



(21) 申請案號：112107292

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51) Int. Cl. :

C07D491/048(2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/03/11

中國大陸

2022102609447

2022/04/24

中國大陸

2022104488038

2022/09/30

中國大陸

2022112195999

2022/11/28

中國大陸

2022115059040

(71) 申請人：大陸商上海瑛派藥業有限公司 (中國大陸) IMPACT THERAPEUTICS (SHANGHAI), INC (CN)

中國大陸

(72) 發明人：蔡 遂雄 CAI, SUI XIONG (US)；田 野 TIAN, YE EDWARD (US)；王曉珠

WANG, XIAOZHU (CN)；張樂天 ZHANG, LETIAN (CN)

(74) 代理人：祁明輝；林素華；涂綺玲

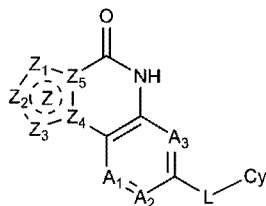
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 273 頁

(54) 名稱

作為 PARP 抑制劑的取代的三環類化合物及其用途

(57) 摘要

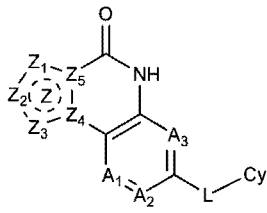
本發明提供作為 PARP 抑制劑的取代的三環類化合物。本發明的可取代的三環類化合物具有下述化學式 I 所示的結構，其中，環 Z、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、A₁、A₂、A₃、L 和 Cy 為本文所定義。本發明的化學式 I 的化合物是 PARP 抑制劑，因而可用於治療對 PARP 活性抑制有回應的疾病、障礙和病症。本發明也涉及含有化學式 I 化合物的藥物組合物以及化學式 I 化合物在製備治療或預防對 PARP 活性抑制有回應的疾病或病症的藥物中的用途。



(化學式 I)

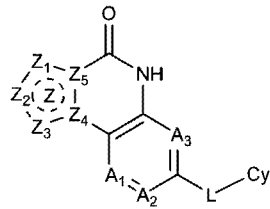
The disclosure provides substituted tricyclic compounds as PARP inhibitors and the use thereof. This disclosure provides compounds represented by Formula I as below, wherein, the ring Z, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, A₁, A₂, A₃, L and Cy are defined herein. The compounds of Formula I of the present disclosure are PARP inhibitors and thus are useful in the treatment of diseases, disorders and conditions, such as cancer, responsive to the inhibition of PARP activity. The present disclosure also relates to a pharmaceutical

composition comprising the compound of Formula I and the use of the compound of Formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of diseases or conditions responsive to the inhibition of PARP activity.



(I)

特徵化學式：



(化學式 I)

【發明摘要】

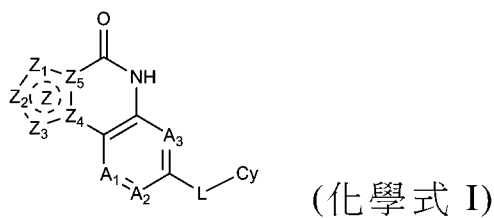
【中文發明名稱】作為 PARP 抑制劑的取代的三環類化合物及其用途

【英文發明名稱】SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS

PARP INHIBITORS AND THE USE THEREOF

【中文】

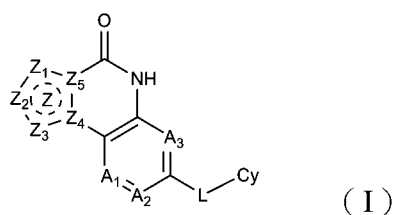
本發明提供作為 PARP 抑制劑的取代的三環類化合物。本發明的可取代的三環類化合物具有下述化學式 I 所示的結構，其中，環 Z、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、A₁、A₂、A₃、L 和 Cy 為本文所定義。本發明的化學式 I 的化合物是 PARP 抑制劑，因而可用於治療對 PARP 活性抑制有回應的疾病、障礙和病症。本發明也涉及含有化學式 I 化合物的藥物組合物以及化學式 I 化合物在製備治療或預防對 PARP 活性抑制有回應的疾病或病症的藥物中的用途。



【英文】

The disclosure provides substituted tricyclic compounds as PARP inhibitors and the use thereof. This disclosure provides compounds represented by Formula I as below,

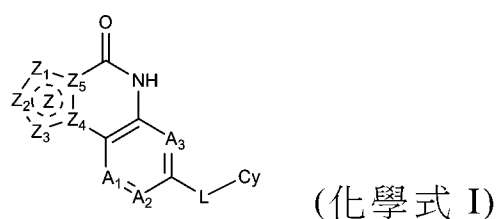
wherein, the ring Z, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, A₁, A₂, A₃, L and Cy are defined herein. The compounds of Formula I of the present disclosure are PARP inhibitors and thus are useful in the treatment of diseases, disorders and conditions, such as cancer, responsive to the inhibition of PARP activity. The present disclosure also relates to a pharmaceutical composition comprising the compound of Formula I and the use of the compound of Formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of diseases or conditions responsive to the inhibition of PARP activity.



【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為 PARP 抑制劑的取代的三環類化合物及其用途

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS

PARP INHIBITORS AND THE USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明涉及作為PARP抑制劑的取代的三環類化合物及其應用。

【先前技術】

【0002】 聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(Poly(ADP-ribose) polymerase, 簡稱 PARP)是指一組蛋白，它們的功能是將帶負電荷的 ADP-核糖基團(ADP-ribose groups)從供體 NAD^+ (donor NAD^+) 轉移到目標蛋白(target proteins)上。是蛋白質轉錄後修飾(post-transcriptional modifications)的多種方式中的一種。因此它們也可被稱為是二磷酸腺苷核糖-核糖轉移酶(ADP-ribose transferase)。

【0003】 根據蛋白的催化區域(catalytic domain)的氨基酸序列相似性(amino acid sequence homology)，人類細胞中已發現在可以表達出17種不同的PARP酶(Vyas等，2013 Nature Communication, 4: 3240/1-3240/13)。這些PARP酶是用於催化在目標蛋白上添加單一ADP-核糖單元(ADP-ribose unit)的反應，或者是用於催化目標蛋白的聚合反應，以形成聚ADP-核糖

(poly ADP-ribose)，故也稱之為聚(ADP-核糖)修飾 (poly(ADP-ribose) modification)。因此PARP的家族成員可以相應地分為兩大亞型。聚(ADP-核糖)修飾的轉譯後修飾 (post-translational modification)可調節多方面的蛋白質功能，且還有許多PARP的生理功能尚未確定。

【0004】 PARP1是PARP大家族中最具有特色的成員，其在細胞內的含量(intracellular levels)最高。PARP1是由1014個氨基酸(NCBI Accession P09874)所組成，總分子量約為116 kDa。在結構上，此酶是由包括一個N端DNA結合域(N-terminal DNA-binding domain)和一個催化域(catalytic domain)的兩個主要的結構域所組成。PARP1目前已知在，包括基因表達、轉錄、細胞分裂、細胞分化、細胞凋亡、DNA損傷的反應和修復，的許多細胞功能中發揮重要作用。PARP1在DNA損傷發生時被活化，並參與鹼基切除修復(base excision repair, BER)，這是一種DNA單股損傷修復的主要機制。PARP1與單股斷裂(Single Strand Break, SSB)位點結合，隨後通過鹼基切除修復機制來修復DNA。為了應對DNA的損傷，除了鹼基切除修復機制之外，細胞還進化出同源重組(Homologous Recombination, HR)和為非同源末端接合(Non-Homologous End Joining, NHEJ)兩種主要修復途徑。目前已發現同源重組缺陷腫瘤(HR deficient tumors)對於PARP抑制劑敏感，這顯示同源重組缺陷和PARP1抑制形成一對合成致死(synthetic lethality)，且這個現象已被臨床研究所

驗證。目前已有數種 PARP 抑制劑被批准用於治療具有DNA損傷修復缺陷(例如, BRCA1/2 突變)的卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌等。

【0005】 PARP2是一種由559個氨基酸所組成的蛋白質,其分子量約為62kDa,其由DNA接合域和催化域所組成(Ame et al., 1999 J Biol Chem 274: 17860-17868)。PARP2的催化域與 PARP1的催化域非常相似。PARP2也被發現具有與PARP1相似的功能,可通過鹼基切除修復機制,參與DNA損傷的修復(Schreiber et al., 2002 J Biol Chem 277: 23028-23036)。目前市售的PARP抑制劑,例如Olaparib、Niraparib、Talazoparib和Rucaparib,不僅對PARP1有抑制活性,而且對PARP2也有相似的抑制活性。根據臨床試驗的結果,這些已上市PARP抑制劑的治療效果相當,但它們的毒性特徵卻大不相同。例如,Talazoparib具有類似於脫髮等化療藥物的毒性。在生化測定中,Talazoparib還顯示出比其他PARP抑制劑(PARPi)更強的TNKS1/2 (Tankyrase 1或 Tankyrase 2)抑制活性(Ryan et al., 2021 J Biol Chem 296: 100251/1-100251/13)。其中,TNKS1和TNKS2 總體上具有83%的序列同一性,二者的催化域具有89%的相同序列;且在DNA修復、端粒維護和 Wnt/ β -catenin的訊息傳遞中發揮作用。而其靶向 PARP1以外的 PARP的特性,可能是 PARP抑制劑引起脫靶毒性(off-targeted toxicity),例如脫髮和腹瀉,的原因。此外,目前已發現抑制PARP2的活性會導致血液毒性(Farrés et al., 2013

Blood 122: 44-54; Farrés et al., 2015 Cell Death and Differentiation 22: 1144-1157)。這些 PARP 抑製劑的毒性限制了它們的臨床應用以及與其他靶向藥物(targeted drugs)的聯合使用。

【0006】因此，為了改善、增進和擴大PARP抑製劑的臨床應用，探索高選擇性的PARP1抑製劑，用以降低與作用機轉相關(mechanism-related)或與作用機轉無關(mechanism-independent)的毒性，是具有重要意義的。

【0007】各種PARP1抑製劑已公開於例如 WO2011006803、WO2013014038、WO2021013735、WO2021260092、CN115232129A、WO2022225934、WO2022222921、WO2022222964、WO2022222965、WO2022222966、WO202228387、WO2022247816、WO2022223025 和 WO2022222995 中。

【發明內容】

【0008】本說明書提供一種如化學式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)所表示的化合物及其類似物。此化合物可以用來作為PARP抑製劑。具體地，本說明書所揭露的化合物是相對於PARP2的選擇性PARP1抑製劑。

【0009】本說明書還提供一種包含有效劑量之化學式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物的藥物組合物。藥物組合物可以用於治療癌症。

【0010】在一個具體的實施例中，此藥物組合物還可以包含一種或多種藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑。此藥物組合物可用於治療癌症。

【0011】在一個具體的實施例中，此藥物組合物還可以包含至少一種已知的抗癌藥物或其可藥用鹽。

【0012】本說明書還涉及化學式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)新穎化合物的製備方法。

【實施方式】

【0013】應當理解的是，本說明書所述實施例中的特徵可以任意組合，藉以形成本發明的技術方案。本說明書中每一個基團的定義可以適用於本說明書所述的任何一個實施例。例如，本說明書所述烷基取代基(substituents of alkyl)的定義，適用於本說明書所述的任何一個實施例，除非個別的實施例明確定義烷基取代基的意義。

【0014】本說明書所使用的技術用語「氫(H)」包括其同位素D和T。

【0015】本說明書所使用的技術用語「雜原子(heteroatoms)」包括O、S和N。

【0016】本說明書所使用的技術用語「烷基」是指烷基本身，或具有最多十個碳的直鍊或支鏈基團。有用的烷基包括直鍊或支鏈的C₁₋₁₀烷基，較佳為C₁₋₆烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₄烷基。在另一些實施例中，烷基為C₁₋₃烷基。在又一些實施例中，烷基氘代C₁₋₃烷基(deuterated C₁₋₃ alkyl)。典型的C₁₋₁₀烷基包括甲基、三氘代甲基(methyl-d₃)、乙基、丙基、異丙基、丁基、仲丁基(*sec*-butyl)、叔丁基(*tert*-butyl)、戊基(例如3-戊基(3-pentyl)、己基和辛基，且可以選擇性地相互取代。

【0017】本說明書所使用的技術用語「烯基(alkenyl)」是指具有2至10個碳原子的直鍊或支鏈基團，除非鍊長受到限制，鏈中存在至少一個位於兩個碳原子之間的雙鍵。烯基較佳為C₂₋₆烯基，更佳為C₂₋₄烯基。典型的烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

【0018】本說明書所使用的技術用語「炔基」是指具有2至10個碳原子的直鍊或支鏈基團，除非鍊長受到限制，鏈中存在至少一個位於兩個碳原子之間的三鍵。較佳的炔基為C₂₋₆炔基，更佳為C₂₋₄炔基。典型的炔基包括乙炔基、1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和2-丁炔基。

【0019】有用的烷氧基(alkoxy groups)包括被上述C₁₋₁₀烷基，較佳為C₁₋₆烷基或C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷基，例如甲氧基、乙氧基等所取代的氧基。烷氧基中的烷基，可選擇性地取代。烷氧基的取代基包括但不

限定為鹵素、嗎啉基(morpholino)、氨基(包括，烷氨基(alkylamino)和二烷氨基(dialkylamino))和羧基(包括，其酯基)。

【0020】 有用的氨基和可選擇性取代的氨基為-NR'R''，其中R'和R''可以是各自獨立的氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基(heterocyclic group)、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基(heteroaryl)。較佳的R'和R''可以是各自獨立的氫、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基、可選擇性取代的3-6元雜環基或可選擇性取代的5元雜芳基。或者R'和R''與它們所連接的N，共同形成可選擇性取代的4-7元環狀氨基，其可選擇性地包含一個或多個(例如2、3個)額外的雜原子。這些雜原子選自於由O、N和S所組成的一群組。較佳的R'和R''可以是各自獨立的氫、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。

【0021】 本說明書所使用的技術用語「oxo」是指=O。

【0022】 在本說明書中單獨使用或作為另某一基團之一部分的技術用語「芳香基」，是指含有6至14個碳原子的單環、雙環或三環芳香族基團。芳香基可以被本說明書所述的一個或多個取代基所取代。

【0023】 有用的芳香基包括C₆₋₁₄芳香基，較佳為C₆₋₁₀芳香基。典型的C₆₋₁₄芳香基包括苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、菲基(phenanthryl)、蔥基(anthracyl)、茛基(indenyl)、藜基(azulyl)、聯苯基(biphenyl)、亞聯苯基(biphenylene)和芴基(flourenyl)。

【0024】本說明書所使用的技術用語「碳環基(carbocyclic group)」包括環烷基和部分飽和的碳環基團。有用的環烷基可以是C₃₋₈環烷基。在一些較佳的實施例中，環烷基可以是C₃₋₆環烷基。典型的環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。有用的部分飽和的碳環基可以是環烯基，例如C₃₋₈環烯基，其包括環戊烯基、環庚烯基和環辛烯基。碳環基可以被本說明書所述的一個或多個取代基所取代。

【0025】有用的鹵素或鹵素基(halo or halogen groups)包括氟、氯、溴和碘。

【0026】有用的醯氨基(acylamino)(氨基(amido))可以是連接於氨基氮(amino nitrogen)的任何C₁₋₆醯基(acyl)(烷醯基(alkanoyl))，例如乙醯氨基、丙醯氨基、丁醯氨基、戊醯氨基和己醯氨基，以及芳香基取代的C₁₋₆醯氨基，例如，苯甲醯氨基(benzoylamido)。

【0027】有用的醯基包括C₁₋₆醯基，例如乙醯基。醯基可選擇性地被選自於鹵素、氨基和芳香基的基團所取代。其中，氨基和芳香基可選擇性地被取代。當醯基被鹵素取代時，鹵素取代基的數目可以介於1至5的範圍內。被取代之醯基的實施例，包括氯乙醯基(chloroacetyl)和五氟苯甲醯基(pentafluorobenzoyl)。當醯基被氨基取代時，氨基可以被本說明書所述的一個或多個取代基所取代。在一些實施例中，氨醯基(aminoacyl)為-C(O)-NR'R''。其中R'和R''可以是各自獨立的氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可

選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基。較佳的R'和R''可以是各自獨立的氫、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。

【0028】 本說明書所使用的技術用語「雜環基」是指飽和或部分飽和的3-7元單環或7-10元雙環、螺環或橋環體系，其是由碳原子和1至4個選自於由O、N和S組成的一群組的獨立雜原子。其中，氮和/或硫雜原子可選擇性地氧化，且氮原子可選擇性地季銨化(quaternized)。並且此技術用語(雜環基)還包括其中任何上述定義的雜環與苯環稠合(fused)的任何雙環系統。如果所得到的化合物穩定的話，則雜環基在碳原子或氮原子的位置上是可以被取代的。雜環基可以被本說明書所述的一個或多個取代基所取代。

【0029】 有用的飽和或部分飽和雜環基包括四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、1,4-二氮雜環庚基(1,4-diazepanyl)、氮雜環丁烷基(azetidiny)、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、咪唑烷基(imidazolidinyl)、咪唑啉基(imidazoliny)、二氫吲哚(indoline)、異二氫吲哚(isoindoline)、奎寧環基(quinuclidiny)、嗎啉基(morpholiny)、異苯並二氫吡喃基(isochromanyl)、苯並二氫吡喃基(chromanyl)、吡唑烷(pyrazolidine)、吡唑啉基(pyrazoliny)、四氫異喹啉基

(tetrahydroisoquinolyl), tetronoyl和四氨醯基(tetramoyl), 其可選擇性地被一本說明書所述的一個或多個取代基所取代。

【0030】 本說明書所使用的技術用語「雜芳基」是指具有5至14個環原子、較佳為5至10個環原子(ring atoms), 且在環狀陣列中共享6、10或14個電子的基團。環原子為碳原子和1至3個選自於氧、氮和硫的雜原子。雜芳基可選擇性地被一本說明書所述的一個或多個取代基所取代。

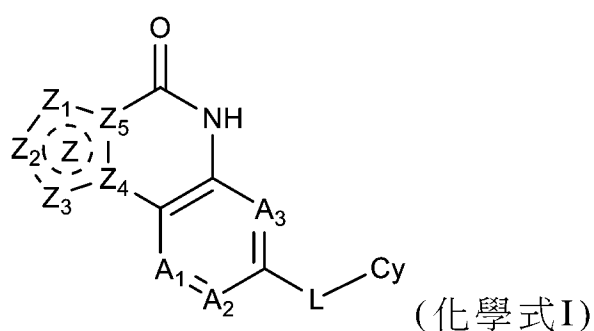
【0031】 有用的雜芳基包括吩基(thienyl)(噻吩基(thiophenyl))、苯並[d]異噻唑-3-基(benzo[d]isothiazol-3-yl)、苯並[b]噻吩基(benzo[b]thienyl)、萘[2,3-b]噻吩基(naphtho[2,3-b]thienyl)、噻蒾基(thianthrenyl)、呋喃基(furyl)(呋喃基(furanyl))、吡喃基(pyranyl)、異苯並呋喃基(isobenzofuranyl)、色烯基(chromenyl)、咕噸基(xanthenyl)、噻吩惡基(phenoxanthiinylyl)、吡咯基(pyrrolyl)、咪唑基(imidazolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、吡啶基(pyridyl)(吡啶基(pyridinyl), 包括但不限於2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、噻嗪基(pyridazinyl)、吲哚基(indolizinylyl)、異吲哚基(isoindolyl)、3H-吲哚基(3H-indolyl)、吲哚基(indolyl)、吲唑基(indazolyl)、嘌呤基(purinylyl)、4H-喹啉基(4H-quinolizinylyl)、異喹啉基(isoquinolyl)、喹啉基(quinolyl)、酞嗪基(phthalzinylyl)、蔡啶

基(naphthyridinyl)、喹啉基(quinozalinyl)、噌嗪基(cinnolinyl)、蝶啶基(pteridinyl)、咔唑基(carbazolyl)、 β -咔啉基(β -carbolinyl)、菲啶基(phenanthridinyl)、吡啶基(acridinyl)、嘧啶基(perimidinyl)、菲咯啉基(phenanthrolinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)、異噁唑基(isoxazolyl)、呋喃嗪基(furazanyl)、吩噁嗪基(phenoxazinyl)、四氫環戊[c]吡唑-3-基(tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl)、苯並異噁唑基(benzoisoxazolyl)，例如1,2-苯並異噁唑-3-基(1,2-benzoisoxazol-3-yl)、苯並咪唑基(benzimidazolyl)、2-氧吲哚基(2-oxindolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)、2-氧代苯並咪唑基(2-oxobenzimidazolyl)、咪唑並噻嗪基(imidazopyridazinyl)、咪唑並吡啶基(imidazopyridyl)、三氮唑吡啶(triazolopyridazinyl)、吡唑並嘧啶基(pyrazolopyrimidinyl)、吡咯並嘧啶基(pyrrolopyrimidinyl)、吡咯並吡啶基(pyrrolopyridyl)、吡咯並吡嗪基(pyrrolopyrazinyl)或三唑並吡嗪基(triazolopyrazinyl)。當雜芳基在環中含有氮原子時，該氮原子可以是N-氧化物的形式，例如吡啶基N-氧化物(pyridyl N-oxide)、吡嗪基N-氧化物(pyrazinyl N-oxide)和嘧啶基N-氧化物(pyrimidinyl N-oxide)。

【0032】在本說明書中，除非另有說明，當被取代時，本說明書任何實施例中所述的烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、雜環烷氧基、烯基、雜環烯基、炔基、氨基、醯胺基、醯氧基、羧基、羥基、巰基、烷硫基磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、氨基醯基、甲矽烷基、膦羧基、膦醯基、碳環基團、雜環基團、芳香基或雜芳基，可以被下述取代基中的一個或多個(例如1、2、3、4、5或6個)取代基所取代。而這些取代基，係選自於由鹵素、羥基、羧基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆醯胺基、C₁₋₆醯氧基、C₁₋₆烷氧基、芳氧基、烷硫基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆醯基、C₆₋₁₀芳香基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、雜環或雜芳基、亞甲基二氧基、脲基、巰基、疊氮基、羰基、烷磺醯基、氨磺醯基、二烷基氨磺醯基和烷基亞磺醯基等所形成的一群組。而取代基本身也可選擇性地取代。較佳的取代基包括，但不限定為，鹵素、羥基、羧基、氨基、C₁₋₆醯胺基、C₁₋₆醯氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆醯基和烷磺醯基。

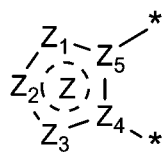
【0033】應理解的是，在各實施例中，當取代基為雜環基、芳香基或雜芳基時，其數量通常為1。

【0034】具體來說，本發明提供化學式I所表示的化合物：



第 12 頁，共 225 頁(發明說明書)

或其立體異構物、互變異構物(tautomers)、N-氧化物、水合物、溶劑化合物(solvates)、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥(prodrug)，其中： A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自於N和 CR_1 ；



所示的Z環是一個可選擇性取代的5元雜芳基、一個選擇性取代的5元碳環基或一個可選擇性取代的5元雜環基，*代表Z環與化合物的其他部分連接的位置。虛線表示選擇性存在的不飽和鍵。其中，當Z環是可選擇性取代的5元雜芳基時， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自獨立地為 CR_2 、 NR_3 、O、N或S。 Z_4 和 Z_5 各自獨立地為C或N。其中， Z_4 和 Z_5 不同時為N。當Z環是可選擇性取代的5元碳環基或可選擇性取代的5元雜環基時， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自獨立地為 CR_2R_2' 、 CR_2 、 NR_3 、O或S。 Z_4 和 Z_5 各自獨立地為C、CH或N；且

當 Z_5 為N時， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中至少一者為N，或者當 Z_5 為N且 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 皆為 CR_2 或 CR_2R_2' 時， A_1 為 CR_1 ；

L係選自於一個鍵結和可以被 R_4 和/或 R_5 選擇性取代的亞烷基；

Cy係選自於可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基和可選擇性取代的雜芳基所組成的一群組；

R_1 係選自於由氫、鹵素、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基和可選擇性取代的碳環基所組成的一族群；

R_2 和 R_2' 各自獨立地選自於由氫、羥基、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的環烷基、可選擇性取代的烯基和可選擇性取代的炔基所組成的一群組；

R_3 係選自於由氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基所組成的一群組；

R_4 和 R_5 各自獨立地選自於由鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的環烷基、可選擇性取代的烯基和可選擇性取代的炔基所組成的一群組。或者 R_4 和 R_5 與其所連接的C共同形成一個環。

【0035】 在化學式I及本說明書的化學式中，除非另有說明，各個烷基獨立地為 C_{1-6} 烷基，較佳為 C_{1-4} 烷基。各個亞烷基是 C_{1-6} 亞烷基，較佳為 C_{1-3} 亞烷基。各個烯基獨立地為 C_{2-6} 烯基，較佳為 C_{2-4} 烯基。各個炔基獨立地為 C_{2-6} 炔基，較佳為 C_{2-4} 炔基。各個烷氧基獨立地為 C_{1-6} 烷氧基，較佳為 C_{1-4} 烷氧基。較佳地，當烷基、烯基、炔基和烷氧基被取代時，取代基可以選自於由氰基、羥基、硝基、氨基(-NR'R'')、芳香基、雜環基、雜芳基、鹵素和羧基所組成的一族群。取代基的數目可以是1至5個，R'和R''較佳為各自獨立地的H、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。例如，取代的烷基本身，或作為其他基團的取代基，可以是羥基烷基、二羥基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、雜環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基和鹵代烷基等。應當理解的是，當取代基是芳基、雜芳基、雜環基

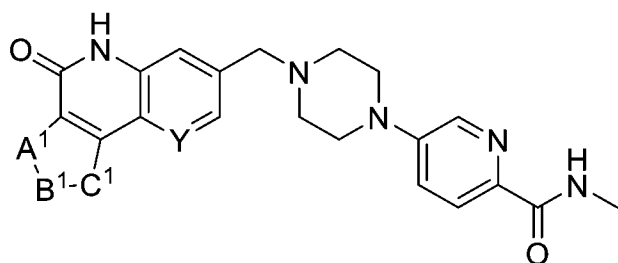
時，其數量通常為1。當取代基為鹵素時，根據烷基、烯基、炔基和烷氧基的碳鍊長度，取代基的數目最多可達5個；取代基的實施例可以為三氟甲基和五氟乙基等。

【0036】 在化學式I及本說明書的化學式中，除非另有說明，各碳環基的環碳原子數較佳為3至8個。較佳的碳環基是C₃₋₈環烷基或C₃₋₈環烯基。碳環基上的取代基較佳為C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵素、羥基、羧基、氨基(-NR'R'')、芳香基、雜環基、雜芳基和羧基等。取代基的數目可以是1至5個，R'和R''較佳各自獨立地為H、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。應理解的是，當取代基為芳香基、雜芳基、雜環基、氰基、硝基和羧基時，其數量通常為1個。當取代基為鹵素時，取代基的數量最多可達5個。

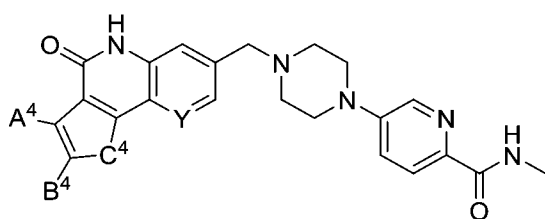
【0037】 在化學式I及本說明書的化學式中，在式I及本發明各式中，除非另有說明，芳香基是指C₆₋₁₄芳香基，雜芳基是指5-10元雜芳基，雜環基是指4-10元雜環基。在芳香基、雜芳基和雜環基團每一者上的取代基，可以各自獨立地選自於1至5個基團；這些基團係選自於由C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵素、羥基、羧基、氨基(-NR'R'')、可選擇性取代的芳香基、可選擇性取代的雜芳基、可選擇性取代的雜環基、鹵素、醯胺基、氨醯基(-C(O)-NR'R'')和羧基等所組成。其中，R'和R''各自獨立地為氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的

雜芳基。R'和R''較佳各自獨立地為氫、可選擇性取代的C₁₋₄ 烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。上述可選擇性取代的芳香基、可選擇性取代的雜芳基和可選擇性取代的雜環基團，可選擇性取代的被1至5個所取代。這些基團係選自於C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵素、羥基、氨基(-NR'R'')、氨醯基(-C(O)-NR'R'')和羧基。其中，上述R'和R''較佳各自獨立地為H、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基團。應理解的是，當取代基為芳香基、雜芳基、雜環基、氰基、硝基和羧基時，其數量通常為1個。當取代基為鹵素時，取代基的數量最多可達5個。

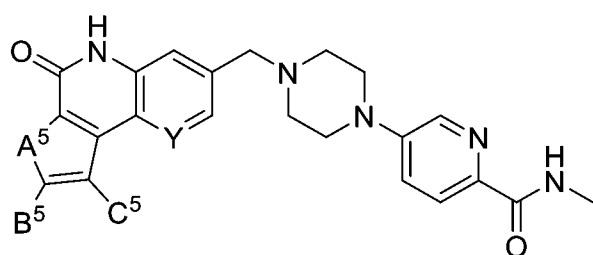
【0038】 在一些實施例中，本發明的化合物不包括由以下結構式表示的化合物或其立體異構物、溶劑化合物或可藥用鹽：



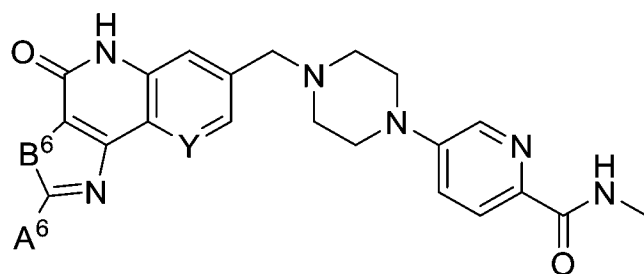
其中Y為N、CH或CF；A¹是CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂；B¹是CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂；C¹是O或S；和



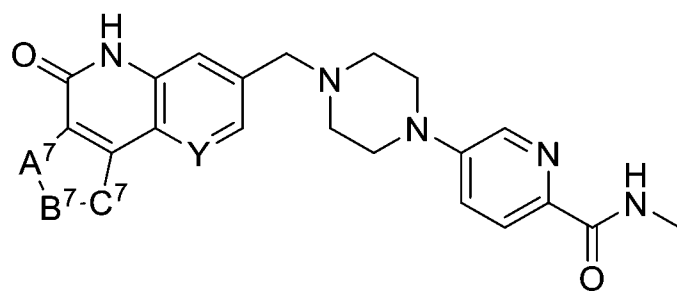
其中Y為N、CH或CF；A⁴為H、C₁₋₆烷基或鹵代C₁₋₆烷基；B⁴為H、C₁₋₆烷基或鹵代C₁₋₆烷基；C⁴是O或S；和



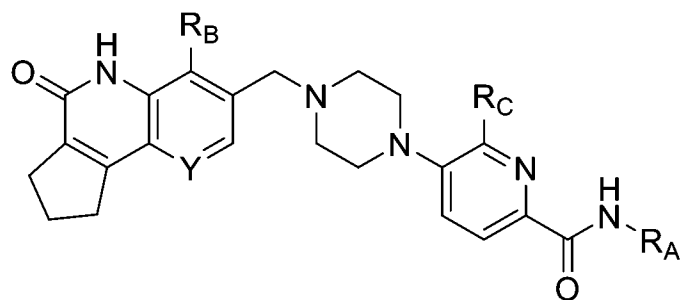
其中Y為N、CH或CF；A⁵是O或S；B⁵為H、C₁₋₆烷基或鹵代C₁₋₆烷基；C⁵為H、C₁₋₆烷基或鹵代C₁₋₆烷基；和



其中Y為N、CH或CF；A⁶為H、C₁₋₆烷基或鹵代C₁₋₆烷基；B⁶是O或S；和

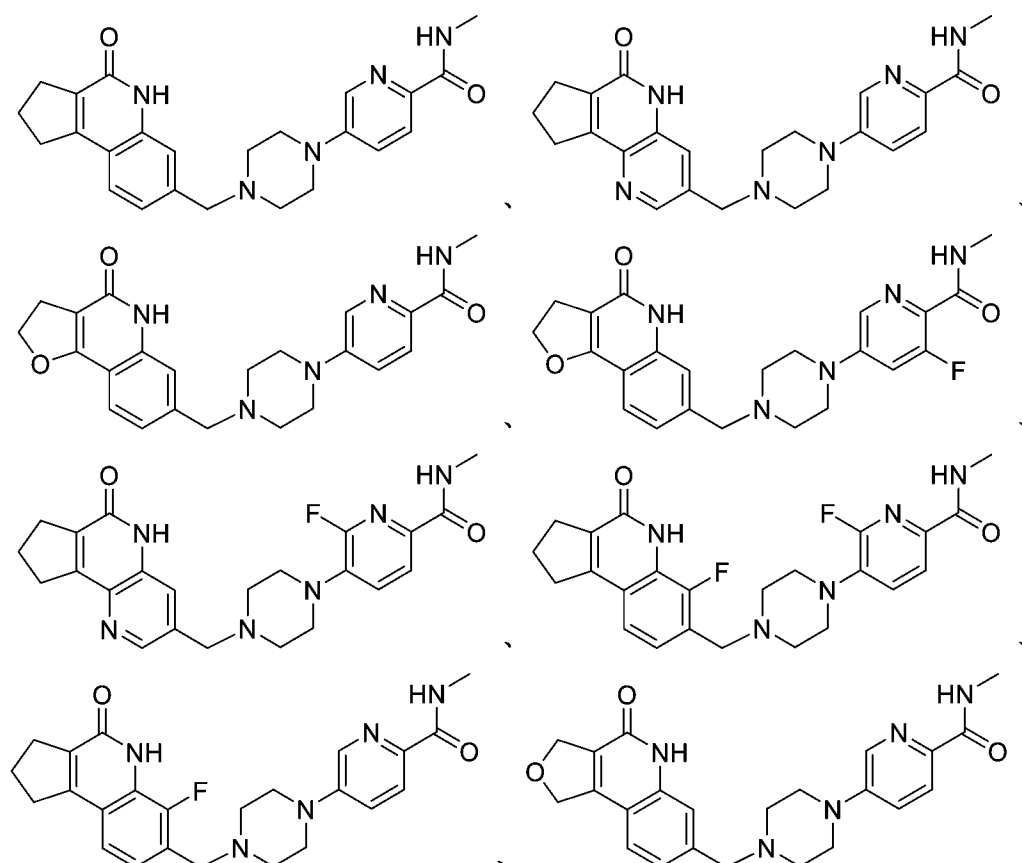


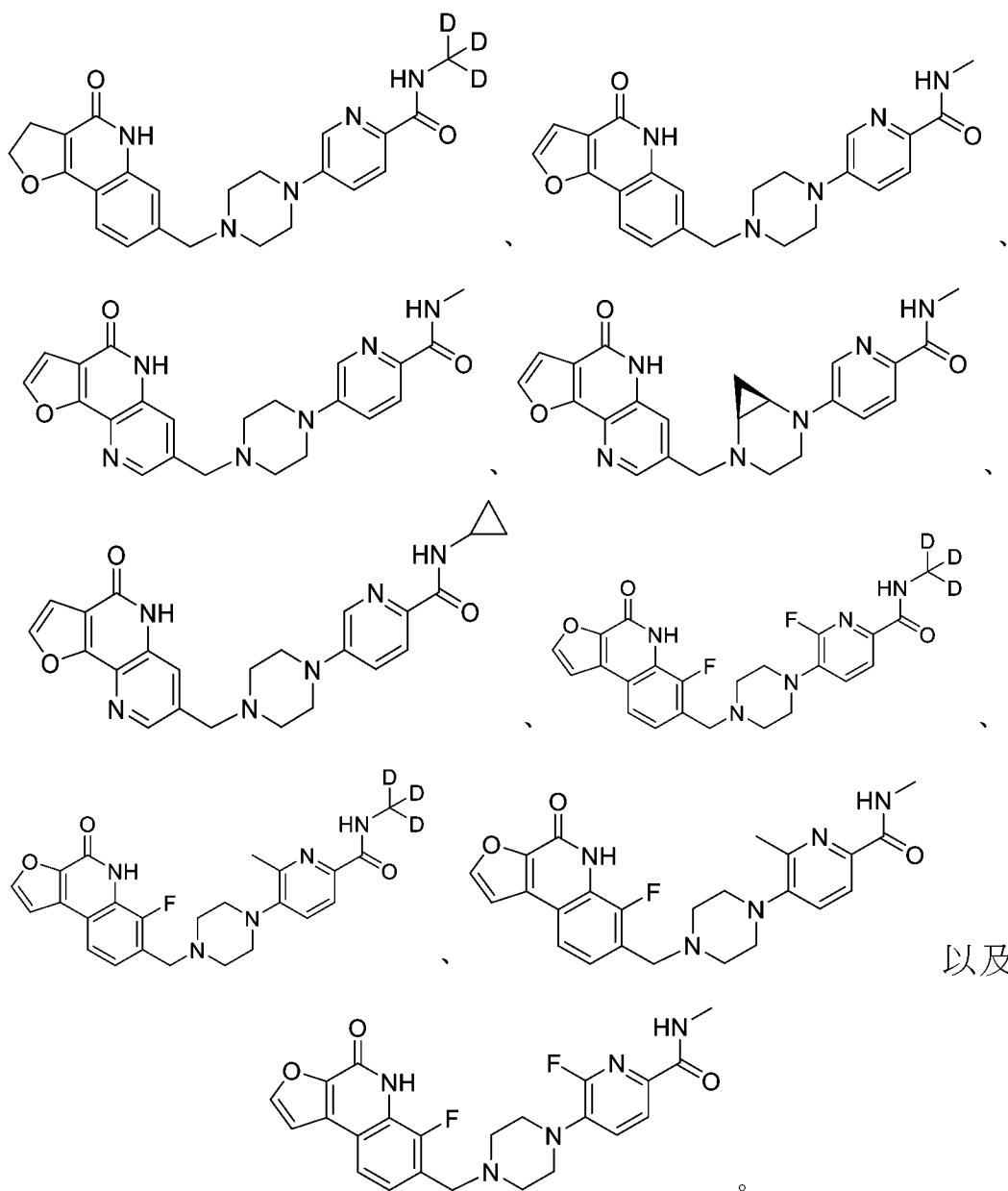
其中Y為N、CH或CF；A⁷是O或S；B⁷是CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂；C⁷是CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂；和



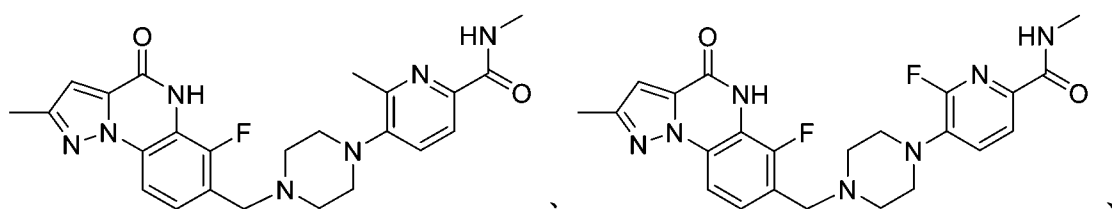
其中， R_A 為 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基； R_B 和 R_C 各自獨立地為 H、鹵素、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；Y 是 CH 或 N。

