌該混合物16 h。反應完成後(以LCMS & TLC監測)，反應混合物係經以EtOAc (20 mL)稀釋並以冷水(5 x 10 mL)、鹽水(10 mL)有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾溶劑。粗產物係藉管柱色層析法純化以得到2-(4-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙

-1-醇(0.55 g, 61%)之棕色液體。

步驟3：2-(4-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇(0.55 g, 2.13 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.647 g, 2.55 mmol, 1.2 eq)及乙酸鉀(0.626 g, 6.393 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌溶液被Ar脫氧10 min。PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0.173 g, 0.213 mmol, 0.1 eq)之後被加入到該反應混合物中並將該混合物於90°C 攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測)，反應混合物係經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗品2-(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇，其未經進一步純化而用於次一步驟。

合成2-(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇  
(中間物A-21)



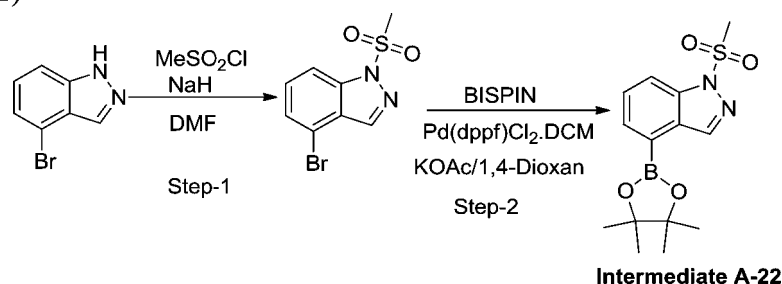
步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(0.2 g, 0.93 mmol, 1 eq)之DMF(5 mL)攪拌溶液於RT加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.38 g, 2.79 mmol, 3.0 eq)並攪拌該混合物20 min。然後加入溴乙-1-醇(0.07 mL, 0.93 mmol, 1 eq)並於50°C攪拌該混合物16h。反應完成後(以TLC監測)，以冰冷水淬滅該反應物質並以EtOAc (3 x 20 mL)萃取，以H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL)、鹽水(25 mL)清洗，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。該粗產物係藉管柱色層析法純化以得到2-(4-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇(0.12 g, 50%)之白色固體。

步驟2：向2-(4-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇(0.9 g, 3.473 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷(60.0 mL)溶液加入KOAc (1.02 g, 10.419 mmol, 3 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.76 g, 6.947 mmol, 2.0 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.17

g, 0.173mmol, 0.05 eq)及 $\text{Cy}_3\text{P}$  (0.077 g, 0.277 mmol, 0.08 eq)。將反應混合物回流 16 h。反應完成後(以TLC監測)，在減壓下蒸乾溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到2-(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇(0.95 g, 89%)之棕色固體。

合成1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物

### A-22)

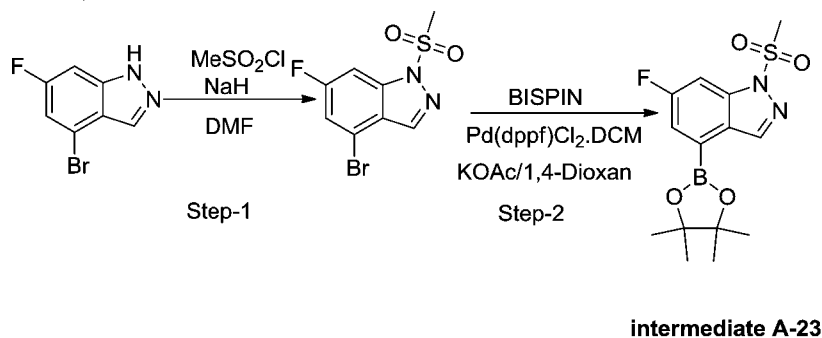


步驟1：向4-溴-1H-吡啶(1.0 g, 5.07 mmol, 1 eq)之DMF(25ml)攪拌溶液於0°C分批加入氫化鈉(60%, 0.406 g, 10.152mmol, 2 eq)。該反應混合物係於RT經攪拌 30 min。甲磺醯氯(0.59 mL, 7.6 mmol, 1.5 eq)於0°C被加入至該反應混合物。該反應混合物係於RT經攪拌 2 h。反應混合物係經以EtOAc (150 mL)稀釋。合併有機層係經以水(5 x 30 mL)、鹽水(30 mL)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾溶劑。粗產物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠 10% EtOAc/己烷;  $R_f$ 值 -0.5)以得到4-溴-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(0.95 g, 69%)之淡黃色固體。

步驟2：4-溴-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(0.95, 3.45 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.75 g, 6.91 mmol, 2eq)及乙酸鉀(1.01 g, 10.36 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(35 mL) 攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。將 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0.141g, 0.1727mmol, 0.05 eq)加入至該反應混合物並再次被Ar脫氧10 min。該反應混合物係於110°C經攪拌 14 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠, 10% EtOAc/己烷;  $R_f$ 值 -0.45)以得到1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.9 g,

85.4%)之灰白色固體。

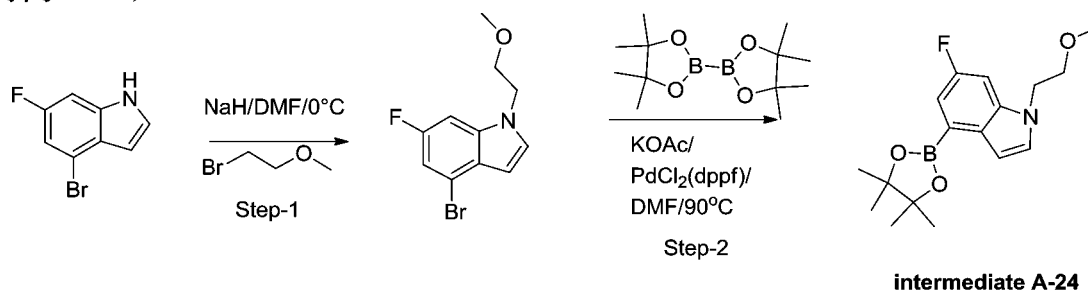
合成6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物A-23)



步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(1.2 g, 5.58 mmol, 1 eq)之DMF(30 mL) 攪拌溶液於0°C分批加入氫化鈉(60%, 0.446 g, 11.16mmol, 2 eq)。然後於RT攪拌反應混合物30 min。將甲磺醯氯(0.65 ml, 8.37 mmol, 1.5 eq)於0°C加入至該反應混合物。該反應混合物係於RT經攪拌2 h。反應混合物係經以EtOAc (150 mL)稀釋。合併有機層係經以水(5 x 30 mL)、鹽水(30 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。粗產物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠10% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>值-0.5)以得到4-溴-6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(1.3 g, 80%)之淡黃色固體。

步驟2：4-溴-6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶(1.3, 4.43 mmol, 1eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(2.25 g, 8.87 mmol, 2 eq)及乙酸鉀(1.3 g, 13.3 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(45 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0.18 g, 0.22 mmol, 0.05 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被Ar脫氧10 min。該反應混合物係於110°C經攪拌14 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠, 10% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>值-0.45)以得到6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(1.1 g, 73%)之灰白色固體。

合成6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶  
(中間物A-24)

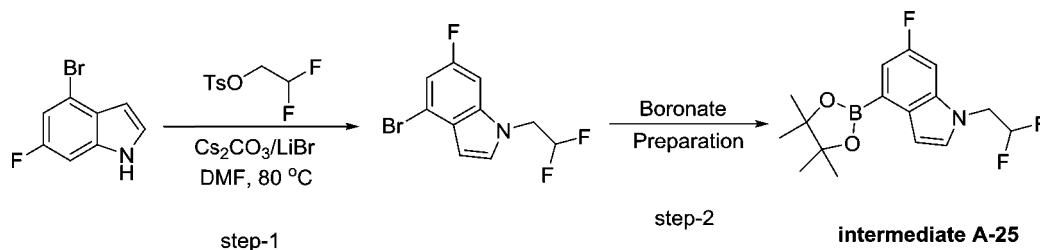


步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(0.5 g, 2.34 mmol, 1 eq)之DMF(5 mL)攪拌溶液於0°C分批加入氫化鈉(0.112 g, 2.8 mmol, 1.2 eq)。然後於RT攪拌反應混合物30 min。1-溴-2-甲氧基乙烷(0.812 mL, 5.84 mmol, 2.5 eq)之後於0°C被加入到該反應混合物中。該反應混合物係於RT經攪拌2 h。反應混合物係經以EtOAc (50 mL)稀釋。合併有機層係經以水(5x10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠20% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.6)以得到4-溴-6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶(0.63 g, 99%)之棕色膠質。

步驟2：4-溴-6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶(0.8 g, 2.94 mmol, 1eq)，雙聯頻哪醇硼酸酯(1.2 g, 4.4 mmol, 1.5eq.)及乙酸鉀(0.865 g, 8.823 mmol, 3eq.)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。然後PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0.239 g, 0.29 mmol, 0.01 eq.)被加入且該反應混合物係於90°C經攪拌14 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠5% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.6)以得到6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.93 g, 99%)之淺棕色膠狀固體。

合成1-(2,2-二氟乙基)-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶

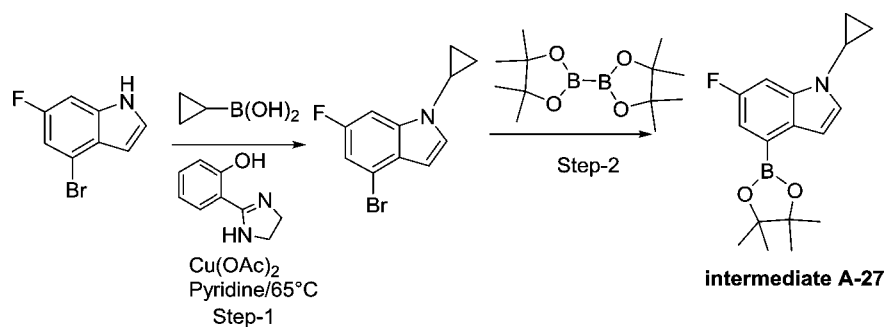
## (中間物A-25)



步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(0.1 g, 0.469 mmol, 1 eq)之DMF(25 ml)攪拌溶液加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.457 g, 1.407 mmol, 3 eq)之後加入LiBr (86.84 g, 0.469 mmol, 1 eq)並於RT攪拌該混合物10分鐘。然後將2,2-二氟乙基 4-甲基苯磺酸酯(0.133 g, 0.563 mmol, 1.2 eq)加入至該反應混合物並於80°C加熱3 h (TLC)。然後該反應混合物經以水(10 mL)及EtOAc (15 mL)稀釋。該有機層係經以冷水(3x10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; TLC系統：EtOAc/己烷 (3:7); R<sub>F</sub>-值-0.5)以得到4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1H-吡啶(0.75 g, 58%)。

步驟2：4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1H-吡啶(0.2 g, 0.722 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.275 g, 1.083 mmol, 1.5 eq)及乙酸鉀(0.212 g, 2.166 mmol, 3 eq)之1,4-二噁烷(10 mL)懸浮液被Ar脫氧10 min。然後將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵鈀(II)二氯化物DCM複合物(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium(II)dichloride DCM complex)(0.03 g, 0.0361 mmol, 0.05 eq)加入至該反應混合物中並將該反應混合物於100°C加熱16 h (LCMS)。然後將反應混合物冷卻至RT，經矽藻土墊過濾並在減壓下濃縮該濾液以得到該粗品1-(2,2-二氟乙基)-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶，其未經進一步純化而用於次一步驟 (產率~ 49%於LCMS中)。

合成1-環丙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物A-27)

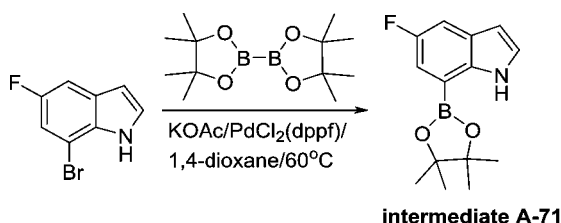


步驟1：向4-溴-6-氟-1H-吡啶(5.4g, 25.23mmol, 1 eq)之甲苯(45 mL) 攪拌溶液加入環丙基硼酸(4.33 g, 50.46 mmol, 2 eq)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.46 g, 2.52 mmol, 0.1 eq)、2-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯酚(0.41 g, 2.52 mmol, 0.1 eq)及吡啶(6.0 g, 75.7 mmol, 3 eq)。該反應混合物係於65°C經攪拌24 h。在減壓下以MeOH去除溶劑及azitrope二次。該剩餘物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 10% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.6)以得到4-溴-1-環丙基-6-氟-1H-吡啶(0.85 g, 13%)之棕色液體。

步驟2：4-溴-1-環丙基-6-氟-1H-吡啶(0.85 g, 3.35 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.7 g, 6.7 mmol, 2 eq)及乙酸鉀(1.31 g, 13.38 mmol, 4 eq)之1,4-二噁烷(20 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧10 min。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.046 g, 0.05 mmol, 0.015 eq)及omm三環己基膦(ommtricyclohexylphosphine)(0.067 g, 0.24 mmol, 0.072 eq)之後被加入到該反應混合物中並再次被Ar脫氧10 min。該反應混合物係於110°C經攪拌14 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液以得到該粗物質，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠, 20% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.6) 以得到1-環丙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.61 g, 61%)之淡黃色固體。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; DMSO-D<sub>6</sub>, 20°C) : δ 7.45 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.32 (12H), 1.03-1.08 (2H), 0.82-0.92 (2H).

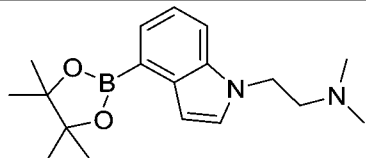
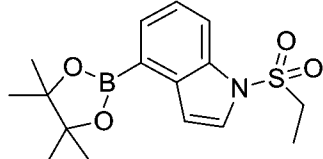
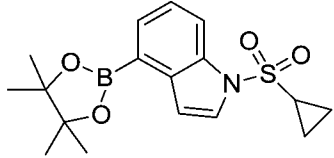
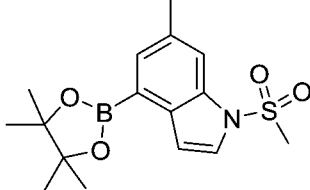
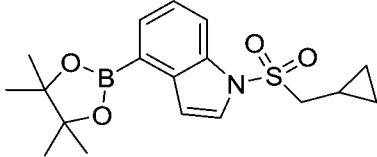
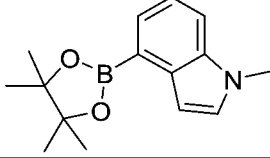
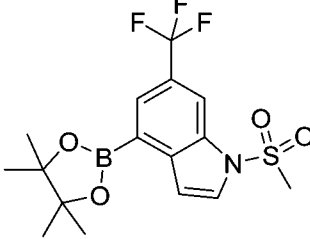
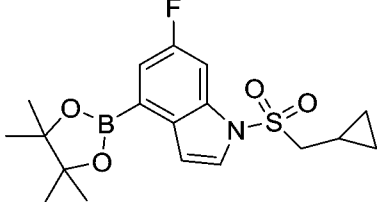
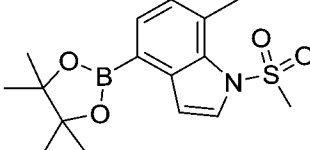
合成5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物A-71)



7-溴-5-氟-1H-吲哚(1 g, 4.7 mmol, 1 eq)、雙聯頻哪醇硼酸酯(2.02 g, 7.9 mmol, 1.7 eq)、乙酸鉀(917 mg, 9.4 mmol, 2 eq)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵鈀(II)二氯化物(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium(II)dichloride)二氯甲烷複合物(382 mg, 0.467 mmol, 0.1 eq)之1,4-二噁烷(13 mL) 混合物係經以氫氣脫氣，且該反應混合物係於60°C攪拌。反應完成後(以LCMS監測)，一sat. 碳酸氫鈉溶液被加入至該反應混合物，然後其係經以EtOAc (2 x)萃取。該合併有機層係經以鹽水清洗，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。該粗產物係藉管柱色層析法純化(矽膠; EtOAc/環-己烷作為洗析液)以得到5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吲哚(940 mg, 77%)。

表1之中間物係以類似中間物A-1至中間物A-27之方式合成。

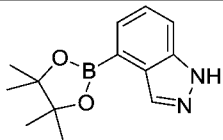
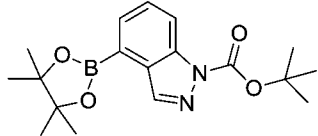
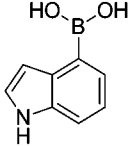
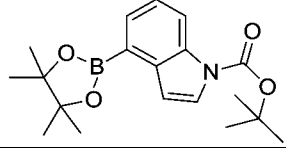
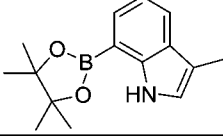
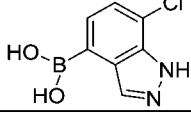
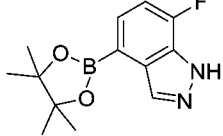
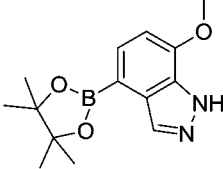
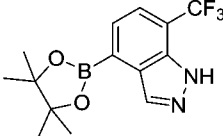
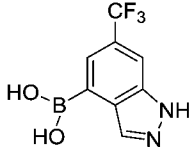
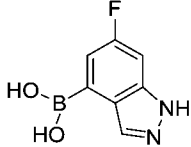
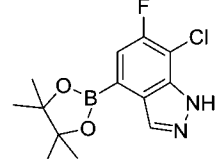
| 中間物      | 與以下有類似合成方式 | 結構 |
|----------|------------|----|
| Int-A-30 | Int-A-2    |    |
| Int-A-42 | Int-A-11   |    |
| Int-A-43 | Int-A-11   |    |
| Int-A-44 | Int-A-27   |    |
| Int-A-45 | Int-A-2    |    |

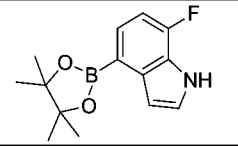
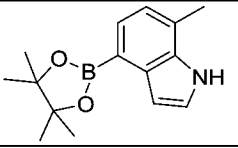
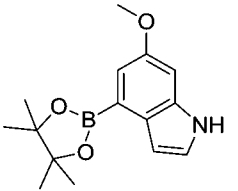
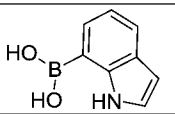
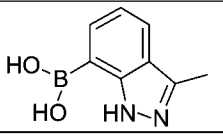
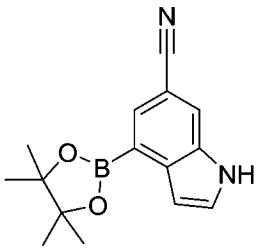
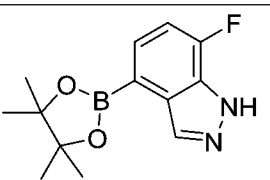
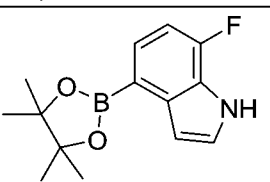
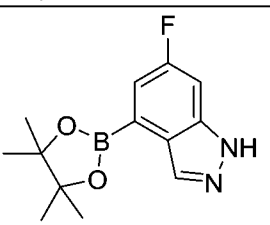
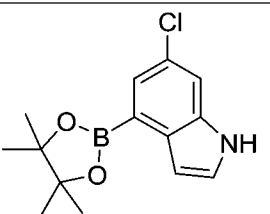
|          |          |  |
|----------|----------|--|
| Int-A-46 | Int-A-11 |    |
| Int-A-47 | Int-A-2  |    |
| Int-A-48 | Int-A-2  |    |
| Int-A-54 | Int-A-22 |    |
| Int-A-63 | Int-A-22 |   |
| Int-A-59 | Int-A-21 |  |
| Int-A-66 | Int-A-22 |  |
| Int-A-68 | Int-A-22 |  |
| Int-A-72 | Int-A-22 |  |

|          |          |  |
|----------|----------|--|
| Int-A-73 | Int-A-21 |  |
| Int-A-75 | Int-A-71 |  |
| Int-A-76 | Int-A-22 |  |
| Int-A-77 | Int-A-22 |  |

表2之中間物可由商購獲得：

| 名稱   | 結構 |
|--|----|
| 4-(四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶      |    |
| 5-氟-1H-吡啶-4-硼酸頻哪醇酯                         |    |
| 2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2H-吡啶  |    |
| 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶 |    |
| 4-(四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶      |    |

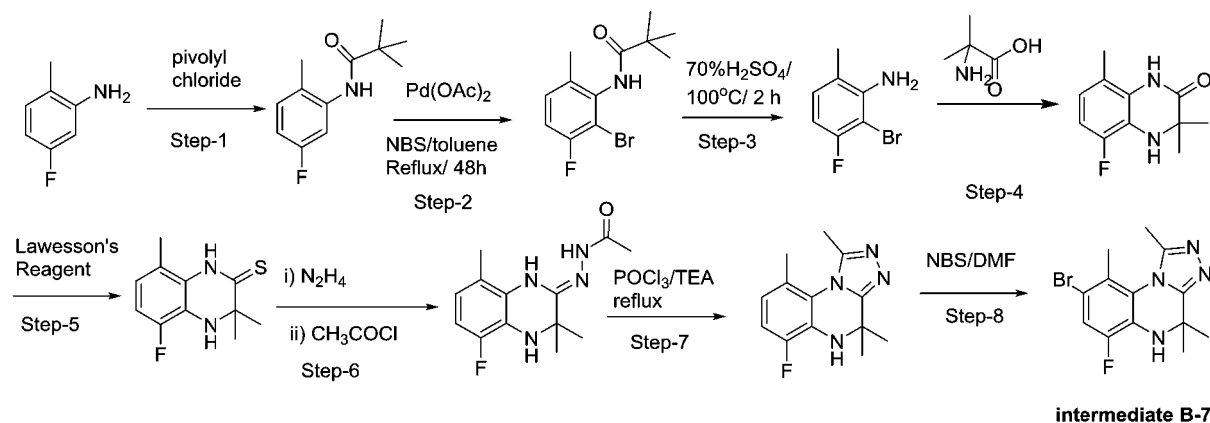
|  |   |
|--|---|
| 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶                 |     |
| tert-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯   |     |
| 吡啶-4-硼酸  |    |
| 1,1-二甲基乙基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 |     |
| 3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶            |     |
| (7-氯-1H-吡啶-4-基)硼酸                                    |   |
| 7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶             |   |
| 7-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶           |   |
| 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吡啶        |   |
| (6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)硼酸                               |  |
| (6-氟-1H-吡啶-4-基)硼酸                                    |  |
| 7-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶         |   |

|   |  |
|---|--|
| 7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶   |    |
| 7-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶  |    |
| 6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶 |    |
| (1H-吡啶-7-基)硼酸                               |   |
| 3-甲基-1H-吡啶-7-硼酸                             |   |
| 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶-6-甲腈   |   |
| 7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶    |  |
| 7-氟-4-(四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶            |  |
| 6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶    |  |
| 6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶    |  |

|   |  |
|---|--|
| 7-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶      |  |
| 7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶      |  |
| 6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶      |  |
| 6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶      |  |
| 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶 |  |

合成8-溴-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉 (中間物

**B-7) :**



步驟1：向5-氟-2-甲基-苯基胺 (100 g, 0.8 mol)之DCM(1500 mL)攪拌溶液於RT加入吡啶(129 mL, 1.6 mol)之後加入DMAP (1 g, 0.008 mol)。向此反應混合物

於0°C逐滴加入比弗基氯(pivaloyl chloride)(109 mL, 0.88 mol)。所得之反應混合物係於0°C經攪拌2 h。完成起始物質後反應混合物被倒入冰冷1(N) HCl溶液(1500 mL)並經攪拌30 min。該二層被分離且該有機層係經以1(N) HCl溶液(1000 mL)之後飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(1000 mL)之後鹽水(1000 mL)清洗，然後經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到粗產物。使用己烷研磨粗產物以得到N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (158 g, 95%)之白色固體。

步驟2：向N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (90 g, 0.43 mol)之甲苯(2000 mL)攪拌溶液加入對甲苯磺酸一水化合物(82.0 g, 0.43 mol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.66 g, 0.043 mol)之後於RT加入N-溴琥珀醯亞胺(84.5 g, 0.473 mol)。所得之反應混合物係於RT經攪拌48 h。於20% EA-Hex中之反應監測TLC顯示所欲產物形成(R<sub>f</sub>=0.4)及~60%未反應SM (R<sub>f</sub> =0.5)。然後濃縮該反應混合物，獲得之剩餘物係經以EtOAc稀釋及以水清洗 (二次)。全部有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮以得到粗產物。合併二批粗產物(由90g及100g之N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺反應獲得)係經快速層析法純化以得到N-(2-溴-3-氟-6-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (60 g, 23%)之白色固體並回收未反應N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (125 g)。

步驟3：向70% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>之水(430 mL)預冷溶液於0°C分批加入N-(2-溴-3-氟-6-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (60 g, 0.208 mol)。所得之反應混合物係於RT經攪拌10 min然後加熱至100°C經2 h。完成起始物後(以TLC監測，於10% EA-Hex, R<sub>f</sub> =0.8)反應混合物被冷卻至0°C並以10% NaOH溶液調整pH至~10。所得之鹼性水溶液係經以EtOAc (3 x 500 mL)萃取。全部有機層係經以水及鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮以得到粗產物。粗產物係藉管柱色層析法純化以得到2-溴-3-氟-6-甲基-苯基胺 (36 g, 85%)之淡黃色液體。

步驟4：向2-溴-3-氟-6-甲基-苯基胺 (36 g, 0.1764 mol)之無水DMSO (540

mL) 攪拌懸浮液加入2-氨基-2-甲基-丙酸(16.9 g, 0.164 mol)之後於RT加入 $K_3PO_4$  (75 g, 0.353 mol)。所得之反應混合物經以氮氣脫氣30 min，然後將CuCl (1.75 g, 0.0176 mol)加入並將反應混合物於140°C加熱5 h。完成起始物後(以TLC監測, 20% EA-己烷, Rf 0.4)反應混合物被冷卻至RT並經矽藻土過濾。矽藻土床係經以EtOAc (500 mL)清洗。所得之濾液 被倒入冰冷水(2500 mL)中。所得之水層係經以EtOAc (2 x 750 mL)萃取。全部有機部分係經以水(2 x 750 mL)之後以鹽水(500 mL)清洗，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾以得到粗產物。獲得之粗產物係經以己烷研磨並經過濾並經過濾及經乾燥以得到5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(19 g, 52%)之棕色固體。

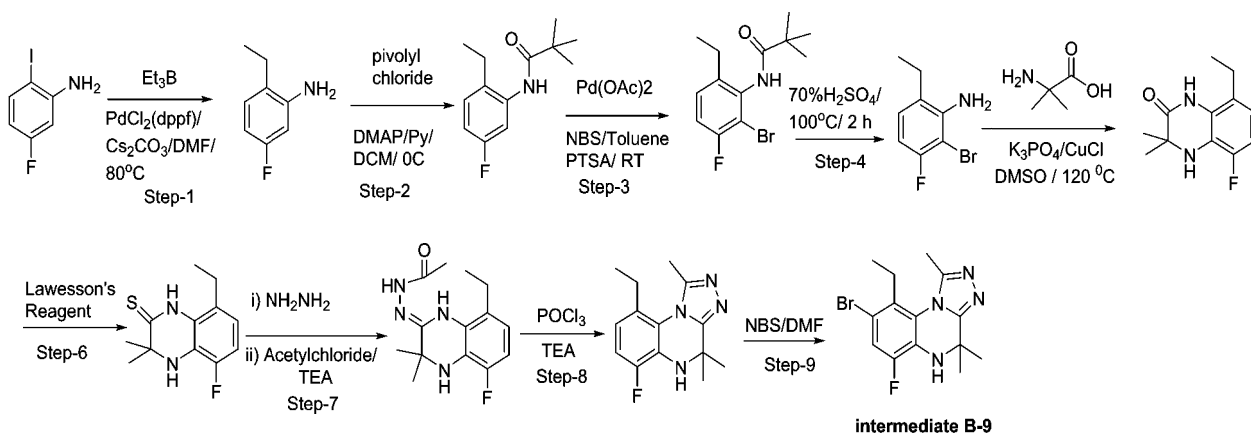
步驟5：向5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(19 g, 91.2 mmol)之甲苯(380 mL) 溶液於RT加入Lawesson試劑(55.5 g, 137 mmol)且該反應混合物係於120°C經回流1 h。完成起始物後(以TLC監測於20% EA-己烷, Rf 0.7)，該反應物質被冷卻至RT並以sat.  $NaHCO_3$ 溶液(250 mL)淬滅且所得之水層係經以EtOAc (3 x 250 mL)萃取。合併有機層係經以水(250 mL)之後以鹽水(250 mL)清洗，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並蒸乾該溶劑以得到粗產物。獲得之粗產物係藉管柱色層析法純化以得到5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(19 g, 93%)之黃色固體。

步驟6：向5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(20.5 g, 91.5 mmol)之THF(512 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(13.5 mL, 274.5 mmol)。該反應混合物係於RT經攪拌16 h。TEA (64 mL, 457.5 mmol)之後乙醯氯(21.5 mL, 274.5 mmol)於0°C被逐滴加入至該反應混合物並於RT攪拌2 h。完成起始物後(以LCMS 監測)反應混合物以水(500 mL)稀釋並以10% MeOH-DCM (5 x 500 mL)萃取。該全部有機部分係經以鹽水(250 mL)清洗，經 $Na_2SO_4$ 乾燥並在減壓下濃縮以得到乙酸(5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-亞基)-醯肼(21 g, 87%, 粗品)之淺黃色固體。

