



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I558703 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：101114259

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/21 歐洲專利局

11163342.6

2011/05/27 歐洲專利局

11167872.8

(71)申請人：拜耳知識產權公司 (德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
德國

(72)發明人：史古茲 渥克 SCHULZE, VOLKER (DE)；科斯蒙德 德克 KOSEMUND, DIRK (DE)；文格納 安特杰 瑪格利特 WENGNER, ANTJE MARGRET (DE)；希梅斯特 傑爾哈德 SIEMEISTER, GERHARD (DE)；施焦度 德特勒夫 STOCKIGT, DETLEF (DE)；里恩那 飛利浦 LIENAU, PHILIP (DE)；史區洛克 哈特莫特 SCHIROK, HARTMUT (DE)；布里安 漢斯 BRIEM, HANS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2008/025821A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 330 頁

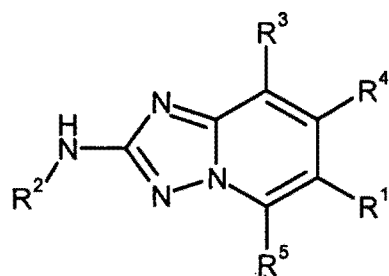
(54)名稱

三唑并吡啶

TRIAZOLOPYRIDINES

(57)摘要

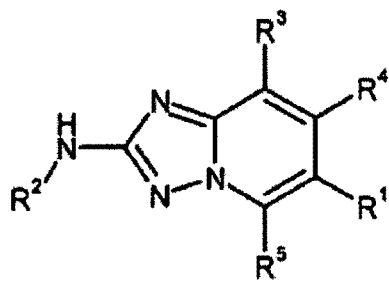
本發明係關於通式(I)之三唑并吡啶化合物：



(I)

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 係如說明書及申請專利範圍中所示；製備該等化合物之方法；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；該等化合物用於製造用以治療或預防疾病之醫藥組合物的用途；以及可用於製備該等化合物之中間體化合物。

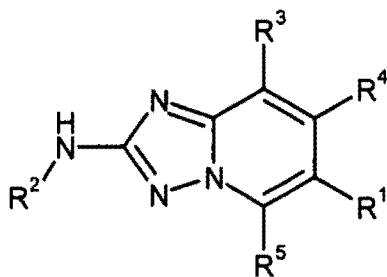
The present invention relates to triazolopyridine compounds of general formula (I):



(II)

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as given in the description and in the claims, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, as well as to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101114259

※ 申請日：101. 4. 20

※IPC 分類：C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

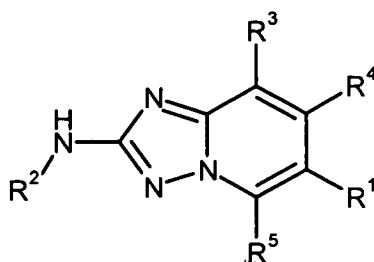
一、發明名稱：(中文/英文)

三唑并吡啶

TRIAZOLOPYRIDINES

二、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)之三唑并吡啶化合物：

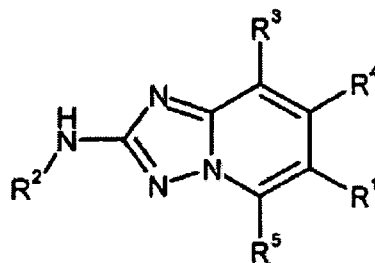


(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如說明書及申請專利範圍中所示；製備該等化合物之方法；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；該等化合物用於製造用以治療或預防疾病之醫藥組合物的用途；以及可用於製備該等化合物之中間體化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to triazolopyridine compounds of general formula (I) :



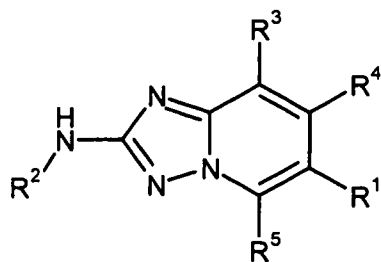
(I)

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as given in the description and in the claims, to methods of preparing said compounds, to pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, to the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease, as well as to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於如本文所述及定義之通式(I)三唑并吡啶化合物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之醫藥組合物及組合、該等化合物用於製造用以治療或預防疾病之醫藥組合物的用途以及用於製備該等化合物之中間體化合物。

【先前技術】

本發明係關於抑制Mps-1 (單極紡錘體1)激酶(亦稱為酪氨酸蘇氨酸激酶, TTK)之化學化合物。Mps-1係在有絲分裂檢查點(亦稱為紡錘體檢查點、紡錘體組裝檢查點)之活化中起關鍵作用的雙特異性Ser/Thr激酶, 藉此確保在有絲分裂期間適當的染色體分離[Abrieu A等人, Cell, 2001, 106, 83-93]。每一分裂細胞皆必須確保複製染色體相同地分離成兩個子細胞。在進入有絲分裂後, 染色體於其著絲點處附著至紡錘體之微管上。有絲分裂檢查點係只要存在未附著著絲點即具有活性的監督機制且防止有絲分裂細胞進入後期並藉此完成未附著染色體的細胞分裂[Suijkerbuijk SJ及Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A及Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]。在所有著絲點皆以正確兩向(amphitelic)(即兩極)方式與有絲分裂紡錘體附著後, 即滿足檢查點且細胞進入後期並進展完成有絲分裂。有絲分裂檢查點係由多個必需蛋白複雜網絡組成, 包括MAD

(有絲分裂阻滯缺陷蛋白MAD 1-3)及Bub (不受苯并咪唑抑制之出芽Bub 1-3)家族成員、動力蛋白CENP-E、Mps-1激酶以及其他組份，其中許多在增殖細胞(例如癌細胞)及組織中過度表現[Yuan B等人，Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]。已藉由shRNA-沉默、化學遺傳學以及Mps-1激酶化學抑制劑顯示Mps-1激酶活性在有絲分裂檢查點信號傳導中之重要作用[Jelluma N等人，PLoS ONE, 2008, 3, e2415；Jones MH等人，Current Biology, 2005, 15, 160-65；Dorer RK等人，Current Biology, 2005, 15, 1070-76；Schmidt M等人，EMBO Reports, 2005, 6, 866-72]。

有充足證據將降低但不完全之有絲分裂檢查點功能與非整倍性及腫瘤形成關聯[Weaver BA及Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5；King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]。相反，已認識到有絲分裂檢查點之完全抑制會導致嚴重的染色體錯誤分離及腫瘤細胞凋亡之誘導[Kops GJ等人，Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85；Schmidt M及Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63；Schmidt M及Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]。因此，經由Mps-1激酶或有絲分裂檢查點之其他組份之藥理學抑制廢除有絲分裂檢查點代表治療增殖病症(包括諸如癌瘤及肉瘤等實體瘤及白血病以及淋巴惡性腫瘤或與失控性細胞增殖相關的其他病症)之新穎方法。

先前技術中已揭示顯示對Mps-1激酶之抑制效應的不同化合物：

WO 2009/024824 A1揭示2-苯胺基嘌呤-8-酮作為Mps-1抑制劑用於治療增殖病症。WO 2010/124826 A1揭示作為Mps-1激酶或TTK抑制劑之經取代之咪唑并喹喔啉化合物。WO 2011/026579 A1揭示經取代之胺基喹喔啉作為Mps-1抑制劑。

已揭示用於治療或預防不同疾病之經取代之三唑并吡啶化合物：

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK)有限公司)係關於三唑衍生物作為激酶抑制劑、尤其ITK或PI3K抑制劑用於治療或預防免疫、發炎或過敏病症。該等三唑衍生物例示為在2位中具有醯胺、脲、胺基甲酸酯或脂肪族胺取代基。

WO 2009/010530 A1揭示二環雜芳基化合物及其作為磷脂酰肌醇(PI) 3-激酶之用途。在其他化合物中，亦提及經取代之三唑并吡啶。

WO 2009/027283 A1揭示三唑并吡啶化合物及其作為ASK (細胞凋亡信號調控激酶)抑制劑用於治療自體免疫疾病及神經退化性疾病之用途。

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology有限公司)係關於抑制AXL受體酪氨酸激酶功能之[1,2,4]-三唑并-[1,5-a]-吡啶及[1,2,4]-三唑并-[1,5-c]-嘧啶化合物、及由AXL受體酪氨酸激酶介導之疾病及病況(包括增殖病況，例如癌症等)的治療，該等疾病及病況可藉由抑制AXL受

體酪胺酸激酶功能等來改善。該等化合物例示為在該等化合物之5位中具有取代基且在2位中具有取代基。

WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA)係關於用作選擇性激酶抑制劑之[1,2,4]-三唑并-[1,5-*a*]-吡啶、產生此等化合物之方法及治療或改善激酶介導之病症的方法。

然而，上文所述技術狀態並未闡述本發明之通式(I)三唑并吡啶化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或其混合物，如本文所述且如申請專利範圍中所定義，且如本文稱作「本發明化合物」或其藥理學活性。

特定而言，已驚奇地發現本發明之該等化合物有效地抑制Mps-1激酶且因此可用於治療或預防失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病或伴隨失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病，特定而言其中失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應係由Mps-1激酶介導之疾病，例如，血液腫瘤、實體瘤及/或其轉移，例如白血病及脊髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞部肺癌)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎瘤、膀胱瘤及前列腺瘤)、皮膚瘤及肉瘤及/或其轉移。

WO 2011/063908亦係關於作為Mps-1抑制劑之三唑并吡啶化合物。抑制Mps-1激酶之有效性係在利用10 μ M濃度之三磷酸腺苷(ATP)之Mps-1激酶分析中量測。

ATP在哺乳動物中之細胞濃度係在毫莫耳範圍內。因此，重要的是，原料藥亦可在利用毫莫耳範圍濃度之ATP(例如2 mM ATP)之激酶分析中有效抑制Mps-1激酶，以潛在地達成細胞分析中之抗增殖效應。

對於經口給藥而言，原料藥在酸性介質中(例如在pH 2下)水解穩定以避免藥物化合物在吸收前發生水解至關重要。

WO 2011/063908中所指定最有效化合物之半最大抑制濃度(IC₅₀)(在利用10 μ M濃度之ATP之Mps-1激酶分析中測定)低於2 nM(比2 nM更有效)。

然而，所述該等化合物皆在利用2 mM濃度之ATP之Mps-1激酶分析中顯示高於30 nM之IC₅₀(有效性低於30 nM)，或其在pH 2下顯示低水解穩定性，其中在24 h後衰變超過15%。

令人驚奇地發現，本發明化合物之特徵在於

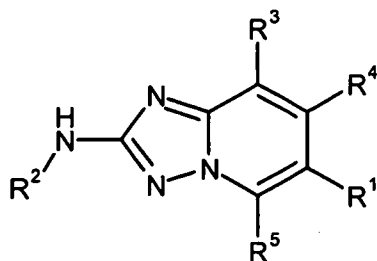
- 在利用10 μ M濃度之ATP之Mps-1激酶分析中，低於2 nM之IC₅₀(比2 nM更有效)，及
- 在利用2 mM濃度之ATP之Mps-1激酶分析中，低於30 nM之IC₅₀(比30 nM更有效)，及
- 高水解穩定性，其中在pH 2下在24 h後衰變小於10%。

因此，本發明化合物具有令人驚奇且有利之性質。該等

意外之發現產生本選擇發明。本發明化合物因其優良抑制及穩定性性質而特意選自 WO2011/063908 之通式。

【發明內容】

本發明提供新穎通式 (I) 化合物：



(I)

其中：

R¹ 代表苯基或吡啶基

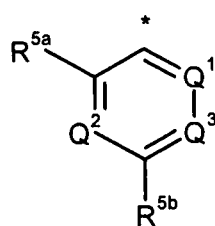
-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

R⁶-(C₁-C₆-烷氧基)-、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、
-N(H)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-C(=O)N(H)R⁶
、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)₂R⁶
、-S(=O)₂N(H)R⁶；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-
、羥基-C₁-C₆-烷基-、-N(H)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷
、-C(=O)N(H)R⁸、-N(H)S(=O)₂R⁸；

R² 代表



基團；

其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

Q^1 代表選自以下之基團：N、CH、C-(C₁-C₆-烷基)、C-(C₁-C₆-烷氧基)、C-鹵基；

Q^2 代表選自以下之基團：N、CH、CR^{5b}；

Q^3 代表選自以下之基團：N、CH、CR^{5b}；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-、羥基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基)-、R⁸-O-、-NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、(C₃-C₆-環烷基)-(CH₂)_n-O-；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-、羥基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、R⁸-(C₁-C₆-烷基)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基)-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基)-O-、-O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、

-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、
-NR⁷R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、
R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸
、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、
-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(H)R⁸、-S(=O)₂NR⁸R⁷、
-S(=O)(=NR⁸)R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-N=S(=O)(R⁸)R⁷；

R³ 代表氫原子、鹵素原子、羥基-、胺基-、氰基-、硝基-、C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷基-、C₁-C₄-烷氧基-、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-、羥基-C₁-C₄-烷基-、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、鹵基-C₂-C₆-烯基-、鹵基-C₂-C₆-炔基-、C₃-C₆-環烷基-或鹵基-C₃-C₆-環烷基-；

R⁴ 代表氫原子、鹵素原子、羥基-、胺基-、氰基-、硝基-、C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷基-、C₁-C₄-烷氧基-、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-、羥基-C₁-C₄-烷基-、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、鹵基-C₂-C₆-烯基-、鹵基-C₂-C₆-炔基-、C₃-C₆-環烷基-或鹵基-C₃-C₆-環烷基-；

R⁵ 代表氫原子；

R⁶ 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基-、3-至10-員雜環基-、芳基-、雜芳基-、-(CH₂)_q-(C₃-C₆-環烷基)、-(CH₂)_q-(3-至10-員雜環基)、-(CH₂)_q-芳基或-(CH₂)_q-雜芳基，

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地

取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基}-C_1-C_6\text{-烷基})-O-$ 、芳基-、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^7 代表氫原子、 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-；

R^8 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-，

其中該 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^7$ 、 C_1-C_3 -烷基-、 $R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

n 、 m 、 p ，

彼此獨立地代表 0、1、2 或 3 之整數；

且

q 代表 0、1、2 或 3 之整數；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽或其混合物。

通式(I)三唑并吡啶化合物即使在高 ATP 濃度下亦有效抑制 Mps-1 激酶且顯示高水解穩定性。本發明係關於如本文所述及定義之通式(I)三唑并吡啶化合物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之醫藥組合物及組合、該等化合物用於製造用以治療或預防疾病之醫藥組合物的用途以及用於製備該等化合物之中間體化合物。下文以及隨附申請專利範圍中指定本發明之較佳實施例。

【實施方式】

本文所提及之術語較佳具有以下含義：

術語「鹵素原子」或「鹵基-」應理解為意指氟、氯、溴或碘原子。

術語「C₁-C₆-烷基」應理解為較佳意指具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個碳原子之直鏈或具支鏈的飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁

基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基或其同分異構物。特定而言，該基團具有1個、2個、3個或4個碳原子(「C₁-C₄-烷基」)，例如甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基；更特定而言1個、2個或3個碳原子(「C₁-C₃-烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基-或異丙基。

術語「鹵基-C₁-C₆-烷基」應理解為較佳意指直鏈或具支鏈的飽和單價烴基，其中術語「C₁-C₆-烷基」係如上文所定義，且其中一或多個氫原子由鹵素原子相同或不同地(即一個鹵素原子獨立於另一者)替代。特定而言，該鹵素原子係F。該鹵基-C₁-C₆-烷基係(例如)-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃或-CH₂CF₃。

術語「C₁-C₆-烷氧基」應理解為較佳意指直鏈或具支鏈的飽和單價烴基式-O-(C₁-C₆-烷基)，其中術語「C₁-C₆-烷基」係如上文所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、異戊氧基或正己氧基或其同分異構物。

術語「鹵基-C₁-C₆-烷氧基」應理解為較佳意指直鏈或具支鏈的飽和單價C₁-C₆-烷氧基，如上文所定義，其中一或多個氫原子由鹵素原子相同或不同地替代。特定而言，該鹵素原子係F。該鹵基-C₁-C₆-烷氧基係(例如)-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCF₂CF₃或-OCH₂CF₃。

術語「C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基」應理解為較佳意指C₁-C₆-烷基，如上文所定義，其中一或多個氫原子由

C₁-C₆-烷氧基相同或不同地替代，如上文所定義，例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙氧基烷基、異丙氧基烷基、丁氧基烷基、異丁氧基烷基、第三丁氧基烷基、第二丁氧基烷基、戊氧基烷基、異戊氧基烷基、己氧基烷基或其同分異構物。

術語「鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基」應理解為較佳意指直鏈或具支鏈的飽和單價C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基，如上文所定義，其中一或多個氫原子由鹵素原子相同或不同地替代。特定而言，該鹵素原子係F。該鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基係(例如)-CH₂CH₂OCF₃、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂CH₂OCH₂F、-CH₂CH₂OCF₂CF₃或-CH₂CH₂OCH₂CF₃。

術語「C₂-C₆-烯基」應理解為較佳意指含有一或多個雙鍵且具有2個、3個、4個、5個或6個碳原子、尤其2個或3個碳原子(「C₂-C₃-烯基」)之直鏈或具支鏈單價烴基，應理解，倘若該烯基含有一個以上雙鍵，則該等雙鍵可彼等分離或共軛。該烯基係(例如)乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、高烯丙基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、異丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-

1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-異丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、(E)-3-甲基戊-3-烯基、(Z)-3-甲基戊-3-烯基、(E)-2-甲基戊-3-烯基、(Z)-2-甲基戊-3-烯基、(E)-1-甲基戊-3-烯基、(Z)-1-甲基戊-3-烯基、(E)-4-甲基戊-2-烯基、(Z)-4-甲基戊-2-烯基、(E)-3-甲基戊-2-烯基、(Z)-3-甲基戊-2-烯基、(E)-2-甲基戊-2-烯基、(Z)-2-甲基戊-2-烯基、(E)-1-甲基戊-2-烯基、(Z)-1-甲基戊-2-烯基、(E)-4-甲基戊-1-烯基、(Z)-4-甲基戊-1-烯基、(E)-3-甲基戊-1-烯基、(Z)-3-甲基戊-1-烯基、(E)-2-甲基戊-1-烯基、(Z)-2-甲基戊-1-烯基、(E)-1-甲基戊-1-烯基、(Z)-1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、(E)-3-乙基丁-2-烯基、(Z)-3-乙基丁-2-烯基、(E)-2-乙基丁-2-烯基、(Z)-2-乙基丁-2-烯基、(E)-1-乙基丁-2-烯基、(Z)-1-乙基丁-2-烯基、(E)-3-乙基丁-1-烯基、(Z)-3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、(E)-1-乙基丁-1-烯基、(Z)-1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-異丙基丙-2-烯基、1-異丙基丙-

2-烯基、(E)-2-丙基丙-1-烯基、(Z)-2-丙基丙-1-烯基、(E)-1-丙基丙-1-烯基、(Z)-1-丙基丙-1-烯基、(E)-2-異丙基丙-1-烯基、(Z)-2-異丙基丙-1-烯基、(E)-1-異丙基丙-1-烯基、(Z)-1-異丙基丙-1-烯基、(E)-3,3-二甲基丙-1-烯基、(Z)-3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基、己-1,5-二烯基或甲基己二烯基。特定而言，該基團係乙烯基或烯丙基。

術語「 C_2-C_6 -炔基」應理解為較佳意指含有一或多個三鍵且含有2個、3個、4個、5個或6個碳原子、尤其2個或3個碳原子(「 C_2-C_3 -炔基」)之直鏈或具支鏈單價烴基。該 C_2-C_6 -炔基係(例如)乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-異丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特定而言，該炔基係乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

術語「 C_3-C_6 -環烷基」應理解為較佳意指含有3個、4

個、5個或6個碳原子之飽和單價單-或二環烴環(「C₃-C₆-環烷基」)。該C₃-C₆-環烷基係(例如)單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基或二環烴環。該環烷基環可視情況含有一或多個雙鍵，例如環烯基，例如環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基或環己烯基，其中該環與該分子之其餘部分之間的鍵可連接至該環之任一碳原子，無論其飽和抑或不飽和。

如(例如)本文所定義通式(I)化合物的定義中所用術語「4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-員雜環」或「4-至6-員雜環」或「5-至6-員雜環」中所用術語「雜環」應理解為意指含有飽和或部分不飽和單-、二-或多環氮原子之環，該氮原子係該雜環與該分子之其餘部分的連接點。該含有氮原子之環視情況進一步含有選自以下之含有1個或2個雜原子的基團：O、C(=O)、S、S(=O)、S(=O)₂、NR'，其中R'代表C₁-C₆-烷基-、C₃-C₆-環烷基-、-C(=O)-(C₁-C₆-烷基)或-C(=O)-(C₁-C₆-環烷基)。特定而言，但不限於，該含有氮原子之環可係4員環，例如氮雜環丁基環；或5員環，例如吡咯啉基環；或6員環，例如六氮吡啶基環、六氮吡嗪基環、嗎啉基環或硫嗎啉基環；或7員環，例如二氮雜環庚烷基環；或8員、9員或10員環，例如分別為環庚基胺基環、環辛基胺基環或環壬基胺基環；在此重申，上述含有氮原子之環中的任一者可進一步含有選自以下之含有1個或2個雜原子之基團：O、C(=O)、S、S(=O)、S(=O)₂、NR'，其中R'係如上文所定義。如上文所提及，該含有氮

原子之環可係二環，例如(但不限於) 5,5員環，例如六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)環；或5,6員二環，例如六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基環；或例如。如上文所提及，該含有氮原子之環可係部分不飽和環，即，其可含有一或多個雙鍵，例如(但不限於)2,5-二氫-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氫噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基環；或其可經苯并稠合，例如(但不限於)二氫異喹啉基環。

術語「3-至10-員雜環烷基」應理解為較佳意指含有2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個或9個碳原子及選自以下之含有一或多個雜原子之基團的飽和或部分不飽和的單價單-或二環烴環： $C(=O)$ 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 NR' ，其中 R' 代表 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_6 -環烷基-、 $-C(=O)-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 或 $-C(=O)-(C_1-C_6\text{-環烷基})$ 。特定而言，該環可含有2個、3個、4個或5個碳原子及含有一或多個上述雜原子之基團(「3-至6-員雜環烷基」)，更特定而言，該環可含有4個或5個碳原子及含有一或多個上述雜原子之基團(「5-至6-員雜環烷基」)。該雜環烷基環係(例如)單環雜環烷基環，例如環氧乙烷基、氧雜環丁基、氮丙啶基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、吡咯啉基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、三噻烷基或吡啶基。視情況，該雜環烷基環可含有一或多個雙鍵，例如4H-吡喃基、2H-吡喃基、3H-二氮丙啶基、2,5-二氫-1H-吡咯基、[1,3]間二氧雜環戊烯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二

氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫苯硫基、2,3-二氫苯硫基、4,5-二氫噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基，或者，其可經苯并稠合。

術語「芳基」應理解為較佳意指具有6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個或14個碳原子之芳香族或部分芳香族單價單-或二-或三環烴環(「C₆-C₁₄-芳基」)、尤其具有6個碳原子之環(「C₆-芳基」)(例如苯基或聯苯基)或具有9個碳原子之環(「C₉-芳基」)(例如二氫茚基或茚基)或具有10個碳原子之環(「C₁₀-芳基」)(例如四氫化萘基、二氫萘基或萘基)或具有13個碳原子之環(「C₁₃-芳基」)(例如蒾基)或具有14個碳原子之環(「C₁₄-芳基」)(例如蒽基)。

術語「雜芳基」應理解為較佳意指具有5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13或14個環原子、尤其5個或6個或9個或10個原子且含有至少一個可相同或不同之雜原子的單價芳香族單-或二環芳香族環系統(「5-至14-員雜芳基」)，該雜原子係(例如)氧、氮或硫，且該環系統可為單環、二環或三環，且另外在每一情形下可經苯并稠合。特定而言，雜芳基係選自噻唑基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等及其苯并衍生物(例如苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基等)；或吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡

嗒基、三嗒基等及其苯并衍生物(例如喹啉基、喹啉基、異喹啉基等);或吡辛因基、吡嗒基、嘧啶基等及其苯并衍生物;或吡啉基、吡嗒基、喹啉基、喹噁啉基、萘吡啶基、嘧啶基、吡啉基、吡啶基、吩嗒基、吩噻嗒基、吩噁嗒基、吡基或氧呋基等。更特定而言,雜芳基係選自吡啶基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、吡啉基、喹啉基、噻唑基、喹啉基、苯并噻唑基、吡啉基或呋喃基。