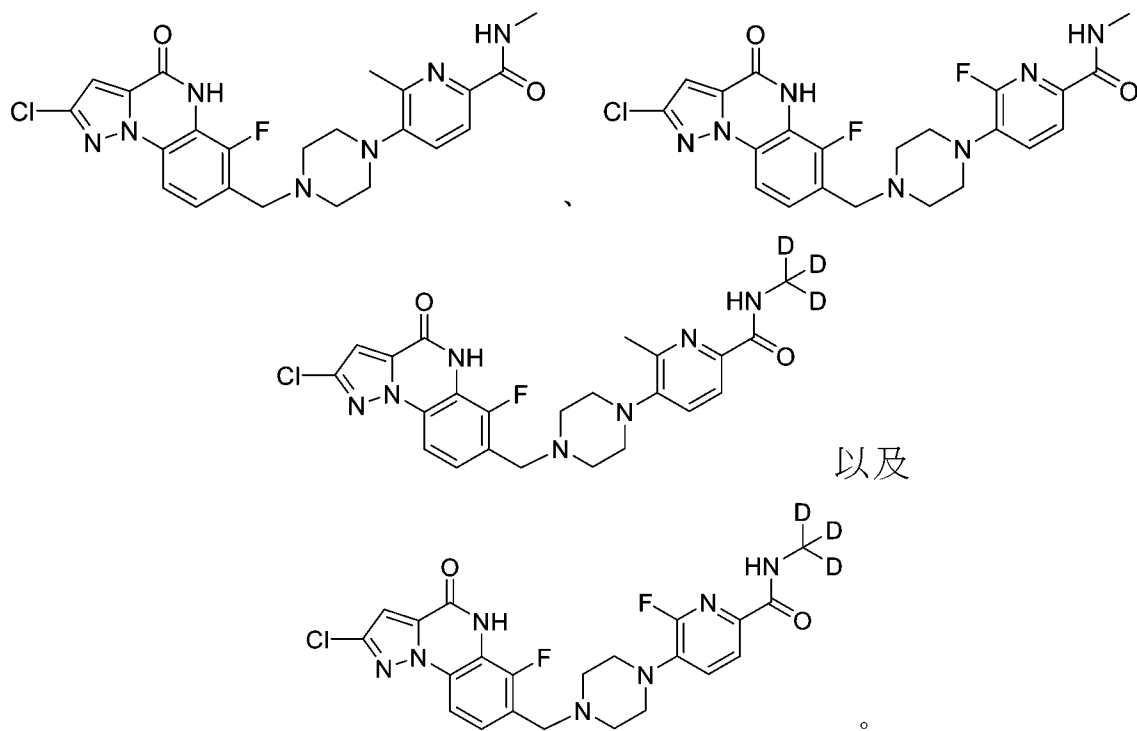
【0039】 在一些實施例中，本說明書所述的化合物不包括以下化合物：



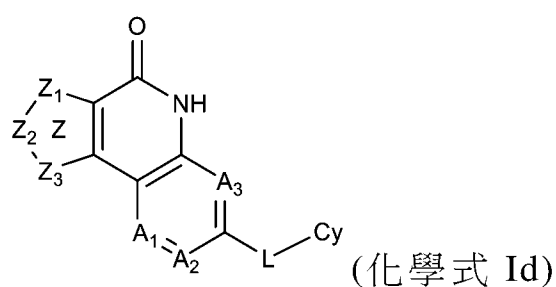
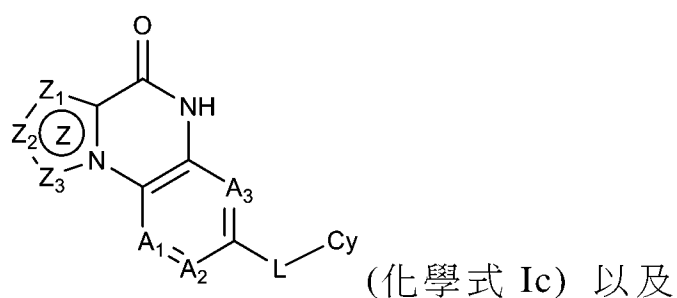
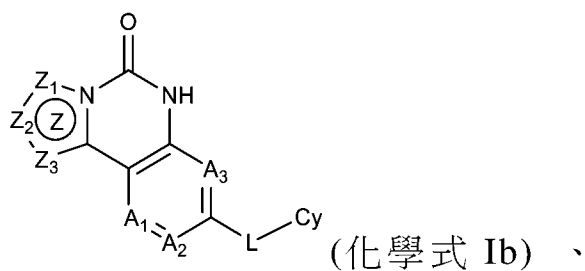
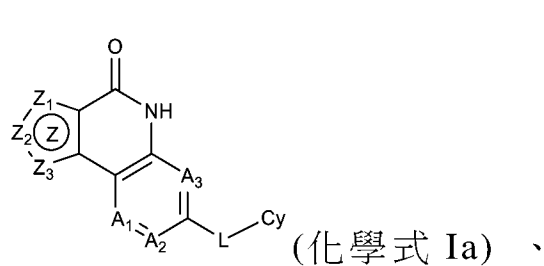


【0040】 在一些實施例中，本說明書所述的化合物不包括以下化合物：






【0041】在化學式I之化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物以化學式Ia、Ib、Ic或Id表示之，或者為其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥：



如化學式I所定義，其中， A_1 、 A_2 、 A_3 、Z環(包括 Z_1 、 Z_2 和 Z_3)、L和Cy。

【0042】 在化學式Ia化合物的一個或多個實施例中： A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自N和 CR_1 ；



Z環如  所示為可選擇性取代的5元雜芳基。*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置，其中 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自獨立地為 CR_2 、 NR_3 、O、N或S。

L係選自於一個鍵結和可以被 R_4 和/或 R_5 選擇性取代的亞烷基；

Cy係選自於由可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基和可選擇性取代的雜芳基所組成的一群組；

R_1 係選自於由氫、鹵素、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基和可選擇性取代的碳環基所組成的一群組；

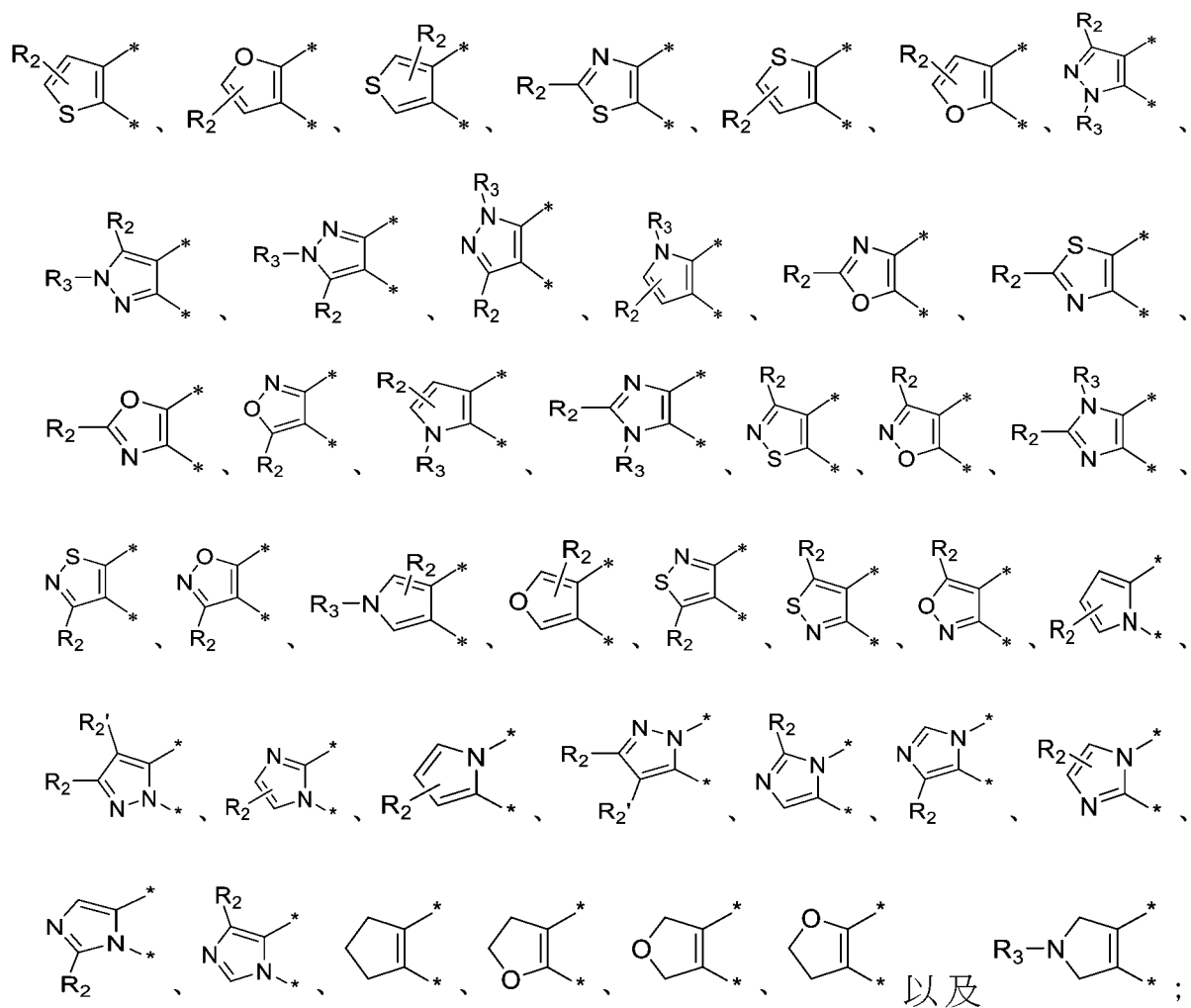
R_2 係選自於由氫、羥基、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的環烷基、可選擇性取代的烯基和可選擇性取代的炔基所組成的一群組；

R_3 係選自於由氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基所組成的一群組；

R_4 和 R_5 各自獨立地選自於由鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的環烷基、可

選擇性取代的烯基和可選擇性取代炔基。或者 R_4 和 R_5 與其所連接的C共同形成一個環。

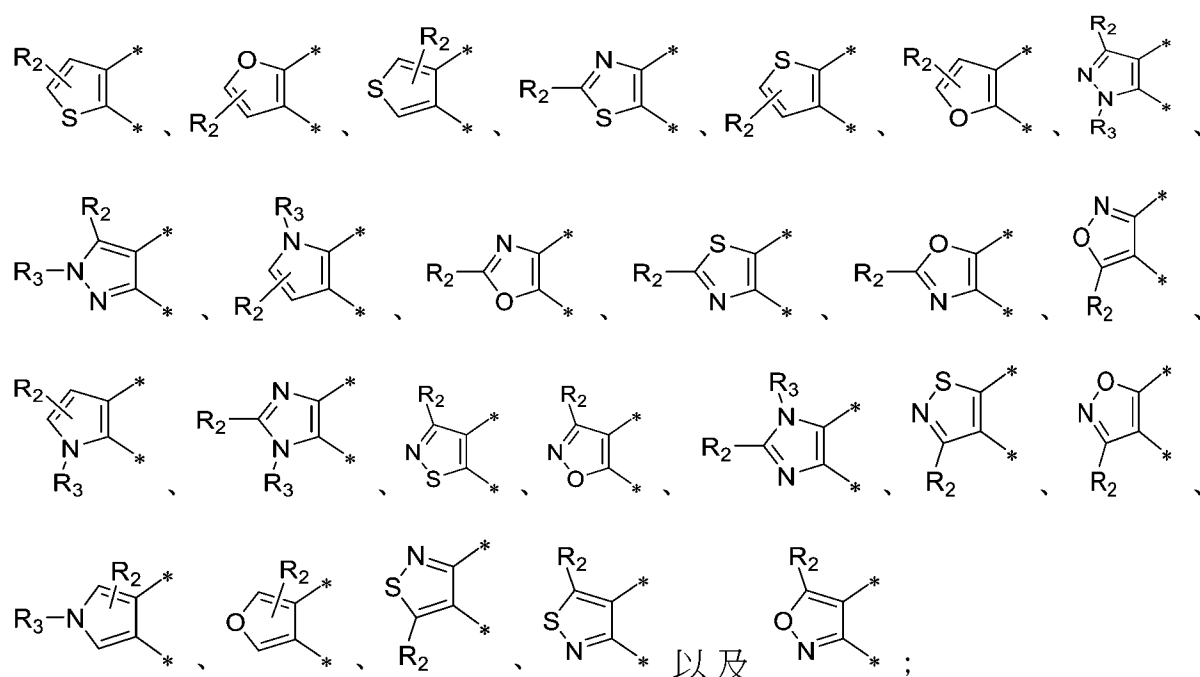
【0043】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中，Z環選自於下述群組：



其中，*表示Z環與化合物其他部分連接的位置； R_2 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳選自於氫、鹵素和可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基； R_2' 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基

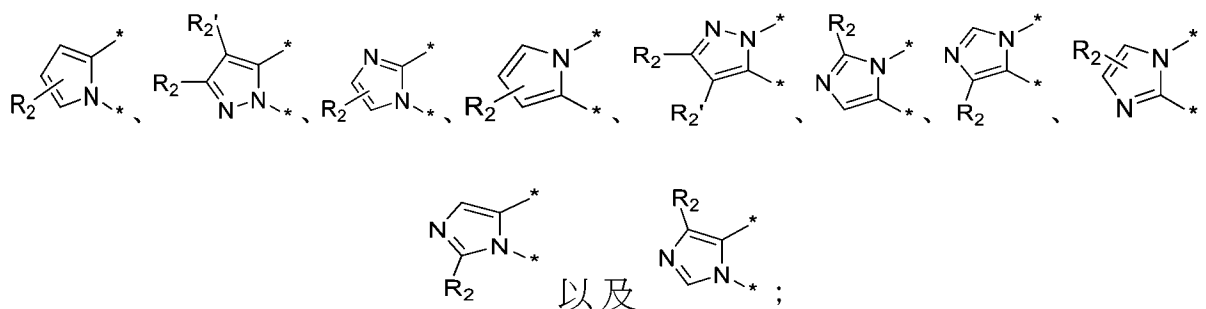
和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，較佳選自於氫、鹵素和可選擇性取代的C₁₋₃烷基；R₃係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳選自於氫和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。

【0044】在化學式Ia化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述群組：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂係選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₆烷基和可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基，較佳選自於氫、鹵素和可選擇性取代的C₁₋₃烷基；R₃係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳選自於氫和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。

【0045】在化學式Ib和Ic化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述群組：



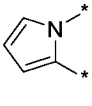
其中， R_2 和 R_2' 如任何前述實施例中所定義；較佳地，在這些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一個為 CR_1 ，並且 R_1 為鹵素；在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一個為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，並且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素。

【0046】在本說明書中， Z 環上的取代基可以是，選自於羥基、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、被羥基取代的 C_{1-4} 烷基以及被羥基取代的 C_{1-4} 烷氧基和氨基(- $NR'R''$)中的1至2個基團。其中， R' 和 R'' 各自較佳獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， Z 環上的取代基可以是選自於鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基中的1至2個基團。


【0047】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自於 N 和 CR_1 ，其中 R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基，更佳地， R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， A_1 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些

實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 全部為 CR_1 ，每個 R_1 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0048】 在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一

個或多個實施例中，當Z環不是  時， A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自於N和 CR_1 。其中， R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基，更佳地 R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一個為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 全部為 CR_1 ，且每個 R_1 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0049】 在化學式Ib化合物的一個或多個實施例中，當Z環是

 時， A_1 為 CR_1 ； A_2 和 A_3 各自獨立地為N或 CR_1 ，其中 R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧

基。更佳地， R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，其中 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，其中 R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0050】 在化學式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中， R_1 為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。較佳地，當 R_1 被取代時，取代基可以是選自鹵素、羥基、氨基(- $NR'R''$)等的1至5個基團。其中， R' 和 R'' 各自較佳獨立地為H、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。較佳地， R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0051】 在化學式I(包括化學式Ia、Ib和Ic)化合物的一個或多個實施例中， R_2 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【0052】 在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中， R_3 為氫或 C_{1-3} 烷基。

【0053】 在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中， R_2' 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【0054】 在化學式Id化合物的一個或多個實施例中， R_2 和 R_2' 都為氫。

【0055】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中， R_4 和 R_5 各自獨立地選自於鹵素和 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R_4 和 R_5 與其連接的C共同形成一個3-6元環。

【0056】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)的化合物的一個或多個實施例中，L是可選擇性地被1至2個 C_{1-3} 烷基取代的亞烷基，更佳為可選擇性地被1至2個 C_{1-3} 烷基取代的 C_{1-3} 亞烷基。較佳為可選擇性地被任選被1至2個 C_{1-3} 烷基取代的的亞甲基。

【0057】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中，L是未被取代的亞烷基，較佳為未被取代的 C_{1-3} 亞烷基，更佳為亞甲基。

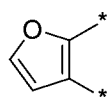
【0058】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中，上述芳香基較佳為苯基。上述雜芳基為含有1或2個氮原子的5-10元雜芳基，其包括但不限定為吡啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、噻嗪基和吡啶基等。上述碳環基較佳為 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 環烯基。上述的雜環基較佳為含有O、S和/或N的4-10元雜環基，包括但不限定為氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、二氫吡啶基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基和嗎啉基等。

【0059】在化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一個或多個實施例中，Cy為可選擇性取代的5-7元含氮雜環基。較佳地，5-7元含氮雜環基通過其本身的環氮原子(ring nitrogen atom)共價連接至L。更佳地，Cy為可選擇性取代的哌嗪基、哌啶

基、二氫吡啶基或吡咯烷基。較佳地，化學式I(包括化學式Ia、Ib、Ic和Id)化合物之Cy上的取代基，係選自於鹵素、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基、氰基、羥基、氨基(-NR'R'')、可選擇性取代的6-14元芳香基、可選擇性取代的5-10元雜芳基、可選擇性取代的4-10元雜環基和可選擇性取代的C₃₋₈環烷基。其中，可選擇性取代的6-14元芳香基、可選擇性取代的5-10元雜芳基、可選擇性取代的4-10元雜環基和可選擇性取代的C₃₋₈環烷基，各自獨立地被選自於由鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、氨基(-NR'R'')、氨醯基(-C(O)-NR'R'')和羧基所組成的一群組中的1至5個取代基所取代。其中，R和R''較佳各自獨立地為H、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基；較佳為H、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。在一些較佳的實施例中，上述6-14元芳香基、5-10元雜芳基、4-10元雜環基和C₃₋₈環烷基上的取代基，至少包括氨醯基(-C(O)-NR'R'')，且可選擇性地包括選自於由鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基和C₃₋₆環烷基所組成的一群組中的一個或兩個取代基。在一些較佳的實施例中，Cy可被可選擇性取代的5-10元雜芳基所取代；較佳可被可選擇性取代的5-10元含氮雜芳基(例如，吡啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁啶基等)所取代。較佳地，5-10元雜

芳基或5-10元含氮雜芳基至少被氨醯基(-C(O)-NR'R'')所取代，且可選擇性地進一步被選自於由鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基和C₃₋₆環烷基所組成的一群組中的一個或兩個取代基所取代。進一步較佳地，上述氨醯基(-C(O)-NR'R'')係位於對位。在一些更佳的實施例中，Cy為可被可選擇性取代之吡啶基所取代的哌嗪基、可被可選擇性取代之吡啶基所取代的哌啶基，或者為可被可選擇性取代之吡啶基所取代的二氫吡啶基。且上述吡啶基，至少被氨醯基(-C(O)-NR'R'')所取代。較佳地，在本說明書所述實施例中，當上述R'和R''被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基和氨基等所組成之一族群中的1至5個基團。在一些實施例中，Cy被上述氨基(-NR'R'')所取代，位於氨基上的取代基之一者，為可選擇性取代的5-10元含氮雜芳基。較佳地，Cy為可被可選擇性取代之吡啶基所取代的吡咯烷基。

【0060】 在化學式I或Ia化合物的一個或多個實施例中，Z環為：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。A₁為CH，A₂為CR₁，且A₃為CH。或者A₁和A₂兩者皆為CH，A₃為CR₁，其中R₁為鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷

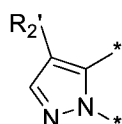
氧基，較佳為鹵素，更加為F；L和Cy則如前述實施例中之任一者所定義。

【0061】在化學式I或Ic化合物的一個或多個實施例中，Z環為：



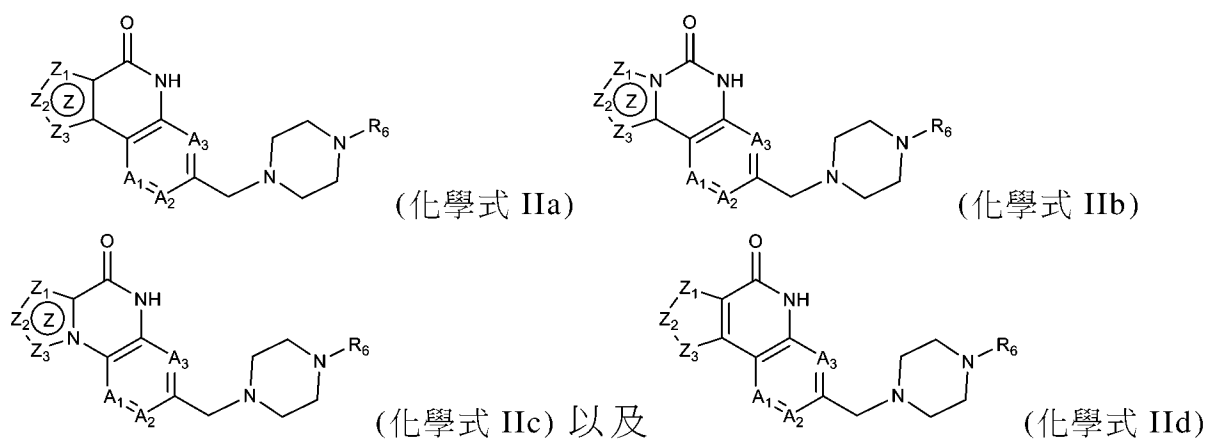
其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。R₂係選自於氫、鹵素、氧基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₂'係選自於氫、鹵素、氧基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。此外，R₂和R₂'中至少一者為非氫取代基。較佳地，上述非氫取代基為鹵素、氧基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基。A₁為CH，A₂為CR₁，且A₃為CH。或者A₁和A₂兩者皆為CH，A₃是CR₁，其中R₁為鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基，較佳為鹵素，更佳為F；L和Cy則如前述實施例中之任一者所定義。

【0062】在化學式I或Ic化合物的一個或多個實施例中，Z環為：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂'係選自於鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，較佳係選自於鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。A₁為CH，A₂為CR₁，且A₃為CH。或者A₁和A₂兩者皆為CH，A₃為CR₁，其中R₁為鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；較佳為鹵素，更佳為F；L和Cy則如前述實施例中之任一者所定義。

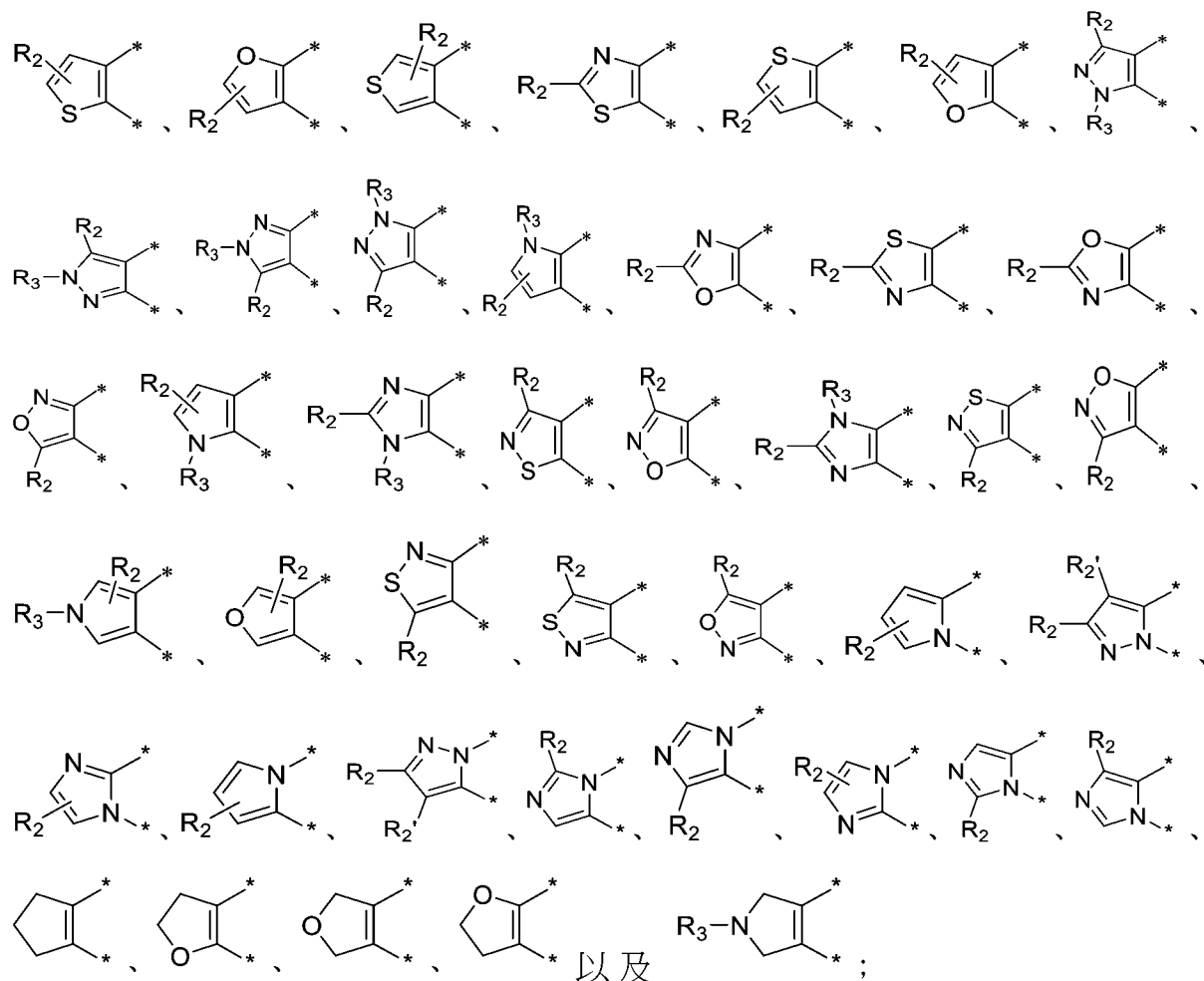
【0063】在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物以化學式II(包括化學式IIa、IIb、IIc和IIId)表示之，或者為其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物，或其可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥：



其中，A₁、A₂、A₃、Z₁、Z₂和Z₃如化學式I、Ia、Ib、Ic和Id的任何實施例中所定義；

R₆選自於可選擇性取代的芳香基和可選擇性取代的雜芳基。

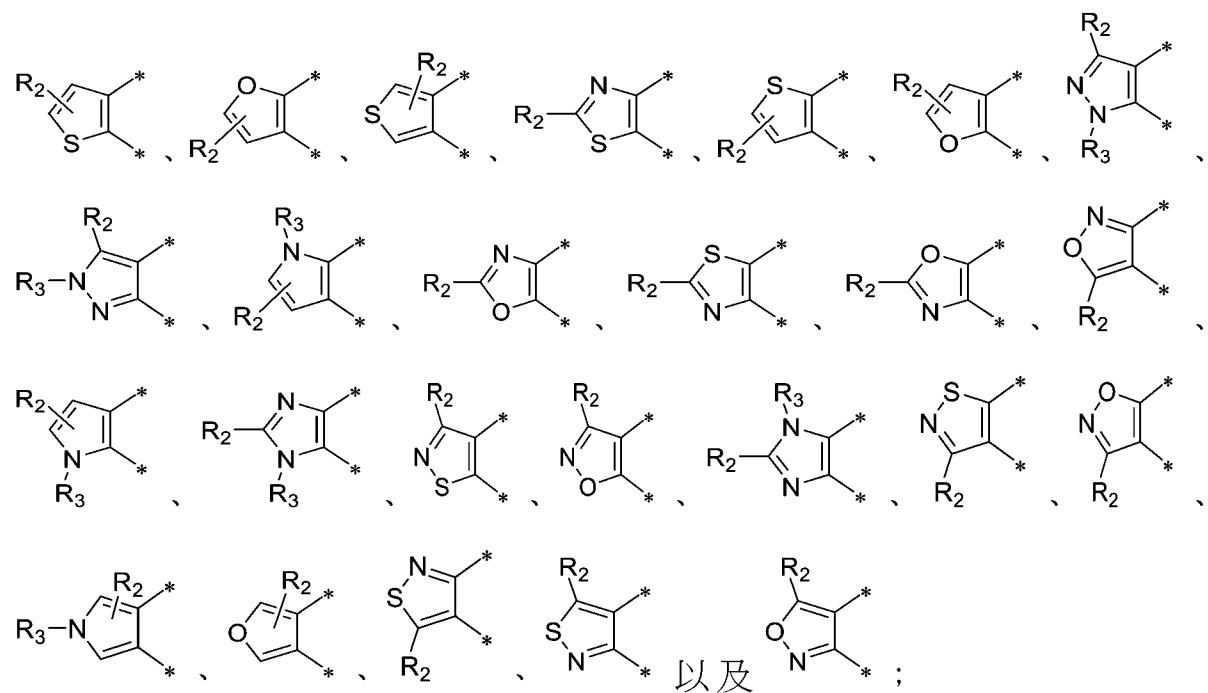
【0064】在化學式II(包括化學式IIa、IIb、IIc和IId)化合物的一個或多個實施例中，Z環選自於下述群組：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。 R_2 係選自於鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳係選自於氫、鹵素和可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基。 R_2' 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳係選自於氫、鹵素和可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基。 R_3 係

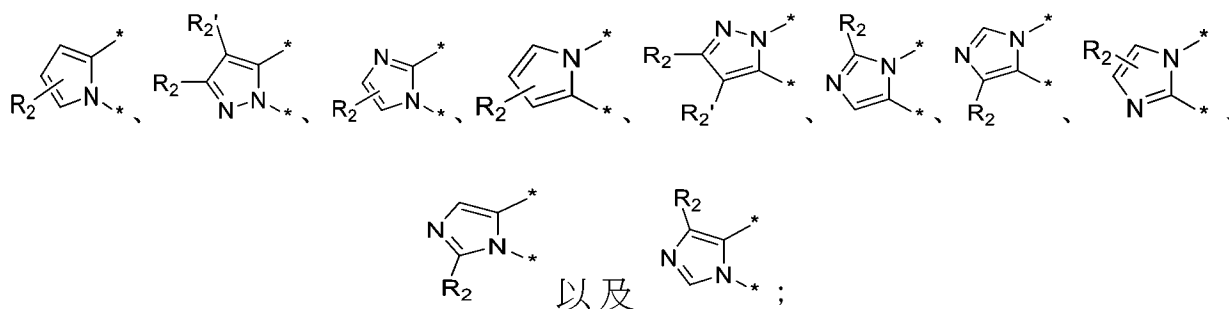
選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳係選自於氫和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。

【0065】在化學式IIa化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自下述群組：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。R₂係選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₆烷基和可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；較佳係選自於氫、鹵素和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。R₃係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳係選自於氫和選擇性取代的C₁₋₃烷基。


【0066】在化學式IIb和IIc化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自下述群組：




其中 R_2 和 R_2' 如任何前述實施例中所定義；較佳地，在這些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素；在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素。

【0067】在化學式II(包括化學式IIa、IIb、IIc和IIId)化合物的一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自於 N 和 CR_1 ，其中 R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基，更佳地， R_1 是氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， A_1 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 全部為 CR_1 ，且每個 R_1 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2

為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0068】在化學式II(包括化學式IIa、IIb、IIc和IId)化合物的一個或多個實施例中，當Z環不為時， A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自於 N 和 CR_1 ，且 R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。更佳地， R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， A_1 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 全部為 CR_1 ，且每個 R_1 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0069】在化學式IIb化合物的一個或多個實施例中，當Z環為時， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 各自獨立地為 N 或 CR_1 ，其 R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基，更佳地， R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3

均為 CR_1 ，其中 R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

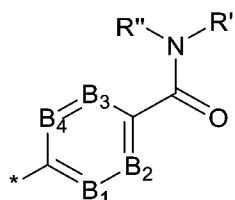
【0070】 在化學式II(包括化學式IIa、IIb、IIc和IId)化合物的一個或多個實施例中， R_6 是可選擇性取代的6-14元芳香基或可選擇性取代的5-10元雜芳基。其中，上述可選擇性取代的6-14元芳香基和可選擇性取代的5-10元雜芳基，各自可以獨立地被選自於由鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、氨基(- $NR'R''$)、氨醯基(- $C(O)-NR'R''$)、羧基和選擇性地被1至3個選自於 C_{1-4} 烷基所取代的含氮雜芳基(例如，5-10元含氮雜芳基，尤其是5元或6元含氮雜芳基)所組成的一群組中的1至5個取代基所取代。其中上述 R' 和 R'' 各自較佳獨立地為 H 、可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基；較佳為 H 、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。在一些較佳的實施例中， R_6 的取代基至少包括氨醯基(- $C(O)-NR'R''$)，且可選地更包括選自於由鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基鹵代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基所組成的一群組中的一個或兩個取代基。在一些較佳的實施例中， R_6 為可選擇性取代的5-10元雜芳基，較佳為可選擇性取代的任5-10元含氮雜芳基。較佳地，5-10元雜芳基或5-10元含氮雜芳基至少被氨醯基(- $C(O)-NR'R''$)所取代；且可選擇性地進一步被

選自於由鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基所組成之一群組中的一個或兩個取代基所取代。較佳地，當上述 R' 和 R'' 被取代時，取代基可以是選自於鹵素、羥基和氨基所組成之一群組中的1至5個基團。

【0071】較佳地， R_6 為可選擇性取代的苯基、可選擇性取代的吡啶基、可選擇性取代的嘧啶基、可選擇性取代的吡嗪基或可選擇性取代的噻嗪基。較佳地，當 R_6 被取代時，取代基可以是1至5個選自於由鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、氨醯基和羧基所組成的一群組。更佳地， R_6 至少被一個氨醯基($-C(O)-NR'R''$)取代。較佳地，上述氨醯基位於 R_6 的對位。較佳地，上述氨醯基基為 $-C(O)-NR'R''$ 。其中， R' 和 R'' 各自較佳獨立地為H、可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基，較佳為H、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。較佳地，當上述 R' 和 R'' 被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、羥基、氧和氨基所組成的一群組中的1至5個基團。較佳地，上述可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的烷氧基，可以被選自於由鹵素、羥基、氧和氨基所組成的一群組中的1至5個基團所取代。在較佳的實施例中， R_6 上的取代基至少包括一個氨醯基($-C(O)-NR'R''$)，且可選擇性地包括選自於由鹵素、氰基、 C_{1-4}

烷基、鹵代C₁₋₄烷基和C₃₋₆環烷基所組成的一群組中的一或二個取代基。更加地，上述氨醯基(-C(O)-NR'R'')位於對位。

【0072】在化學式II(包括化學式IIa、IIb、IIc和IId)化合物的一個或多個實施例中，R₆較佳為以述基團：

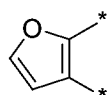


其中，B₁、B₂、B₃和B₄獨立地選自於N和CR₇；R₇選自於由氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的碳環基、可選擇性取代的烯基和可選擇性取代的炔基所組成的一群組。其中，R'和R''各自獨立地為氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基；較佳為氫、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基和可選擇性取代的3-6元雜環基團。*表示上述基團與化合物其餘部分連接的位置。較佳地，含有B₁、B₂、B₃和B₄的基團為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。較佳地，R₇為H、鹵素、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵代C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基。較佳地，B₃為N，B₄為CR₇，B₁和B₂均為CH，其中R₇為H、鹵素、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵代C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基。較佳地，當上述R'和R''被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、羥基和氨基所組成的一群組中的1至5個基團。較佳地，R'為氫；R''為氫、C₁₋₃烷

基、氘代C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、鹵代C₁₋₃烷基、被羥基所取代的C₁₋₃烷基或C₃₋₆雜環基。

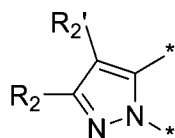
【0073】較佳地，在本說明書所述的實施例中，上述R₇是可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的碳環基團、可選擇性取代的烯基或可選擇性取代的炔基；其可以獨立地被選自於鹵素、羥基和氨基所組成的一群組中的1至5個取代基所取代。

【0074】在化學式IIa化合物的一個或多個實施例中，Z環為：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。A₁為CH，A₂為CR₁，且A₃為CH。或者A₁和A₂兩者皆為CH，A₃為CR₁，其中CR₁為鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；較佳為鹵素；更佳為F。R₆如前述實施例中任一者中所定義。

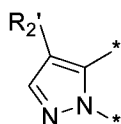
【0075】在化學式IIc化合物的一個或多個實施例中，Z環為：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。R₂係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₂'係選自

於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。此外， R_2 和 R_2' 中至少一者為非氫取代基。較佳地，上述非氫取代基為鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ，且 A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 兩者皆為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 CR_1 為鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為鹵素；更佳為 F 。 R_6 如前述實施例中任一者中所定義。

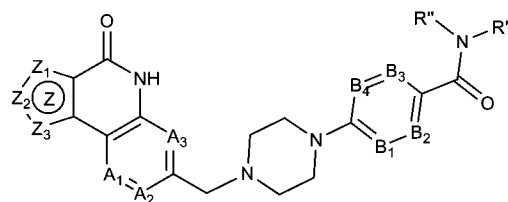
【0076】在化學式IIc化合物的一個或多個實施例中， Z 環為：



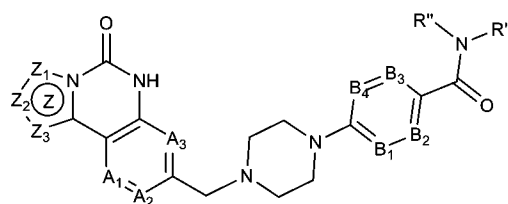
其中，*表示 Z 環與化合物其餘部分連接的位置； R_2' 係選自於鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳係選自於鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基； A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ，且 A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 兩者皆為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 CR_1 為鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為鹵素；更佳為 F 。 R_6 如前述實施例中任一者中所定義。

【0077】在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物係以化學式III(包括化學式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)表示之，或者為其立體異構物、互變異構物、 N -氧化物、水合物、溶劑化

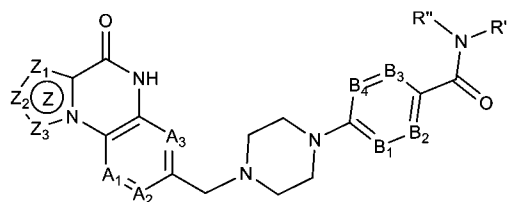
合物、同位素取代的衍生物，或其可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥：



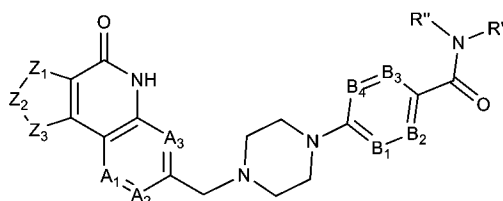
(化學式 IIIa)、



(化學式 IIIb)、



(化學式 IIIc)以及



(化學式 IIIId)

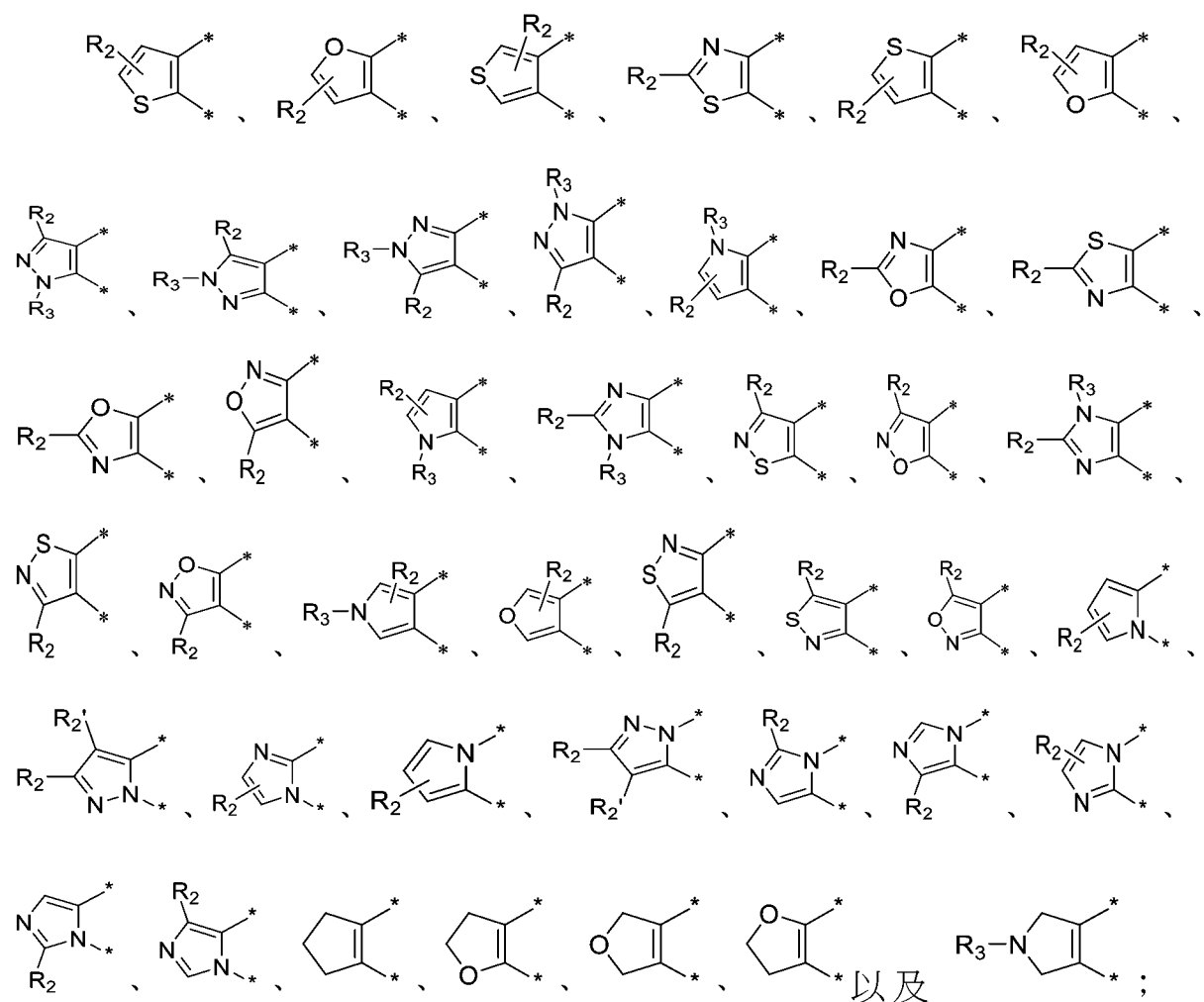
其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 A_1 、 A_2 和 A_3 如前述實施例中任一者所定義；