步驟7：乙酸(5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-亞基)-醯肼(10.5 g, 0.04 mol)被放在圓底瓶(flax)(100 mL)然後冷卻至-10°C。然後逐滴加入磷草醯氯(phosphorus oxalylchloride)(18.5 ml, 0.2 mol)之後逐滴加入TEA (5.6 ml, 0.04 mol)。在將該反應混合物於-10°C攪拌10 min後，然後於RT攪拌10 min，最後回流條件下攪拌1 h。完成起始物後(以LCMS監測)反應混合物被冷卻至0°C並以碎冰水(100 mL)淬滅。然後將該水部分鹼化，逐滴使用冷氨水溶液(100 mL)。然後所得之鹼性水溶液係經以EtOAc (3 x 150 mL)萃取。全部有機部分係經以鹽水(150 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到粗化合物。以MTBE共蒸餾二次粗產物，然後以己烷研磨及經乾燥以得到6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (6 g, 61%)之淺黃色固體。

步驟8：向6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (12 g, 0.048 mol)之DMF(360 mL)溶液於-10°C分批加入NBS (9.39 g, 0.0528 mol)。所得之反應混合物係於RT經攪拌4 h。完成起始物後(以LCMS監測)，反應混合物係經以水(500 mL)稀釋並以EtOAc (2 x 500 mL)萃取。合併有機層係經以水(750 mL)之後以鹽水(400 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮以得到粗化合物。獲得之粗產物係藉管柱色層析法純化之後使用MTBE研磨以得到8-溴-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (9.1 g, 57%)之灰白色固體。

合成8-溴-9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉(中間物 B-9):



步驟1：Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1.03 g, 1.27 mmol, 0.1 eq)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16.5g, 50.63 mmol, 4 eq)之DMF(78 mL)攪拌懸浮液被Ar脫氧5 min。5-氟-2-碘苯胺 (3.0 g, 12.65 mmol, 1 eq)及三乙基硼烷(1M) (16.45 mL, 16.45 mmol, 1.5 eq)被加入至該反應混合物並再次被Ar脫氧10 min。最後該反應混合物係於70°C經攪拌16 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經以EtOAc (100 mL)稀釋。該有機層係經以水(5 x 20 mL)及鹽水(20 mL)清洗，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物。粗產物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 10% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.5)以得到2-乙基-5-氟苯胺 (1.20 g, 68%)之灰白色固體。

步驟2：向2-乙基-5-氟苯胺 (2.0 g, 14.38 mmol 1 eq)、吡啶(2.31 mL, 28.77 mmol, 2 eq)及DMAP (0.018 g, 0.144 mmol, 0.01 eq)之DCM(50 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入新戊醯氯(1.91 g, 15.82 mmol, 1.1 eq)。然後於0°C攪拌反應混合物另外1 h然後倒入冰冷HCl (20 ml) (1M)溶液。分離該有機層兵以以Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL)萃取該水層。該合併有機層係經以水(2 x 20 mL)及鹽水(20 mL)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗物質。粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 10%EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.5)以得到N-(2-乙基-5-氟苯基)三甲基乙醯胺 (2.3 g, 72%)之灰白色固體。

步驟3：向N-(2-乙基-5-氟苯基)三甲基乙醯胺 (25.0 g, 112.1 mmol, 1 eq)之甲苯(500 mL)攪拌溶液於RT分別加入p-TSA (19.3 g, 112.1 mmol, 1 eq)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.52 g, 11.21 mmol, 0.1 eq)及NBS (21.5 g, 123.3 mmol, 1.1 eq)。該反應混合物係

在空氣中於RT經攪拌48 h。蒸乾溶劑並將該剩餘物溶於EtOAc (1000 mL)及以水(2 x 200 mL)之後以鹽水(200 mL)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗物質。粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 10%EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.45)以得到N-(2-溴-6-乙基-3-氟苯基)三甲基乙醯胺 (5.0 g, 15%)之灰白色固體。

步驟4：在圓底瓶中於0°C將70% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (70 mL)加入至N-(2-溴-6-乙基-3-氟苯基)三甲基乙醯胺 (9.2 g, 30.46 mmol, 1 eq)。該反應混合物係於於0°C經攪拌20 min及於於110°C經攪拌2 h。然後將反應混合物冷卻至0°C並以20%-NaOH溶液鹼化高達pH~14。該水部分係經以EtOAc (3 x 150 mL)萃取。該合併有機層係經以水(2 x 100 mL)及鹽水(100 mL)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗物質。粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 5% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.5)以得到2-溴-6-乙基-3-氟苯胺 (5.9 g, 89%)之棕色液體。

步驟5：在密封管中2-溴-6-乙基-3-氟苯胺 (4.9 g, 22.47 mmol, 1 eq)、2-氨基-2-甲基丙酸(4.63 g, 44.94 mmol, 2 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9.54 g, 44.94 mmol, 2 eq)及氯化亞銅(0.22 g, 2.247 mmol, 0.1 eq)之無水DMSO (75 mL)懸浮液以Ar被脫氧20 min。然後反應混合物係於140°C經攪拌2 h。反應完成後，該反應混合物被冷卻至RT並經矽藻土床過濾及經以EtOAc (100 mL)清洗。該濾液係經以EtOAc (500 mL)稀釋並以水(3 x 150 mL)、鹽水(200 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.4)以得到8-乙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮 (2.83 g, 57%)之淡棕色固體。

步驟6：向8-乙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(3.4 g, 15.3 mmol, 1 eq.)之甲苯(110 mL)溶液於RT加入 Lawesson試劑(8.03 g, 19.89 mmol, 1.3 eq.)且該反應混合物係於120°C經回流40 min。反應完成後(以TLC監測)，該反應混

合物係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(80 mL) 淬滅之後以etOAc (2 x 70 mL)萃取。合併有機層係經以水(80 mL)、鹽水(80 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.6) 以得到8-乙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(3.0 g, 82%)之黃色固體。

步驟7：向8-乙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(3.0 g, 12.58 mmol, 1 eq)之THF(50 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(3.03 mL, 62.93 mmol, 5 eq)。該反應混合物係於RT經攪拌16 h。將TEA (8.56 mL, 62.93 mmol, 5 eq)加入至該反應混合物並攪拌另外10 min。將乙醯氯(2.7 ml, 37.74 mmol, 3 eq)於0°C很慢地加入至該反應混合物然後於RT攪拌2 h。該反應混合物係經以水(100 mL)稀釋並以DCM (3 x 100 mL)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 mL)清洗。該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗物質，其係經以二乙基醚清洗純化以得到the N'-(8-乙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)aceto醯肼(3.4 g, 97%)之灰白色固體。

步驟8：N'-(8-乙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼(acetohydrazide)(3.4 g, 12.23 mmol, 1 eq) 被放在圓底瓶(flax)(100 mL)及被冷卻至-10°C。然後將磷醯氯(phosphorus oxychloride)(11.7 mL, 122.3 mmol, 10 eq)逐滴加入至該化合物之後逐滴加入TEA (1.66 mL, 12.23 mmol, 1 eq)。該反應混合物係於-10°C經攪拌10 min然後於RT經攪拌10 min，最後加熱回流2 h。該反應混合物被冷卻至0°C然後逐滴加入至碎冰中邊持續攪拌。向此水部分慢慢加入冷銨溶液至高達pH~12。該水部分係經以DCM (3 x 100 mL)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 mL)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗物質。粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.4) 以得到9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.4 g,

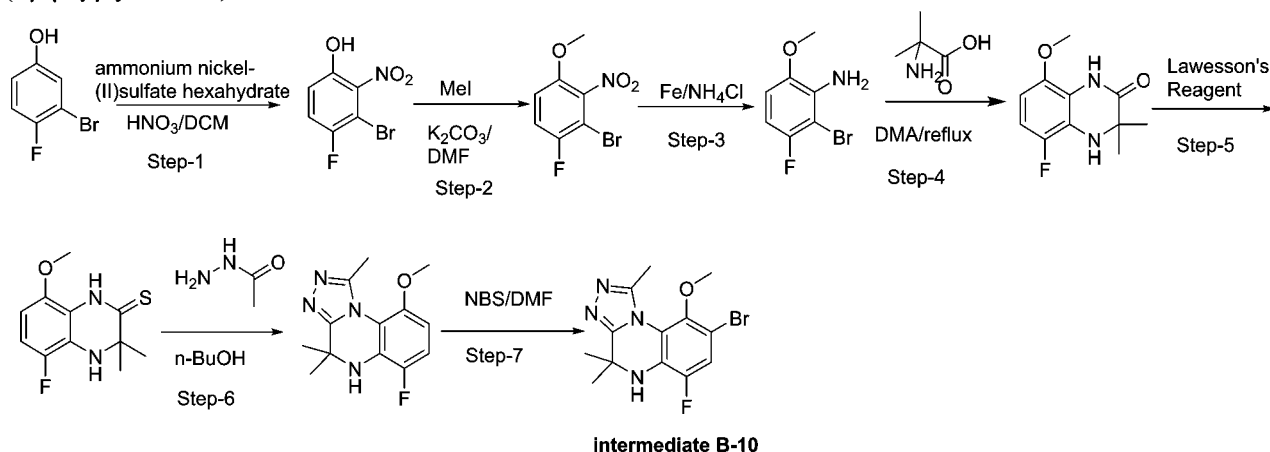
44%)之淡黃色固體。

步驟9：以N-溴琥珀醯亞胺固體(1.01 g, 5.65 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.4 g, 5.38 mmol, 1 eq)之DMF(30 mL)攪拌溶液10 min。反應混合物係被升溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，反應混合物係經以EtOAc (300 mL)稀釋並以水(5 x 50 mL)、鹽水(50 mL)清洗有機層，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。粗產物係經以矽膠(230-400)管柱層析法純化(5% MeOH/DCM; R<sub>F</sub>值-0.4)以得到8-溴-9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.45 g, 80%)之灰白色固體。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; DMSO-D<sub>6</sub>, 20°C) : δ 7.54-7.56 (1H), 6.69 (s, 1H), 2.82-2.85 (2H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (bs, 3H), 0.94-0.97 (3H)

合成8-溴-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

(中間物 B-10):



步驟1：向3-溴-4-氟酚 (100 g, 523.56 mmol, 1 eq)及六水合硫酸鎳(II)銨(103.4 g, 261.77 mmol, 0.5 eq)之DCM(1000 mL)冰冷溶液滴加入發煙硝酸逐並於相同溫度攪拌該反應混合物3 h (TLC)。反應混合物被倒入碎冰並以DCM稀釋。該經萃取之有機層係經以鹽水清洗；該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。該粗產物係藉

管柱色層析法純化(230-400目矽膠, TLC系統: EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.2$ )以得到3-溴-4-氟-2-硝苯酚 (35 g, 28%)。

步驟2: 向3-溴-4-氟-2-硝苯酚 (35 g, 148.30 mmol, 1 eq)之ACN (40 mL)攪拌溶液加入碳酸鉀(61.48 g, 444.91 mmol, 3 eq)及碘甲烷(63.15 g, 444.91 mmol, 3 eq)並於80°C加熱該反應混合物4 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以EtOAc稀釋並經以水清洗。該經萃取之有機層係經以鹽水清洗, 經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下濃縮。該粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠, TLC系統: EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.6$ )以得到2-溴-1-氟-4-甲氧基-3-硝苯(35 g, 94%)。

步驟3: 向2-溴-1-氟-4-甲氧基-3-硝苯(35 g, 140 mmol, 1 eq)之EtOH及水(300 mL, 1:1)攪拌溶液加入鐵粉 (78.17 g, 1400 mmol, 10 eq)及氯化銨 (74.886 g, 1400 mmol, 10 eq)。該反應混合物係經加熱回流 12 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係經矽藻土墊過濾。該濾液係在減壓下濃縮以得到粗產物。該粗產物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠, TLC系統: EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.6$ ) to give 2-溴-3-氟-6-甲氧基苯胺 (30 g, 97%)。

步驟4: 在圓底瓶中2-溴-3-氟-6-甲氧基苯胺 (30 g, 136.36 mmol, 1 eq)、2-氨基異丁酸(2-aminoisobutamic acid)(44.65 g, 340.83 mmol, 2.5 eq)、DBU (49.70 g, 272.21 mmol, 2 eq)及碘化銅(2.59 g, 13.59 mmol, 0.1 eq.)之無水DMA (300 mL) 懸浮液被以Ar脫氧20 min。然後該反應混合物係於120°C經攪拌16 h。完成反應後(以TLC監測), 其係經矽藻土墊過濾並經以EtOAc (500 mL)清洗, 經以水(3x500 mL)、鹽水(500 mL)清洗, 經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾以得到該粗產物, 其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; TLC系統: EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.3$ ) to give 5-氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮 (14 g, 46%)之棕色固體。

步驟5: 向5-氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(14 g, 62.22

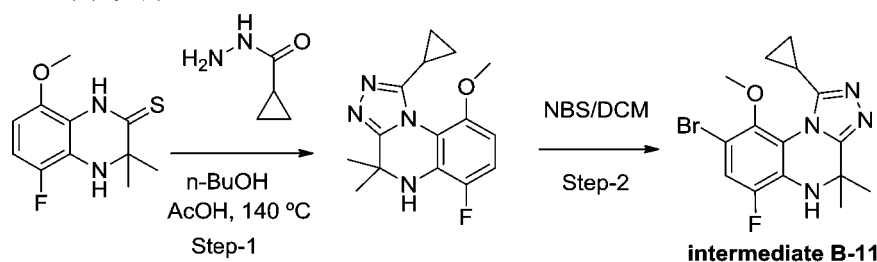
mmol, 1 eq)之甲苯(150 mL)溶液於RT加入 Lawesson試劑(37.75 g, 93.33 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物係於120°C經回流1 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(200 mL)淬滅之後以EtOAc (2x200 mL)萃取。合併有機層係經以水(300 mL)、鹽水(100 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其使用230-400目矽膠及10% EtOAc於己烷中作為洗析溶劑以管柱色層析法純化以得到5-氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(10 g, 67%)之黃色固體。TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8); R<sub>f</sub> = 0.4)。

步驟6：向5-氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(10 g, 41.61 mmol, 1 eq)之n-BuOH (100 mL)溶液加入乙醯肼(10.80 g, 145.93 mmol, 3.5 eq)之後加入乙酸(10 mL)然後該反應混合物係於140°C經攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以水(100 mL)稀釋並以EtOAc (2x50 mL)萃取。合併有機層係經以水(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發得到粗產物，其係使用5% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400矽膠以管柱色層析法純化以得到6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (3.5 g, 32%)之灰白色固體(TLC系統, 5% MeOH於DCM, R<sub>f</sub>-0.2)。

步驟7：以固體N-溴琥珀二醯胺(bromosuccinamide)(2.48 g, 13.93 mmol, 1.05 eq)於0°C分批處理6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (3.5 g, 13.34 mmol, 1 eq)之DMF(30 mL)攪拌溶液10 min。使反應混合物升溫至RT並攪拌30 min。反應完成後(以LCMS監測)，反應混合物係經以EtOAc (50 mL)稀釋且有機層係經以水(3x100 mL)、鹽水(100 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係使用1.5% MeOH之DCM as 洗析溶劑及230-400矽膠管柱色層析法純化以得到8-溴-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.9 g, 42%)之灰白色固體(TLC系統, 5% MeOH於DCM, R<sub>f</sub>-0.4)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; DMSO-D<sub>6</sub>, 20°C) : δ 7.58 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

合成8-溴-1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-11):

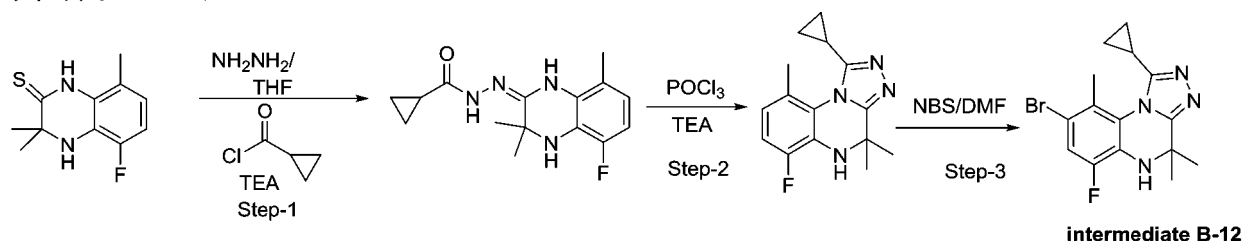


步驟1：向5-氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(10 g, 41.61 mmol, 1 eq) 之 n-BuOH (100 mL) 溶液加入環丙甲醯肼 (cyclopropanecarbohydrazide)(14.58 g, 145.62 mmol, 3.5 eq)之後加入乙酸(10 mL)然後該反應混合物係於140°C經攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以水(100 mL)稀釋並經以EtOAc (2 x 50 mL)萃取。合併有機層係經水(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係使用5% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400矽膠以管柱色層析法純化以得到1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.6 g, 32%)之灰白色固體。

步驟2：以固體N-溴琥珀二醯胺 (1.68 g, 9.43 mmol, 1.05 eq)於0°C分批處理1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.6 g, 9.02 mmol, 1 eq)之DMF(30 mL)攪拌溶液10 min。使該反應混合物升溫至RT並攪拌30 min。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (50 mL)稀釋且有機層係經以水(3x100 mL)、鹽水(100 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係使用1.5% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400矽膠以管柱色層析法純化以得到8-溴-1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.8 g, 55%)之灰白色固體。

合成8-溴-1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉  
(中間物 B-12) :



步驟1：向5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(1.7 g, 7.58 mmol, 1 eq)之THF(40 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(1.72 mL, 37.94 mmol, 5 eq)。該反應混合物係於RT經攪拌16 h。TEA (5.13 mL, 37.94 mmol, 5 eq)被加入至該反應混合物並攪拌另外10 min。環丙烷甲醯氯(cyclo丙烷carbonyl chloride) (2.39 g, 22.76 mmol, 3 eq)被很慢地於0°C加入至該反應混合物然後於RT攪拌2 h。該反應混合物係經以水(100 mL)稀釋並以DCM (3x100 mL)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 mL)清洗。該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係經以二乙基醚清洗純化以得到N'-(5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)環丙烷卡肼(2.1g, 95%)之灰白色固體。

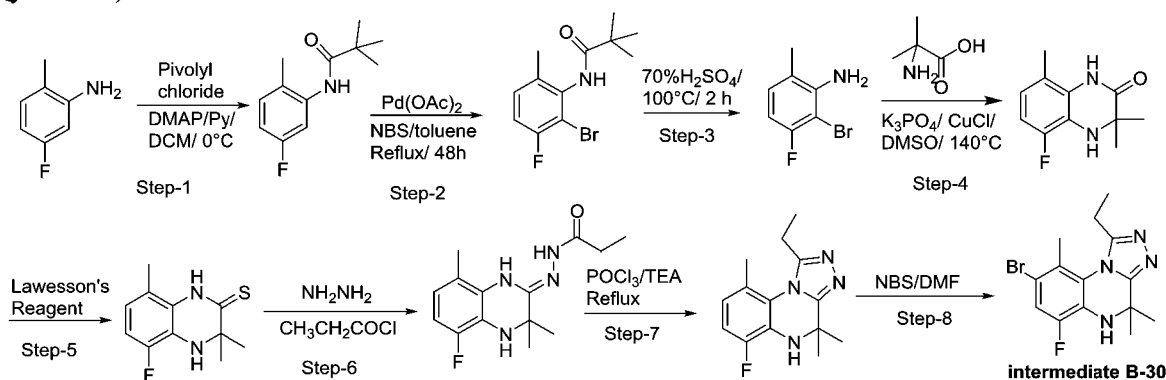
步驟2：N'-(5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)環丙烷卡肼(1.44 g, 4.96 mmol, 1 eq)被放在圓底瓶(flax)(50 mL)然後冷卻至-10°C。然後將磷醯氯(4.7 mL, 49.65 mmol, 10 eq)逐滴加入至該化合物之後逐滴加入TEA (10.67 mL, 4.96 mmol, 1 eq)。該反應混合物於-10°C攪拌10 min後，然後再於RT攪拌10 min，最後於回流條件經2 h。該反應混合物被冷卻至0°C然後其被逐滴加入至碎冰中並持續攪拌。向此水部分慢慢加入冷銨溶液至高達pH~12。該水部分係經以DCM (3x50 mL)萃取。該合併有機層係經以鹽水(50 mL)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物。粗產物係藉管柱色層析法純化

(230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM;  $R_f$ -值-0.4)以得到1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.24 g, 18%)之淡黃色固體。

步驟3:以固體N-溴琥珀醯亞胺 (0.36 g, 2.02 mmol, 1 eq)於-10°C分批處理1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.55 g, 2.02 mmol, 1 eq)之DMF(15 mL)攪拌溶液10 min。使反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測),反應混合物係經以EtOAc (80 mL)稀釋且有機層係經以水(5x20 mL)、鹽水(20 mL)清洗,經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係經以矽膠(230-400)管柱層析法純化(5% MeOH/DCM;  $R_f$ -值-0.4)以得到8-溴-1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.55 g, 78%)之灰白色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-D}_6$ , 20°C) :  $\delta$  7.58 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.71-1.77 (1H), 1.44 (bs, 6H), 1.02-1.27 (4H).

合成8-溴-1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-30):



步驟1:向5-氟-2-甲基-苯基胺 (100 g, 0.8 mol, 1 eq)之DCM(1.5 L)攪拌溶液加入吡啶(129 mL, 1.6 mol, 2 eq)之後於RT加入DMAP (1 g, 0.008 mol, 0.01 eq)。向此反應混合物於0°C逐滴加入新戊醯氯(109 mL, 0.88 mol, 1.1 eq)並將所得之反應混合物於0°C攪拌2 h。在起始物用完後(於10% EtOAc-Hex以TLC監測,  $R_f$  0.7),

該反應混合物被倒入冰冷1N HCl溶液(1.5 L)並攪拌30 min。該二層被分離且該有機層係經以1N HCl溶液(1 L)之後飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(1 L)及鹽水(1 L)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。此粗剩餘物係使用己烷經研磨，以得到N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (158 g, 95%)之白色固體。

步驟2：向N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (90 g, 0.43 mol, 1 eq)之甲苯(2 L) 攪拌溶液係加入對甲苯磺酸一水合物(82.0 g, 0.43 mol, 1 eq)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.66 g, 0.043 mol, 0.1 eq)之後於RT加入N-溴琥珀醯亞胺(84.5 g, 0.473 mol, 1.1 eq)且所得之反應混合物係於室溫經攪拌48 h。以TLC (20% EtOAc於己烷)監測之反應顯示所欲產物形成(R<sub>f</sub> 0.4)及~60%未反應起始物(R<sub>f</sub> 0.5)。然後第二批次係由100 g之N-(5-氟-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺起始，依據與上述相同之製程。

然後二批次之合併反應混合物(總計190 g起始物)被濃縮且獲得之剩餘物係經以EtOAc稀釋並以水清洗(二次)。然後該合併有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該粗剩餘物係藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 1-5% EtOAc/己烷之洗析液)以得到N-(2-溴-3-氟-6-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (60 g, 22.9%)之白色固體以及被回收之未反應起始物(125 g)。

步驟3：向70% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>之水(430 mL)預冷溶液於0°C分批加入N-(2-溴-3-氟-6-甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (60 g, 0.208 mol, 1 eq)且所得之反應混合物係於室溫經攪拌10 min然後於100°C加熱2 h。起始物用完後(於10% EtOAc-己烷以TLC監測, R<sub>f</sub> 0.8)，該反應混合物被冷卻至0°C並以10% NaOH溶液調整pH至~10。該所得之鹼性含水部分(fraction)係經以EtOAc (3 x 500 mL)萃取，該合併有機層係經以水及鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到粗剩餘物。此係藉管柱色層析法純化(矽100-200 目; 1-3% EtOAc/己烷之洗析液)以得到2-溴-3-氟-6-甲基-苯基胺 (36 g, 85%)之淡黃色液體。

步驟4：向2-溴-3-氟-6-甲基-苯基胺 (36 g, 0.1764 mol, 1 eq)之無水DMSO (540 ml)攪拌懸浮液於室溫加入2-氨基-2-甲基-丙酸(16.9 g, 0.1636 mol, 0.93 eq)之後加入 $K_3PO_4$  (75 g, 0.3528 mol, 2 eq)。該所得之反應混合物係經以氮氣脫氣30分鐘，然後CuCl (1.75 g, 0.0176 mol, 0.1 eq)被加入且該反應混合物係於140°C加熱5 h。起使物用完後(以TLC監測, 20% EtOAc-己烷, Rf 0.4)，該反應混合物被冷卻至室溫並經矽藻土床過濾。以EtOAc (500 mL)清洗後，該所得之濾液被倒入冰冷水(2.5 L)中且該所得之含水部分係經以EtOAc (2 x 750 mL)萃取。該合併有機層係經以水(2 x 750 mL)及鹽水(500 ml)清洗，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾以得到粗剩餘物。此係經以己烷研磨、過濾及經乾燥以得到5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(19 g, 52%)之棕色固體。

步驟5：向5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(19, 91.2 mmol, 1 eq)之甲苯(380 mL)溶液於RT加入Lawesson試劑(55.5 g, 137 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物係於120°C經回流1 h。起始物用完後(20% EtOAc-己烷以TLC監測於, Rf 0.7)，該反應物質係被冷卻至室溫並以sat.  $NaHCO_3$ 溶液(250 mL)淬滅且該所得之含水部分係經以EtOAc (3 x 250 mL)萃取。該合併有機層係經以水(250 mL)及鹽水(250 mL)清洗，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化(矽100-200 目; 3-5% EtOAc/己烷)以得到5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(19 g, 93%)之黃色固體。

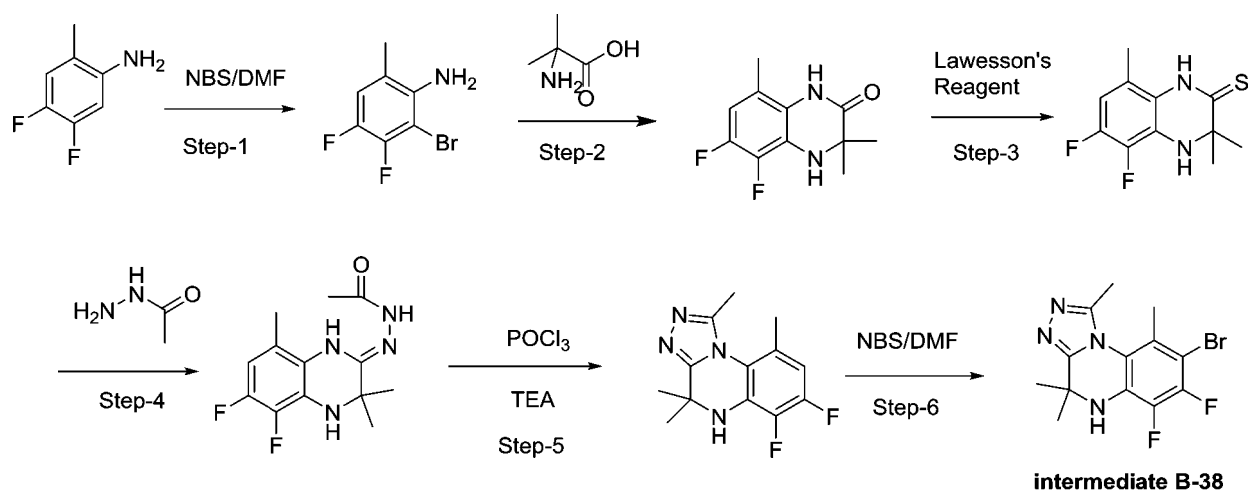
步驟6：向5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(9 g, 0.0401 mol, 1 eq)之四氫呋喃(225 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(6.02 g, 0.1203 mol, 3 eq)且該反應混合物係於室溫經攪拌16 h。三乙基胺(27.8 mL, 0.2006 mol, 5 eq)及氯丙醯(propargyl chloride)(10.5 mL, 0.1203 mol, 3 eq)於0°C被逐滴加入至該反應混合物且此係於室溫經攪拌2 h。起使物用完後(以LCMS監測)，該反應混合物係經稀釋以水(250 mL)及以10% MeOH-DCM (5 x 250 mL)萃取。該合併有機層係經以

鹽水(250 mL)清洗，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下濃縮以得到丙酸(5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-亞基)-醯肼(12.5 g粗料)之灰白色固體。

步驟7:粗丙酸(5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-亞基)-醯肼(12.5 g, 0.0449 mol, 1 eq)被放在圓底瓶，然後被冷卻至 $-10^\circ\text{C}$ 。然後磷草醯氯(20.9 mL, 0.2243 mol, 5 eq)被逐滴加入至該化合物，之後逐滴加入s8 1乙基胺 (6.25 mL, 0.0449 mol, 1 eq)。之後，該反應混合物係於 $-10^\circ\text{C}$ 經攪拌10 min之後於室溫經攪拌10 min最後於回流條件經4 h。起始物用完後(以LCMS監測)，該反應混合物被冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 並以碎冰水(250 mL)淬滅。然後該含水部分被逐滴加入冷氨溶液(250 mL)鹼化。該所得之鹼性含水部分係經以EtOAc (3 x 500 mL)萃取且該合併有機層係經以鹽水(250 mL)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係經使用MTBE研磨純化以得到1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (6.5 g, 56%)之灰白色固體。

步驟8：向1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (10 g, 0.0384 mol, 1 eq)之DMF(250 mL)溶液於 $-10^\circ\text{C}$ 分批加入NBS (7.52 g, 0.0422 mol, 1.1 eq)且該所得之反應混合物係於室溫經攪拌4 h。起始物用完後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以水(500 mL)稀釋並以EtOAc (2 x 250 mL)萃取。該合併有機層係經以水(500 mL)及鹽水(400 mL)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM之洗析液)以得到8-溴-1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (7.5 g, 58%)之灰白色固體。