術語「伸烷基」應理解為較佳意指視情況經取代之具有1個、2個、3個、4個、5個或6個碳原子之烴鏈(或「系鏈(tether)」),即視情況經取代之 $-\text{CH}_2-$ (「亞甲基」或「一元系鏈」或例如 $-\text{C}(\text{Me})_2-$)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (「伸乙基」、「二亞甲基」或「二元系鏈」)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (「伸丙基」、「三亞甲基」或「三元系鏈」)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (「伸丁基」、「四亞甲基」或「四元系鏈」)、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (「伸戊基」、「五亞甲基」或「五元系鏈」)或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (「伸己基」、「六亞甲基」或「六元系鏈」)基團。特定而言,該伸烷基系鏈具有1個、2個、3個、4個或5個碳原子、更特定而言1個或2個碳原子。

本文通篇中所用術語「 C_1-C_6 」在(例如)「 C_1-C_6 -烷基」、「 C_1-C_6 -鹵基烷基」、「 C_1-C_6 -烷氧基」或「 C_1-C_6 -鹵基烷氧基」之定義的背景下應理解為意指具有1個至6個之有限數目之碳原子、即1個、2個、3個、4個、5個或6個碳原子的烷基。應進一步理解,該術語「 C_1-C_6 」應闡釋為其

中所包含之任何子範圍，例如 C_1-C_6 、 C_2-C_5 、 C_3-C_4 、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 、 C_1-C_6 ；特定而言 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 、 C_1-C_6 ；更特定而言 C_1-C_4 ；在「 C_1-C_6 -鹵基烷基」或「 C_1-C_6 -鹵基烷氧基」之情形下，甚至更特定而言 C_1-C_2 。

類似地，如本文所用，本文通篇中所用術語「 C_2-C_6 」在(例如)「 C_2-C_6 -烯基」及「 C_2-C_6 -炔基」之定義的背景下應理解為意指具有2個至6個之有限數目之碳原子、即2個、3個、4個、5個或6個碳原子的烯基或炔基。應進一步理解，該術語「 C_2-C_6 」應闡釋為其中所包含之任何子範圍，例如 C_2-C_6 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_2-C_3 、 C_2-C_4 、 C_2-C_5 、尤其 C_2-C_3 。

此外，如本文所用，本文通篇中所用術語「 C_3-C_6 」在(例如)「 C_3-C_6 -環烷基」之定義的背景下應理解為意指具有3個至6個之有限數目之碳原子、即3個、4個、5個或6個碳原子的環烷基。應進一步理解，該術語「 C_3-C_6 」應闡釋為其中所包含之任何子範圍，例如 C_3-C_6 、 C_4-C_5 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_4-C_6 、 C_5-C_6 ；尤其 C_3-C_6 。

本文所用術語「離去基團」係指在化學反應中作為穩定物質帶著鍵結電子一同被置換的原子或原子團。較佳地，離去基團係選自包含以下之群：鹵基(尤其氯、溴或碘)、甲烷磺醯基氧基、對甲苯磺醯基氧基、三氟甲烷磺醯基氧基、九氟丁烷磺醯基氧基、(4-溴-苯)磺醯基氧基、(4-硝基-苯)磺醯基氧基、(2-硝基-苯)-磺醯基氧基、(4-異丙基-

苯)磺醯基氧基、(2,4,6-三-異丙基-苯)-磺醯基氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺醯基氧基、(4-第三丁基-苯)磺醯基氧基、苯磺醯基氧基及(4-甲氧基-苯)磺醯基氧基。

本文所用術語「一或多次」在(例如)本發明之通式化合物之取代基的定義中應理解為意指「1次、2次、3次、4次或5次、尤其1次、2次、3次或4次、更特定而言1次、2次或3次、甚至更特定而言1或2次」。

在本文中使用詞語化合物、鹽、多晶形物、水合物、溶劑合物及諸如此類之複數形式時，此亦意指單一化合物、鹽、多晶形物、同分異構物、水合物、溶劑合物或諸如此類。

本發明化合物可含有一或多個不對稱中心，此取決於所期望各個取代基之位置及性質。不對稱碳原子可以(R)或(S)構型存在，從而在單一不對稱中心之情形下產生外消旋混合物，且在多個不對稱中心之情形下產生非鏡像異構物混合物。在某些情形下，不對稱亦可因圍繞給定鍵受限旋轉而存在，例如，毗連指定化合物之兩個經取代芳香族環之中心鍵。

環上之取代基亦可以順式或反式形式存在。所有此等構型(包括鏡像異構物及非鏡像異構物)皆意欲包括在本發明範圍內。

較佳化合物係彼等產生較合意生物活性者。本發明化合物之單獨的、純淨的或經部分純化之同分異構物及立體異構物或外消旋或非鏡像異構物混合物皆亦包括在本發明範

圍內。此等物質之純化及分離可藉由熟習此項技術者所已知之標準技術來達成。

光學異構物可獲得藉由根據習用方法拆分外消旋混合物，例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非鏡像異構物鹽或形成共價非鏡像異構物。合適酸之實例係酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。非鏡像異構物之混合物可基於其物理及/或化學差異藉由業內已知方法(例如，藉由層析或分級結晶)分離成其個別非鏡像異構物。然後，自經分離非鏡像異構物鹽釋放光學活性鹼或酸。分離光學異構物之不同方法涉及使用利用或不利用習用衍生化之對掌性層析(例如，對掌性HPLC管柱)，其經最佳化選擇以使鏡像異構物之分離最大化。適宜對掌性HPLC管柱尤其係由Diacel (例如，Chiracel OD及Chiracel OJ)製造，其皆可經常規選擇。亦可使用利用或不利用衍生化之酶促分離。本發明之光學活性化合物同樣可利用光學活性起始材料藉由對掌性合成獲得。

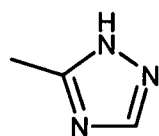
為限制彼此不同類型之同分異構物，參照IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

本發明亦包括本發明化合物之所有適宜同位素變化形式。本發明化合物之同位素變化形式定義為至少一個原子由具有相同原子序但原子質量不同於通常或主要在自然界中發現之原子質量的原子替代者。可納入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，分別例如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、

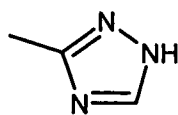
^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 及 ^{131}I 。本發明化合物之某些同位素變化形式，例如納入一或多個放射性同位素(例如 ^3H 或 ^{14}C)者，可用於藥物及/或基質組織分佈研究。含氙及碳-14 (即 ^{14}C)之同位素因易於製備及可檢測而尤佳。此外，用諸如氙等同位素取代因較強之代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需要減少，因此在一些情況下可能較佳。本發明化合物之同位素變化形式通常可藉由熟習此項技術者已知之習用程序例如藉由闡釋性方法或藉由下文實例中所述之製備使用適宜試劑之適合同位素變化形式製備。

本發明包括本發明化合物之所有可能立體異構物，呈單一立體異構物，或呈該等立體異構物之任何比率的任何混合物。本發明化合物之單一立體異構物(例如單一鏡像異構物或單一非鏡像異構物)的分離可藉由任何適宜技術方法(例如層析，尤其對掌性層析)達成。

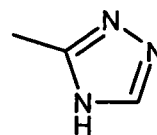
此外，本發明化合物可以互變異構物存在。舉例而言，任何本發明化合物，含有例如吡唑部分作為雜芳基者可以1H互變異構物或2H互變異構物或甚至該兩種互變異構物之任何量之混合物存在，或含有例如三唑部分者可以1H互變異構物、2H互變異構物或4H互變異構物或甚至該等1H、2H及4H互變異構物之任何量之混合物存在，該等互變異構物即：



1H-互變異構物



2H-互變異構物



4H-互變異構物。

本發明包括本發明化合物之所有可能的互變異構物，其呈單一互變異構物或呈該等互變異構物之任何比率的任何混合物。

此外，本發明化合物可以N-氧化物形式存在，其定義在於本發明化合物之至少一個氮經氧化。本發明包括所有此等可能的N-氧化物。

本發明亦係關於本文所揭示化合物之有用形式，例如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(尤其醫藥上可接受之鹽)及共沈澱物。

本發明化合物可以水合物或以溶劑合物形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑、尤其(例如水、甲醇或乙醇)作為化合物之晶格的結構要素。極性溶劑、尤其水之量可以化學計量或非化學計量比率存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之情形下，分別為半-(hemi-、semi-)、單-、一個半-、二-、三-、四-、五-等溶劑合物或水合物係可能的。本發明包括所有此等水合物或溶劑合物。

此外，本發明化合物可以游離形式存在，例如以游離鹼或以游離酸或以兩性離子形式存在，或可以鹽形式存在。該鹽可係藥劑學中常用之任何鹽，即有機或無機加成鹽，尤其為任何醫藥上可接受之有機或無機加成鹽。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無

毒性、無機或有機酸加成鹽。例如，參見 S. M. Berge 等人，「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

本發明化合物之適宜的醫藥上可接受之鹽可係(例如)在鏈中或在環中具有(例如)氮原子且具有足夠鹼性之本發明化合物的酸加成鹽，例如與諸如以下等無機酸之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、重硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸；或與諸如以下等有機酸之酸加成鹽：甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸酸、巴莫酸、果膠酯酸、過硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、衣康酸、胺基磺酸、三氟甲磺酸、十二基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、肥酸、海藻酸、馬來酸、富馬酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗壞血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸、半硫酸或硫氰酸。

此外，具有足夠酸性的本發明化合物之另一適宜的醫藥上可接受之鹽係鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂鹽)、銨鹽或與提供生理學上可接受之陽離子之有機鹼的鹽，例如與以下之鹽：N-甲基-葡萄糖胺、二甲基-葡萄糖胺、乙基-葡萄糖胺、離胺酸、二環己基胺、

1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌胺酸、絲胺醇、叁羥基-甲基-胺基甲烷、胺基丙二醇、蘇維克鹼(sovak-base)、1-胺基-2,3,4-丁三醇。另外，鹼性含氮基團可用諸如以下試劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，例如甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯；及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，例如苯甲基溴化物及苯乙基溴化物及其他。

彼等熟習此項技術者應進一步認識到，所主張化合物之酸加成鹽可藉由使化合物與合適的無機或有機酸經由多種習知方法中之任一者反應來製備。另一選擇為，本發明之酸性化合物之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係藉由使本發明化合物與合適的鹼經由多種習知方法來製備。

本發明包括本發明化合物之所有可能的鹽，其呈單一鹽或呈該等鹽之任何比率的任何混合物。

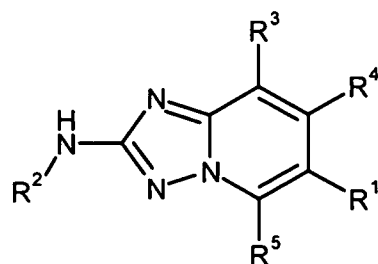
本文所用術語「活體內可水解酯」應理解為意指含有羧基或羥基之本發明化合物之活體內可水解酯，例如在人類或動物機體中水解以產生母酸或母醇的醫藥上可接受之酯。適宜醫藥上可接受之羧基酯包括(例如)烷基、環烷基及視情況經取代之苯基烷基、尤其苯甲基酯、 C_1 - C_6 烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基酯)、 C_1 - C_6 烷醯氧基甲基酯(例如新戊醯氧基甲基酯)、酞基酯、 C_3 - C_8 環烷氧基-羰基氧基- C_1 - C_6 烷基酯(例如1-環己基羰基氧基乙基酯)；1,3-二氧

雜環戊烯-2-酮基甲基酯，例如5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲基；及C₁-C₆-烷氧基羰基氧基乙基酯，例如1-甲氧基羰基氧基乙基酯，且可在本發明化合物之任何羧基處形成。

含有羥基之本發明化合物之活體內可水解酯包括無機酯，例如磷酸酯及[α]-醯氧基烷基醚及相關化合物，該等相關化合物因該酯之活體內水解而降解，從而獲得母體羥基。[α]-醯氧基烷基醚之實例包括乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。所選形成羥基基團之活體內可水解酯包括烷醯基、苯甲醯基、苯基己醯基及經取代之苯甲醯基及苯基己醯基、烷氧基羰基(以獲得碳酸烷基酯)、二烷基胺基甲醯基及N-(二烷基胺基乙基)-N-烷基胺基甲醯基(以獲得胺基甲酸酯)、二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。本發明涵蓋所有此等酯。

此外，本發明包括本發明化合物之所有可能結晶形式或多晶形物作為單一多晶形或作為任何比率之一種以上多晶形物之混合物。

根據第一態樣，本發明涵蓋通式(I)化合物：



(I)

其中：

R^1 代表苯基或吡啶基

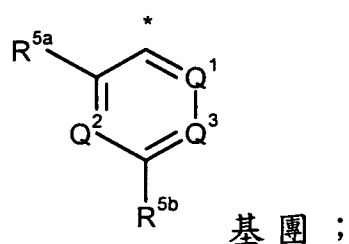
-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

R^6 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^6 -O-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 R^6-S 、 $R^6-S(=O)_2$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、羥基- C_1 - C_6 -烷基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ ；

R^2 代表



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

Q^1 代表選自以下之基團：N、CH、C-(C_1 - C_6 -烷基)、C-(C_1 - C_6 -烷氧基)、C-鹵基；

Q^2 代表選自以下之基團：N、CH、 CR^{5b} ；

Q^3 代表選自以下之基團：N、CH、 CR^{5b} ；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -
 烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、
 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -
 烷基-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基})-$ 、 R^8-O- 、 $-NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $(C_3-C_6\text{-環烷基})-(CH_2)_n-O-$ ；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基-
 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、
 羥基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基-
 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、
 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基})-$ 、
 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基}-C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、
 $R^8-(C_1-C_6\text{-烷氧基}-C_1-C_6\text{-烷基})-O-$ 、
 $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、
 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、
 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、
 $-NR^7R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、
 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、
 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、
 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^3 代表氫原子、鹵素原子、羥基-、胺基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_4 -
 烷基-、鹵基- C_1-C_4 -烷基-、 C_1-C_4 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_4 -
 烷氧基-、羥基- C_1-C_4 -烷基-、 C_1-C_4 -烷

氧基-C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-、
C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、鹵基-C₂-C₆-烯基-、鹵基-
C₂-C₆-炔基-、C₃-C₆-環烷基-或鹵基-C₃-C₆-環烷基-；

R⁴ 代表氫原子、鹵素原子、羥基-、胺基-、氰基-、硝
基-、C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷基-、C₁-C₄-烷氧基-
、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-、羥基-C₁-C₄-烷基-、C₁-C₄-烷
氧基-C₁-C₄-烷基-、鹵基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-、
C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、鹵基-C₂-C₆-烯基-、鹵基-
C₂-C₆-炔基-、C₃-C₆-環烷基-或鹵基-C₃-C₆-環烷基-；

R⁵ 代表氫原子；

R⁶ 代表選自以下之基團：C₃-C₆-環烷基-、3-至10-員雜
環基-、芳基-、雜芳基-、-(CH₂)_q-(C₃-C₆-環烷基)、
-(CH₂)_q-(3-至10-員雜環基)、-(CH₂)_q-芳基或-(CH₂)_q-
雜芳基，

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地
取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、鹵基-
C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-、
羥基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、鹵
基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、R⁸-(C₁-C₆-烷基)-、
R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基)-、
R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-
烷基)-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基)-O-、芳
基-、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、

-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、
-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷
、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、
-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、
-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(H)R⁸、
-S(=O)₂NR⁸R⁷、-S(=O)(=NR⁸)R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、
-N=S(=O)(R⁸)R⁷；

R⁷ 代表氫原子、C₁-C₆-烷基-或C₃-C₆-環烷基-；

R⁸ 代表氫原子或C₁-C₆-烷基-或C₃-C₆-環烷基-，

其中該C₁-C₆-烷基-或C₃-C₆-環烷基-視情況經選自以下
之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、-NHR⁷、-NR⁷R⁷、-N(C₁-C₃-烷基)-
C(=O)R⁷、-N(C₁-C₃-烷基)-C(=O)OR⁷、C₁-C₃-烷基-、
R⁷-S(=O)₂-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷氧基-；

n、m、p，

彼此獨立地代表0、1、2或3之整數；

且

q 代表0、1、2或3之整數。

如上文所定義，R¹係經取代之苯基或吡啶基。較佳地，
R¹係經取代之苯基。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹ 代表苯基

-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多
次：

R^6 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^6 -O-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 R^6-S -、 $R^6-S(=O)_2$ -、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

R^6 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^6 -O-、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、羥基- C_1 - C_6 -烷基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多

次：

R^6 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^6 -O-、-N(H)C(=O) R^6 、
-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(H) R^6 、-C(=O)NR⁶R⁷；且
-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一
或多次：

鹵基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、-N(H)C(=O) R^8
、-C(=O)N(H) R^8 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其
中：

R^1 代表苯基

-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多
次：

-N(H)C(=O) R^6 、-C(=O)N(H) R^6 ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一
或多次：

鹵基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、-N(H)C(=O) R^8
、-C(=O)N(H) R^8 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其
中：

R^1 代表苯基

-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多
次：

R^6 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^6 -O-、-N(H)C(=O) R^6 、
-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(H) R^6 、-C(=O)NR⁶R⁷；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

- $N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經 $-N(H)C(=O)R^6$ 取代基相同或不同地取代一或多次，且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經 $-C(=O)N(H)R^6$ 取代基相同或不同地取代一或多

次，且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經 $-N(H)C(=O)R^6$ 取代基相同或不同地取代一或多次，且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其經 $-C(=O)N(H)R^6$ 取代基相同或不同地取代一或多次，且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其在苯基與該分子之其餘部分之連接點的對位中

經 $-N(H)C(=O)R^6$ 取代；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

-其在苯基與該分子之其餘部分之連接點的對位中經 $-C(=O)N(H)R^6$ 取代；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基，其相對於苯基與該分子之其餘部分之連接點(如繪示式(I)中所繪示)經選自以下之取代基對位取代：

$R^6-(C_1-C_6\text{-烷氧基})-$ 、 R^6-O- 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 R^6-S- 、 $R^6-S(=O)_2-$ 、

$-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基-、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基，其相對於苯基與該分子之其餘部分之連接點(如繪示式(I)中所繪示)經選自以下之取代基對位取代：

$\text{R}^6\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基)-}$ 、 $\text{R}^6\text{-O-}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；且
-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基-、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基，其相對於苯基與該分子之其餘部分之連接點(如繪示式(I)中所繪示)經選自以下之取代基對位取代：

$-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$
、 $-C(=O)N(H)R^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基，其相對於苯基與該分子之其餘部分之連接點(如繪示式(I)中所繪示)經選自以下之取代基對位取代：

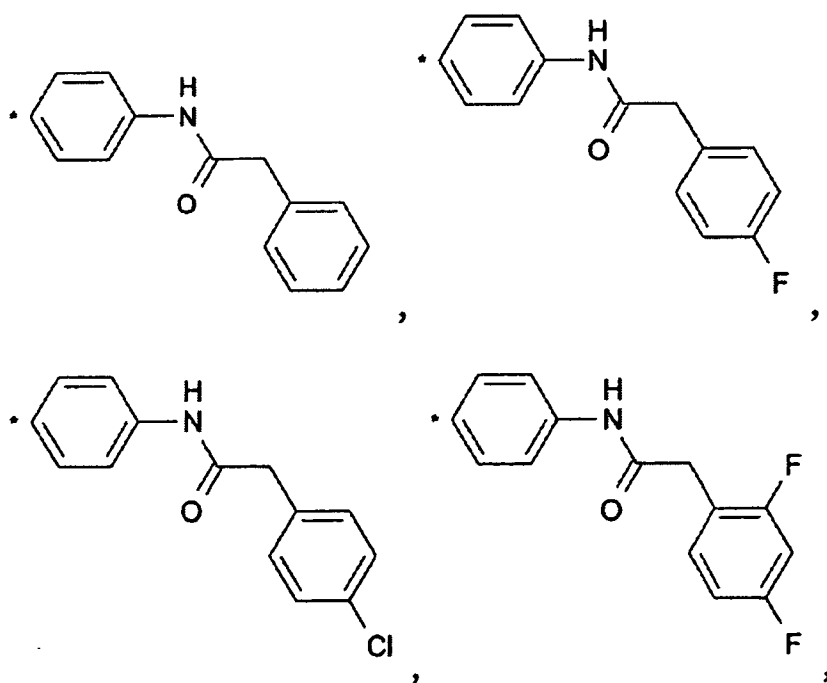
$-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ ；且

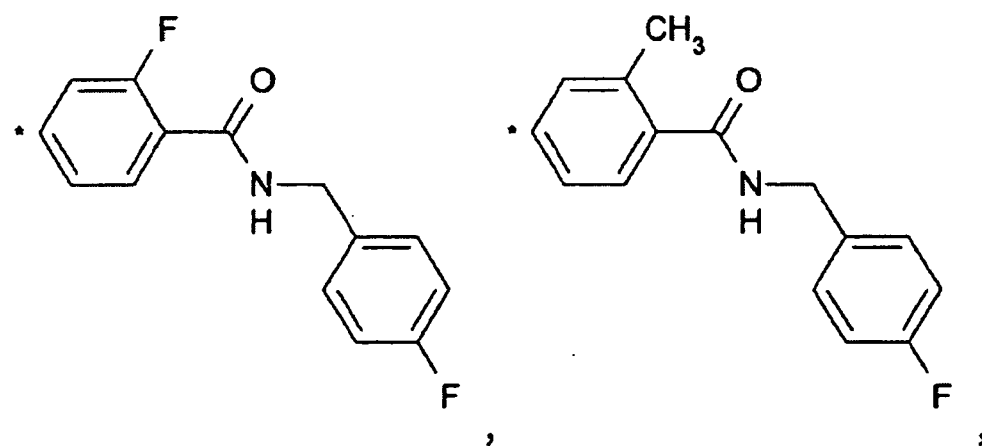
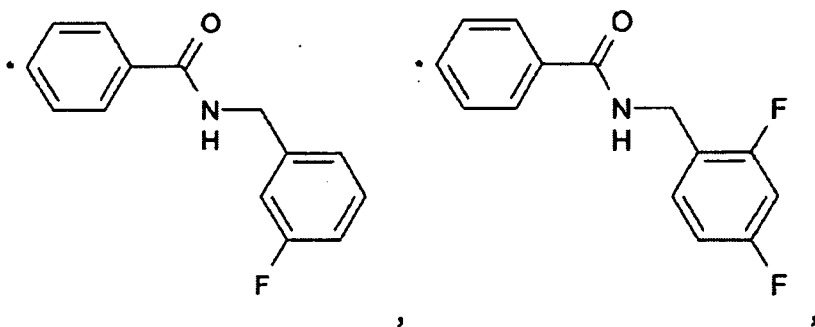
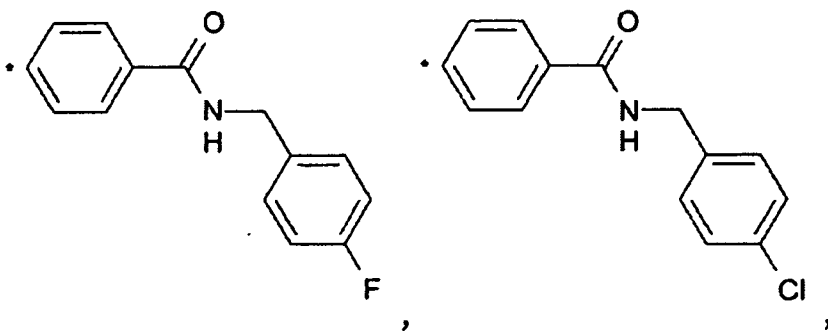
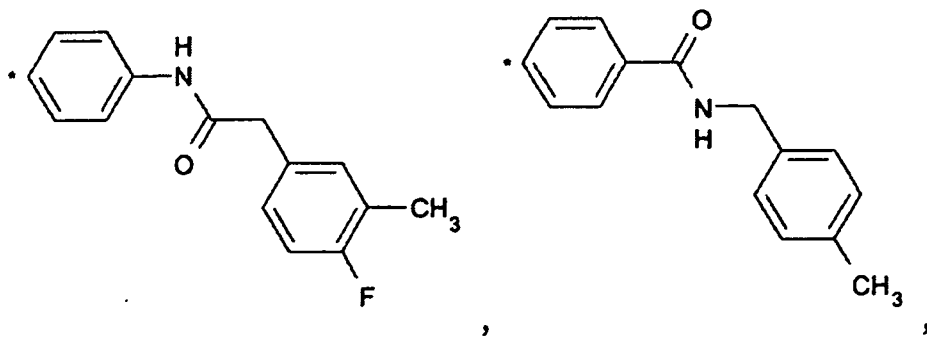
-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