B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 係獨立地選自於N和 CR_7 ；

R_7 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的碳環基、可選擇性取代的烯基和可選擇性取代的炔基；

R'和R''係獨立地選自於氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基和可選擇性取代的雜芳基。

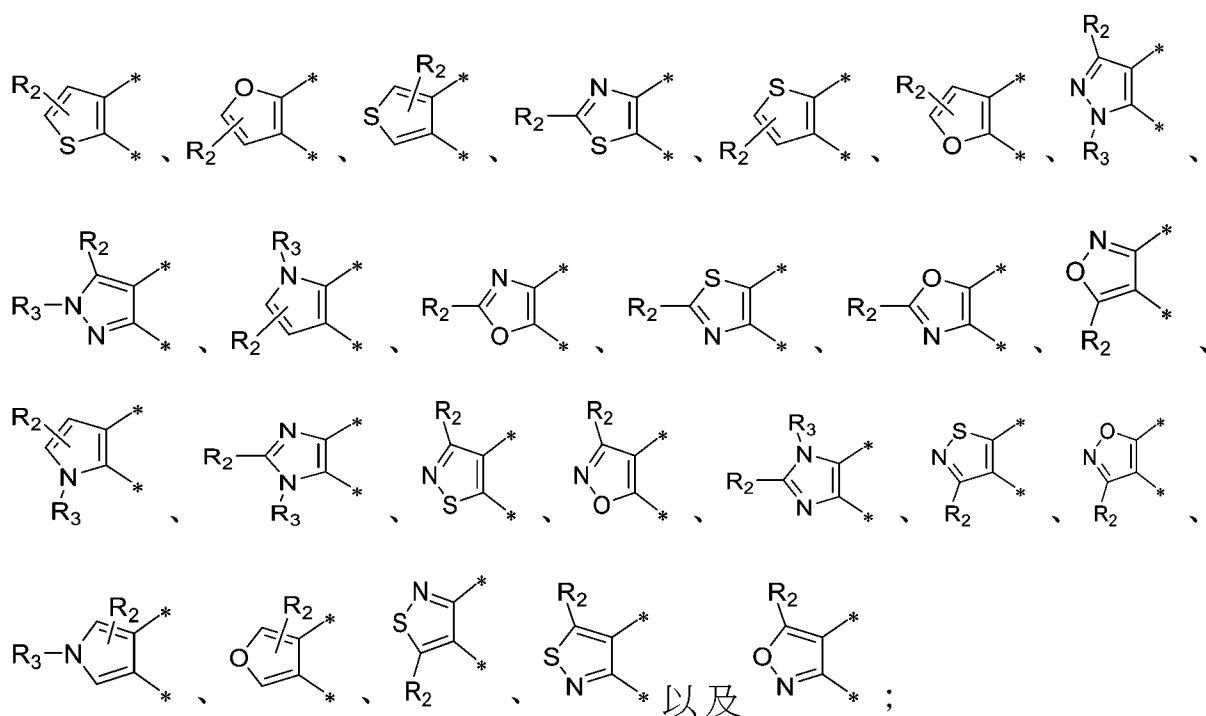
【0078】在化學式III(包括化學式IIIa、IIIb、IIIc和IIIId)化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述群組：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳係選自於氫、鹵素和

可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₂'係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，較佳係選自於氫、鹵素和可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₃係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳係選自於氫和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。

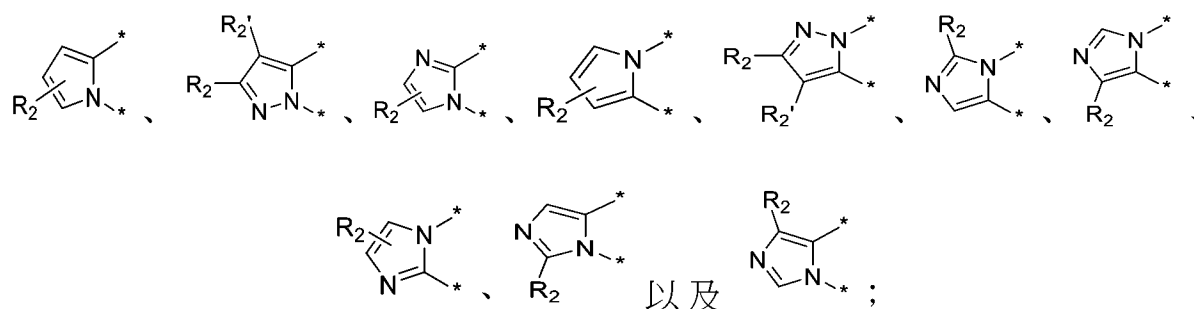
【0079】在化學式IIIa化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述群組：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，較佳係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₃

係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳係選自於氫和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。

【0080】 在化學式IIIb和IIIc化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述群組：

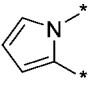


其中R₂和R₂'如任何前述實施例中所定義；較佳地，在這些實施例中，A₂和A₃中的至少一者為CR₁，且R₁為鹵素。在一些實施例中，A₂和A₃均為CR₁，且R₁基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中，A₃為CR₁，且R₁為鹵素。在一些實施例中，A₁為CR₁，A₂和A₃均為CH。或者A₁為CH，A₂為CR₁，A₃為CH。或者A₁和A₂均為CH，A₃為CR₁，其中R₁為鹵素。

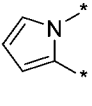
【0081】 在化學式III(包括化學式IIIa、IIIb、IIIc和IIIId)化合物的一個或多個實施例中，A₁、A₂和A₃各自獨立地選自於N和CR₁，其中R₁較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基。更佳地，R₁為氫、鹵素或C₁₋₃烷基。在一些實施例中，A₁和A₃中的至少一者為CR₁，且R₁為鹵素，例如氟。在一些實施例中，A₂和A₃中的至少一者為CR₁，且R₁為鹵素。

在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 全部為 CR_1 ，每個 R_1 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0082】 在化學式III(包括化學式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)化

合物的一個或多個實施例中，當 Z 環不為  時， A_1 、 A_2 和 A_3 各自獨立地選自於 N 和 CR_1 ，且 R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。更佳地， R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， A_1 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 皆為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 全部為 CR_1 ，且每個 R_1 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0083】 在化學式IIIb化合物的一個或多個實施例中，當 Z 環

為  時， A_1 為 CR_1 ； A_2 和 A_3 各自獨立地為 N 或 CR_1 。其中， R_1 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基； R_1 更佳為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_3 為 CR_1 ，其

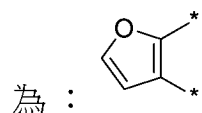
中 R_1 為鹵素，例如氟。在一些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一個或多個實施例中， A_1 、 A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，其中 R_1 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0084】 在化學式III(包括化學式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)化合物的一個或多個實施例中， B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 獨立地選自於由N和 CR_7 組成的一群組。其中 R_7 較佳為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基或可選擇性取代的 C_{3-6} 碳環基。更佳地， R_7 為氫、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基。在較佳的實施例中， B_1 和 B_2 均為 CH ， B_3 為N， B_4 為 CR_7 ，其中 R_7 較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基或可選擇性取代的 C_{3-6} 碳環基。更佳地， R_7 為氫、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基。

【0085】 在化學式III(包括化學式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)化合物的一個或多個實施例中， R' 和 R'' 各自獨立地為氫、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或可選擇性取代的5-6元雜環基。較佳地， R' 為氫， R'' 為氫、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基、氧代 C_{1-3} 烷基或3-6元雜環基。

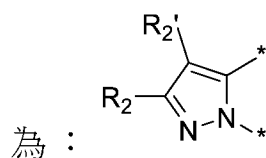
【0086】在較佳的實施例中，本說明書所述的-C(O)-NR'R''基團、R'和R''各自獨立地為氫、可選擇性取代的C₁₋₄烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。在更佳的實施例中，R'為氫，R''為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基或氘代C₁₋₃烷基。

【0087】在式化學IIIa化合物的一個或多個實施例中，Z環



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；A₁為CH，A₂為CR₁，且A₃為CH，或者A₁和A₂兩者皆為CH，A₃為CR₁，其中，R₁為鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基。較佳為鹵素，更佳為F。B₁、B₂、B₃、B₄、R'和R''如前述實施例中任一者中所定義。

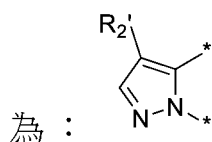
【0088】在式化學IIIc化合物的一個或多個實施例中，Z環



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，較佳係選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₂'係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，較佳係選自於氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。此

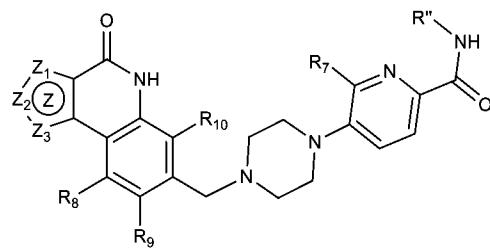
外， R_2 和 R_2' 中至少一者為非氫取代基。較佳地，上述非氫取代基為鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ，且 A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 兩者皆為 CH ， A_3 為 CR_1 。其中， R_1 為鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為鹵素；更佳為 F 。 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' 和 R'' 如前述實施例中任一者中所定義。

【0089】 在式化學IIIc化合物的一個或多個實施例中， Z 環

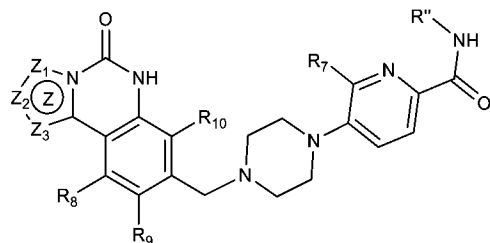


其中，*表示 Z 環與化合物其餘部分連接的位置； R_2' 係選自於鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳為鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ，且 A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 兩者皆為 CH ， A_3 為 CR_1 。其中， R_1 為鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為鹵素；更佳為 F 。 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' 和 R'' 如前述實施例中任一者中所定義。

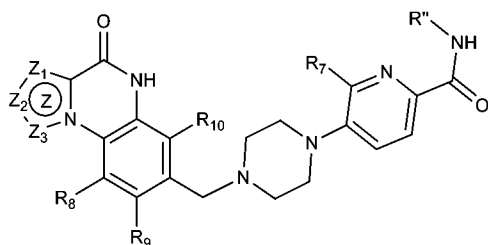
【0090】 在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物係以化學式IV(包括化學式IVa、IVb、IVc和IVd)表示之，或者為其立體異構物、互變異構物、 N -氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物，或其可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥：



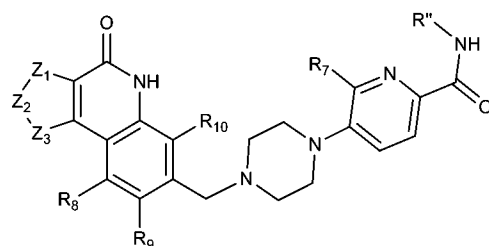
(化學式 IVa)、



(化學式 IVb)、



(化學式 IVc)以及



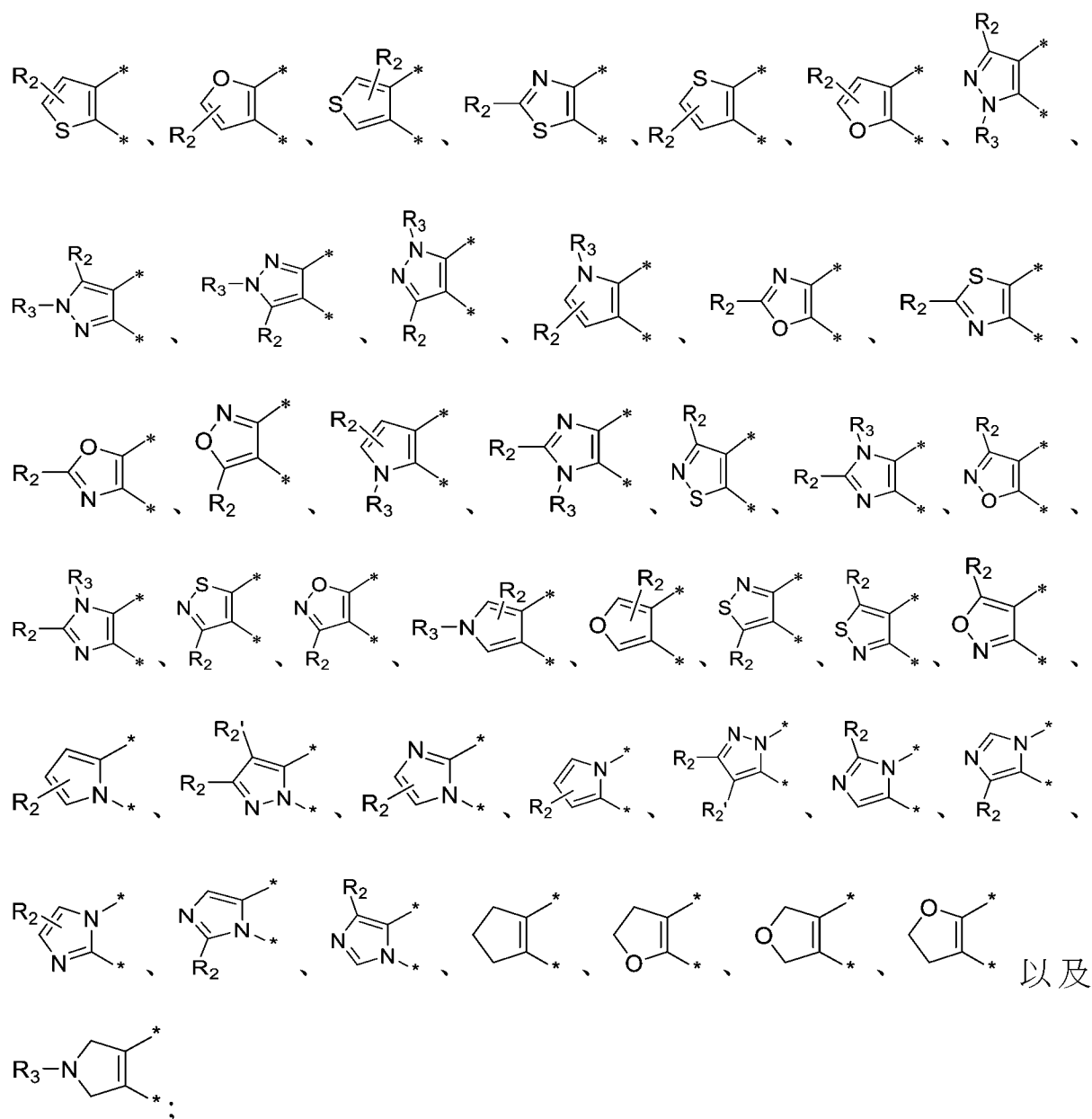
(化學式 IVd)

其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 R'' 如前述實施例中任一者所定義；

R_7 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基、可選擇性取代的碳環基、可選擇性取代的烯基和可選擇性取代的炔基；

R_8 、 R_9 和 R_{10} 獨立地選自於氫、鹵素、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的烷氧基和可選擇性取代的碳環基。

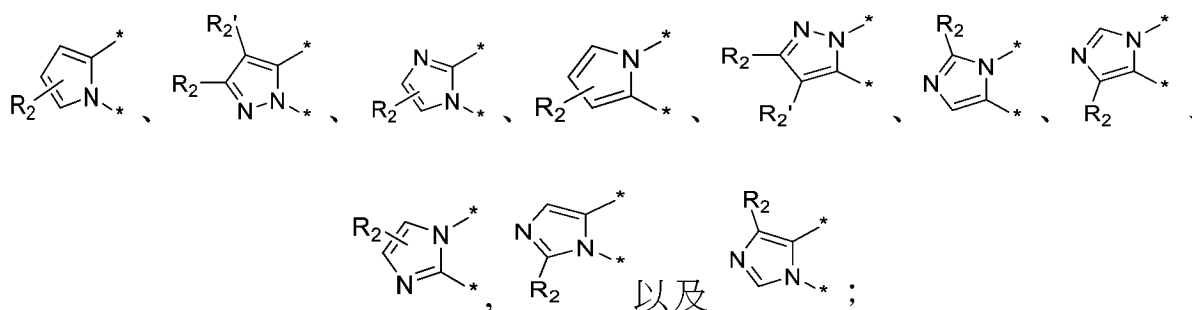
【0091】 在化學式IV(包括化學式IVa、IVb、IVc和IVd)化合物的一個或多個實施例中， Z 環係選自於下述的群組：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置； R_2 係選自於鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 R_2' 係選自於鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫、鹵素、可選擇性取代

的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₃係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基；較佳為氫和可選擇性取代的C₁₋₃烷基。較佳地，R₂、R₂'和R₃如前述任一實施例中所定義。

【0092】 在化學式IVb和IVc化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述的群組：



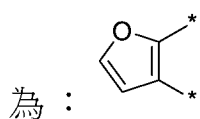
其中R₂和R₂'如前述任一實施例中所定義。較佳地，在這些實施例中，A₂和A₃中的至少一者為CR₁，其中，R₁為鹵素。在一些實施例中，A₂和A₃均為CR₁，且R₁基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中，A₃為CR₁，且R₁為鹵素。在一些實施例中，A₁為CR₁，A₂和A₃均為CH。或者A₁為CH，A₂為CR₁，A₃為CH。或者A₁和A₂均為CH，A₃為CR₁，其中R₁為鹵素。

【0093】 在化學式IV(包括化學式IVa、IVb、IVc和IVd)化合物的一個或多個實施例中，R₇為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；較佳為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基或鹵素。

【0094】在化學式IV(包括化學式IVa、IVb、IVc和IVd)化合物的一個或多個實施例中， R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自獨立地為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。較佳地， R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一者為非氫取代基。較佳地，上述非氫取代基為鹵素。在一個或多個實施例中， R_8 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_9 和 R_{10} 均為H。或者 R_8 為H， R_9 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_{10} 為H。或者 R_8 和 R_9 均為H， R_{10} 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R_9 和 R_{10} 中的至少一者為鹵素，較佳至少 R_{10} 為鹵素，例如氟。

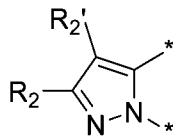
【0095】在化學式IV(包括化學式IVa、IVb、IVc和IVd)化合物的一個或多個實施例中， R'' 為氫、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基和可選擇性取代的3-6元雜環基。較佳為氫、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基或3-6元雜環基。

【0096】在化學式IVa化合物的一個或多個實施例中，Z環



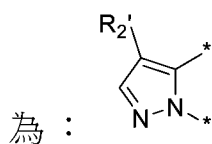
其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置； R_8 為H， R_9 和 R_{10} 之一者為鹵素或 C_{1-3} 烷基，另一者為氫； R_7 和 R'' 如前述實施例中任一者所定義。

【0097】在化學式IVc化合物的一些實施例中，Z環為：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₂'係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。另外，R₂和R₂'中至少一者為非氫取代基。較佳地，上述非氫取代基為鹵素、氰基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基。R₈、R₉、R₁₀任一者為鹵素或C₁₋₃烷基，其餘為氫。較佳R₈為鹵素或C₁₋₃烷基，R₉和R₁₀均為H。或者R₈為H，R₉為鹵素或C₁₋₃烷基，R₁₀為H。或者R₈和R₉均為H，R₁₀為鹵素或C₁₋₃烷基。R₇和R''如前述實施例中任一者所定義。

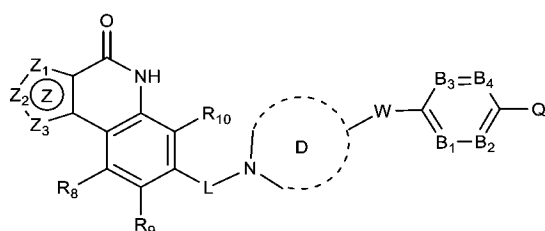
【0098】在化學式IVc化合物的一個或多個實施例中，Z環



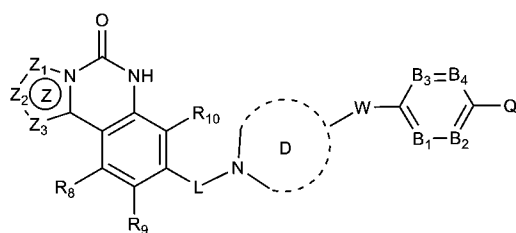
其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂'係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₈為H，R₉、和

R_{10} 之一者為鹵素或 C_{1-3} 烷基，另一者為氫。 R_7 和 R'' 如前述實施例中任一者所定義。

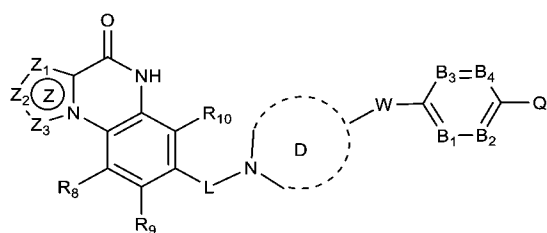
【0099】在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物以化學式V(包括式Va、Vb、Vc和Vd)表示之，或者為其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物，或其可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥：



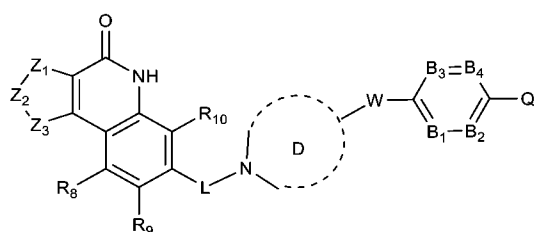
(化學式 Va)、



(化學式 Vb)、



(化學式 Vc)以及



(化學式 Vd)

其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 如前述實施例中任一者所定義；

D環是可選擇性取代的4至12元含N雜環基。上述含有至少1個N原子的含N雜環基係選自於4-12元單環基或5-12元螺環基。上述含N雜環基還可以包括1至4個選自於N、O或S的雜原子，並且可選擇性地進一步被1個或多個R'''取代；

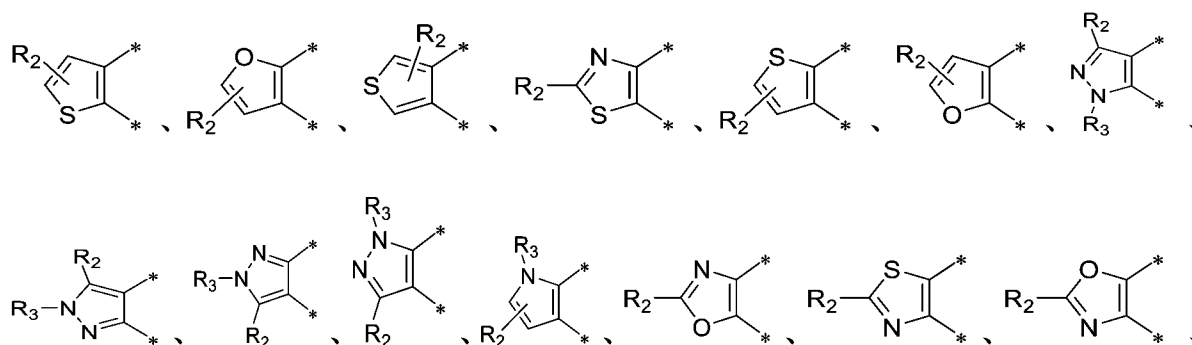
W為一個單鍵、O或-NR'-；

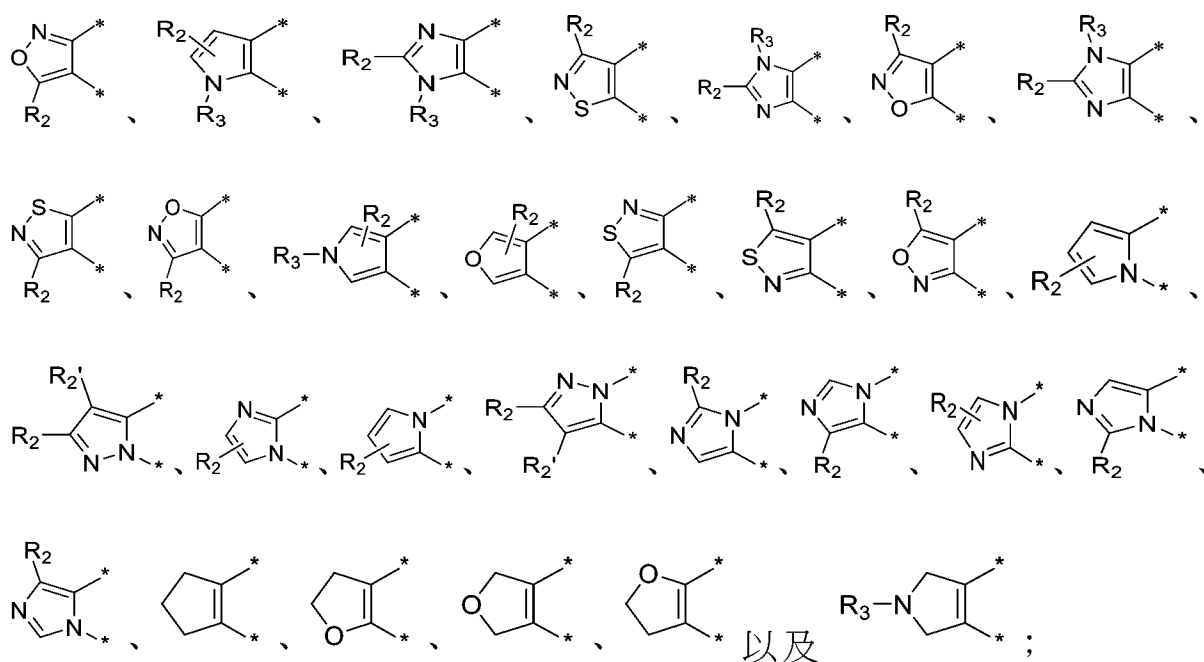
Q為可選擇性取代的氨基醯基(-C(O)-NR'R'')或可選擇性取代的雜芳基；

R'和R''各自獨立地選自於氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基和可選擇性取代的雜芳基；

R'''選自鹵素、羥基、氰基或C₁₋₆烷基。上述C₁₋₆烷基可選擇性地進一步被一個或多個選自於羥基、鹵素或氰基的取代基所取代。或者任意兩個R'''可形成3-8元環。

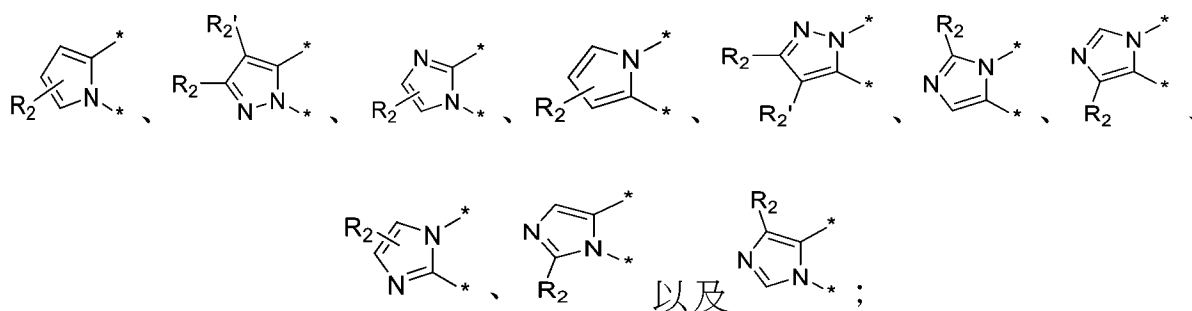
【0100】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)的化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述的群組：





其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。 R_2 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 R_2' 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳係選自於氫、鹵素和可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基。 R_3 係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳係選自於氫和可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基。較佳地， R_2 、 R_2' 和 R_3 如前述任一實施例中所定義。

【0101】 在化學式Vb和Vc化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述的群組：



其中 R_2 和 R_2' 如前述任一實施例中所定義。 A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，其中， R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素。

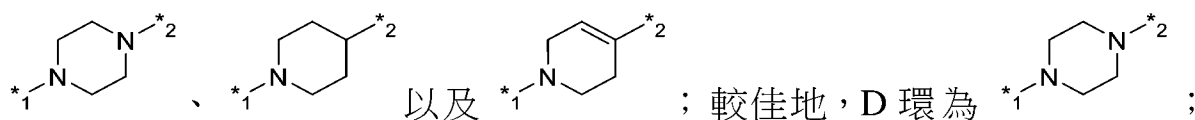
【0102】在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中， R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自獨立地為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。較佳地， R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基。較佳地， R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一者為非氫取代基。較佳地，上述非氫取代基為鹵素。在一個或多個實施例中， R_8 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_9 和 R_{10} 均為H。或者 R_8 為H， R_9 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_{10} 為H。或者 R_8 和 R_9 均為H， R_{10} 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R_9 和 R_{10} 中的至少一者為鹵素，較佳至少 R_{10} 為鹵素，例如氟。

【0103】在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)的化合物的一個或多個實施例中，L為可選擇性地被1至2個 C_{1-3} 烷基取代

的亞烷基；更佳為可選擇性地被1至2個C₁₋₃烷基取代的C₁₋₃亞烷基。較佳為可選擇性地被1至2個C₁₋₃烷基取代的亞甲基。

【0104】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中，D環是可選擇性取代且含有至少1個N原子的4-7元單環。較佳的D環為可選擇性取代的哌嗪基、可選擇性取代的哌啶基、可選擇性取代的二氫吡啶基或可選擇性取代的吡咯烷基。當D環被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、羥基、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基所組成的一群組中的1至3個基團。

【0105】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中，D環係選自於下述的群組：



其中*1表示D環與L連接的位置；*2表示D環連接到W上的位置。

【0106】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中，W為一個單鍵或-NH-。

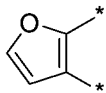
【0107】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中，D環為可選擇性取代的哌嗪基、可選擇性取代的哌啶基或可選擇性取代的二氫吡啶基，且W為一個單鍵。

在一個或多個實施例中，D環為可選擇性取代的吡咯烷基，W為-NH-。

【0108】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中，B₁、B₂、B₃和B₄獨立地選自於由N和CR₇組成的一群組。其中R₇較佳為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基或可選擇性取代的C₃₋₆碳環基。更佳地，R₇為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基。在較佳的實施例中，B₁和B₂均為CH，B₃為N，B₄為CR₇，其中R₇較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基或可選擇性取代的C₃₋₆碳環基。更佳地，R₇為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基。

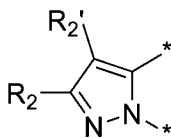
【0109】 在化學式V(包括化學式Va、Vb、Vc和Vd)化合物的一個或多個實施例中，Q為-C(O)-NR'R''。其中R'和R''各自獨立地為氫、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基。較佳為氫、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₆環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。在一個或多個實施例中，Q為可選擇性地被選自於鹵素、氰基、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和鹵代C₁₋₃烷氧基所組成的一群組中的1至3個取代基所取代的5元雜芳基。上述5元雜芳基較佳為吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。

【0110】 在化學式Va化合物的一個或多個實施例中，Z環為：



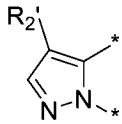
其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置； R_8 為H， R_9 和 R_{10} 之一者為鹵素或 C_{1-3} 烷基，另一者為氫；L、D環、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 和Q如前述實施例中任一者所定義。

【0111】在化學式Vc化合物的一些實施例中，Z環為：



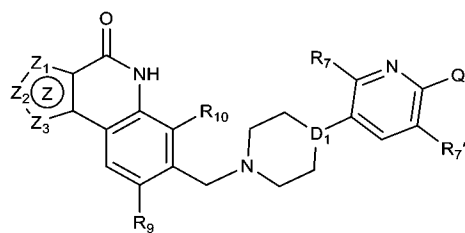
其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置； R_2 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 $R_{2'}$ 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。此外， R_2 和 $R_{2'}$ 中至少一者為非氫取代基，較佳地，上述非氫取代基為鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。 R_8 、 R_9 和 R_{10} 任一者為鹵素或 C_{1-3} 烷基，其餘為氫。較佳 R_8 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_9 和 R_{10} 均為H。或者 R_8 為H， R_9 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_{10} 為CH。或者 R_8 和 R_9 均為H， R_{10} 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。L、D環、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 和Q如前述任一實施例中所定義。

【0112】在化學式Vc化合物的一個或多個實施例中，Z環為：

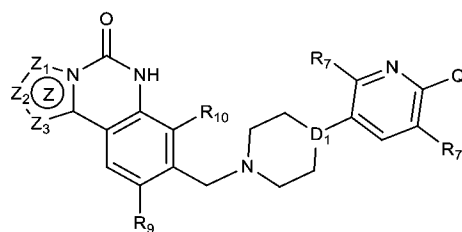


其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置。 R_2' 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 R_8 為H， R_9 和 R_{10} 之一者為鹵素或 C_{1-3} 烷基，另一者為氫。L、D環、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 和Q如前述任一實施例中所定義。

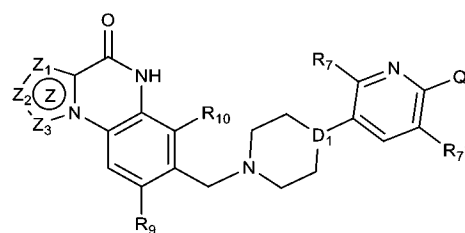
【0113】在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物以化學式VI(包括化學式VIa、VIb和VIc)表示之，或者為其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物，或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥：



(化學式 VIa)、



(化學式 VIb)以及



(化學式 VIc)

其中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_7 、 D_1 和 Q 如前述實施例中任一者所定義；

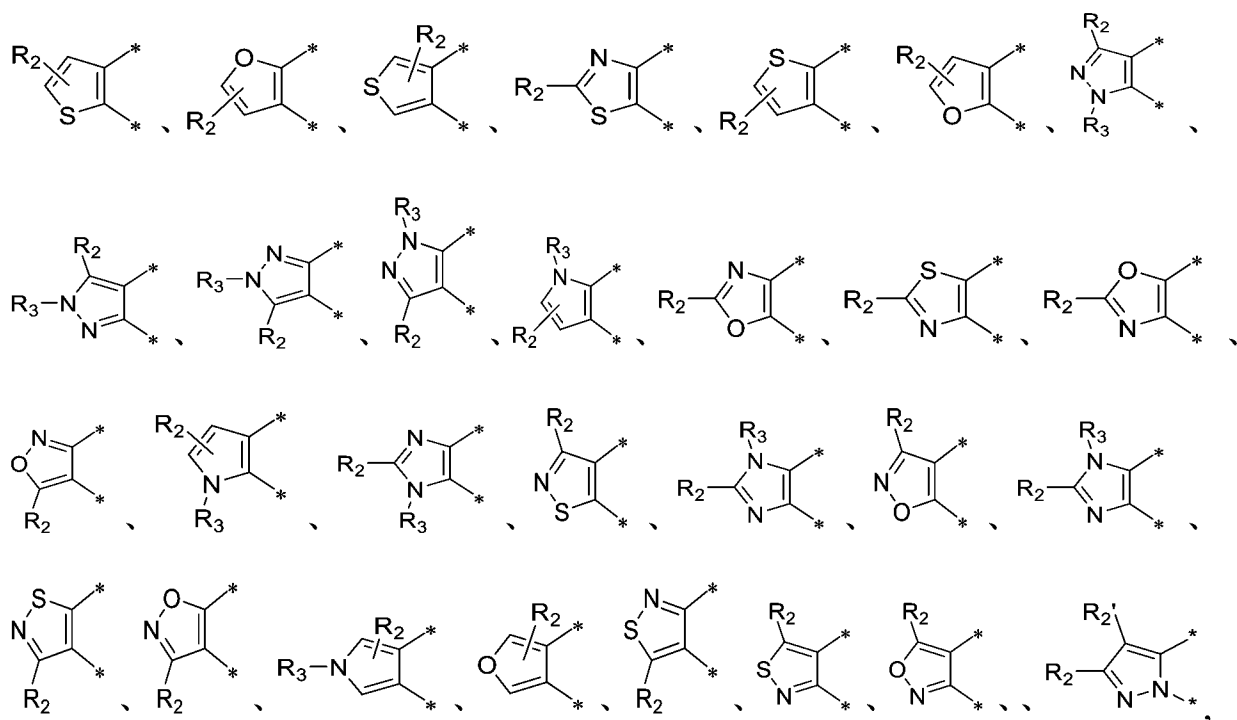
R_7' 為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；

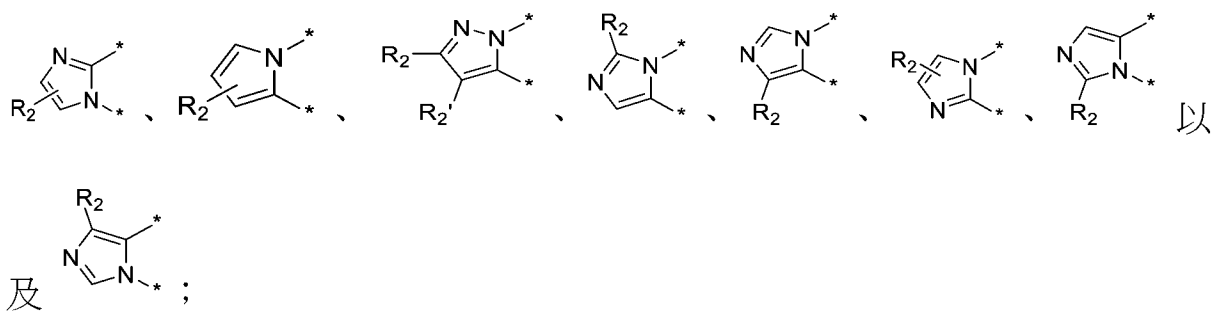
R_9 和 R_{10} 各自獨立地為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；且 R_9 和 R_{10} 中的至少一者不是氫；

D_1 為 N 或 CR_{11} ；

R_{11} 是 H 、鹵素、氰基、羥基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。

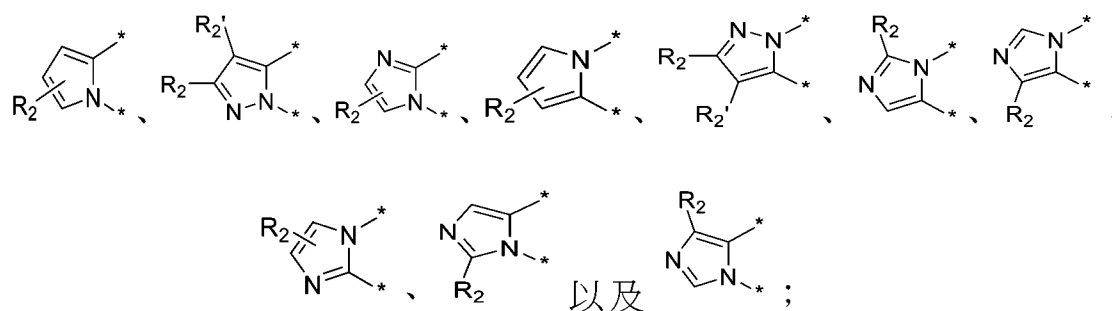
【0114】在化學式VI(包括化學式VIa、VIb和VIc)的化合物的一個或多個實施例中， Z 環係選自於下述的群組：