合成 8-溴-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-38):



步驟1：向4,5-二氟-2-甲基苯胺 (0.5 g, 3.49 mmol, 1 eq)之DCM(30 ml)懸浮液於0°C加入Br<sub>2</sub> (0.55 g, 0.17 ml, 3.49 mmol, 1 eq)之DCM(20 ml)。然後該反應係於RT經攪拌2 h。起使物完成後，該反應物質係經以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50 ml)淬滅。該有機層係被分離且水層係經以DCM (50 ml)萃取。合併有機層係經以水(150 ml)之後以鹽水(150 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸乾該溶劑以得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 10% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>-值-0.6)以得到2-溴-3,4-二氟-6-甲基苯胺 (0.4 g, 52%)。

步驟2：在密封管中2-溴-3,4-二氟-6-甲基苯胺 (0.25 g, 1.13 mmol, 1 eq)、2-氨基異丁酸(0.23 g, 2.26 mmol, 2 eq)之DMA (10 ml) 懸浮液被以Ar脫氧20 min。DBU (0.35 ml, 2.26 mmol, 2 eq)及CuI (0.02 g, 0.113 mmol, 0.1 eq)被加入且該反應混合物係於140°C經攪拌16 h。該反應完成後，其係經矽藻土床過濾並以EtOAc (100 ml)清洗。該濾液係經以EtOAc (100 ml)稀釋並經以水(3x150 ml)、鹽水(200 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 30% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>-值-0.4)以得到5,6-二氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.2 g, 75%)。

步驟3：向5,6-二氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(3.66 g, 17.6 mmol, 1 eq)之甲苯(75 ml)於RT加入 Lawesson試劑(10.67 g, 26.2 mmol, 1.5 eq) 溶液且該反應混合物係於120°C加熱40 min。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物

係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 ml)淬滅之後以EtOAc (2x100 ml)萃取。合併有機層係經以水(100 ml)、鹽水(100 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>-值-0.4)以得到5,6-二氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(2.8 g, 71%)之黃色固體。

步驟4：向5,6-二氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(5.50 g, 24.55 mmol, 1 eq)之THF(30 ml)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(5.17 ml, 122.76 mmol, 5 eq)。然後於RT攪拌該反應混合物16 h。TEA (16.7 ml, 122.76 mmol, 5 eq)被加入至該反應混合物並攪拌另外10 min。乙醯氯(5.78 g, 73.65 mmol, 3 eq) 於0°C很慢地加入然後該混合物係於RT經攪拌2 h。該反應混合物係經以水(50 ml)稀釋並以DCM (5x100 ml)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 ml)清洗。該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗物質，其經以二乙基醚清洗純化以得到N'-(5,6-二氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼(5.5 g, 85%) 之白色固體。

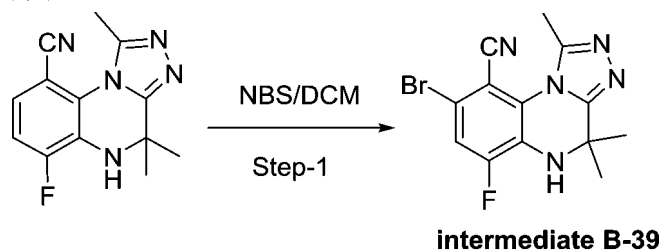
步驟5：N'-(5,6-二氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼(5.5 g, 20.8 mmol, 1 eq)被放在圓底瓶(flax)(50 mL)然後冷卻至-10°C。然後磷醯氯(18.4 ml, 197.6 mmol, 9.5 eq)被逐滴加入至該化合物中之後逐滴加入TEA (2.9 ml, 20.8 mmol, 1 eq)。之後，該反應混合物係於-10°C經攪拌10 min然後於RT攪拌10 min最後於回流條件經4 h。該反應混合物被冷卻至0°C然後逐滴加入至碎冰中並持續攪拌。向此含水部分慢慢加入冷銨溶液(100 ml)。含水部分係經以DCM (2x100 ml)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 ml)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM; R<sub>F</sub>-值-0.4)以得到6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (3.0 g, 59%)之黃色固體。

步驟6：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (3.1 g, 17.1 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理

6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (4.0 g, 16.2 mmol, 1 eq)之DMF(40 ml)攪拌溶液10 min。使反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測),該反應混合物係經以EtOAc (300 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗,經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物,其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.3)純化以得到8-溴-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (3.3 g, 63%)之灰白色固體。

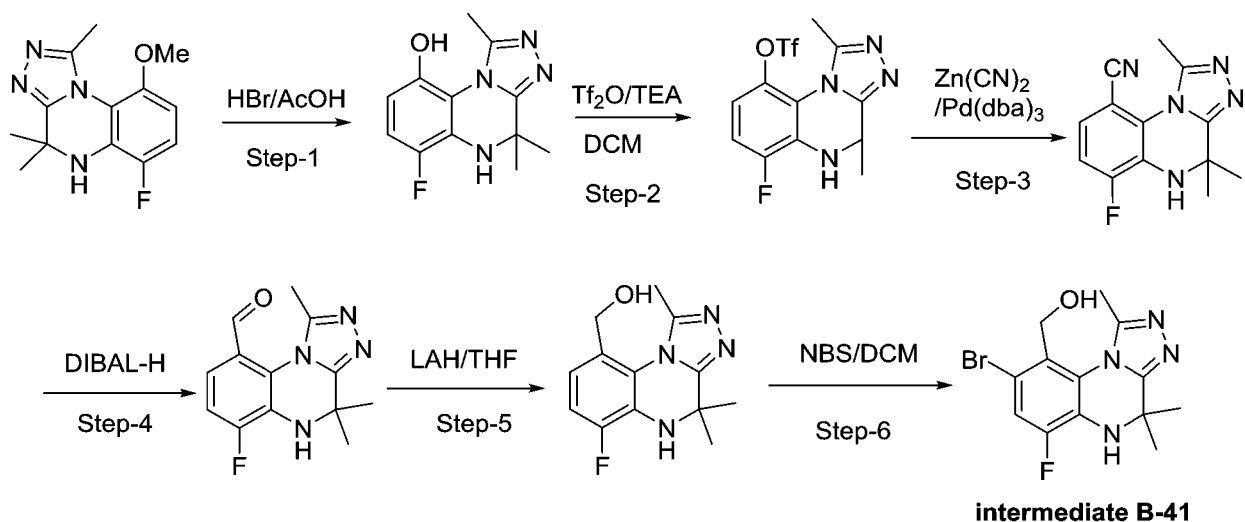
合成 8-溴-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈

(中間物 **B-39**):



以固體N-溴琥珀醯亞胺 (1.38 g, 7.78 mmol, 1 eq)於0°C分批處理6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈(合成方式見中間物 **B-41**) (2.0 g, 7.78 mmol, 1 eq)之DMF(20 ml)攪拌溶液10 min。使反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測),該反應混合物係經以EtOAc (100 ml)稀釋且有機層係經以水(5x100 ml)、鹽水(100 ml)清洗,經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物,其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.3)純化以得到8-溴-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈 (1.5 g, 58%)之灰白色固體。

合成 (8-溴-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基)MeOH (中間物 **B-41**):



步驟1：6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉（合成方式見中間物 **B-10**）（12 g, 45.80 mmol, 1 eq）之HBr(350 ml)含水溶液被加熱至達80°C然後乙酸(100 ml)被加入及持續於120°C加熱48 h。反應完成後(以TLC監測)反應混合物係經以冰冷水(1000 ml)稀釋並以碳酸氫鈉(pH>8)鹼化。該反應混合物係經以EtOAc (3x500 ml)萃取。合併有機層係經以水(1000 ml)、鹽水(1000 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係使用3% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400 矽膠藉管柱色層析法純化以得到6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-醇(8 g, 70%)之灰白色固體(TLC系統, 5% MeOH in DCM, Rf-0.2)。

步驟2：向6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-醇(8 g, 32.25 mmol, 1 eq)之DCM冰冷溶液加入TEA (4.89g, 48.32 mmol, 1.5 eq)及DMAP (5.91 g, 48.37 mmol, 1.5 eq)並於相同溫度攪拌該混合物10 min。然後三氟甲磺酸酐(10.92 g, 38.70 mmol, 1.2 eq)被逐滴加入並攪拌該混合物16h。反應完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以冰冷水(1000 ml)稀釋且該反應混合物係經以DCM (2 x 500 ml)萃取。合併有機層係經以水(1000 ml)、鹽水(1000 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其使用2% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400 矽膠藉管柱色層析法純化以得到6-氟-1,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]喹噁啉-9-基三氟甲磺酸酯 (4 g, 33%)之液體。(TLC系統, 5% MeOH in DCM, Rf-0.5)。

步驟3：向6-氟-1,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基三氟甲磺酸酯 (4 g, 10.52 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷之氫氣吹洗溶液加入N,N'-二甲基乙炔二胺 (0.611 g, 37.67 mmol, 0.5 eq)及氰化鋅(0.962 g, 10.52 mmol, 1 eq)並攪拌該混合物10 min。然後Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.089g, 1.052mmol, 0.1 eq)及xantphos (0.611 g, 1.05 mmol, 0.1 eq)被加入且該反應混合物被吹洗另外5 min且該反應混合物被加熱至100°C經12 h。反應完成後(以TLC監測)該反應混合物係經矽藻土墊過濾。該濾液係在真空下經濃縮以得到該粗產物，其使用4% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400 矽膠藉管柱色層析法純化以得到6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈 (3 g, 37%)之液體 (TLC系統, 5% MeOH於DCM, Rf-0.4)。

步驟4：向6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈 (0.1 g, 0.389 mmol, 1 eq)之甲苯(5 ml)溶液於0°C加入DIBAL-H (0.2 ml, 0.389 mmol, 1 eq)。該反應係於相同溫度經攪拌3 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以NH<sub>4</sub>Cl淬滅及以EA萃取。該有機層係經以水、鹽水清洗，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、過濾並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲醛(0.04 g, 34%)之棕色固體。

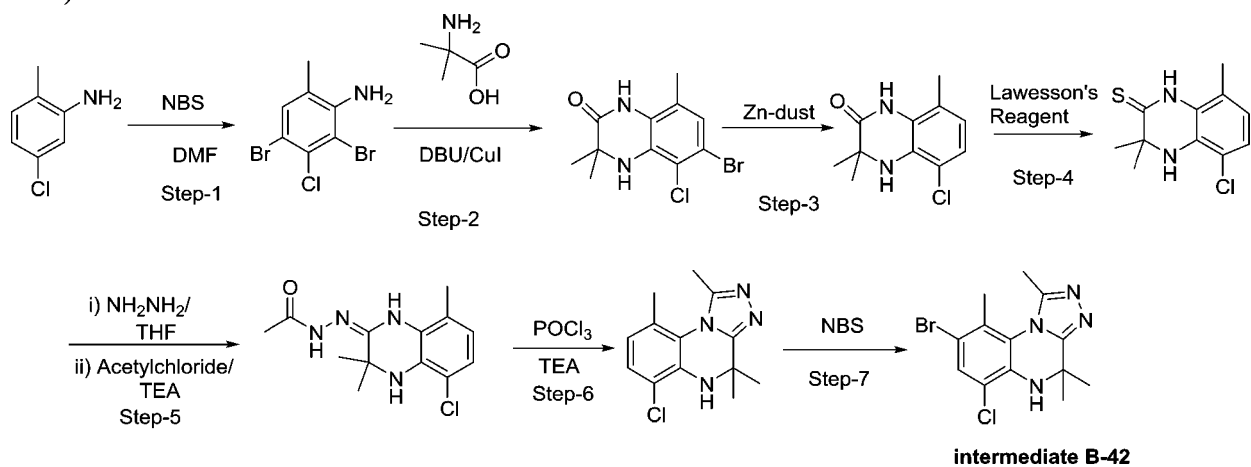
步驟5：向6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲醛(0.04 g, 0.15 mmol, 1 eq)之THF(5 ml) 溶液於0°C加入LAH (0.005 g, 0.15 mmol, 1 eq)。該反應混合物係於相同溫度經攪拌3 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液淬滅並以EA萃取。該有機層係經以水、鹽水清洗，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、過濾並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到(6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基)MeOH

(0.01 g, 25%)之棕色膠體。

步驟6：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (0.123 g, 0.692 mmol, 1 eq)於0°C分批處理(6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基)MeOH (0.18 g, 0.692 mmol, 1 eq)之DMF(15 ml)攪拌溶液10 min。使該反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (30 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.3)純化以得到(8-溴-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基)MeOH (0.12 g, 50%)之灰白色固體。

合成 8-溴-6-氯-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物

**B-42):**



步驟1：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (69.13 g, 388.4 mmol, 2.2 eq).於-10°C分批處理5-氯-2-甲基苯胺 (25.0 g, 176.55 mmol, 1 eq)之DMF(530 ml) 攪拌溶液 10 min。使該反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後，該反應混合物係經以EtOAc (3000 ml)稀釋且有機層係經以水(5x500 ml)、鹽水(500 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(10% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.6)純化以得到2,4-二溴-3-氯-6-甲基苯胺 (35

g, 66%)之棕色固體。

步驟2：在密封管中2,4-二溴-3-氯-6-甲基苯胺 (7.5 g, 25.08 mmol, 1 eq)、2-氨基-2-甲基丙酸(5.16 g, 50.16 mmol, 2 eq)及DBU (9.54 g, 44.94 mmol, 2 eq)之無水DMA(112 ml)溶液經以Ar脫氧10 min。碘化亞銅(0.479 g, 2.5 mmol, 0.1 eq)被加入至該反應混合物並再次經以Ar脫氧10 min。然後該反應混合物係於140°C經攪拌16 h。該反應完成後，該反應混合物被冷卻至RT並以EtOAc (1000 ml)稀釋及以水(4 x 150 ml)、鹽水(200 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.4)以得到6-溴-5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2.2 g, 29%)之淺棕色固體。

步驟3：向6-溴-5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(3.9 g, 12.87 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷與水(1:1)混合物(100 ml)攪拌溶液加入氯化銨 (10.32 g, 193.06 mmol, 15 eq)及鋅粉(12.26 g, 193.06 mmol, 15 eq)。該反應混合物係經於回流條件攪拌16 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經燒結漏斗過濾。該濾液係在減壓下濃縮以得到該剩餘物，其被溶於EtOAc (100 ml)並以水(2x30 ml)之後以鹽水(30 ml)清洗。該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2.3 g, 80%)之灰白色固體。

步驟4：向5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2.3 g, 10.23 mmol, 1 eq)之甲苯(75 ml)溶液於RT加入 Lawesson試劑(5.37 g, 13.3 mmol, 1.3 eq)且該反應混合物係於120°C經回流40 min。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(80 ml)淬滅之後以EtOAc (2x70 ml)萃取。合併有機層係經以水(80 ml)、鹽水(80 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷; R<sub>F</sub>值-0.6)以得到5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(2.0 g, 81%)之黃色固體。

步驟5：向5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(2.0 g, 8.33 mmol, 1 eq)之THF(50 ml)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(2.08 ml, 41.64 mmol, 5 eq)。該反應混合物係於RT經攪拌16 h。將TEA (5.8 ml, 41.65 mmol, 5 eq)加入且該反應混合物係經攪拌另外10 min。將乙醯氯(1.78 ml, 24.99 mmol, 3 eq)於0°C很慢地加入至該反應混合物然後於RT攪拌2 h。該反應混合物係經以水(50 ml)稀釋並以DCM (3x100 ml)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 ml)清洗。該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係經以二乙基醚清洗純化以得到N'-(5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼(2.2 g, 94%)之灰白色固體。

步驟6：N'-(5-氯-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼(5.2 g, 18.57 mmol, 1 eq)被放在圓底瓶(100 mL)然後冷卻至-10°C。然後將磷醯氯(17.8 ml, 185.7 mmol, 10 eq)逐滴加入至該化合物之後逐滴加入TEA (2.52 ml, 18.57 mmol, 1 eq)。之後，該反應混合物係於-10°C經攪拌10min然後於RT經攪拌10 min最後於回流條件經2 h。該反應混合物被冷卻至0°C及逐滴加入至碎冰中並持續攪拌。向此含水部分慢慢加入冷銨溶液至高達pH~12。含水部分係經以DCM (3x100 ml)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 ml)清洗。該有機層係經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.4)以得到6-氯-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (3.25 g, 67%)之淡黃色固體。

步驟7：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (2.32 g, 13.02 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理6-氯-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉(3.25 g, 12.4 mmol, 1 eq)之DMF(60 ml)攪拌溶液10 min。使該反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (500 ml)稀釋且有機層係經以水(5x100 ml)、鹽水(100 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.4)



於-10°C分批加入NBS (13 g, 74 mmol, 3.0 eq)。所得之反應混合物係於0°C經攪拌1 h。起始物完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以水(100 mL)稀釋及以EtOAc (2 x 100 mL)萃取。合併有機層係經以水(2 x 100 mL)及鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮以得到粗2,4-二溴-6-(二氟甲基)-3-氟苯胺 (7 g, 85%)，其未經進一步純化而被用於次一步驟。

步驟4：向粗2,4-二溴-6-(二氟甲基)-3-氟苯胺 (8 g, 25.2 mmol, 1 eq)之DMSO (80 ml)懸浮液於RT加入2-氨基異丁酸(5.2 g, 50 mmol, 2 eq)。然後該反應混合物係經以Ar脫氧20 min。經K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (10.6 g, 50 mmol, 2 eq)及CuCl (0.024 g, 2.5 mmol, 0.1 eq)加入然後該反應混合物係於140°C經攪拌16 h。該反應完成後，其係經矽藻土床過濾並以EtOAc (100 ml)清洗。該濾液係經以EtOAc (100 ml)稀釋並以水(3x150 ml)、鹽水(200 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 30% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.4)以得到6-溴-8-(二氟甲基)-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(1.5 g, 20%)。

步驟5：向6-溴-8-(二氟甲基)-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(3.0 g, 9.3 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷與水(1:1)混合(100 ml)攪拌溶液加入NH<sub>4</sub>Cl (7.47 g, 139.0 mmol, 15 eq)及鋅粉(9.08 g, 139.0 mmol, 15 eq)。該反應混合物係經回流攪拌16 h。該反應混合物被冷卻至RT然後經燒結漏斗過濾。該濾液係在減壓下濃縮以得到該產物，其係被溶於EtOAc (100 ml)及經以水(2x30 ml)之後以鹽水(30 ml)清洗。該有機層係經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮以得到8-(二氟甲基)-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2.0 g, 90%)之灰白色固體。

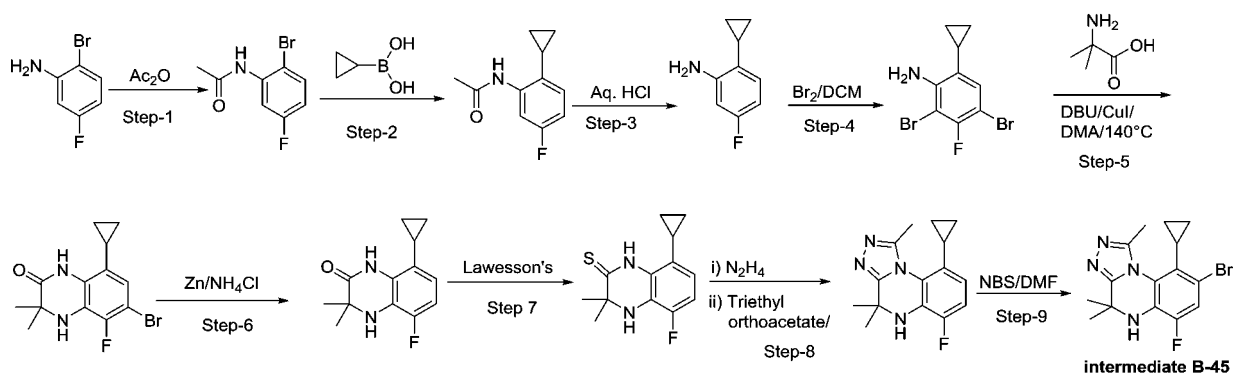
步驟6：向8-(二氟甲基)-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(1 g, 4.09 mmol, 1 eq)之甲苯(10 ml)溶液於RT加入 Lawesson試劑(2.48 g, 6.14 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物係於120°C經回流40 min。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 ml)淬滅之後以EtOAc (2 x 100 ml)萃取。合

併有機層係經以水(100 ml)、鹽水(100 ml)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 20%  $\text{EtOAc}$ /己烷;  $R_f$ -值-0.4)以得到8-(二氟甲基)-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(0.6 g, 65%)之黃色固體。

步驟7：向8-(二氟甲基)-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(2.5 g, 9.6 mmol, 1 eq)之THF(30 ml) 攪拌溶液於 $0^\circ\text{C}$ 逐滴加入水合肼(2.4 ml, 48 mmol, 5 eq)。然後於RT攪拌該反應混合物16 h。然後將反應混合物在減壓下濃縮以得到該粗物質。然後原乙酸三乙酯(20 ml)被加入至該反應混合物。該反應混合物係於 $140^\circ\text{C}$ 經攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以水(50 ml)稀釋並以DCM (5x100 ml)萃取。該合併有機層係經以鹽水(100 ml)清洗。該有機層係經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 5%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ;  $R_f$ -值-0.4) 以得到9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.0 g, 74%)之灰白色固體。

步驟8：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (1.3 g, 7.79 mmol, 1.05 eq)於 $-10^\circ\text{C}$ 分批處理9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.0 g, 7.08 mmol, 1 eq)之DMF(30 ml) 攪拌溶液 10 min。使該反應混合物回溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以 $\text{EtOAc}$  (300 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(5%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ;  $R_f$ -值-0.3)純化以得到8-溴-9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.5 g, 75%)之灰白色固體。

合成 8-溴-9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-45):



步驟1：2-溴-5-氟-苯基胺 (50 g, 0.262 mol, 1 eq)係於10°C被溶於乙酐 (25 mL)並於室溫攪拌3 h。反應完成後(以TLC監測, 10% EtOAc/己烷), 該濃稠之反應物係經以n-己烷稀釋並經過濾。該固體物係經以n-己烷清洗及經在減壓下乾燥以得到N-(2-溴-5-氟-苯基)-乙醯胺 (55 g, 90%)之灰白色固體。

步驟2：向N-(2-溴-5-氟-苯基)-乙醯胺 (50 g, 0.259 mol, 1 eq)之甲苯:水(1:1, 1 L)混合物攪拌溶液於室溫加入三環己基膦(tricyclohexyl phosphine) (7.26 g, 0.0259 mol, 0.1 eq)之後加入K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (192 g, 0.906 mol, 3.5 eq)且該混合物係經以氬氣脫氣30分鐘。加入環丙基硼酸(28.98 g, 0.336 mol, 1.3 eq)隨及加入Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.9 g, 0.0129, 0.05 eq)且該反應混合物係於100°C加熱16 h。反應完成後(以TLC監測, 20% EtOAc-己烷, R<sub>f</sub> 0.4), 該反應混合物被冷卻至室溫, 以EtOAc (1 L)稀釋, 以水(2 x 500 mL)及鹽水(500 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 15-20% EtOAc/己烷之洗析液)以得到N-(2-環丙基-4-氟-苯基)-乙醯胺 (36 g, 86%)之淡褐色固體。

步驟3：N-(2-環丙基-4-氟-苯基)-乙醯胺 (54 g, 0.279 mol, 1 eq)之HCl水溶液 (2.1 L, 2M) 攪拌懸浮液係於90°C加熱16 h。反應完成後(以TLC監測, 20% EtOAc-己烷, R<sub>f</sub> 0.6), 該反應混合物被冷卻至室溫並經以NaOH溶液(2M)鹼化至pH~13-14。此混合物係經以EtOAc (1 L)萃取, 以水(2 x 500 mL)及鹽水(500 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到2-環丙基-5-氟-苯基胺 (48 g, 粗)之深棕色液體。

步驟4：向2-環丙基-5-氟-苯基胺 (27 g, 0.18 mol, 1 eq)之DMF(480 mL) 攪拌溶液於-10°C分批加入NBS (79.5 g, 0.447 mol, 2.5 eq) 分批且該所得之反應混合物係於0°C經攪拌1 h。反應完成後(以TLC監測, 20% EtOAc/己烷), 該反應混合物係經以水(1 L)稀釋及以MTBE (2 x 750 ml)萃取。該合併有機層係經以冷鹽水(3 x 500 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 5-10% EtOAc/己烷之洗析液)以得到2,4-二溴-6-環丙基-3-氟-苯基胺 (22 g, 45%經二步驟)之褐色液體。

步驟5：向2,4-二溴-6-環丙基-3-氟-苯基胺(20 g, 0.065 mol, 1 eq)之無水DMA (300 mL)攪拌懸浮液於室溫加入2-氨基-2-甲基-丙酸(13.35 g, 0.129 mol, 2 eq)之後加入DBU (19.2 mL, 0.129 mol, 2 eq)。該所得之反應混合物係經以氫氣脫氣30分鐘, 將CuI (1.2 g, 0.006 mol, 0.1 eq)加入且該反應混合物係於140°C加熱16 h。起使用用完後(以TLC監測, 30% EtOAc-己烷, Rf 0.4), 該反應混合物被冷卻至室溫並經矽藻土床過濾, 然後其係經以EtOAc (500 mL)清洗。該有機部分係經以水 (2 x 750 mL)及鹽水(500 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (15-16% EtOAc-己烷)以得到6-溴-8-環丙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(13 g, 64%)之棕色固體。

步驟6：向6-溴-8-環丙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(10 g, 0.031 mol, 1 eq)之二噁烷:水(2:1, 200 mL)混合懸浮液於室溫加入Zn-粉 (12.52 g, 0.191 mol, 6 eq)之後加入氯化銨 (10.25 g, 0.191 mol, 6 eq)且該反應係於100°C經攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測, 30% EtOAc-己烷, Rf 0.4), 該反應混合物被冷卻至室溫 且經矽藻土床過濾, 然後其係經以EtOAc (500 mL)清洗。該有機部分係經以水(2 x 750 mL)及鹽水(500 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係使用15-20% EtOAc-己烷藉管柱色層析法純化以得到8-環丙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(4.3 g, 59%)之棕色固體。

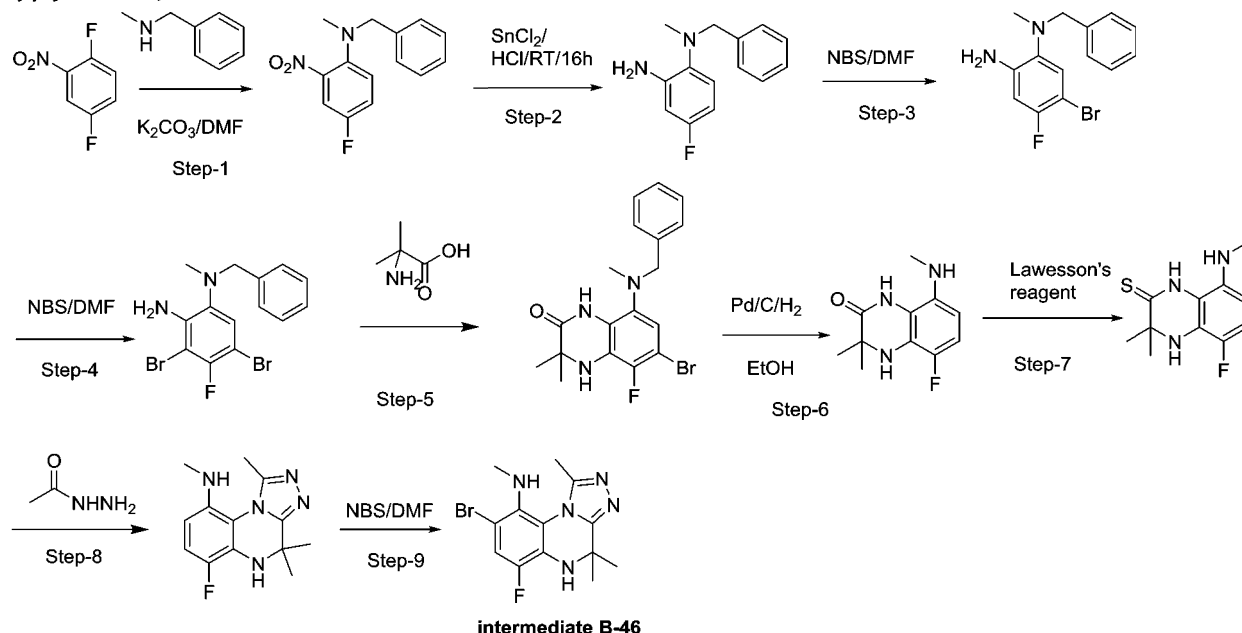
步驟7：向8-環丙基-6-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(4.3 g, 18.376 mmol, 1 eq)之甲苯(86 mL) 溶液於室溫加入Lawesson試劑(11.16 g, 27.564 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物係於120°C經回流1 h。反應完成後(以TLC監測於20% EtOAc-己烷, Rf 0.6)，該反應被冷卻至室溫並以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液淬滅。該所得之含水部分係經以EtOAc (3 x 200 mL)萃取且該合併有機層係經以水(200 mL)及鹽水(200 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽; 5-10% EtOAc/己烷)以得到8-環丙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(4.2 g, 92%)之黃色固體。

步驟8：向8-環丙基-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(4 g, 16 mmol, 1 eq)之四氫呋喃(80 mL) 攪拌溶液逐滴於0°C加入水合肼(2.35 ml, 48 mmol, 3 eq)且該反應混合物係於室溫經攪拌16 h。然後該溶劑係經蒸乾且該剩餘物被放入原乙酸三乙酯並於140°C加熱48 h。將反應混合物在減壓下濃縮並藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 2 % MeOH/ DCM之洗析液)以得到9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.7 g, 59%) 之白色固體。