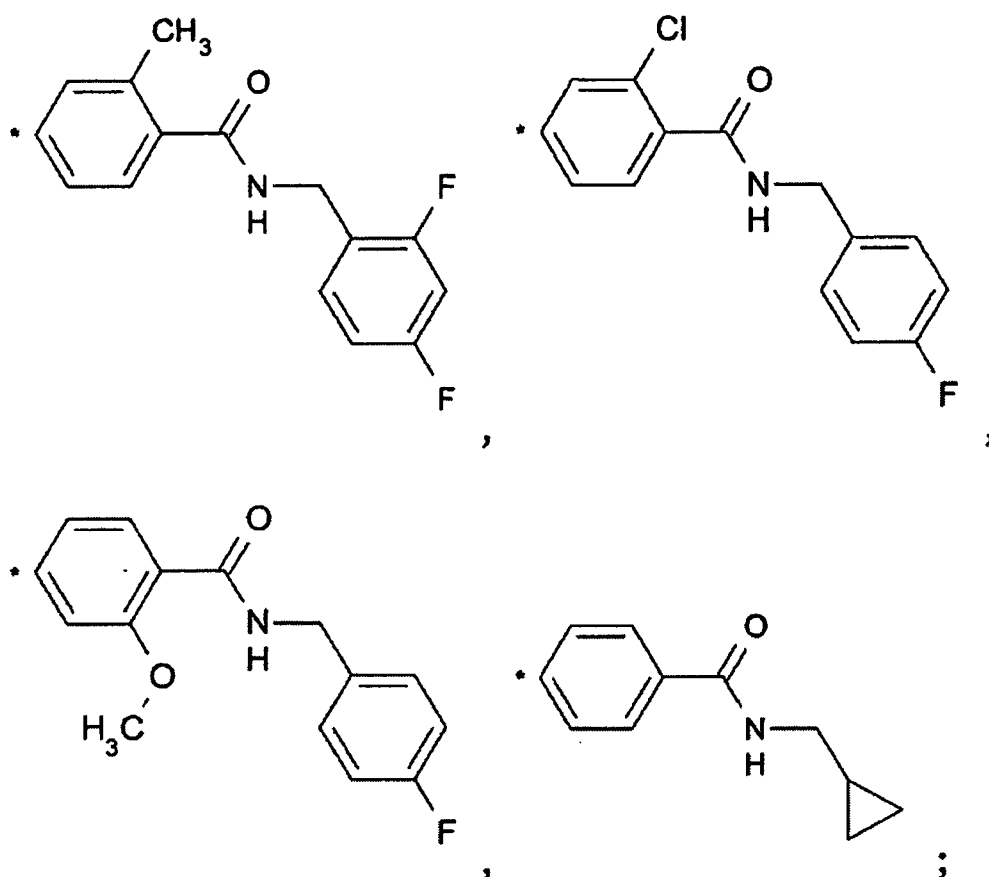
鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表選自以下之基團：







其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

Q^1 代表選自以下之基團：CH、C-(C₁-C₆-烷基)、C-(C₁-C₆-烷氧基)、C-鹵基。

較佳地， Q^1 代表CH。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

Q^2 代表選自以下之基團：N、CH、C-R^{5c}；

其中R^{5c}係選自由以下組成之群：

鹵基-、氰基-、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、-N(H)C(=O)R⁷、
-N(R⁷)C(=O)R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、

$R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 。

較佳地， Q^2 代表CH。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

Q^3 代表選自以下之基團： N 、 CH 、 $C-R^{5c}$ 、

其中 R^{5c} 係選自由以下組成之群：

鹵基-、氰基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^7$

、 $-N(R^7)C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、

$R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 。

較佳地， Q^3 代表CH或N。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

Q^1 及 Q^2 代表CH，且 Q^3 代表CH或N。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^3 代表氫原子、鹵基-、羥基-、 C_1-C_4 -烷基-、鹵基- C_1-C_4 -

烷基-或 C_1-C_4 -烷氧基-。

較佳地， R^3 代表氫原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^4 代表氫原子、鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-

或 C_1-C_6 -烷氧基-。

較佳地， R^4 代表氫原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其

中：

R^3 及 R^4 代表氫原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 R^8 -(C_1-C_6 -烷氧基)-、 R^8 -O-、 R^8 -S-、 R^8 -S(=O)₂-、(C_3-C_6 -環烷基)-(CH₂)_n-O-。

較佳地， R^{5a} 係選自：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、(C_3-C_6 -環烷基)-(CH₂)_n-O-。

更佳地， R^{5a} 係選自：

F-、甲基-、甲氧基-、乙氧基-、正丙氧基-、異丙氧基-、環丙基-O-、環丙基-CH₂-O-、CH₃-O-CH₂CH₂-O-、CHF₂-O-、CF₃-O-、CF₃CH₂-O-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5a} 代表 C_1-C_6 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5a} 代表 C_1-C_3 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5a} 代表鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5a} 代表鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5a} 代表(C_3-C_6 -環烷基)- $(CH_2)_n$ -O-基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表選自以下之基團：

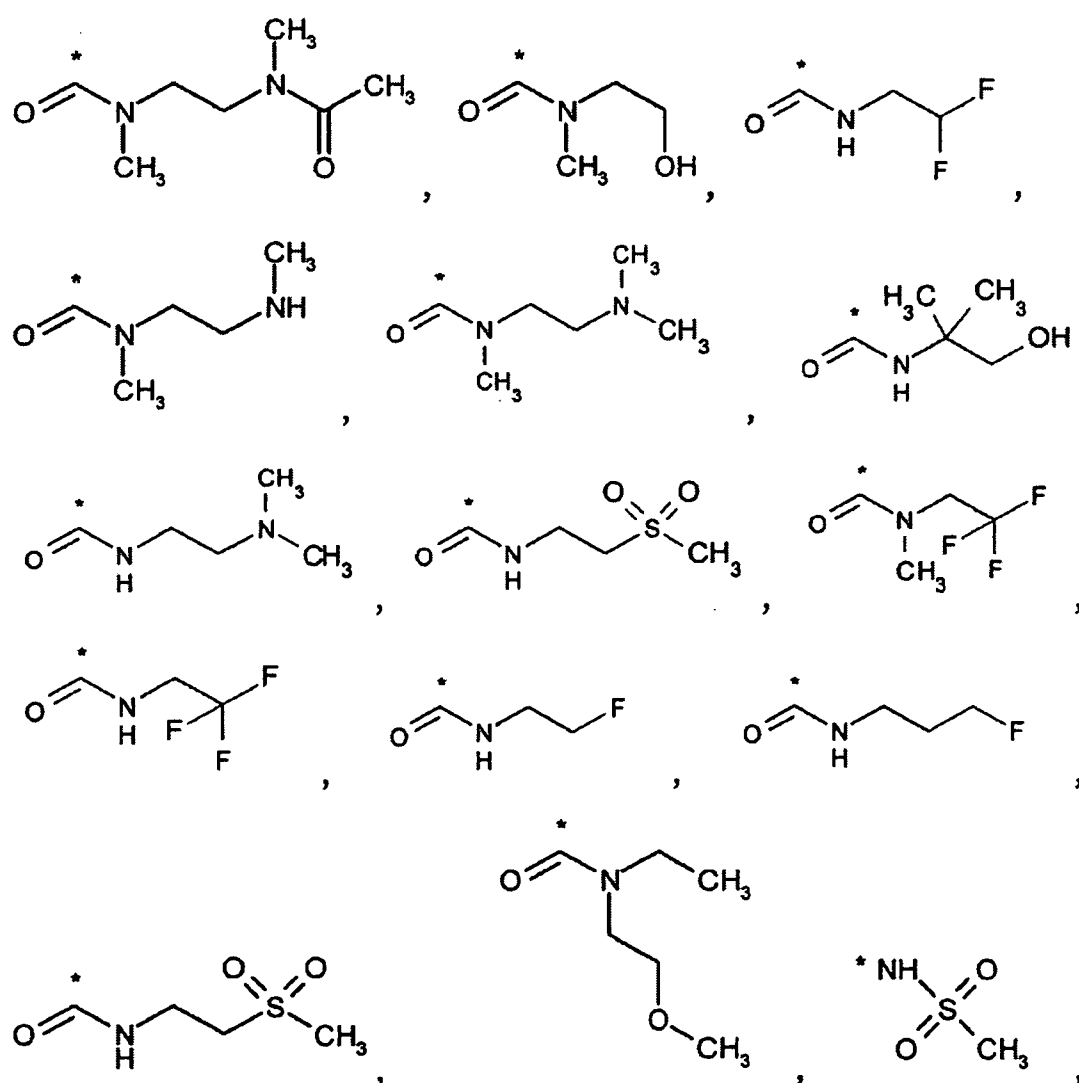
鹵基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、 R^8 -O-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 。

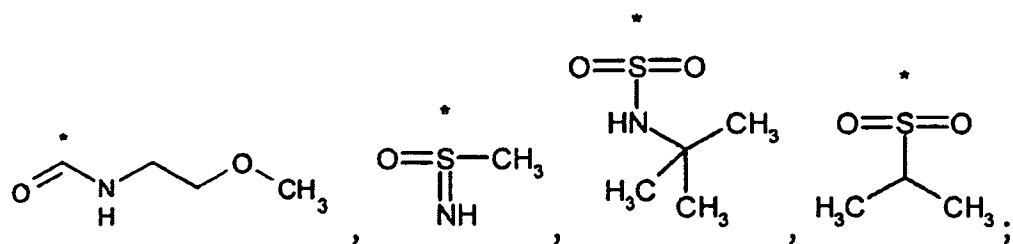
較佳地， R^{5b} 係選自：

鹵基-、氰基-、 $-NR^7R^7$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 。

更佳地， R^{5b} 係選自：

氟 -、 氟基 -、 甲氧基 -、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$
 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、





其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表選自以下之基團：

$-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $-C(=O)N(H)R^8$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $-C(=O)NR^8R^7$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $R^8-S(=O)-$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $R^8-S(=O)_2-$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $-C(=O)N(H)R^7$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^{5b} 代表 $R^7-S(=O)_2-$ 基團。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

C_3-C_6 -環烷基-、3-至10-員雜環基-、芳基-、雜芳基-、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -環烷基)、 $-(CH_2)_q$ -(3-至10-員雜環基)、 $-(CH_2)_q$ -芳基或 $-(CH_2)_q$ -雜芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、羥基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-；

其中 q 係 1 或 2。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -環烷基)、 $-(CH_2)_q$ -(3-至10-員雜環

基)、 $-(CH_2)_q$ -芳基或 $-(CH_2)_q$ -雜芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1 - C_6 -烷基-；

其中 q 係 0 或 1。

C_3 - C_6 -環烷基-較佳係環丙基-；芳基-較佳係苯基-；雜芳基-較佳係吡啶基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ 、 $-(CH_2)$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1 - C_6 -烷基-、鹵基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_6 -烷氧基-、羥基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基-、鹵基- C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基-。

C_3 - C_6 -環烷基-較佳係環丙基-；芳基-較佳係苯基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-CH_2-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ 或 $-CH_2$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -
烷氧基-。

C_3-C_6 -環烷基-較佳係環丙基-；芳基-較佳係苯基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ 、 $-(CH_2)$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地
取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-。

C_3-C_6 -環烷基-較佳係環丙基-；芳基-較佳係苯基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地
取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-。

芳基-較佳係苯基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ ；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地

取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-。

C_3-C_6 -環烷基-較佳係環丙基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)$ -苯基、 $-(CH_2)$ -環丙基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-；

其中 q 係 0 或 1。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^7 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^7 代表氫原子或 C_3-C_6 -環烷基-；

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^8 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基-，

其中該 C_1-C_6 -烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^7$ 、 C_1-C_3 -烷基-、

$R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^8 代表氫原子或 C_3-C_6 -環烷基-，

其中該 C_3-C_6 -環烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^7$ 、 C_1-C_3 -烷基-、 $R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^8 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基-，

其中該 C_1-C_6 -烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_3 -烷基-、 $R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^8 代表氫原子或 C_3-C_6 -環烷基-，

其中該 C_3-C_6 -環烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_3 -烷基-、 $R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其

中：

R^8 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基 -，

其中該 C_1-C_6 -烷基 -視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基 -。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

n 代表 0、1 或 2 之整數。

較佳地， n 代表 0 或 1。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

q 代表 0、1 或 2 之整數。

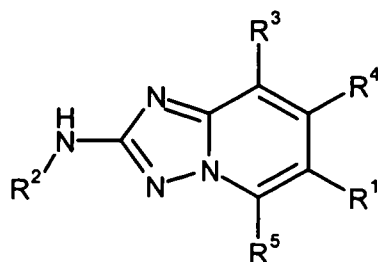
較佳地， q 代表 1 或 2。

更佳地， $q=1$ 。

應理解，本發明亦係關於上述較佳實施例之任何組合。

下文給出組合之一些實例。然而，本發明並不限於該等組合。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物：



(I)

其中：

R^1 代表苯基

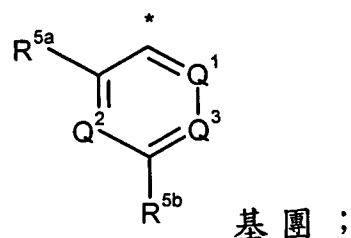
-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

R^6 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^6 -O-、-N(H)C(=O) R^6 、
-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(H) R^6 、-C(=O)NR⁶R⁷；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、-N(H)C(=O) R^8
、-C(=O)N(H) R^8 ；

R^2 代表



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_6 -
烷氧基-、羥基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基-、
鹵基- C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基-、
、 R^8 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^8 -O-、 R^8 -S-、
 R^8 -S(=O)₂-、(C_3 - C_6 -環烷基)-(CH₂)_n-O-；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、氰基-、硝基-、 C_1 - C_6 -烷基-、鹵基- C_1 - C_6 -

烷基 -、 C_1-C_6 -烷氧基 -、鹵基 - C_1-C_6 -烷氧基 -、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

Q^1 代表選自以下之基團： CH 、 $C-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $C-(C_1-C_6\text{-烷氧基})$ 、 $C\text{-鹵基}$ ；

Q^2 代表選自以下之基團： N 、 CH 、 $C-R^{5c}$ ；

其中 R^{5c} 係選自由以下組成之群：

鹵基 -、氟基 -、 C_1-C_6 -烷基 -、 C_1-C_6 -烷氧基 -、 $-N(H)C(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

Q^3 代表選自以下之基團： N 、 CH 、 $C-R^{5c}$ 、其中 R^{5c} 係選自由以下組成之群：

鹵基 -、氟基 -、 C_1-C_6 -烷基 -、 C_1-C_6 -烷氧基 -、 $-N(H)C(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

R^3 代表氫原子、鹵基 -、羥基 -、 C_1-C_4 -烷基 -、鹵基 - C_1-C_4 -烷基 -或 C_1-C_4 -烷氧基 -；

R^4 代表氫原子、鹵基 -、 C_1-C_6 -烷基 -、鹵基 - C_1-C_6 -烷基 -或 C_1-C_6 -烷氧基 -；

R^5 代表氫原子。

R^6 代表選自以下之基團：

C_3-C_6 -環烷基 -、3-至10-員雜環基 -、芳基 -、雜芳基 -

、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ 、 $-(CH_2)_q-(3\text{-至}10\text{-員雜環基})$ 、 $-(CH_2)_q\text{-芳基}$ 或 $-(CH_2)_q\text{-雜芳基}$ ；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、鹵基- $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ -、鹵基- $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ -、羥基- $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ - $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、鹵基- $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ - $C_1-C_6\text{-烷基}$ -；

R^7 代表氫原子、 $C_1-C_6\text{-烷基}$ -或 $C_3-C_6\text{-環烷基}$ -；

R^8 代表氫原子或 $C_1-C_6\text{-烷基}$ -或 $C_3-C_6\text{-環烷基}$ -，

其中該 $C_1-C_6\text{-烷基}$ -或 $C_3-C_6\text{-環烷基}$ -視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^7$ 、 $C_1-C_3\text{-烷基}$ -、 $R^7-S(=O)_2-$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ -、鹵基- $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ -；

n 代表0、1或2之整數；且

q 代表0、1或2之整數。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 代表苯基

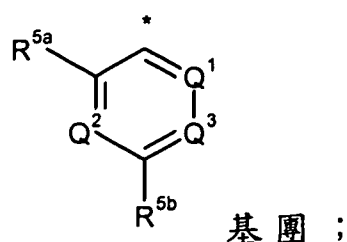
-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

$-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-；

R^2 代表



其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

Q^1 代表CH；

Q^2 代表CH；

Q^3 代表CH或N；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -
烷氧基-、(C_3-C_6 -環烷基)- $(CH_2)_n$ -O-；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、氰基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

R^3 、 R^4 及 R^5 代表氫原子；

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)-(C_3-C_6$ -環烷基)或 $-(CH_2)$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地
取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基-
 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、

羥基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-；

R⁷ 代表氫原子、C₁-C₆-烷基-或C₃-C₆-環烷基-；

R⁸ 代表氫原子或C₁-C₆-烷基-或C₃-C₆-環烷基-，

其中該C₁-C₆-烷基-或C₃-C₆-環烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、-NHR⁷、-NR⁷R⁷、-N(C₁-C₃-烷基)-C(=O)R⁷、-N(C₁-C₃-烷基)-C(=O)OR⁷、C₁-C₃-烷基-、R⁷-S(=O)₂-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷氧基-；

n 代表0、1或2之整數；

q 代表1或2之整數。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹ 代表苯基

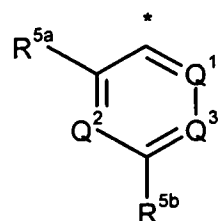
-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

-N(H)C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R⁶；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-；

R² 代表



基團；

其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

Q^1 代表CH；

Q^2 代表CH；

Q^3 代表CH或N；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -
烷氧基-、(C_3-C_6 -環烷基)- $(CH_2)_n-O-$ ；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、氰基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

R^3 、 R^4 及 R^5 代表氫原子；

R^6 代表選自以下之基團：

$-CH_2-($ 環丙基 $)$ 或 $-CH_2-($ 苯基 $)$ ；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地
取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -
烷氧基-；

R^7 代表氫原子、 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-；

R^8 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-，

其中該 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-視情況經選自以下
之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-$
 $C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^7$ 、 C_1-C_3 -烷基-、

$R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

n 代表 0 或 1 之整數；且

q 代表 1 之整數。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

R^1 代表苯基

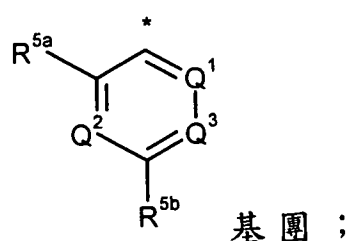
-其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

$-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ ；且

-其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-；

R^2 代表



基團；

其中 * 指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

Q^1 代表 CH；

Q^2 代表 CH；

Q^3 代表 CH 或 N；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -

烷氧基-、(C_3-C_6 -環烷基)- $(CH_2)_n-O-$ ；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、氟基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

R^3 、 R^4 及 R^5 代表氫原子；

R^6 代表選自以下之基團：

$-CH_2-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ 或 $-CH_2\text{-芳基}$ ；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -
 烷氧基-；

R^7 代表氫原子、 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-；

R^8 代表氫原子或 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-，

其中該 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -環烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-烷基})-$
 $C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^7$ 、 C_1-C_3 -烷基-、
 $R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷氧基-；

n 代表0或1之整數；且

q 代表1之整數。

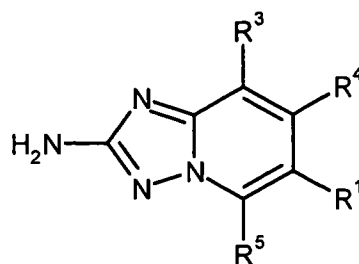
應理解，本發明係關於上文通式(I)化合物之本發明任何實施例內的任何子組合。

仍更特定而言，本發明涵蓋揭示於下文實例部分中之通式(I)化合物。

根據另一態樣，本發明涵蓋製備本發明化合物之方法，

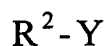
該等方法包含如本文實驗部分中所述之步驟。

在較佳實施例中，本發明係關於製備本發明之通式(I)化合物之方法，在該方法中使通式(5)中間體化合物：



(5)

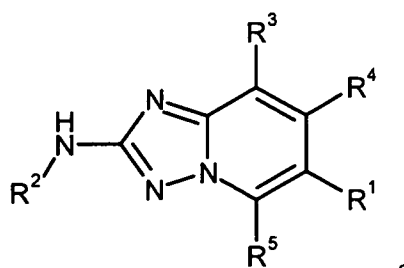
其中R¹、R³、R⁴及R⁵係如針對上文通式(I)化合物所定義，與通式(5a)之芳基鹵化物反應：



(5a)

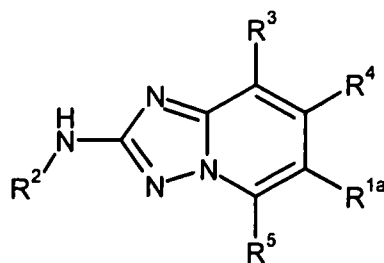
其中R²係如針對上文通式(I)化合物所定義，且Y代表鹵素原子，

由此提供通式(I)化合物：



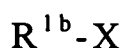
(I)

在另一較佳實施例中，本發明係關於製備上文通式(I)化合物之方法，在該方法中使通式(7)中間體化合物：



(7)

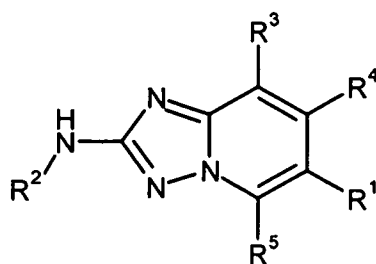
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如針對上文通式(I)化合物所定義，
且 R^{1a} 係結合有 $-NH_2$ 取代基之芳基，
與以下通式之化合物反應：



(7a)

其中 R^{1b} 係 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 或 $-S(=O)_2R^6$ (R^6 及 R^7 係如針對上文通式(I)化合物所定義)，且 X 係適宜官能團(例如 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ -烷基或鹵素原子)， $R^{1b}-X$ 化合物(7a)之 R^{1b} 可經由該官能團經由偶合反應(例如醯胺偶合反應)偶合至與化合物(7)之芳基 R^{1a} 結合的 $-NH_2$ 取代基上，藉此用該 R^{1a} 替代該 X ，

由此提供通式(I)化合物：

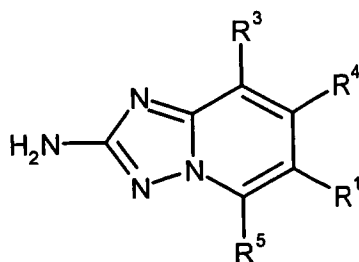


(I)

根據又一態樣，本發明涵蓋用於尤其在本文所述方法中

製備通式(I)之本發明化合物的中間體化合物。特定而言，
本發明涵蓋：

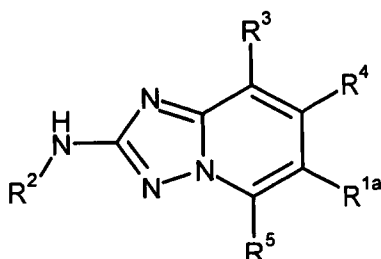
a)通式(5)化合物：



(5)

其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如針對上文通式(I)化合物所定義；
及

b)通式(7)化合物：

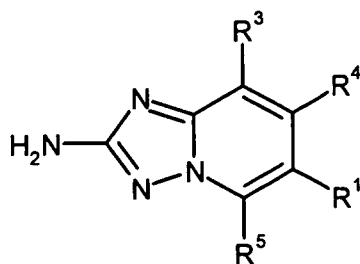


(7)

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如針對上文通式(I)化合物所定義，
且 R^{1a} 係結合有 $-NH_2$ 取代基之芳基。

根據再一態樣，本發明涵蓋以下中間體化合物之用途：

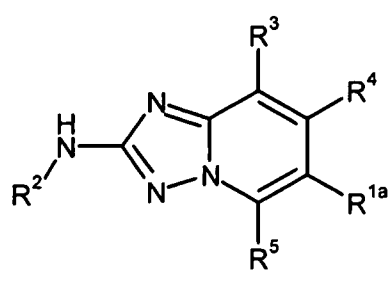
a)通式(5)化合物：



(5)