其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置； R_2 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 R_2' 係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。 R_3 係選自於氫、可選擇性取代的烷基和可選擇性取代的環烷基，較佳選自於氫和可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基。較佳地， R_2 、 R_2' 和 R_3 如前述任一實施例中所定義。

【0115】 在化學式VIb和VIc化合物的一個或多個實施例中，Z環係選自於下述群組：



其中 R_2 和 R_2' 如前述任一實施例中所定義。較佳地，在這些實施例中， A_2 和 A_3 中的至少一者為 CR_1 ，其中， R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_2 和 A_3 均為 CR_1 ，且 R_1 基團中的至少一者為鹵素。在一些實施例中， A_3 為 CR_1 ，且 R_1 為鹵素。在一些實施例中， A_1 為 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH 。或者 A_1 為 CH ， A_2 為 CR_1 ， A_3 為 CH 。或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素。

【0116】 在化學式VI(包括化學式VIa、VIb和VIc)化合物的一個或多個實施例中， R_9 為氫， R_{10} 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一個或多個實施例中， R_9 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_{10} 為氫。在一些實施例中， R_9 為氫， R_{10} 為鹵素。或者 R_9 為鹵素， R_{10} 為氫。鹵素較佳為F。

【0117】 在化學式VI(包括化學式VIa、VIb和VIc)化合物的一個或多個實施例中， D_1 為N或CH。

【0118】 在化學式VI化合物(包括化學式VIa、VIb和VIc)的一個或多個實施例中， R_7 和 R_7' 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。較佳地， R_7 和 R_7' 各自獨立地為氫、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基，更佳地， R_7 和 R_7' 各自獨立地為氫， C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、氰基或鹵素。較佳地， R_7 和 R_7' 中的至少一者不是氫。較佳地， R_7 為 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基； R_7' 為氫。或者 R_7 為氫， R_7' 為 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基。更佳地，

R_7 為 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基， $R_{7'}$ 為氫。

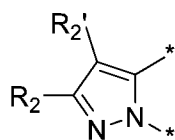
【0119】 在化學式 VI (包括化學式 VIa、VIb 和 VIc) 化合物的一個或多個實施例中，Q 為前述任一實施例中所述的 $-C(O)-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 各自獨立地為氫、可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基。較佳為氫、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或可選擇性取代的 3-6 元雜環基。在一個或多個實施例中，Q 為可選擇性地被選自於鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和鹵代 C_{1-3} 烷氧基中的 1 至 3 個取代基所取代的 5 元雜芳基。上述 5 元雜芳基較佳為吡咯基、吡啶基、咪啶基或三啶基。

【0120】 在化學式 VIa 化合物的一個或多個實施例中， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一者為 O，另外兩者為 CR_1 ，其中， R_1 選自於氫、鹵素和 C_{1-3} 烷基。較佳地， Z_1 為 O， Z_2 和 Z_3 均為 CH。較佳地，在一些實施例中， R_9 為非氫取代基，例如鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為鹵素，更佳為 F。更佳地，在一些實施例中， R_{10} 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基；較佳為氫。 D_1 為 N 或 CH。 R_7 為氫、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基或鹵代 C_{1-3} 烷基。 $R_{7'}$ 為氫、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、氰基或 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫或鹵素。Q 為 $-C(O)-NR'R''$ 或可選擇性地被選自於鹵素和 C_{1-3} 烷基的 1-2

個基團所取代的吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。其中，R'和R''各自獨立地選自於氫、C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基。

【0121】在化學式VIa化合物的一個或多個實施例中，Z₁、Z₂和Z₃之一者為O，另外兩者為CR₁。較佳地，Z₁為O，Z₂和Z₃均為CH；R₁選自於氫、鹵素和C₁₋₃烷基；R₁₀為非氫取代基，例如鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；較佳為鹵素，更佳為F。R₉為氫、鹵素或C₁₋₃烷基，較佳為氫。D₁為N或CH。R₇為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基；較佳為氫、鹵素、C₁₋₃烷基或鹵代C₁₋₃烷基。R_{7'}為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基；較佳為氫或鹵素。Q為-C(O)-NR'R''或可選擇性地被選自於鹵素和C₁₋₃烷基的1-2個基團所取代的吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。其中，R'和R''各自獨立地選自於氫、C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基。較佳地，在這些實施例中，排除R₉為H、R₁₀為F、R₇為甲基、D₁為N、R_{7'}為H、Q為-C(O)-NH(CH₃)或-C(O)-NH(CD₃)；以及R₉為H，R₁₀為F，R₇為F，D₁為N，R_{7'}為H，Q為-C(O)-NH(CH₃)或-C(O)-NH(CD₃)的化合物。

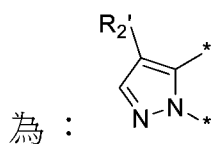
【0122】在化學式VIc化合物的一些實施例中，Z環為：



其中，*表示Z環與化合物其餘部分連接的位置；R₂係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷

氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳為氫、鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₂'係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。此外，R₂和R₂'中至少一者為非氫取代基，較佳地，上述非氫取代基為鹵素、氰基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基。R₉和R₁₀之一者為鹵素或C₁₋₃烷基，另一者為氫。D₁為N或CH。R₇為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基；較佳為氫、鹵素、C₁₋₃烷基或鹵代C₁₋₃烷基。R₇'為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基；較佳為氫或鹵素。Q為-C(O)-NR'R''或可選擇性地被選自於鹵素和C₁₋₃烷基的1-2個基團所取代的吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。其中，R'和R''各自獨立地選自於氫、C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基。

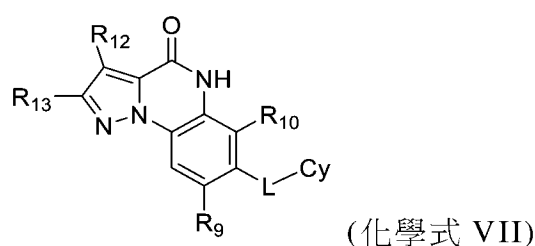
【0123】在化學式VIc化合物的一個或多個實施例中，Z環



其中，R₂'係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基；較佳係選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。R₈為H，R₉和R₁₀中的至少一者為鹵素或C₁₋₃烷基，另一者為氫。D₁為N或CH。R₇為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃

烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基；較佳為氫、鹵素、C₁₋₃烷基或鹵代C₁₋₃烷基。R_{7'}為氫、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵素、氰基或C₃₋₆環烷基；較佳為氫或鹵素。Q為-C(O)-NR'R''或可選擇性地被選自於鹵素和C₁₋₃烷基的1-2個基團所取代的吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。其中，R'和R''各自獨立地選自於氫、C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基。

【0124】在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物係以化學式VII表示，或者為其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或可藥用鹽、或其混合物或其先驅藥：



其中，R₉和R₁₀如化學式VI所定義；L和Cy如前述任一實施例中所定義。

R₁₂和R₁₃各自獨立地選自於氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，且R₁₂和R₁₃中的至少一者不是氫。

【0125】在化學式VII化合物的一個或多個實施例中，R₁₂和R₁₃各自獨立地為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可

選擇性取代的C₃₋₆環烷基。在一個或多個實施例中，R₁₂為氫，且R₁₃為鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。在一個或多個實施例中，R₁₂為鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，且R₁₃為氫。在較佳的實施例中，R₁₂為鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₃₋₆環烷基，且R₁₃為氫。更佳地，R₁₂為鹵素、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基，且R₁₃為氫。

【0126】 在化學式VII化合物的一個或多個實施例中，R₉為氫，R₁₀為鹵素或C₁₋₃烷基。在一個或多個實施例中，R₉為鹵素或C₁₋₃烷基，R₁₀為氫。在一些實施例中，R₉為氫，R₁₀為鹵素。或者R₉為鹵素，R₁₀為氫。鹵素較佳為F。

【0127】 在化學式VII化合物的一個或多個實施例中，L為可選擇性地被1至2個C₁₋₃烷基取代的亞烷基；更佳為可選擇性地被1至2個C₁₋₃烷基取代的C₁₋₃亞烷基。較佳為可選擇性地被1至2個C₁₋₃烷基取代的亞甲基。

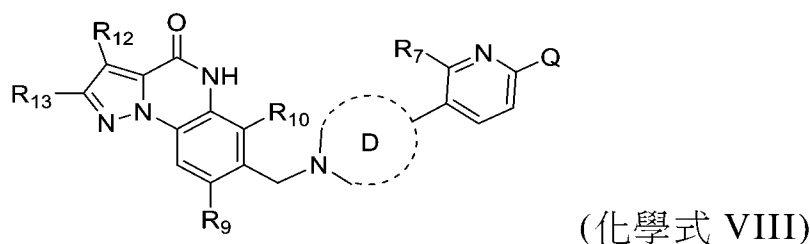
【0128】 在化學式VII化合物的一個或多個實施例中，L為未被取代的亞烷基，較佳為未被取代的C₁₋₃亞烷基，更佳為亞甲基。

【0129】 在化學式VII化合物的一個或多個實施例中，Cy為可選擇性取代的5-7元含氮雜環基。較佳地，5-7元含氮雜環基通過其本身的環氮原子(ring nitrogen atom)共價連接至L。更佳地，Cy為可選擇性取代的哌嗪基、哌啶基、二氫吡啶基或吡咯烷基。較佳地，化學式VII化合物之Cy上的取代基，係選自於鹵素、

可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基、氰基、羥基、氨基(-NR'R'')、可選擇性取代的6-14元芳香基、可選擇性取代的5-10元雜芳基、可選擇性取代的4-10元雜環基和可選擇性取代的C₃₋₈環烷基。其中，可選擇性取代的6-14元芳香基、可選擇性取代的5-10元雜芳基、可選擇性取代的4-10元雜環基和可選擇性取代的C₃₋₈環烷基，各自獨立地被選自於由鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、氨基(-NR'R'')、氨醯基(-C(O)-NR'R'')和羧基所組成的一群組中的1至5個取代基所取代。其中，R和R''較佳各自獨立地為H、可選擇性取代的C₁₋₁₀烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基；較佳為H、可選擇性取代的C₁₋₄烷基、可選擇性取代的C₃₋₈環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。在一些較佳的實施例中，上述6-14元芳香基、5-10元雜芳基、4-10元雜環基和C₃₋₈環烷基上的取代基，至少包括氨醯基(-C(O)-NR'R'')，且可選擇性地包括選自於由鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基和C₃₋₆環烷基所組成的一群組中的一個或兩個取代基。在一些較佳的實施例中，Cy可被可選擇性取代的5-10元雜芳基所取代；較佳可被可選擇性取代的5-10元含氮雜芳基(例如，吡啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基等)所取代。較佳地，5-10元雜芳基或5-10元含氮雜芳基至少被氨醯基(-C(O)-NR'R'')所取代，且可選擇性地進一步被選自於由鹵

素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 環烷基所組成的一群組中的一個或兩個取代基所取代。進一步較佳地，上述氨醯基(-C(O)-NR'R'')係位於對位。在一些更佳的實施例中， C_y 為可被可選擇性取代之吡啶基所取代的哌嗪基、可被可選擇性取代之吡啶基所取代的哌啶基，或者為可被可選擇性取代之吡啶基所取代的二氫吡啶基。且上述吡啶基，至少被氨醯基(-C(O)-NR'R'')所取代。較佳地，在本說明書所述實施例中，當上述R'和R''被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基和氨基等所組成之一族群中的1至5個基團。

【0130】 在化學式 I 化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物係以化學式 VIII 表示，或者為其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或可藥用鹽、或其混合物或其先驅藥：



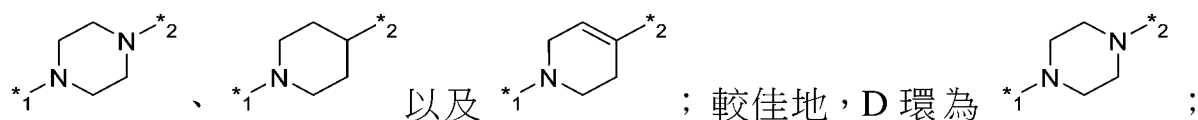
其中， R_9 和 R_{10} 如化學式VI和VII中所定義； R_{12} 和 R_{13} 如化學式VII中所定義；D環和Q如化學式V中所定義； R_7 如化學式IV和VI中所定義。

【0131】 在化學式VIII化合物的一個或多個實施例中， R_{12} 和 R_{13} 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。在一個或多個實施例中， R_{12} 為氫，且 R_{13} 為鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。在一個或多個實施例中， R_{12} 為鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，且 R_{13} 為氫。在較佳的實施例中， R_{12} 為鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，且 R_{13} 為氫。更佳地， R_{12} 為鹵素、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或或鹵代 C_{1-3} 烷基，且 R_{13} 為氫。

【0132】 在化學式VIII化合物的一個或多個實施例中， R_9 為氫， R_{10} 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。在一個或多個實施例中， R_9 為鹵素或 C_{1-3} 烷基， R_{10} 為氫。在一些實施例中， R_9 為氫， R_{10} 為鹵素。或者 R_9 為鹵素， R_{10} 為氫。鹵素較佳為F。

【0133】 在化學式VIII化合物的一個或多個實施例中，D環是可選擇性取代且含有至少1個N原子的4-7元單環。較佳的D環為可選擇性取代的哌嗪基、可選擇性取代的哌啶基或可選擇性取代的二氫吡啶基。當D環被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、羥基、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基所組成的一群組中的1至3個基團。

【0134】 在化學式VIII化合物的一個或多個實施例中，D環係選自於下述的群組：



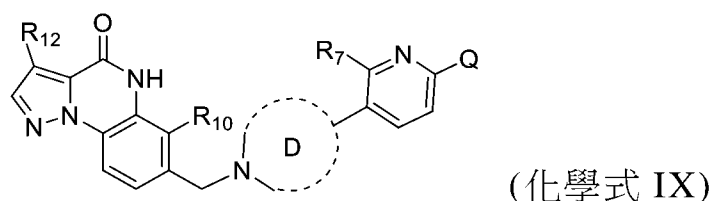
其中*1表示D環與亞甲基連接的位置；*2表示D環與吡啶基連接的位置。

【0135】 在化學式VIII化合物的一個或多個實施例中， R_7 為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。

【0136】 在化學式VIII化合物的一個或多個實施例中， Q 為前述任一實施例中所述的 $-C(O)-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 各自獨立地為氫、可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基。較佳為氫、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或可選擇性取代的3-6元雜環基。在一個或多個實施例中， Q 為可選擇性地被選自於鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和鹵代 C_{1-3} 烷氧基中的1至3個取代基所取代的5元雜芳基。上述5元雜芳基較佳為吡咯基、吡啶基、咪唑基或三唑基。

【0137】 在化學式I化合物的一個或多個實施例中，較佳的化合物係以化學式IX表示，或者為其立體異構物、互變異構物、

N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或可藥用鹽、或其混合物或其先驅藥：



其中，D環和Q如式化學V中所定義；R₇如化學式IV和VI中所定義；

R₁₀為鹵素、可選擇性取代的C₁₋₃烷基或可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；

R₁₂為鹵素、氰基、可選擇性取代的C₁₋₆烷基、可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基和可選擇性取代的C₃₋₆環烷基。

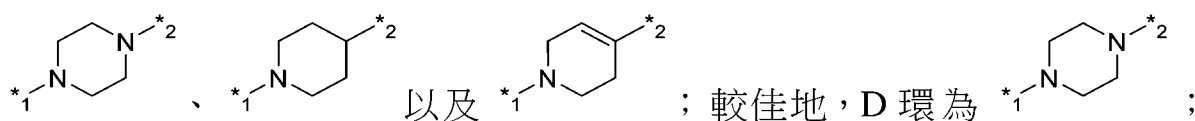
【0138】在化學式 IX 化合物的一個或多個實施例中，R₁₀ 為鹵素或 C₁₋₃ 烷基。在一個或多個實施例中，R₁₀ 為鹵素，較佳為 F。

【0139】在化學式 IX 化合物的一個或多個實施例中，R₁₂ 為鹵素、氰基、可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷基或可選擇性取代的 C₃₋₆ 環烷基。在較佳的實施例中，R₁₂ 為鹵素、C₁₋₃ 烷基或鹵代 C₁₋₃ 烷基。

【0140】在式 IX 化合物的一個或多個實施例中，D 環是可選擇性取代且含有至少 1 個 N 原子的 4-7 元單環。較佳的 D 環為可選擇性取代的哌嗪基、可選擇性取代的哌啶基或可選擇性取代的二氫吡啶基。當 D 環被取代時，取代基可以是選自於由鹵素、

羥基、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基所組成的一群組中的 1 至 3 個基團。

【0141】在化學式 IX 化合物的一個或多個實施例中，D 環係選自於下述的群組：



其中 *1 表示 D 環與亞甲基連接的位置；*2 表示 D 環與吡啶基連接的位置。

【0142】在化學式 IX 化合物的一個或多個實施例中， R_7 為氫、鹵素、氰基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基或可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基。較佳地， R_7 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。更佳地， R_7 為鹵素或 C_{1-3} 烷基。

【0143】在式 IX 化合物的一個或多個實施例中，Q 為前述任一實施例中所述的 $-C(O)-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 各自獨立地為氫、可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、可選擇性取代的雜環基、可選擇性取代的芳香基或可選擇性取代的雜芳基。較佳為氫、可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、可選擇性取代的 C_{3-6}

環烷基或可選擇性取代的 3-6 元雜環基。更佳地，R' 為 H，R'' 為可選擇性地被 1 至 5 個鹵素所取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基。

【0144】應當理解的是，儘管 Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、A₁、A₂、A₃、L、Cy、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、D₁、B₁、B₂、B₃、B₄，W、Q、R' 和 R'' 在上述說明書中是被分別地描述，但是其所描述的特徵，尤其是較佳的特徵，可以被任意組合以形成與本說明書所述化學式 I (包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX) 範圍不同的化合物。例如，在本說明書所述化學式 I (包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX) 化合物的一些實施例中。

【0145】較佳的化學式 I 化合物包括但不限定為：

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例1)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例2)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例3)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thiazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例

4)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[2,3-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例5)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例6)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one) (實施例7)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one) (實施例8) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one) (實施例9)

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,5-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-c]quinolin-4-one) (實施例10) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methyl-3,5-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-c]quinolin-4-one)(實施例11) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazi

n-1-yl)methyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例 12) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thiazolo[5,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例 13) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)oxazolo[5,4-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例 14) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazolo[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例 15) ;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例 16) ;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮
(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,4-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例 17) ;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮
(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例 18) ;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮
(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,4-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例 19) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮
(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-9-fluorothieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例 20) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-9-fluorothieno[3,4-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例21) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-9-fluorofuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例22) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-one) (實施例23) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-one) (實施例24) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazi

n-1-yl)methyl)-1,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-one) (實施例25) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-methyl-1,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-one) (實施例26) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噻唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isothiazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例27) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methyl-3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-one) (實施例28) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噻唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isothiazolo[5,4-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例29) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazolo[5,4-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例30) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isothiazolo[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例31) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isothiazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例32) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例33) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one) (實施例34) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one) (實施例35) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例36) ;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例37) ;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(9-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[2,3-c]quinolin-4(5H)-one) (實施例38) ;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(9-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例39)；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(9-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例40)；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(9-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)thiazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例41)；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(9-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例42)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例43)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例44)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例45)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例46)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazi

n-1-yl)methyl)-3-methylisoxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例47)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoropyrrolo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例48)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-fluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例49)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例50)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-fluoro-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例51)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-fluoro-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例52)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-9-fluoroimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例53)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-9-fluoroimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例54)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoroimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例55)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoroimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例56)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例57)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例58)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-chloro-pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例59)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-chloro-pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例60)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例61)；

8-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(ethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例62)；

8-((4-(2-甲基-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(ethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例63)；

8-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(cyclopropylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例64)；

8-((4-(2-甲基-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(cyclopropylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例65)；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(ethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例66)；

7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(cyclopropylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例67)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例68)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazi

n-1-yl)methyl)-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例69)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例70)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methyl-3,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例71)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoropyrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例72)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoropyrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例73)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例74)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例75)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例76)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-fluoropyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例77)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例78)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-fluoropyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例79)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-環戊烯並[c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,2,3,5-tetrahydro-4H-cyclopenta[c]quinolin-4-one)(實施例80)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-環戊烯並[c]喹啉-4-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-fluoropyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,2,3,5-tetrahydro-4H-cyclopenta[c]quinolin-4-one)(實施例81)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3,5-dihydrofuro[3,2-c]quinolin-4(2H)-one)(實施例82)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-fluoropyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3,5-dihydrofuro[3,2-c]quinolin-4(2H)-one)(實施例83)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3,5-dihydrofuro[3,4-c]quinolin-4(1H)-one)(實施例84)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-fluoropyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3,5-dihydrofuro[3,4-c]quinolin-4(1H)-one)(實施例85)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,2-dihydrofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例86)；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(6-methylcarbamoyl-2-fluoropyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-1,2-dihydrofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例87)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例88)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-8-fluoro-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例89)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例90)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-8-fluoro-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例91)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-methyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one)(實施例92)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-2,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-c]quinolin-4-one)(實施例93)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟惡唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-8-fluorooxazolo[5,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例94)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟惡唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorooxazolo[5,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例95)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-6-氟異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methyl-6-fluoroisoxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例96)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-8-氟異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methyl-8-fluoroisoxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例97)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例98)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,5-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-c]quinolin-4-one)(實施例99)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazi

n-1-yl)methyl)-6-fluoro-1-methyl-1,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-one)(實施例100)；

7-((4-(2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-(difluoromethyl)-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例101)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-8-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例102)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-methylfuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例103)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-甲基呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-8-methylfuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例104)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-chlorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例105)；

7-((4-(2-氟-6-氨基甲醯基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-carbamoylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例106)；

6-氟-7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(5-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例107)；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(6-(methylcarbamoyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例108)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperidi

n-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例109)；

7-((4-(2-氟-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例110)；

7-((4-(2-氟-6-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例111)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例112)；

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例113)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例114)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例115)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-2-methylfuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例116)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2,6-difluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例117)；

7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例118)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑並[1,5-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-7-fluoropyrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例119)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟吡唑並[1,5-c]喹唑啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-9-fluoropyrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例120)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例121)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例122)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例123)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例124)；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(ethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例125)；

7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(cyclopropylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例126)；

7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(5-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例127)；

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-cyano-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例128)；

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(2,2-difluoroethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例129)；

7-((4-(2-氟-6-(1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(1H-imidazol-5-yl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例130)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例131)；

7-((4-(2-二氟甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-difluoromethyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例132)；

7-((4-(2-三氟甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-trifluoromethyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例133)；

(R)-6-氟-3-甲基-7-((3-((6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

((R)-6-fluoro-3-methyl-7-((3-((6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例134)；

(R)-6-氟-7-((3-((2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

((R)-6-fluoro-7-((3-((2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例135)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-10-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例136)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-10-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例137)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,7-二氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,7-difluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例138)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,7-二氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2,7-difluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例139)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例140)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

(8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methyl-7-fluoroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例141)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluorooxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例142)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例143)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazolo[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例144)；

7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoroimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例145)；

(R)-7-((3-((6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

((R)-7-((3-((6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)methyl)-6-fluorofuro[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例146)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(2,2-difluoroethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例147)；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[2,3-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例148)；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,4-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例149)；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)furo[3,2-c]quinolin-4(5H)-one)(實施例150)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-2-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例151)；

6-氟-3-甲基-7-((6-甲基氨基甲醯基-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-3-methyl-7-((6-methylcarbamoyl-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例152)；

6-氟-3-甲基-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-3-methyl-7-((4-(6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例153)；

6-氟-7-((4-(2-氟-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-4-(methylcarbamoyl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例154)；

6-氟-7-((4-(2-氯-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-chloro-4-(methylcarbamoyl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例155)；

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-((四氫呋喃-3-基)氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

((R)-6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-((tetrahydrofuran-3-yl)carbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例156)；

6-氟-3-甲基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-3-methyl-7-((4-(8-(methylamino)-1,7-naphthyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例157)；

7-((4-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(6-(1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例158)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-((methyl-d3)carbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例159)；

7-((4-(2-環丙基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮
(7-((4-(2-cyclopropyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例160)；

6-氟-7-((4-(3-氟-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮
(6-fluoro-7-((4-(3-fluoro-4-(methylcarbamoyl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例161)；

6-氟-7-((4-(2-甲基-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮
(6-fluoro-7-((4-(2-methyl-4-(methylcarbamoyl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例162)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-6-氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮
(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-ethyl-6-fluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例163)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-氟基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-cyanopyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例164)；

6-氟-7-((2-氟-6-甲基氨基甲醯基-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((2-fluoro-6-methylcarbamoyl-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例165)；

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

((R)-6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例166)；

(R)-6-氟-3-甲基-7-((8-甲基氨基甲醯基-1,2,4a,5-四氫吡嗪並[1,2-d]吡啶並[2,3-b][1,4]惡嗪-3(4H)-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

((R)-6-fluoro-3-methyl-7-((8-methylcarbamoyl-1,2,4a,5-tetrahydropyrazino[1,2-d]pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例167)；

8-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(8-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl

)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例168)；

8-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(8-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例169)；

8-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(8-fluoro-7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例170)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例171)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例172)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例173)；

6-氯-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-chloro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例174)；

6-氯-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-chloro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例175)；

6-氯-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-chloro-7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例176)；

3,9-二氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(3,9-difluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例177)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例178)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-trifluoromethyl-6-fluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例179)；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(ethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例180)；

7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(cyclopropylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例181)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,8-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例182)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,8-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例183)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,8-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例184)；

7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-((methyl-d3)carbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例185)；

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(2,2-difluoroethylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例186)；

7-((4-(2-氟基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-cyano-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例187)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-fluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例188)；

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(3-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例189)；

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(3-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例190)；

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(3-fluoro-7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例191)；

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(3-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-chloropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例192)；

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(3-fluoro-7-((4-(2-methyl-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-chloropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例193)；

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(3-fluoro-7-((4-(2-chloro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-chloropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例194)；

7-((4-(2-氟-6-氟基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-cyanopyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例195) ;

(R)-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

((R)-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例196) ;

7-((2-氟-6-甲基氨基甲醯基-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮
(7-((2-fluoro-6-methylcarbamoyl-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例197) ;

(R)-7-((8-甲基氨基甲醯基-1,2,4a,5-四氫吡嗪並[1,2-d]吡啶並[2,3-b][1,4]惡嗪-3(4H)-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

((R)-7-((8-methylcarbamoyl-1,2,4a,5-tetrahydropyrazino[1,2-d]pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-yl)methyl)-3,6-difluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例198) ;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-3-氯吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl

)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyl-3-chloropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例199)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,3-二甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2,3-dimethylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例200)；

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-(三氟甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-cyano-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-6-fluoro-3-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例201)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氰基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-cyano-6-fluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例202)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-異丙基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(7-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)-3-isopropyl-6-fluoropyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例203)；

6-氟-7-(1-(4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

(6-fluoro-7-(1-(4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)ethyl)-3-methylpyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-one)(實施例204)；

7-氟-8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪唑並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮

(7-fluoro-8-((4-(2-fluoro-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)imidazo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-one)(實施例205)；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或可藥用鹽、或其混合物或其先驅藥：

【0146】 一些本發明化合物可能作為立體異構物，包括旋光異構物存在。本發明包括所有立體異構物和這樣的立體異構物的外消旋混合物，以及可以根據本領域技術人員眾所周知的方法分離出來的單獨的鏡像異構物(enantiomers)。

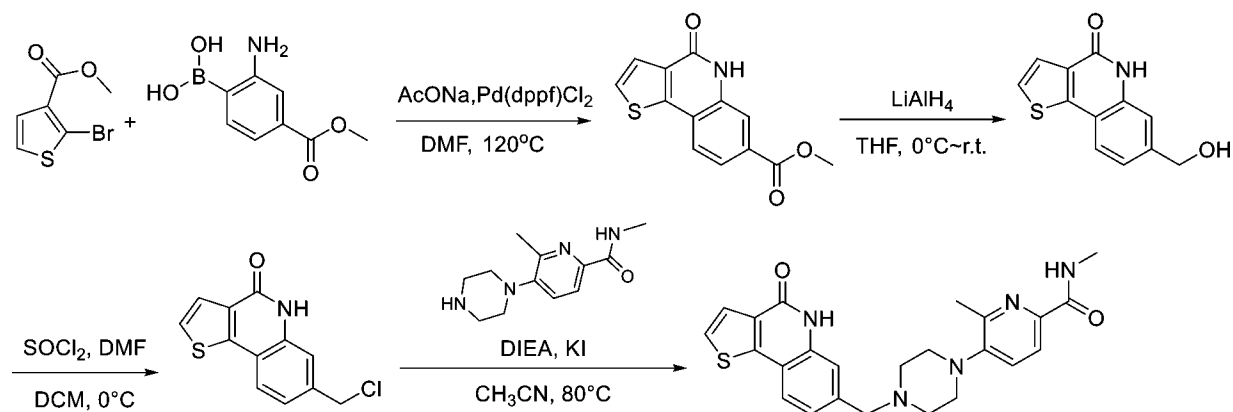
【0147】 可藥用鹽的例子包括無機和有機酸鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽和草酸鹽；以及與鹼，例如鈉羥基、三(羥基甲基)氨基甲烷(TRIS，氨丁三醇)和 N-甲基葡萄糖胺，所形成的無機和有機鹼鹽。

【0148】本發明化合物的先驅藥的實施例包括含有羧酸的化合物的簡單酯(例如依據本領域已知方法通過與 C₁₋₄ 醇縮合而獲得的酯)；含有羥基的化合物的酯(例如依據本領域已知方法通過與 C₁₋₄ 羧酸、C₃₋₆ 二酸或其酸酐例如琥珀酸酐和富馬酸酐縮合而獲得的酯)；含有氨基的化合物的亞胺(例如依據本領域已知方法通過與 C₁₋₄ 醛或酮縮合而獲得的亞胺)；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人(*J. Med. Chem.* 42:3623-3628 (1999))和 Greenwald 等人(*J. Med. Chem.* 42:3657-3667 (1999))描述的那些酯；含有醇的化合物的醛縮醇或酮縮醇(例如依據本領域已知方法通過與氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚縮合而獲得的那些縮醇)。

【0149】本發明化合物可使用本領域技術人員已知的方法或本發明新方法製得。具體來說，具有化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX) 的本發明化合物可如反應方案 1 中的反應實施例所示製得。2-溴噻吩-3-羧酸甲酯與(2-氨基-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸在乙酸鈉和 Pd(dppf)Cl₂ 的催化下，發生胺酯交換反應和 Suzuki 偶聯反應，得到產物 4-氧代-4,5-二氫噻吩並[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯。4-氧代-4,5-二氫噻吩並[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯與 LiAlH₄ 發生還原反應，得到產物 7-(羥甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。7-(羥甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮與 SOCl₂ 發生氯代反應，得到產物 7-(氯甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。7-(氯甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮與 N,6-

二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺發生取代反應，得到目標產物
7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)
噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案1

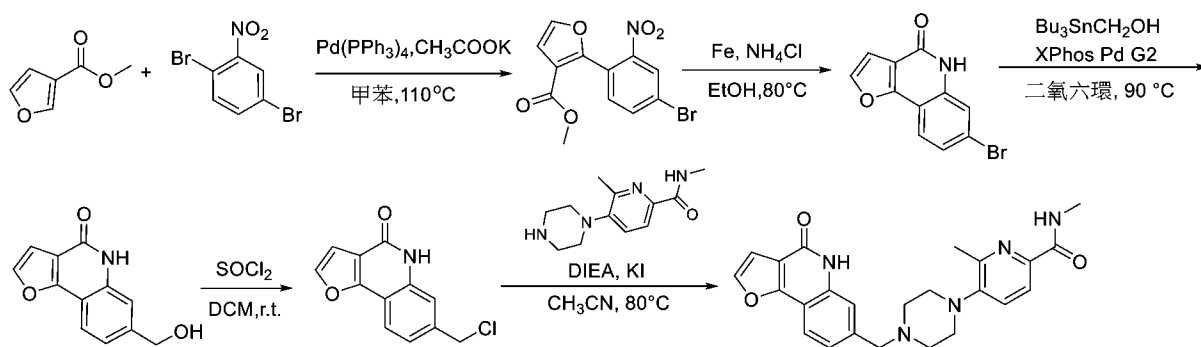


【0150】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 4-溴噻吩-3-羧酸甲酯替代 2-溴噻吩-3-羧酸甲酯，可制得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮。用 5-溴噻吩-4-羧酸甲酯替代 2-溴噻吩-3-羧酸甲酯，可制得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮。用 3-溴噻吩-2-羧酸甲酯替代 2-溴噻吩-3-羧酸甲酯，可制得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。用 3-溴呋喃-2-甲酸甲酯替代 2-溴噻吩-3-羧酸甲酯，可制得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。用 3-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸

甲酯替代 2-溴噻吩-3-羧酸甲酯，可製得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮。

【0151】 本發明化合物可如反應方案 2 中的反應實施例所示製得。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的催化下，呋喃-3-羧酸甲酯與 1,4-二溴-2-硝基苯發生 Heck 偶聯反應，得到產物 2-(4-溴-2-硝基苯基)呋喃-3-甲酸甲酯。2-(4-溴-2-硝基苯基)呋喃-3-甲酸甲酯與鐵粉、 NH_4Cl 反應得到產物 7-溴呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。在氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(XPhos Pd G2)的催化下，7-溴呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮與三丁基錫甲醇 ($\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$) 發生 Stille 偶聯反應，得到產物 7-(羥甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。7-(羥甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮與 SOCl_2 發生反應，得到產物 7-(氯甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。在 DIEA 和 KI 的催化下，7-(氯甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮與 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺發生取代反應，得到目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案 2

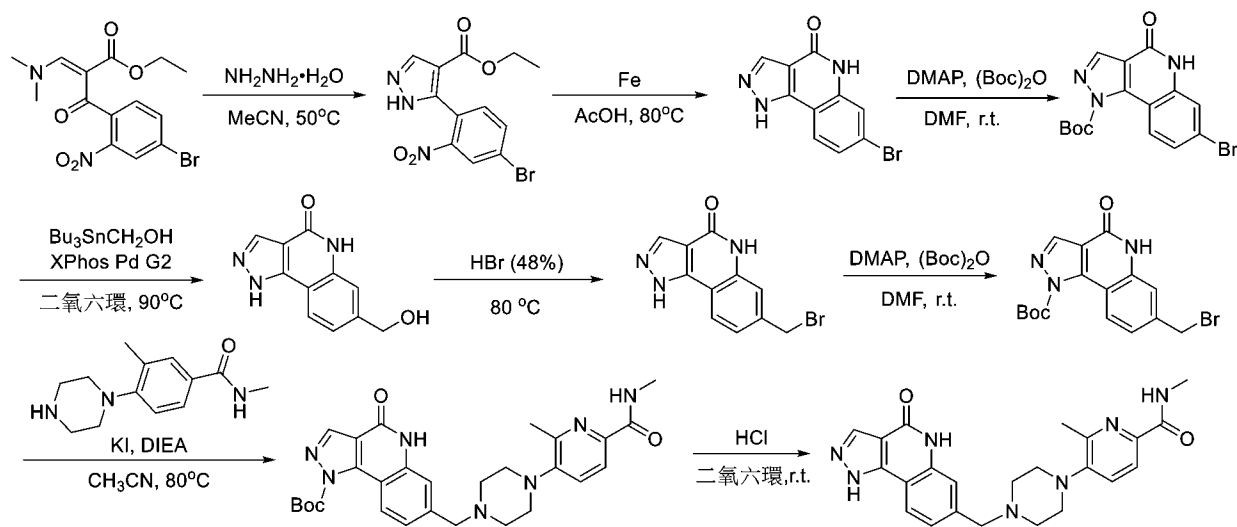


【0152】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 1-溴-2-氟-4-碘-3-硝基苯替換 1,4-二溴-2-硝基苯，可製得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。用 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替代 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。

【0153】 本發明化合物可如反應方案 3 中的反應實施例所示製得。2-(4-溴-2-硝基苯甲醯基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯與水合肼反應，得到產物 5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯。5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯與鐵粉、AcOH 反應，得到產物 7-溴-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。在 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 的催化下，7-溴-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮與二碳酸二叔丁酯 ((Boc)₂O) 反應，得到產物 7-溴-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯。在 XPhos Pd G2 的催化下，7-溴-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯與 Bu₃SnCH₂OH 發生 Stille 偶聯反應，得到產物 7-(羥甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。7-(羥甲

基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮與 HBr 反應，得到產物 7-(溴甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。在 DMAP 的催化下，7-(溴甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮與 (Boc)₂O 反應，得到產物 7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯。在 DIEA 和 KI 的催化下，7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯與 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺發生取代反應，得到目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。

反應方案 3

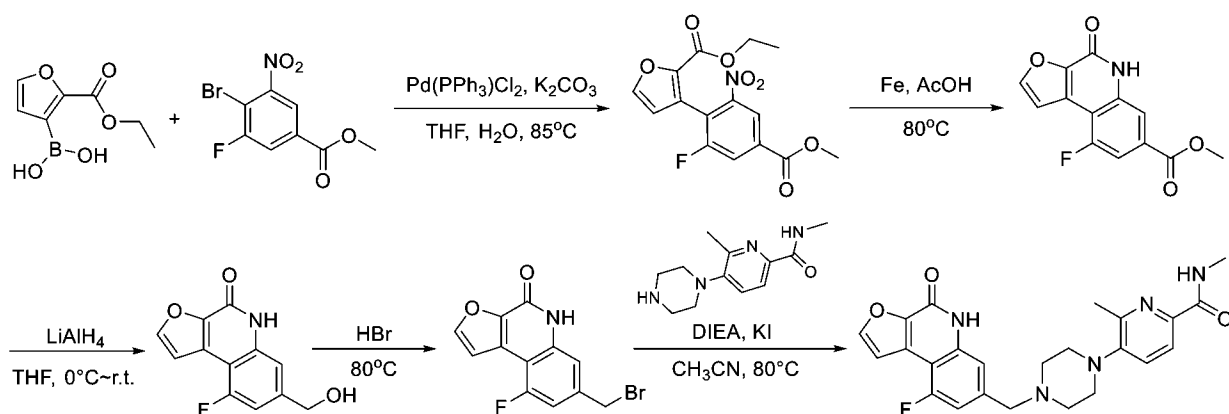


【0154】其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用甲基胍替換水合胍，可制得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。用 2-(4-溴-3-氟-2-硝基苯甲醯基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯替換 2-(4-溴-2-硝基苯甲醯基)-3-(二甲氨基)丙

烯酸乙酯可製得目標化合物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。用 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替代 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮。

【0155】 本發明化合物可如反應方案 4 中的反應實施例所示製得。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ 的催化下，(2-(乙氧羰基)呋喃-3-基)硼酸和 4-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯發生 Suzuki 偶聯反應，得到產物 3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯。3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯與鐵粉、AcOH 反應，得到產物 9-氟-4-氧代-4,5-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯。9-氟-4-氧代-4,5-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯與 LiAlH_4 反應，得到產物 9-氟-7-(羥甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。9-氟-7-(羥甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮與 HBr 反應，得到產物 7-(溴甲基)-9-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。在 DIEA 和 KI 的催化下，7-(溴甲基)-9-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮與 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺反應，得到產物 9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案 4