步驟9：向9-環丙基-6-氟-4,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.27 g, 8.345 mmol, 1 eq)之DMF(40 mL)攪拌溶液於-10°C分批加入NBS (1.33 g, 7.511 mmol, 0.9 eq) 且該所得之反應混合物係於0°C經攪拌1 h。起始物用完後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以水(20 mL)稀釋及以EtOAc (2 x 30 mL)萃取。該合併有機層係經以水(2 x 50 mL)及鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。該粗剩餘物與另一批合併(由800 mg之9-環丙基-6-氟-4,4-二甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉開始且依循與上述相同製程)然後該總粗品量係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 5% MeOH/DCM之洗析液)以得到8-溴-9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (2.2 g, 56 %)之灰白色固體。

## 合成8-溴-6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺 (中

## 間物 B-46)



步驟1：向1,4-二氟-2-硝基苯(120 g, 754.7 mmol, 1.0 eq)之DMF攪拌溶液加入碳酸氫鈉(82.41 g, 981.07 mmol, 1.3 eq)並攪拌該混合物10 min。將該N-甲基苄胺(109.58 g, 905.6 mmol, 1.2 eq)加入及於RT攪拌該混合物16 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以EtOAc稀釋及以水清洗。該經萃取之有機層係經以鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該粗產物係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠, TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8); R<sub>f</sub> = 0.3)以得到N-苄基-4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺 (110 g, 56%)。

步驟2：向N-苄基-4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺 (110 g, 423.07 mmol, 1.0 eq)之EtOH (800 mL)冰冷溶液加入氯化錫(II)(381.8 g, 1692.3 mmol, 4.0 eq)。該反應混合物係於RT經攪拌10 min。於0°C逐滴加入濃縮 HCl(250 ml)。該反應混合物係於RT經攪拌 2 h。完成後(以TLC監測)將反應混合物在真空下濃縮。該剩餘物被溶於冷水中並以NaOH粒鹼化(pH~12)且含水部分係經以EtOAc稀釋。該經萃取之有機層係經以鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到該粗產物，

其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠)(TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.4$ )以得到N<sup>1</sup>-苄基-4-氟-N<sup>1</sup>-甲苯-1,2-二胺(100 g, 100%)。

步驟3:以固體N-溴琥珀醯亞胺 (81.26 g, 456.51 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理N<sup>1</sup>-苄基-4-氟-N<sup>1</sup>-甲苯-1,2-二胺 (100 g, 434.7 mmol, 1 eq)之DMF攪拌溶液 10 min。使該反應混合物升溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (300 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑。粗產物係經以矽膠(230-400)管柱層析法(TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.3$ )純化以得到N<sup>1</sup>-苄基-5-溴-4-氟-N<sup>1</sup>-甲苯-1,2-di胺 (60 g, 45%)之無色液體。

步驟4：以固體N-溴琥珀醯亞胺(34.56 g, 194.17 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理N<sup>1</sup>-苄基-5-溴-4-氟-N<sup>1</sup>-甲苯-1,2-二胺 (60 g, 194.17 mmol, 1 eq)之DMF攪拌溶液10 min。使該反應混合物升溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (300 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法(TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.3$ )純化以得到N<sup>1</sup>-苄基-3,5-二溴-4-氟-N<sup>1</sup>-甲苯-1,2-di胺 (30 g, 40%)之灰白色固體。

步驟5：在圓底瓶中N<sup>1</sup>-苄基-3,5-二溴-4-氟-N<sup>1</sup>-甲苯-1,2-二胺 (30 g, 77.31 mmol, 1 eq)、2-氨基異丁酸(15.94 g, 154.63 mmol, 2 eq)、DBU (29.42 g, 193.29 mmol, 2.5 eq)及碘化亞銅(1.47 g, 7.73 mmol, 0.1 eq)之DMA (300 ml)懸浮液以Ar脫氧20 min。然後該反應混合物係於130°C攪拌16 h。完成後(以TLC監測) 該反應混合物係經以EtOAc (500 ml)稀釋及水(5 x 100 ml)、鹽水(100 ml)，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.2$ )以得到8-(苄基(甲基)氨基)-6-溴-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(8.0 g, 26%)之棕色固體。

步驟6：向8-(苄基(甲基)氨基)-6-溴-5-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(8 g, 20.40 mmol, 1 eq)之EtOH 溶液加入10% Pd/C (2 g)。該反應在氬氣氛下在高壓反應器(par autoclave)(200 psi)中進行8 h。反應完成後該反應混合物係經矽藻土墊過濾，其係經以EtOAc清洗。該濾液係在減壓下蒸乾以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統：EtOAc / 己烷 (4:6);  $R_f = 0.3$ )以得到5-氟-3,3-二甲基-8-(甲基氨基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2.0 g, 22%)之白色固體。

步驟7：向5-氟-3,3-二甲基-8-(甲基氨基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2 g, 8.95 mmol, 1 eq)之甲苯(30 ml)溶液於RT加入 Lawesson試劑(5.43 g, 13.43 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物被加熱至120°C經40 min。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 ml)淬滅之後經以EtOAc (2 x 200 ml)萃取。合併之有機層係經以水(300 ml)、鹽水(100 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; (TLC系統：EtOAc / 己烷 (4:6);  $R_f = 0.3$ )以得到5-氟-3,3-二甲基-8-(甲基氨基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(1.85 g, 86%)之黃色固體。

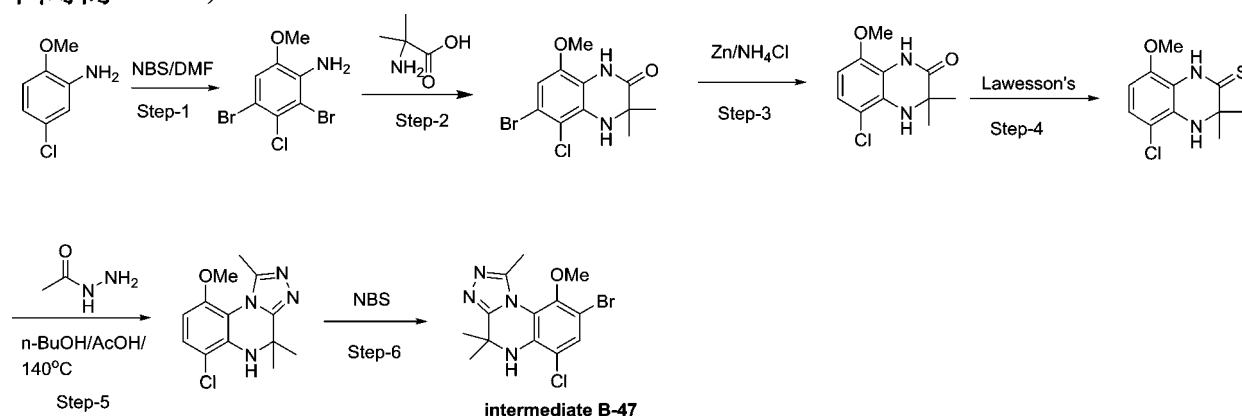
步驟8：向5-氟-3,3-二甲基-8-(甲基氨基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(1.85 g, 7.73 mmol, 1 eq)及乙醯肼(2 g, 27.05 mmol, 1 eq)之n-丁醇(20 ml)攪拌溶液加入催化量之乙酸且該混合物係經加熱回流16 h。反應完成後該溶劑係在減壓下蒸乾以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠)(TLC系統：MeoH / DCM (1:9);  $R_f = 0.2$ )以得到6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-胺 (1.0 g, 50%)之液體。

步驟9：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (0.681 g, 3.82 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-胺 (1.0 g, 3.82 mmol, 1 eq)之DMF(20 ml) 攪拌溶液10 min。使該反應混合物回溫至RT並攪拌1.5

h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (300 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統: MeoH / DCM (1:9); R<sub>f</sub> = 0.4)以得到8-溴-6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-胺 (1.0 g, 77%)之液體。

合成8-溴-6-氯-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

(中間物 B-47)



步驟1: 向5-氯-2-甲氧基苯胺(25 g, 158.62 mmol, 1.0 eq)之DMF冰冷溶液分批加入N-溴琥珀醯亞胺 (56.47 g, 317.25 mmol, 1.0 eq) 溶液且於相同溫度攪拌該混合物1 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以EtOAc稀釋及以水清洗。該經萃取之有機層係經以鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠, TLC系統: EtOAc / 己烷 (1:9); R<sub>f</sub> = 0.5)以得到2,4-二溴-3-氯-6-甲氧基苯胺 (30 g, 60%)。

步驟2: 在圓底瓶中以Ar脫氧2,4-二溴-3-氯-6-甲氧基苯胺 (30 g, 95.12 mmol, 1 eq)、2-氨基(isobutanic acid)(24.92 g, 190.24mmol, 2 eq)、DBU (43.44 g, 285.36 mmol, 3 eq)及CuI (1.81 g, 9.51 mmol, 0.1 eq.)之DMA (300 ml)懸浮液20 min。然後該反應混合物係於130°C經攪拌16 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以EtOAc (500 ml)稀釋及水(5 x 100 ml)、鹽水(400 ml)，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在在

減壓下蒸乾溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.2$ )以得到6-溴-5-氯-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(3.0 g, 10%)之棕色固體。

步驟3：6-溴-5-氯-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(3 g, 9.38 mmol, 1 eq)之水與1,4-二噁烷(dioxane)(1:1)混合攪拌溶液被加入鋅(8.94 g, 140.78 mmol, 15 eq)及氯化銨 (7.53 g, 140.74 mmol, 15 eq)且該混合物係經加熱回流 16 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係矽藻土墊過濾。該濾液係經以EtOAc (500 ml)稀釋及水(5 x 100 ml)、鹽水(100 ml)，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8);  $R_f = 0.4$ )以得到5-氯-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2 g, 88%)之白色固體。

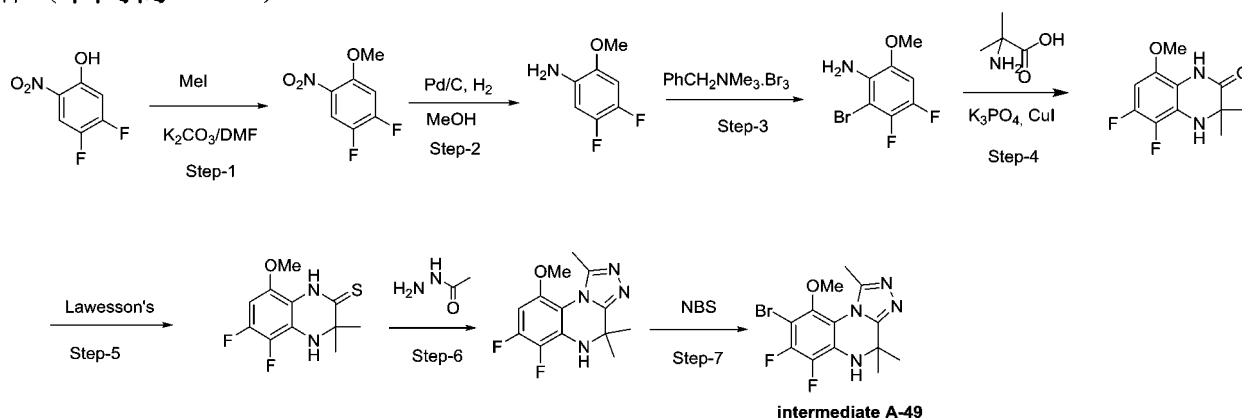
步驟4：向5-氯-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(2.5 g, 10.38 mmol, 1 eq)之甲苯(30 ml)溶液於RT加入 Lawesson試劑(6.30 g, 15.58 mmol, 1.5 eq.)且該反應混合物係被加熱至 $120^\circ\text{C}$ 經40 min。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以sat.  $\text{NaHCO}_3$ 溶液(100 ml) 淬滅之後經以EtOAc (2 x 200 ml)萃取。合併有機層係經以水(300 ml)、鹽水(100 ml)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統：EtOAc / 己烷 (3:7);  $R_f = 0.3$ )以得到5-氯-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(2.1 g, 79%)之黃色固體。

步驟5：向5-氯-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(2.1 g, 8.17 mmol, 1 eq)及乙醯肼(2.13 g, 28.75 mmol, 3.5 eq)攪拌溶液被放在n-丁醇(20 ml)且催化量之乙酸被加入且該混合物係經加熱回流 16 h。反應完成後在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; (TLC系統：MeoH / DCM (1:9);  $R_f = 0.2$ )以得到6-氯-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫

-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.2 g, 53%)之液體。

步驟6：以固體N-溴琥珀醯亞胺 (0.804 g, 4.52 mmol, 1.05 eq)於-10°C分批處理6-氯-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (1.2 g, 4.30 mmol, 1 eq)之DMF(20 ml)攪拌溶液10 min。使該反應混合物升溫至RT並攪拌1.5 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (300 ml)稀釋且有機層係經以水(5x50 ml)、鹽水(50 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; (TLC系統：MeOH / DCM (1:9); R<sub>f</sub> = 0.4)以得到8-溴-6-氯-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.9 g, 59%)之白色固體。

合成8-溴-6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-49)



步驟1：向4,5-二氟-2-硝基苯酚 (20 g, 114.226 mmol, 1 eq)之DMF(100 ml)攪拌溶液，碳酸鉀(47.2 g, 342.68 mmol, 3 eq)及碘甲烷(21.34 ml, 342.68 mmol, 3 eq)係於RT被加入至該反應混合物中經4 h。完成後(以TLC監測)該反應混合物係經以EtOAc稀釋及以水清洗。該經萃取之有機層係經鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠, TLC系統：EtOAc / 己烷 (2:8); R<sub>f</sub> = 0.6)以得到1,2-二氟-4-甲氧基-5-硝基(20 g, 93%)。

步驟2：向1,2-二氟-4-甲氧基-5-硝基(20.0 g, 105.75 mmol, 1 eq)之MeOH (200

ml)攪拌溶液加入Pd/C (10.0 g, 10% moist)且該反應混合物係於RT經以氫氣球攪拌2 h。完成後(以TLC監測, TLC系統 20% EtOAc於己烷, R<sub>f</sub>-0.4), 該反應混合物係經矽藻土床過濾並以MeOH清洗2-3次。該濾液係經濃縮以得到該所欲4,5-二氟-2-甲氧基苯胺 (16.0 g, 95%)。

步驟3: 向4,5-二氟-2-甲氧基苯胺 (8.0 g, 50.273 mmol, 1 eq)之MeOH:DCM (50 ml:100 ml)攪拌溶液於RT分批加入苄基三甲基三溴化銨(8.82 g, 60.328 mmol, 1.2 eq)。所得之反應混合物係於RT經攪拌 12 h。完成起始物後反應混合物係經濃縮以得到粗產物, 其係藉管柱色層析法純化(230-400目矽膠; 15% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.4)以得到2-溴-3,4-二氟-6-甲氧基苯胺 (0.5 g, 4%)之黃色固體。

步驟4: 向2-溴-3,4-二氟-6-甲氧基苯胺 (0.413 g, 1.735 mmol, 1 eq)之無水DMSO (10 ml)攪拌溶液於RT加入2-氨基-2-甲基-丙酸(0.536 g, 5.205 mmol, 3.0 eq)之後加入K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.919 g, 4.337 mmol, 2.5 eq)。所得之反應混合物係經以Ar脫氣10 min, 然後加入CuI (0.033 g, 0.1735 mmol, 0.1 eq)且該反應混合物係於140°C加熱12 h。完成起始物後反應混合物被冷卻至RT並經矽藻土過濾。矽藻土床係經以EtOAc (500 ml)清洗。所得之濾液係經以水(2 x 50 ml)之後以鹽水(50 ml)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到粗產物, 其係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 20% EtOAc/己烷; R<sub>f</sub>-值-0.2)以得到5,6-二氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(0.3 g, 71%)之棕色固體。

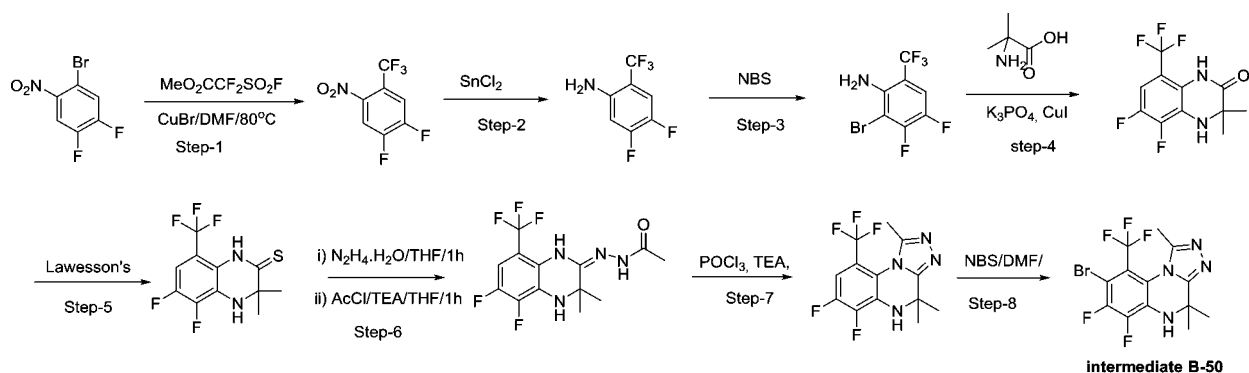
步驟5: 向5,6-二氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(0.3 g, 1.238 mmol, 1 eq) 之甲苯(50 ml) 溶液於RT加入 Lawesson試劑(0.65 g, 1.61 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物係被加熱至120°C經1 h。起始物完成後, 該反應物質被冷卻至RT 並以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50 ml) 淬滅。該有機層係被分離且水層係經以EtOAc (50 ml)萃取。合併有機層係經以水(50 ml)之後以鹽水(50 ml)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸乾該溶劑以得到粗產物, 其係藉管柱色層析法純化

(230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷;  $R_f$ 值-0.6)以得到5,6-二氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(0.3 g, 94%)之黃色固體。

步驟6：向5,6-二氟-8-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(0.1 g, 0.3871 mmol, 1 eq)之n-BuOH (10 ml)溶液加入乙醯肼(0.094 g, 1.277 mmol, 3.3 eq)之後加入乙酸(1 ml)然後該反應混合物係經於140°C攪拌12 h。反應完成後(以TLC監測)反應混合物係經以水(10 ml)稀釋並以EtOAc (2x20 ml)萃取。合併之有機層係經以水(20 ml)、鹽水(20 ml)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其使用5% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400矽膠係藉管柱色層析法純化以得到6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉(0.05 g, 46%)之灰白色固體。

步驟7：以固體N-溴琥珀二醯胺 (0.6 g, 3.425 mmol, 1.2 eq)於0°C分批處理6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.8 g, 2.854 mmol, 1 eq)之DMF(20 ml)攪拌溶液10 min。使該反應混合物升溫至RT並攪拌30 min。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係經以EtOAc (50 ml)稀釋且有機層係經以水(3x50 ml)、鹽水(100 ml)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾該溶劑以得到粗產物，其係使用1.5% MeOH之DCM洗析溶劑及230-400 矽膠藉管柱色層析法純化以得到8-溴-6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.25 g, 42%)之灰白色固體。

合成8-溴-6,7-二氟-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-50)



步驟1：1-溴-4,5-二氟-2-硝基苯(1.0 g, 4.2 mmol, 1 eq)之DMF(15 ml)溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入CuBr(0.06 g, 0.42 mmol, 0.1 eq)及甲基 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸酯(0.88 ml, 6.93 mmol, 1.65 eq)。該反應混合物係經於80°C攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以二乙基醚稀釋並以冰冷水清洗(2-3次)。合併之有機層係經蒸發得到粗產物，其係使用100-200矽膠及己烷洗析溶劑以管柱色層析法純化得到1,2-二氟-4-硝基-5-(三氟甲基)苯(0.6 g, 45%)之淡黃色液體。

步驟2：1,2-二氟-4-硝基-5-(三氟甲基)苯(0.25 g, 1.1 mmol, 1 eq.)之EtOH(10 ml)溶液被冷卻至0°C。SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O加入分批 (0.994 g, 4.4 mmol, 4.0 eq.)之後逐滴加入conc. HCl (2.5 ml)。該反應混合物係於RT經攪拌 2 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以6N NaOH溶液鹼化並以DCM稀釋。該有機層係經以水清洗(2-3次)。合併之有機層係經蒸發以得到該所欲4,5-二氟-2-(三氟甲基)苯胺 (0.21 g, 93%)之淡黃色液體化合物。

步驟3：4,5-二氟-2-(三氟甲基)苯胺 (0.20 g, 1.01 mmol, 1 eq.)之DMF(10 ml)溶液被冷卻至0°C。將NBS分批加入 (0.217 g, 1.21 mmol, 1.2 eq.)。使該反應混合物逐漸至RT持續5 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經以二乙基醚稀釋，該有機層係經以冰冷水清洗(2-3次)。合併之有機層係經蒸發得到粗產物，其係使用100-200矽膠及己烷洗析溶劑以管柱色層析法純化以得到2-溴-3,4-二氟-6-(三氟甲基)苯胺 (0.19 g, 63%)之淡黃色液體化合物。

步驟4：放在密封管中之2-溴-3,4-二氟-6-(三氟甲基)苯胺(5.0 g, 18.11 mmol, 1 eq.)、2-氨基異丁酸(3.76 g, 36.23 mmol, 2 eq.)、 $K_3PO_4$  (9.6 g, 45.28 mmol, 2.5 eq.)之無水DMSO (86 ml) 溶液係經以Ar脫氧。加入CuI (0.34 g, 1.8 mmol, 0.1 eq.)並再次脫氧5 min。然後該反應混合物係於120°C經攪拌6 h。該反應完成後(以TLC監測, 20% EtOAc in 己烷,  $R_f$ -0.2), 其係經矽藻土床過濾並經以EtOAc (100 ml)清洗, 以水(3x100 ml)、鹽水(100 ml)清洗, 經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並在減壓下蒸乾以得到該粗產物, 其係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 20% EtOAc/己烷;  $R_f$ 值-0.2)以得到5,6-二氟-3,3-二甲基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(0.7g, 14%)之棕色固體。

步驟5：向5,6-二氟-3,3-二甲基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(0.7 g, 2.5 mmol, 1 eq.)之甲苯(15 ml)溶液於RT加入 Lawesson試劑(1.5 g, 3.75 mmol, 1.5 eq.)且該反應混合物係於120°C經回流1.5 h。反應完成後(以TLC監測, 20% EtOAc於己烷,  $R_f$ -0.5), 該反應混合物係經以sat.  $NaHCO_3$ 溶液(100 ml)淬滅之後經以EtOAc (2 x 100 ml)萃取。合併之有機層係經以水(100 ml)、鹽水(100 ml)清洗, 經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物, 其係使用230-400目矽膠及10% EtOAc於己烷中作為洗析溶劑以管柱色層析法純化以得到5,6-二氟-3,3-二甲基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(0.7g, 94%)之黃色固體。

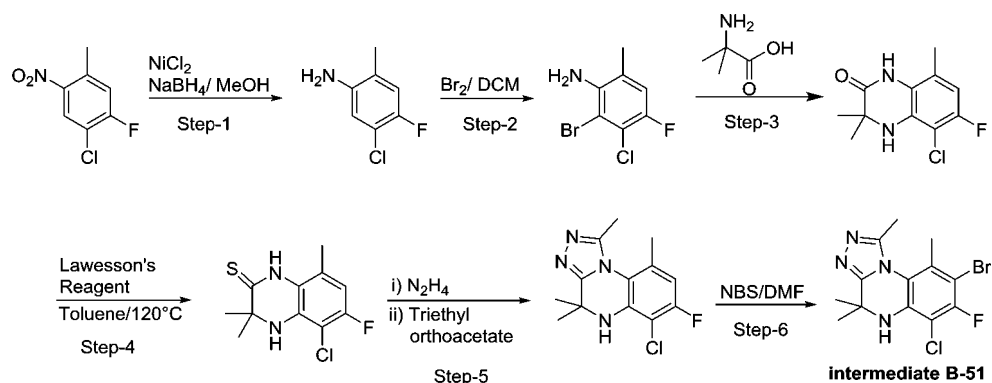
步驟6：向5,6-二氟-3,3-二甲基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-硫酮(0.7 g, 2.36 mmol, 1 eq.)之THF(30 ml) 溶液於RT加入水合肼(0.59 g, 11.82 mmol, 5.0 eq.) 且該反應混合物係於RT經攪拌 1 h。反應完成後(以TLC監測, 5% MeOH-DCM,  $R_f$ -0.5), 該反應混合物係經濃縮。反應混合物被溶於THF並被冷卻至0°C。TEA (1.6 ml, 11.82 mmol, 5.0 eq.)及乙醯氯(0.5 ml, 7.09 mmol, 3.0 eq.)被加入並於RT攪拌1 h。反應完成後(以TLC監測, 5% MeOH-DCM,  $R_f$ -0.5), 該反應混合物係經以EtOAc稀釋。合併之有機層係經以水、鹽水清洗, 經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥

並蒸發該溶劑得到粗品N'-(5,6-二氟-3,3-二甲基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼，其未經進一步純化而用於次一步驟。

步驟7： N'-(5,6-二氟-3,3-二甲基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-亞基)乙醯肼(2.36 mmol, 1 eq)之POCl<sub>3</sub> (15 ml)溶液被冷卻至0°C。TEA (0.33 ml, 2.36 mmol, 1.0 eq)被加入並於相同溫度攪拌該混合物10 min然後回流6 h。反應完成後(以TLC監測, 50%丙酮-己烷, Rf-0.5)，該反應混合物經濃縮。反應混合物被冷卻至0°C並使用氨水溶液鹼化並以EtOAc稀釋。合併之有機層係經以水、鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係使用230-400目矽膠及溶於己烷中之50%丙酮作為洗析溶劑以管柱色層析法純化得到6,7-二氟-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.5 g, 66%)之棕色固體。

步驟8： 6,7-二氟-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.5 g, 1.57 mmol, 1 eq)之DMF(15 ml)溶液被冷卻至0°C。將NBS (0.559 g, 6.28 mmol, 2.0 eq.)加入並於RT攪拌該混合物10 min然後回流2 h。反應完成後(以TLC監測, 50%丙酮-己烷, Rf-0.5)，該反應混合物係經以EtOAc稀釋。合併之有機層係經以冰冷水、鹽水清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係使用230-400目矽膠及於己烷中之50%丙酮作為洗析溶劑以管柱色層析法純化得到8-溴-6,7-二氟-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.45 g, 72%)之棕色固體。

合成8-溴-6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-51)



步驟1：向 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (12.54 g, 0.0527 mol, 1 eq)之 $\text{MeOH}$  (526 mL)攪拌溶液於 $0^\circ\text{C}$ 分批加入 $\text{NaBH}_4$  (5.97 g, 0.158 mol, 3 eq)且該所得之懸浮液係經於 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1 h。然後，將1-氯-2-氟-4-甲基-5-硝基-苯(20 g, 0.1055 mol, 2 eq)加入之後進一步分批加入 $\text{NaBH}_4$  (13.95 g, 0.369 mol, 7 eq)且該反應混合物係於 $0^\circ\text{C}$ 經攪拌2h。起始物用完後(以TLC監測)將反應混合物濃縮且該獲得之剩餘物係經以1N  $\text{HCl}$  (150 mL)之後以氨水溶液(150 mL)及 $\text{EtOAc}$  (200 mL)稀釋。此混合物係於室溫經攪拌15 min，經矽藻土床過濾，且該獲得之含水濾液係經以 $\text{EtOAc}$  (2 x 250 mL)萃取。該合併之有機部分係經以水(350 mL)及鹽水(250 mL)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並濃縮以得到5-氯-4-氟-2-甲基-苯基胺 (14 g, 83%) 之灰白色固體。

步驟2：向5-氯-4-氟-2-甲基-苯基胺 (14 g, 0.087 mol, 1 eq)之 $\text{DCM}$ (280 mL)溶液於 $0^\circ\text{C}$ 逐滴加入 $\text{Br}_2$  (4.97 mL, 0.098 mol, 1.1 eq)之 $\text{DCM}$ (70 mL) 溶液且該所得之反應混合物係於 $0^\circ\text{C}$ 經攪拌2 h。起始物用完後(以TLC監測 in 10%  $\text{EtOAc}$ -己烷)該反應混合物係經以水(300 mL)稀釋並以 $\text{DCM}$  (2 x 150 mL)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 250 mL)、飽和硫代硫酸鈉溶液(2 x 250 mL)及鹽水(250 mL)清洗，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 5%  $\text{EtOAc}$ /己烷之洗析液)以得到2-溴-3-氯-4-氟-6-甲基-苯基胺 (11.2 g, 53%)之棕色固體。

步驟3：向2-溴-3-氯-4-氟-6-甲基-苯基胺 (18 g, 0.075 mol, 1 eq)之無水 $\text{DMAc}$  (270 mL)攪拌懸浮液於室溫加入2-氨基-2-甲基-丙酸(15.56 g, 0.15 mol, 2 eq)之後

加入DBU (22.57 mL, 0.15 mol, 2 eq)且該所得之反應混合物係經以氫氣脫氣30分鐘。然後，將CuI (1.43 g, 0.0075 mol, 0.1 eq)加入且該反應混合物係於140°C經加熱16 h。起使用物用完後(以TLC監測, 20% EtOAc-己烷, Rf 0.4)該反應混合物被冷卻至室溫並被倒入冰冷水中(1 L)。該所得之含水混合物係經以EtOAc (2 x 400 mL)萃取且該合併有機部分係經以水(2 x 500 mL)及鹽水(400 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。該獲得之粗剩餘物係以己烷經研磨以得到5-氯-6-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(8 g, 44%)之棕色液體。