其中 R¹、R³、R⁴及 R⁵係如針對上文通式(I)化合物所定義，
如申請專利範圍中所定義，
或

b)通式(7)化合物：



(7)

其中 R²、R³、R⁴及 R⁵係如針對上文通式(I)化合物所定義，
且 R^{1a}係結合有 -NH₂取代基之芳基，
其用於製備通式(I)化合物。

實驗部分

下表列示本段落中及實例部分中所用縮寫。NMR峰形式係按其在光譜中之表現來陳述，未考慮可能更高級之效應。

化合物名稱係使用 ISIS/Draw之 Autonom 2000 插件 [MDL Information Systems公司 (Elsevier MDL)] 或 ACD labs之 ICS 命名工具 12.01 生成。在一些情形下，使用市售試劑之公認名稱。

縮寫	含義
Ac	乙醯基
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基

Boc	第三丁氧基羰基
br	寬峰
Brett-Phos	2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基
c-	環-
D	雙重峰
Dd	雙重峰之雙重峰
DCM	二氯甲烷
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基吡啶-4-胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亞砷
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
Eq	當量
ESI	電噴霧電離
h	小時
hrs	小時
HATU	<i>N</i> -[(二甲基胺基)(3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-3-基氧基)亞甲基]- <i>N</i> -甲基甲烷亞胺鎢六氟磷酸鹽
Hünig鹼	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
LiHMDS	雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(替代名稱：六甲基二矽胺化鋰)
M	多重峰
m.p.	熔點(°C)

MS	質譜
MW	分子量
NaOtBu	第三丁醇鈉；2-甲基丙-2-醇鈉
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振譜：化學位移(δ)以ppm給出。
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	二氯雙(三苯基膦)鈀(II)
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	雙-(二亞苯甲基丙酮)-鈀(0)錯合物
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	叁-(二亞苯甲基丙酮)-二鈀(0)-氯仿複合物
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物
$\text{Pd-Brett-Phos-pre-cat}$	氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)
$\text{Pd-tBu-X-Phos-pre-cat}$	氯(2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)
Pd-X-Phos-pre-cat	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物
PPh_3	三苯基膦
P(oTol)_3	三-鄰-甲苯基膦
q	四重峰
Quin	五重峰
Rac	外消旋
Rt	室溫
r.t.	室溫
RT	保留時間(分鐘)
s	單峰

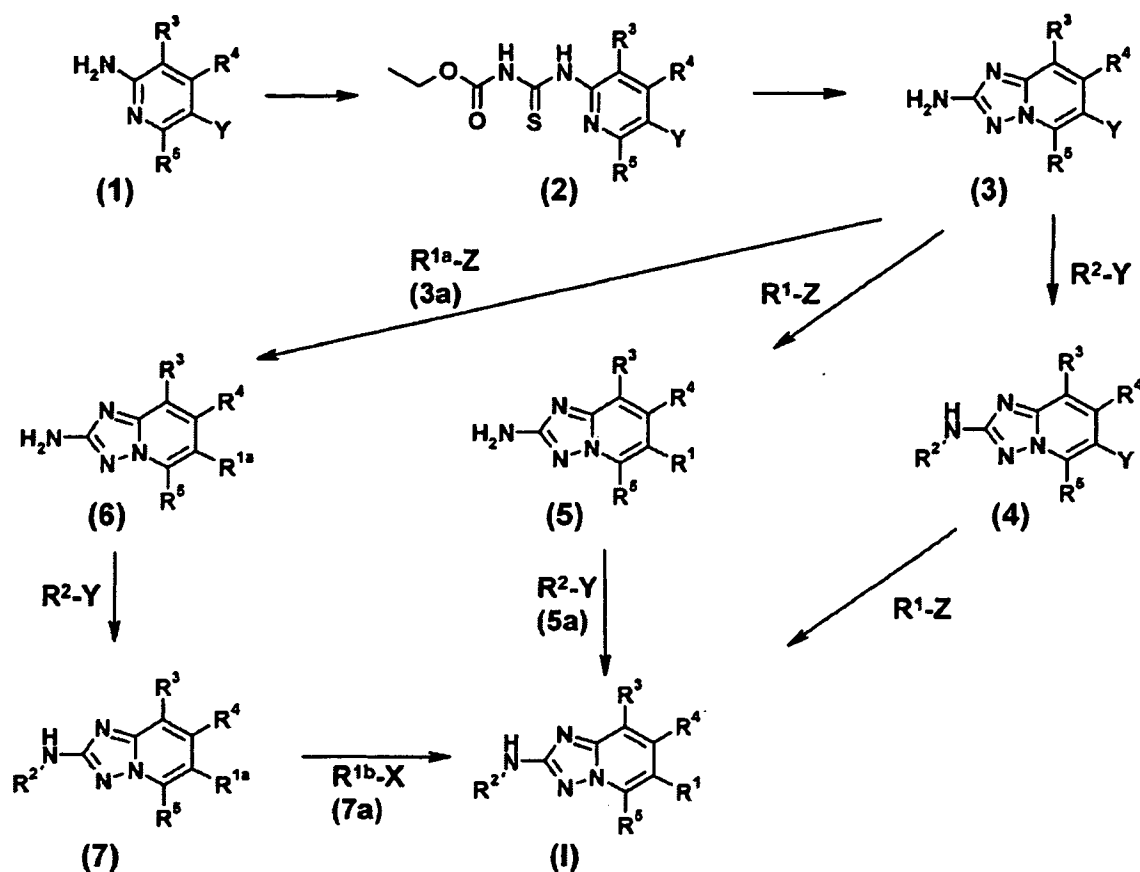
sept	七重峰
t	三重峰
TBTU	<i>N</i> -[(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基氧基)(二甲基胺基)亞甲基]- <i>N</i> -甲基甲烷亞胺鎗四氟硼酸鹽
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Ts	對甲苯磺醯基(para toluenesulfonyl, tosyl)
UPLC	超高效液相層析
X-Phos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基

下文所述方案及程序闡釋本發明之通式(I)化合物的合成途徑且不意欲具有限制性。熟習此項技術者應明瞭，方案中所例示之轉換順序可以各種方式修改。因此方案中所例示之轉換順序不意欲具有限制性。另外，可在例示轉換之前及/或之後達成取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中任一者之互變。該等修改可係(例如)保護基團之引入、保護基團之解離、官能團之還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉換包括彼等引入允許取代基之進一步互變之官能團者。合適保護基團及其引入及解離為熟習此項技術者所熟知(例如，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley 1999)。具體實例闡述於隨後段落中。

第一反應方案概述如下：

本發明之通式(I)化合物的合成

方案 1



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如針對上文式 (I) 化合物所定義， Y 係如上文所定義之鹵素原子，且 Z 代表適宜官能團， R^1-Z 化合物之 R^1 可經由該官能團藉由偶合反應偶合至化合物 (4) 之具有 Y 之碳原子上，藉此用該 R^1 部分替代該 Y 。許多式 R^2-Y 芳基鹵化物可自市面獲得。一般結構 $R^{1a}-Z$ 及 R^1-Z 之試劑可係 (例如) 芳基硼酸或芳基硼酸酯。許多此等一般結構 $R^{1a}-Z$ 及 R^1-Z 之試劑亦可自市面購得。一般結構 $R^{1a}-Z$ 及 R^1-Z 之試劑可自芳基鹵化物製備 [例如，參見 K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2007,

119, 5455 或 T.Graening, Nachrichten aus der Chemie, 2009 年 1 月, 57, 34]。

可在一或若干個步驟中將 R^{1a} 轉化成 R^1 。通常, R^{1a} 可係經保護之芳基胺、尤其-芳基-NH-Boc 或芳基-羧酸、[-芳基-C(O)OH] 或-芳基-羧酸酯 [-芳基-C(O)O-烷基]。舉例而言, 當 R^{1a} 係結合有 $-NH_2$ 取代基之芳基時, 可使其與通式 $R^{1b}-X$ (7a) 化合物反應, 其中 R^{1b} 係 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 或 $-S(=O)_2R^6$ (R^6 及 R^7 係如針對如申請專利範圍中所定義本發明之通式 (I) 化合物所定義), 且 X 係適宜官能團 (例如 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ -烷基或鹵素原子), $R^{1b}-X$ 化合物 (7a) 之 R^{1b} 可經由該官能團經由偶合反應 (例如醯胺偶合反應) 偶合至與化合物 (7) 之芳基 R^{1a} 結合的 $-NH_2$ 取代基上, 藉此用該 R^{1a} 替代該 X , 由此提供本發明之通式 (I) 化合物。

通式 (I) 化合物可根據方案 1 中所繪示之程序合成。

熟習此項技術者應認識到, 存在許多合成適宜通式 (1) 之 3,4,6-經取代之 5-鹵基-吡啶-2-基胺的先例方法; 一些 3,4,6-經取代之 5-鹵基-吡啶-2-基胺可自市面獲得。

藉由在室溫至溶劑沸點之範圍內之溫度、較佳室溫下與適宜的氧基羰基異硫氰酸酯 (例如乙氧基羰基異硫氰酸酯) 反應將經適宜取代之通式 (1) 之 5-鹵基-吡啶-2-基胺中間體轉化成對應的通式 (2) 中間體 [例如, 參見 M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643-1652]。

可藉由在以下條件下與適宜試劑 (例如鹽酸羥胺) 反應將通式 (2) 中間體轉化成通式 (3) 之 6-鹵基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]

吡啶-2-基胺中間體：在升高溫度(例如 60°C)下在適宜鹼(例如 DIPEA)存在下在適宜溶劑系統(例如 甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇或該等溶劑之混合物)中[例如，參見 M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643-1652]。

可在以下條件下使通式(3)中間體與適宜芳基鹵化物、較佳芳基溴反應以產生通式(4)化合物：在室溫至 200°C 範圍內之溫度下在適宜鹼(例如 NaOtBu 或碳酸鈉)及適宜觸媒/配體系統(例如 Pd₂(dba)₃/rac-BINAP)存在下在適宜溶劑(例如 THF、甲苯、DME 或 NMP 或該等溶劑之混合物)中。熟習此項技術者應認識到，反應條件之合適選擇(例如溫度、溶劑及觸媒系統之選擇)對於通式(3)中間體之胺基之較佳衍生化至關重要。可藉由在以下條件下與適宜試劑(例如硼酸衍生物)反應將通式(4)中間體轉化成通式(I)化合物：在室溫至 200°C 範圍內之溫度、較佳所用溶劑之沸點下在適宜觸媒系統(例如 Pd(OAc)₂ 及 P(oTol)₃ 或 PdCl₂(PPh₃)₂ 及 PPh₃)及適宜鹼(例如碳酸鉀水溶液)存在下在適宜溶劑(例如 THF、DME、乙醇或 1-丙醇或該等溶劑之混合物)中。

在合成通式(I)化合物之替代途徑中，可在以下條件下使通式(3)中間體與適宜試劑(例如硼酸衍生物)反應以提供通式(5)中間體：在室溫至 200°C 範圍內之溫度、較佳所用溶劑之沸點下在適宜觸媒系統(例如 Pd(OAc)₂ 及 P(oTol)₃ 或 PdCl₂(PPh₃)₂ 及 PPh₃)及適宜鹼(例如碳酸鉀水溶液)存在下

在適宜溶劑(例如 THF、DME、乙醇或 1-丙醇或該等溶劑之混合物)中。

可在(例如)以下條件下藉由與如本文所定義之適宜式(5a)芳基鹵化物、較佳芳基溴或三氟甲基磺酸芳基酯或九氟丁基磺酸芳基酯反應，將通式(5)中間體轉化成通式(I)化合物：視情況在室溫至 200°C 範圍內之溫度下在適宜鹼(例如 NaOtBu 或碳酸鈉)及適宜觸媒/配體系統(例如 Pd₂(dba)₃/rac-BINAP)存在下在適宜溶劑(例如)THF、甲苯、DME 或 NMP 或該等溶劑之混合物)中。

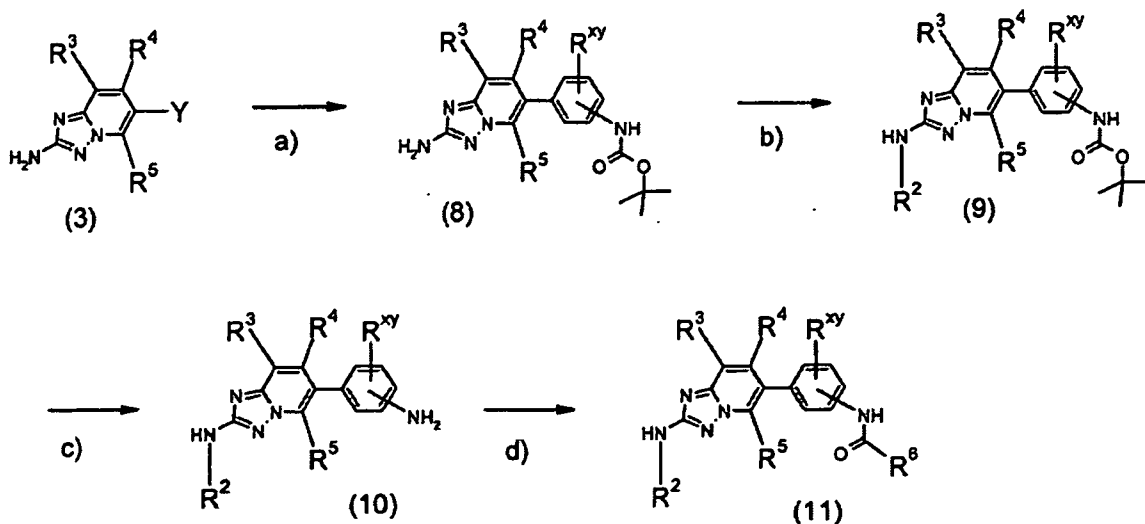
方案 1 中亦繪示合成通式(I)化合物之另一替代途徑：可藉由如上文針對通式(5)中間體之合成所述偶合反應將通式(3)中間體轉化成通式(6)中間體，由此用該 R^{1a} 部分替代該 Y。

然後可藉由如上文針對通式(4)中間體之合成所述偶合反應將通式(6)中間體轉化成通式(7)中間體。

然後可藉由一或多次其他轉換將通式(7)中間體轉化成通式(I)化合物。該等轉換可係諸如以下等修改：保護基團之解離、官能團之還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應，例如醯胺鍵之形成、脲之形成或磺醯胺之形成。

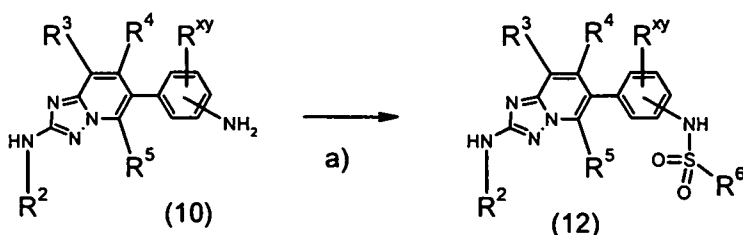
下文方案 2 至 7 中之每一者闡釋一些所選通式(I)化合物之合成的具體轉換。

方案 2：通式(11)化合物之合成



方案2：通式(11)之化合物之合成，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如針對上文通式(I)化合物所定義。 Y 係如定義中所定義之鹵素。 R^{xy} 係鹵素、羥基或 C_1 - C_6 -烷基。a)偶合反應，其使用如上文針對通式(5)中間體之合成所述之條件；b)偶合反應，其使用如上文針對通式(4)中間體之合成所述之條件；c) Boc-保護基團之去除，其使用熟習此項技術者已知之條件(例如，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley 1999)；d)形成醯胺鍵之條件，例如在惰性溶劑(如THF、DMF、DCM或NMP)中使用偶合試劑(如HATU或TBTU)及鹼(如碳酸鉀或DIPEA)。

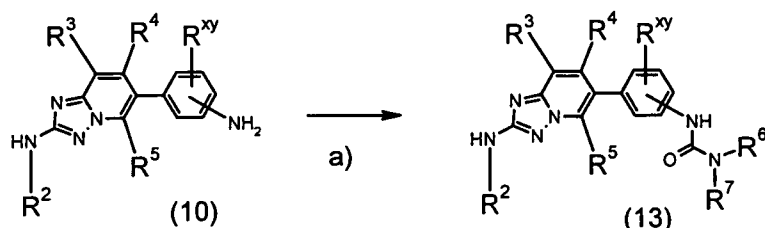
方案3：通式(12)化合物之合成



方案3：通式(12)之化合物之合成，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5

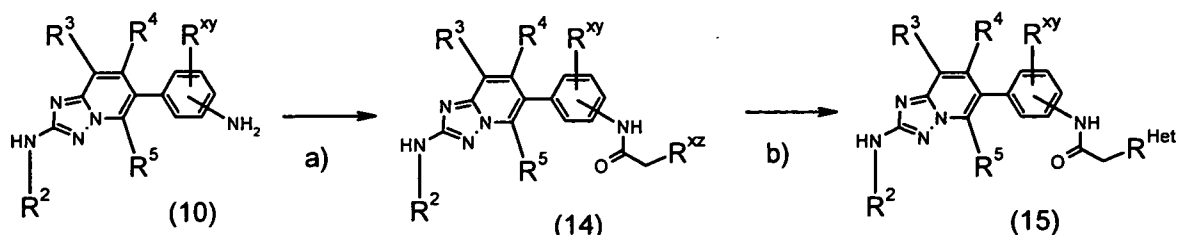
及 R^6 係如針對上文通式 (I) 化合物所定義。 R^{xy} 係鹵素、羥基或 C_1 - C_6 -烷基。a) 形成磺醯胺之條件，例如在室溫至 70°C 範圍內之溫度下在惰性溶劑(例如 THF、DMF、DCM 或 NMP)中使用磺醯氯及鹼(如 DIPEA)。

方案 4：通式 (13) 化合物之合成



方案 4：通式 (13) 之化合物之合成，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如針對上文通式 (I) 化合物所定義。 R^{xy} 係鹵素、羥基或 C_1 - C_6 -烷基。a) 形成脲之條件，例如在室溫至 70°C 範圍內之溫度下使用異氰酸酯在惰性溶劑(例如 THF、DMF、DCM 或 NMP)中。另一選擇為，可使用兩步驟程序，其涉及氯甲酸 4-硝基苯基酯在 0°C 至室溫範圍內之溫度下在惰性溶劑(例如 THF 或 DCM)及鹼(如吡啶)中之反應、之後與胺在 0°C 至 40°C 範圍內之溫度下在惰性溶劑(如 THF 或 DCM)中之反應。

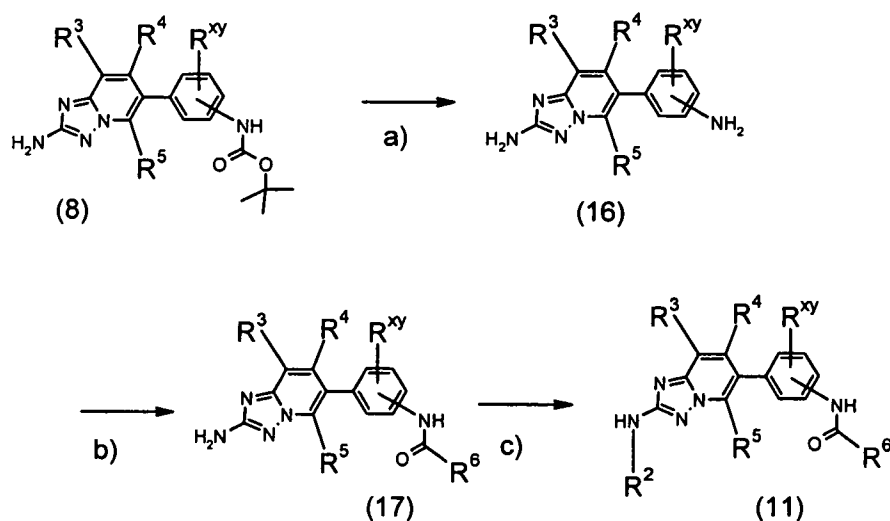
方案 5：通式 (15) 化合物之合成



方案 5：通式 (15) 之化合物之合成，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及

R^5 係如針對上文通式(I)化合物所定義。 R^{xy} 係鹵素、羥基或 C_1 - C_6 -烷基。 R^{xz} 係離去基團，例如鹵素。 R^{Het} 係如上文所述定義之3-至10-員雜環基。a)形成醯胺鍵之條件，例如在惰性溶劑(例如THF、DMF、DCM或NMP)中使用偶合試劑(例如HATU或TBTU)及鹼(例如碳酸鉀或DIPEA)。另一選擇為，可在惰性溶劑(例如THF或DCM)中使用醯氯及鹼(例如吡啶)。b) 使用鹼(例如碳酸鉀)且視情況使用催化量之碘化鉀在極性溶劑(例如DMF或NMP)與雜環胺(例如六氫吡啶)反應。

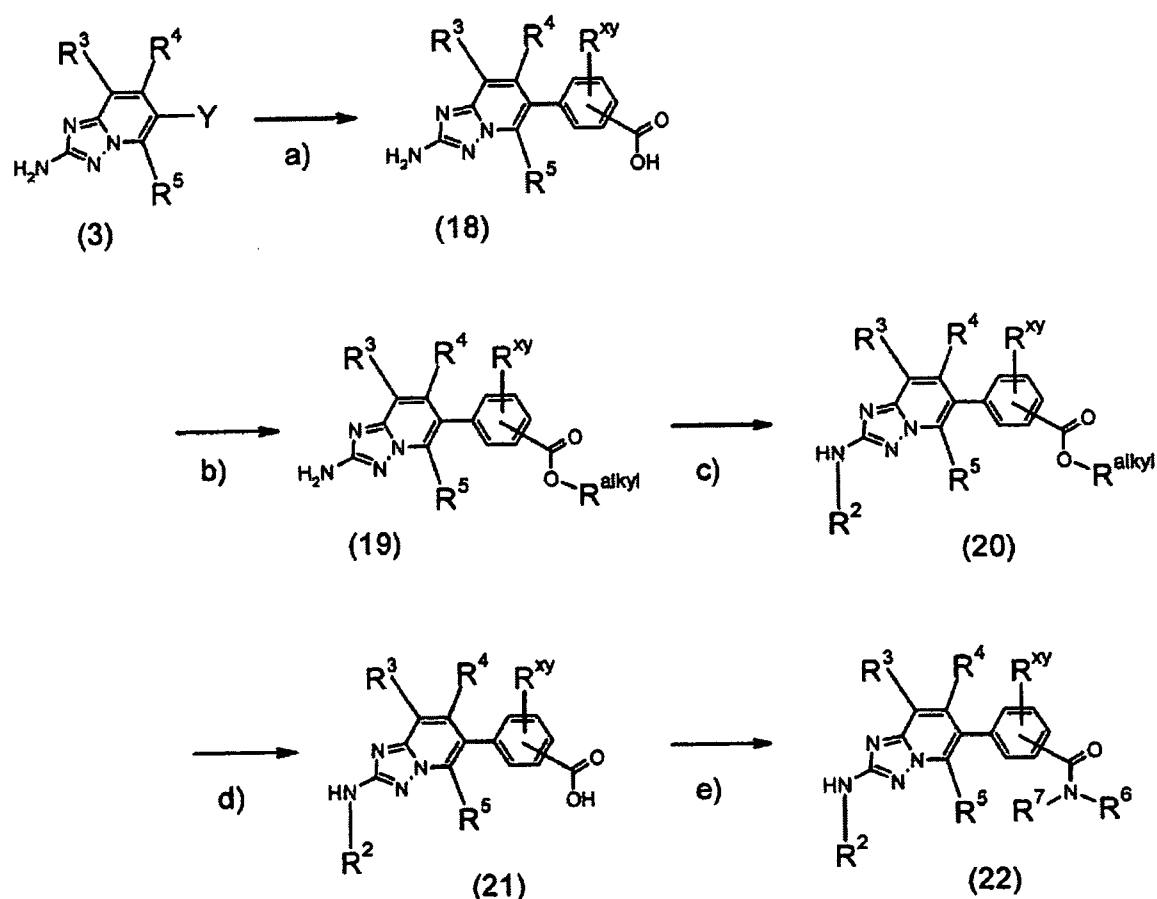
方案6：通式(11)化合物之合成



方案6：通式(11)之化合物之合成，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如針對上文通式(I)化合物所定義。 R^{xy} 係鹵素、羥基或 C_1 - C_6 -烷基。a) Boc-保護基團之去除，其使用熟習此項技術者已知之條件(例如，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley 1999)；b)形成醯胺鍵之條件，例如在惰性溶劑(例