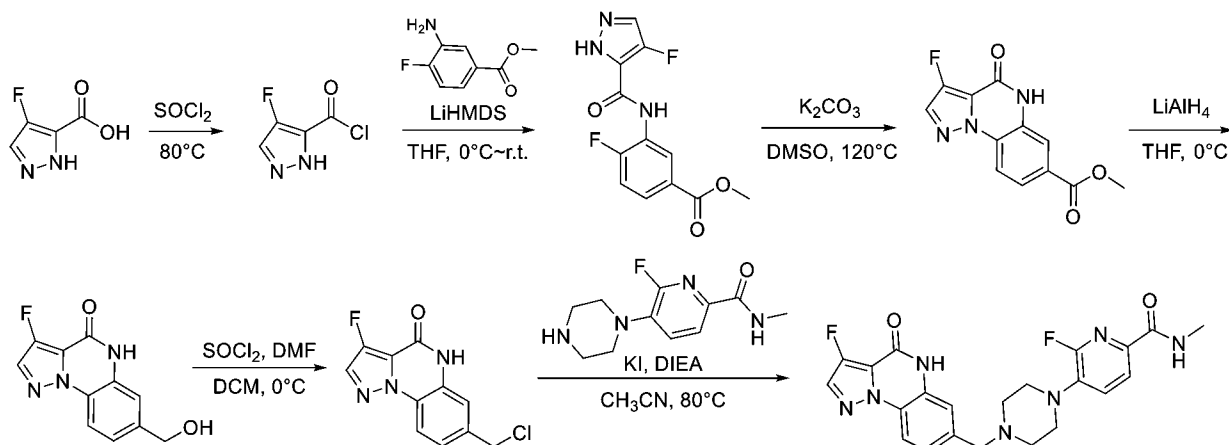


【0156】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯替換(2-(乙氧羰基)呋喃-3-基)硼酸可製得目標化合物 9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

【0157】 本發明化合物可如反應方案 5 中的反應實施例所示製得。4-氟-1H-吡啶-5-甲酸與 SOCl_2 反應，得到產物 4-氟-1H-吡啶-5-甲酰氯。在雙三甲基矽基胺基鋰(LiHMDS)的催化下，4-氟-1H-吡啶-5-甲酰氯與 3-氨基-4-氟苯甲酸甲酯反應，得到產物 4-氟-3-(4-氟-1H-吡啶-5-甲酰胺)苯甲酸甲酯。在 K_2CO_3 的催化下，4-氟-3-(4-氟-1H-吡啶-5-甲酰胺)苯甲酸甲酯發生關環反應，得到產物 3-氟-4-氧代-4,5-二氫吡啶並[1,5-a]喹啉-7-羧酸甲酯。3-氟-4-氧代-4,5-二氫吡啶並[1,5-a]喹啉-7-羧酸甲酯與 LiAlH_4 反應，得到產物 3-氟-7-(羥甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。3-氟-7-(羥甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 SOCl_2 反應，得到產物 7-(氯甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在 DIEA 和 KI 的催化下，7-(氯甲基)-3-氟吡啶並

[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺反應，得到產物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案 5

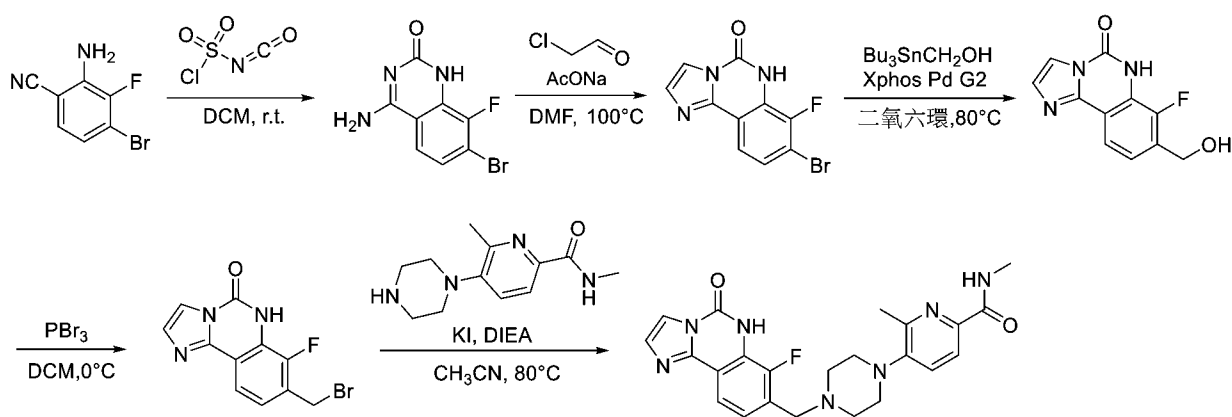


【0158】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 4-氟-3-甲基-1H-吡啶-5-羧酸替換 4-氟-1H-吡啶-5-羧酸可制得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用 1H-咪唑-5-羧酸替換 4-氟-1H-吡啶-5-羧酸可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

【0159】 本發明化合物可如反應方案 6 中的反應實施例所示製得。2-氨基-4-溴-3-氟苄腈與氯磺醯異氰酸酯反應，得到 4-氨基-7-溴-8-氟喹啉-2(1H)-酮。在醋酸鈉的催化下，4-氨基-7-溴-8-氟喹啉-2(1H)-酮與氯乙醛反應，得到 8-溴-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。在 XPhos Pd G2 的催化下，8-溴-7-

氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮與 $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$ 反應，得到 7-氟-8-(羥甲基)咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。7-氟-8-(羥甲基)咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮與三溴化磷反應，得到 8-(溴甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。在 DIEA 和 KI 的催化下，8-(溴甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮與 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽反應，得到終產物 8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。

反應方案 6



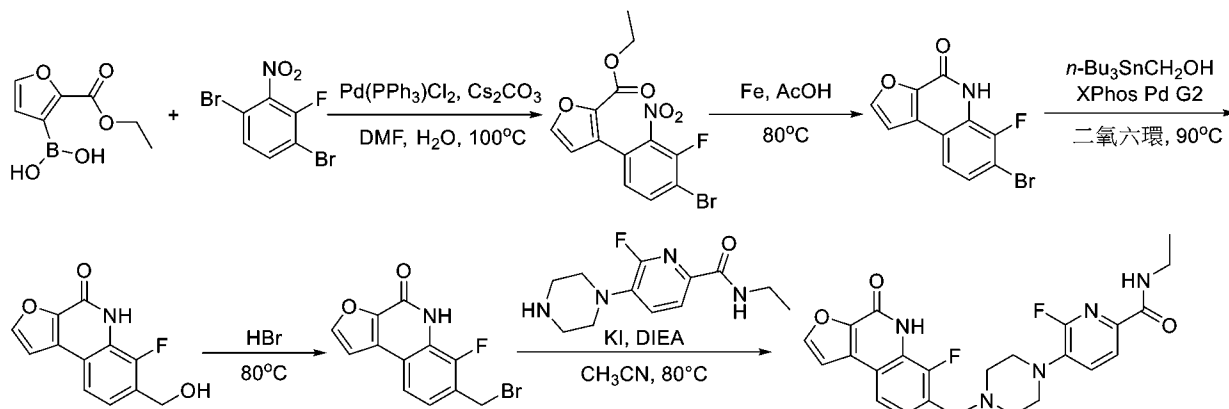
【0160】其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺可製得目標化合物 8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。用 N-乙基-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺可製得目標化合物 8-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。

-5(6H)-酮。用 N-乙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺可制得目標化合物 8-((4-(2-甲基-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。用 N-環丙基-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺可制得目標化合物 8-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。用 N-環丙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺可制得目標化合物 8-((4-(2-甲基-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。

【0161】本發明化合物可如反應方案 7 中的反應實施例所示製得。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ 的催化下，(2-(乙氧基羰基)呋喃-3-基)硼酸和 1,4-二溴-2-氟-3-硝基苯發生 Suzuki 偶聯反應，得到產物 3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯。3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯與鐵粉、AcOH 反應，得到產物 7-溴-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。在氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(XPhos Pd G2) 的催化下，7-溴-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮與三丁基錫甲醇($\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$)發生 Stille 偶聯反應，得到產物 6-氟-7-(羥甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。6-氟-7-(羥甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮與 HBr 反應，得到產物 7-(溴甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。在 DIEA 和 KI 的催化下，7-(溴甲

基)-9-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮與 6-氟-N-乙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺鹽酸鹽反應，得到產物 7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案 7

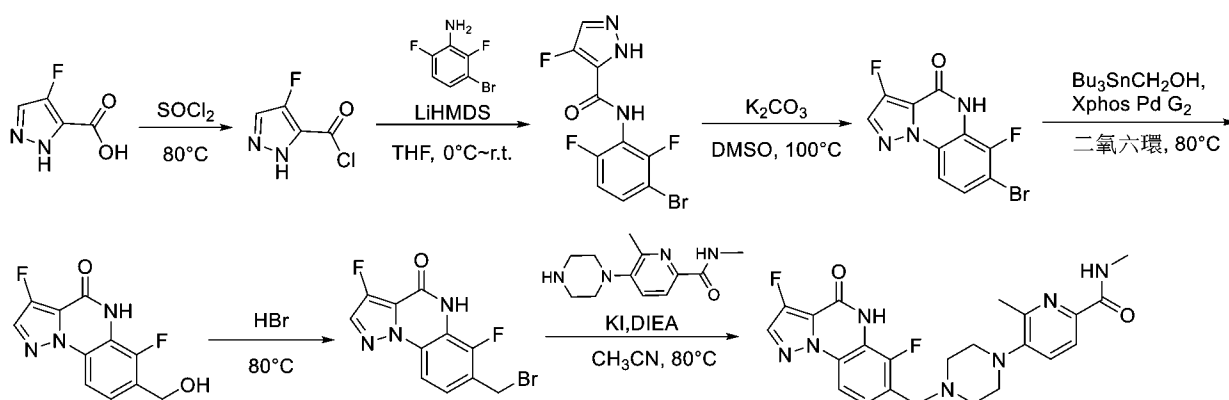


【0162】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 6-氟-N-環丙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 6-氟-N-乙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。用 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 6-氟-N-乙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

【0163】 本發明化合物可如反應方案 8 中的反應實施例所示製得。4-氟-1H-吡啶-5-甲酸與 SOCl_2 反應，得到產物 4-氟-1H-吡啶-5-甲醯氯。在雙三甲基矽基胺基鋰 (LiHMDS) 的催化下

4-氟-1H-吡唑-5-甲醯氯與 3-溴-2,6-二氟苯胺反應，得到產物 N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲醯胺。N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲醯胺與 K_2CO_3 反應，得到產物 7-溴-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在 XPhos Pd G2 的催化下 7-溴-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 Bu_3SnCH_2OH 發生 Stille 偶聯反應，得到產物 3,6-二氟-7-(羥甲基)吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。3,6-二氟-7-(羥甲基)吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 HBr 反應，得到產物 7-(溴甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在 DIEA 和 KI 的催化下 7-(溴甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺反應，得到終產物 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案 8



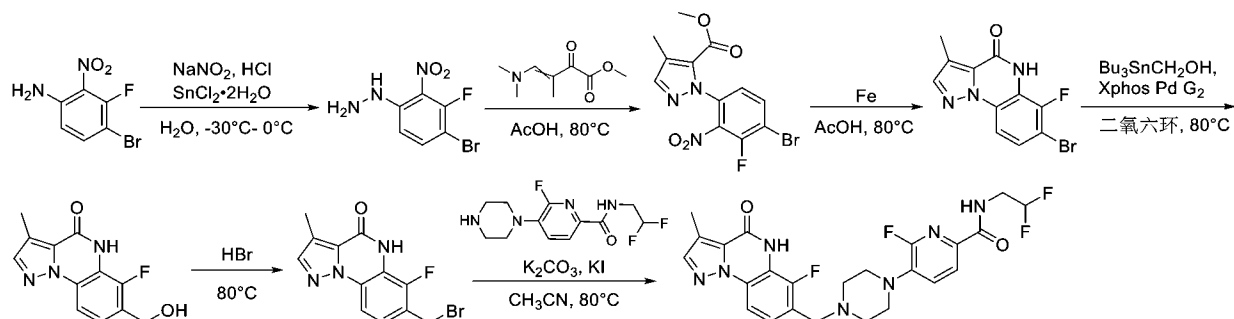
【0164】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)

吡啶甲醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用 6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺替換 N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺，可制得目標化合物 7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

【0165】 本發明化合物可如反應方案 9 中的反應實施例所示製得。4-溴-3-氟-2-硝基苯胺與 NaNO_2 、 HCl 和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 反應，得到產物(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)肼。(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)肼與 4-(二甲基氨基)-3-甲基-2-氧代丁-3-烯酸甲酯和 AcOH 反應，得到產物 1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯。1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯與 Fe 和 AcOH 反應，得到產物 7-溴-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在 XPhos Pd G2 的催化下 7-溴-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$ 發生 Stille 偶聯反應，得到產物 6-氟-7-(羥甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。6-氟-7-(羥甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 HBr 反應，得到產物 7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在 K_2CO_3 和 KI 的催化下 7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮與 N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺得到終產物 7-((4-(2-氟

-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

反應方案 9



【0166】 其它相關化合物可用類似方法製得。例如，用 6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用 6-(二氟甲基)-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺替換 N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-二氟甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用 N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶醯胺替換 N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺，可製得目標化合物 7-((4-(2-三氟甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

【0167】 本發明的一個重要方面是發現了化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物是 PARP 抑制

劑，尤其是選擇性 PARP1 抑制劑。因此，化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥可用於治療多種對 PARP 活性(尤其是 PARP1 活性)抑制有回應的疾病或病症，或用於製備治療對 PARP 活性(尤其是 PARP1 活性)抑制有回應的疾病或病症的藥物。

【0168】 環核苷酸磷酸二酯酶(PDEs, Cyclic nucleotide phosphodiesterases)是一個超家族的酶，催化降解第二信使環腺苷 3',5'-單磷酸(cAMP)和環鳥苷 3',5'-單磷酸(cGMP)。PDEs 介導多種生理過程，包括離子通道功能、肌肉收縮、中樞神經系統(CNS)功能、細胞凋亡、糖原分解和糖異生。然而，PDE 功能障礙與各種神經系統和心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和癌症發展有關(Leroy et al., 2018 *Circulation* 138:2003-2006; Johnson et al., *Lancet* 2001, 358: 256-257; Lee et al., 2015 *Nature* 519: 472-476)。據報導，PDE3 抑制劑可增加心臟收縮力和心率並降低血壓(Young et al., 1988 *Drugs* 36: 158-192)；PDE3 的抑制會導致大鼠心肌病變(肌細胞壞死伴炎症細胞浸潤)和腸系膜、脾臟和胰腺的血管病變(Zhang et al., 2002 *Mol Pharmacol* 62: 514-520; Aguirre et al., 2010 *Toxicologic Pathology*, 38: 416-428)。本發明另一個重要方面發現本發明化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物對 PARP1 的選擇性顯著提高，且對 PDE3A 的抑制活性顯著降

低，尤其是 A_2 和/或 A_3 為 CR_1 且 R_1 為鹵素尤其是 F，和/或 R_9 和/或 R_{10} 為鹵素尤其是 F 的化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物。特別地， R_{10} 是鹵素尤其是 F 的化學式 VII、VIII 和 IX 的化合物，對 PDE3A 具有很低的抑制活性。因此，本發明的化合物具有低的脫靶副作用和低的毒性，更適合於臨床應用以及與其它藥物的聯合使用。

【0169】 本發明中，所述對 PARP 活性(尤其是 PARP1 活性)抑制有回應的疾病或病症包括癌症。癌症可以是實體瘤或血液腫瘤，包括但不限於肝癌、黑色素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多發性骨髓瘤、成神經細胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、維爾姆斯瘤、子宮頸癌、睪丸癌、軟組織肉瘤、原發性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒細胞白血病、原發性腦癌、惡性黑色素瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胃癌、結腸癌、惡性胰腺胰島瘤、惡性類癌性癌症、絨毛膜癌、蕈樣肉芽腫、頭頸癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒細胞白血病、毛細胞白血病、橫紋肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系統腫瘤病、甲狀腺癌、食道癌、惡性高鈣血症、子宮頸增生症、腎細胞癌、子宮內膜癌、真性紅細胞增多症、特發性血小板增多症、腎上腺皮質癌、皮膚癌和前列腺癌。較佳地，上述癌症對 PARP 活性(尤其是 PARP1 活性)抑制有回應。

【0170】 因此，本發明提供一種治療或預防對 PARP 活性(尤其是 PARP1 活性)抑制有回應的疾病或病症的方法，所述方法包

括給予需要的物件有效量的化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅，或含有有效量的化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥的藥物組合物。本發明中，對象包括哺乳動物，更具體是人。

【0171】 在實施本發明治療方法時，給有一種或多種這些症狀的病人施用有效量的藥物製劑。所述藥物製劑含有有效治療濃度的化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物，被配製成用於口服、靜脈注射、局部或外用給藥的形式，用於治療癌症和其他疾病。給藥量是有效地改善或消除一個或多個病症的藥量。對於特定疾病的治療，有效量是足以改善或以某些方式減輕與疾病有關的症狀的藥量。這樣的藥量可作為單一劑量施用，或者可依據有效的治療方案給藥。給藥量也許可治癒疾病，但是給藥通常是為了改善疾病的症狀。一般需要反復給藥來實現所需的症狀改善。

【0172】 在另一個實施例中提供了一種藥用組合物，其中含有 PARP 抑制劑的化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化

物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥。

【0173】 本發明另一個實施例涉及能有效地治療癌症的藥用組合物，其中包含 PARP 抑制劑的化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥，與至少一種已知的抗癌藥物或抗癌藥物的可藥用鹽聯合共用。特別是和其他與 DNA 損傷和修復機理有關的抗癌藥物的聯合共用，如 ATM 抑制劑，ATR 抑制劑，Wee1 抑制劑；HDAC 抑制劑伏立諾他、羅咪地辛、帕比司他和貝利司他等等。以及和其他與細胞分裂有關的抗癌藥物的聯合共用，包括 Chk1/2 抑制劑，CDK4/6 抑制劑如帕博西尼，DNA-PK 抑制劑等等。以及和其他的靶向抗癌藥物的聯合，包括 USP1 抑制劑，PRMT5 抑制劑，Polθ 抑制劑，RAD51 抑制劑，等等。其他可用于抗癌聯合治療的已知抗癌藥物包括但不限於烷化劑例如白消安、馬法蘭、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、替莫唑胺、苯達莫司汀、順鉑、絲裂黴素 C、博萊黴素和卡鉑；拓撲異構酶 I 抑制劑例如喜樹鹼、伊立替康和托泊替康；拓撲異構酶 II 抑制劑例如阿黴素、表阿黴素、阿克拉黴素、米托蒽醌、甲基羥基玫瑰樹鹼和銘托泊普；RNA/DNA 抗代謝物例如 5-氮雜胞苷、吉西他濱、5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤；DNA 抗代謝物例如 5-氟-2'-去氧尿苷、氟達拉濱、奈拉濱、阿糖胞苷、普拉曲沙、培

美曲塞、羥基脲和硫代鳥嘌呤；抗有絲分裂劑例如秋水仙鹼、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他賽和多西他賽；抗體例如單抗，帕尼單抗、耐措妥珠單抗、納武單抗、派姆單抗、雷莫蘆單抗、貝伐珠單抗、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗、西妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、利妥昔單抗、阿侖單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、本妥昔單抗、達雷木單抗、埃羅妥珠單抗、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆瑪、阿瓦斯丁、赫賽汀和美羅華；抗體偶聯藥物(ADC)例如曲妥珠單抗-美坦新偶聯物 T-DM1、人源化抗 HER2 抗體-藥物偶聯物 Trastuzumab Deruxtecan、Trastuzumab Emtansine、人源化抗 TROP2 單克隆抗體-藥物偶聯物 Datopotamab Deruxtecan、Gemtuzumab Ozogamicin、CD30-導向抗體藥物偶聯物 Brentuximab Vedotin、Inotuzumab Ozogamicin、Sacituzumab govitecan、Enfortumab Vedotin 和 Belantamab Mafodotin；激酶抑制劑例如伊馬替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奧斯替尼、阿法替尼、賽立替尼、艾樂替尼、克唑替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、維羅非尼、達拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼祿替尼、達沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依魯替尼、卡博替尼、樂伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西羅莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌適和依維莫司。其他可用於抗癌組合治療的已知抗癌藥物包括他莫昔芬、來曲唑、氟維司群、米托胍脲、奧曲肽、視黃酸、砒霜、唑來膦

酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、維莫德吉、索尼德吉、狄諾塞麥、薩力多胺、來那度胺、Venetoclax、Aldesleukin(重組人白介素-2)和 Sipueucel-T(前列腺癌治療疫苗)。

【0174】在實施本發明的方法時，本發明化合物與至少一種已知的抗癌藥物可作為單一的藥用組合物一起給藥。另外，本發明化合物也可與至少一種已知抗癌藥分開給藥。在一個實施方案，本發明化合物和至少一種已知的抗癌藥差不多同時給藥，即所有的藥物同時施用或陸續施用，只要化合物在血液中同時達到治療濃度即可。在另外一個實施方案，本發明的化合物和至少一種已知的抗癌藥根據各自的劑量方案給藥，只要化合物在血液中達到治療濃度即可。

【0175】本發明的另一個實施方案，是一種由所述化合物組成的能有效的抑制腫瘤的的生物耦合物。這個能抑制腫瘤的生物耦合物由所述化合物與至少一種已知的有醫療作用的抗體，如赫賽汀或美羅華，或生長因數，如 EGF 或 FGF，或細胞激素，如白細胞介素 2 或 4，或任意能與細胞表面結合的分子組成。該抗體與其他分子能把所述化合物遞送到其靶點，使之成為有效的抗癌藥物。此生物耦合物也可以提高有醫療作用的抗體，如赫賽汀或美羅華的抗癌效果。

【0176】本發明的另一實施例涉及一種能有效抑制腫瘤的藥用組合物，包含化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)所示的 PARP 抑制劑，或其立體異構物、互變異構物、

N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥，與放射療法聯合治療。在此實施例，本發明化合物與放射治療可在相同時間或不同時間給藥。

【0177】 本發明的另一實施例涉及一種能有效的用於癌症手術後治療的藥用組合物，包含化學式 I(包括化學式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX)所示的 PARP 抑制劑，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素標記化合物或可藥用鹽，或其混合物，或其先驅藥。本發明還涉及用手術切除腫瘤，然後用本發明的藥用組合物治療該哺乳動物的癌症的治療方法。

【0178】 本發明的藥用組合物包括所有本發明化合物的含有量能有效地實現其預期目標的藥品製劑。雖然每個人的需求各不相同，本領域技術人員可確定藥品製劑中每個部分的最佳劑量。一般情況下，所述化合物，或其可用藥鹽，對哺乳動物每天口服給藥，藥量按照約 0.0025 到 50 毫克/公斤體重。但最好是每公斤口服給藥約 0.01 到 10 毫克/公斤。如果也施用一個已知的抗癌藥物，其劑量應可有效地實現其預期的目的。這些已知的抗癌藥物的最佳劑量是本領域技術人員所熟知的。

【0179】 單位口服劑量可以包括約 0.01 到 50 毫克，最好是約 0.1 到 10 毫克的本發明化合物。單位劑量可給予一次或多次，每天為一片或多片，每片含有約 0.1 到 50 毫克，合宜地約 0.25 到 10 毫克的本發明化合物或其溶劑化物。

【0180】 在外用製劑中，本發明化合物的濃度可以是每克載體約 0.01 到 100 毫克。

【0181】 本發明化合物可作為未加工藥品給藥。本發明化合物也可以作為含有可藥用載體(包括輔料和助劑)的一個合適的藥物製劑的一部分給藥。這些可藥用載體有利於把化合物加工成可藥用的藥物製劑。較佳的藥物製劑，特別是那些口服的和較佳的給藥方式類型，如片劑，錠劑和膠囊，以及適合於注射或口服的溶液，包含約 0.01% 到 99%，最好從約 0.25% 到 75% 的活性化合物以及賦形劑(excipient)。

【0182】 本發明的範圍也包括本發明化合物的無毒性可藥用鹽。酸加成鹽由混合一個無毒性可藥用酸溶液和本發明的化合物溶液而形成。所述酸例如鹽酸，富馬酸，馬來酸，琥珀酸，乙酸，檸檬酸，酒石酸，碳酸，磷酸，草酸等。鹼加成鹽由混合一個無毒性可藥用鹼溶液和本發明的化合物溶液而形成。所述鹼例如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫膽鹼，碳酸鈉，三羥甲基氨基甲烷，N-甲基-葡萄糖胺等。

【0183】 本發明的藥物製劑可以給予任何哺乳動物，只要他們能獲得本發明化合物的治療效果。在這些哺乳動物中最為重要的是人類和獸醫動物，雖然本發明不打算如此受限。

【0184】 本發明的藥物製劑可通過任何途徑給藥以達到其預期目的。例如，可以通過腸外，皮下，靜脈，肌肉，腹腔內，透皮，口腔，鞘內，顱內，鼻腔或外用途徑給藥。作為替代或並行

地，可以通過口服給藥。藥的劑量將根據病人的年齡，健康與體重，並行治療的種類，治療的頻率，以及所需治療效益來決定。

【0185】 本發明的藥物製劑可用已知的方式製造。例如，由傳統的混合，製粒，製錠，溶解，或冷凍乾燥過程製造。製造口服製劑時，可結合固體賦形劑和活性化合物，選擇性研磨混合物。如果需要或必要時加入適量助劑後，加工顆粒混合物，獲得片劑或錠劑芯。

【0186】 合適的體賦形劑特別是填料，例如糖類如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纖維素製劑和/或鈣磷酸鹽，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣；以及粘結劑，例如澱粉糊，包括玉米澱粉，小麥澱粉，大米澱粉，馬鈴薯澱粉，明膠，黃芪膠，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉，和/或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解劑，比如上面提到的澱粉，以及羧甲基澱粉，交聯聚乙烯吡咯烷酮，瓊脂，或褐藻酸或其鹽，如海藻酸鈉。輔助劑特別是流動調節劑和潤滑劑，例如，矽石，滑石，硬脂酸或其鹽，如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，和/或聚乙二醇。如果需要，可以給錠劑核芯提供可以抵抗胃液的合適包衣。為此，可以應用濃縮糖類溶液。這個溶液可以含有阿拉伯樹膠，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化鈦，漆溶液和合適的有機溶劑或溶劑混合物。為了製備耐胃液的包衣，可使用適當的纖維素溶液，例如醋酸纖維素鄰苯二甲酸或羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸。可向藥片或錠

劑核芯的包衣加入染料或色素。例如，用於識別或為了表徵活性成分劑量的組合。

【0187】 其他可口服的藥物製劑包括明膠製成的壓接式膠囊，以及用明膠和甘油或山梨醇等增塑劑製成的密封軟膠囊。該壓接式膠囊可含有顆粒形式的活性化合物，與填料例如乳糖；粘結劑例如澱粉；和/或潤滑劑例如滑石粉或硬脂酸鎂，以及穩定劑混合而成。在軟膠囊，活性化合物最好是溶解或懸浮在適當的液體例如油脂或液體石蠟中，其中可加入穩定劑。

【0188】 合適於腸外給藥的製劑包括活性化合物的水溶液，如水溶性鹽的溶液和鹼性溶液。此外，可施用適當的活性化合物的油性注射懸浮液。合適的親脂性溶劑或載體包括油脂例如香油，合成脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇 400，或氫化蓖麻油，或環糊精。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度的物質，例如羧甲基纖維素鈉，山梨醇，和/或葡聚糖。也可以含有懸浮穩定劑。

【0189】 按照本發明的一個方面，本發明的化合物採用外用和腸外配方，並用於治療皮膚癌。

【0190】 本發明的外用製劑可通過較佳合適的載體來製成油劑，霜劑，乳液劑，藥膏等。合適的載體包括植物或礦物油，白礦油(白軟石蠟)，支鏈脂肪或油脂，動物脂肪和高分子醇(大於 C12)。較佳的載體是活性成分能溶解在其中的那些載體。也可包括乳化劑，穩定劑，保濕劑和抗氧化劑，以及如果需要的話，給

予顏色或香味的試劑。此外，這些外用製劑可包含透皮滲透增強劑。這種增強劑的例子可參見美國專利號 3,989,816 和 4,444,762。

【0191】 霜劑較佳用礦物油，自乳化蜂蠟和水的混合物配製，與溶解於少量油例如杏仁油的活性成分混合而成。一個典型的霜劑例子包括約 40 份水，20 份蜂蠟，40 份礦物油和 1 份杏仁油。

【0192】 藥膏可以這樣配製，將含有活性成分的植物油例如杏仁油和溫熱的軟石蠟混合，然後使該混合物冷卻。一個典型的藥膏例子包括約 30% 重量的杏仁油和 70% 重量的白軟石蠟。

【0193】 本發明也涉及應用本發明的化合物製備治療對抑制 PARP 有效果的臨床病症的藥物。這些藥物可包括上述藥用組合物。

【0194】 下列實施例是舉例說明，而不是限制本發明的方法和製劑。其他對於本領域技術人員來說是顯而易見的，和在臨床治療中通常會遇到的對各種條件和參數的適當修改和改進，都在本發明的精神和範圍內。

實施例

一般性說明

所用試劑均是商品品質，溶劑均按照標準方法乾燥純化。使用電噴霧的單四級桿質譜儀(平臺 II，安捷倫6110)分析質譜樣品。使用 Brücker Ascend 400核磁儀在300 MHz或400 MHz記錄¹H NMR光譜，

化學位移記錄為以TMS作為內標(0.00ppm)從低場始以ppm為單位，耦合常數J值以Hz為單位。

實施例1

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 4-氧代-4,5-二氫噻吩並[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯的製備：將2-溴噻吩-3-羧酸甲酯(170.0mg, 0.8mmol)、2-氨基-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(214.0mg, 0.9mmol)、乙酸鈉(95.0mg, 1.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(169.0mg, 0.2 mmol)溶於DMF(15mL)，混合液在氮氣保護下120 °C反應過夜。反應完全後，降至室溫，過濾反應液並濃縮濾液。所得粗品用製備薄層板純化(DCM/MeOH = 20/1)得到目標化合物(76.7mg, 黃色固體, 收率: 38%)。MS(ESI): 260.00 [M+H]⁺。

b) 7-(羥甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將4-氧代-4,5-二氫噻吩並[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯(75.0mg, 0.3mmol)溶於THF(8mL)，在0 °C氮氣保護下加入LiAlH₄(1 M THF溶液, 1.2mL, 1.2mmol)。混合液升至室溫反應1小時。然後加水(5 mL)淬滅並用乙酸乙酯(15mL × 3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮除去溶劑得到目標化合物粗品(60.0mg, 棕色固體)。MS(ESI): 232.00 [M+H]⁺。

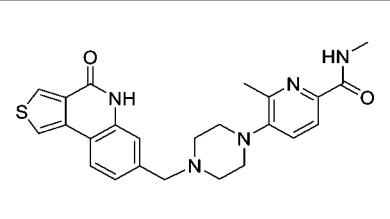
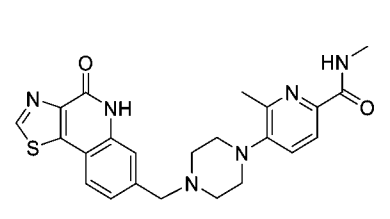
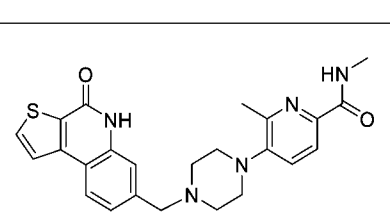
c) 7-(氯甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(羥甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(60.0mg, 0.3mmol)溶於DCM(6mL)，在0

°C下加入DMF(2滴)和氯化亞砷(123.5mg, 1.0mmol)。混合液在室溫下反應15分鐘。反應完全後，濃縮溶液得到目標化合物粗品(50.0 mg, 灰色固體)。MS(ESI): 250.00 [M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(氯甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(50.0mg, 0.2mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(56.0mg, 0.24mmol)、KI(3.3mg, 0.02mmol)和DIEA(156.0mg, 1.2mmol)溶於乙腈(5mL)。混合液在80°C下反應1.5小時。反應完全後，減壓除去溶劑。所得粗品用製備薄層板純化(DCM/MeOH=10/1)得到終產物(14.5mg, 白色固體, 3步收率:11%)。

實施例2-5的化合物可採用類似實施例1的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
1		447.56	448.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.95 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 4H), 3.03 – 2.87 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).
2		431.50	432.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.81 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.8, 5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62 – 2.51 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).

3		447. 56	448.15 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 9.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11 – 2.90 (m, 7H), 2.79 – 2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
4		448. 55	449.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.93 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.40 – 8.37 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 18.7, 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
5		447. 56	448.15 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 10.31 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11 – 2.90 (m, 7H), 2.79 – 2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

實施例6

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 2-(4-溴-2-硝基苯基)吡喃-3-甲酸甲酯的製備：將吡喃-3-羧酸甲酯(1.0g, 8.0mmol)、1,4-二溴-2-硝基苯(2.7g, 9.6 mmol)、醋酸鉀(2.4g, 24.0mmol)和Pd(PPh₃)₄(924.0mg, 0.8mmol)溶於甲苯(10mL)。反應液在氫氣保護下在110°C攪拌過夜。反應完全後，將反應液倒入水(100mL)中，用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用矽膠柱層析(PE:EA=30:1)純化，得到目標化合物(610 mg, 黃色固體，收率: 22.6%)。

b) 7-溴吡喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將2-(4-溴-2-硝基苯基)吡喃-3-甲酸甲酯(610mg, 1.8mmol)溶於EtOH(10mL)中，加入鐵粉

(503mg, 9.0mmol)和NH₄Cl溶液(NH₄Cl/H₂O:481mg/5mL)。反應液在80°C下攪拌過夜。反應完全後，過濾反應液，濃縮濾液，所得物加水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品以矽膠柱層析(PE:EA=5:1)純化，得到目標化合物(270mg, 白色油狀物, 收率:57.1%)。MS(ESI): 263.96 [M+H]⁺。

c) 7-(羥甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-溴呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(270mg, 1.03mmol)、Bu₃SnCH₂OH(660mg, 2.06mmol)和Xphos Pd G2(78.7mg, 0.1mmol)溶於二氧六環(5mL)。反應於氮氣保護下在90°C攪拌過夜。反應完全後，在室溫下加入1M KF水溶液(10 mL)，室溫攪拌10分鐘然後過濾。濾液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品以矽膠柱層析(PE:EA=1:1)純化，得到目標化合物(120mg, 灰色固體, 收率:54.3%)。MS(ESI):216.25 [M+H]⁺。

d) 7-(氯甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(羥甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(100mg, 0.46mmol)溶於DCM(2mL)中，加入SOCl₂(276mg, 2.33mmol)。室溫攪拌2小時。反應完全後，濃縮溶液即得目標化合物(110 mg, 白色固體, 粗品)。MS(ESI): 234.00 [M+H]⁺。

e) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(氯甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(110mg, 0.47mmol)和N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺

(134mg, 0.56mmol)溶於乙腈(5mL)，加入KI(7.8mg, 0.05mmol)和DIEA(181.9mg, 1.41mmol)。反應液於氮氣保護下在80°C攪拌1小時。反應完全後，減壓濃縮除去溶劑，粗品用製備薄層板純化(DCM:MeOH=10:1)得到終產物(7mg, 白色固體, 收率:3.5%)。

實施例7

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮

a) 5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯的製備：將2-(4-溴-2-硝基苯甲醯基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯(1.0g, 2.69mmol)與水合肼(50%水溶液, 323mg)溶於乙腈(8mL)中，在50°C下攪拌1小時。反應完全後，減壓濃縮反應液。所得物加水(20mL)稀釋，用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品以矽膠柱層析(PE:EA=4:1)純化，得到目標化合物(800mg, 黃色固體, 收率:88%)。MS(ESI):339.90[M+H]⁺。

b) 7-溴-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：將5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(800mg, 2.36mmol)溶於AcOH(6mL)，氮氣保護下加入鐵粉(662mg, 11.83mmol)。反應液於80°C攪拌2小時。反應完全後，冷卻至室溫，然後過濾，所得固體減壓乾燥即為目標化合物(400mg, 白色固體, 收率:67.6%)。MS(ESI):261.95[M+H]⁺。

c) 7-溴-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯的製備：將7-溴-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮 (400mg, 1.4mmol)、(Boc)₂O (325mg, 1.4mmol) 和DMAP (20mg, 0.14mmol) 溶於DMF(4mL)，反應液於室溫下攪拌2小時。反應完全後，所得物加水(20mL)稀釋，以乙酸乙酯(40mL×2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用矽膠柱層析(DCM: MeOH=10:1)純化，得到目標化合物(500mg, 黃色固體，收率:73%)。MS(ESI):364.00[M+H]⁺。

d) 7-(羥甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：將7-溴-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.37mmol)、Bu₃SnCH₂OH (881mg, 2.7mmol)和Xphos Pd G2(80mg, 0.13mmol)溶於二氧六環(20mL)中。氮氣保護下反應液於90°C攪拌過夜。反應完全後，在室溫下加入1M KF水溶液(10mL)，室溫攪拌10分鐘後過濾。濾液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用矽膠柱層析(PE:EA=1:1)純化，得到目標化合物(450 mg, 白色固體，收率:90%)。MS(ESI):316.05[M+H]⁺。

e) 7-(溴甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：將7-(羥甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮(450mg, 1.3mmol)溶於48% HBr水溶液(10mL)中，並於85°C攪拌3小時。減壓濃縮反應液，所得物加入乙腈(3mL)中，然後減壓除去溶劑即得目標化合物(300mg, 類白色固體，粗品)。MS(ESI):275.85[M+H]⁺。

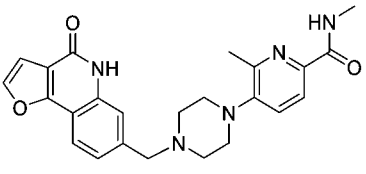
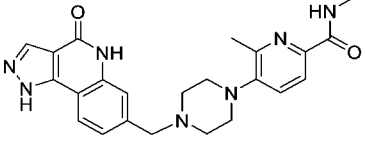
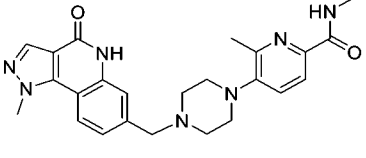
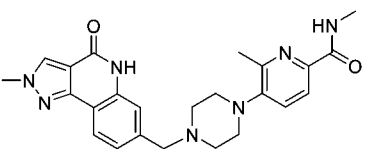
f) 7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯的製備：將7-(溴甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮(353mg, 1.2mmol)、(Boc)₂O (287mg, 1.3mmol)和DMAP(20mg, 0.14mmol)溶於DMF(4mL)，反應液於室溫下攪拌2小時。反應完全後，所得物加水(20mL)稀釋，用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用矽膠柱層析(DCM:MeOH=10:1)純化，得到目標化合物(131mg, 黃色固體，收率:33%)。MS(ESI):378.00[M+H]⁺。

g) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯的製備：將7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯(13mg, 0.34mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(81mg, 0.34mmol)、KI(10.0mg, 0.1mmol)和DIEA(140.0mg, 1.0mmol)溶於乙腈(3mL)中，反應液於80°C攪拌30分鐘，反應完全後，減壓濃縮反應液，粗品用乙腈洗滌即得目標化合物(95.0mg, 白色固體，收率:52%)。MS(ESI):532.25[M+H]⁺。

h) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：將7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氫-1H-吡啶[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯(95mg, 0.17mmol)溶於二氧六環(5mL)中，氮氣保護下加入HCl的二氧六環溶液(5mL)，反應液於室溫下攪拌

2小時。減壓濃縮反應液，粗品以製備薄層板(DCM: MeOH=10:1)純化得到終產物(5.0mg，白色固體，收率:6%)

實施例8的化合物可採用類似實施例7(反應方案3)的合成方法製備得到；實施例9可採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
6		431.50	432.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
7		431.50	432.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, J = 30.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
8		445.53	446.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.39 (s, 1H), δ 8.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).
9		445.53	446.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 -

				2.53 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
--	--	--	--	-----------------------------

實施例10

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮

a) 3-(2-氨基-4-(羥甲基)苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的製備：將(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇(100mg, 0.40mmol)和3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(82mg, 0.40mmol)溶於二氧六環/水(5.5mL, v/v=10/1)，加入K₂CO₃(111mg, 0.80mmol)和Pd(dppf)Cl₂(29mg, 0.0mmol)。氮氣保護下100℃攪拌16小時。過濾反應液，減壓濃縮濾液得目標產物粗品(270mg, 棕色固體)，無需純化直接用於下一步。

MS(ESI):247.10[M+H]⁺。

b) 7-(羥甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮的製備：將3-(2-氨基-4-(羥甲基)苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(270mg, 1.1mmol)溶於AcOH(3mL)，氮氣保護下室溫攪拌3小時。減壓濃縮反應液，粗品通過PE/EA=1/1(10mL×3)打漿純化，得目標化合物(72mg, 黑色固體，收率:30%)。