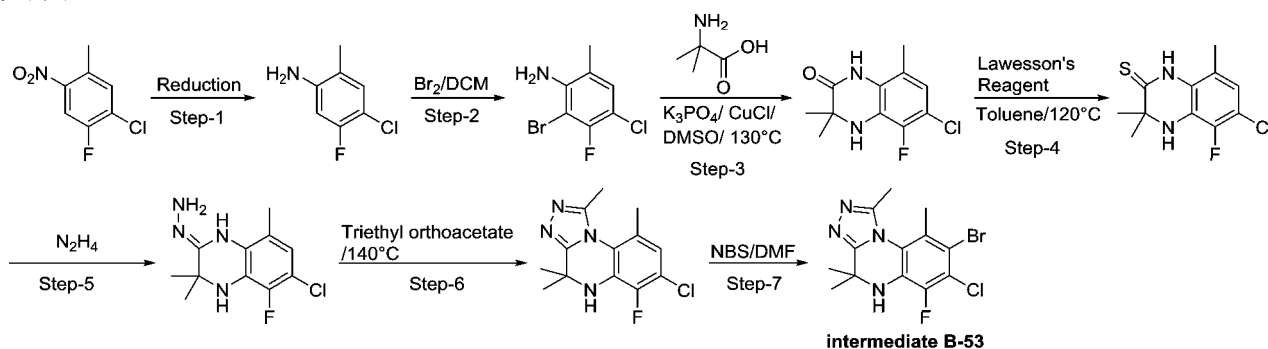
步驟4：向5-氯-6-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮(12 g, 0.049 mol, 1 eq)之甲苯(150 mL) 溶液於室溫加入Lawesson試劑(29.97 g, 0.074 mol, 1.5 eq)且該反應混合物係於120°C經回流2 h。起始物用完後(以TLC監測於20% EtOAc-己烷, Rf 0.6)該反應混合物係經以a sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(200 mL)淬滅且該所得之含水混合物係以EtOAc (2 x 350 mL)萃取。該合併有機層係經以水(200 mL)及鹽水(200 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 10% EtOAc/己烷之洗析液)以得到5-氯-6-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(128 g, 93%)之黃色固體。

步驟5：向5-氯-6-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(11 g, 0.042 mol, 1 eq)之四氫呋喃(275 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(6.38 g, 0.127 mol, 3 eq)且該所得之反應混合物係於室溫 經攪拌16 h。形成亞胺中間物後，將反應混合物濃縮並與甲苯共沸兩次。該獲得之剩餘物係被溶於原乙酸三乙酯(120 mL)並加熱回流24 h。起始物用完後(以LCMS監測)，將反應混合物濃縮且該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM之洗析液)以得到6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (8.5 g, 71%)之灰白色固體。

步驟6：向6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (8 g,

0.028 mol, 1 eq)之DMF(160 mL)溶液於0°C分批加入NBS (5.07 g, 0.028 mol, 1 eq)且該所得之反應混合物係於室溫經攪拌3 h。起始物用完後(以LCMS監測)，該反應混合物係以水(500 mL)稀釋並以EtOAc (2 x 250 mL)萃取。該合併有機層係經以水(2 x 250 mL)及鹽水(250 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (230-400目矽膠; 5% MeOH/DCM之洗析液)以得到8-溴-6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (6.2 g, 60%)之灰白色固體。

### 合成8-溴-7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 B-53)



步驟1：向1-氯-2-氟-5-甲基-4-硝基-苯(10.0 g, 52.91 mmol, 1 eq)之EtOH-水(1:1, 120 mL)混合攪拌溶液加入conc. HCl水溶液(6 mL)之後於室溫加入鐵粉(10.3 g, 185.18 mmol, 3.5 eq)且該反應混合物係於110°C經攪拌16 h。反應完成後(以TLC監測, 20% EtOAc/己烷, R<sub>f</sub> 0.3)，該反應混合物係經矽藻土床過濾並以EtOAc (200 mL x 3)清洗。該合併之有機部分係在減壓下濃縮，以EtOAc (500 mL)稀釋，以水(100 mL x 2)及鹽水(200 mL)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化 (100-200目矽膠; 20% EtOAc/己烷之洗析液)以得到4-氯-5-氟-2-甲基-苯基胺(7.5 g, 89%)之淺棕色固體。

步驟2：向4-氯-5-氟-2-甲基-苯基胺(5.5 g, 34.81 mmol, 1 eq)之DCM(150 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入Br<sub>2</sub> (1.79 mL, 34.81 mmol, 1 eq)之DCM(60 mL)溶液且該

所得之反應混合物係於0°C經攪拌2 h。起始物用完後(於20% EtOAc-己烷以TLC監測, Rf 0.6), 該反應混合物係經以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(400 mL)淬滅且該有機層係被分離。該含水部分係經萃取且該合併有機層係經以水(2 x 300 mL)及鹽水(200 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 10% EtOAc/己烷之洗析液)以得到2-溴-4-氯-3-氟-6-甲基苯胺 (4.5 g, 54%)之棕色固體。

步驟3: 向2-溴-4-氯-3-氟-6-甲基苯胺 (5 g, 21.008 mmol, 1 eq)之無水DMAc (100 mL) 攪拌溶液於室溫加入2-氨基-2-甲基-丙酸(4.4 g, 42.016 mmol, 2 eq)及DBU (5.46 mL, 42.016 mmol, 2 eq)且該所得之反應混合物係經以氫氣脫氣30分鐘。將CuI (400 mg, 2.1006 mmol, 0.1 eq)加入至此反應混合物, 其於140°C經加熱16 h。起使物用完後(以TLC監測, 20% EtOAc-己烷, Rf 0.3)該反應混合物被冷卻至室溫並經矽藻土床過濾, 然後其係經以EtOAc (2 x 300 mL)清洗。該所得之濾液被倒入冰冷水(200 mL)並以EtOAc (2 x 400 mL)萃取。該合併之有機部分係經以冷水(3 x 100 mL)及鹽水(100 mL)清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾。該粗剩餘物係經以層析法純化(100-200目矽膠; 20% EtOAc/己烷之洗析液)以得到6-氯-5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(28 g, 69%)之灰白色固體。

步驟4: 向6-氯-5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫喹噁啉-2(1H)-酮(12 g, 49.58 mmol, 1 eq)之甲苯(240 mL)於室溫攪拌溶液加入Lawesson試劑(30.08 g, 74.38 mmol, 1.5 eq)且該反應混合物係於120°C經回流2 h。消耗起始物後(於20% EtOAc-己烷以TLC監測, Rf 0.6), 將反應混合物在減壓下濃縮。該獲得之固體剩餘物係經以sat. NaHCO<sub>3</sub>溶液(500 mL)淬滅且該所得之水相係經以EtOAc (3 x 300 mL)萃取, 在該合併之有機層係經以水(400 mL)及鹽水(200 mL)清洗、經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾之後。該獲得之粗剩餘物係藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 10% EtOAc/己烷之洗析液)以得到6-氯-5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮

(11.5 g, 90%)之黃色固體。

步驟5：向6-氯-5-氟-3,3,8-三甲基-3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-硫酮(8 g, 31.007 mmol, 1 eq)之四氫呋喃(200 mL)攪拌溶液於0°C逐滴加入水合肼(6.209 g, 124 mmol, 4 eq)且該反應混合物係於室溫經攪拌16 h。起始物用完後(於5% MeOH-DCM以TLC監測, Rf 0.4), 將反應混合物濃縮以得到粗7-氯-8-氟-3-胍亞基-2,2,5-三甲基-1,2,3,4-四氫喹噁啉 (8 g), 其未經純化而用於次一步驟。

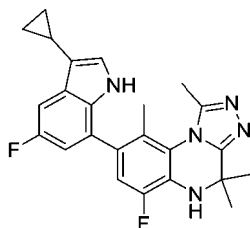
步驟6：向粗7-氯-8-氟-3-胍亞基-2,2,5-三甲基-1,2,3,4-四氫喹噁啉 (8 g, 34.06 mmol, 1 eq)於室溫加入原乙酸三乙酯(240 mL)且該溶液係於140°C經攪拌48 h。在消耗起始物後(以LCMS監測)將反應混合物濃縮並藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 2% MeOH/ DCM之洗析液)以得到7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (6 g, 69% over two 步驟 ) 之白色固體。

步驟7：向7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (3 g, 10.686 mmol, 1 eq)之DMF(90 mL)攪拌溶液於0°C分批加入NBS (1.99 g, 11.22 mmol, 1.05 eq)且該所得之反應混合物係於0°C經攪拌1 h。在消耗起始物後(以LCMS監測)該反應混合物係經以水(60 mL)稀釋並以EtOAc (2 x 100 mL)萃取。該合併有機層係經以水(2 x 60 mL)及鹽水清洗, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。三批次(3 x 3 g)並行完成且該合併之粗料係藉管柱色層析法純化(100-200目矽膠; 5% MeOH/DCM之洗析液)以得到8-溴-7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (7.6 g, 66%)之黃色固體。

在該領域技術人士已知之標準化學反應中(例如下文所述), 中間產物-A之任一者可以被耦接到中間產物-B之任一者。

實施例38：8-(3-環丙基-5-氟-1H-吡啶-7-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫

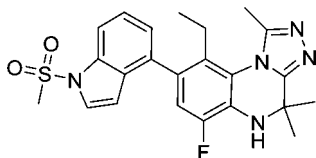
-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉



在密封管中向中間物**B-7**(0.30 g, 0.923 mmol, 1 eq)之甲苯:EtOH (2:1) (9 ml) 溶液加入10 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0 ml)溶液及3-環丙基-5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物**A-16**) (0.361 g, 1.2 mmol, 1.3 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.053 g, 0.0461 mmol, 0.05 eq)。該反應混合物係於110°C經回流16 h。反應完成後，該反應混合物係被蒸乾且該剩餘物係經以EtOAc (50 ml)稀釋。該有機層係經以水(2 x 30 ml)、鹽水(30 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並蒸發該溶劑得到粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法純化(5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.4)以得到8-(3-環丙基-5-氟-1H-吡啶-7-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.140 g, 36%)之灰白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.64 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.9 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 6H), 0.85 (d, 2H), 0.60 (d, 2H).

實施例49：9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

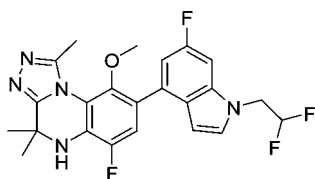


在密封管中向中間物 **B-9** (0.25 g, 0.737 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷與水(15 ml 及1.5 ml)溶液加入CsF (0.336 g, 2.21 mmol, 3 eq)及中間物**A-2** (0.344 g, 1.1 mmol, 1.5 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.043 g, 0.0368 mmol,

0.05 eq)。該反應混合物係於90°C經攪拌16 h。反應完成後(以LCMS監測)，蒸乾該溶劑且該剩餘物係經以EtOAc (50 ml)稀釋。該有機層係經以水(2 x 20 ml)、鹽水(20 ml)清洗，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且蒸發該溶劑得到粗產物，其係經以矽膠(230-400)管柱層析法純化(5% MeOH/DCM; R<sub>F</sub>值-0.4)以得到9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉(0.08 g, 24%)之灰白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,於100°C) : 7.92 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.68-2.66(m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 0.51 (t).

實施例58: 8-(1-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉

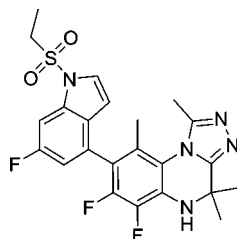


向中間物 **B-10** (0.1 g, 0.294 mmol, 1 eq)及中間物**A-25** (0.115 g, 0.353 mmol, 1.2 eq)之t-戊醇(3 ml) / 二噁烷(3 ml) / 水(0.3 ml)混合溶液加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.122 g, 0.882 mmol, 3 eq)。然後該溶液係經脫氣(N<sub>2</sub>) 10 min之後加入Attaphos催化劑(0.011 g, 0.0147 mmol, 0.05 eq)。然後該反應混合物係於100°C經加熱16 h。完成後(LCMS)，該反應混合物係經矽藻土墊過濾。該濾液係在減壓下經濃縮以得到粗產物，其係經以製備型HPLC純化以得到8-(1-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉 (0.071 g, 50%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.51 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54-6.27 (m, 2H), 4.71 (td, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (d,

3H), 1.55 (s, 3H).

實施例446：8-(1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

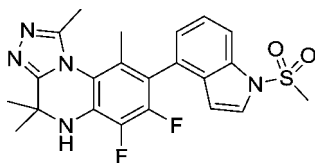


向8-溴-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-38**) (0.6 g, 1.75 mmol, 1.0 eq)之t-戊醇:1,4-二噁烷:H<sub>2</sub>O (3:2:1) (100 ml) 溶液於RT加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.725 g, 5.25 mmol, 3 eq)。該溶液係經以Ar 脫氣20 min之後加入1-(乙基磺醯基)-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶 (中間物 **A-8**) (0.930 g, 2.63 mmol, 1.2 eq)及Attaphos (0.062 g, 0.0875 mmol, 0.05 eq)。然後該反應混合物係被置於90<sup>0</sup>C之預熱油浴2 h。反應完成後(以TLC監測 & LCMS)，該反應混合物係經以水(100 mL)稀釋且以EtOAc (2x250 mL)萃取。該有機層係經以鹽水(75 mL)清洗、經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、過濾且該溶劑係在減壓下蒸乾以得到該粗產物，其使用MeOH-DCM洗析液以管柱色層析法被初步純化。之後在combiflash管柱層析法中使用丙酮-己烷洗析液再一次被再純化。然後該產物係經乙醚清洗以得到純8-(1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.32 g, 38%)之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.75 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

實施例448：6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-4,5-二氫

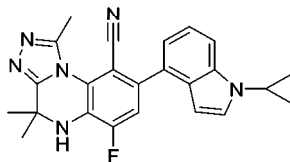
-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉



在密封管中向8-溴-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-38**) (0.05 g, 0.146 mmol, 1 eq)之1,4-二噁烷(9 ml) 溶液加入CsF (0.067 g, 0.438 mmol, 3 eq)及1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物**A-12**) (0.07 g, 0.219 mmol, 1.5 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.013 g, 0.0073 mmol, 0.05 eq)。該反應混合物係於110°C 經回流16 h。反應完成後(以LCMS監測)，該反應混合物係被蒸乾且該剩餘物係經以EtOAc (50 ml)稀釋。該有機層係經以水(2x20 ml)、鹽水(20 ml)清洗、經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且蒸發該溶劑得到粗產物，其係藉製備型HPLC純化(5% MeOH/DCM; R<sub>f</sub>-值-0.4)以得到6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.04 g, 61%) 之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ= 7.94 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

實施例450：8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈

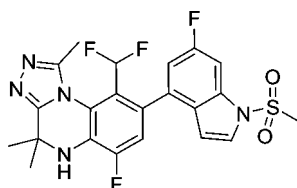


向8-溴-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈 (中間物 **B-39**) (0.130 g, 0.388 mmol, 1.00 eq)之二噁烷:水(10:1, 10 ml) 溶液加入CsF (0.176 g, 1.164 mmol, 3.00 eq)及1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-

基)-1H-吡啶(中間物A-44) (0.219 g, 0.776 mmol, 2.00 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.022 g, 0.019 mmol, 0.05 eq)。然後該反應混合物被加熱至90°C經16 h。反應完成後(以TLC監測)該反應混合物係經矽藻土墊過濾且該矽藻土墊係經以EtOAc清洗。該合併有機層係在減壓下蒸乾以得到該粗化合物，其係藉prep. HPLC純化以得到8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈 (0.045 g, 28.3%) 之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ= δ 7.71 (d, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.42-6.41 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.11-1.08 (m, 2H), 1.02-1.00 (m, 2H).

實施例455：9-(二氟甲基)-6-氟-8-(6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

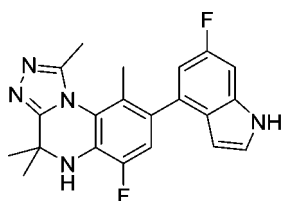


向8-溴-9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉(中間物 B-43) (0.470 g, 1.388 mmol, 1.50 eq)之t-戊醇:二噁烷:水(3:2:1, 30 ml)溶液在環境溫度下加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.287 g, 2.082 mmol, 3.00 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20分鐘之後加入6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物A-2) (0.250 g, 0.694 mmol, 1.00 eq)及Attaphos (0.025 g, 0.035 mmol, 0.05 eq)。然後該反應混合物係被加熱至90°C經2 h。反應完成後(以TLC監測 & LCMS) 該反應混合物係經以水稀釋並以EtOAc萃取。該有機層係經以鹽水清洗、經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下蒸乾以得到該粗化合物。然後此粗料係使用MeOH-DCM之洗析液經由管柱層析法純化並再次使用丙酮-己烷之洗析液經由管柱層析法純化。然後該所得之物料係經乙醚清洗以得到9-(二氟甲基)-6-氟

-8-(6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉 (0.150 g, 42%) 之白色固體。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.68-7.65 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.18-6.92 (m, 2H), 6.56-6.55 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.54 (bs, 6H); ( $\text{CH}_3$ - omitted by DMSO)。

實施例465：6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉

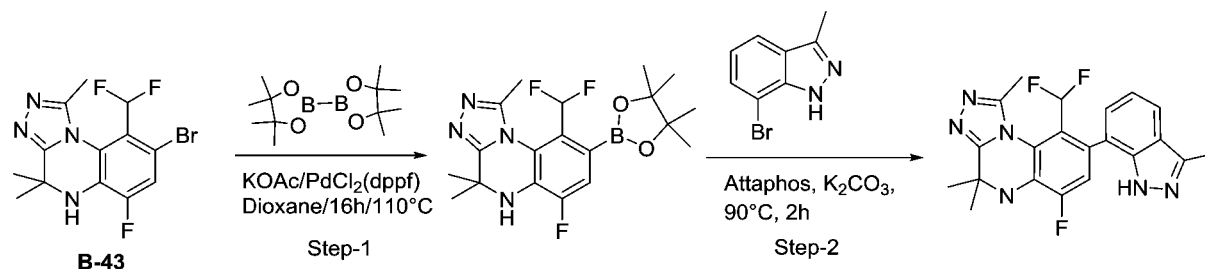


秤量6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物A-1) (144.5 mg, 0.554 mmol, 2.0 eq)、8-溴-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉(中間物B-7) (90.0 mg, 0.277 mmol, 1.0 eq)及雙(三-tert-丁基膦)鈣(0) (14.2 mg, 0.028 mmol, 0.1 eq)放在微波瓶中。加入攪拌子，密封該瓶且該瓶在攪拌下經以氬氣吹洗5分鐘。然後，THF (1.8 mL)及2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.6 mL)溶液被加入且該混合物被加熱至60 °C經16小時。然後該混合物被降溫回到環境溫度。之後加入DCM及水。該混合物係經疏水玻璃料(frit)過濾，且該有機層係在減壓下蒸乾。然後該粗殘餘物係經使用矽膠管柱層析法純化以得到84.0 mg (80%) 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉(實施例465)之白色固體。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 11.30 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.19 (t, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

實施例466：9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-4,5-二

氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉



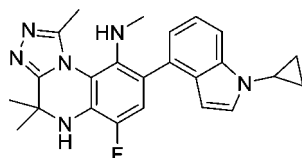
步驟1：向8-溴-9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-43**) (0.05 g, 0.138 mmol, 1 eq)之二噁烷(10.0 ml) 溶液加入 KOAc (0.041 g, 0.414 mmol, 3 eq)及雙聯頻哪醇硼酸酯 (0.42 g, 0.166 mmol, 1.2 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0.011 g, 0.0138 mmol, 0.01 eq)。將反應混合物回流16 h。反應完成後(以TLC監測)，溶劑係在減壓下蒸乾以得到該粗產物，其係藉管柱色層析法純化得到9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.05 g, 89%)之棕色固體。

步驟2：向7-溴-3-甲基-1H-吡唑(0.10 g, 0.473 mmol, 1.0 eq)之t-戊醇:二噁烷:H<sub>2</sub>O (3:2:1) (30 ml) 溶液於RT加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.196 g, 1.419 mmol, 3 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.231 g, 0.568 mmol, 1.2 eq) 及Attaphos (0.017 g, 0.023 mmol, 0.05 eq)。然後該反應混合物被置於90°C之預熱油浴2 h。反應完成後(以TLC監測 & LCMS)，該反應混合物係經以水稀釋並以EA萃取。該有機層係經以鹽水清洗、經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、過濾且在減壓下蒸乾該溶劑以得到該粗產物，其使用MeOH-DCM之洗析液以管柱色層析法初步純化。之後其使用丙酮-己烷之洗析液以combiflash管柱層析法再次經再純化。然後該產物係經乙醚清洗以得到純9-(二氟甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-7-基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.08 g, 40%)之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): δ 12.55 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H),

7.14-7.12 (m, 1H), 7.11-6.82 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.54-1.51 (m, 6H).

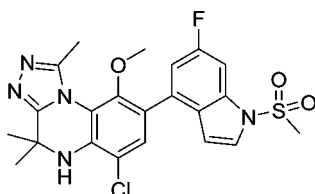
實施例481：8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-胺



向8-溴-6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-胺 (中間物 B-46) (0.15 g, 0.44 mmol, 1 eq.)之t-戊醇:二噁烷(2:1) (5.0-2.5 ml)溶液加入2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 ml)溶液及1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶 (中間物A-44) (0.15 g, 0.53 mmol, 1.2 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入 Attaphos (0.016 g, 0.02 mmol, 0.05 eq.)。該反應混合物係被加熱至90°C經16 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經矽藻土墊過濾且經以EtOAc清洗。合併之有機層係被蒸發得到粗產物，其係經以prep-HPLC純化(R<sub>f</sub>值-0.3 : 5% MeOH/DCM)以得到8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-N,1,4,4-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-胺 (0.09 g, 49%)之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): δ 7.63-7.61 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.99-0.98 (m, 2H).

實施例483：6-氯-8-(6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

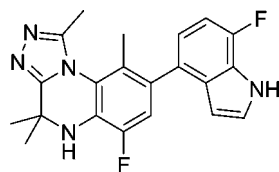


第 120 頁，共 165 頁(發明說明書)

向8-溴-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-47**) (0.150 g, 0.42 mmol, 1 eq)之t-戊醇:二噁烷:H<sub>2</sub>O (3:2:1) (10 ml)溶液加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.174 g, 1.26 mmol, 3 eq)及6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物**A-2**) (0.171 g, 0.50 mmol, 1.2 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Attaphos (0.015 g, 0.021 mmol, 0.05 eq.)。該反應混合物係被加熱至90°C經30 min。反應完成後(以TLC監測), 該反應混合物係經矽藻土墊過濾且該矽藻土墊係經以EtOAc清洗。合併之有機層係經蒸發得到粗產物, 其係經以prep-HPLC純化(R<sub>F</sub>值-0.3 : 50%丙酮/己烷)以得到6-氟-8-(6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.05 g, 24%)之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.68-6.67 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

實施例490 : 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

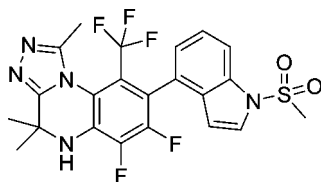


秤量7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(128.5 mg, 0.492 mmol, 2.0 eq)、8-溴-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-7**) (80.0 mg, 0.246 mmol, 1.0 eq)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>放在微波瓶中。加入攪拌子, 密封該瓶且使該瓶在攪拌下經以氮氣吹洗5分鐘。然後, 甲苯(2.1 mL)、EtOH (0.6 mL)及2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(0.5 mL)被依次加入。然後該反應混合物被加熱至90 °C經16小時。使該混合物冷卻至環境溫度, 以水及DCM稀釋且經疏水玻璃料過濾。該

有機層係在減壓下蒸乾以獲得該粗料，然後其係經由矽膠管柱層析法及HPLC純化以獲得6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (**實施例490**) 於71% (66.0 mg) 產率之白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 11.76 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

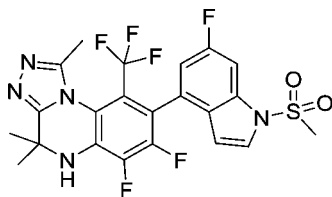
實施例500 : 6,7-二氟-1,4,4-三甲基-8-(1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉



向8-溴-6,7-二氟-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (**中間物 B-50**) (0.07 g, 0.17 mmol, 1 eq)之t-戊醇:二噁烷:H<sub>2</sub>O (3:2:1) (3.0 ml:2.0 ml:1ml) 溶液加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.073 g, 0.53 mmol, 3 eq)及1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(**中間物A-12**) (0.085 g, 0.26 mmol, 1.5 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入Attaphos (0.006 g, 0.008 mmol, 0.05 eq)。該反應混合物係被加熱至90°C經 16 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經矽藻土墊過濾並經以EtOAc清洗。合併之有機層係被蒸發得到粗產物，其係經以prep-HPLC純化(R<sub>f</sub>-值-0.3 : 50%丙酮/己烷)以得到6,7-二氟-1,4,4-三甲基-8-(1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.037 g, 39%)之白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, dmsO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.00-7.98 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

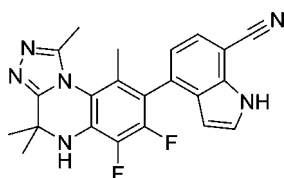
實施例518：6,7-二氟-8-(6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉



向8-溴-6,7-二氟-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-50**) (0.07 g, 0.17 mmol, 1 eq)之t-戊醇:二噁烷(1:1) (2.5 ml-2.5 ml) 溶液加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.073 g, 0.53 mmol, 3 eq)及6-氟-1-(甲磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶(中間物**A-2**) (0.09 g, 0.26 mmol, 1.5 eq)。該溶液係經以Ar脫氣20 min之後加入X-phos (0.017 g, 0.035 mmol, 0.2 eq.)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.016 g, 0.017 mmol, 0.1 eq.)。該反應混合物係於90°C經回流16 h。反應完成後(以TLC監測)，該反應混合物係經矽藻土墊過濾並經以EtOAc清洗。合併之有機層係被蒸發得到粗產物，其係經以prep-HPLC純化(R<sub>F</sub>值-0.3 : 50%丙酮/己烷)以得到6,7-二氟-8-(6-氟-1-(甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (0.037 g, 37%)之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.77 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

實施例520：4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-7-甲腈



秤量8-溴-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 (中間物 **B-38**) (60.0 mg, 0.175 mmol, 1.0 eq)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-

吡啶-7-甲腈 (中間物A-75) (93.8 mg, 0.350 mmol, 2.0 eq)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (16.0 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq)及X-Phos (16.9 mg, 0.036 mmol, 0.2 eq)放在微波瓶中。然後加入攪拌子，該瓶被密封。然後該瓶被抽空並用氮氣回填三次，之後加入1,4-二噁烷(1.3 mL)、tert-戊醇 (1.3 mL)及2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4 mL)。然後在超音波處理下用氮氣鼓泡該反應混合物，之後加熱至60 °C經4小時。使該混合物被冷卻至環境溫度，以水及DCM稀釋並經疏水玻璃料過濾。該有機層係在減壓下蒸乾以獲得該粗料，然後其係經由矽膠管柱層析法及HPLC純化以獲得4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-7-甲腈 (實施例520)於76% (54.0 mg) 產率之白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.20 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)

在下表3、4及5中總結其餘實施例如何獲得。

表3：

| Ex. # | 中間產物               | 與以下之合成法類似 | 產率 (mol-%) | <sup>1</sup> H-NMR  |
|-------|--------------------|-----------|------------|---|
| 48    | Int-A-2 + Int-B-9  | Ex. 49    | 31%        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 於 100°C) : 7.68 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J=10.16 Hz), 7.11 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.69-2.67(m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 0.54 (t, 3H). |
| 53    | Int-A-23 + Int-B-9 | Ex. 49    | 15%        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 於 100°C) : 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 0.56 (t, 3H).                  |

|           |                           |        |     |  |
|-----------|---------------------------|--------|-----|--|
| <b>54</b> | Int-A-24<br>+<br>Int-B-10 | Ex. 49 | 40% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.44-7.38 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.0 (dd, , 1H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.67 (t, , 2H), 3.24 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).                              |
| <b>55</b> | Int-A-20<br>+<br>Int-B-10 | Ex. 49 | 63% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.40-7.39 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.0 (dd, , 1H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.9 (t, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).                                 |
| <b>56</b> | Int-A-2<br>+<br>Int-B-10  | Ex. 49 | 34% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.68-7.62 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).   |
| <b>57</b> | Int-A-12<br>+<br>Int-B-10 | Ex.49  | 33% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.89 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.5 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).  |
| <b>59</b> | Int-A-2<br>+<br>Int-B-11  | Ex. 49 | 20% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.66 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.55-6.56 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.50 (bs, 6H), 1.08 (bs, 4H).  |
| <b>60</b> | Int-A-12<br>+<br>Int-B11  | Ex. 49 | 26% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.88 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.50 (bs, 6H), 1.07-1.11 (m, 4H). |
| <b>61</b> | Int-A-20<br>+<br>Int-B-11 | Ex. 49 | 27% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.38-7.40 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.50 (bs, 6H),                     |

|           |                           |        |     |  |
|-----------|---------------------------|--------|-----|--|
|           |                           |        |     | 1.07-1.12 (m, 4H).   |
| <b>62</b> | Int-A-15<br>+<br>Int-B-11 | Ex. 49 | 29% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10.61 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07-2.08 (m, 4H), 1.51 (bs, 6H), 1.09 (bs, 4H).   |
| <b>63</b> | Int-A-2<br>+<br>Int-B-12  | Ex. 49 | 20% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10.61 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07-2.08 (m, 4H), 1.51 (bs, 6H), 1.09 (bs, 4H).   |
| <b>64</b> | Int-A-22<br>+<br>Int-B-12 | Ex. 49 | 26% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.88 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.50 (bs, 6H), 1.07-1.11 (m, 4H). |
| <b>65</b> | Int-A-20<br>+<br>Int-B-12 | Ex. 49 | 27% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.38-7.40 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.50 (bs, 6H), 1.07-1.12 (m, 4H).             |
| <b>66</b> | Int-A-15<br>+<br>Int-B-12 | Ex. 49 | 29% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10.61 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07-2.08 (m, 4H), 1.51 (bs, 6H), 1.09 (bs, 4H).   |