如 THF、DMF、DCM 或 NMP) 中使用偶合試劑 (例如 HATU 或 TBTU) 及鹼 (例如碳酸鉀或 DIPEA)；c) 偶合反應，其使用如上文針對通式 (4) 中間體之合成所述之條件。

方案 7：通式 (22) 化合物之合成



方案 7：通式 (21) 之化合物之合成，其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 係如針對上文通式 (I) 化合物所定義。R^{xy} 係鹵素、羥基或 C₁-C₆-烷基。R^{alkyl} 係 C₁-C₆-烷基。a) 偶合反應，其使用如上文針對通式 (5) 中間體之合成所述之條件；b) 酯之形成，其使用熟習此項技術者已知之條件 (例如，參見 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*，第 3 版，Wiley 1999)，例如在室溫至 100°C 範圍

內之溫度下在合適醇中使用亞硫醯氯；c)偶合反應，其使用如上文針對通式(4)中間體之合成所述之條件；d)酯之水解，其使用熟習此項技術者已知之條件(例如，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley 1999)，例如在r.t.下存於THF、甲醇與水之混合物中之氫氧化鈉；e)形成醯胺鍵之條件，例如在惰性溶劑(例如THF、DMF、DCM或NMP)中使用偶合試劑(例如HATU或TBTU)及鹼(例如碳酸鉀或DIPEA)。

根據本發明方法產生之化合物及中間體可能需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者所熟知且可存在若干種純化相同化合物之方式。在一些情形下，可能無需純化。在一些情形下，可藉由結晶純化化合物。在一些情形下，可使用適宜溶劑攪拌出雜質。在一些情形下，化合物可藉由層析、尤其急驟層析純化，其中使用(例如)來自(例如) Separtis之預填充矽膠柱(例如Isolute® Flash矽膠(矽膠層析)或Isolute® Flash NH₂矽膠(胺基相矽膠層析))與適宜層析系統(例如Flashmaster II (Separtis)或Isolera系統(Biotage))及溶析液(例如一定梯度之己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇)之組合。在一些情形下，化合物可藉由製備型HPLC純化，其中使用(例如)裝配有二極體陣列檢測器及/或在線電噴霧電離質譜儀之Waters自動純化器與適宜預填充反相管柱及溶析液(例如一定梯度之水及乙腈)之組合，該等溶析液可含有添加劑，例如三氟乙酸、甲酸或氨水溶液。

分析型UPLC-MS實施如下：

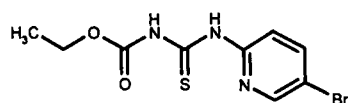
方法A：系統：具有PDA檢測器及Waters ZQ質譜儀之UPLC Acquity (Waters)；管柱：Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm；溫度：60 $^{\circ}$ C；溶劑A：水+0.1%甲酸；溶劑B：乙腈；梯度：99% A $\rightarrow$ 1% A(1.6 min) $\rightarrow$ 1% A(0.4 min)；流速：0.8 mL/min；注射體積：1.0 μ L(0.1 mg-1 mg/mL試樣濃度)；檢測：PDA掃描範圍：210-400 nm-固定及ESI(+)，掃描範圍170-800 m/z

化合物之名稱係使用ACD/Name Batch 12.00版或ACD/Name Batch 12.01版生成。表格式中之化合物之名稱係使用ACD/Name Batch 12.00版生成。

中間體化合物之合成

中間體實例Int1.1

[(5-溴吡啶-2-基)胺基硫羰基]胺基甲酸乙酯



將乙氧基羰基異硫氰酸酯(16.7 g)添加至2-胺基-5-溴吡啶(20 g)存於二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中。在r.t.下將混合物攪拌2 h。白色固體發生沈澱。添加己烷(20 mL)且藉由過濾收集白色固體。

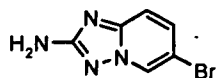
產量：30.4 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6): δ [ppm]=1.22 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.57 (br. d, 1H),

11.37-12.35 (m, 2H)。

中間體實例 Int1.2

6-溴 [1,2,4]三唑并 [1,5-*a*]吡啶-2-胺



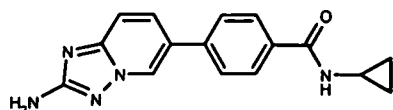
將羥基氯化銨 (39.8 g) 懸浮於甲醇 (200 mL) 及乙醇 (190 mL) 中並添加 Hünig 鹼 (59 mL)。在 r.t. 下將混合物加熱至 60°C，逐份添加 Int1.1 (30 g)，且在 60°C 下將混合物攪拌 2 h。在真空中去除溶劑並添加水 (150 mL)。藉由過濾收集固體並用水洗滌且在真空中乾燥。

產量：19.3 g 標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=6.10 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H)。

中間體實例 Int2.1

4-(2-胺基-[1,2,4]三唑并 [1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-環丙基-苯甲醯胺



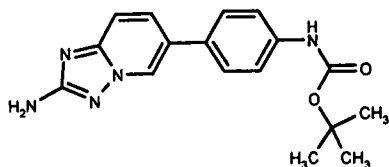
在微波反應器中在 r.t. 下向 426 mg (2 mmol) Int1.2 存於 THF (30 mL) 中之攪拌溶液中添加 615 mg (3 mmol, 1.5 eq) [4-[(環丙基胺基)羰基]苯基]-硼酸、163 mg (0.2 mmol, 0.1 eq) Pd(dppf)Cl₂ 及 6 mL 碳酸鉀溶液 (1M, 存於水中, 3 eq)。在 150°C 下在微波輻照下將溶液加熱 120 min。在冷卻

後，過濾溶液且藉由製備型反相HPLC純化，獲得49.9 mg (8.5%)標題化合物。

UPLC-MS: RT=0.69 min; m/z (ES+) 294.3 [MH⁺]; 所需 MW=293.3。

中間體實例 Int3.1

[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]胺基甲酸第三丁基酯

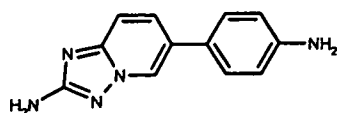


向Int1.2 (5.82 g)存於1-丙醇(400 mL)中之攪拌溶液中添加2 M碳酸鉀溶液(41 mL)、{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}硼酸(8.6 g)、三苯基膦(150 mg)及PdCl₂(PPh₃)₂ (1.9 g)。將混合物加熱至回流並保持4 h，在真空中去除溶劑，添加水(150 mL)並用乙酸乙酯(500 mL)萃取混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相，經由矽藻土過濾並在真空中去除溶劑。將殘餘物與DCM一起研磨，獲得白色固體狀標題化合物。產量：7.2 g。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.37-1.55 (m, 9H), 5.99 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H)。

中間體實例 Int3.2

6-(4-胺基苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺

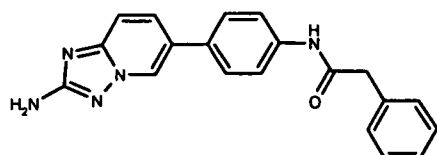


向 Int3.1 (7.05 g) 存於 DCM (210 mL) 中之攪拌懸浮液中
添加 TFA (66 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中濃
縮混合物。添加飽和碳酸鉀溶液，直至達到 pH 10，且用
DCM 及甲醇 (10:1) 將混合物萃取 3 次。乾燥 (硫酸鈉) 有機
相，且在真空中去除溶劑，獲得 4.6 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5.26 (s, 2H), 5.95
(s, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H),
8.60-8.70 (m, 1H)。

中間體實例 Int3.3

N-[4-(2-氨基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶-6-基) 苯基]-2-苯基
乙醯胺



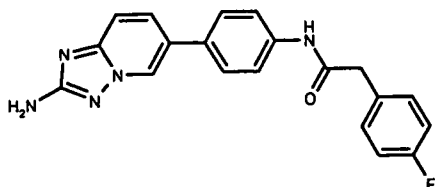
向 Int3.2 (1.09 g) 存於 DMF (45 mL) 中之攪拌懸浮液中添
加碳酸鉀 (3.3 g)、苯基乙酸 (791 mg) 及 TBTU (3.1 g)。在
r.t. 下將混合物攪拌 24 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合
物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真
空中去除溶劑。矽膠層析獲得 870 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.67 (s, 2H), 6.04
(s, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 7.40 (dd,
1H), 7.63-7.72 (m, 4H), 7.74 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 10.31

(s, 1H)。

中間體實例 Int3.4

N-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺

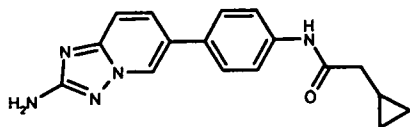


向 Int3.2 (8.80 g) 存於 THF (475 mL) 中之攪拌溶液中添加 Hünig 鹼 (7.4 mL)、(4-氟苯基)乙酸 (6.62 g) 及 HATU (16.3 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。添加水並在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。藉由過濾收集沈澱固體，用甲醇及二乙基醚洗滌且在真空中乾燥，獲得 10.6 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.63 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 7.03-7.19 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.58-7.79 (m, 5H), 8.80 (dd, 1H), 10.26 (s, 1H)。

中間體實例 Int3.5

N-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-環丙基乙醯胺



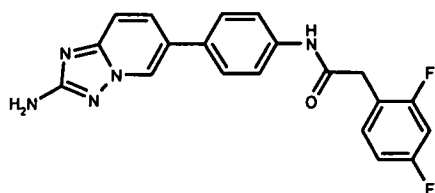
向 Int3.2 (3.0 g) 存於 THF (95 mL) 中之攪拌溶液中添加 Hünig 鹼 (2.75 mL)、環丙基乙酸 (1.65 g) 及 HATU (6.1 g)。

在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。添加水並在 r.t. 下將混合物攪拌 20 分鐘。藉由過濾收集沈澱固體，用水及甲醇洗滌並在真空中乾燥，獲得 3.08 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=0.12-0.21 (m, 2H), 0.39-0.50 (m, 2H), 0.93-1.15 (m, 1H), 2.19 (d, 2H), 6.00 (br. s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.56-7.78 (m, 5H), 8.80 (d, 1H), 9.88 (s, 1H)。

中間體實例 Int3.6

N-[4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(2,4-二氟苯基)乙醯胺



向 Int3.2 (1.50 g) 存於 DMF (135 mL) 中之攪拌溶液中添加碳酸鉀 (4.6 g)、(2,4-二氟苯基)乙酸 (2.29 g) 及 HATU (5.06 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 72 h。添加水並在室溫下將混合物攪拌 1 h。藉由過濾收集沈澱固體，用甲醇及二乙基醚洗滌且在真空中乾燥。依次進行胺基相矽膠層析、製備型反相 HPLC 獲得 692 mg 標題化合物。

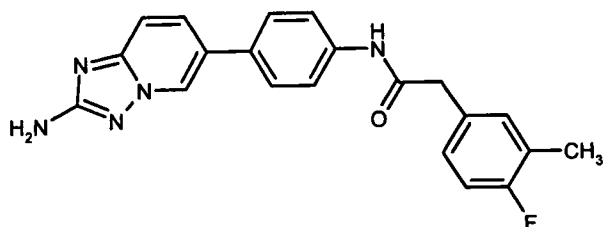
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.71 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.03 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.31-7.50 (m, 2H), 7.57-7.77 (m, 5H), 8.81 (d, 1H), 10.29 (s, 1H)。

以 Int3.2 開始，以與上述程序類似之方式製備中間體

Int3.7及Int3.8。

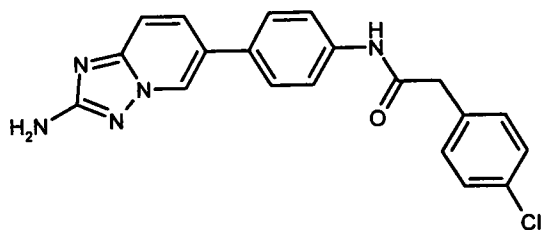
中間體實例Int3.7.

N-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟-3-甲基苯基)乙醯胺



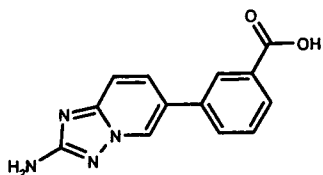
中間體實例Int3.8.

N-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氯苯基)乙醯胺



中間體實例Int4.1

3-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲酸



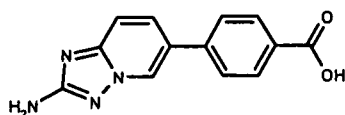
向Int1.2 (7.0 g)存於1-丙醇(480 mL)中之攪拌溶液中添加2 M碳酸鉀溶液(48 mL)、3-羧基苯基-硼酸(10.7 g)、三苯基膦(177 mg)及PdCl₂(PPh₃)₂ (2.26 g)。將混合物加熱至

回流並保持 15 h。添加水 (1000 mL) 並用乙酸乙酯 (1000 mL) 洗滌混合物。將 4 N 鹽酸溶液添加至水相中直至達到 pH 5。藉由過濾收集經沈澱白色固體，用水及乙醇洗滌並在真空中乾燥。產量：7.3 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=6.11 (br. s., 2H), 7.45 (d, 1H), 7.56-7.68 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.90-8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.88-9.07 (m, 1H), 13.13 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int5.1

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲酸

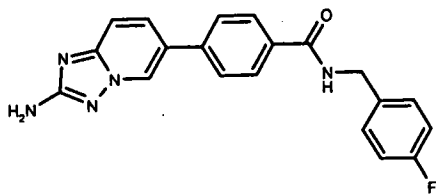


向 Int1.2 (10.0 g) 存於 1-丙醇 (470 mL) 中之攪拌溶液中添加 2 M 碳酸鉀溶液 (70 mL)、4-羧基苯基硼酸 (10.3 g)、三苯基膦 (1.23 g) 及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.30 g)。將混合物加熱至回流並保持 1 h。添加水 (1.0 L) 並用乙酸乙酯 (2×400 mL) 萃取混合物。將 1 N 鹽酸添加至水相中直至達到 pH 5。藉由過濾收集沈澱固體，用水及乙醇洗滌並在真空中乾燥，獲得 9.55 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=6.12 (br. s., 2H), 7.42 (d, 1H), 7.76-7.87 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.98 (d, 1H), 12.99 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int5.2

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯基)甲
 苯甲醯胺

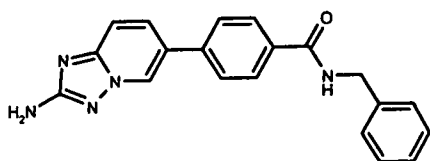


在 50°C 下將 Int5.1 (1.0 g) 存於 DMSO (20 mL) 及 DMF (20 mL) 中之懸浮液攪拌 2 h。在 50°C 下向攪拌懸浮液中添加碳酸鉀 (2.72 g)、1-(4-氟苯基)甲胺 (0.66 g) 及 TBTU (1.77 g)。在 50°C 下將混合物攪拌 1 h。添加水 (600 mL) 並在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘。藉由過濾收集沈澱固體，用水及乙醇及己烷洗滌並在真空中乾燥，獲得 1.29 g 標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4.44 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.97 (d, 2H), 8.91-8.99 (m, 1H), 9.16 (t, 1H)。

中間體實例 Int5.3

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-苯甲基苯甲醯胺



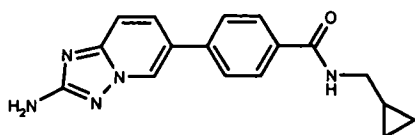
向 Int5.1 (4.0 g) 存於 1-丙醇 (280 mL) 中之攪拌溶液中添加 2 M 碳酸鉀溶液 (28 mL)、[4-(苯甲基胺基甲醯基)苯基]硼酸 (6.2 g)、三苯基膦 (0.25 g) 及 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.66 g)。將

混合物加熱至回流並保持1 h。在真空中濃縮混合物，添加水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)並在r.t.下將混合物攪拌15分鐘。藉由過濾收集沈澱固體，用水及乙醇洗滌並在真空中乾燥，獲得6.09 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=4.47 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.41 (dd, 1H), 7.75-8.02 (m, 5H), 8.97 (dd, 1H), 9.10 (t, 1H)。

中間體實例 Int5.4

4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺



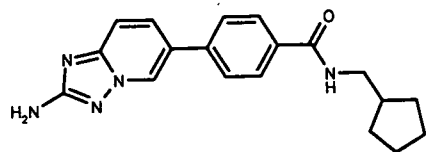
向Int5.1 (3.0 g)存於THF (80 mL)中之攪拌懸浮液中添加Hünig鹼(2.42 mL)、1-環丙基甲胺(1.03 g)及TBTU (4.55 g)。在r.t.下將混合物攪拌72 h。添加水並在r.t.下將混合物攪拌20分鐘。藉由過濾收集沈澱固體，用水及甲醇洗滌並在真空中乾燥，獲得1.45 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=0.14-0.26 (m, 2H), 0.32-0.47 (m, 2H), 0.91-1.10 (m, 1H), 3.13 (t, 2H), 6.02-6.13 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 3H), 7.87-7.99 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 8.96 (d, 1H)。

中間體實例 Int5.5

4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(環戊基甲基)

苯甲醯胺

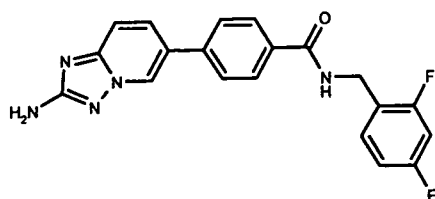


向Int5.1 (5.0 g)存於DMF (100 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀 (13.6 g)、1-環戊基甲胺鹽酸鹽 (5.4 g)及HATU (12.7 g)。在r.t.下將混合物攪拌16 h。在真空中濃縮混合物。添加水並用DCM及甲醇(10:1)之混合物萃取反應混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得固體，將其自乙酸乙酯重結晶。產量：3.9 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.22 (dd, 2H), 1.36-1.74 (m, 6H), 2.03-2.21 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.71-7.96 (m, 5H), 8.51 (t, 1H), 8.96 (s, 1H)。

中間體實例Int5.6

4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(2,4-二氟苯甲基)苯甲醯胺

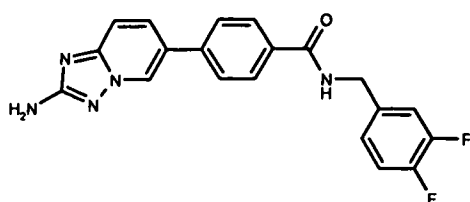


以Int5.1及2,4-二氟苯甲基胺開始，以與製備中間體實例Int5.5之程序類似之方式製備中間體實例Int5.6。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=4.50 (d, 13H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.19-7.28 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.11 (t, 1H)。

中間體實例 Int5.7

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(3,4-二氟苯基)苯甲醯胺

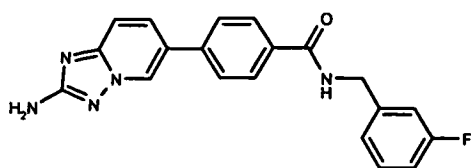


以 Int5.1 及 3,4-二氟苯甲基胺開始，以與製備中間體實例 Int5.5 之程序類似之方式製備中間體實例 Int5.7。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=4.48 (d, 2H), 6.08-6.14 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 7.81-7.92 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.16 (t, 1H)。

中間體實例 Int5.8

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(3-氟苯基)苯甲醯胺



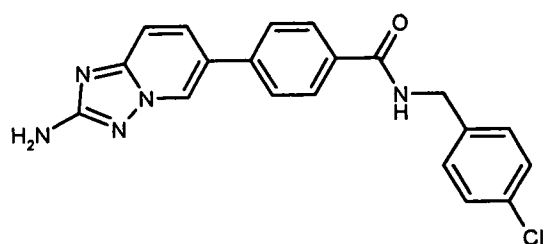
以 Int5.1 及 3-氟苯甲基胺開始，以與製備中間體實例 Int5.5 之程序類似之方式製備中間體實例 Int5.8。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=4.51 (d, 6H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.81-7.92 (m, 3H), 8.03 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.29 (t, 1H)。

以 Int5.1 開始，以與上述程序類似之方式製備中間體 Int5.9 及 Int5.10。

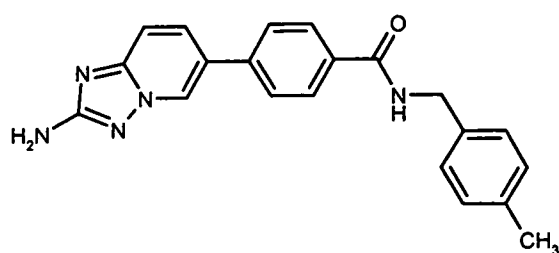
中間體實例 Int5.9.

4-(2-胺基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶-6-基)-*N*-(4-氯苯甲基) 苯甲醯胺



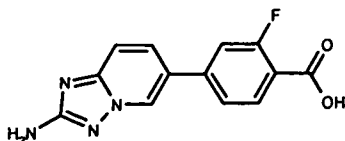
中間體實例 Int5.10.

4-(2-胺基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶-6-基)-*N*-(4-甲基苯甲基) 苯甲醯胺



中間體實例 Int6.1

4-(2-胺基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶-6-基)-2-氯苯甲酸

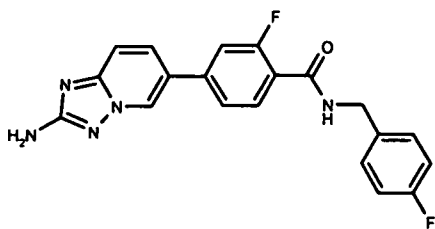


向Int1.2 (4.45 g)存於1-丙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加2 M碳酸鉀溶液(31 mL)、4-羧基-3-氟苯基硼酸(3.92 g)、三苯基膦(0.55 g)及PdCl₂(PPh₃)₂ (1.50 g)。將混合物加熱至回流並保持2 h。添加水(800 mL)並用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取混合物。將1 N鹽酸添加至水相中直至達到pH 3。藉由過濾收集沈澱固體，用水、乙醇及醚洗滌並在真空中乾燥，獲得3.10 g標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=6.13 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.59-7.96 (m, 4H), 9.06 (s, 1H), 13.24 (br. s., 1H)。

中間體實例Int6.2

4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-2-氟-N-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺



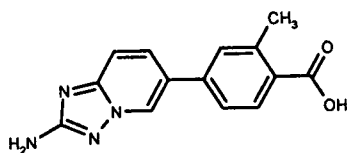
向Int6.1 (1.6 g)存於DMF (60 mL)中之攪拌懸浮液中添加分子篩(4A)並將混合物攪拌1.5 h。向攪拌混合物中添加碳酸鉀(4.1 g)、1-(4-氟苯基)甲胺(1.14 g)及HATU (3.35 g)。在r.t.下將混合物攪拌2 h。藉由過濾去除固體。在真

空中濃縮混合物。添加水並用 DCM 及甲醇 (10:1) 之混合物萃取反應混合物。用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。將殘餘物與溫乙醇一起研磨，獲得 0.55 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=4.43 (d, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.84-8.91 (m, 1H), 9.03 (d, 1H)。

中間體實例 Int7.1

4-(2-氨基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酸

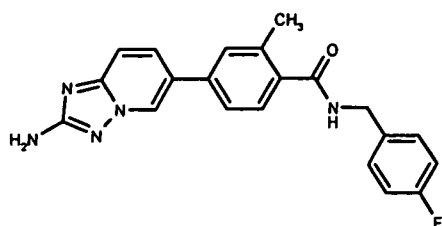


向 Int1.2 (1.45 g) 存於 1-丙醇 (65 mL) 中之攪拌溶液中添加 2 M 碳酸鉀溶液 (10 mL)、4-羧基-3-甲基苯基硼酸 (1.22 g)、三苯基膦 (0.17 g) 及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.35 g)。將混合物加熱至回流並保持 1 h。添加水 (200 mL) 並用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取混合物。將 1 N 鹽酸添加至水相中直至達到 pH 5。藉由過濾收集沈澱固體，用水、乙醇及醚洗滌並在真空中乾燥，獲得 0.8 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.57 (s, 3H), 6.37 (br. s., 2H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 12.87 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int7.2

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-氟苯基)-2-甲基苯甲醯胺



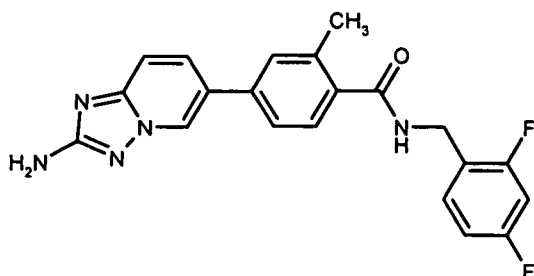
向Int7.1 (0.425 g)存於DMF (12 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(1.1 g)、1-(4-氟苯基)甲胺(0.31 g)及HATU (1.21 g)。在r.t.下將混合物攪拌60 h。添加飽和碳酸氫鈉溶液，在r.t.下將混合物攪拌20分鐘並乙酸乙酯萃取混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑。將殘餘物與溫乙醇一起研磨，獲得0.58 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.37 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.28-7.46 (m, 4H), 7.50-7.66 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.74-8.99 (m, 2H)。

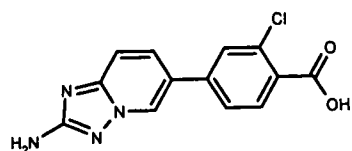
以Int7.1開始，以與上述程序類似之方式製備中間體Int7.3。

中間體實例Int7.3.