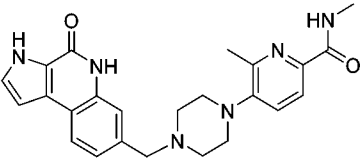
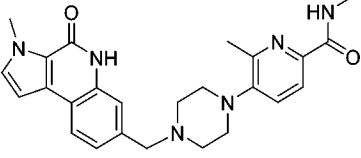
MS(ESI):215.10[M+H]⁺。

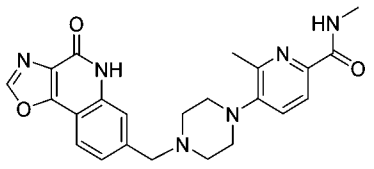
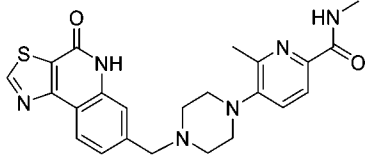
c) 7-(溴甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮的製備：將7-(羥甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮(64mg, 0.3mmol)溶於48% HBr水溶液(5mL)，85℃攪拌3小時。減壓濃

縮反應液，剩餘物加入乙腈(3mL)溶解，再濃縮後即得目標化合物粗品(90mg，灰色固體)。MS(ESI):555.50[2M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮的製備：將7-(溴甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮(90mg，0.3mmol)和N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(76mg，0.32mmol)溶於乙腈(2mL)，加入KI(5.4mg，0.03mmol)和DIEA(126mg，0.97mmol)。氮氣保護下80℃攪拌0.5小時。減壓濃縮反應液，粗品通過製備液相純化(C18，乙腈/水，30%~55%)得終產物(16.2mg，類白色固體，收率:12%)。

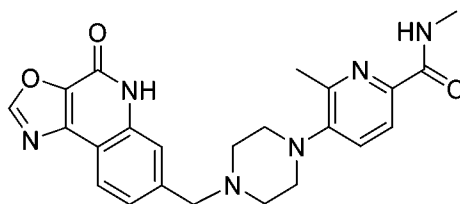
實施例11的化合物可採用類似實施例10的合成方法製備得到。實施例12-13的化合物可採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
10		430.51	431.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.18 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.01-2.91 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.51 (s, 4H), 2.49 (s, 3H).
11		444.54	445.25 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 9.19 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.67 (s, 2H),

				3.01-2.99 (m, 7H), 2.68 (s, 4H), 2.49 (s, 3H).
12		432.48	433.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.95 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)
13		448.55	/	/

實施例14

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮



a) 4-氨基-3-羥基-7-(羥甲基)喹啉-2(1H)-酮的製備：將(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲醇(1.6g, 7.2mmol)、4-溴噁唑-5-甲酸乙酯(1.8g, 7.2mmol)、K₂CO₃(1.987g, 14.4mmol)和Pd(dppf)Cl₂(522mg, 0.72mmol)溶於二氧六環(20mL)和水(4mL)。反應液在氮氣保護下100℃攪拌過夜。濃縮反應液即得目標化合物(1.6g, 黑色油狀, 粗品)。MS(ESI):207.00[M+H]⁺。

b) 4-氨基-7-(溴甲基)-3-羥基喹啉-2(1H)-酮的製備：將4-氨基-3-羥基-7-(羥甲基)喹啉-2(1H)-酮(1.6g, 粗品)溶於48%

HBr水溶液(20mL)中，於85°C攪拌1小時。減壓濃縮反應液，所得物加入乙腈(10 mL)溶解，減壓除去溶劑即得目標化合物(1.6g，黑色油狀，粗品)。MS(ESI):268.95[M+H]⁺。

c) 7-(溴甲基)惡唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將4-氨基-7-(溴甲基)-3-羥基喹啉-2(1H)-酮(1.6g，粗品)溶于原甲酸三甲酯(20 mL)，於85°C攪拌18小時。減壓濃縮反應液，粗品用製備薄層板(EtOAc:PE=1:1)純化得到目標化合物(180mg，白色固體，收率:10%)。MS(ESI):280.95[M+H]⁺。

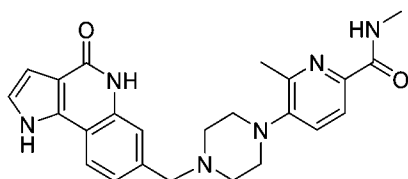
d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(溴甲基)惡唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(180mg，0.7mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(211mg，0.7mmol)、KI(12mg，0.07mmol)和DIEA(251.0mg，1.9mmol)，反應液於80°C攪拌1小時。減壓濃縮反應液，粗品通過製備液相分離純化得到終產物(4.2mg，白色固體，收率:1.4%)。MS(ESI):433.15[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.1Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32(d, J=7.9Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 2.97-2.87(m, 4H), 2.76(d, J=4.6Hz, 3H), 2.60-2.52(m, 4H), 2.50(s, 3H)。

實施例15-21的化合物可採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到；實施例22可採用類似實施例6(反應方案2)的合成方法製備得到。

實施例	化合物	MW	MS(ESI)	¹ H NMR
15		432.48	/	/
16		451.52	/	/
17		451.52	/	/
18		467.97	/	/
19		467.97	/	/
20		465.55	/	/
21		465.55	466.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
22		449.49	/	/

實施例23

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮



a) N-(4-溴-2-硝基苄基)甲酰胺的製備：將(4-溴-2-硝基苄基)甲胺(11.5 g, 49.8 mmol)溶於甲酸乙酯(100.0 mL)中，在45 °C下攪拌16小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫並減壓濃縮。粗品通過矽膠柱層析(DCM/MeOH = 1/0-200/1)純化得到產物(10.4 g, 黃色固體, 收率:90%)。MS(ESI):258.95[M+H]⁺。

b) 1-(4-溴-2-硝基苄基)-N-次甲基甲基銨的製備：將N-(4-溴-2-硝基苄基)甲酰胺(500.0 mg, 1.9 mmol)溶於THF(30.0 mL)中，在室溫下加入 Burgess試劑(689.9 mg, 2.9 mmol)。將反應液在45 °C下攪拌1小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫並減壓濃縮。粗品通過矽膠柱層析(PE/EA = 1/0-50/1)純化得到產物(130.0 mg, 白色固體, 收率:27%)。MS(ESI): 479.00[2M+H]⁺。

c) 2-(4-溴-2-硝基苄基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯的製備：在室溫下將丙烯酸甲酯(750.2 mg, 8.9 mmol)和 Ag₂CO₃(164.0 mg, 0.6 mmol)溶於二氧六環(42.0 mL)中加入1-(4-溴-2-硝基苄基)-N-次甲基甲基銨(1.4 g, 5.9 mmol)。將反應液在80 °C下攪拌0.5小時。反應完全後，冷卻至室溫，過濾，濾液減壓濃縮。粗品

通過矽膠柱層析(PE/EA = 1/0 - 5/1)純化得到產物(1.5 g, 黃色固體, 收率:77%)。MS (ESI):324.90 [M+H]⁺。

d) 7-溴-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮的製備: 室溫下將2-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(800.0mg, 2.4mmol)溶於乙酸(20.0 mL), 加入鋅粉(1.6g, 24.6mmol)。反應液在50°C下攪拌3小時。反應完全後, 冷卻至室溫, 過濾, 濾液減壓濃縮。粗品通過DCM(100mL×3)打漿純化得到產物(507.0mg, 白色固體, 收率: 78%)。MS (ESI): 262.90 [M+H]⁺。

e) 7-(羥甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮的製備: 室溫下將7-溴-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮(250.0mg, 0.9mmol)溶於二氧六環(20.0mL), 加入(三丁基甲錫烷基)甲醇(1.5g, 4.5mmol)和Xphos Pd G2(74.8mg, 0.1mmol)。在50°C氮氣保護下攪拌16小時。反應完全後, 冷卻至室溫, 用飽和的KF溶液(20.0 mL)淬滅反應。過濾混合液, 固體用MeOH(10.0mL)洗滌, 得到產物(280mg, 粗品, 黑色固體)。MS(ESI):215.05 [M+H]⁺。

f) 7-(溴甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮的製備: 將7-(羥甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮(175.0mg, 0.8mmol)溶於THF(15.0mL), 室溫下加入PBr₃(442.2mg, 1.6mmol)。反應液在室溫下攪拌2小時。反應完全後, 加入冰水(5.0mL)淬滅反應, 並用飽和的NaHCO₃溶液(10.0mL)調節pH至7~8, 然後用DCM(100.0mL×3)萃取。無水

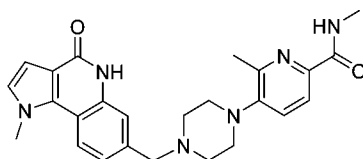
硫酸鈉乾燥、過濾，濃縮得到產物(230.0mg，粗品，黃色油狀)。

MS(ESI):276.90[M+H]⁺。

g) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮：將7-(溴甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮(230.0mg，0.8mmol)溶於MeCN(10.0mL)，室溫下加入N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(291.6mg，1.2mmol)和碳酸鉀(573.5mg，4.1mmol)。反應液在80℃下攪拌16小時。反應完全後，冷卻至室溫，濃縮。粗品通過製備高效液相純化(C18，MeCN/H₂O=0%-27%，0.1%甲酸)得到產物(42.4mg，黃色固體，收率:10%)。MS(ESI):431.20[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.12(d,J=8.2Hz,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.58(d,J=1.3Hz,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.45(dd,J=8.2,1.5Hz,1H),7.26(d,J=3.0Hz,1H),6.84(d,J=3.0Hz,1H),4.54(s,2H),3.68-3.55(m,2H),3.51-3.38(m,4H),3.16-3.04(m,2H),2.93(s,3H),2.59(s,3H)。

實施例24

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮



實施例24的化合物採用實施例23描述的類似方法製備。MS(ESI):

449.20[M+H]⁺. ¹H NMR(400

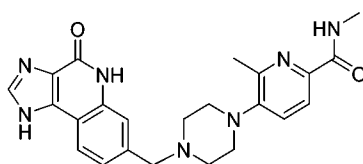
MHz,DMSO-d₆):δ11.18(s,1H),8.43-8.36(m,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),

7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.53(dd,J=10.6,8.1Hz,1H),7.36(s,1H),7.21-

7.08(m,2H),6.54(d,J=2.9Hz,1H),4.11(s,3H),3.56(s,2H),3.22-3.12(m,4H),2.72(d,J=4.8Hz,3H),2.58-2.49(m,4H)。

實施例25

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮



a) (2-氨基-4-(溴甲基)苯基)硼酸的製備：將(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇(0.5 g)溶於48% HBr(10mL)，並於85°C攪拌1小時。減壓濃縮反應液，向剩餘物中加入乙腈，再次減壓濃縮。以上操作重複3次，得到目標化合物粗品(350mg，橙色固體)。

MS(ESI):232.05[M+H]⁺。

b) (2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸的製備：將(2-氨基-4-(溴甲基)苯基)硼酸(1.0 g，粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(1.0 g，4.4 mmol)溶於乙腈(50mL)，加入KI(72mg，0.4mmol)和DIEA(1.6g，13.1mmol)。氮氣保

護下80°C攪拌4小時。減壓濃縮反應液，所得粗品通過製備液相純化得目標化合物(0.2g，白色固體，收率:14%)。MS(ESI):384.00[M+H]⁺。

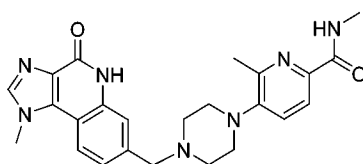
c) 5-(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的製備：將5-溴-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(100mg，0.5mmol)和(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸(187.7mg，0.5mmol)溶於二氧六環(10mL)和水(1mL)，加入K₂CO₃(258.0mg，1.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(72.6mg，0.1mmol)。氮氣保護下100°C攪拌18小時。加水(5mL)稀釋並用DCM(10mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，過濾後濃縮。粗品通過製備薄層板純化(DCM/MeOH=10/1)得到目標化合物(30mg，黑色固體)。MS(ESI):464.20[M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮的製備：將5-(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(30mg)溶於AcOH(10mL)，氮氣保護下80°C攪拌3小時。減壓濃縮反應液，粗品通過製備液相純化(C18，乙腈/水，10~40%，0.1%甲酸)得終產物(12.5mg，白色固體，2步收率6%)。MS(ESI):432.20[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.52(s,1H), 11.52(s,1H), 8.43–8.33(m,1H), 8.19(s,1H), 7.97(s,1H), 7.76(d, J=8.1Hz, 1H), 7.45(d, J=8.4

Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 2.98–2.87(m, 4H), 2.76(d, J=4.9Hz, 3H), 2.61–2.52(m, 4H), 2.46(s, 3H)。

實施例26

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮



a) 5-(4-(4-溴-3-硝基苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺的製備：將1-溴-4-(溴甲基)-2-硝基苯(2.0g)和N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(1.6g, 6.8mmol)溶於乙腈(30mL)，加入KI(113mg, 0.7mmol)和DIEA(5.3g, 40.8mmol)。反應液於80°C攪拌2小時。加水(50mL)淬滅反應，並用DCM(50mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，過濾後濃縮。粗品通過矽膠柱色譜純化(PE/EA=10/1~1/1)得到目標化合物(1.1g, 黃色固體)。MS(ESI):450.30[M+H]⁺。

b) 5-(4-(3-氨基-4-溴苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺的製備：將5-(4-(4-溴-3-硝基苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(1.0g, 2.1mmol)溶於EtOH(10mL)和水(10mL)，加入鋅粉(683mg, 10.5mmol)和NH₄Cl(1.1g, 21.0mmol)。氮氣保護下室溫攪拌16小時。加水(10mL)稀釋，並用DCM(10mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，過濾後濃縮。粗品通過矽膠柱色譜純化

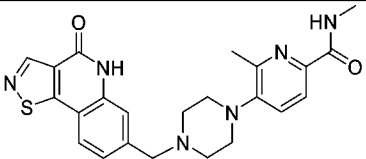
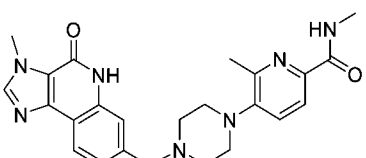
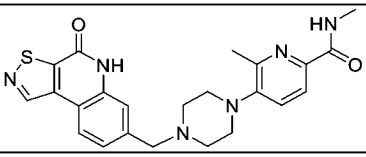
(DCM/MeOH=100/1~20/1)得到目標化合物(470mg，黃色固體，收率: 50%)。MS(ESI):420.05[M+H]⁺。

C) 5-(2-氨基-4-(((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯)的製備：將1-甲基-5-(三甲基甲錫烷基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(220mg，0.7mmol)和5-(4-(3-氨基-4-溴苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶醯胺(302mg，0.7mmol)溶於二氧六環(10mL)，加入Pd(dppf)Cl₂(73mg，0.1mmol)。氮氣保護下100℃攪拌16小時。加水(10mL)稀釋，並用DCM(10mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，過濾後濃縮。粗品通過製備薄層板純化(DCM/MeOH=10/1)得到目標化合物(40mg，灰色固體)。MS(ESI):478.25[M+H]⁺。

d) 7-(((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮)的製備：將5-(2-氨基-4-(((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(40mg)溶於AcOH(5mL)，氮氣保護下80℃攪拌3小時。減壓濃縮反應液，粗品通過製備液相純化(C18，乙腈/水，10~40%，0.1%甲酸)得終產物(7.5mg，白色固體，2步收率2%)。MS(ESI): 446.15[M+H]⁺。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ11.46(s,1H),8.40-8.36(m,1H),8.24(s,1H),8.06(d,J=8.2Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.44(d,J=8 Hz,1H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),7.21(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),4.12(s,3H),3.6

0(s,2H),2.98–2.86(m,4H),2.76(d,J=4.8Hz,3H),2.59–2.50(m,4H),2.46(s,3H)。

實施例27-29的化合物可採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
27		448.55	/	/
28		445.33	446.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.56 (s, 1H), 8.38 (q, J = 6.1, 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.99 – 2.82 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 – 2.50 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
29		448.55	/	/

實施例30

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

將4-溴異噁唑-5-甲酸乙酯(45mg, 0.2mmol)和(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸(64mg, 0.2mmol)溶於二氧六環(4mL)和水(1mL), 加入K₂CO₃(70mg, 0.5mmol)和Pd(dppf)Cl₂(15mg, 0.02mmol)。氮氣保護下100°C攪拌過

夜。濃縮反應液，粗品通過製備液相純化得到終產物(6.6mg，灰色固體)。

實施例31-37和39的化合物可採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到；實施例38可採用類似實施例40(反應方案4)的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
30		432.48	433.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.03 (br, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
31		448.55	/	/
32		448.55	/	/
33		432.48	/	/
34		430.51	431.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.08 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 3.4 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).

35		444.54	445.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.65 (s, 1H), 8.42 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (s, 4H), 2.48 (s, 3H).
36		431.5	/	/
37		432.48	/	/
38		465.55	466.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.09 (s, 1H), 8.44 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
39		465.55	/	/

實施例40

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯的製備：將4-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(500mg, 1.8mmol)、(2-(乙氧羰基)呋喃-3-基)硼酸(398.5mg, 2.1mmol)、Pd(PPh)₂Cl₂ (126.3mg, 0.2mmol)和K₂CO₃(496.8mg, 3.6mmol)溶液THF(10mL)和水(2mL)。氮氣保護

下反應液於85°C攪拌16小時，反應完全後，加水(30mL)淬滅，用DCM(30mL×2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用製備薄層板(PE:EA=10:1)純化得到目標化合物(450mg，黃色固體，收率:74%)。

b) 9-氟-4-氧代-4,5-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯的製備：將3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯(450.0mg，1.3mmol)溶於AcOH(20mL)，加入鐵粉(375.2mg，6.7mmol)。反應液於80°C攪拌2小時，反應完全後，過濾反應液，濾液減壓濃縮。所得物加水(10mL)稀釋，用DCM(30mL×2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑即得目標化合物(400 mg，棕色固體，粗品)。MS(ESI):262.05[M+H]⁺。

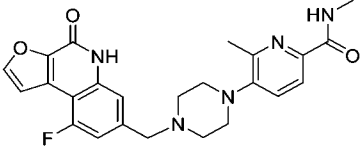
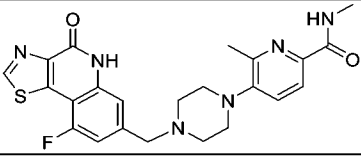
c) 9-氟-7-(羥甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將9-氟-4-氧代-4,5-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯(400mg，粗品)溶於THF(5mL)，0°C氮氣保護下加入1M LiAlH₄的THF溶液(3.1mL，3.1mmol)。所得混合物在0°C下攪拌20分鐘後，恢復室溫攪拌2小時。反應完全後，用冰水(20mL)淬滅反應，用1M HCl水溶液調節pH至3。所得水溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑即得目標化合物(150mg，黃色固體，2步收率:48%)。MS(ESI):234.00[M+H]⁺。

d) 7-(溴甲基)-9-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將9-氟-7-(羥甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(150mg，0.6mmol)溶於48%

HBr水溶液(10mL)，並於80°C攪拌2小時。反應完全後，濃縮反應液即得目標化合物(150mg，黃色固體，粗品)。MS(ESI):297.90[M+H]⁺。

e) 9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(溴甲基)-9-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(75.0 mg，粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(93.2mg，0.4mmol)、KI(16.6mg，0.1mmol)和DIEA(196.7mg，1.5mmol)溶於乙腈(10mL)。反應液於80°C攪拌2小時。反應完全後，減壓除去溶劑，粗品用製備薄層板(DCM:MeOH=15:1)純化得總產物(34.0mg，白色粉末，2步收率:16%)。

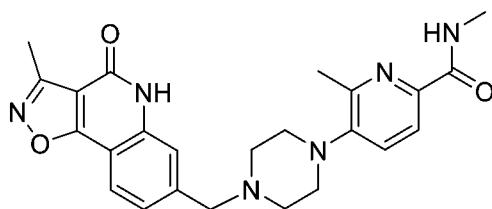
實施例41的化合物可採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到；實施例42和45-46可採用類似實施例7(反應方案3)的合成方法製備得到。實施例43-44可採用類似實施例(反應方案2)的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
40		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.3, 4.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
41		466.54	/	/

42		463. 52	/	/
43		449. 49	450.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.46-8.38(m, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 17.1, 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
44		453. 45	454.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.46-8.37(m, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 4H).
45		449. 49	450.20 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.33 (br, 1H), δ 8.42 (d, 1H), δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
46		453. 45	454.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.26 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.21 – 3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.59 (m, 4H).

實施例47

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-
甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮



a) 7-(羥甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲醇(500.0mg, 2.0mmol)、5-氯-3-甲基-3-異唑-4-羧酸乙酯(378.0mg, 2.0mmol)、 K_2CO_3 (553mg, 4.0mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (145mg, 0.2mmol)溶於二氧六環(5mL)中，反應液於氮氣保護下 $100^\circ C$ 攪拌過夜。反應完全後，加適量水稀釋，並用適量乙酸乙酯萃取，分出有機相，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後即得目標化合物(350.0mg, 白色固體, 粗品)，無需進一步純化直接用於下一步反應。MS(ESI):231.05[M+H]⁺。

b) 7-(溴甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(羥甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(350.0mg, 粗品)溶於48% HBr水溶液(6mL)中，並於 $85^\circ C$ 攪拌1小時。減壓濃縮反應液，所得物加入乙腈(3mL)溶解，減壓除去溶劑即得目標化合物(150.0mg, 黃色固體, 粗品)。MS(ESI):294.95[M+H]⁺。

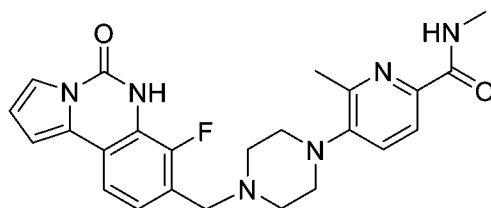
c) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(溴甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(324.0 mg, 粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(297.0mg, 1.0mmol)、KI(45.0mg)和DIEA(387.0mg, 3.0mmol)溶於乙腈(6mL)。反應液於 $80^\circ C$ 攪拌4小時。

減壓濃縮反應液，粗品通過製備液相分離純化得終產物(4.2mg，白色固體，3步收率:1%)。MS(ESI):447.25[M+H]⁺。¹H

NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.88(s,1H),8.43(d,J=5.3Hz,1H),7.99(d,J=8.1Hz,1H),7.79(d,J=8.3Hz,1H),7.48(d,J=6.8Hz,2H),7.33(d,J=8.1Hz,1H),3.67(s,2H),2.99–2.93(m,4H),2.80(d,J=4.8Hz,3H),2.64-2.57(m,4H),2.56(s,3H),2.49(s,3H)。

實施例48

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮



a) 2-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯的製備：將1,4-二溴-2-氟-3-硝基苯(1.0g, 3.4mmol)、(1-(叔丁氧羰基)-1H-吡咯-2-基)硼酸(745.9mg, 3.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(389.2mg, 0.3mmol)和Na₂CO₃(1.3g, 11.8mmol)溶於甲苯(20mL)和水(4 mL)中。氮氣保護下於85°C攪拌16小時。反應完全後，加水(50 mL)稀釋，用DCM(50 mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑。粗品用矽膠柱層析(EtOAc/PE:1%~10%)純化得到目標化合物(1.2g，黃色油狀，收率:92.2%)。

b) 8-溴-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將2-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 3.2mmol)溶於AcOH(50 mL)中，加入鐵粉(905mg, 16.2mmol)。反應液於80°C攪拌3小時。反應完全後，過濾反應液，減壓濃縮濾液。所得物加水(50mL)稀釋，用DCM(30mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑。粗品用矽膠柱層析(EtOAc/PE:5%~20%)純化得到目標化合物(165 mg, 黃色固體, 收率:18.9%)。MS(ESI):280.95 [M+H]⁺。

c) 7-氟-8-(羥甲基)吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將8-溴-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(105mg, 0.38mmol)、三丁基錫甲醇(181mg, 0.56mmol)和Xphos Pd G2(44mg, 0.06mmol)溶於二氧六環(5mL)中。氮氣保護下於90°C攪拌過夜。反應完全後，在室溫下加入1M KF水溶液(10mL)，室溫攪拌30分鐘然後過濾。濾液用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用矽膠柱層析(EtOAc/PE:10%~50%)純化得到目標化合物(65mg, 白色固體, 收率:74.9%)。MS(ESI):233.00[M+H]⁺。

d) 8-(氯甲基)-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將7-氟-8-(羥甲基)吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(57.0mg, 0.25mmol)溶於DCM(5mL)中，加入SOCl₂(58.1mg, 0.49mmol)和2滴DMF。反應液於80°C攪拌2小時。濃縮反應液即得目標化合物(55.3mg, 黃色固體, 粗品)。MS(ESI):251.00[M+H]⁺。

e) 8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將8-(氯甲基)-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(20.0 mg粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(22.5mg, 0.10mmol)、KI(1.3mg, 0.01mmol)和K₂CO₃(44.2mg, 0.32mmol)溶於乙腈(5mL)中。反應液於80°C攪拌16小時。減壓濃縮除去反應液，粗品用製備薄層板(DCM:MeOH=10:1)純化得到終產物(7.2mg, 白色固體, 收率:19.5%)。MS(ESI): 449.20[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.54 (s, 1H), 8.38 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (d, J=3.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93–2.88 (m, 4H), 2.75 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.59–2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。

實施例49

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

a) 4-氟-1H-吡啶-5-碳醯氯的製備：將4-氟-1H-吡啶-5-羧酸(175.0mg, 1.35mmol)溶於SOCl₂(5mL)，氮氣保護下於80°C攪拌2小時。減壓濃縮即得目標化合物(160mg, 白色固體, 粗品)。

b) 4-氟-3-(4-氟-1H-吡啶-5-甲醯胺)苯甲酸甲酯的製備：將3-氨基-4-氟苯甲酸甲酯(218mg, 1.3mmol)溶於THF(3mL)中，氮氣保護0°C下加入LiHMDS(1.0M THF溶液, 3.2mL)，並於0°C攪拌15分鐘。然後

緩慢滴加4-氟-1H-吡啶-5-碳醯氯(160.0mg, 1.1mmol)的THF(3mL)溶液。反應完全後，加水(10mL)淬滅反應，用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用製備薄層板(DCM:MeOH=20:1)純化得到目標化合物(110mg, 白色固體，收率:36%)。MS(ESI):282.00[M+H]⁺。

c) 3-氟-4-氧代-4,5-二氫吡啶並[1,5-a]喹啉-7-羧酸甲酯的製備：將4-氟-3-(4-氟-1H-吡啶-5-甲醯胺)苯甲酸甲酯(100mg, 0.4mmol)溶於DMSO(10mL)中，加入K₂CO₃(194mg, 1.4mmol)，氮氣保護下120℃攪拌過夜。反應完全後，加水(20mL)稀釋，用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑即得目標化合物(85 mg, 白色固體，收率:91%)。MS(ESI):262.05[M+H]⁺。

d) 3-氟-7-(羥甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將3-氟-4-氧代-4,5-二氫吡啶並[1,5-a]喹啉-7-羧酸甲酯(85mg, 0.33mmol)溶於THF(3mL)和水(1mL)中，氮氣保護下加入1M LiAlH₄的THF溶液(1.3mL)。反應於0℃攪拌10分鐘，然後加水(3mL)淬滅，加入1M NaOH溶液(1mL)，所得溶液室溫攪拌15分鐘。過濾反應液，濾液減壓濃縮。粗品用甲醇和乙酸乙酯的混合溶劑(MeOH:EtOAc=2:3)打漿得到目標化合物(70mg, 白色固體，收率:92%)。MS(ESI):234.00[M+H]⁺。

e) 7-(氯甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將3-氟-7-(羥甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(50mg, 0.22mmol)溶於DCM(3mL)中，0℃下加入DMF(1.0mg)和SOCl₂(5mL)。所得混合物於

0°C攪拌10分鐘。濃縮反應液即得目標化合物(54.0mg，黃色固體，粗品)。MS(ESI):252.20[M+H]⁺。

f) 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(氯甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(54.0mg，0.2mmol)、6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(52mg，0.2mmol)、KI(3.6mg，0.02mmol)和DIEA(146.2mg，1.1mmol)溶於乙腈(5mL)中。所得混合物於80°C攪拌2小時。反應完全後，加水(10mL)稀釋，用乙酸乙酯(5mL×3)萃取，合併有機相濃縮除去溶劑，粗品用製備薄層板(DCM:MeOH=20:1)純化得到終產物(20.8mg，白色固體，收率:21%)。

實施例50

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

a) 4-氨基-7-溴-8-氟喹啉-2(1H)-酮的製備：將2-氨基-4-溴-3-氟苄腈(800mg，3.72mmol)和氯磺醯異氰酸酯(632mg，4.48mmol)溶於DCM(5mL)，室溫攪拌3小時。減壓濃縮反應液，所得物用飽和NaHCO₃水溶液(10mL)稀釋，並於100°C攪拌1小時。冷卻至室溫後過濾，所得固體用水(10mL)洗滌，乾燥即得目標化合物(780mg，類白色固體，收率:79%)。MS(ESI):257.96[M+H]⁺。

b) 8-溴-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將4-氨基-7-溴-8-氟喹啉-2(1H)-酮(190mg，0.74mmol)和氯乙醛(287mg，

3.68mmol)溶於DMF(5mL)，加入醋酸鈉(151mg，1.84mmol)，並於100℃攪拌3小時。冷卻至室溫後過濾，所得的固體用水(5mL)洗滌，乾燥即得目標化合物(95mg，灰色固體，收率:46%)。MS(ESI):281.96[M+H]⁺。

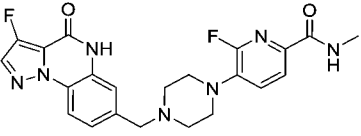
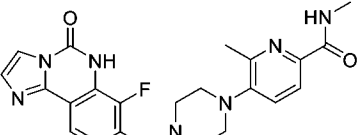
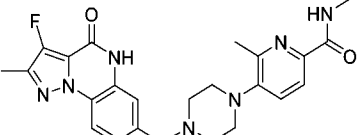
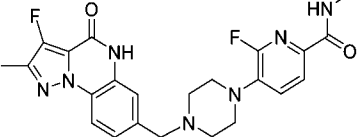
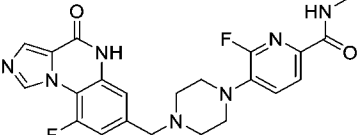
c) 7-氟-8-(羥甲基)咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將8-溴-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(90mg，0.32mmol)、
Bu₃SnCH₂OH(123mg，0.38mmol)和Xphos Pd G2(25mg，0.03mmol)溶於二氧六環(5mL)。反應液在氮氣保護下90℃攪拌過夜。反應完全後，在室溫下加入1M KF水溶液(5mL)，室溫攪拌10分鐘然後過濾。濾液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮除去溶劑，粗品用EtOAc:PE=1:1(50mL)打漿得到目標化合物(61mg，白色固體，收率:81%)。
MS(ESI):234.06[M+H]⁺。

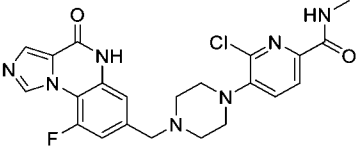
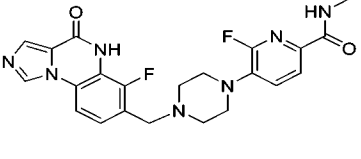
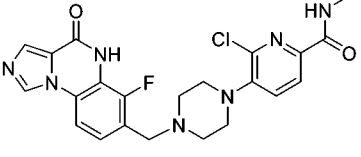
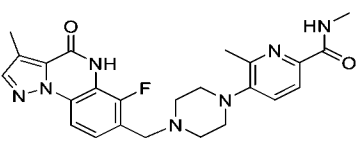
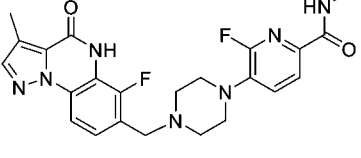
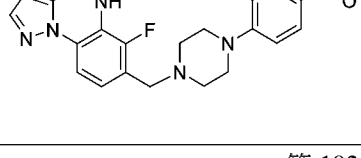
d) 8-(溴甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將7-氟-8-(羥甲基)咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(90mg，0.38mmol)溶於DCM(5mL)，氮氣保護下0℃加入PBr₃(514mg，1.9mmol)，室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應液，粗品用DCM(5mL)打漿得到目標化合物(65mg，白色固體，收率:65%)。MS(ESI):295.90[M+H]⁺。

e) 8-((4-(2-甲基-6-(環丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的製備：將8-(溴甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(30mg，0.17mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(46.1mg，0.18mmol)、KI(3.0mg，0.015mmol)和DIEA(97.1mg，0.75mmol)溶於乙腈(10mL)。反應液在80℃攪拌2小

時。減壓濃縮反應液，粗品以製備薄層板(DCM:MeOH=10:1)純化得到終產物(36.8mg，白色固體，收率:80%)。

實施例51-60的化合物可採用類似實施例49(反應方案5)的合成方法製備得到；實施例61-65可採用類似實施例50(反應方案6)的合成方法製備得到。結果如下所示。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
49		453. 45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.85 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.20 – 3.18 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 – 2.56 (m, 4H).
50		449. 49	452.20 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 12.06 (br, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
51		463. 52	464.15 [M+H] ⁺	CD ₃ OD: δ 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
52		467. 48	/	/
53		453. 45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.57 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H).

				2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56–2.53 (m, 4H).
54		469. 91	470.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.62 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16–3.10 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64–2.58 (m, 4H).
55		453. 45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26–7.19 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.18–3.06 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.70–2.61 (m, 4H).
56		469. 91	470.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.45 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41–8.37 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.10–3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.62–2.59 (m, 4H).
57		463. 52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.39 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93–2.85 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61–2.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
58		467. 48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.18–3.06 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60–2.51 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
59		483. 93	484.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.42 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.00–2.87 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9

				Hz, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
60		487. 90	488.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 4H).
61		453. 45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H).
62		467. 48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 4H), 1.05 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
63		463. 52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.43-8.38 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
64		479. 49	480.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.05 (br, 1H), 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H), 0.62-0.60 (m, 4H).
65		475. 53	476.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.05 (br, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H).

				0.66-0.64 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H).
--	--	--	--	---------------------------------------

實施例66

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-
 咪喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)咪喃-2-甲酸乙酯的製備：將1,4-二溴-2-氟-3-硝基苯(12.5g, 42.09mmol)溶於DMF(125mL)，加入(2-(乙氧基羰基)咪喃-3-基)硼酸(7.74g, 42.09mmol)、Pd(dppf)Cl₂二氯乙烷複合物(3.43g, 4.21mmol)和Cs₂CO₃(41.2g, 126.26mmol)。反應液在100℃下攪拌3小時。向反應液加水(150mL)，並用乙酸乙酯萃取(100mL×3)。有機相用無水Na₂SO₄乾燥，過濾、濃縮。粗品通過矽膠柱色譜純化(含0-5%乙酸乙酯的石油醚作為流動相)得到產物(7.16g, 黃色油狀，收率:48%)。MS(ESI):357.90[M+H]⁺。

b) 7-溴-6-氟咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)咪喃-2-甲酸乙酯(5.4g, 15.08mmol)溶於AcOH(100mL)，加入鐵粉(4.2g, 75.39mmol)。反應液在80℃下攪拌3小時。反應完全後，濃縮反應液，粗品通過矽膠柱色譜純化(含0-5%乙酸乙酯的石油醚作為流動相)得到產物(3.07g, 黃色固體，收率:72%)。MS(ESI):281.95[M+H]⁺。

c) 6-氟-7-(羥甲基)咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：室溫下將7-溴-6-氟咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(3.07g, 10.89mmol)溶於二氧六環(60 mL)加入(三丁基錫)甲醇(5.24g, 16.33mmol)和Xphos Pd

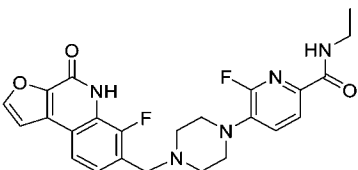
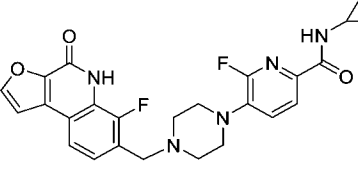
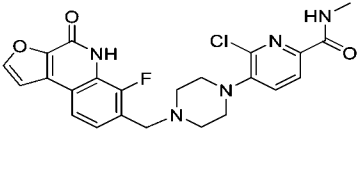
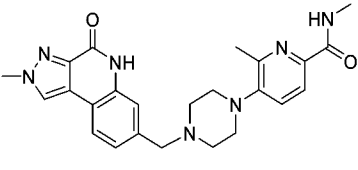
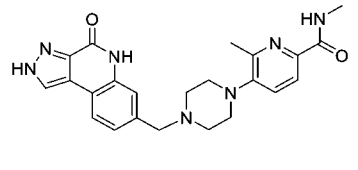
G2(857.6mg, 1.09mmol)。反應液在100°C下攪拌3小時。反應完全後，過濾反應液。濾餅用DMF洗滌，濃縮DMF溶液相，剩餘物用二氯甲烷洗滌得到產物(1.2 g, 白色固體, 收率: 47%)。MS(ESI): 234.05 [M+H]⁺。

d) 7-(溴甲基)-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將6-氟-7-(羥甲基)呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(1.2g, 5.15mmol)溶於DCM(50mL)，加入三溴氧磷(2.8g, 10.30mmol)。反應液室溫下攪拌16小時。反應完全後，濃縮反應液得到產物(1.4g, 粗品, 白色固體, 收率:92%)，無需純化直接用於下一步。MS(ESI):295.85[M+H]⁺。

e) 7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(溴甲基)-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(52.7mg, 0.18mmol)、KI(3.0mg, 0.02mmol)和N-乙基-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(45.0mg, 0.18mmol)溶於乙腈(20mL)，室溫下加入K₂CO₃(73.9mg, 0.54mmol)。反應液在80°C下攪拌3小時。反應完全後，反應液冷卻至室溫，並過濾。濾餅通過製備高效液相純化得到目標產物(35.2mg, 白色固體, 收率:42%)。

實施例67和68採用類似實施例66(反應方案7)的合成方法製備得到。實施例69-71採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到。實施例72和73採用類似於實施例48的合成方法製備得到。實施例74-87採用類似實施例40(反應方案4)的合成方法製備得到。結果如下：

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
-----	-----	----	-------------	------------------------------

66		467. 48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 4H), 2.66 – 2.55 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
67		479. 49	480.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 0.76 – 0.52 (m, 4H).
68		469. 90	470.1 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 4H).
69		445. 53	446.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95-2.84 (s, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.59-2.48 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).
70		431. 50	432.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.59 (s, 1H), 8.49 – 8.34 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

71		445. 53	446.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.66 (s, 1H), 8.43-8.30 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64-2.51(m, 4H), 2.45 (s, 3H)..
72		449. 49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 – 2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
73		453. 45	454.1 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.38 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.16 – 3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 4H).
74		432. 53	433.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 – 2.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
75		446. 56	447.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.38 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.53 – 2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

76		450. 52	/	/
77		454. 48	/	/
78		464. 55	/	/
79		468. 51	/	/
80		449. 53	/	/
81		453. 49	/	/
82		451. 50	/	/
83		455. 47	/	/
84		451. 50	/	/
85		455. 47	/	/
86		451. 50	/	/
87		455. 47	/	/

實施例88

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-
氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮

a) (3-氨基-4-溴-2-氟苯基)甲醇的製備：將(4-溴-2-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.6g, 7.2mmol)溶於AcOH(25mL)，室溫下加入鐵粉(1.2g, 21.6mmol)，氮氣保護下85°C攪拌1小時。加水(50mL)稀釋，並用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合併有機相，依次用飽和NaHCO₃溶液、飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥後減壓濃縮除去溶劑。粗品用PE/EA(v/v = 20/1, 10mL)打漿，得到目標化合物(900mg, 橙色固體, 收率:56%)。MS(ESI)：219.90[M+H]⁺。

b) (3-氨基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲醇的製備：將(3-氨基-4-溴-2-氟苯基)甲醇(730 mg, 3.3 mmol)、聯硼酸頻那醇酯(1.1g, 4.0mmol)、KOAc(980mg, 10.0mmol)和Pd(dppf)Cl₂(239mg, 0.3mmol)溶於二氧六環(10mL)，氮氣保護下100°C攪拌過夜。加水(50mL)稀釋，並用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥後減壓濃縮除去溶劑。粗品通過矽膠柱層析純化(PE/EA=3/1)得到目標化合物(0.6g, 黃色固體, 收率:68%)。MS(ESI)：267.85[M+H]⁺。

c) 3-(2-氨基-3-氟-4-(羥甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯的製備：將(3-氨基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)甲醇(0.4g, 1.4mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(284mg, 1.4mmol)、K₂CO₃(0.6g, 4.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(80mg,

0.1mmol)溶於二氧六環(5mL)與水(1mL)，氮氣保護下100°C攪拌過夜。過濾反應液，減壓濃縮濾液得目標化合物粗品(0.4g，棕色固體)。

d) 6-氟-7-(羥基甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：3-(2-氨基-3-氟-4-(羥基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(0.4g，1.4mmol)的AcOH (5mL)溶液在室溫下攪拌2小時。然後反應液減壓濃縮，粗產品用石油醚和乙酸乙酯的混合溶劑(PE: EA=1:1, 5 mL))打漿三次得到目標產物(0.4g，棕色固體)。

MS(ESI):248.00[M+H]⁺。

e) 7-(溴甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：6-氟-7-(羥基甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮和HBr(48%水溶液，18mL)的混合物在85 °C下攪拌1小時。然後反應液減壓濃縮得到目標粗產品(0.4g，棕色固體)。

MS(ESI):309.90[M+H]⁺。

f) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮的製備：將7-(溴甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮(100mg，0.4mmol)、6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(165mg，1.3mmol)、KI(7.0mg,0.04mmol)和DIEA(81mg，0.6mmol)溶於乙腈(10mL)。反應液在80°C攪拌2小時。減壓濃縮反應液，粗品以製備高效液相色譜柱純化得到目標化合物(10.0mg，白色固體，4步收率:5.0%)。

實施例89-100採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到。實施例101-118採用類似實施例66(反應方案7)的合成方法製備得到。實施例119-120採用類似於實施例48的合成方法製備得到。結果如下：

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
88		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.05 (br, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
89		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
90		467.48	468.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.05 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H).
91		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.64 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64-2.61 (m, 4H).
92		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.34 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.37

				- 7.31 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H).
93		467. 48	468.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 -8.85 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.18-3.08 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H).
94		454. 44	455.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.57 (m, 4H).
95		454. 44	455.00 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 9.04 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.55f (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.57 (m, 4H).
96		468. 46	469.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (br, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).
97		468. 46	469.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.92 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67-2.60 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).
98		436. 45	/	/

99		434. 48	435.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.19 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.53 (m, 4H).
100		467. 48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.41 (s, 1H), 8.37 (q, J = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 4H).
101		485. 47	486.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.91 (s, 1H), 8.40 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 4H).
102		453. 45	454.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.91 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65-2.58 (m, 4H).
103		449. 49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.78 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87f - 7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.1-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56-2.51 (m, 4H), 3.33 (s, 3H).