表4：

| Ex. # | 中間產物   | 與以下之合成法類似 | 產率 (mol-%) | m/z [M+1] | <sup>1</sup> H-NMR  |
|-------|--|-----------|------------|-----------|---|
| 300   | Int-B-7 + Int-A-43                                   | Exp. 465  | 22%        |           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.54 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.44 – 6.40 (m, 1H), 6.21 – 6.17 (m, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.25 (d, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.55 – 1.51 (m, 6H)          |
| 304   | Int-B-7 + 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-1H-吡啶 | Exp. 490  | 57%        |           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)   |
| 305   | Int-B-7 + Int-A-44                                   | Exp. 465  | 88%        |           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.61 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.15 (dd, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.34 – 1.25 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 2H), 1.02 – 0.96 (m, 2H) |
| 308   | Int-B-30 + Int-A-12                                  | Exp. 465  | 70%        |           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.91 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.75 – 1.34 (m, 6H), 1.29 (t, 3H)                                     |
| 316   | Int-B-30 + Int-A-15                                  | Exp. 465  | 80%        |           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 10.59 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.27 (d, 3H), 1.98 (s, 3H),  |

|            |                        |          |     |  |   |
|------------|------------------------|----------|-----|--|---|
|            |                        |          |     |  | 1.69 – 1.39 (m, 6H), 1.29 (t, 3H)   |
| <b>322</b> | Int-B-30 +<br>Int-A-43 | Exp. 465 | 66% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.53 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.16 (m <sub>c</sub> , 1H), 4.37 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.25 (d, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.28 (t, 3H)  |
| <b>323</b> | Int-B-30 +<br>Int-A-2  | Exp. 465 | 82% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.74 – 1.33 (m, 6H), 1.28 (t, 3H)   |
| <b>326</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-42  | Exp. 490 | 62% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.60 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.51 – 6.30 (m, 2H), 6.27 (dd, 1H), 4.73 (td, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)   |
| <b>340</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-23  | Exp. 465 | 77% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.47 – 8.43 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.57 (d, 3H), 2.54 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)  |
| <b>349</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-45  | Exp. 465 | 57% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.89 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.07 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)   |
| <b>350</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-47  | Exp. 465 | 56% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.90 (m <sub>c</sub> , 1H), 7.65 (m <sub>c</sub> , 1H), 7.47 (m <sub>c</sub> , 1H), 7.31 (m <sub>c</sub> , 1H), 7.17 (m <sub>c</sub> , 1H), 6.58 (m <sub>c</sub> , 1H), 6.50 (t, 1H), 3.66 (m <sub>c</sub> , 2H), 2.50 – 2.49 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.10 (m <sub>c</sub> , 3H) |

|            |  |          |     |  |
|------------|--|----------|-----|--|
| <b>352</b> | Int-B-7 +<br>3-甲基<br>-1H-吡唑<br>-7-硼酸   | Exp. 465 | 20% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 12.56 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)   |
| <b>355</b> | Int-B-30 +<br>3-甲基<br>-7-(4,4,5,5-<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶 | Exp. 465 | 81% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 10.47 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 2H), 2.29 (d, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.67 – 1.43 (m, 6H), 1.28 (t, 3H)   |
| <b>366</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-30  | Exp. 465 | 97% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.90 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.84 (m <sub>c</sub> , 1H), 2.50 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.64 – 1.42 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) |
| <b>374</b> | Int-B-30 +<br>Int-A-23   | Exp. 465 | 85% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.42 (d, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 3H), 1.67 – 1.42 (m, 6H), 1.30 (t, 3H)                              |
| <b>375</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-46  | Exp. 465 | 67% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.49 (d, 3H), 2.21 (d, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.57 – 1.48 (m, 6H)        |
| <b>378</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-22  | Exp. 465 | 99% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.52 (d, 3H), 2.05 (s, 3H),   |

|            |                           |          |     |  |
|------------|---------------------------|----------|-----|--|
|            |                           |          |     | 1.54 (s, 6H)   |
| <b>389</b> | Int-B-30 +<br>Int-A-22    | Exp. 465 | 96% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.41 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.53 (d, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.72 – 1.38 (m, 6H), 1.30 (t, 3H)  |
| <b>391</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-48     | Exp. 465 | 86% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.95 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.15 (m <sub>c</sub> , 1H), 2.53 – 2.47 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.53 (m, 6H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H) |
| <b>464</b> | Int-B-9 +<br>Int-A-20     | Exp. 465 | 43% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.43 (d, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.28 – 6.18 (m, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.76 (m <sub>c</sub> , 2H), 2.67 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.78 – 1.35 (m, 6H), 0.49 (t, 3H)  |
| <b>467</b> | Int-B-45 +<br>Int-A-23    | Exp. 465 | 50% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.52 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.65 (s, 1H), 0.25 (s, 1H), -0.20 (d, 2H)   |
| <b>468</b> | Int-B-7 +<br>吡啶-4-硼<br>酸  | Exp. 465 | 99% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 11.24 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 2.50 (d, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)   |
| <b>469</b> | Int-B-10 +<br>吡啶-4-硼<br>酸 | Exp. 465 | 71% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 11.19 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.35 (t, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)   |

|     |   |          |     |  |
|-----|---|----------|-----|--|
| 470 | Int-B-10 +<br>Int-A-1   | Exp. 465 | 75% | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.26 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.35 (t, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)   |
| 471 | Int-B-45 +<br>Int-A-2   | Exp. 465 | 67% | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.47 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.08-1.82 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.62 (s, 1H), 0.21 (s, 1H), -0.19 (d, 2H) |
| 472 | Int-B-45 +<br>3-甲基<br>-7-(4,4,5,5<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶 | Exp. 465 | 63% | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.49 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.27 – 6.70 (m, 4H), 6.42 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.55 (s, 1H), 0.06 (s, 1H), -0.14 – -0.34 (m, 2H)                    |
| 473 | Int-B-10 +<br>4-(四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-6-(三<br>氟甲<br>基)-1H-吡<br>啶     | Exp. 465 | 68% | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.64 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)   |
| 474 | Int-B-45 +<br>Int-A-12  | Exp. 465 | 45% | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.60 (s, 1H), 0.13 (s, 1H), -0.20       |

|     |  |          |     |  |
|-----|--|----------|-----|--|
|     |  |          |     | (s, 2H)  |
| 475 | Int-B-7 +<br>Int-A-54  | Exp. 465 | 91% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.16 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.73 – 1.17 (m, 6H)   |
| 476 | Int-B-10 +<br>Int-A-54   | Exp. 465 | 63% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.72 (m <sub>c</sub> , 1H), 7.53 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)                                      |
| 477 | Int-B-7 +<br>4-(4,4,5,5-<br>四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶-6-甲腈 | Exp. 465 | 67% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 11.84 – 11.80 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.34 (t, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.55 – 1.49 (m, 6H)   |
| 478 | Int-B-10 +<br>Int-A-16   | Exp. 465 | 48% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 10.56 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.18 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.92 (m <sub>c</sub> , 1H), 1.56 (s, 6H), 0.86 (m <sub>c</sub> , 2H), 0.66 – 0.55 (m, 2H) |
| 484 | Int-B-7 +<br>Int-A-59  | Exp. 465 | 24% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.48 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.18 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)   |
| 485 | Int-B-10 +<br>Int-A-59   | Exp. 465 | 52% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.47 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)  |

|     |   |          |     |  |   |
|-----|---|----------|-----|--|---|
| 489 | Int-B-10 +<br>7-氟<br>-4-(4,4,5,5-<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶 | Exp. 465 | 36% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.06 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)   |
| 491 | Int-B-25 +<br>Int-A-53  | Exp. 465 | 57% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.61 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 – 1.33 (m, 6H), 0.90 – 0.76 (m, 1H), 0.42 – 0.27 (m, 2H), -0.00 – -0.11 (m, 2H) |
| 492 | Int-B-10 +<br>Int-A-66  | Exp. 465 | 59% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 8.22 – 8.18 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)   |
| 494 | Int-B-10<br>7-氟<br>-4-(4,4,5,5-<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶   | Exp. 490 | 50% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.69 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.41 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)   |
| 495 | Int-B-10 +<br>6-氟<br>-4-(4,4,5,5-<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-                 | Exp. 465 | 22% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 13.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)   |

|     |  |          |     |  |   |
|-----|--|----------|-----|--|---|
|     | 基)-1H-吡啶   |          |     |  |   |
| 496 | Int-B-7 +<br>6-氟<br>-4-(4,4,5,5-<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶 | Exp. 465 | 51% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 13.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)  |
| 497 | Int-B-7 +<br>Int-A-68  | Exp. 465 | 20% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.66 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.51 – 2.50 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.86 (tt, 1H), 0.36 (d, 2H), -0.01 – -0.06 (m, 2H) |
| 502 | Int-B-51 +<br>Int-A-12   | Exp. 465 | 37% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.95 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)  |
| 503 | Int-B-51 +<br>Int-A-2  | Exp. 465 | 70% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 – 1.60 (m, 3H), 1.53 (s, 3H),  |
| 504 | Int-B-7 +<br>4-(4,4,5,5-<br>四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶          | Exp. 465 | 13% |  | $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)  |

|     |  |          |     |   |
|-----|--|----------|-----|---|
| 505 | Int-B-10 +<br>Int-A-48   | Exp. 465 | 62% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.94 (dt, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.28 (dd, 2H), 1.11 (dd, 2H) |
| 506 | Int-B-7 +<br>Int-A-69  | Exp. 465 | 90% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 11.37 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.20 (ddd, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)                              |
| 507 | Int-B-7 +<br>4-(4,4,5,5-<br>四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-6-(三<br>氟甲<br>基)-1H-吡<br>啶 | Exp. 465 | 35% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)  |
| 508 | Int-B-51 +<br>Int-A-15   | Exp. 465 | 67% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 10.70 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)                              |
| 509 | Int-B-51 +<br>Int-A-22   | Exp. 465 | 39% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)                                 |
| 510 | Int-B-51 +<br>Int-A-23   | Exp. 465 | 4%  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.47 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.58 (d, 6H)  |
| 511 | Int-B-10 +   | Exp. 465 | 20% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.60 (dd,   |

|     |   |          |     |       |   |
|-----|---|----------|-----|-------|---|
|     | Int-A-44  |          |     |       | 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 3.48 (tt, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.09 (td, 2H), 1.02 – 0.96 (m, 2H)                         |
| 512 | Int-B-38 +<br>吡啶-4-硼<br>酸   | Exp. 465 | 52% |       | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 11.27 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.14 (t, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 3H) |
| 513 | Int-B-38 +<br>Int-3-甲基<br>-7-(4,4,5,5<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶 | Exp. 465 | 73% |       | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 10.59 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)                     |
| 514 | Int-B-38 +<br>Int-A-15  | Exp. 465 | 55% |       | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.33 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)                            |
| 515 | Int-B-10 +<br>Int-A-71  | Exp. 465 | 4%  | 396.1 |   |
| 517 | Int-B-7 7-<br>氟<br>-4-(4,4,5,5<br>-四甲基<br>-1,3,2-二<br>噁硼烷-2-<br>基)-1H-吡<br>啶        | Exp. 465 | 46% |       | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.99 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)  |
| 521 | Int-B-38 +<br>Int-A-73  | Exp. 465 | 59% |       | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.42 (dt, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.84  |

|            |                        |          |     |  |   |
|------------|------------------------|----------|-----|--|---|
|            |                        |          |     |  | (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.82 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (s, 3H),  |
| <b>522</b> | Int-B-38 +<br>Int-A-77 | Exp. 520 | 55% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.49 (d, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H) (MeO- omitted by water) |
| <b>523</b> | Int-B-7 +<br>Int-A-77  | Exp. 520 | 87% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.49 (d, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.50 – 6.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)    |
| <b>524</b> | Int-B-10 +<br>Int-A-77 | Exp. 465 | 86% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.47 (d, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)          |
| <b>525</b> | Int-B-53 +<br>Int-A-23 | Exp. 465 | 41% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.48 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)  |
| <b>526</b> | Int-B-53 +<br>Int-A-15 | Exp. 465 | 61% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 10.72 – 10.68 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (d, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)              |
| <b>527</b> | Int-B-53 +<br>Int-A-22 | Exp. 465 | 73% |  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.56 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)                         |

表5：

| Ex. # | 中間產物                | 與以下有類似之合成方式 | 產率 (mol-%) | <sup>1</sup> H-NMR   |
|-------|---------------------|-------------|------------|--|
| 447   | Int-A2 + Int-B-38   | Ex. 446     | 56%        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 7.72 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).                 |
| 449   | Int-A-20 + Int-B-38 | Ex. 448     | 59%        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 7.46 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). |
| 451   | Int-A-22 + Int-B-38 | Ex. 448     | 54%        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 6H).                                      |
| 452   | Int-A-23 + Int-B-38 | Ex. 448     | 58%        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 8.51 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53-1.56 (m, 6H). (CH <sub>3</sub> -omitted by DMSO)                               |
| 453   | Int-A-2 + Int-B-41  | Ex. 450     | 28%        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 7.66-7.64 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.58-6.56 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.52 (s, 6H). (CH <sub>3</sub> -omitted by DMSO)  |
| 454   | Int-A-15 + Int-B-42 | Ex. 450     | 54%        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 10.62 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.62-1.48 (m, 6H). (CH <sub>3</sub> -omitted by DMSO)      |
| 456   | Int-A-12 + Int-B-42 | Ex. 450     | 55%        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 7.91 (d, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.01 (s, 3H),              |

|            |                        |         |     |   |
|------------|------------------------|---------|-----|---|
|            |                        |         |     | 1.62-1.47 (m, 6H).  |
| <b>457</b> | Int-A-2 +<br>Int-B-42  | Ex. 450 | 52% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 7.68-7.65 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.56-6.55 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.59-1.48 (m, 6H). (CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO)  |
| <b>458</b> | Int-A-22 +<br>Int-B-42 | Ex. 450 | 57% | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 8.43 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). (CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO)  |
| <b>459</b> | Int-A-12 +<br>Int-B-43 | Ex. 455 | 40% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dmsO-d6) : δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.12-6.86 (m, 2H), 6.56-6.55 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.54 (bs, 6H). (CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO)                        |
| <b>460</b> | Int-A-8 +<br>Int-B-43  | Ex. 455 | 40% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dmsO-d6) : δ 7.67-7.65 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.17-6.91 (m, 2H), 6.56-6.55 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.14-1.07 (m, 3H). (CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO)                                  |
| <b>461</b> | Int-A-47 +<br>Int-B-43 | Ex. 455 | 40% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dmsO-d6) : δ 7.89 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.11-6.85 (m, 2H), 6.56-6.55 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 6H), 1.14-1.05 (m, 3H). (CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO) |
| <b>462</b> | Int-A-15 +<br>Int-B-43 | Ex. 455 | 40% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dmsO-d6) : δ 10.57 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08-6.82 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 6H). (CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO)   |
| <b>463</b> | Int-A-20 +<br>Int-B-42 | Ex. 450 | 43% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dmsO-d6) : δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.16-6.15 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.91 (t, 1H),  |

|            |                        |         |     |  |
|------------|------------------------|---------|-----|--|
|            |                        |         |     | 4.23 (t, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).   |
| <b>479</b> | Int-A-8 +<br>Int-B-46  | Ex. 481 | 37% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 7.66-7.64 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.57-6.55 (m, 2H), 4.45-4.44 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.14 (t, 3H).<br>(CH <sub>3</sub> - omitted by DMSO) |
| <b>480</b> | Int-A-20 +<br>Int-B-46 | Ex. 481 | 52% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.17-2.16 (m, 3H), 1.54 (bs, 6H).           |
| <b>482</b> | Int-A-12 +<br>Int-B-47 | Ex. 455 | 20% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).   |
| <b>486</b> | Int-A-2 +<br>Int-B-46  | Ex. 481 | 43% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.56-6.55 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.17-2.16 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 6H).   |
| <b>487</b> | Int-A-15 +<br>Int-B-46 | Ex. 481 | 50% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> , 100°C) : δ 10.29 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 6H), 1.60 (s, 6H).   |
| <b>488</b> | Int-A-1 +<br>Int-B-47  | Ex. 483 | 29% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 11.28 (s, 1H), 7.38-7.37 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).  |
| <b>493</b> | Int-A-43 +<br>Int-B-47 | Ex. 483 | 29% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 8.46 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H),   |

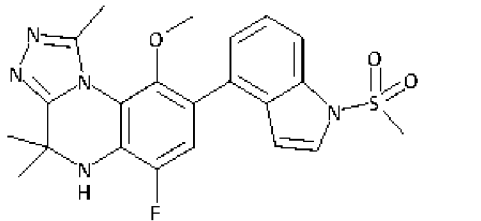
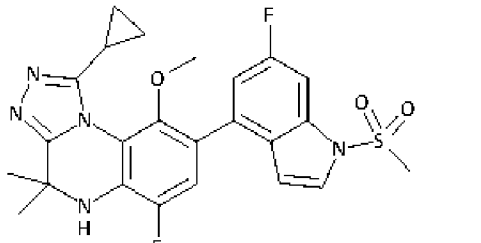
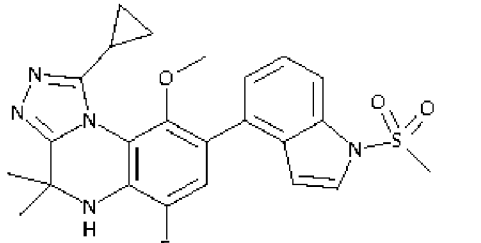
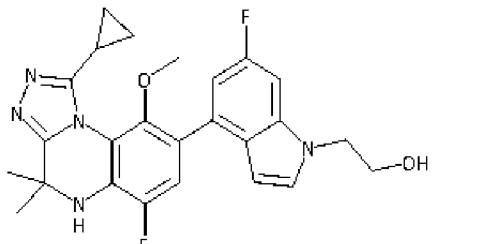
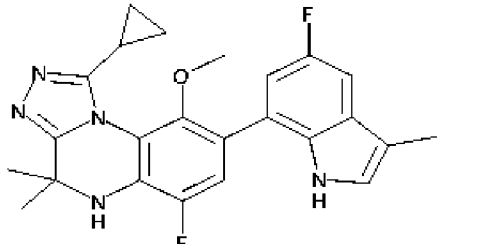
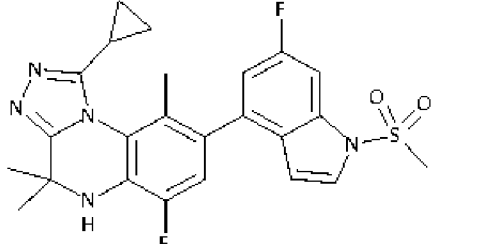
|            |                        |         |     |  |
|------------|------------------------|---------|-----|--|
|            |                        |         |     | 7.49-7.46 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.58 (s, 6H).   |
| <b>498</b> | Int-A-2 +<br>Int-B-49  | Ex. 455 | 29% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). (CH <sub>3</sub> -omitted by DMSO) |
| <b>499</b> | Int-A-12 +<br>Int-B-49 | Ex. 455 | 36% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 7.94-7.92 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).                      |
| <b>501</b> | Int-A-23 +<br>Int-B-49 | Ex. 500 | 39% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> ) : δ 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).  |
| <b>516</b> | Int-A-1 +<br>Int-B-50  | Ex. 500 | 44% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11.33 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.28-32 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 2.41 (s, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). (CH <sub>3</sub> -omitted by DMSO)                        |
| <b>519</b> | Int-A-23 +<br>Int-B-50 | Ex. 518 | 17% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 8.65 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 3.62 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.37 (d, , 3H).  |

下表6之實施例係由本領域技術人員已知標準化學反應合成：

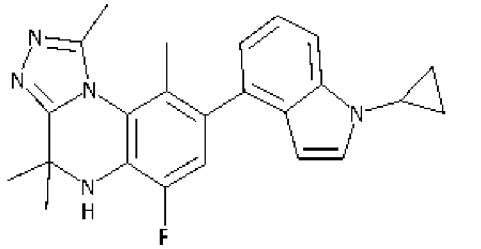
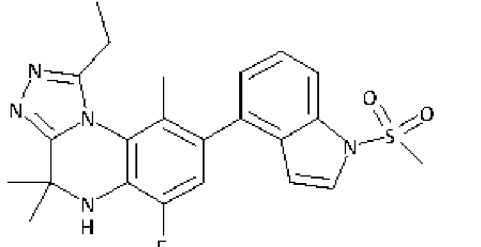
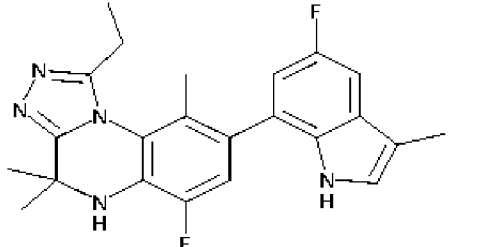
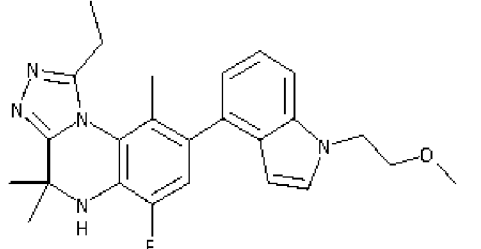
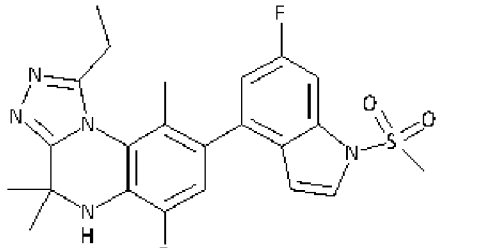
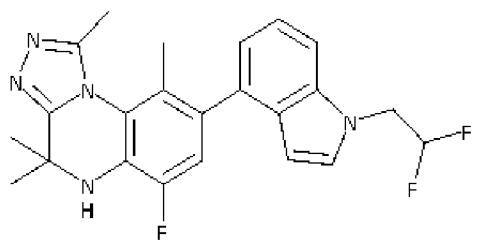
| Ex. #      | 中間產物                      | 產率(%) | <sup>1</sup> H NMR  |
|------------|---------------------------|-------|---|
| <b>301</b> | Ex. 300 去甲基化<br>(DL-甲硫胺酸) | 19%   | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.20 – 6.16 (m, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.77 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.55 – 1.51 (m, 6H) |

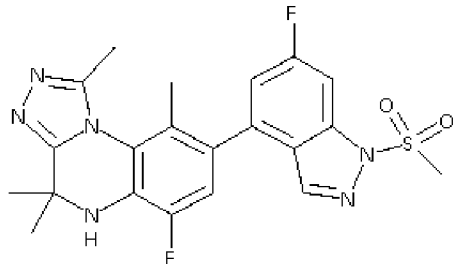
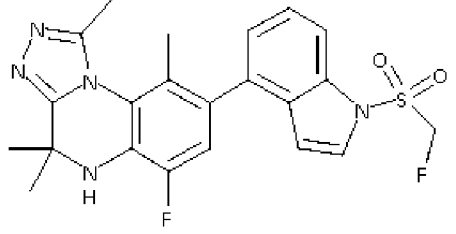
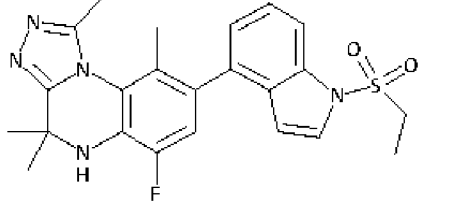
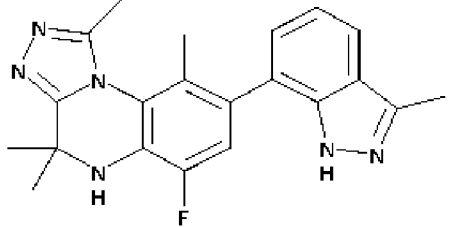
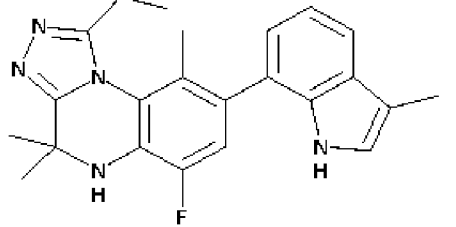
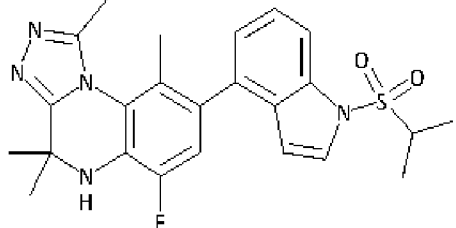
總結在表3、4、5及6中之實施例之分子結構及化學名稱係如下表7所示：

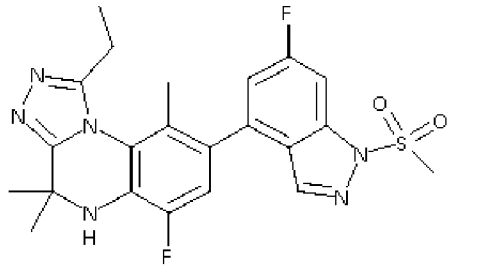
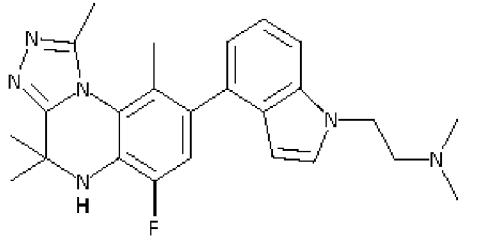
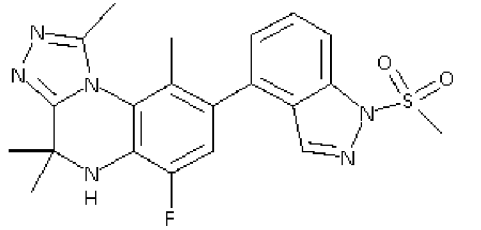
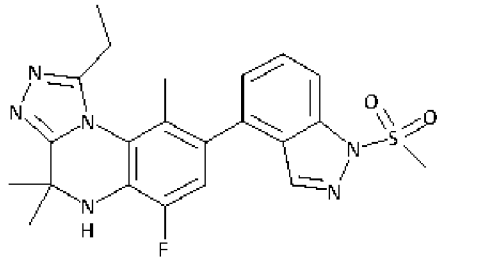
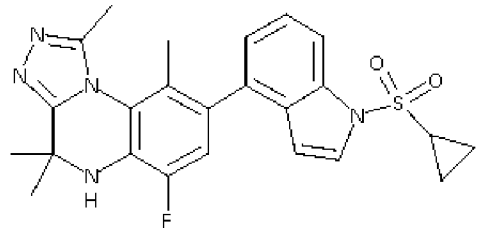
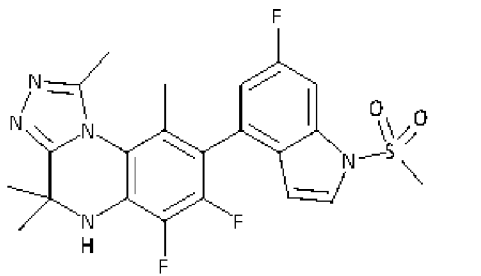
| Ex.# | 結構 | 名稱   |
|------|----|--|
| 48   |    | 9-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉        |
| 53   |    | 9-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉        |
| 54   |    | 6-氟-8-[6-氟-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 55   |    | 2-[6-氟-4-(6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-咪唑-1-基]-EtOH |
| 56   |    | 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |

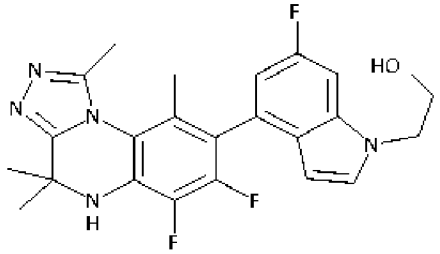
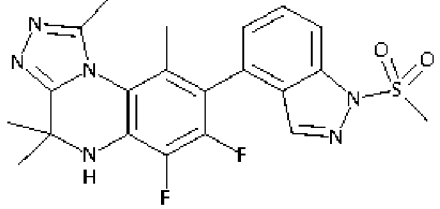
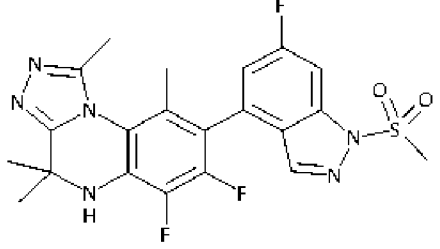
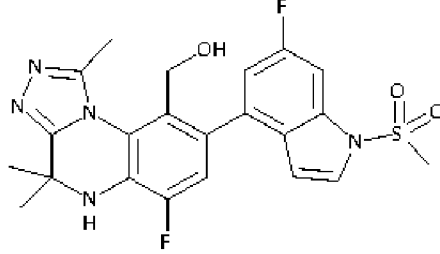
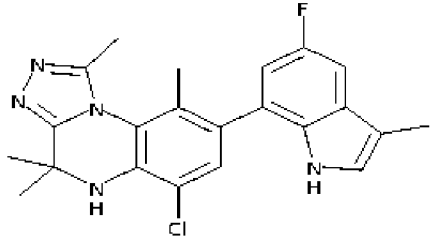
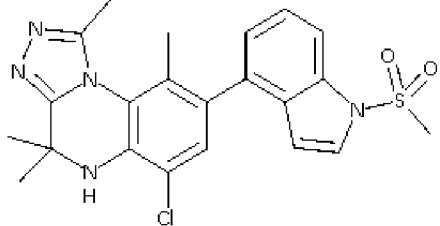
|    |   |  |
|----|---|--|
| 57 |    | 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉               |
| 59 |    | 1-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 60 |    | 1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉           |
| 61 |  | 2-[4-(1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH |
| 62 |  | 1-環丙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉         |
| 63 |  | 1-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉           |