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2,4-二氟苯基)-2-甲基苯甲醯胺



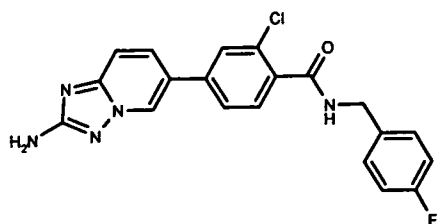
中間體實例 Int8.1

4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-2-氯苯甲酸

向 Int1.2 (2.0 g) 存於 1-丙醇 (100 mL) 中之攪拌溶液中添加 2 M 碳酸鉀溶液 (15 mL)、4-羧基-3-氯苯基硼酸 (1.92 g)、三苯基膦 (0.25 g) 及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.66 g)。將混合物加熱至回流並保持 1 h。添加水 (200 mL) 並用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取混合物。將 1 N 鹽酸添加至水相中直至達到 pH 5。藉由過濾收集沈澱固體，用水、乙醇及醚洗滌並在真空中乾燥，獲得 1.6 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 6.13 (br. s., 2H), 7.41 (d, 1H), 7.73-7.88 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 13.37 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int8.2

4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-2-氯-*N*-(4-氟苯基)苯甲醯胺

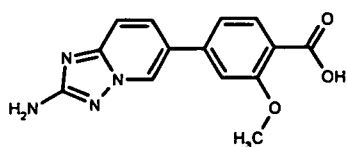
向 Int8.1 (0.425 g) 存於 DMF (12 mL) 中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀 (1.1 g)、1-(4-氟苯基)甲胺 (0.38 g) 及 HATU

(1.40 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 24 h。進一步添加 1-(4-氯苯基)甲胺 (95 mg) 及 HATU (280 g) 並在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。藉由過濾去除固體。添加半飽和碳酸氫鈉溶液，在 r.t. 下將混合物攪拌 20 分鐘並用 DCM 及甲醇 (10:1) 之混合物萃取混合物。乾燥 (硫酸鈉) 有機相並在真空中去除溶劑。將殘餘物與溫乙醇一起研磨，獲得 0.38 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4.42 (d, 2H), 6.10 (br. s, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.77 (ddd, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.94-9.06 (m, 2H)。

中間體實例 Int9.1

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲酸



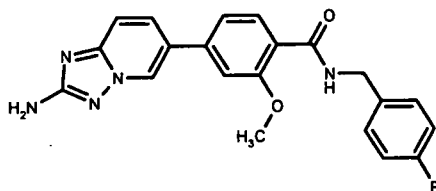
向 Int1.2 (0.52 g) 存於 1-丙醇 (24 mL) 中之攪拌溶液中添加 2 M 碳酸鉀溶液 (3.6 mL)、4-羧基-3-甲氧基苯基硼酸 (0.48 g)、三苯基膦 (63 mg) 及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (170 mg)。將混合物加熱至回流並保持 1 h。添加水 (200 mL) 並用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取混合物。將 2 N 鹽酸添加至水相中直至達到 pH 4。藉由過濾收集沈澱固體，用水、乙醇及醚洗滌並在真空中乾燥，獲得 466 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 檢測信號): δ [ppm] = 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.29-7.47 (m, 5H), 7.75-7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd,

1H)。

中間體實例 Int9.2

4-(2-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

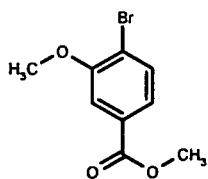


向 Int9.1 (0.30 g) 存於 DMF (8.5 mL) 中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀 (0.73 g)、1-(4-氟苯基)甲胺 (0.20 g) 及 HATU (0.80 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。藉由過濾去除固體。在真空中去除溶劑。添加二氯甲烷及甲醇 (10:1) 以及半飽和碳酸氫鈉溶液並在 r.t. 下將混合物攪拌 20 分鐘。用 DCM 及甲醇 (10:1) 之混合物萃取混合物。乾燥 (硫酸鈉) 有機相並在真空中去除溶劑。將殘餘物與溫乙醇一起研磨，獲得 0.36 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.29-7.47 (m, 5H), 7.75-7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H)。

中間體實例 Int10.1

4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯



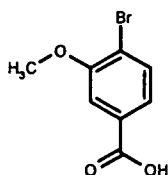
向 4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯 (10.0 g) 存於 DMF (50 mL) 中之

攪拌溶液中添加碳酸鉀(17.9 g)及碘甲烷(9.2 mg)。在r.t.下將混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯並用水洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑，獲得10 g標題化合物，將其不進一步純化即使用。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.2

4-溴-3-甲氧基苯甲酸

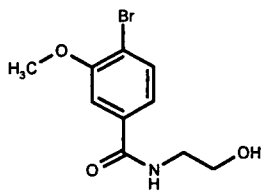


向4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯(11.2 g)存於THF (130 mL)、甲醇(45 mL)及水(45 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰存於水(140 mL)中之1 M溶液。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑。添加水並在進行冰浴冷卻的同時添加1 N鹽酸，直至達到pH 4。藉由過濾收集沈澱固體，用水洗滌並在真空中乾燥，獲得10.1 g標題化合物，將其不進一步純化即使用。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.87 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 13.21 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int10.3

4-溴-N-(2-羥基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺

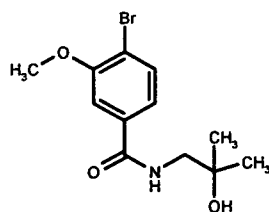


向 4-溴-3-甲氧基苯甲酸 (1.65 g) 存於 DCM (50 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 DMF (0.5 mL) 及草醯氯 (0.98 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於 THF (40 mL) 中。添加 Hünig 鹼 (3.7 mL) 及 2-胺基乙醇 (0.65 g) 並在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯及甲醇 (100:1) 之混合物並用半飽和氯化銨溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.87 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d): δ [ppm] = 2.75 (br. s., 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.74 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.4

4-溴-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



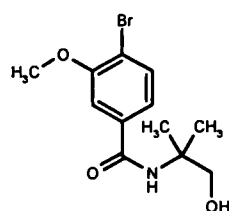
向 4-溴-3-甲氧基苯甲酸 (1.5 g) 存於 DCM (30 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 DMF (0.5 mL) 及草醯氯 (1.05 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解

於DCM (40 mL)中。添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(1.7 g)並在r.t.下將混合物攪拌3 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得1.45 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.06 (s, 6H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.34 (t, 1H)。

中間體實例Int10.5

4-溴-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲醯胺



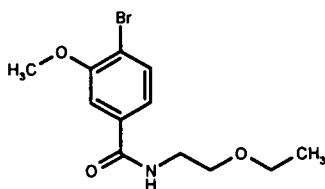
在0°C下向4-溴-3-甲氧基苯甲酸(1.7 g)存於DCM (22 mL)及DMF (1.0 mL)中之攪拌溶液中添加草醯氯(1.19 g)。在r.t.下將混合物攪拌0.5 h。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於DCM (30 mL)中並添加2-胺基-2-甲基丙-1-醇(1.93 g)。在r.t.下將混合物攪拌3 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得1.90 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.27 (s, 6H), 3.48 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.85 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (d,

1H), 7.57-7.62 (m, 2H)。

中間體實例 Int10.6

4-溴-N-(2-乙氧基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺

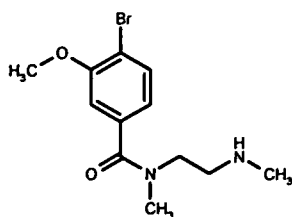


向4-溴-3-甲氧基苯甲酸(1.55 g)存於DCM (40 mL)中之攪拌懸浮液中添加DMF (0.5 mL)及草醯氯(0.92 g)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於THF (40 mL)中。添加Hünig鹼(3.4 mL)及2-乙氧基乙胺(0.89 g)並在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯並用半飽和氯化銨溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。自二異丙基醚及環己烷重結晶殘餘物，獲得1.8 g標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ [ppm]=1.22 (t, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.58-3.68 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.53 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.7

4-溴-3-甲氧基-N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺

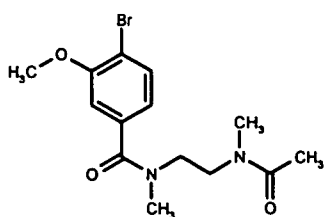


向 4-溴-3-甲氧基苯甲酸(2.0 g)存於 DCM (150 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 DMF (0.5 mL) 及草醯氯(1.4 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於 DCM (40 mL) 中。在 0°C 下將此混合物緩慢添加至 *N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺(2.24 g)存於 DCM (40 mL) 中之溶液中並在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加 4 N 鹽酸水溶液(100 mL)且用 DCM 洗滌混合物。將氫氧化鈉水溶液添加至水相中直至達到 pH8 並用 DCM 萃取混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.25 g 標題化合物。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.28 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.61 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.8

N-{2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基}-4-溴-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



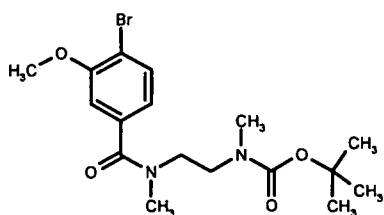
向 Int10.7 (720 mg) 存於 DCM (15 mL) 中之攪拌溶液中添加吡啶(580 μL)及乙醯氯(340 μL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加乙酸乙酯並用半飽和氯化銨溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去

除溶劑。矽膠層析獲得1.94 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 80°C , 所選信號): δ [ppm]=3.90 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.62 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.9

{2-[(4-溴-3-甲氧基苯甲酰基)(甲基)胺基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁基酯

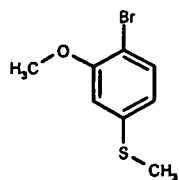


向Int10.7 (890 mg)存於DCM (35 mL)中之攪拌溶液中添加Hünig鹼(1.5 mL)及二碳酸二-第三丁基酯(775 mg)。在r.t.下將混合物攪拌16 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得1.0 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 80°C): δ [ppm]=1.37 (s, 9H), 2.70 (br. s., 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 6.85 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.10

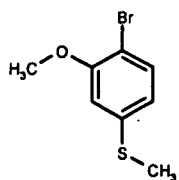
1-溴-2-甲氧基-4-(甲基硫基)苯



向 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯 (4.0 g) 存於 DMF (40 mL) 中之攪拌溶液添加甲硫醇鈉 (2.76 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 30 分鐘且在 85°C 下攪拌 2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 280 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)。

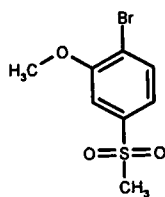
1-溴-2-甲氧基-4-(甲基硫基)苯



向 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯 (10.0 g) 存於 DMF (100 mL) 中之攪拌溶液添加甲硫醇鈉 (4.44 g)。在 65°C 下將混合物攪拌 2 h。將混合物冷卻至 0°C 並添加碘甲烷 (4.55 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h 且進一步添加甲硫醇鈉 (4.44 g)。在 65°C 下將混合物攪拌 1 h。將混合物冷卻至 0°C 並添加碘甲烷 (4.55 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 6.2 g 標題化合物，其呈與起始材料之 2:1 混合物。將混合物不純化即用於下一步驟。

中間體實例 Int10.11

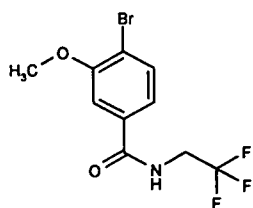
1-溴-2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯



向 Int10.10 (265 mg) 存於氯仿 (10 mL) 中之攪拌溶液中添加 3-氯苯碳過氧酸 (*m*CPBA) (890 mg)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用 DCM 萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 252 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.22 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)。

中間體實例 Int10.12

4-溴-3-甲氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

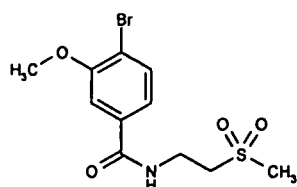
向 4-溴-3-甲氧基苯甲酸 (2.0 g) 存於 THF (100 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 2,2,2-三氟乙基胺 (1.26 g)、HATU (3.87 g) 及 DIEA (1.7 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 12 h。添加水 (350 mL) 及飽和碳酸氫鈉溶液 (350 mL)。分離有機相並用乙酸乙酯萃取水相。乾燥 (硫酸鈉) 合併的有機萃取物並在真空

中去除溶劑。矽膠層析獲得2.57 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.92 (s, 3H), 4.11 (qd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.19 (t, 1H)。

中間體實例 Int10.13

4-溴-3-甲氧基-*N*-[2-(甲基磺醯基)乙基]苯甲醯胺

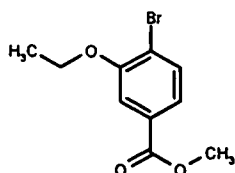


向4-溴-3-甲氧基苯甲酸(1.0 g)存於THF (50 mL)中之攪拌懸浮液中添加2-(甲基磺醯基)乙胺鹽酸鹽(1.09 g)、HATU (1.97 g)及DIEA (0.89 mL)。在r.t.下將混合物攪拌12 h。添加水(350 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(350 mL)。分離有機相並用乙酸乙酯萃取水相。乾燥(硫酸鈉)合併的有機萃取物並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得809 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.04 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.84 (t, 1H)。

中間體實例 Int11.1

4-溴-3-乙氧基苯甲酸甲酯

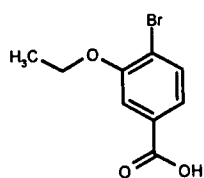


向 4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯 (6.4 g) 存於 DMF (35 mL) 中之攪拌溶液中添加碳酸鉀 (11.5 g) 及碘乙烷 (6.48 mg)。在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯並用水洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。將殘餘物與溫乙醇一起研磨，獲得 5.7 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.34 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (d, 1H)。

中間體實例 Int11.2

4-溴-3-乙氧基苯甲酸



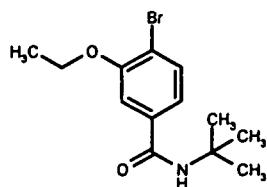
向 4-溴-3-乙氧基苯甲酸甲酯 (17.3 g) 存於 THF (180 mL)、甲醇 (60 mL) 及水 (60 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰存於水 (200 mL) 中之 1 M 溶液。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加水並添加 1 N 鹽酸直至達到 pH 4。藉由過濾收集沈澱固體，用水洗滌。將固體溶解於 DCM 及甲醇 (10:1) 中。用飽和氯化鈉溶液洗滌溶液，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。將殘餘物與醚一起研磨，獲得 15.4 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.34 (t, 3H), 4.13

(q, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 13.17 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int11.3

4-溴-*N*-第三丁基-3-乙氧基苯甲醯胺

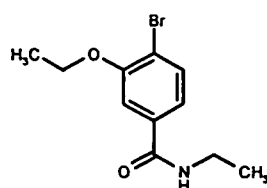


向 4-溴-3-乙氧基苯甲酸 (2.5 g) 存於 DCM (25 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 DMF (0.8 mL) 及草醯氯 (1.42 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於 THF (50 mL) 中。添加 Hünig 鹼 (5.3 mL) 及 2-甲基丙-2-胺 (1.13 g) 並在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，添加 DCM 及甲醇 (100:1) 之混合物並用半飽和氯化銨溶液洗滌混合物。用半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。自異丙醇重結晶殘餘物，獲得 2.4 g 標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ [ppm] = 1.38-1.54 (m, 12H), 4.15 (q, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)。

中間體實例 Int11.4

4-溴-3-乙氧基-*N*-乙基苯甲醯胺

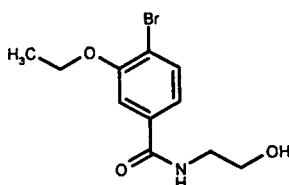


向4-溴-3-乙氧基苯甲酸(3.0 g)存於DCM (35 mL)中之攪拌懸浮液中添加DMF (0.1 mL)及草醯氯(2.0 g)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於DCM (30 mL)。添加乙胺(1.6 g)並在r.t.下將混合物攪拌3 h。添加乙酸乙酯並用半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得2.7 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.08 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.17-3.29 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.51 (t, 1H)。

中間體實例Int11.5

4-溴-3-乙氧基-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺



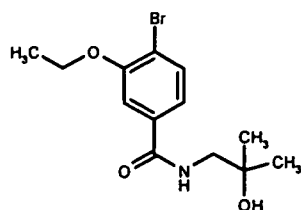
向4-溴-3-乙氧基苯甲酸(1.65 g)存於DCM (50 mL)中之攪拌懸浮液中添加DMF (0.5 mL)及草醯氯(1.45 g)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於THF (50 mL)中。添加Hünig鹼(3.5 mL)及2-氨基乙醇(0.62 g)並在r.t.下將混合物攪拌16 h。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯並用半飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化銨溶液洗滌混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得1.3 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.34 (t, 3H), 3.20-

3.33 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.50 (t, 1H)。

中間體實例 Int11.6

4-溴-3-乙氧基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲醯胺

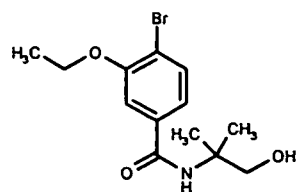


向4-溴-3-乙氧基苯甲酸(1.8 g)存於DCM (25 mL)中之攪拌懸浮液中添加DMF (0.1 mL)及草醯氯(1.19 g)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於DCM (25 mL)。添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(1.93 g)並在r.t.下將混合物攪拌3 h。添加乙酸乙酯並用半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得1.8 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.06 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.21 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.51 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.32 (t, 1H)。

中間體實例 Int11.7

4-溴-3-乙氧基-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺

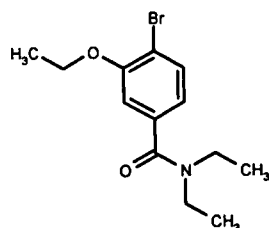


向4-溴-3-乙氧基苯甲酸(1.7 g)存於DCM (50 mL)中之攪拌懸浮液中添加DMF (0.5 mL)及草酰氯(1.50 g)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於THF (50 mL)中。添加Hünig鹼(3.6 mL)及2-氨基-2-甲基丙-1-醇(0.98 g)並在r.t.下將混合物攪拌16 h。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯及甲醇(100:1)並用半飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化銨溶液洗滌混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得1.66 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.27 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.44-3.51 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.84 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H)。

中間體實例Int11.8

4-溴-3-乙氧基-*N,N*-二乙基苯甲醯胺

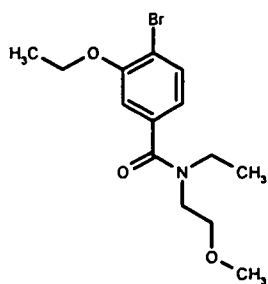


向4-溴-3-乙氧基苯甲酸(1.0 g)存於THF (50 mL)中之攪拌溶液中添加Hünig鹼(0.82 mL)、二乙基胺(0.50 mL)及HATU (1.83 g)。在r.t.下將混合物攪拌16 h。添加乙酸乙酯及己烷(3:1)之混合物並用半飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化銨溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得850 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d): δ [ppm]=0.98-1.34 (m, 6H), 1.47 (t, 3H), 3.10-3.67 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H)。

中間體實例 Int11.9

4-溴-3-乙氧基-*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺

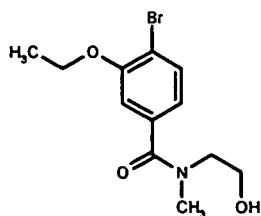


向 4-溴-3-乙氧基苯甲酸 (0.83 g) 存於 THF (25 mL) 中之攪拌溶液中添加 Hünig 鹼 (0.68 mL)、2-乙氧基-*N*-乙基乙胺 (0.50 mL) 及 HATU (1.51 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。添加乙酸乙酯並用半飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化銨溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得 870 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=0.90-1.15 (m, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.09-3.59 (m, 9H), 4.09 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (br. d, 1H), 7.57 (d, 1H)。

中間體實例 Int11.10

4-溴-3-乙氧基-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺

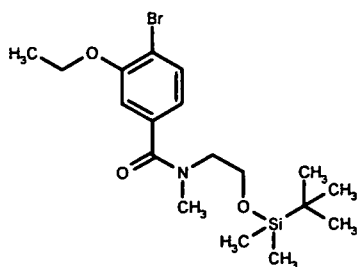


向4-溴-3-乙氧基苯甲酸(1.5 g)存於DCM (45 mL)中之攪拌懸浮液中添加DMF (0.1 mL)及草醯氯(1.01 g)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於DCM (25 mL)。添加2-(甲基胺基)乙醇(1.38 g)並在r.t.下將混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯並用半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。依次進行矽膠層析、胺基相矽膠層析，獲得1.3 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.32 (t, 3H), 2.82-2.98 (m, 3H), 3.15-3.63 (m, 4H), 4.02-4.14 (m, 2H), 4.71-4.84 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.98-7.13 (m, 1H), 7.51-7.63 (m, 1H)。

中間體實例 Int11.11

4-溴-*N*-(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)-3-乙氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



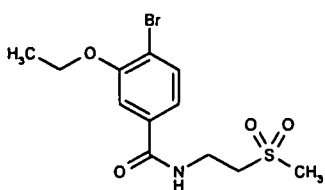
向Int10.10 (1.3 g)存於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加Hünig鹼(0.88 mL)、咪唑(30 mg)及第三丁基(氯)二甲基矽烷(0.78 g)。在r.t.下將混合物攪拌16 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥

(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.45 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0.13-0.11 (m, 6H), 0.81 (d, 9H), 1.31 (t, 3H), 2.92 (br. s., 3H), 3.29-3.82 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.48-7.66 (m, 1H)。

中間體實例 Int11.12

4-溴-3-乙氧基-*N*-[2-(甲基磺醯基)乙基]苯甲醯胺

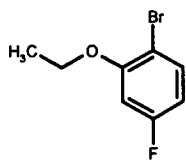


向 4-溴-3-乙氧基苯甲酸 (1.1 g) 存於 THF (53 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 2-(甲基磺醯基)乙胺鹽酸鹽 (1.13 g)、HATU (2.05 g) 及 DIEA (0.92 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 12 h。添加水 (350 mL) 及飽和碳酸氫鈉溶液 (350 mL)。分離有機相並用乙酸乙酯萃取水相。乾燥 (硫酸鈉) 合併的有機萃取物並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 808 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38 (t, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.82 (t, 1H)。

中間體實例 Int11.13

1-溴-2-乙氧基-4-氟苯

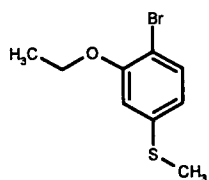


向 2-溴-5-氟苯酚 (5.0 g) 存於 DMF (30 mL) 中之攪拌溶液中添加碳酸鉀 (10.8 g) 及碘乙烷 (6.12 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。在真空中去除溶劑。添加水並用乙酸乙酯及己烷 (3:1) 之混合物萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑，獲得 5.06 g 粗製產物狀標題化合物，將其不純化即用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.71 (td, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H)。

中間體實例 Int11.14

1-溴-2-乙氧基-4-(甲基硫基)苯



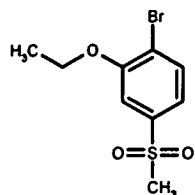
向 1-溴-2-乙氧基-4-氟苯 (2.0 g) 存於 DMF (20 mL) 中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉 (1.66 g)。在 65°C 下將混合物攪拌 2 h。將混合物冷卻至 r.t. 並添加碘乙烷 (1.3 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.65 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.24-1.36 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.43