104		449. 49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.41-8.36(m, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83--7.79 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
105		469. 90	470.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.92 (br, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.76(d,J=4.8Hz,3H),2.67-2.61 (m, 4H).
106		439. 42	440.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.84 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 4H), 2.61 – 2.51 (m, 4H).
107		453. 45	/	/
108		503. 46	/	/
109		452. 46	453.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.85 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H).
110		463. 45	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.72

				(s, 2H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 4H).
111		476. 49	/	/
112		435. 46	436.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
113		417. 47	418.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
114		435. 46	436.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.72 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.09-3.17 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 4H).
115		453. 45	454.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.09 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 4H).

116		467. 48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.51 (d, J = 2.7 Hz, 3H).
117		471. 44	/	/
118		417. 47	418.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.69 (br, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
119		449. 49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.43 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
120		453. 45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H).

實施例121

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

a) 4-氟-1H-吡啶-5-甲醯氯的製備：將4-氟-1H-吡啶-5-甲酸(1.1g, 8.5mmol)溶於 SOCl_2 (12 mL)，在 80°C 下攪拌2小時。反應完全後，減壓濃縮反應液得到產物(1.0 g, 白色固體, 收率:83%)。

b) N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡啶-5-甲醯胺的製備：將3-溴-2,6-二氟苯胺(1.5g, 7.4mmol)溶於THF(15mL)，在 0°C 氮氣保護下加入LiHMDS(1M THF溶液, 20.2mL, 20.2mmol)。反應液在 0°C 下攪拌30分鐘，滴加4-氟-1H-吡啶-5-甲醯氯(1.0g, 6.7mmol)的THF(10mL)溶液。反應液在 0°C 下攪拌30分鐘後，室溫下再攪拌1.5小時。加水(20 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(20mL \times 3)萃取。合併有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。粗品通過矽膠柱層析純化(PE/EA=5/1)得到產物(1.5 g, 黃色固體, 收率:72%)。MS:319.95[M+H]⁺, 321.95[M+H+2]⁺。

c) 7-溴-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡啶-5-甲醯胺(1.5g, 4.7mmol)溶於DMSO(15mL)，氮氣保護下加入 K_2CO_3 (2.6g, 18.7mmol)。反應液在 100°C 下攪拌過夜。反應液冷卻至室溫。加水(20mL)淬滅，並用乙酸乙酯(20mL \times 3)萃取。合併有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。粗品通過製備柱(C18, 水/乙腈=55/45)純化得到白色固體的產物，無需進一步純化直接用於下一步。MS(ESI): 300.00 [M+H]⁺, 302.00 [M+H+2]⁺。

d) 3,6-二氟-7-(羥甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-溴-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(1.2g, 4.0mmol)溶於二氧六環(12mL)，氮氣保護下加入Xphos Pd G₂(314.7mg, 0.4mmol)和(三丁基錫)甲醇(3.9g, 12mmol)。反應液在80°C下攪拌4小時。反應液冷卻至室溫，加入KF水溶液(1 M, 24 mL)。過濾混合液，濾液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。減壓濃縮有機相，粗品通過矽膠柱層析純化(DCM/MeOH=1/0~100/1~80/1~50/1)得到產物(260.0mg, 白色固體，2步收率: 22%)。MS(ESI):252.10[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ11.94(s, 1H), 8.20(d, J=3.8Hz, 1H), 7.89(d, J=8.6Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.44(t, J=5.8 Hz, 1H), 4.61(d, J=5.5Hz, 2H)。

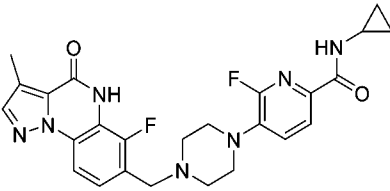
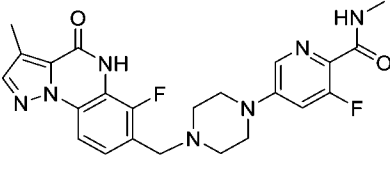
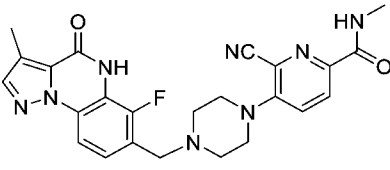
e) 7-(溴甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將3,6-二氟-7-(羥甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(200.0 mg, 0.8 mmol)溶於48% HBr水溶液(20 mL)，在80°C氮氣保護下攪拌2小時。減壓濃縮得到產物(61.0 mg, 白色固體，收率: 96%)。MS(ESI): 313.95 [M+H]⁺, 315.95 [M+H+2]⁺。

f) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-(溴甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(53.0mg, 0.2mmol)溶於乙腈(5mL)，室溫氮氣保護下加入KI(3.4mg, 0.02mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲醯胺(47.0mg, 0.2mmol)和DIEA(129.0mg, 1.0mmol)。在80°C下攪拌4小時。濃縮反應液，剩餘物通過製備薄層板

(DCM/MeOH=10/1)純化，粗品通過製備高效液相(水/乙腈=42/58%，0.1%甲酸)純化得到產物(48.8mg，白色固體，收率:62%)。

實施例121-128採用類似實施例121(反應方案8)的合成方法製備得到。

實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
121		467.48	468.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.98 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
122		471.44	472.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.40 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 4H).
123		471.44	/	/
124		466.49	467.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.845 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.74-2.73 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H).
125		481.51	482.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), δ 8.45-8.42 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.64 (s,

				2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.07 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
126		493. 52	494.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (br, 1H), δ 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.83-2.82 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 0.64-0.62 (m, 4H).
127		467. 48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.70 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.54-2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
128		474. 5	475.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

實施例129

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮

a) (4-溴-3-氟-2-硝基苯基)肼的製備：將4-溴-3-氟-2-硝基苯胺 (5.0g, 21.3mmol) 溶於濃鹽酸(36%水溶液, 50mL), 在-10°C下滴加 NaNO₂(14.4g, 64.0mmol)的水(50mL)溶液, 反應液在-10°C下攪拌1小時。反應液降溫至-30°C, 加入SnCl₂·2H₂O(1.6g, 23.4mmol)的濃鹽

酸(36%水溶液，50mL)溶液，反應液在-30°C下攪拌1小時。反應完全後，將反應液倒入冰水(200mL)中，用NaHCO₃固體調節pH至7~8。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合液。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得到產物粗品(4.3g，黃色固體，收率:81%)。

b) 1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯的製備：將(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)肼(1.0g，4.0mmol)溶於乙酸(10mL)，室溫下加入4-(二甲基氨基)-3-甲基-2-氧代丁-3-烯酸甲酯(0.82g，4.8mmol)的乙酸(10mL)溶液。反應液在80°C下攪拌過夜。反應完全後，將反應液倒入冰水(100mL)中，並用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌、無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。剩餘物通過矽膠柱層析純化(PE:EA=15:1)得到產物(0.83g，黃色固體，收率:58%)。¹H NMR (400MHz，DMSO-d₆):

δ8.16-8.14(m,1H),7.78(s,1H),7.61-7.59(m,1H),3.71(s,3H),2.25(s,3H)。

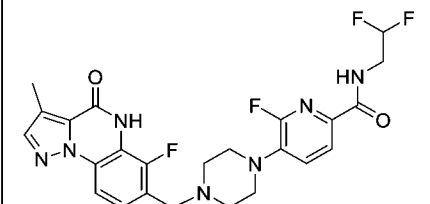
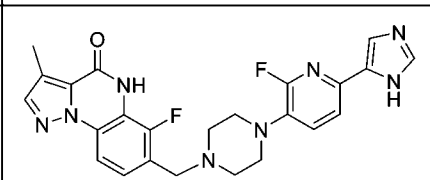
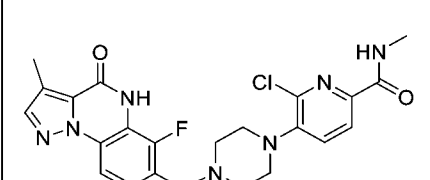
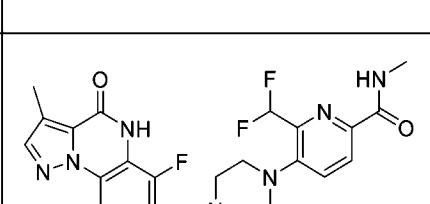
c) 7-溴-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(0.83g，2.3mmol)溶於乙酸(10mL)，室溫下加入鐵粉(0.65g，11.6mmol)。反應液在80°C下攪拌過夜。反應完全後，過濾反應液，濾液加水(5mL)和乙酸乙酯(5mL)稀釋，過濾得到產物(370mg，灰白色固體，收率:55%)。MS(ESI):295.90[M+H]⁺，293.85[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆):δ11.90(br,1H),7.91(s,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),2.38(s,3H)。

d) 6-氟-7-(羥甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將7-溴-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(5.0g, 16.9mmol)溶於二氧六環(100mL)，室溫下加入(三丁基錫)甲醇(10.9g, 33.9mmol)和Xphos Pd G₂(1.3g, 1.7mmol)。反應液在90°C 氮氣保護下攪拌16小時。反應完全後，室溫下加入KF溶液(1M, 100mL)。混合液在室溫下攪拌10分鐘並過濾。濾液用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。合併有機相用飽和食鹽水(200 mL)洗滌、無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。剩餘物用PE/EA(v/v=1:1)混合液打漿得到產物(2.8 g, 灰色固體，收率:67%)。MS(ESI):248.05[M+H]⁺, 246.00[M-H]⁻。

e) 7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：將6-氟-7-(羥甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(2.8g, 11.3mmol)溶於48% HBr水溶液(30mL)，反應液在80°C 下攪拌2小時。反應完全後，減壓濃縮得到產物粗品(2.7g, 黃色固體)。MS(ESI):309.90[M+H]⁺, 311.90[M+H+2]⁺。

f) 7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的製備：室溫下將7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(193.8 mg粗品, 0.63mmol)、KI(8.7mg, 0.05mmol)、N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶醯胺(150.0mg, 0.52mmol)和K₂CO₃(359.5mg, 2.61mmol)溶於CH₃CN(20mL)。反應液在80°C 下攪拌3小時。反應完全後，過濾反應液。粗品通過製備高效液相純化(C18, 乙腈/水5~50%, 0.1%甲酸)得到目標化合物(21.8mg, 白色固體, 收率:8.1%)。

實施例130-135、151-167和203-204採用類似實施例129(反應方案9)的合成方法製備得到。實施例136-141採用類似實施例50(反應方案6)的合成方法製備得到。實施例142-144和149採用類似實施例1(反應方案1)的合成方法製備得到。實施例145採用類似實施例49(反應方案5)的合成方法製備得到。實施例146-148採用類似實施例66(反應方案7)的合成方法製備得到。實施例150採用類似實施例6(反應方案2)的合成方法製備得到。實施例168-202採用類似實施例121(反應方案8)的合成方法製備得到。實施例205採用類似實施例48的合成方法製備得到。

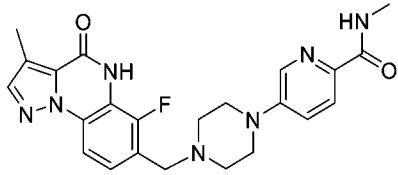
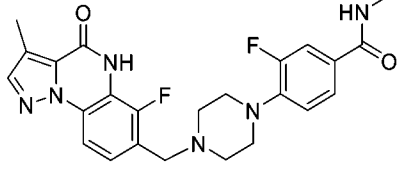
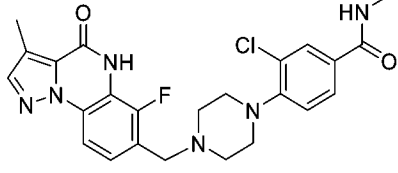
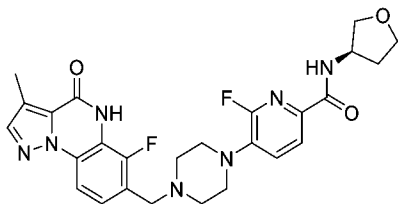
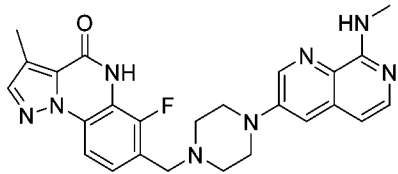
實施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
129		517.49	518.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.31 – 5.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.24–3.13 (m, 4H), 2.64–2.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
130		476.49	/	/
131		483.93	484.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).
132		499.5	500.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H),

				2.99 - 2.94 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
133		517. 49	518.20 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83-7.77(m, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 4H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.73-2.67 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).
134		449. 49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.26 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H).
135		467. 48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.77 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H).
136		463. 52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

137		467. 48	468.10 [M+H] ⁺	CD ₃ OD: δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 4H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
138		471. 44	/	/
139		471. 44	/	/
140		467. 48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.25 – 3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).
141		467. 48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.43-8.41 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.17 – 3.15 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 – 2.55 (m, 4H).
142		454. 44	/	/
143		435. 46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.93 (s, 1H), 8.58 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 4H).

144		436. 45	437.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.69 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.16-3.15 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
145		435. 46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
146		435. 46	436.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 2H), 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (dt, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.22 (dq, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (dq, J = 12.9, 6.7 Hz, 1H).
147		503. 46	504.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.74 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 14.1, 8.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 6.35 – 5.85 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 2.67 – 2.55 (m, 4H).

148		435. 46	436.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.39 – 3.25 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 4H).
149		435. 46	436.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 10.89 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 4H).
150		435. 46	436.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 4H).
151		483. 93	484.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
152		446. 49	447.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.80 (s, 1H), 8.75- 8.69 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

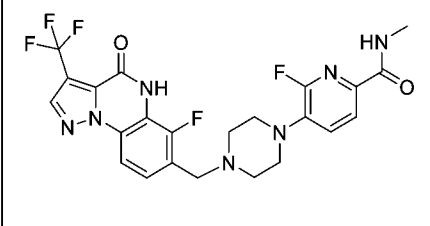
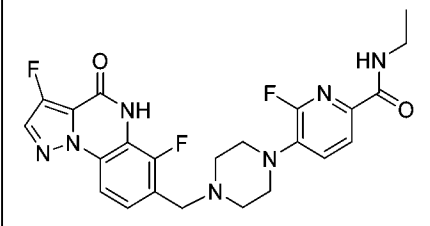
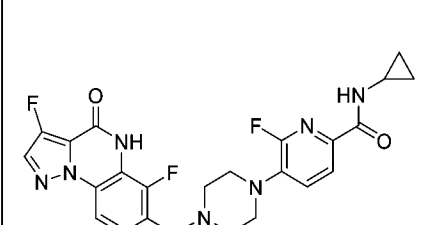
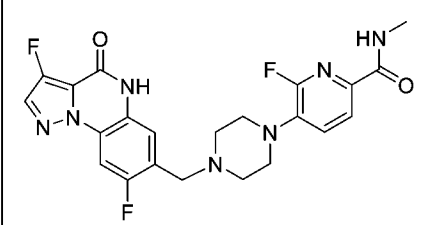
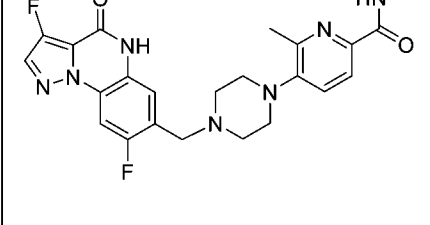
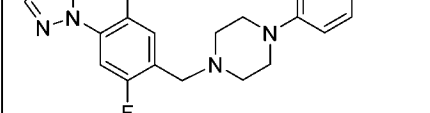
153		449. 49	450.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.25–8.19 (m, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.30–3.27 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.57–2.49 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
154		466. 49	467.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98–7.82 (m, 2H), 7.58 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.25–3.10(m, 4H), 2.74 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60–2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
155		482. 94	483.20 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.4, 4.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 4H), 2.71 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
156		523. 54	524.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39–4.36 (m, 1H), 3.79–3.76 (m, 2H), 3.68–3.63 (m 1H), 3.62 (s, 2H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.13 – 3.10 (m, 4H), 2.56–250 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.09 – 2.04 (m, 1H), 1.93–1.90 (m, 1H).
157		472. 53	473.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 4H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

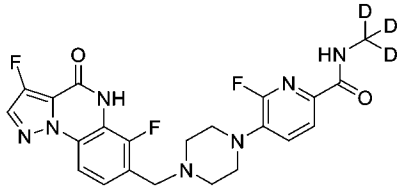
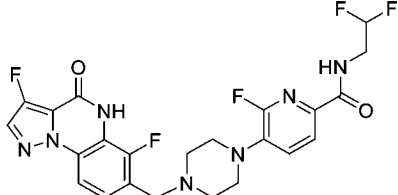
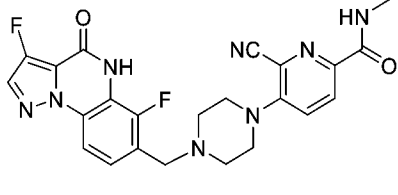
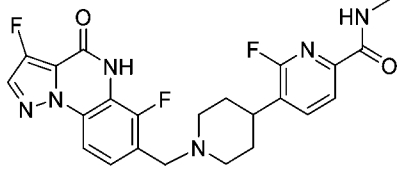
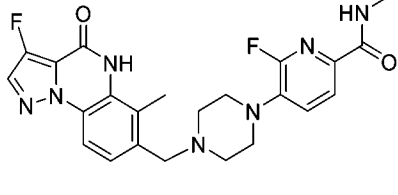
158		458. 50	459.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-6.95 (br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 2.58 - 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
159		470. 50	471.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.14 - 3.12 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
160		489. 56	490.20 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.27 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.0 - 0.93 (m, 2H).
161		466. 49	467.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 6.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
162		462. 53	463.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.21 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.70 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

163		481. 51	482.35 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.80 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.91 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
164		435. 44	436.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
165		464. 48	465.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.63- 8.61 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
166		481. 51	482.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
167		477. 50	478.25 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.59 (br, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H).

168		467. 48	468.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.68 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
169		463. 52	464.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
170		483. 93	484.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 4H), 2.74 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
171		463. 52	464.20 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.39 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 - 3.07 (s, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 - 2.47 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
172		459. 55	460.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.40 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58 - 2.49 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
173		479. 97	481.80 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8

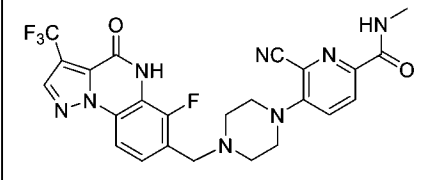
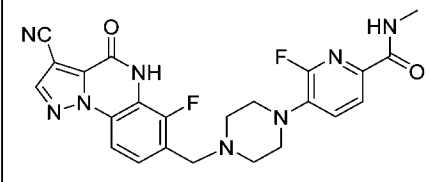
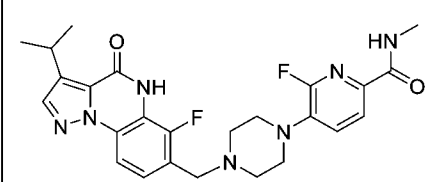
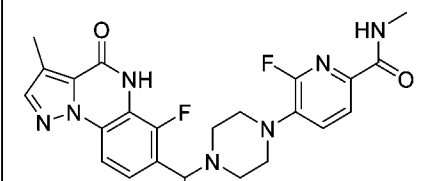
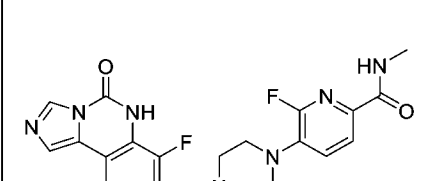
				Hz, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
174		483. 93	484.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
175		479. 97	480.40 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 10.96 (s, 1H), 8.40 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
176		500. 38	500.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 10.96 (s, 1H), 8.42 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).
177		471. 44	472.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.97 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 - 3.13 (m, 4H), 2.72 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
178		487. 90	488.40 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 12.00 (s, 1H), 8.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 4H).

179		521. 45	522.35 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.50 (s, 1H), 8.40-8.33 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (m, 4H).
180		485. 47	486.35 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (s, 4H), 2.63 - 2.48 (s, 4H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
181		497. 48	498.60 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 0.67 - 0.62 (m, 4H).
182		471. 44	472.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.94 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.45 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.49 (m, 4H).
183		467. 48	468.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.87 (br, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
184		487. 90	488.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.89 (br, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.10-3.07

				(m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H).
185		474. 46	475.25 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 4H).
186		521. 45	522.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.10 (tt, J = 56.6, 4.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 4H).
187		478. 46	479.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.62-2.60 (m, 4H).
188		470. 45	471.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.59-8.57 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75-2.72 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H).
189		467. 48	468.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.04 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.56 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

190		463. 52	464.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.03 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
191		483. 93	484.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.03 (s, 1H), 8.44 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
192		487. 90	488.55 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.39 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64-2.52 (m, 4H).
193		483. 93	484.25 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.44 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
194		504. 35	504.10	DMSO-d ₆ : δ 8.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.72-2.58 (m, 4H)..

195		439. 40	440.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 4H), 2.64 – 2.53 (m, 4H).
196		485. 47	486.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.41-8.37 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
197		468. 44	469.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.63- 8.61 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 2H).
198		481. 46	482.05 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H).
199		501. 92	502.20 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.92 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).
200		481. 51	482.35 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.71 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.72

				(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
201		528. 47	529.15 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.61-8.56 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H) 2.782(d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.68-2.61 (m, 4H).
202		478. 46	479.10 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.55 (m, 4H).
203		495. 53	496.30 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.84 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 4H) 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
204		481. 51	482.20 [M+H] +	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.29 – 3.10 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
205		453. 45	454.05	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H).

實施例206

應用化學發光檢測法測定本發明化合物對PARP1和PARP2酶活性的抑制效應

將溶有重組多聚ADP核糖轉移酶1和2(PARP1和PARP2)的稀釋液(40 ng酶/孔)和待測化合物加入到用重組蛋白包被的96孔板中，室溫孵育1小時，之後每孔加入50 μL 0.3ng/mL辣根過氧化酶的鏈黴親和素(Streptavidin-HRP)，室溫孵育30分鐘。最後加入相應底物並用EnviSion儀器讀板，記錄化學發光信號，按照以下公式計算出待測化合物對PARP1和PARP2 酶活性的抑制率。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{阳性对照孔读数} - X}{\text{阳性对照孔读数} - \text{阴性对照孔读数}} \times 100\%$$

注: 陰性對照孔讀數為只加酶稀釋液(不加酶和待測化合物)孔讀數，表示酶0%活性；陽性對照孔讀數為1%DMSO(不加待測化合物)孔讀數，表示酶100%活性；X為待測化合物孔的讀數。

表1匯總了本發明化合物的PARP1和PARP2酶活性的抑制效應(IC₅₀)。

表1

實施例	IC ₅₀ (nM)		實施例	IC ₅₀ (nM)	
	PARP1	PARP2		PARP1	PARP2
1	1.52	78.02	89	5.81	3411.11
2	1.42	598.05	91	4.25	941.60
3	1.08	18.32	92	0.44	199.34
5	0.77	10.10	93	0.59	8263.67
6	0.70	168.25	99	5.94	>10000

7	1.16	910.27	102	1.89	1333.2
8	1.15	54.87	103	4.26	666.81
9	2.45	3279.51	104	5.85	486.81
10	8.24	>10000	109	0.83	5365.50
11	1.28	597.55	112	0.26	157.60
12	1.11	6367.68	113	0.13	14.96
14	1.86	>10000	115	0.47	340.42
21	0.66	13.26	118	0.53	273.36
25	3.39	2487.95	120	1.87	683.48
26	4.43	2422.02	121	1.06	2821.75
28	2.42	2063.11	122	0.53	462.44
30	137.83	>10000	126	0.48	731.1
34	2.52	708.72	127	1.44	477
35	2.92	584.41	128	0.48	2504
38	0.67	16.90	129	0.50	>10000
40	0.60	459.06	131	0.45	>10000
43	0.39	5582.64	133	0.57	>10000
44	0.41	898.48	136	1.77	930.61
45	0.64	278.38	137	2.16	266.44
46	0.95	194.32	140	0.84	1251
47	0.86	504.14	141	1.29	1893
48	1.76	1983.97	143	0.46	165.66
49	1.15	69.96	144	0.23	610.45
50	2.13	>10000	147	0.56	2397
51	0.90	30.59	151	0.50	1214.86
53	0.25	468.85	152	0.85	>1111.11
54	0.52	647.98	165	0.26	>3333
55	0.47	775.76	166	0.21	801
56	0.68	1567.56	167	0.33	397
57	1.95	>10000	168	0.61	145.14
58	1.38	>10000	177	0.32	93.45
59	0.43	697.91	178	0.28	1389.17
60	0.42	195.17	179	0.50	67.13
61	2.23	7255.79	180	0.24	431

62	3.49	>10000	181	0.23	314.97
63	3.86	>10000	182	0.32	93.45
64	2.73	5450.65	183	0.28	1389.17
65	4.53	>10000	184	0.50	67.13
66	1.72	5003.88	185	0.24	431.00
67	0.72	1719.08	188	0.40	1543
68	0.52	1874.90	196	0.15	371
69	0.77	5776.39	197	0.15	774
70	2.60	>10000	199	0.16	17.93
71	3.30	636.35	204	0.68	>10000
72	1.08	1834.51			
74	3.31	2978			
75	8.38	2381.59			

相對於PARP2，大多數化合物對PARP1酶具有強效的選擇性抑制作用。

實施例207

本發明化合物對BRCA突變人乳腺癌細胞MDA-MB-436細胞生長的抑制作用

細胞復蘇後用完全培養基（DMEM培養基+10% FBS+胰島素+谷胱甘肽）培養傳代。待細胞匯合度達到80%左右後，用1mL移液器輕輕將細胞從培養皿底部吹離，收集細胞懸液，500rpm離心3min；棄去上清液，加入完全培養基重懸細胞，按合適比例接種到培養皿後置於37°C，5% CO₂培養箱靜置培養。細胞培養傳代至生長狀態良好、融合度80%左右，開始用於實驗。用1mL移液器輕輕將處於對數生長期的細胞輕輕吹下，500rpm離心3min，棄上清，用新鮮培養基重懸，分散成

單個細胞，並計數，以每孔3000個細胞的密度接種至96孔細胞培養板(第一列空置)，置於37°C，5% CO₂培養箱培養過夜。次日，化合物母液用DMSO按1:3比例分別進行連續系列稀釋共8個濃度，每個濃度取5μL加入到120μL培养基(25倍稀釋)，同時做DMSO對照孔(DMSO濃度為0.1%)，振盪混勻。從CO₂培養箱中取出細胞，吸棄孔裡的舊培养基，每孔加入195μL新鮮培养基，然後在對應孔中分別加入5μL在培养基中稀釋好的含相應濃度的化合物，隨後將培養板置於37°C 5% CO₂培養箱培養共7天，其中於第4天換一次藥。7天后，每孔加20μL CCK-8震盪後，繼續培養。4h後震盪5min，置於多功能讀數儀上分別讀取450nm或650nm波長的吸光值(OD值=吸光值_{450nm} -吸光值_{650nm})。

用軟體GraphPad Prism 6.0分析資料，化合物對細胞增殖的抑制活性以細胞存活率和化合物濃度為座標繪圖。細胞存活率%=(OD_{化合物}-OD_{背景})/(OD_{DMSO}-OD_{背景})×100。IC₅₀值以S形劑量反應曲線方程擬合，曲線方程為： $Y=100/(1+10^{(LogC-LogIC_{50})})$ ，C是化合物濃度。

表2匯總了化合物對人乳腺癌細胞MDA-MB-436增長的抑制作用資料(IC₅₀)。

表2

實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)
1	2.46	71	10.99	145	>100
2	1.15	72	28.97	146	>100
3	0.74	73	12.30	147	2.00
4	7.69	74	58.21	148	29.24
5	0.74	75	11.09	149	74.47
6	3.90	88	21.73	150	11.48

7	5.22	89	11.89	151	1.19
8	0.77	90	28.71	152	19.32
9	3.20	91	20.75	153	23.61
10	15.52	92	3.48	154	95.94
11	11.27	93	3.76	155	66.53
12	1.15	94	>100	156	6.08
14	21.33	95	>100	157	42.27
21	0.87	96	36.73	158	98.17
23	1.74	97	9.79	159	3.91
24	1.11	99	53.83	160	>100
25	61.80	100	>100	161	>100
26	>100	101	22.96	162	20.09
28	19.45	102	5.50	164	71.29
30	>100	103	12.45	165	2.75
34	5.06	104	31.99	166	16.22
35	8.24	105	>100	167	18.71
38	3.73	106	17.50	168	8.02
40	2.48	109	5.09	169	20.28
43	5.86	110	12.94	170	18.49
44	3.85	112	0.58	171	14.42
45	9.02	113	2.19	172	42.45
46	16.48	114	1.32	173	23.23
47	12.16	115	3.41	174	46.99
48	4.58	116	7.50	175	>100
49	1.04	118	1.56	176	>100
50	23.55	119	7.87	177	1.58
51	8.45	120	23.55	178	0.79
53	2.01	121	1.72	179	4.49
54	5.85	122	1.32	180	1.24
55	14.03	124	25.47	181	1.9
56	4.08	125	7.24	182	1.4
57	10.59	126	4.50	183	1.76
58	2.99	127	55.34	184	2.41

59	2.13	128	1.58	185	0.78
60	1.41	129	5.02	188	5.27
61	17.38	131	3.12	192	5.58
62	46.67	133	22.96	193	39.72
63	53.7	134	>100	195	8.59
64	52.6	135	>100	196	15.45
65	53.83	136	1.04	197	1.19
66	3.40	137	6.85	199	1.11
67	6.56	140	2.24	203	>100
68	4.72	141	24.55	204	12.05
69	4.66	143	3.50		
70	28.91	144	1.90		

本發明化合物對BRCA突變的MDA-MB-436細胞的生長具有很好的抑制作用。

實施例208

本發明化合物對PDE3A的抑制作用

採用PDE3A 螢光偏振 (Fluorescence Polarization, FP) 法檢測本發明化合物對PDE3A的抑制作用。

PDE3A FP實驗是多步反應，在黑色圓形底部384孔板中進行 (Corning, #4514)。首先，將10mM化合物DMSO母液用DMSO按1:3比例分別進行連續系列稀釋共11個濃度，每個濃度吸取50 nL轉移到含有0.2 μ M FAM-cAMP(BPS, 60200)和2nM PDE3A酶(Sino Biological, 1198-H20b1)的5 μ L反應緩衝液(10mM Tris-HCl, pH 7.2, 10mM MgCl₂, 0.05% NaN₃, 0.1%無磷酸鹽BSA)中，同時做DMSO對照孔

(DMSO濃度為1%)，25°C 孵育60min。然後加入15μL檢測液 (Molecular Devices，R8124)，25°C 孵育60 min。將平板載入到BMG PHERAstar FSX上，讀取螢光偏振(FP)值，設置為:Ex:485nm和 Em:520nm。記錄偏振鏡平行的發射光強(Em_{\parallel})和偏振鏡垂直的發射光強(Em_{\perp})。利用公式: $Polarization(mP) = (Signal_{Em_{\parallel}} - Signal_{Em_{\perp}}) / (Signal_{Em_{\parallel}} + Signal_{Em_{\perp}})$ 計算出mP值。

資料處理:

1) 計算化合物每個濃度點的抑制率 $\%Inh = (mP_{max} - mP_{化合物}) / (mP_{max} - mP_{min}) \times 100\%$ ，其中 mP_{Min} 和 mP_{Max} 分別為僅底物和底物+酶條件下的偏振讀數。

2) 用以下回歸方程通過商業擬合軟體 GraphPad Prism 9.2.0 進行非線性擬合計算得到 IC_{50} 值：
 $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((LogIC_{50} - X) \times Hillslope)})$ ，其中 X 表示化合物濃度的 Log 值，Y 表述化合物每個濃度點的 $\%Inh$ 。

表3匯總了本發明化合物對PDE3A的抑制作用數據(IC_{50})。

表3

實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)
2	1.46	122	>30
6	0.58	126	>25
40	0.69	128	>30
43	8.57	129	>30
44	16.5	131	>30
46	>30	133	>30

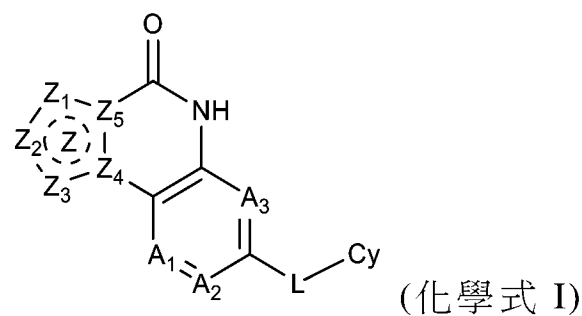
48	>30	140	28.9
49	0.88	141	>25
57	>30	143	1.2
58	>30	147	10.9
59	9.4	152	>25
60	>30	159	>30
66	16.65	168	>30
67	13.87	177	0.63
68	22.0	179	>30
92	>30	180	>30
93	>30	181	>30
102	>30	182	>30
112	1.3	183	1.59
115	13.8	192	>30
121	10.5		

本發明化合物對PDE3A具有低的抑制作用，部分化合物抑制作用
 $IC_{50} > 30 \mu M$ 。

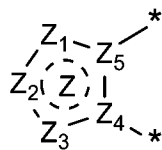
【0195】 雖然已經充分地描述了本發明，但是本領域技術人員應當理解，可在不影響本發明範圍或其任何實施方案的情況下，在廣泛且等同的條件、製劑和其它參數範圍內進行相同實施。本文所引用的所有專利、專利申請和出版物都全文引入本文以供參考。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種以下述化學式I所示的一化合物，或其立體異構物、互變異構物(tautomers)、N-氧化物、水合物、溶劑化合物(solvates)、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥(prodrug)：



其中：A₁、A₂和A₃各自獨立地選自於N和CR₁；



所示的一 Z 環為一可選擇性取代的 5 元雜芳基、一可選擇性取代的 5 元碳環基或一可選擇性取代的 5 元雜環基；*代表該 Z 環與該化合物的其他部分連接的一位置；虛線表示一選擇性存在的飽和鍵；其中，當該 Z 環為該可選擇性取代的 5 元雜芳基時，Z₁、Z₂和 Z₃各自獨立地為 CR₂、NR₃、O、N 或 S；Z₄和 Z₅各自獨立地為 C 或 N，且 Z₄和 Z₅不同時為 N；當該 Z 環為該可選擇性取代的 5 元碳環基或該可選擇性取代的 5 元雜環基時，Z₁、Z₂和 Z₃各自獨立地為 CR₂R₂'、CR₂、NR₃、O 或 S；Z₄和 Z₅各自獨立地為 C、CH 或 N；且

當 Z_5 為 N 時， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中至少一者為 N；或者當 Z_5 為 N 且 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 皆為 CR_2 或 CR_2R_2' 時， A_1 為 CR_1 ；

L 係選自於一鏈結和可以被 R_4 和/或 R_5 選擇性取代的一亞烷基；

Cy 係選自於一可選擇性取代的雜環基、一可選擇性取代的芳香基和一可選擇性取代的雜芳基所組成的一群組；

R_1 係選自於由氫、鹵素、一可選擇性取代的烷基、一可選擇性取代的烷氧基和一可選擇性取代的碳環基所組成的一族群；

R_2 和 R_2' 各自獨立地選自於由氫、一羥基、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的烷基、一可選擇性取代的烷氧基、一可選擇性取代的環烷基、一可選擇性取代的烯基和一可選擇性取代的炔基所組成的一群組；

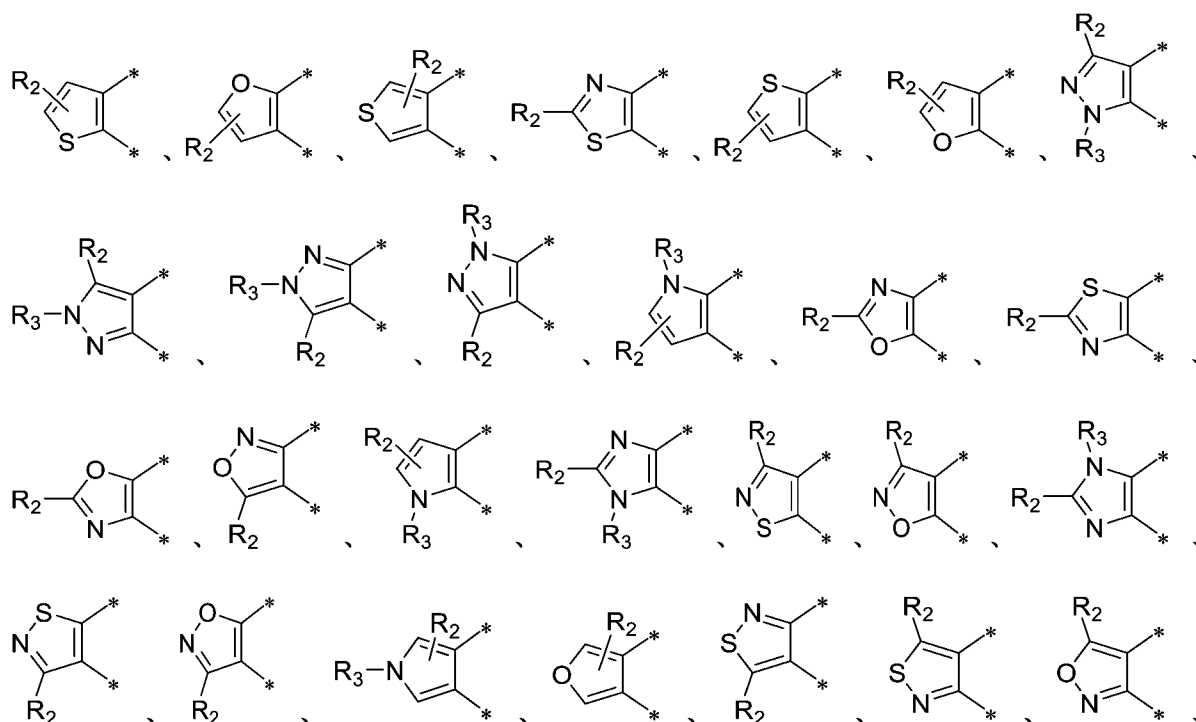
R_3 係選自於由氫、一可選擇性取代的烷基和一可選擇性取代的環烷基所組成的一群組；