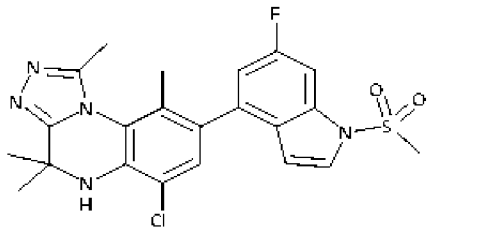
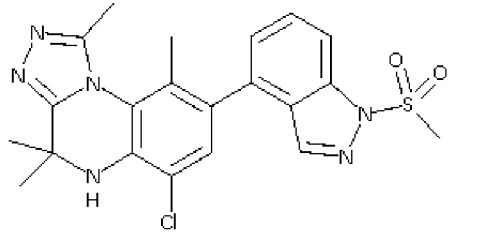
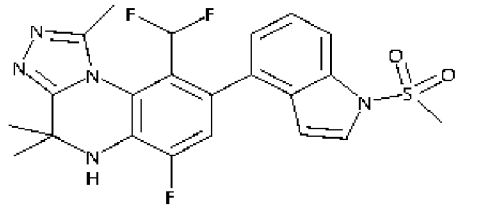
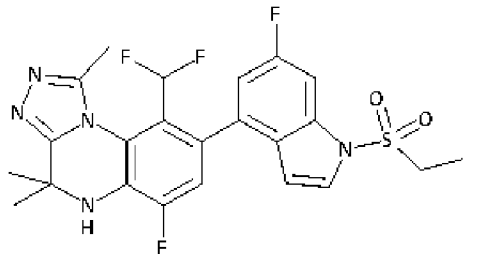
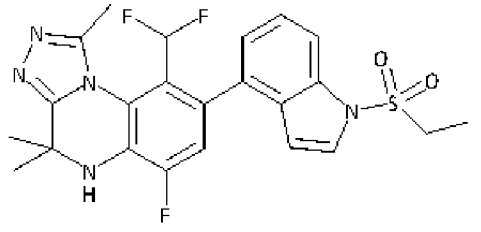
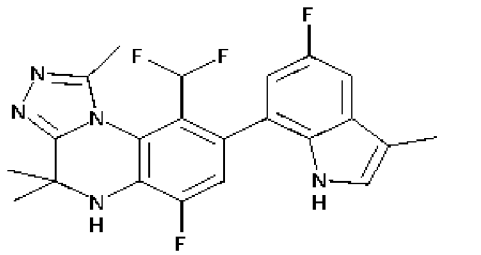
|     |  |  |
|-----|--|--|
| 64  |  | 1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉           |
| 65  |  | 2-[4-(1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH |
| 66  |  | 1-環丙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉         |
| 300 |  | 6-氟-8-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉         |
| 301 |  | 2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH         |
| 304 |  | 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                 |

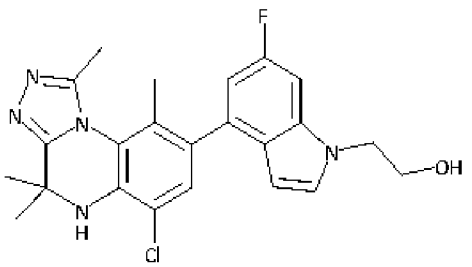
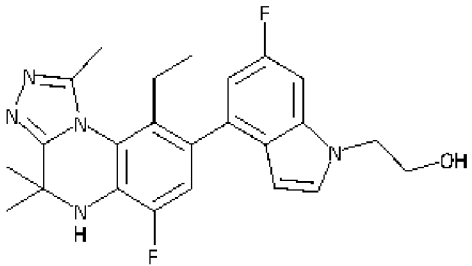
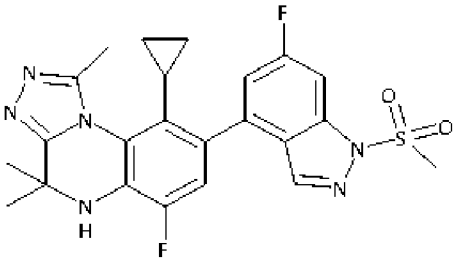
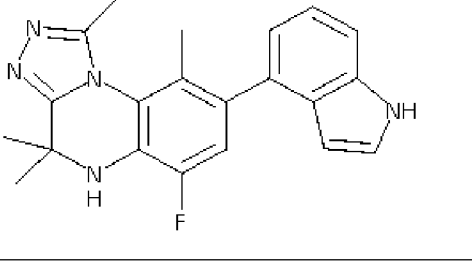
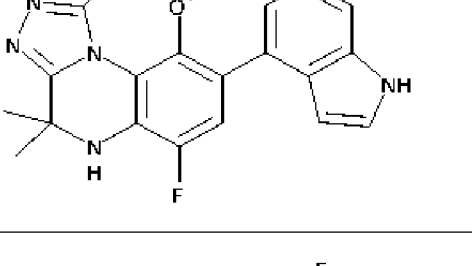
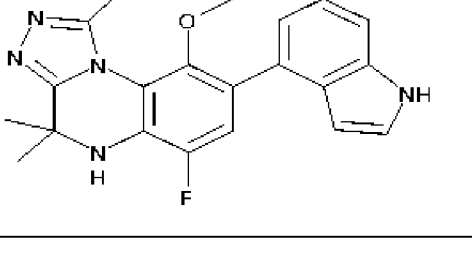
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 305 |    | 8-(1-環丙基-1H-咪唑-4-基)-6-氟-1,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |
| 308 |    | 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 316 |   | 1-乙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-咪唑-7-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |
| 322 |  | 1-乙基-6-氟-8-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 323 |  | 1-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉   |
| 326 |  | 8-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |

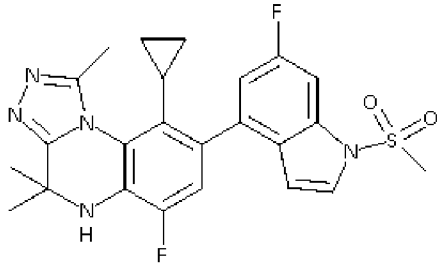
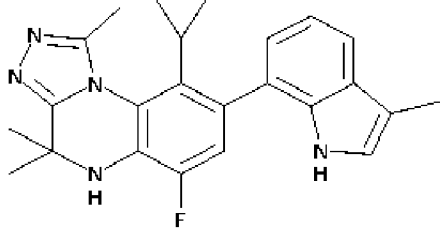
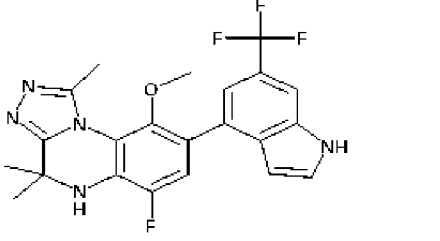
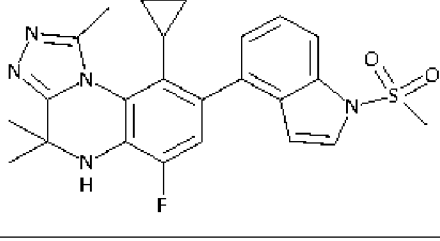
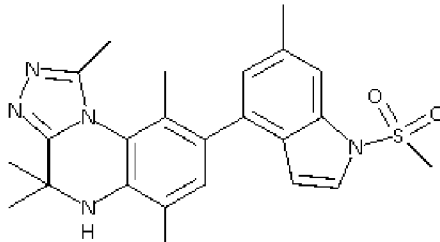
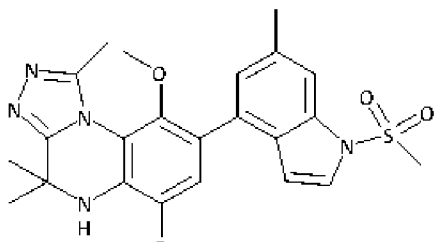
|     |   |  |
|-----|---|--|
| 340 |    | 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 349 |    | 6-氟-8-[1-(氟-甲磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 350 |    | 8-[1-(乙基磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉  |
| 352 |  | 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 355 |  | 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉    |
| 366 |  | 6-氟-8-[1-(異丙基磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |

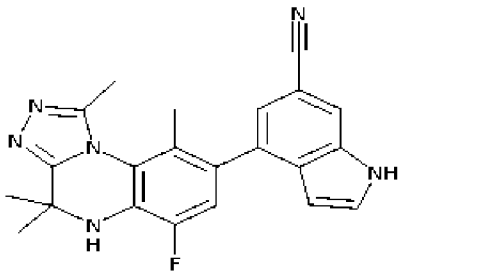
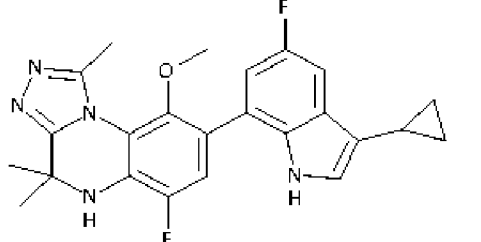
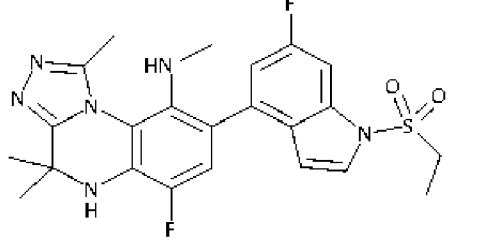
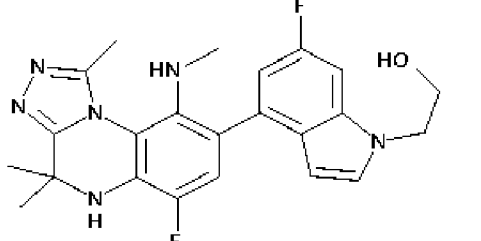
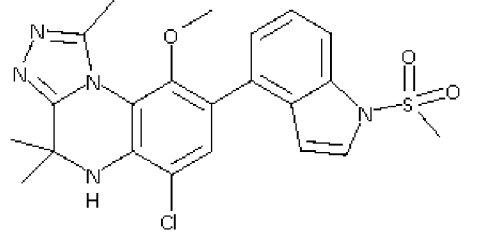
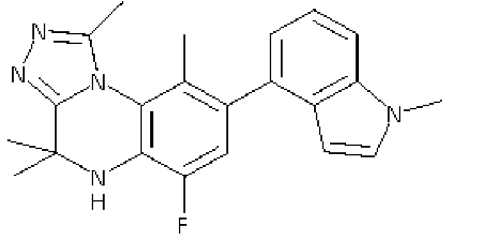
|     |   |  |
|-----|---|--|
| 374 |    | 1-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉    |
| 375 |    | 2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-咪唑-1-基]-乙基-二甲基-胺 |
| 378 |    | 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉           |
| 389 |  | 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉        |
| 391 |  | 8-[1-(環丙基磺醯基)-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 447 |  | 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉    |

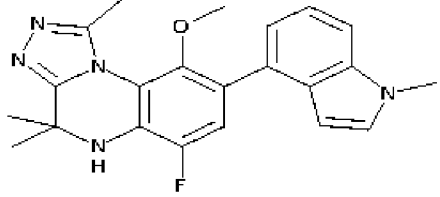
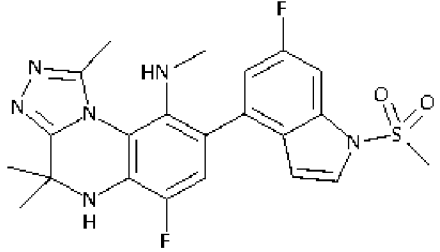
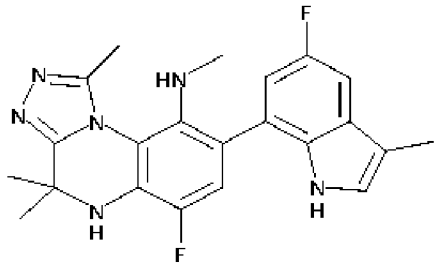
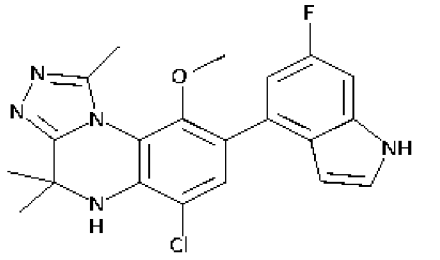
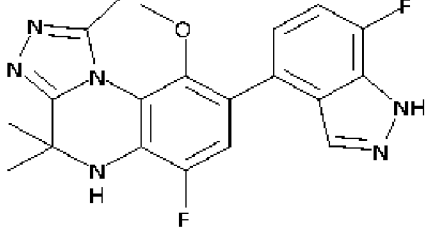
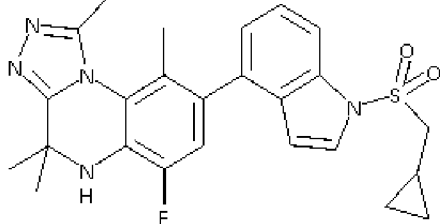
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 449 |    | 2-[4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吲哚-1-基]-EtOH |
| 451 |    | 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉           |
| 452 |    | 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 453 |  | [6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-MeOH |
| 454 |  | 6-氯-8-(5-氟-3-甲基-1H-吲哚-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉            |
| 456 |  | 6-氯-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉              |

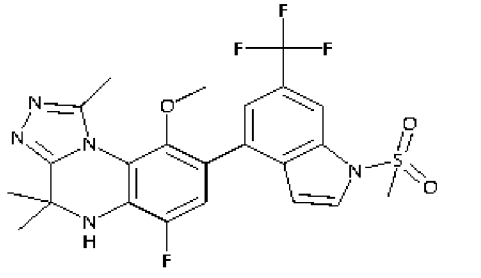
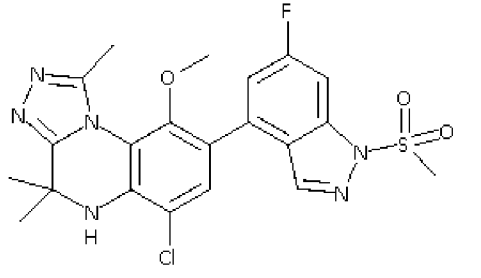
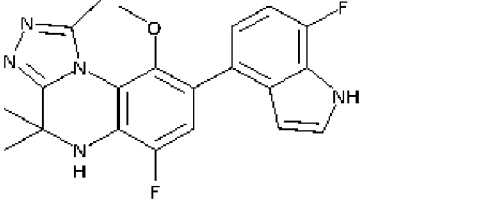
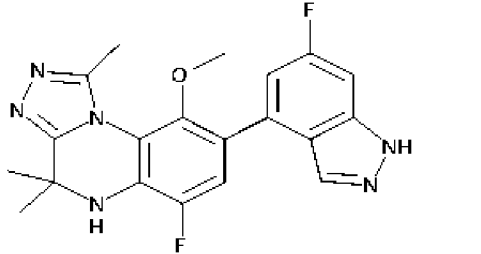
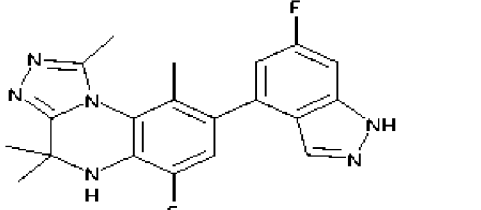
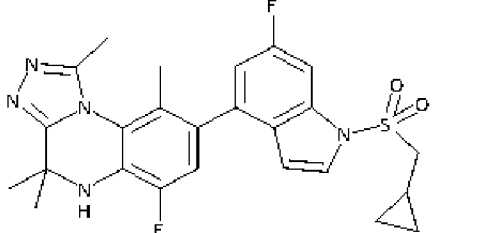
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 457 |    | 6-氯-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-吲哚-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉            |
| 458 |    | 6-氯-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺酰基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                |
| 459 |    | 9-(二氟-甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺酰基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉        |
| 460 |   | 9-(二氟-甲基)-8-[1-(乙基磺酰基)-6-氟-1H-吲哚-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 461 |  | 9-(二氟-甲基)-8-[1-(乙基磺酰基)-1H-吲哚-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |
| 462 |  | 9-(二氟-甲基)-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吲哚-7-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉      |

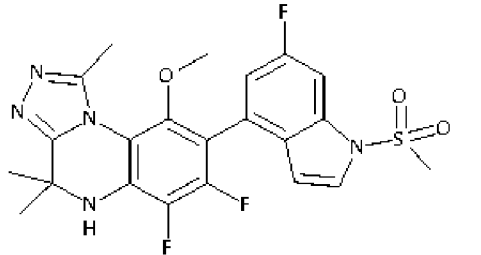
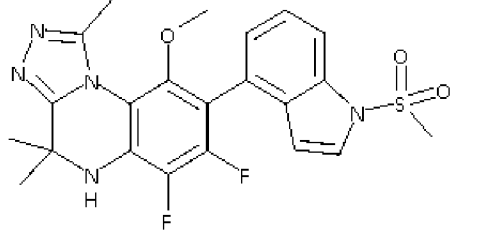
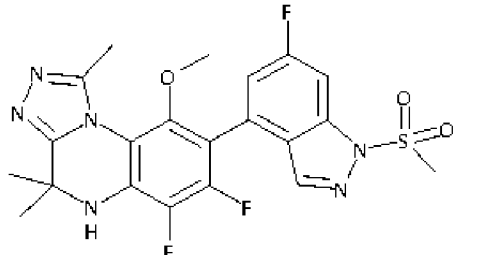
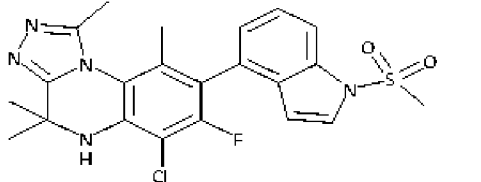
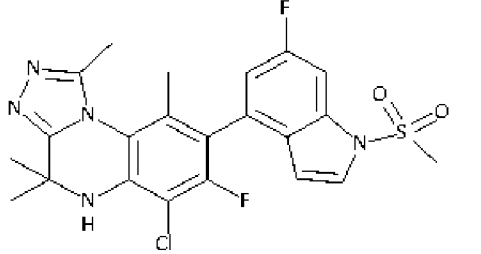
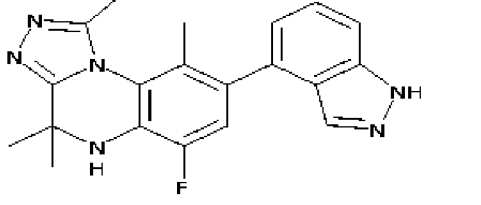
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 463 |    | 2-[4-(6-氯-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吲哚-1-基]-EtOH    |
| 464 |    | 2-[4-(9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吲哚-1-基]-EtOH |
| 467 |   | 9-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉      |
| 468 |  | 6-氟-8-(1H-吲哚-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                     |
| 469 |  | 6-氟-8-(1H-吲哚-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                 |
| 470 |  | 6-氟-8-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |

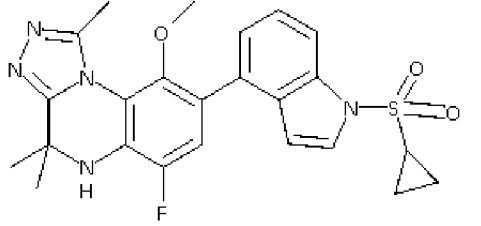
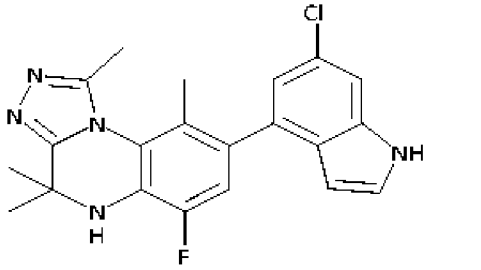
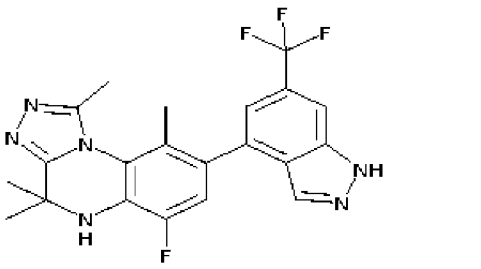
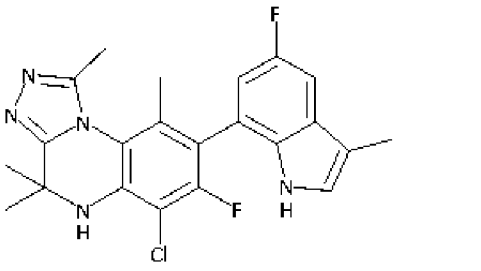
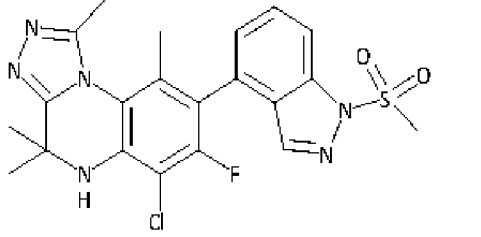
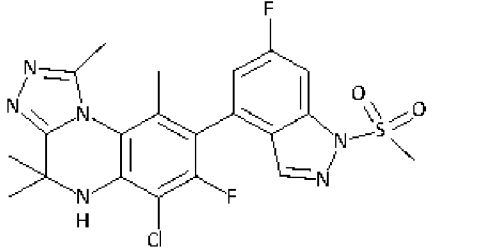
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 471 |    | 9-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉  |
| 472 |    | 9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉        |
| 473 |   | 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉    |
| 474 |  | 9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉      |
| 475 |  | 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |
| 476 |  | 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |

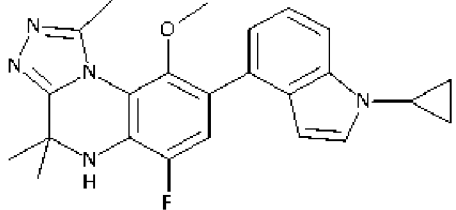
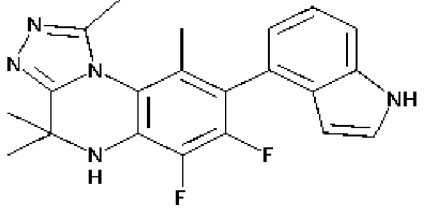
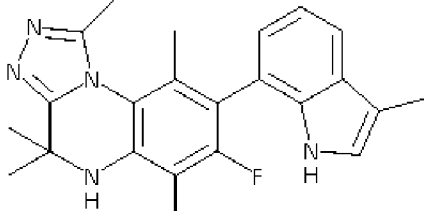
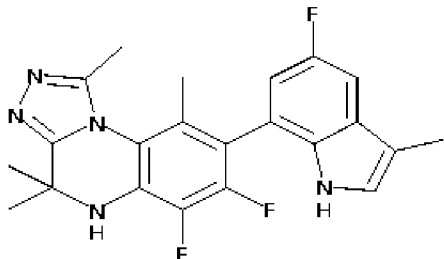
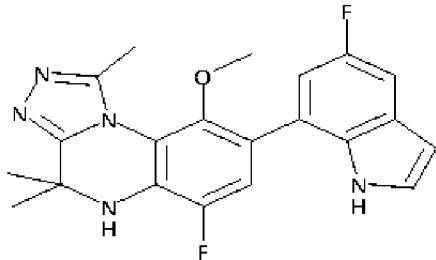
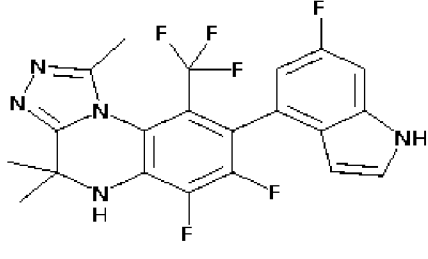
|     |   |  |
|-----|---|--|
| 477 |    | 4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吲哚-6-甲腈                   |
| 478 |    | 8-(3-環丙基-5-氟-1H-吲哚-7-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉          |
| 479 |   | [8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吲哚-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺 |
| 480 |  | 2-[6-氟-4-(6-氟-1,4,4-三甲基-9-甲基氨基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吲哚-1-基]-EtOH  |
| 482 |  | 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |
| 484 |  | 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                   |

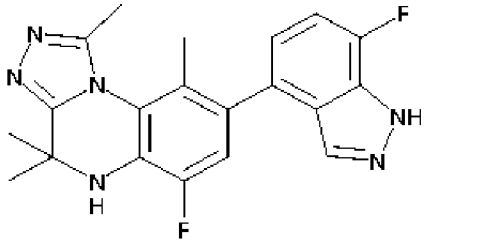
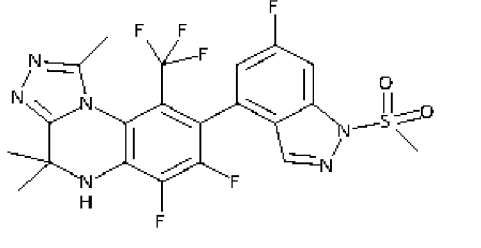
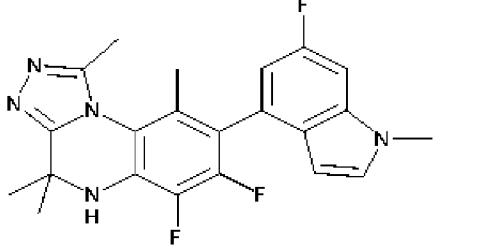
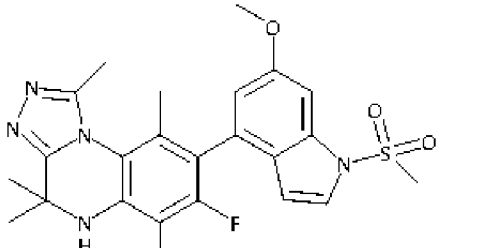
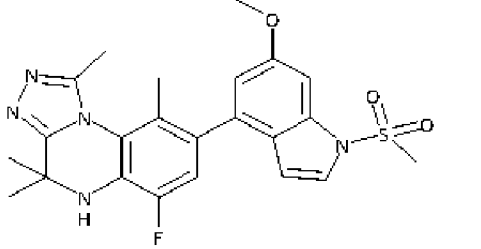
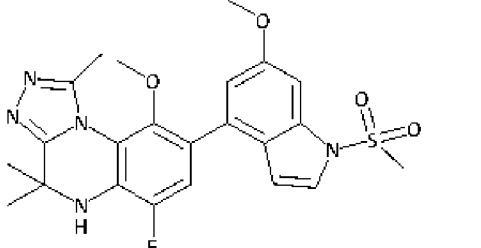
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 485 |    | 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉            |
| 486 |    | [6-氟-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺 |
| 487 |    | [6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-咪唑-7-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺   |
| 488 |  | 6-氯-8-(6-氟-1H-咪唑-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |
| 489 |  | 6-氟-8-(7-氟-1H-咪唑-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |
| 491 |  | 8-[1-(環丙基-甲磺酰基)-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉        |

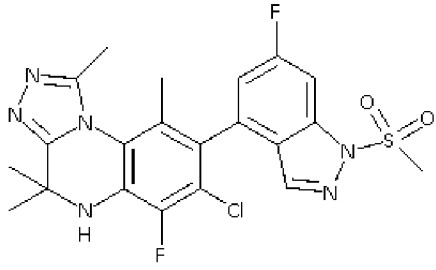
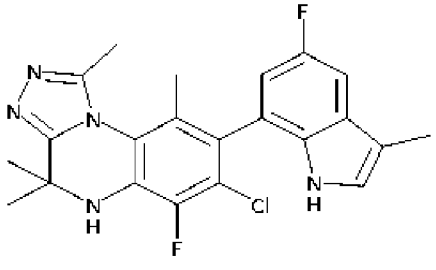
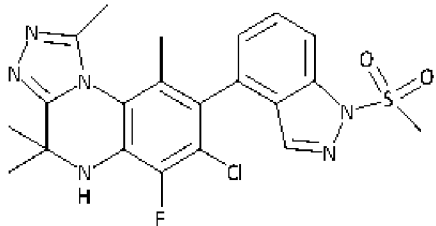
|     |   |   |
|-----|---|---|
| 492 |    | 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-[1-甲磺醯基-6-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 493 |    | 6-氯-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉      |
| 494 |   | 6-氟-8-(7-氟-1H-咪唑-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |
| 495 |  | 6-氟-8-(6-氟-1H-咪唑-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉             |
| 496 |  | 6-氟-8-(6-氟-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                 |
| 497 |  | 8-[1-(環丙基-甲磺醯基)-6-氟-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉    |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 498 |    | 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]啞嚨啉 |
| 499 |    | 6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]啞嚨啉     |
| 501 |   | 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]啞嚨啉 |
| 502 |  | 6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]啞嚨啉        |
| 503 |  | 6-氯-7-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]啞嚨啉    |
| 504 |  | 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]啞嚨啉                   |