(d, 1H)。

中間體實例 Int11.15

1-溴-2-乙氧基-4-(甲基磺酰基)苯

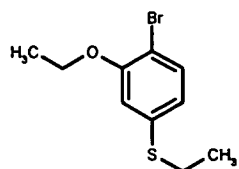


向 Int11.14 (1.65 g) 存於氯仿 (65 mL) 中之攪拌溶液中添加 3-氯苯碳過氧酸 (*m*CPBA) (4.49 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 16 h。藉助冰浴冷卻，添加半飽和碳酸氫鈉溶液及 0.2 M 硫代硫酸鈉溶液，將混合物攪拌 30 分鐘並用 DCM 萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.35 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.35 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)。

中間體實例 Int11.16

1-溴-2-乙氧基-4-(乙基硫基)苯



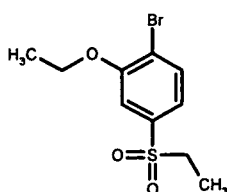
向 1-溴-4-氯-2-乙氧基苯 (2.0 g) 存於 DMF (19 mL) 中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉 (1.66 g)。在 65°C 下將混合物攪拌 2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液

洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得2.02 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.20 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)。

中間體實例 Int11.17

1-溴-2-乙氧基-4-(乙基磺酰基)苯

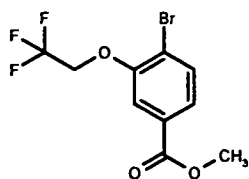


向 Int11.16 (2.0 g) 存於氯仿 (75 mL) 中之攪拌溶液中添加 3-氯苯碳過氧酸 (*m*CPBA) (5.15 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 2 h。藉助冰浴冷卻，添加半飽和碳酸氫鈉溶液及 0.2 M 硫代硫酸鈉溶液，將混合物攪拌 30 分鐘並用 DCM 萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.71 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.07 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.85 (d, 1H)。

中間體實例 Int12.1

4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲酯

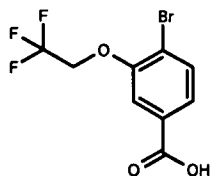


在微波管中向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(2.5 g)存於乙腈(0.5 mL)及DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(2.93 g)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(2.79 g)。在微波爐中將混合物加熱至150°C並保持30分鐘。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯並用水洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。自乙醇重結晶殘餘物，獲得1.2 g標題化合物。在真空中濃縮母液並藉由胺基相矽膠層析純化、之後自甲醇及水重結晶，進一步獲得0.64 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿-d): δ [ppm]=3.93 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H)。

中間體實例Int12.2

4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸



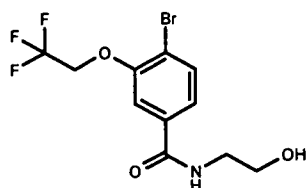
向Int12.1 (1.83 g)存於THF (30 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰存於水(18 mL)中之1 M溶液。在r.t.下將混合物攪拌1 h。添加水並添加2 N鹽酸直至達到pH 4。藉由過濾收集沈澱固體，用水洗滌。用甲苯使固體懸浮並在真空中濃縮。將殘餘物與己烷一起研磨，獲得1.6 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=4.95 (q, 2H), 7.51

(dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 13.29 (br. s., 1H)。

中間體實例 Int12.3

4-溴-N-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

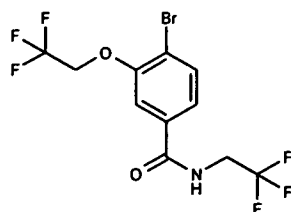


向 Int12.2 (1.53 g) 存於 DCM (35 mL) 中之攪拌懸浮液中
添加 DMF (0.4 mL) 及草醯氯 (0.97 g)。在 r.t. 下將混合物攪
拌 1 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於 THF (25
mL) 中。添加 Hünig 鹼 (2.7 mL) 及 2-胺基乙醇 (0.47 g) 並在
r.t. 下將混合物攪拌 16 h。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙
酯並用半飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化銨溶液洗滌混合
物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑。矽膠層析
獲得 1.50 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.24-3.35 (m, 2H),
3.42-3.52 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.44 (dd, 1H),
7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.50 (t, 1H)。

中間體實例 Int12.4

4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

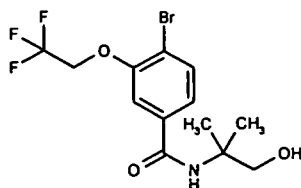


向 4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸(2.0 g)存於 THF (100 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 2,2,2-三氟乙基胺(0.99 g)、HATU (3.05 g) 及 DIEA (1.03 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 12 h。添加水(350 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(350 mL)。分離有機相並用乙酸乙酯萃取水相。乾燥(硫酸鈉)合併的有機萃取物並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 2.42 g 無色固體狀標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=4.13 (qd, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 9.17 (t, 1H)。

中間體實例 Int12.5

4-溴-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

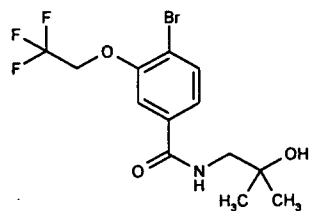


向 4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸(1.8 g)存於 THF (70 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 1-胺基-2-甲基丙-2-醇(0.85 g)、HATU (2.75 g) 及 DIEA (1.23 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 12 h。添加水(350 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(350 mL)。分離有機相並用乙酸乙酯萃取水相。乾燥(硫酸鈉)合併的有機萃取物並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.97 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.31 (s, 6H), 3.52 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

中間體實例 Int12.6

4-溴-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

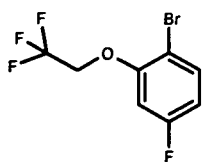


向 4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 (1.8 g) 存於 THF (70 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 2-氨基-2-甲基丙-1-醇 (0.85 g)、HATU (2.75 g) 及 DIEA (1.23 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 12 h。添加水 (350 mL) 及飽和碳酸氫鈉溶液 (350 mL)。分離有機相並用乙酸乙酯萃取水相。乾燥 (硫酸鈉) 合併的有機萃取物並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 2.2 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.10 (s, 6H), 3.26 (d, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.36 (t, 1H)。

中間體實例 Int12.7

1-溴-4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

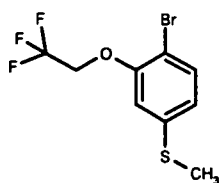


在微波管中向2-溴-5-氟苯酚(1.5 g)存於乙腈(0.5 mL)及DMF (8.5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(2.1 g)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(2.37 g)。在微波爐中將混合物加熱至150°C並保持30分鐘。在第二微波管中重複相同反應。合併兩種混合物。在真空中去除溶劑，添加乙酸乙酯及己烷(1:1)並用水洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得4.0 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d): δ [ppm]=4.39 (q, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H)。

中間體實例Int12.8

1-溴-4-(甲基硫基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

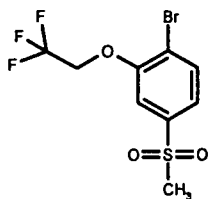


向Int12.7 (4.0 g)存於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(1.0 g)。在60°C下將混合物攪拌2 h。將混合物冷卻至r.t.。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑，獲得3.8 g粗製標題化合物，將其不純化即用於下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d): δ [ppm]=2.48 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.46 (d, 1H)。

中間體實例Int12.9

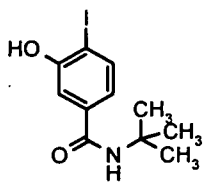
1-溴-4-(甲基磺醯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯



向Int12.8 (3.8 g)存於氯仿(100 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯苯碳過氧酸(*m*CPBA)(8.48 g)。在r.t.下將混合物攪拌16 h。藉助冰浴冷卻，添加半飽和碳酸氫鈉溶液及0.2 M硫代硫酸鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘並用DCM萃取混合物。用0.2 M硫代硫酸鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得固體，將其與醚一起研磨，獲得2.1 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*): δ [ppm]=3.06 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H)。

中間體實例Int13.1

N-第三丁基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺

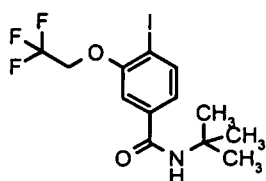
將3-羥基-4-碘苯甲酸(WO 2006/18325)(3.00 g)溶解於THF (50 mL)中並添加第三丁基胺(997 mg)、*N*-乙基-二異丙基胺(1.76 g)及HATU (5.18 g)。在rt下將混合物攪拌過夜。隨後，將其用乙酸乙酯(400 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液、氯化銨溶液、緩衝溶液(pH 2)及鹽水洗滌。經

硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行管柱層析(溶析液：環己烷/乙酸乙酯梯度4:1至1:1)來純化殘餘物，產生2.5 g (60%產率，88%純度)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.35 (s, 9H), 7.00 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 10.49 (br. s, 1H)。

中間體實例 Int13.2

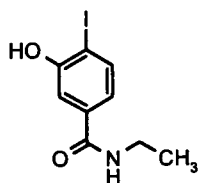
N-第三丁基-4-碘-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



將 *N*-第三丁基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺(Int13.1)(1.20 g)溶解於DMF (7.8 mL)及乙腈(0.3 mL)中，並添加碳酸鉀(1.04 g)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(916 mg)。在微波爐中將混合物加熱至150°C並保持30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取3次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌3次。經硫酸鈉將其乾燥，並蒸發溶劑，產生1.43 g (93%)白色晶體狀標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.38 (s, 9H), 4.91 (q, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.87 (d, 1H)。

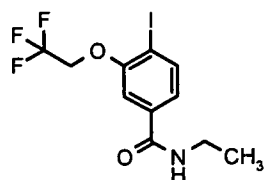
中間體實例 Int14.1

N-乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺

將 3-羥基-4-碘苯甲酸 (WO 2006/18325)(3.00 g) 溶解於 THF (50 mL) 中並添加乙基胺 (2 M 溶液，存於 THF 中，6.8 mL)、*N*-乙基-二異丙基胺 (1.76 g) 及 HATU (5.18 g)。在 rt 下將混合物攪拌過夜。隨後，將其用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋並用 ½ 飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。將殘餘物與 DCM 一起研磨，並藉由抽吸過濾收集沈澱，產生 1.67 g (49% 產率) 標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.10 (t, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 10.52 (br. s, 1H)。

中間體實例 Int14.2

N-乙基-4-碘-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

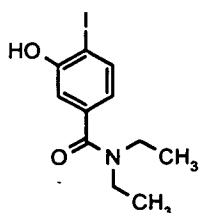
將 *N*-乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺 (Int14.1) (1.00 g) 溶解於 DMF (7.1 mL) 及乙腈 (0.29 mL) 中並添加碳酸鉀 (950 mg) 及三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (837 mg)。在微波爐中將混

合物加熱至150℃並保持30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取3次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌3次。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑，產生1.25 g (98%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.13 (t, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.51 (t, 1H)。

中間體實例 Int15.1

N,N-二乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺



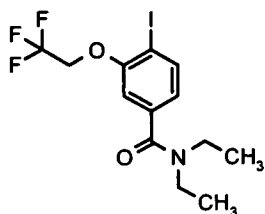
將3-羥基-4-碘苯甲酸(WO 2006/18325)(10.0 g)溶解於DCM (75 mL)及DMF (50 mL)之混合物中並冷卻至0℃。添加草醯氯(7.21 g)，並將混合物攪拌10 min。隨後，添加二乙基胺(6.93 g)，並將混合物升溫至r.t.且攪拌1.5 h。然後用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取3次。用緩衝水溶液(pH 2)、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌合併的有機層，然後經硫酸鈉乾燥，並蒸發溶劑。獲得油狀標題化合物(8.40 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.07 (br. s, 6H), 3.16 (br. s, 2H), 3.39 (br. s, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.80 (d,

1H), 7.71 (d, 1H), 10.56 (br. s, 1H)。

中間體實例 Int15.2

N,N-二乙基-4-碘-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

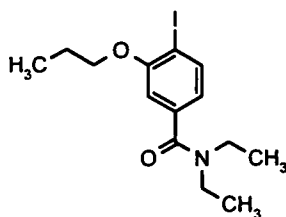


將 *N,N*-二乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺 (Int15.1) (1.00 g) 溶解於 DMF (6.5 mL) 及 乙腈 (0.26 mL) 中，並添加碳酸鉀 (866 mg) 及三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (764 mg)。在微波爐中將混合物加熱至 150°C 並保持 30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取 3 次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌 3 次。經硫酸鈉將其乾燥，並蒸發溶劑，產生 1.25 g (99%) 油狀狀標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0.99-1.18 (m, 6H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。

中間體實例 Int15.3

N,N-二乙基-4-碘-3-丙氧基苯甲醯胺

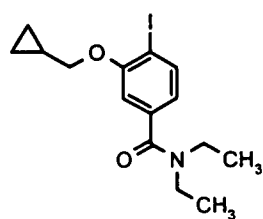


將 *N,N*-二乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺(Int15.1)(630 mg)溶解於 DMF (4.2 mL) 及 乙腈 (0.17 mL) 中並添加碳酸鉀 (546 mg) 及 1-碘丙烷 (352 mg)。在微波爐中將混合物加熱至 150°C 並保持 30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取 3 次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌 3 次。經硫酸鈉將其乾燥，並蒸發溶劑，產生 670 mg (94%) 油狀標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.00-1.18 (m, 6H), 1.03 (t, 3H), 1.69-1.80 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

中間體實例 Int15.4

3-(環丙基甲氧基)-*N,N*-二乙基-4-碘苯甲醯胺



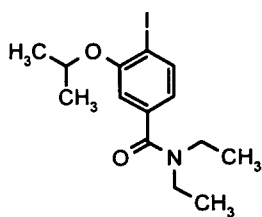
將 *N,N*-二乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺(Int15.1)(618 mg)溶解於 DMF (2.7 mL) 及 乙腈 (0.1 mL) 中，並添加碳酸鉀 (535 mg) 及 1-(溴甲基)環丙烷 (275 g)。在微波爐中將混合物加熱至 150°C 並保持 30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取 3 次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌 3 次。經硫酸鈉將

其乾燥，並蒸發溶劑，產生 498 mg (63%) 油狀狀標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=0.34-0.40 (m, 2H), 0.54-0.60 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 3H), 1.09-1.16 (m, 3H), 1.17-1.28 (m, 1H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

中間體實例 Int15.5

N,N-二乙基-4-碘-3-異丙氧基苯甲醯胺

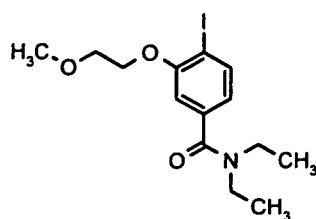


將 *N,N*-二乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺 (Int15.1) (400 mg) 溶解於 DMF (2.7 mL) 及乙腈 (0.10 mL) 中並添加碳酸鉀 (346 mg) 及 2-碘丙烷 (224 mg)。在微波爐中將混合物加熱至 150°C 並保持 30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取 3 次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌 3 次。經硫酸鈉將其乾燥，並蒸發溶劑，產生 425 mg (92%) 油狀狀標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.00-1.18 (m, 6H), 1.29 (d, 6H), 3.11-3.25 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 4.72 (spt, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

中間體實例 Int15.6

N,N-二乙基-4-碘-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯胺

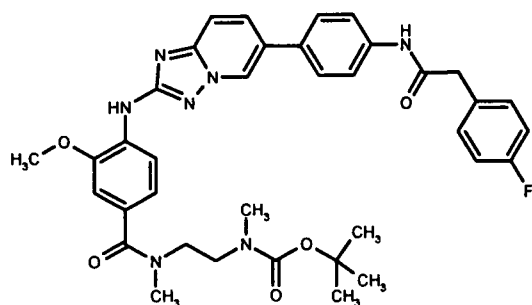


將 *N,N*-二乙基-3-羥基-4-碘苯甲醯胺(Int15.1)(423 mg)溶解於DMF (2.8 mL)及乙腈(0.11 mL)中，並添加碳酸鉀(266 mg)及1-溴-2-甲氧基乙烷(193 mg)。在微波爐中將混合物加熱至150℃並保持30 min。之後，進一步添加1-溴-2-甲氧基乙烷(193 mg)，並將混合物再加熱30 min。隨後，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取3次。用氯化銨水溶液、隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及用鹽水將合併的有機層洗滌3次。經硫酸鈉將其乾燥，並蒸發溶劑，產生470 mg (94%)油狀狀標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0.98-1.19 (m, 6H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

中間體實例Int16.1

{2-[(4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯基)(甲基)胺基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁基酯

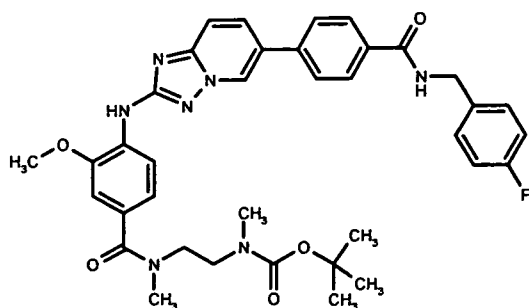


以中間體Int3.4及{2-[(4-溴-3-甲氧基苯甲醯基)(甲基)胺基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁基酯(Int10.9)開始，以與製備實例11.2之程序類似之方式製備中間體實例Int16.1。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.34-1.43 (m, 9H), 2.71 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.86-7.95 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 10.03 (s, 1H)。

中間體實例Int16.2

{2-[(4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯基)(甲基)胺基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁基酯



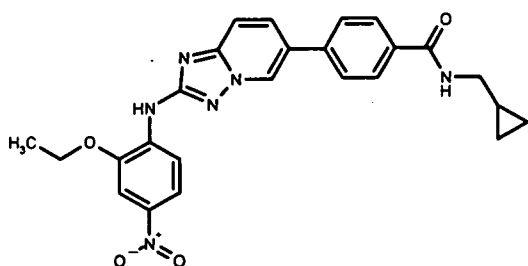
以中間體Int5.2及{2-[(4-溴-3-甲氧基苯甲醯基)(甲基)胺基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁基酯

基]乙基}甲基胺基甲酸第三丁基酯(Int10.9)開始，以與製備實例2.5之程序類似之方式製備中間體實例Int16.2。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.32-1.43 (m, 9H), 2.72 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.94-8.04 (m, 4H), 8.30 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.15 (d, 1H)。

中間體實例Int16.3

N-(環丙基甲基)-4-{2-[(2-乙氧基-4-硝基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}苯甲醯胺



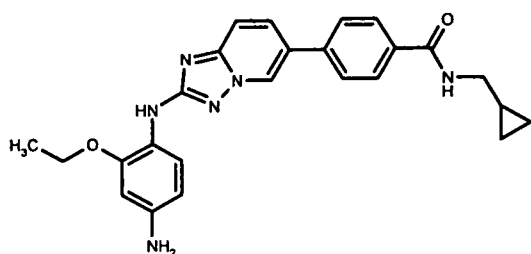
在密封管中向Int5.4 (103 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (0.3 mL)中之攪拌懸浮液中添加1-溴-2-乙氧基-4-硝基苯 (124 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(28 mg)、X-Phos (16 mg)及第三丁醇鈉(161 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氬回填。用油浴將混合物加熱至130°C並保持2 h。添加水並用DCM及甲醇(100:1)之混合物萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真

空中去除溶劑。矽膠層析獲得150 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=0.11-0.28 (m, 2H), 0.33-0.47 (m, 2H), 0.93-1.10 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.74 (dd, 2H), 7.85-8.00 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

中間體實例 Int16.4

4-{2-[(4-胺基-2-乙氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺

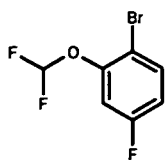


向Int16.3 (210 mg)存於乙醇(100 mL)及DCM (60 mL)中之攪拌溶液中添加拉尼鎳(Raney Nickel)(3.0 mg)並在氫氣中在r.t.下將混合物攪拌20 h。藉由過濾去除觸媒並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得31 mg標題化合物。

MW: 442,52; MS (ESI)實驗值: $[\text{M}+1]$ 443。

中間體實例 Int17.1

1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-氟苯

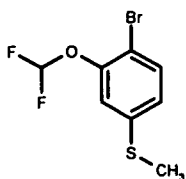


向 2-溴-5-氟苯酚 (21.0 g) 存於 DMF (600 mL) 中之攪拌溶液中添加碳酸鉀 (107.5 g)、氯二氟乙酸鈉 (52.3 g) 及水 (29.4 mL)。在 100°C 下將混合物攪拌 2 h。過濾混合物並用戊烷 (4×400 mL) 萃取所得溶液。用飽和氯化鈉溶液洗滌合併的有機層，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑，獲得 7.14 g 粗製產物狀標題化合物。矽膠層析提供 3.2 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.10-7.16 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H)。

中間體實例 Int17.2

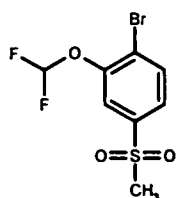
1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-(甲基硫基)苯



向 Int17.1 (1.0 g) 存於 DMF (9.5 mL) 中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉 (460 mg)。在 60°C 下將混合物攪拌 1 h。將混合物冷卻至 r.t.，添加水 (150 mL) 並用乙酸乙酯將混合物萃取兩次。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機層，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 850 mg 標題化合物。

中間體實例 Int17.3

1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-(甲基磺基)苯

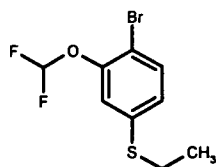


在 0°C 下向 Int17.2 (812 mg) 存於 DCM (10 mL) 中之攪拌溶液中添加 3-氯苯碳過氧酸 (*m*CPBA) (2.23 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 2 h。隨後，用 DCM (20 mL) 稀釋反應混合物，用亞硫酸鈉水溶液 (10%) 及碳酸氫鈉溶液洗滌兩次。乾燥 (硫酸鈉) 有機層並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 633 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.29 (s, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.06 (d, 1H)。

中間體實例 Int17.4

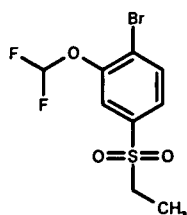
1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-(乙基硫基)苯



向 Int17.1 (500 mg) 存於 DMF (4.75 mL) 中之攪拌溶液中添加乙硫醇鈉 (276 mg)。在 60°C 下將混合物攪拌 1 h。將混合物冷卻至 r.t.，添加水 (150 mL) 並用乙酸乙酯將混合物萃取兩次。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機層，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 302 mg 標題化合物。

中間體實例 Int17.5

1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-(乙基磺基)苯

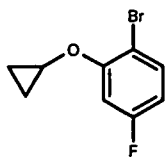


在 0°C 下向 Int17.4 (285 mg) 存於 DCM (2.8 mL) 中之攪拌溶液中添加 3-氯苯碳過氧酸 (*m*CPBA) (625 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 2 h。隨後，用 DCM (20 mL) 稀釋反應混合物，用亞硫酸鈉水溶液 (10%) 及碳酸氫鈉溶液洗滌兩次。乾燥 (硫酸鈉) 有機層並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 275 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 3.38 (q, 2H), 7.26-7.66 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (d, 1H)。

中間體實例 Int18.1

1-溴-2-(環丙氧基)-4-氟苯

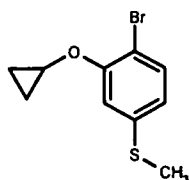


在微波管中向 2-溴-5-氟苯酚 (1.0 g) 存於 DMF (15 mL) 中之攪拌溶液中添加碳酸鉍 (5.0 g)、碘化鉀 (130 mg) 及溴環丙烷 (1.82 g)。在微波爐中將混合物加熱至 180°C 並保持 1 h，加熱至 200°C 並保持 1 h 且加熱至 220°C 並保持 1 h。添加乙酸乙酯並用水洗滌混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.14 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.62-0.88 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48-7.63 (m, 1H)。

中間體實例 Int18.2

1-溴-2-(環丙氧基)-4-(甲基硫基)苯

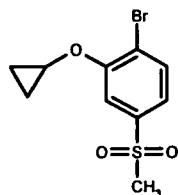


向 Int18.1 (1.4 g) 存於 DMF (12 mL) 中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉 (546 mg)。使混合物在 90°C 下保持 2 h。將混合物冷卻至 r.t.，添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.17 g 標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.59-0.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.95 (tt, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)。