R_4 和 R_5 各自獨立地選自於由鹵素、一氰基、一可選擇性取代的烷基、一可選擇性取代的烷氧基、一可選擇性取代的環烷基、一可選擇性取代的烯基和一可選擇性取代的炔基所組成的一群組；或者 R_4 和 R_5 與其所連接的 C 共同形成一環。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的

衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其中 R_1 為氫、鹵素、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；或者 R_1 為氫、鹵素或一 C_{1-3} 烷基；較佳地， A_1 和 A_3 中的至少一者為一 CR_1 ，且 R_1 為鹵素，例如氟；或者 A_2 和 A_3 中的至少一者為一 CR_1 ，且 R_1 為鹵素；或者 A_2 和 A_3 均為一 CR_1 ，且其中至少有一 R_1 為一鹵素；或者 A_3 為一 CR_1 ，且 R_1 為鹵素；或者 A_1 、 A_2 和 A_3 全部為一 CR_1 ，每一 R_1 各自獨立地為氫、鹵素或一 C_{1-3} 烷基；或者 A_1 和 A_3 中至少一者為一 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素，較佳至少 A_3 為該 CR_1 ，且 R_1 為該鹵素，如氟；或者 A_1 為一 CR_1 ， A_2 和 A_3 均為 CH ；或者 A_1 為 CH ， A_2 為一 CR_1 ， A_3 為 CH ；或者 A_1 和 A_2 均為 CH ， A_3 為一 CR_1 ，其中 R_1 為鹵素或一 C_{1-3} 烷基；和/或

該Z環係選自於下述群組：



基； R_2' 係選自於氫、鹵素、氰基、一可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳係選自於氫、鹵素和一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基； R_3 係選自於氫、一可選擇性取代的烷基和一可選擇性取代的環烷基，較佳為氫或一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基；和/或

L 為一 C_{1-3} 亞烷基；和/或

Cy 為選自於由鹵素、一 C_{1-4} 烷基、一 C_{1-4} 烷氧基、一鹵代 C_{1-4} 烷基、一鹵代 C_{1-4} 烷氧基、一可選擇性取代的 6-14 元芳香基、一可選擇性取代的 5-10 元雜芳基、一可選擇性取代的 4-10 元雜環基和可被一可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基作為一取代基所取代的一 5-7 元含氮雜環基所組成之一族群中的 1 至 5 個基團；其中，該可選擇性取代的 6-14 元芳香基、該可選擇性取代的 5-10 元雜芳基、該可選擇性取代的 4-10 元雜環基和該可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基各自獨立地被選自於由鹵素、氰基、一 C_{1-4} 烷基、一 C_{1-4} 烷氧基、一鹵代 C_{1-4} 烷基、一鹵代 C_{1-4} 烷氧基、一氨基(-NR'R'')、一氨醯基(-C(O)-NR'R'') 和一羧基所組成的一群組中的 1 至 5 個取代基所取代；

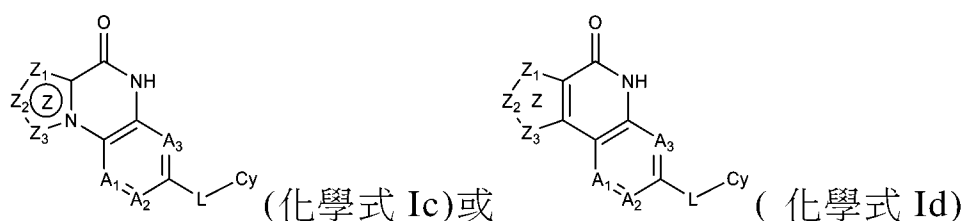
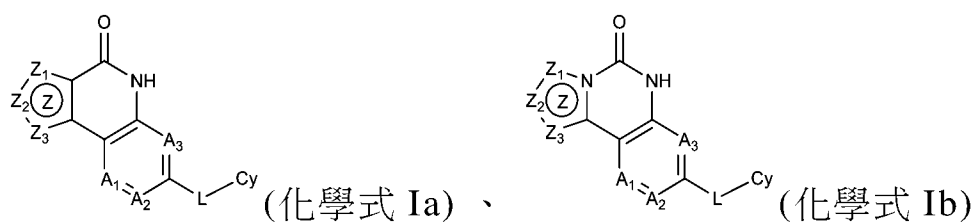
其中 R' 和 R'' 各自獨立地為 H、一可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、一可選擇性取代的 C_{3-6} 雜環基、一可選擇性取代的芳香基或一可選擇性取代的雜芳基；較佳 R' 和 R'' 各自為 H、一可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基或一可選擇性取代的 3-6 元雜環基；較佳地，該可選擇性取

代的 6-14 元芳香基、該可選擇性取代的 5-10 元雜芳基、該可選擇性取代的 4-10 元雜環基和該可選擇性取代的 C₃₋₈ 環烷基上的該取代基至少包括一氨醯基(-C(O)-NR'R'')，且可選擇性地更包括選自於由鹵素、C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基所組成的一群組中的一個或兩個取代基；

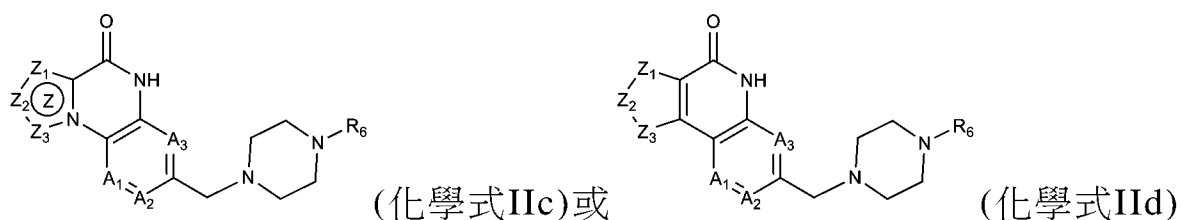
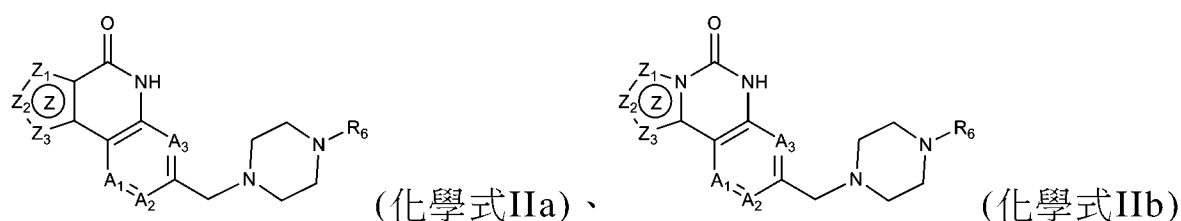
較佳地，Cy 被一可選擇性取代的 5-10 元雜芳基所取代；較佳被一可選擇性取代的 5-10 元含氮雜芳基所取代；較佳地，該 5-10 元雜芳基或 5-10 元含氮雜芳基至少被該氨醯基(-C(O)-NR'R'')所取代；且可選擇性地進一步被選自於由鹵素、C₁₋₄ 烷基和鹵代 C₁₋₄ 烷基 C₃₋₆ 環烷基所組成的一群組中的一或二取代基所取代；進一步較佳地，該氨醯基(-C(O)-NR'R'')係位於對位；

較佳地，Cy 是被一可選擇性取代的吡啶基所取代的一哌嗪基或一二氫吡啶基；且該吡啶基，至少被該氨醯基(-C(O)-NR'R'')所取代；且較佳地，Cy 過其本身的一環氮原子(ring nitrogen atom)與 L 共價連接。

【請求項3】 如請求項1和2之一者所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式Ia、Ib、Ic或Id所表示的結構：



其中， A_1 、 A_2 、 A_3 、Z環、L和Cy如在請求項1和2中任一者所述；或該化學式I所示的該化合物具有以下化學式IIa、IIb、IIc或IId所表示的結構：

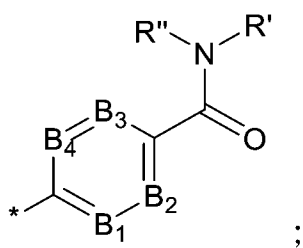


其中， A_1 、 A_2 、 A_3 和Z環請求項1和2中任一者所述； R_6 係選自於一可選擇性取代的芳香基和一可選擇性取代的雜芳基。

【請求項4】 如請求項3所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其中：

R_6 為一可選擇性取代的 6-14 元芳香基或一可選擇性取代的 5-10 元雜芳基；其中該可選擇性取代的 6-14 元芳香基和該可選擇性取代的 5-10 元雜芳基，各自可以獨立地被選自於由鹵素、一氟基、一 C_{1-4} 烷基、一 C_{1-4} 烷氧基、一鹵代 C_{1-4} 烷基、一鹵代 C_{1-4} 烷氧基、一氨基(- $NR'R''$)、一氨醯基(- $C(O)-NR'R''$)和羧基所組成的一群組中的 1 至 5 個取代基所取代；其中上述 R' 和 R'' 各自較佳獨立地為 H、一可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、一可選擇性取代的雜環基、一可選擇性取代的芳香基或可一選擇性取代的雜芳基；較佳 R' 和 R'' 各自獨立地為 H、一可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或一可選擇性取代的 3-6 元雜環基；較佳地 R_6 的一取代基至少包括該氨醯基(- $C(O)-NR'R''$)，且可選地更包括選自於由鹵素、一 C_{1-4} 烷基和鹵代 C_{1-4} 烷基所組成的一群組中的一個或兩個；較佳地 R_6 為一可選擇性取代的 5-10 元雜芳基；較佳為一可選擇性取代的 5-10 元含氮雜芳基；較佳地，該 5-10 元雜芳基或該 5-10 元含氮雜芳基至少被該氨醯基(- $C(O)-NR'R''$)所取代；且可選擇性地進一步被選自於由鹵素、 C_{1-4} 烷基和鹵代 C_{1-4} 烷基所組成之一群組中的一個或兩個取代基所取代；

較佳地， R_6 為如下基團：

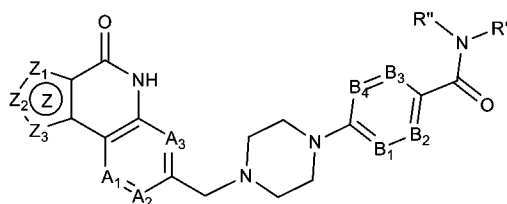


其中， B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 獨立地選自於 N 和 CR_7 ； R_7 係選自於由氫、鹵素、一可選擇性取代的烷基、一可選擇性取代的烷氧基、一可選擇性取代的碳環基、一可選擇性取代的烯基和一可選擇性取代的炔基所組成的一群組；

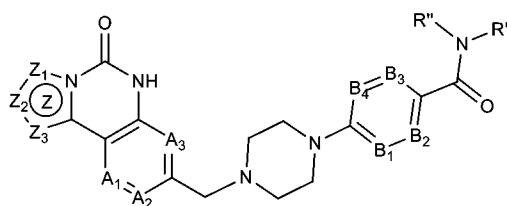
其中， R' 和 R'' 各自獨立地為氫、一可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、一可選擇性取代的芳香基或一可選擇性取代的雜芳基；較佳 R' 和 R'' 各自獨立地為氫、一可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；* 表示上述基團與化合物其餘部分連接的位置；較佳地，含有 B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 的一基團為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁嗪基；較佳地， R_7 為 H 、鹵素、一氫基、一 C_{1-3} 烷基、一 C_{1-3} 烷氧基、一鹵代 C_{1-3} 烷基或一 C_{3-6} 環烷基；較佳地， B_3 為 N ， B_4 為 CR_7 ， B_1 和 B_2 均為 CH ，其中 R_7 為 H 、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或鹵代 C_{1-3} 烷基； R' 為氫； R'' 為氫、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或鹵代 C_{1-3} 烷基。

【請求項5】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、 N -氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的

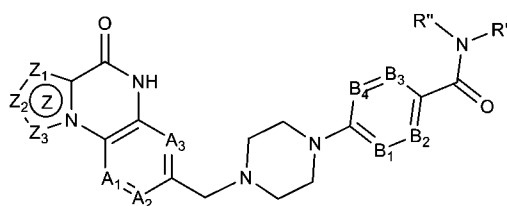
衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式IIIa、IIIb、IIIc或IIIId所表示的結構：



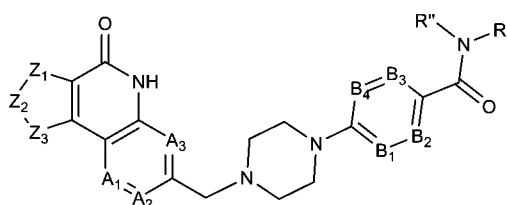
(化學式 IIIa)、



(化學式 IIIb)、



(化學式 IIIc)或

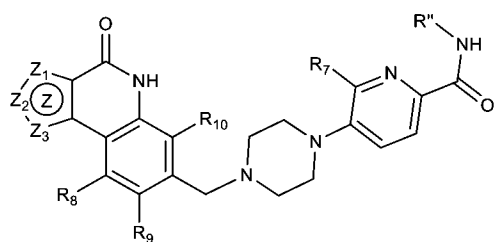


(化學式 IIIId)

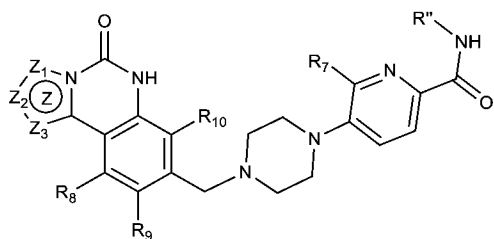
其中，Z環、A₁、A₂和A₃如請求項1和2中任一者所述；B₁、B₂、B₃、B₄、R'和R''如請求項4所述。

【請求項6】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵

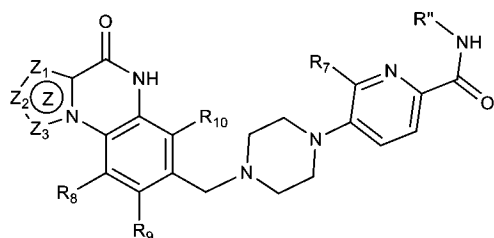
在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式IVa、IVb、IVc或IVd所表示的結構：



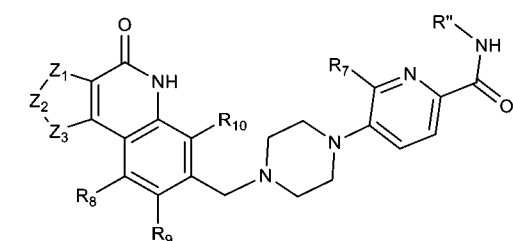
(化學式 IVa)、



(化學式 IVb)、



(化學式 IVc)或



(化學式 IVd)

其中，Z環如請求項1或2所述，R''如請求項2或4所述；

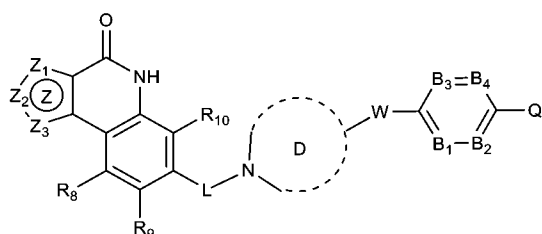
R₇如請求項4所述；

R₈、R₉和R₁₀各自獨立地選自於氫、鹵素、一可選擇性取代的烷基、一可選擇性取代的烷氧基和一可選擇性取代的碳環基；

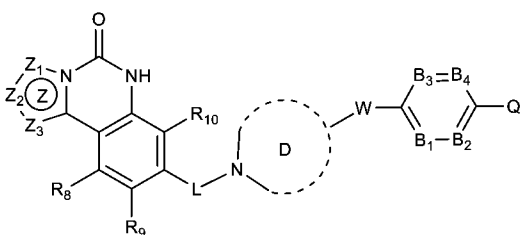
較佳地，R₈、R₉和R₁₀各自地獨立為氫、鹵素、一可選擇性取代的C₁₋₃烷基、或一可選擇性取代的C₁₋₃烷氧基；較佳地，R₈、R₉和R₁₀各自地獨立為氫、鹵素或一C₁₋₃烷基；較佳地，R₈為鹵素或一C₁₋₃烷基、R₉和R₁₀均為H；或R₈為H、R₉為鹵素或一

C_{1-3} 烷基、 R_{10} 為 H；或 R_8 和 R_9 均為 H、 R_{10} 為鹵素或一 C_{1-3} 烷基；
較佳地， R_9 和 R_{10} 中至少一個是鹵素。

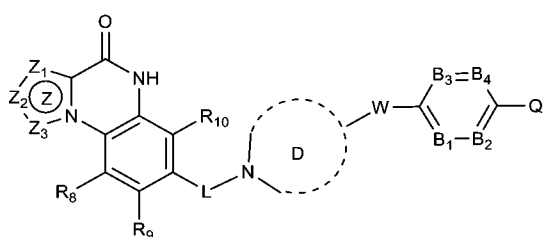
【請求項7】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式Va、Vb、Vc或Vd所表示的結構：



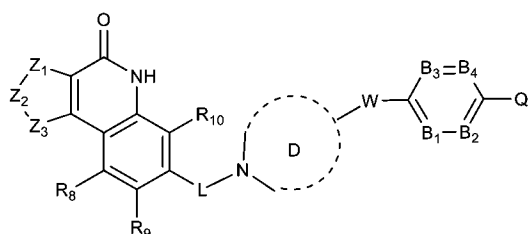
(化學式 Va)、



(化學式 Vb)、



(化學式 Vc)或



(化學式 Vd)

其中， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 如請求項1和2中任一者所述； R_8 、 R_9 和 R_{10} 如請求項6所述； B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 如請求項4所述；

D環為可選擇性取代的一4至12元含N雜環基；該4至12元含N雜環基係選自於一4-12元單環基或一5-12元螺環基；該4至12元含N雜環基還包括1至4個選自於N、O或S的雜原子，並且可選擇性地進一步被1個或多個 R''' 取代；

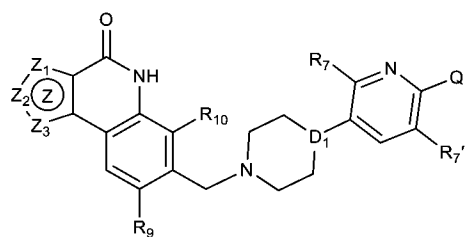
W為一單鍵、O或 $-NR'-$ ；

Q為一可選擇性取代的氨基醯基($-C(O)-NR'R''$)或一可選擇性取代的雜芳基；

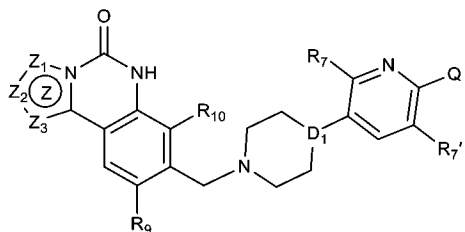
R' 和 R'' 各自獨立地選自於氫、一可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、一可選擇性取代的環烷基、一可選擇性取代的雜環基、一可選擇性取代的芳香基和一可選擇性取代的雜芳基；

R''' 係選自於鹵素、一羥基、一氰基或一 C_{1-6} 烷基；該 C_{1-6} 烷基可選擇性地進一步被一個或多個選自於一羥基、鹵素或氰基的一取代基所取代；或者任意兩個 R''' 可形成一3-8元環。

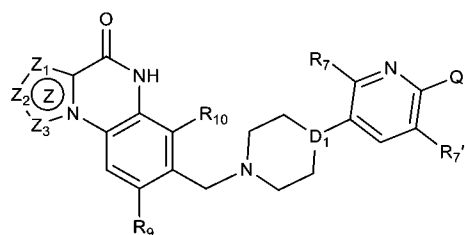
【請求項8】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式VIa、VIb或VIc所表示的結構：



(化學式 VIa)、



(化學式 VIb)或



(化學式 VIc)

其中， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 如請求項 1 和 2 中任一者所述； R_7 和 Q 如請求項 7 所述；

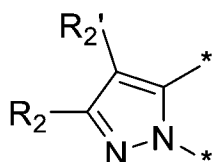
R_7' 為氫、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；

R_9 和 R_{10} 各自獨立地為氫、鹵素、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、或一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基，且 R_9 和 R_{10} 中至少有一個不為氫；

D_1 為 N 或一 CR_{11} ；

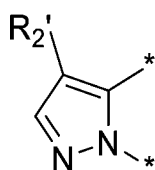
R_{11} 為 H 、鹵素、一氰基、一羥基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基。

【請求項9】 如請求項6-8中任一者所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其中，Z環為：



其中， R_2 係選自於氫、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳為氫、鹵素、該可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和該可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基； R_2' 係選自於氫、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳為氫、鹵素、該氰基、該可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一 C_{3-6} 環烷基；且 R_2 和 R_2' 中至少一者為一非氫取代基，較佳地，該非氫取代基為鹵素、一氰基、一 C_{1-3} 烷基或一 C_{3-6} 環烷基；且該化學式 IVa 至 IVd 和 Va 至 Vd 中， R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的任意一者為鹵素或一 C_{1-3} 烷基、其餘為 H，化學式 VIa 至 VIId 中， R_9 和 R_{10} 中一個為鹵素或一 C_{1-3} 烷基、另一個為 H；或

Z 環為：



其中， R_2' 係選自於鹵素、一氫基、一可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，較佳為鹵素、該氫基、該可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基和該可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；化學式 IVa 至 IVd 和 Va 至 Vd 中， R_8 為 H， R_9 和 R_{10} 中的任意一者為鹵素或一 C_{1-3} 烷基、另一個為 H，化學式 VIa 至 VIId 中， R_9 和 R_{10} 中一個為鹵素或一 C_{1-3} 烷基、另一個為 H。

【請求項10】 如請求項8所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，

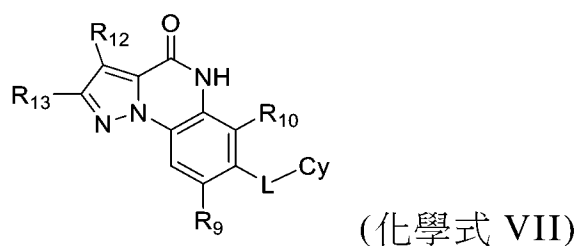
該化學式 VIa 中， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 其中一者為 O，另二者為一 CR_1 ，其中， R_1 選自 H、鹵素和一 C_{1-3} 烷基；較佳地， Z_1 為 O， Z_2 和 Z_3 為 CH；較佳地， R_9 為一非氫取代基，如鹵素、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基，較佳為鹵素，更優選為 F；較佳地， R_{10} 為 H、鹵素或一 C_{1-3} 烷基，較佳為 H； D_1 為 N 或 CH； R_7 為 H、一 C_{1-3} 烷基、一鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、一氫基或一 C_{3-6} 環烷基，較佳為 H 或鹵素；較佳地，Q 為該 $-C(O)-NR'R''$ 或可選擇性地被選自於鹵素和一 C_{1-3} 烷基中的 1 至 2 個基團所取代的一吡咯基、一吡唑基、一咪唑基或一三唑基，其中， R' 和 R'' 各自獨立地選自於氫、一 C_{1-4} 烷基、一 C_{3-6} 環烷基或一 3-6 元雜環基。

【請求項11】 如請求項8所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，

該化學式 VIa 中， Z_1 、 Z_2 和 Z_3 其中一者為 O，另二者為一 CR_1 ；較佳地， Z_1 為 O， Z_2 和 Z_3 為 CH； R_1 選自於氫、鹵素和一 C_{1-3} 烷基； R_{10} 為一非氫取代基，例如鹵素、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基；較佳為鹵素，更佳為 F； R_9 為氫、鹵素或一 C_{1-3} 烷基，較佳為氫； D_1 為 N 或 CH； R_7 為氫、一 C_{1-3} 烷基、一鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、一氰基或一 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫、鹵素、該 C_{1-3} 烷基或該鹵代 C_{1-3} 烷基； R_7' 為氫、一 C_{1-3} 烷基、一鹵代 C_{1-3} 烷基、鹵素、一氰基或一 C_{3-6} 環烷基；較佳為氫或鹵素；或者 Q 為一可選擇性取代的氨基醯基(-C(O)-NR'R'')或可選擇性地被選自於鹵素和一 C_{1-3} 烷基的 1 至 2 個基團所取代的一吡咯基、一吡啶基、一咪唑基或一三唑基；其中，R'和 R''各自獨立地選自於氫、一 C_{1-4} 烷基、一 C_{3-6} 環烷基或 3-6 元雜環基；較佳地，該化學式 VIa 中並不包括 R_9 為 H， R_{10} 為 F， R_7 為 F， D_1 為 N， R_7' 為 H，Q 為 -C(O)-NH(CH₃)或 -C(O)-NH(CD₃) 的化合物。

【請求項12】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵

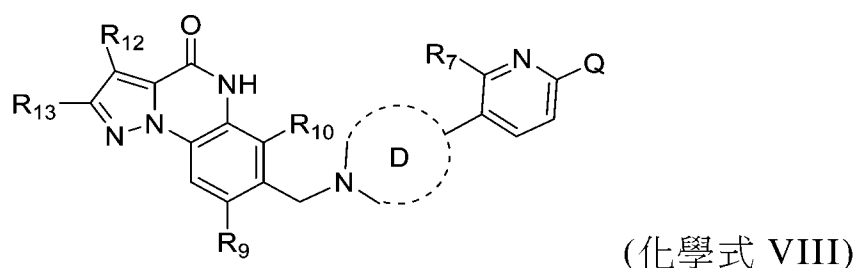
在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式VII所表示的結構：



其中， R_9 和 R_{10} 如請求項 8 所述；L 和 Cy 如請求項 1 至 3 任一者所述；

R_{12} 和 R_{13} 各自獨立地選自於氫、鹵素、一氟基、一可選擇性取代的 C_{1-6} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，且 R_{12} 和 R_{13} 至少有一個不是氫。

【請求項13】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式VIII所表示的結構：



其中， R_9 和 R_{10} 如請求項 8 和 12 任一者所述； R_{12} 和 R_{13} 如請求項 12 所述；D 環和 Q 如請求項 7 和 8 任一者所述； R_7 如請求項 6 和 8 任一者所述。

【請求項 14】 如請求項 12 所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其中，

R_{12} 和 R_{13} 各自獨立地為氫、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳地， R_{12} 為氫，且 R_{13} 為鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；更較佳地， R_{12} 為鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，且 R_{13} 為氫；較佳地， R_{12} 為鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基，且 R_{13} 為氫；更佳地， R_{12} 為鹵素、一 C_{1-3} 烷基或一鹵代 C_{1-3} 烷基，且 R_{13} 為氫；

R_9 為氫， R_{10} 為鹵素或一 C_{1-3} 烷基；或者 R_9 為鹵素或一 C_{1-3} 烷基， R_{10} 為氫；或者 R_9 為氫， R_{10} 為鹵素；或者 R_9 為鹵素， R_{10} 為氫；

D 環是可選擇性取代且含有至少 1 個 N 原子的一 4-7 元單環；較佳地，D 環為一可選擇性取代的哌嗪基、一可選擇性取代的哌啶基或一可選擇性取代的二氫吡啶基；當 D 環被

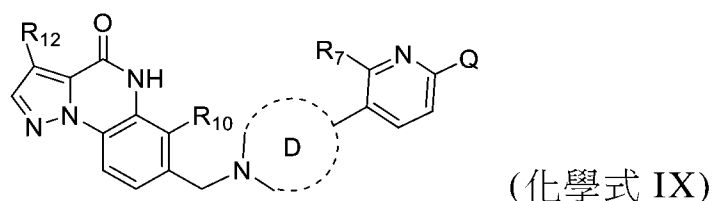
一取代基取代時，該取代基係選自於由鹵素、一羥基、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基和一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基所組成的一群組中的 1 至 3 個；

R_7 為 H、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷基、一可選擇性取代的 C_{1-3} 烷氧基、或一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基；較佳地， R_7 為 H、鹵素、一氰基、一 C_{1-3} 烷基、一鹵代 C_{1-3} 烷基或一 C_{3-6} 環烷基；

Q 為 $-C(O)-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 各自獨立地為氫、一可選擇性取代的 C_{1-10} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-8} 環烷基、一可選擇性取代的雜環基、一可選擇性取代的芳香基或一可選擇性取代的雜芳基；較佳各自獨立地為氫、一可選擇性取代的 C_{1-4} 烷基、一可選擇性取代的 C_{3-6} 環烷基或一可選擇性取代的 3-6 元雜環基；或者 Q 為可選擇性地被選自於鹵素、一氰基、一 C_{1-3} 烷基、一鹵代 C_{1-3} 烷基、一 C_{1-3} 烷氧基和一鹵代 C_{1-3} 烷氧基所組成的一群組中的 1 至 3 個取代基所取代的一 5 元雜芳基；該 5 元雜芳基為一吡咯基、一吡啶基、一咪唑基或一三唑基。

【請求項15】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵

在於，該化學式I所示的該化合物具有以下化學式IX所表示的結構：



其中，D 環和 Q 如請求項 7 和 8 的任一者所述；R₇ 如權利要求 6 和 8 的任一項所述；

R₁₀ 是鹵素、任選取代的 C₁₋₃ 烷基或任選取代的 C₁₋₃ 烷氧基；

R₁₂ 為鹵素、一氫基、一可選擇性取代的 C₁₋₆ 烷基、一可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷氧基或一可選擇性取代的 C₃₋₆ 環烷基。

【請求項16】 如請求項15所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其特徵在於，

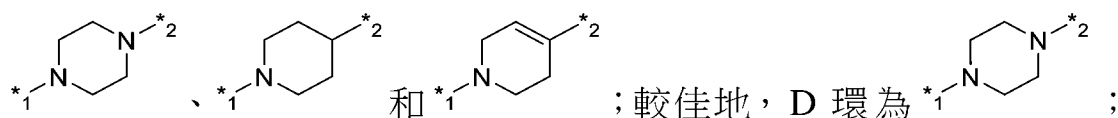
R₁₀ 為鹵素或一 C₁₋₃ 烷基；較佳地，R₁₀ 為鹵素，較佳為 F；

R₁₂ 為鹵素、一氫基、一可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷基或一可選擇性取代的 C₃₋₆ 環烷基；較佳地，R₁₂ 是為鹵素、一 C₁₋₃ 烷基或一鹵代 C₁₋₃ 烷基；

D 環是可選擇性取代且含有至少 1 個 N 原子的一 4-7 元單環；較佳地，D 環為一可選擇性取代的哌嗪基、一可選擇

性取代的哌啶基或一可選擇性取代的二氫吡啶基；當 D 環被一取代基取代時，該取代基係選自於由鹵素、一羥基、一氰基、一可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷基、一可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷氧基和一可選擇性取代的 C₃₋₆ 環烷基所組成的一群組中的 1 至 3 個；或

D 環係選自於：



其中，*1 表示 D 環與一亞甲基的連接位置；*2 表示 D 環與一吡啶基的連接位置；

R₇ 為 H、鹵素、一氰基、一可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷基、一可選擇性取代的 C₁₋₃ 烷氧基、或一可選擇性取代的 C₃₋₆ 環烷基；較佳地，R₇ 為 H、鹵素、一氰基、一 C₁₋₃ 烷基、一鹵代 C₁₋₃ 烷基或一 C₃₋₆ 環烷基；

Q 為 -C(O)-NR'R''，其中 R' 和 R'' 各自獨立地為氫、一可選擇性取代的 C₁₋₁₀ 烷基、一可選擇性取代的 C₃₋₈ 環烷基、一可選擇性取代的雜環基、一可選擇性取代的芳香基或一可選擇性取代的雜芳基；較佳各自獨立地為氫、一可選擇性取代的 C₁₋₄ 烷基、一可選擇性取代的 C₃₋₆ 環烷基或一可選擇性取代的 3-6 元雜環基。

【請求項17】如請求項1所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，其中該化合物係選自於，

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噁吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噻吩並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡咯並[3,2-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噻唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噻唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噻唑並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-吡唑並[3,4-c]喹啉-4-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-環戊烯並[c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氫-4H-環戊烯並[c]喹啉-4-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氫呋喃並[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(6-甲基氨基甲醯基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氫呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氫-4H-吡啶並[4,3-c]喹啉-4-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3,4-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟惡唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟惡唑並[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-6-氟異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-8-氟異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氫-4H-吡咯並[2,3-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1-甲基-1,5-二氫-4H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-酮；

7-((4-(2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-甲基呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-氨基甲醯基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)呱啶-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡啶並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟吡啶並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-二氟甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-三氟甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

(R)-6-氟-3-甲基-7-((3-((6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

(R)-6-氟-7-((3-((2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,7-二氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,7-二氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-7-氟咪唑並[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟惡唑並[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)異噁唑並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

(R)-7-((3-((6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃並[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-3-甲基-7-((6-甲基氨基甲醯基-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-3-甲基-7-((4-(6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-((四氫呋喃-3-基)氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-3-甲基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-環丙基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(3-氟-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-甲基-4-(甲基氨基甲醯基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-氟基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((2-氟-6-甲基氨基甲醯基-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

(R)-6-氟-3-甲基-7-((8-甲基氨基甲醯基-1,2,4a,5-四氫吡嗪並[1,2-d]吡啶並[2,3-b][1,4]惡嗪-3(4H)-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

8-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

8-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

8-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氯-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氯-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氯-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3,9-二氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(環丙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-氟基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

(R)-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((2-氟-6-甲基氨基甲醯基-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

(R)-7-((8-甲基氨基甲醯基-1,2,4a,5-四氫吡嗪並[1,2-d]吡啶並[2,3-b][1,4]惡嗪-3(4H)-基)甲基)-3,6-二氟吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-3-氯吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,3-二甲基吡啶並[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟基-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-(三氟甲基)吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-異丙基-6-氟吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

6-氟-7-(1-(4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基吡啶並[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮；

7-氟-8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲醯基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪啶並[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或可藥用鹽、或其混合物或其先驅藥。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項所述之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥，在製備治療或預防對PARP活性抑制有回應的一疾病或病症的一藥物中的用途；

較佳地，該疾病或病症是一癌症；較佳地，該癌症係選自於肝癌、黑色素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白

血病、慢性淋巴白血病、多發性骨髓瘤、成神經細胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、維爾姆斯瘤、子宮頸癌、睪丸癌、軟組織肉瘤、原發性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒細胞白血病、原發性腦癌、惡性黑素瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胃癌、結腸癌、惡性胰腺胰島瘤、惡性類癌性癌症、絨毛膜癌、蕈樣肉芽腫、頭頸癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒細胞白血病、毛細胞白血病、橫紋肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系統腫瘤病、甲狀腺癌、食道癌、惡性高鈣血症、子宮頸增生症、腎細胞癌、子宮內膜癌、真性紅細胞增多症、特發性血小板增多症、腎上腺皮質癌、皮膚癌和前列腺癌；

較佳地，該藥物更包括至少一種已知的抗癌藥物，或一抗癌藥物的一可藥用鹽；較佳地，該抗癌藥物係選自於由伏立諾他、羅咪地辛、帕比司他、貝利司他、帕博西尼、白消安、馬法蘭、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、替莫唑胺、苯達莫司汀、順鉑、絲裂黴素C、博萊黴素、卡鉑、喜樹鹼、伊立替康、托泊替康、阿黴素、表阿黴素、阿克拉黴素、米托蒽醌、甲基羥基玫瑰樹鹼、銘托泊普、5-氮雜胞苷、吉西他濱、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2'-去氧尿苷、氟達拉濱、奈拉濱、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羥基脲、硫代鳥嘌呤、秋水仙鹼、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他賽、多西他賽、單抗、帕尼單抗、耐措妥珠單抗、納武單抗、派姆單抗、雷莫蘆單抗、貝伐珠單抗、帕妥珠單抗、曲妥

珠單抗、西妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、利妥昔單抗、阿侖單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、本妥昔單抗、達雷木單抗、埃羅妥珠單抗、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆瑪、阿瓦斯丁、赫賽汀、美羅華、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物T-DM1、人源化抗HER2抗體-藥物偶聯物Trastuzumab Deruxtecan、Trastuzumab Emtansine、人源化抗TROP2單克隆抗體-藥物偶聯物Datopotamab Deruxtecan、Gemtuzumab Ozogamicin、CD30-導向抗體藥物偶聯物Brentuximab Vedotin、Inotuzumab Ozogamicin、Sacituzumab govitecan、Enfortumab Vedotin、Belantamab Mafodotin、伊馬替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奧斯替尼、阿法替尼、賽立替尼、艾樂替尼、克唑替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、維羅非尼、達拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼祿替尼、達沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依魯替尼、卡博替尼、樂伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西羅莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌適、依維莫司、他莫昔芬、來曲唑、氟維司群、米托胍脲、奧曲肽、視黃酸、砒霜、唑來膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、維莫德吉、索尼德吉、狄諾塞麥、薩力多胺、來那度胺、Venetoclax、Aldesleukin(重組人白介素-2)和Sipueucel-T(前列腺癌治療疫苗)所組成的一群組中的一種或多種；

較佳地，該藥物與一放射治療聯用。

【請求項19】 一種藥用組合物，包括請求項1至17中任一項所述的該化合物、或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑化合物、同位素取代的衍生物、或其可藥用鹽、或其混合物、或其先驅藥與可藥用載體。

【請求項20】 如請求項19所述的藥用組合物，其特徵在於，該藥用組合物還含有至少一種已知的抗癌藥物，或該抗癌藥物的一可藥用鹽；較佳地，該至少一種已知的抗癌藥物係選自於下述群組：伏立諾他、羅咪地辛、帕比司他、貝利司他、帕博西尼、白消安、馬法蘭、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、替莫唑胺、苯達莫司汀、順鉑、絲裂黴素C、博萊黴素、卡鉑、喜樹鹼、伊立替康、托泊替康、阿黴素、表阿黴素、阿克拉黴素、米托蒽醌、甲基羥基玫瑰樹鹼、銘托泊普、5-氮雜胞苷、吉西他濱、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2'-去氧尿苷、氟達拉濱、奈拉濱、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羥基脲、硫代鳥嘌呤、秋水仙鹼、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他賽、多西他賽、單抗、帕尼單抗、耐措妥珠單抗、納武單抗、派姆單抗、雷莫蘆單抗、貝伐珠單抗、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗、西妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、利妥昔單抗、阿侖單抗、替

伊莫單抗、托西莫單抗、本妥昔單抗、達雷木單抗、埃羅妥珠單抗、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆瑪、阿瓦斯丁、赫賽汀、美羅華、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物T-DM1、人源化抗HER2抗體-藥物偶聯物Trastuzumab Deruxtecan、Trastuzumab Emtansine、人源化的抗TROP2單克隆抗體-藥物偶聯物Datopotamab Deruxtecan、Gemtuzumab Ozogamicin、CD30-導向抗體藥物偶聯物Brentuximab Vedotin、Inotuzumab Ozogamicin、Sacituzumab govitecan、Enfortumab Vedotin、Belantamab Mafodotin、伊馬替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奧斯替尼、阿法替尼、賽立替尼、艾樂替尼、克唑替尼、埃羅替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、維羅非尼、達拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼祿替尼、達沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依魯替尼、卡博替尼、樂伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西羅莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌適、依維莫司、伏立諾他、羅咪地辛、帕比司他、貝利司他、他莫昔芬、來曲唑、氟維司群、米托胍脞、奧曲肽、視黃酸、砒霜、唑來膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、維莫德吉、索尼德吉、狄諾塞麥、薩力多胺、來那度胺、Venetoclax、Aldesleukin(重組人白介素-2)和Sipueucel-T(前列腺癌治療疫苗)。