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 505 |    | 8-[1-(環丙基磺醯基)-1H-吲哚-4-基]-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 506 |    | 8-(6-氯-1H-吲哚-4-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉            |
| 507 |   | 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-[6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 508 |  | 6-氯-7-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吲哚-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉   |
| 509 |  | 6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |
| 510 |  | 6-氯-7-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吲哚-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 511 |    | 8-(1-環丙基-1H-吲哚-4-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |
| 512 |    | 6,7-二氟-8-(1H-吲哚-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉            |
| 513 |    | 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(3-甲基-1H-吲哚-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 514 |   | 6,7-二氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吲哚-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉   |
| 515 |  | 6-氟-8-(5-氟-1H-吲哚-7-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉       |
| 516 |  | 6,7-二氟-8-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 517 |    | 6-氟-8-(7-氟-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉                  |
| 519 |    | 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 521 |    | 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉          |
| 522 |  | 6,7-二氟-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉      |
| 523 |  | 6-氟-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉         |
| 524 |  | 6-氟-9-甲氧基-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 525 |   | 7-氯-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉 |
| 526 |   | 7-氯-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-咪唑-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉   |
| 527 |  | 7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺酰基-1H-咪唑-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉     |

## 生物檢定

### 作用在糖皮質素受體之催動模式

該報導細胞株 CHO-Gal4/GR 係由中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞株 (Leibniz Institute DSMZ - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH : ACC-110) 組成，其含有在 GR 配體結合域控制下之一螢火蟲螢光素酶基因，其係與穩定整合至 CHO 細胞中之 GAL4 之 DNA 結合域 (DBD) (GAL4 DBD-GR) 融合。此細胞株藉由以 GAL4-UAS-螢光素酶報導構建體穩定轉染 CHO 細胞而建立。在隨後步驟中轉染被選殖入 pIRES2-EGFP-GAL4 中之 GR 配體結合域，其含有來自 pFA-AT2 之 GAL4 之 DNA 結合域。此融合構建體在多聚 (multimerized) GAL4 上游活化序列 (UAS) 控制下活化螢火蟲螢光素酶之表現。以 FLIPR<sup>TETRA</sup> 紀錄發出之發光信號。此能具體檢測出配體誘導之 GR 活化因此能用於識別具有催動性質之化

合物。將GAL4/UAS報導因子(reporter)與組成性表達Renilla螢光素酶之載體預混合，其係被作為轉染效率之內部陽性對照。

該用於測定之完全培養基為：

- DMEM F-12 (1:1) MIXTURE (LONZA cat. N° : BE04-687F/U1) 500mL
- 5 mL之100 mM丙酮酸鈉(LONZA cat. N° : BE12-115E)
- 25 mL之7.5%碳酸氫鈉(LONZA cat. N° BE17-613E)
- 6.5 mL之1 M HEPES (LONZA cat. N° : BE17-737E)
- 5 mL之100X青黴素/鏈黴素(LONZA cat. N° DE17-602E)
- 50 mL之胎牛血清(Euroclone cat. N° ECS 0180L)
- 0.25 mL之10mg/mL嘌呤黴素(InvivoGen cat. : ant-pr-1 )
- 0.5 mL之100 mg/mL博來黴素(Zeocin) (InvivoGen cat. : ant-zn-1)

在完全培養基中懸浮冷凍保存之CHO-Gal4/GR細胞並以5000細胞/25 $\mu$ l并接種至384-井聚苯乙烯測定盤之井中(Thermo Scientific, cat.# 4332)並培養在37°C、5% CO<sub>2</sub>及95%濕度下。24小時後小心移除生長培養基並更換為30 $\mu$ l Opti-MEM (GIBCO, cat.# 31985062)作為測定緩衝液。為了測試該化合物，由2mM備料開始之8點半對數化合物稀釋曲線係在100% DMSO中產生然後化合物係經以1:50於Opti-MEM中稀釋。然後10 $\mu$ l之化合物被加入至含有30 $\mu$ l Opti-MEM之井中，其係由0.5% DMSO中範圍自10  $\mu$ M至0.003  $\mu$ M之最終測定濃度中獲得。化合物在8個濃度下以四個數據點進行測試。細胞與化合物及倍氯米松(Sigma, cat.# Y0000351) 一起培養6小時作為對照化合物於37°C、5% CO<sub>2</sub>及95%濕度總體積40  $\mu$ l。最後，用20 $\mu$ l之Triton/螢光素溶液分解細胞，以FLIPR<sup>TETRA</sup>紀錄發出之發光信號2分鐘。

化合物相對功效(%效力)係基於致效劑倍氯米松之完全效力來計算：

$$\% \text{效力} = ((\text{化合物} - \text{min}) / (\text{max} - \text{min})) \times 100$$

[min=Opti-MEM only, max=倍氯米松]

為了計算各化合物之EC<sub>50</sub>、max、min及斜率因子，使用4參數邏輯方程式繪製%效力及化合物濃度圖來擬合濃度反應曲線：

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

[A=min y, B=max y, C=logEC<sub>50</sub>, D=斜率]

### 作用在糖皮質素受體之拮抗模式

該報導細胞株 CHO-Gal4/GR 係由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株 (Leibniz Institute DSMZ - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH : ACC-110)組成，其含有在GR配體結合域控制下之一螢火蟲螢光素酶基因，其係與穩定整合至CHO細胞中之GAL4之DNA結合域(DBD) (GAL4 DBD-GR)融合。此細胞株藉由以GAL4-UAS-螢光素酶報導構建體穩定轉染CHO細胞而建立。在隨後步驟中轉染被選殖入pIRES2-EGFP-GAL4中之GR配體結合域，其含有來自pFA-AT2之 GAL4之DNA結合域。此融合構建體在多聚(multimerized)GAL4上游活化序列(UAS)控制下活化螢火蟲螢光素酶之表現。以FLIPR<sup>TETRA</sup>紀錄發出之發光信號。此能具體檢測出化合物拮抗性質，其係藉由測定由配體誘導抑制倍氯米松活化之GR。該 GAL4/UAS報導因子(reporter)係與組成性表現Renilla螢光素酶之載體預混合，其作為轉染效率之內部陽性對照。

該用於測定之完全培養基為：

- DMEM F-12 (1:1) MIXTURE (LONZA cat. N° : BE04-687F/U1) 500mL
- 5 mL之100 mM丙酮酸鈉(LONZA cat. N° : BE12-115E)
- 25 mL之7.5%碳酸氫鈉(LONZA cat. N° BE17-613E)
- 6.5 mL之1 M Hepes (LONZA cat. N° : BE17-737E)
- 5 mL之100X 青黴素/鏈黴素(LONZA cat. N° DE17-602E)
- 50 mL之胎牛血清(Euroclone cat. N° ECS 0180L)
- 0.25 mL之10mg/mL嘌黴素(InvivoGen cat. : ant-pr-1 )
- 0.5 mL之100 mg/mL博來黴素(InvivoGen cat. : ant-zn-1)

在完全培養基中懸浮冷凍保存之CHO-Gal4/GR細胞並以5000細胞/25 $\mu$ l/井接種至384-井聚苯乙烯測定盤之井中(Thermo Scientific, cat.# 4332)並培養在37°C、5% CO<sub>2</sub>及95%濕度下。24小時後小心移除生長培養基並更換為20 $\mu$ l Opti-MEM (GIBCO, cat.# 31985062)作為測定緩衝液。為了測試該化合物，由2mM 備料開始之8點半對數化合物稀釋曲線係在100% DMSO中產生然後化合物係經以1:50於Opti-MEM中稀釋。為了在拮抗模式下測試該化合物，然後10 $\mu$ l之化合物被加入至含有20 $\mu$ l Opti-MEM之井中並培養10 min。在此預培養後，EC50為2.5 nM之10 $\mu$ l之參考致效劑倍氯米松(Sigma, cat.# Y0000351)被加入導致最終測定濃度於0.5% DMSO中範圍自10  $\mu$ M至0.003  $\mu$ M，其總體積為40 $\mu$ l。化合物在8個濃度下以四個數據點進行測試。細胞與化合物及作為對照化合物之美服培酮(mifepristone) (Sigma, cat.# M8046)一起培養6小時，其係於37°C、5% CO<sub>2</sub>及95%濕度。最後，用20 $\mu$ l之Triton/螢光素溶液分解細胞，以FLIPR<sup>TETRA</sup>紀錄發出之發光信號2分鐘。

化合物相對功效(%效力)係基於致效劑美服培酮之完全效力來計算：

$$\%效力 = ((化合物 - \min) / (\max - \min)) \times 100$$

[min=Opti-MEM only, max=美服培酮]

為了計算各化合物之IC<sub>50</sub>、max、min及斜率因子，使用4參數邏輯方程式繪製%效力及化合物濃度圖來擬合濃度反應曲線：

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

[A=min y, B=max y, C=logIC<sub>50</sub>, D=斜率]

實施例之IC<sub>50</sub>或EC<sub>50</sub>範圍匯總在下表7中，其係在上述之催動測定或拮抗測定中觀察到。

表7 (A < 100nM ; B = 100nM-1μM ; C = 1μM-15μM ; n.d. =未測定) :

|           |      |            |   |            |   |
|-----------|------|------------|---|------------|---|
| <b>38</b> | A    | <b>449</b> | B | <b>489</b> | B |
| <b>48</b> | A    | <b>450</b> | A | <b>490</b> | B |
| <b>49</b> | B    | <b>451</b> | B | <b>491</b> | A |
| <b>53</b> | B    | <b>452</b> | A | <b>492</b> | B |
| <b>54</b> | B    | <b>453</b> | A | <b>493</b> | B |
| <b>55</b> | B    | <b>454</b> | A | <b>494</b> | B |
| <b>56</b> | B    | <b>455</b> | A | <b>495</b> | B |
| <b>57</b> | B    | <b>456</b> | A | <b>496</b> | B |
| <b>58</b> | B    | <b>457</b> | A | <b>497</b> | A |
| <b>59</b> | C    | <b>458</b> | B | <b>498</b> | A |
| <b>60</b> | n.d. | <b>459</b> | A | <b>499</b> | B |
| <b>61</b> | C    | <b>460</b> | A | <b>500</b> | B |
| <b>62</b> | B    | <b>461</b> | B | <b>501</b> | B |

|            |      |            |   |            |   |
|------------|------|------------|---|------------|---|
| <b>63</b>  | B    | <b>462</b> | A | <b>502</b> | A |
| <b>64</b>  | C    | <b>463</b> | A | <b>503</b> | C |
| <b>65</b>  | C    | <b>464</b> | B | <b>504</b> | B |
| <b>66</b>  | B    | <b>465</b> | A | <b>505</b> | B |
| <b>300</b> | B    | <b>466</b> | B | <b>506</b> | B |
| <b>301</b> | B    | <b>467</b> | B | <b>507</b> | B |
| <b>304</b> | B    | <b>468</b> | A | <b>508</b> | B |
| <b>305</b> | A    | <b>469</b> | B | <b>509</b> | B |
| <b>308</b> | A    | <b>470</b> | B | <b>510</b> | A |
| <b>316</b> | B    | <b>471</b> | A | <b>511</b> | B |
| <b>322</b> | n.d. | <b>472</b> | B | <b>512</b> | A |
| <b>323</b> | B    | <b>473</b> | B | <b>513</b> | B |
| <b>326</b> | B    | <b>474</b> | B | <b>514</b> | A |
| <b>340</b> | B    | <b>475</b> | B | <b>515</b> | B |
| <b>349</b> | B    | <b>476</b> | B | <b>516</b> | A |
| <b>350</b> | A    | <b>477</b> | B | <b>517</b> | B |
| <b>352</b> | B    | <b>478</b> | A | <b>518</b> | B |
| <b>355</b> | B    | <b>479</b> | B | <b>519</b> | B |
| <b>366</b> | C    | <b>480</b> | B | <b>520</b> | B |
| <b>374</b> | n.d. | <b>481</b> | B | <b>521</b> | A |
| <b>375</b> | B    | <b>482</b> | B | <b>522</b> | B |
| <b>378</b> | C    | <b>483</b> | A | <b>523</b> | B |
| <b>389</b> | n.d. | <b>484</b> | A | <b>524</b> | B |
| <b>391</b> | A    | <b>485</b> | B | <b>525</b> | A |
| <b>446</b> | A    | <b>486</b> | B | <b>526</b> | A |

|            |   |            |   |            |   |
|------------|---|------------|---|------------|---|
| <b>447</b> | A | <b>487</b> | A | <b>527</b> | B |
| <b>448</b> | A | <b>488</b> | A |            |   |

**【符號說明】**

無



202007687

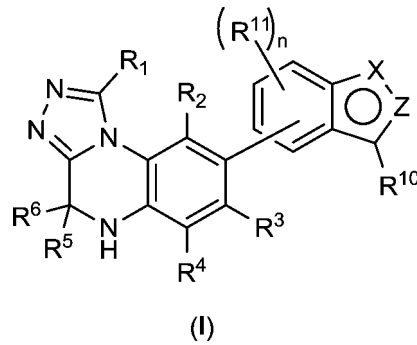
## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 經進一步取代之三唑并喹噁啉衍生物

【英文發明名稱】 Further substituted triazolo quinoxaline derivatives

【中文】

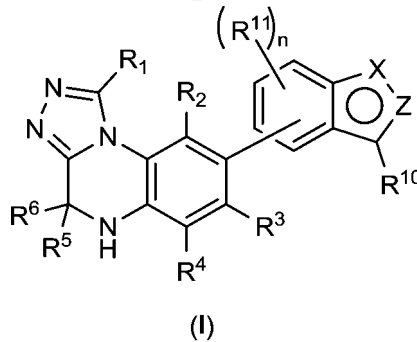
本發明係關於如通式(I)之化合物



其充當糖皮質素受體調節劑且可用於治療及/或預防至少部分由糖皮質素受體調節之病症。

【英文】

The present invention relates to compounds according to general formula (I)



which act as modulators of the glucocorticoid receptor and can be used in the treatment and/or prophylaxis of disorders which are at least partially mediated by the glucocorticoid receptor.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

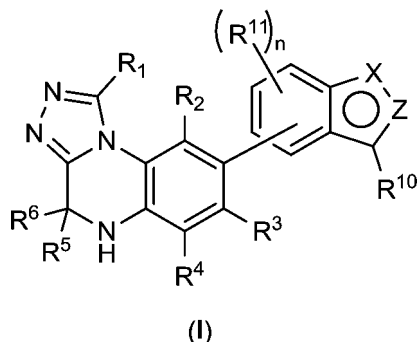
無

【特徵化學式】

無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種如通式(I)之化合物，



其中

$R^1$  表示H； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；3至7員雜環烷基；芳基；或5或6-員雜芳基；

其中 $C_{3-10}$ -環烷基、3至7員雜環烷基、芳基及5或6-員雜芳基可擇地經由 $C_{1-6}$ -伸烷基橋接；

$R^2$  表示H；F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；O- $C_{1-10}$ -烷基；N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；C(O)- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-O- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；O- $C_{3-10}$ -環烷基；N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；C(O)- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-O- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基) 或C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；

其中 $C_{3-10}$ -環烷基可擇地經由 $C_{1-6}$ -伸烷基橋接；

$R^3$  表示H；F；Cl；Br；I；CN； $C_{1-10}$ -烷基； $C_{3-10}$ -環烷基；O- $C_{1-10}$ -烷基；N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；C(O)- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-O- $C_{1-10}$ -烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)( $C_{1-10}$ -烷基)；C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)<sub>2</sub>；O- $C_{3-10}$ -環烷基；N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基)、N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；C(O)- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-O- $C_{3-10}$ -環烷基；C(O)-N(H)( $C_{3-10}$ -環烷基) 或C(O)-N( $C_{1-10}$ -烷基)( $C_{3-10}$ -環烷基)；

其中 C<sub>3-10</sub>-環烷基可擇地經由C<sub>1-6</sub>-伸烷基橋接；

R<sup>4</sup> 表示F 或Cl；

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup> 彼此獨立地表示H或未取代C<sub>1-4</sub>-烷基；

X 表示N 或NR<sup>7</sup>；

Z 表示N、NR<sup>7</sup> 或CR<sup>9</sup>；

前提條件為

當X表示NR<sup>7</sup>，Z表示N或CR<sup>9</sup>；

當X表示N，Z表示NR<sup>7</sup>；

R<sup>7</sup> 表示H或L-R<sup>8</sup>；其中

L 表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-6</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-6</sub>-伸烷基-C(O)；  
C(O)-O；C<sub>1-6</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-6</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)；C<sub>1-6</sub>-伸烷  
基-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)-C(O)；C<sub>1-6</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O；C<sub>1-6</sub>-伸烷  
基-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)-C(O)-O；O；NH 或N(C<sub>1-10</sub>-烷基)；

R<sup>8</sup> 表示C<sub>1-10</sub>-烷基；C<sub>3-10</sub>-環烷基 或3至7員雜環烷基；

其中 C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基可擇地經由C<sub>1-6</sub>-伸烷基橋接；

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>彼此獨立地表示H；F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-10</sub>-烷基；C<sub>3-10</sub>-環烷基；

3至7員雜環烷基；S(O)-(C<sub>1-10</sub>-烷基)；S(O)-(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；S(O)-(3至7-  
員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-10</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3至7-員  
雜環烷基)；P(O)-(C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；P(O)(C<sub>1-10</sub>-  
烷基)(3至7-員雜環烷基)；P(O)-(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(O-C<sub>1-10</sub>-烷  
基)(O-C<sub>3-10</sub>-環烷基)；P(O)(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)(O-(3至7-員雜環烷基))；O-C<sub>1-10</sub>-  
烷基；S-C<sub>1-10</sub>-烷基；N(H)(C<sub>1-10</sub>-烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-10</sub>-烷基；  
C(O)-O-C<sub>1-10</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-10</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-  
烷基)<sub>2</sub>；O-C<sub>3-10</sub>-環烷基；N(H)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷

基)；C(O)-C<sub>3-10</sub>-環烷基；C(O)-O-C<sub>3-10</sub>-環烷基；C(O)-N(H)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；O-3至7-員雜環烷基；N(H)(3至7-員  
雜環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；C(O)-3至7-員雜環烷基；  
C(O)-O-(3至7-員雜環烷基)；C(O)-N(H)(3至7-員雜環烷基)或  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；

其中C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基可擇地經由C<sub>1-6</sub>-伸烷基橋接；

R<sup>11</sup> 表示F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-10</sub>-烷基；O-C<sub>1-10</sub>-烷基；NO<sub>2</sub>；OH、NH<sub>2</sub>；  
C<sub>3-10</sub>-環烷基；3至7-員雜環烷基；S(O)-(C<sub>1-10</sub>-烷基)；S(O)-(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
S(O)-(3至7-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-10</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
S(O)<sub>2</sub>-(3至7-員雜環烷基)；P(O)-(C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環  
烷基)；P(O)(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；P(O)-(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；  
P(O)(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)(O-C<sub>3-10</sub>-環烷基)；P(O)(O-C<sub>1-10</sub>-烷基)(O-(3至7-員雜環  
烷基))；O-C<sub>1-10</sub>-烷基；N(H)(C<sub>1-10</sub>-烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-10</sub>-烷  
基；C(O)-O-C<sub>1-10</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-10</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-  
烷基)<sub>2</sub>；O-C<sub>3-10</sub>-環烷基；N(H)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷  
基)；C(O)-C<sub>3-10</sub>-環烷基；C(O)-O-C<sub>3-10</sub>-環烷基；C(O)-N(H)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(C<sub>3-10</sub>-環烷基)；O-3至7-員雜環烷基；N(H)(3至7-員  
雜環烷基)、N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；C(O)-3至7-員雜環烷基；  
C(O)-O-(3至7-員雜環烷基)；C(O)-N(H)(3至7-員雜環烷基)或  
C(O)-N(C<sub>1-10</sub>-烷基)(3至7-員雜環烷基)；

其中C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基可擇地經由C<sub>1-6</sub>-伸烷基橋接；

n 表示0、1、2或3；

其中C<sub>1-10</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷基及C<sub>1-6</sub>-伸烷基在各情況下彼此獨立地為直鏈或支  
鏈、飽和或未飽和；

其中C<sub>1-10</sub>-烷基, C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-伸烷基、C<sub>3-10</sub>-環烷基及3至7員雜環烷基在各情況下彼此獨立地為未取代或以一或多選自於以下之取代基經單-或多取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CF<sub>2</sub>Cl；CFCl<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-OH；C(O)-OC<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；=O；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；OCF<sub>2</sub>Cl；OCFCl<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-(CO)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；O-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；O-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；O-S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；O-S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-S(O)<sub>2</sub>OH；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-OH；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；SCF<sub>3</sub>；SCF<sub>2</sub>H；SCFH<sub>2</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-OH；S(O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基；5或6-員雜芳基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環烷基)；O-苯基；O-(5或6-員雜芳基)；C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基；C(O)-(3至6-員雜環烷基)；C(O)-苯基；C(O)-(5或6-員雜芳基)；S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-(3至6-員雜環烷基)；S(O)<sub>2</sub>-苯基或S(O)<sub>2</sub>-(5或6-員雜芳基)；

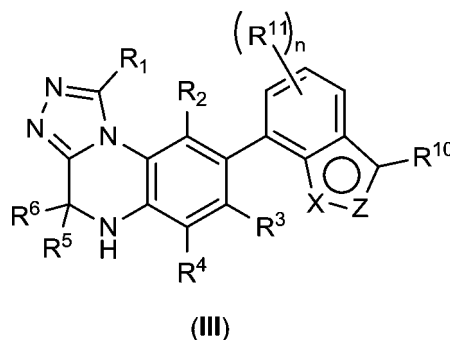
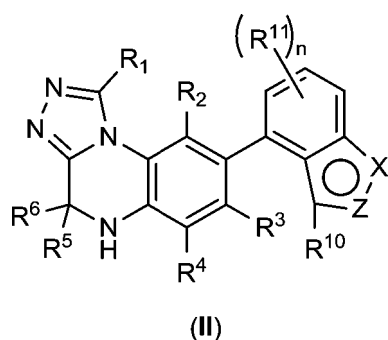
其中芳基及5或6-員雜芳基在各情況下彼此獨立地為未取代或以一或多選自

於以下之取代基經單-或多取代：F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；CF<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H；CFH<sub>2</sub>；CF<sub>2</sub>Cl；CFCl<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>3</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CF<sub>2</sub>H；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-CFH<sub>2</sub>；C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-OH；C(O)-OC<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-N(H)(OH)；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；OH；OCF<sub>3</sub>；OCF<sub>2</sub>H；OCFH<sub>2</sub>；OCF<sub>2</sub>Cl；OCFCl<sub>2</sub>；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；O-C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-(3至6-員雜環烷基)；NH<sub>2</sub>；N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>；N(H)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(H)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；N(C<sub>1-6</sub>-烷基)-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；SCF<sub>3</sub>；S-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基；S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C<sub>3-6</sub>-環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-(3至6-員雜環烷基)；苯基或5或6-員雜芳基；

其係游離化合物或其生理上可接受之鹽之形式。

【第2項】如請求項1之化合物，其中 R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>二者皆表示CH<sub>3</sub>。

【第3項】如請求項1或2之化合物，其係如通式(II)或(III)



【第4項】如先前請求項中任一項之化合物，其中X表示NR<sup>7</sup>而Z表示N或CR<sup>9</sup>。

【第5項】如先前請求項中任一項之化合物，其中

R<sup>1</sup> 表示H；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；苯基；或5或6-員雜芳基；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基、3至6-員雜環烷基、苯基及5或6-員雜芳基可擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【第6項】如先前請求項中任一項之化合物，其中

R<sup>2</sup> 表示H；F；Cl；Br；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基可擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接；及/或

R<sup>3</sup> 表示H；F；Cl；Br；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；O-C<sub>1-6</sub>-烷基；C(O)-NH<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>1-6</sub>-烷基)；C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；C(O)-N(H)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)或C(O)-N(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基可擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【第7項】如先前請求項中任一項之化合物，其中其中R<sup>7</sup>表示H。

【第8項】如請求項1-6中任一項之化合物，其中R<sup>7</sup>表示L-R<sup>8</sup>；其中

L 表示鍵；S(O)；S(O)<sub>2</sub>；C<sub>1-4</sub>-伸烷基；C(O)；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)；C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-C(O)-O；C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)或C<sub>1-4</sub>-伸烷基-N(H)-C(O)-O；

R<sup>8</sup> 表示C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基 或3至6-員雜環烷基；

其中C<sub>3-6</sub>-環烷基及3至6-員雜環烷基可擇地經由C<sub>1-4</sub>-伸烷基橋接。

【第9項】如先前請求項中任一項之化合物，其中

R<sup>9</sup> 表示H；F；CN；甲基；乙基；n-丙基；2-丙基；CF<sub>3</sub>；CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；CHF<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>；CH<sub>2</sub>F；CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F；S(O)-CH<sub>3</sub>；S(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；S(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；S(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或S(O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

【第10項】如先前請求項中任一項之化合物，其中

R<sup>10</sup> 表示H；F；Cl；Br；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基；C<sub>3-6</sub>-環烷基；3至6-員雜環烷基；  
P(O)-(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(C<sub>1-6</sub>-烷基)(C<sub>3-6</sub>-環烷基)；P(O)(C<sub>1-6</sub>-烷基)(3至6-  
員雜環烷基) P(O)-(O-C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>；P(O)(O-C<sub>1-6</sub>-烷基)(O-C<sub>3-6</sub>-環烷基)；  
P(O)(O-C<sub>1-6</sub>-烷基)(O-(3至6-員雜環烷基))。

【第11項】如先前請求項中任一項之化合物，其中

R<sup>11</sup> 表示F；Cl；Br；I；CN；C<sub>1-6</sub>-烷基或O-C<sub>1-6</sub>-烷基；

及/或

n 表示0、1或2。

【第12項】如先前請求項中任一項之化合物，其係選自於由以下所組成之

群組：

- 38 8-(3-環丙基-5-氟-1H-吡啶-7-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 48 9-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 49 9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 53 9-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 54 6-氟-8-[6-氟-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 55 2-[6-氟-4-(6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 56 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 57 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 58 8-[1-(2,2-二氟-乙基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 59 1-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 60 1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 61 2-[4-(1-環丙基-6-氟-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹

- 噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 62 1-環丙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-9-甲氧基-4,4-二甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 63 1-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 64 1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 65 2-[4-(1-環丙基-6-氟-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 66 1-環丙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 300 6-氟-8-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 301 2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 304 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 305 8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 308 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 316 1-乙基-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 322 1-乙基-6-氟-8-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 323 1-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 326 8-[1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 340 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 349 6-氟-8-[1-(氟-甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 350 8-[1-(乙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 352 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉
- 355 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉

- 366 6-氟-8-[1-(異丙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 374 1-乙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-4,4,9-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 375 [2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-乙基]-二甲基-胺
- 378 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 389 1-乙基-6-氟-4,4,9-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 391 8-[1-(環丙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 446 8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 447 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 448 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 449 2-[4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 450 8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-甲腈
- 451 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 452 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 453 [6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-MeOH
- 454 6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 455 9-(二氟-甲基)-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 456 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 457 6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 458 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 459 9-(二氟-甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-

- 基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 460 9-(二氟-甲基)-8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 461 9-(二氟-甲基)-8-[1-(乙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 462 9-(二氟-甲基)-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 463 2-[4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 464 2-[4-(9-乙基-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 465 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 466 9-(二氟-甲基)-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 467 9-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 468 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 469 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 470 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 471 9-環丙基-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 472 9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 473 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 474 9-環丙基-6-氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 475 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 476 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 477 4-(6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-6-甲腈
- 478 8-(3-環丙基-5-氟-1H-吡啶-7-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

- 479 [8-[1-(乙基磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 480 2-[6-氟-4-(6-氟-1,4,4-三甲基-9-甲基氨基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-1-基]-EtOH
- 481 [8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 482 6-氯-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 483 6-氯-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 484 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 485 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 486 [6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 487 [6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-9-基]-甲基-胺
- 488 6-氯-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 489 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 490 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 491 8-[1-(環丙基-甲磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 492 6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-[1-甲磺醯基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 493 6-氯-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 494 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 495 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 496 6-氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 497 8-[1-(環丙基-甲磺醯基)-6-氟-1H-吡啶-4-基]-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 498 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基

- 499 -5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉  
6,7-二氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 500 6,7-二氟-1,4,4-三甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 501 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 502 6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 503 6-氯-7-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 504 6-氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 505 8-[1-(環丙基磺醯基)-1H-吡啶-4-基]-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 506 8-(6-氯-1H-吡啶-4-基)-6-氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 507 6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 508 6-氯-7-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 509 6-氯-7-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 510 6-氯-7-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 511 8-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)-6-氟-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 512 6,7-二氟-8-(1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 513 6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-8-(3-甲基-1H-吡啶-7-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 514 6,7-二氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 515 6-氟-8-(5-氟-1H-吡啶-7-基)-9-甲氧基-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 516 6,7-二氟-8-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 517 6-氟-8-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

- 518 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 519 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-9-(三氟甲基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 520 4-(6,7-二氟-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉-8-基)-1H-吡啶-7-甲脒
- 521 6,7-二氟-8-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 522 6,7-二氟-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 523 6-氟-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 524 6-氟-9-甲氧基-8-(6-甲氧基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4-三甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 525 7-氯-6-氟-8-(6-氟-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 526 7-氯-6-氟-8-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-7-基)-1,4,4,9-四甲基-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉
- 527 7-氯-6-氟-1,4,4,9-四甲基-8-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹噁啉

其係游離化合物或其生理上可接受之鹽之形式。

【第13項】一種包括如請求項1-12中任一項之化合物之藥物劑型。

【第14項】一種如請求項1-12中任一項之化合物，其係用於治療及/或預防疼痛及/或發炎。

【第15項】如請求項14之化合物，其係用於治療及/或預防發炎性疼痛。