中間體實例 Int18.3

1-溴-2-(環丙氧基)-4-(甲基磺基)苯



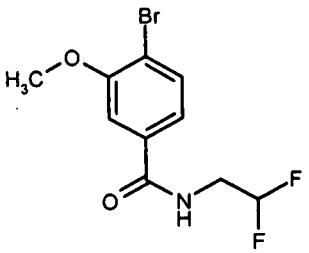
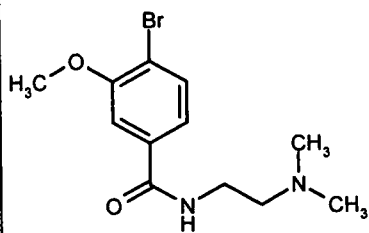
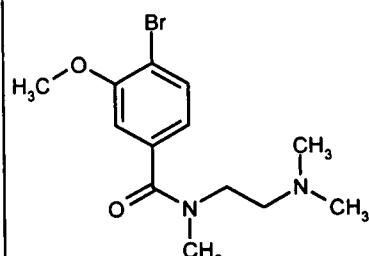
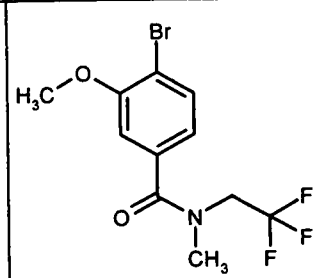
向 Int18.2 (1.15 g) 存於氯仿 (45 mL) 中之攪拌溶液中添加 3-氯苯磺基過氧酸 (*m*CPBA) (2.98 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 2 h。藉助冰浴冷卻，添加半飽和碳酸氫鈉溶液及 0.2 M 硫代硫酸鈉溶液，將混合物攪拌 30 分鐘並用 DCM 萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中

去除溶劑。矽膠層析獲得0.91 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=0.66-0.93 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.09 (tt, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)。

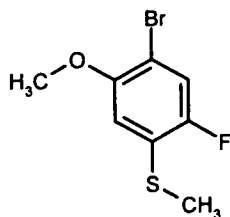
以Int10.2開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

中間體	結構	名稱
Int10.14		4-溴-N-乙基-3-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺
Int10.15		4-溴-N-(2-氟乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺
Int10.16		4-溴-3-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺
Int10.17		4-溴-N-(3-氟丙基)-3-甲氧基苯甲醯胺

Int10.18		4-溴-N-(2,2-二氟乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺
Int10.19		4-溴-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基苯甲醯胺
Int10.20		4-溴-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺
Int10.21		4-溴-3-甲氧基-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

中間體實例 Int10.22.01

1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-(甲基硫基)苯

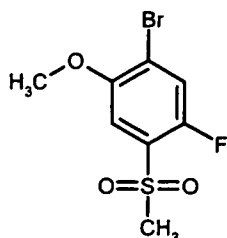


在 0°C 下向甲硫醇鈉 (0.47 g) 存於 DMF (15 mL) 中之攪拌溶液中添加 1-溴-4,5-二氟-2-甲氧基苯 (1.5 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和

氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得1.46 g標題化合物。

中間體實例 Int10.22.02

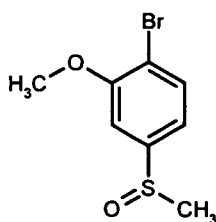
1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯



在0°C下向Int10.22.01 (485 mg)存於氯仿(10 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯苯碳過氧酸(*m*CPBA)(1.30 g)。在r.t.下將混合物攪拌16 h。將混合物冷卻至0°C並添加半飽和碳酸氫鈉溶液及硫代硫酸鈉溶液，在r.t.下將混合物攪拌30分鐘並用DCM萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得311 mg標題化合物。

中間體實例 Int10.23

1-溴-2-甲氧基-4-(甲基亞磺醯基)苯

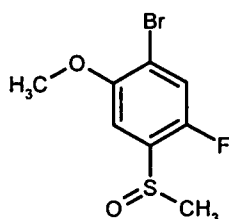


在0°C下向Int10.10 (4.30 g)存於DCM (150 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯苯碳過氧酸(*m*CPBA)(4.13 g；純度：77% w/w)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用DCM萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，

乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得2.43 g 標題化合物。

中間體實例 Int10.24

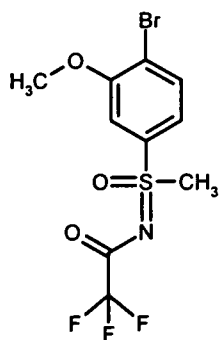
1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-(甲基亞磺基)苯



在0°C下向Int10.22.01 (1.45 g)存於氯仿(60 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯苯碳過氧酸(*m*CPBA)(1.29 g; 純度: 77% w/w)。在r.t.下將混合物攪拌1 h。將混合物冷卻至0°C並添加半飽和碳酸氫鈉溶液及硫代硫酸鈉溶液, 在r.t.下將混合物攪拌30分鐘並用DCM萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相, 乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得950 mg標題化合物。

中間體實例 Int10.25.01

N-[(4-溴-3-甲氧基苯基)(甲基)氧橋基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺

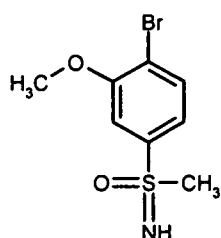


向Int10.23 (1.6 g)存於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氟乙醯胺(1.60 g)、碘化鎂(1.14 g)及二乙醯氧基

(苯基)- λ^3 -碘烷(iodane)(3.41 g)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在 r.t. 下將混合物攪拌 5 分鐘。添加乙酸銨(II)二聚體(142 mg)並在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。經由矽藻土過濾反應混合物並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.97 g 標題化合物。

中間體實例 Int10.25.02

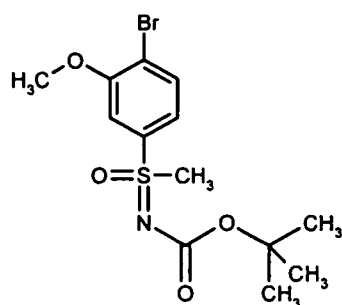
1-溴-2-甲氧基-4-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯



向 Int10.25.01 (1.95 g) 存於甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.50 g)並在 r.t. 下將混合物攪拌 30 分鐘。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相並在真空中去除溶劑，獲得 1.36 g 標題化合物，將其不進一步純化即用於下一步驟。

中間體實例 Int10.25.03

[(4-溴-3-甲氧基苯基)(甲基)氧橋基- λ^6 -亞硫基]胺基甲酸第三丁基酯

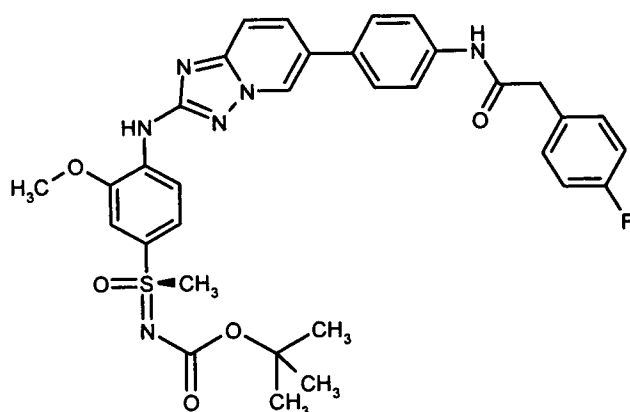


在 0°C 下向 Int10.25.02 (850 mg) 存於 THF (25 mL) 中之攪

拌懸浮液添加氫化鈉(60% w/w, 存於油中; 193 mg)並在 0°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。添加二碳酸二-第三丁基酯 (1.40 g)並在 r.t.下將混合物攪拌 16 小時。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相, 乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得 890 mg 標題化合物。

中間體實例 Int10.25.04

[(4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯基)(甲基)氧橋基- λ^6 -亞硫基]胺基甲酸第三丁基酯

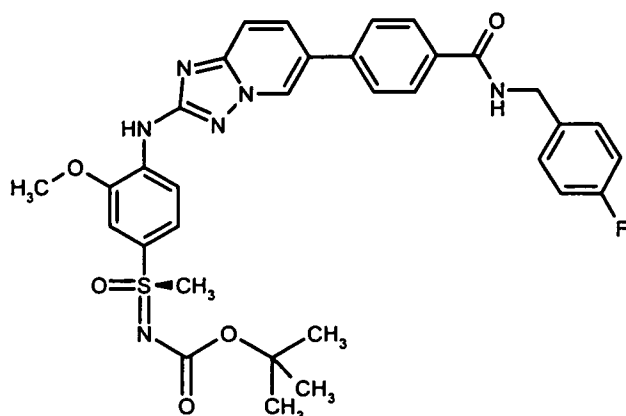


向 Int3.4 (350 mg)存於甲苯 (10 mL)及 NMP (5 mL)中之攪拌懸浮液中添加 Int10.25.03 (529 mg)、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物 (80 mg)及 X-Phos (47 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。在 r.t.下將混合物攪拌 5 分鐘。添加磷酸鉀粉末 (1.03 g)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。將混合物加熱至回流並保持 1 h。經由胺基相矽膠管柱過

濾反應混合物並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與乙醇一起研磨，獲得438 mg標題化合物。

中間體實例 Int10.25.05

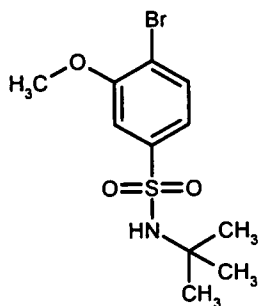
[{4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯基}(甲氧基)氧橋基- λ 6-亞硫基]胺基甲酸第三丁基酯



向Int5.2 (100 mg)存於甲苯(3 mL)及NMP (1.5 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.25.03 (151 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鉍(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)及X-Phos (13 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(293 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持1 h。經由胺基相矽膠管柱過濾反應混合物並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與乙醇一起研磨，獲得153 mg標題化合物。

中間體實例 Int10.26

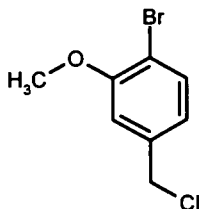
4-溴-N-第三丁基-3-甲氧基苯磺醯胺



向4-溴-3-甲氧基苯磺醯氯(350 mg)存於DMF (4.6 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二異丙基乙基胺(0.18 mL)及第三丁基胺(0.26 mL)。將混合物攪拌16 h。在蒸發反應混合物後，使所得殘餘物在水(50 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間分配。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析提供315 mg標題化合物。

中間體實例Int10.27.01

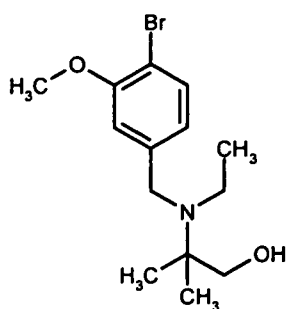
1-溴-4-(氯甲基)-2-甲氧基苯



向(4-溴-3-甲氧基苯基)甲醇(660 mg)存於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二異丙基乙基胺(1.59 mL)及甲烷磺醯氯(0.36 mL)並在r.t.下將混合物攪拌16 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用DCM萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得700 mg標題化合物。

中間體實例Int10.27.02

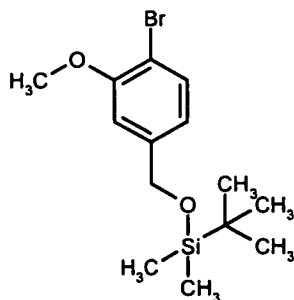
2-[(4-溴-3-甲氧基苯甲基)(乙基)胺基]-2-甲基丙-1-醇



向Int10.27.01 (700 mg)存於DMF (17 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.23 g)、碘化鉀(50 mg)及2-(乙基胺基)-2-甲基丙-1-醇鹽酸鹽(0.69 g)。將混合物在60°C下攪拌30分鐘且在r.t.下攪拌60 h。在真空中去除溶劑。添加水，並用DCM及甲醇(100 : 1混合物)萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得900 mg標題化合物。

中間體實例Int10.28.01

[(4-溴-3-甲氧基苯基)氧基](第三丁基)二甲基矽烷

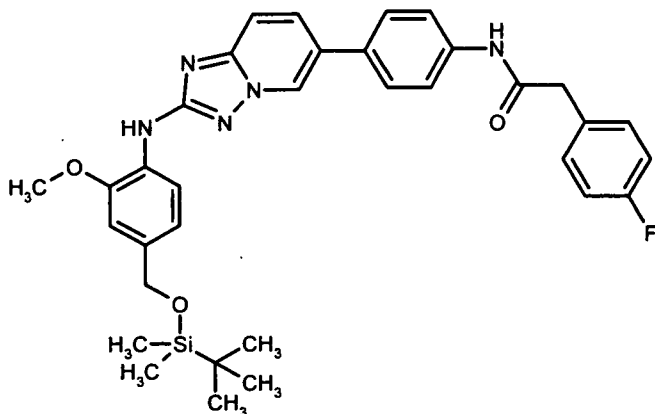


向(4-溴-3-甲氧基苯基)甲醇(1.8 g)存於THF (25 mL)中之攪拌溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.7 mL)、咪唑(56 mg)及第三丁基(氯)二苯基矽烷(1.5 g)。在r.t.下將混合物攪拌3 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯及己烷(1:1混合物)萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得2.7 g標題化

合物。

中間體實例 Int10.28.02

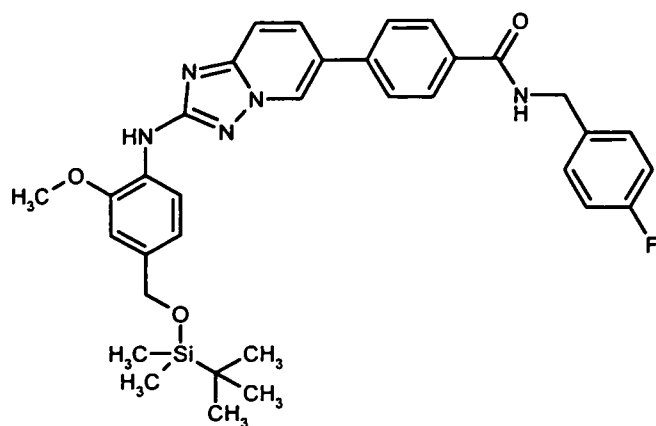
N-[4-(2-{[4-({[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}甲基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺



向 Int3.4 (100 mg) 存於甲苯 (4 mL) 及 NMP (1 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 Int10.28.01 (183 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加合物 (23 mg)、X-Phos (13 mg) 及磷酸鉀粉末 (293 mg) 並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持 2 h。在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得粗製產物狀標題化合物 (100 mg)，將其不純化即用於下一步驟(去保護)。

中間體實例 Int10.28.03

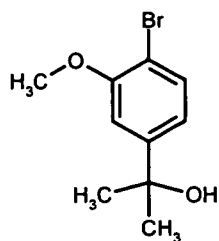
4-(2-{[4-({[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}甲基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯基)苯甲醯胺



向Int5.2 (100 mg)存於甲苯(4 mL)及NMP (1 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.28.01 (183 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)、X-Phos (13 mg)及磷酸鉀粉末(293 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。將混合物加熱至回流並保持2 h。在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得粗製產物狀標題化合物(120 mg)，將其不純化即用於下一步驟(去保護)。

中間體實例Int10.29

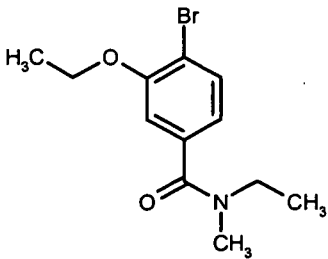
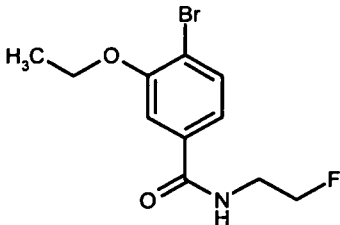
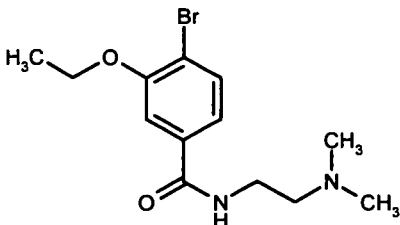
2-(4-溴-3-甲氧基苯基)丙-2-醇



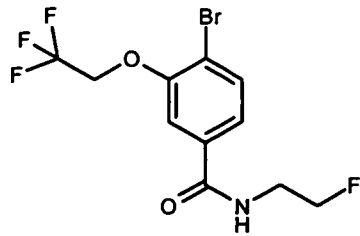
在r.t.下向Int10.1 (5.3 g)存於THF (250 mL)中之攪拌溶液中添加甲基溴化鎂(21.5 mL; c=3.0 M)並將混合物加熱至回流且保持1 h。添加半飽和氯化銨水溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫

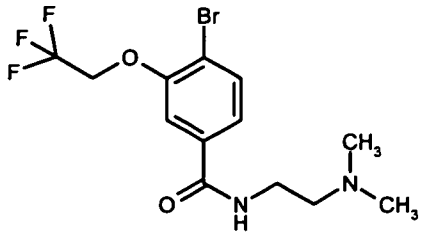
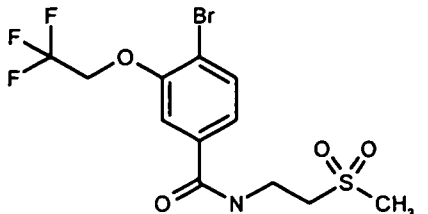
酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得3.09 g標題化合物。

以Int11.2開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

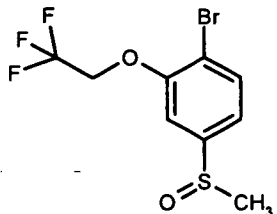
中間體	結構	名稱
Int11.18		4-溴-3-乙氧基-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺
Int11.19		4-溴-3-乙氧基-N-(2-氟乙基)苯甲醯胺
Int11.20		4-溴-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-乙氧基苯甲醯胺

以Int12.2開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

中間體	結構	名稱
Int12.10		4-溴-N-(2-氟乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

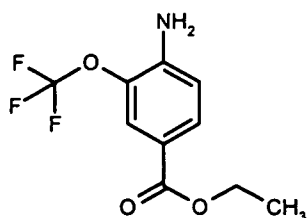
Int12.11		4-溴-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺
Int12.12		4-溴-N-[2-(甲基磺醯基)乙基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

以 Int12.8 開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

中間體	結構	名稱
Int12.13		4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基甲基亞砜

中間體實例 Int15.07.01

4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯

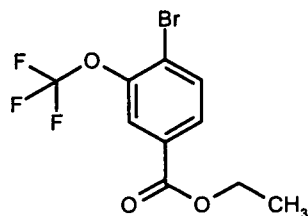


在 0°C 下向 4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸 (5.0 g) 存於乙醇 (100 mL) 中之攪拌溶液中添加亞硫醯氯 (2.47 mL)。將混合物加熱至回流並保持 3 h。在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用半飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉

溶液洗滌混合物，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑，獲得4.81 g標題化合物，將其不純化即用於下一步驟。

中間體實例Int15.07.02

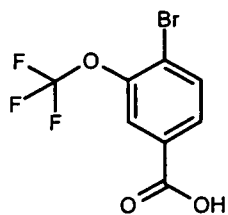
4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯



在5°C下向Int15.07.01 (4.8 g)存於濃縮氫溴酸水溶液(53 mL)中之攪拌溶液中添加9.0 mL 3M亞硝酸鈉溶液。將混合物攪拌10分鐘並添加溴化銅(I)(2.76 g)。將混合物攪拌5分鐘並添加水(125 mL)且將混合物攪拌1 h。用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得4.1 g標題化合物。

中間體實例Int15.07.03

4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲酸

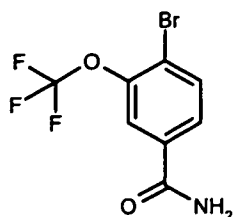


向Int15.07.02 (4.1 g)存於乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加9.8 mL 2M氫氧化鈉溶液並在r.t.下將溶液攪拌2 h。添加鹽酸水溶液直至達到pH 3。在真空中去除約100 mL溶劑，添加水並用乙酸乙酯萃取殘餘物。乾燥(硫酸鈉)溶液

並在真空中去除溶劑，獲得 3.4 g 標題化合物，將其不純化即用於下一步驟。

中間體實例 Int15.07.04

4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺

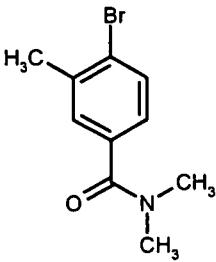
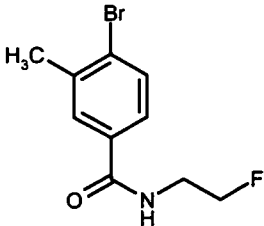
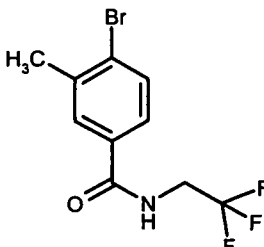


向 Int15.07.03 (1.50 g) 存於 DCM (80 mL) 中之攪拌溶液中添加 DMF (0.05 mL) 及草醯氯 (0.85 g)。在 r.t. 下將混合物攪拌 0.5 h。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於 DCM (40 mL) 中。添加氨存於水 (2.0 mL) 中之濃縮溶液並在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加水並用 DCM 萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.32 g 標題化合物。

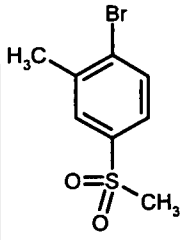
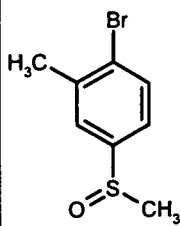
以 Int17.1 開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

中間體	結構	名稱
Int15.08		4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基異丙基磺

以 4-溴-3-甲基苯甲酸開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

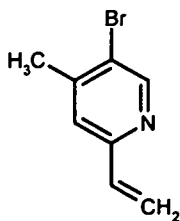
中間體	結構	名稱
Int15.11		4-溴-N,N,3-三甲基苯甲醯胺
Int15.12		4-溴-N-(2-氟乙基)-3-甲基苯甲醯胺
Int15.13		4-溴-3-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

以 1-溴-2-甲基-4-(甲基硫基)苯開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

中間體	結構	名稱
Int15.14		4-溴-3-甲基苯基甲基磺
Int15.15		4-溴-3-甲基苯基甲基亞磺

中間體實例 Int15.17.01

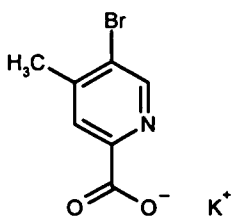
5-溴-2-乙基-4-甲基吡啶



向2,5-二溴-4-甲基吡啶(5.1 g)存於1-丙醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加2 M碳酸鉀溶液(30 mL)、2,4,6-三乙基基環硼氧烷-吡啶複合物(2.0 g)、三苯基膦(219 mg)及PdCl₂(PPh₃)₂ (1.40 g)。將混合物加熱至回流並保持2 h。過濾反應混合物並在真空中去除溶劑。添加水(100 mL)並用乙酸乙酯及己烷(1:1混合物)萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得1.66 g標題化合物。

中間體實例Int15.17.02

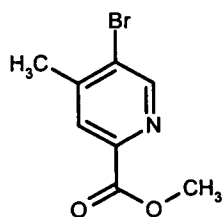
5-溴-4-甲基吡啶-2-甲酸鉀



向Int15.17.01 (1.66 g)存於丙酮(65 mL)及水(65 mL)中之攪拌溶液中添加高錳酸鉀(2.65 g)。在r.t.下將混合物攪拌60 h。過濾反應混合物並在真空中去除溶劑，獲得2.4 g粗製產物狀標題化合物，將其不純化即用於下一步驟。

中間體實例Int15.17.03

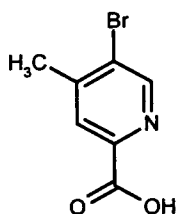
5-溴-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



向粗製產物 Int15.17.02 (2.4 g) 存於甲醇 (90 mL) 中之攪拌懸浮液中添加亞硫鹽二氯 (2.01 mL)。將混合物加熱至回流並保持 2 h。在真空中去除溶劑。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥 (硫酸鈉) 並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得 1.0 g 標題化合物。

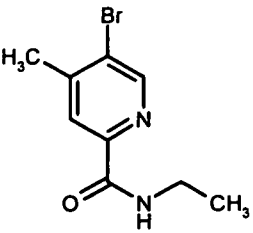
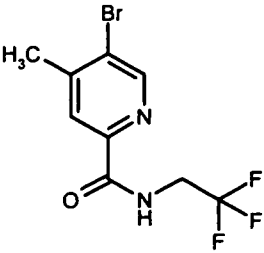
中間體實例 Int15.17.04

5-溴-4-甲基吡啶-2-甲酸

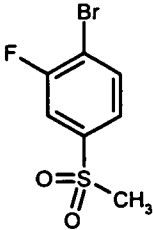


向 Int15.17.03 (1.0 g) 存於 THF (20 mL)、甲醇 (5 mL) 及水 (5 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰水溶液 (6.1 mL; c=1M)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加鹽酸水溶液，直至達到 pH 4。使用連續液體/液體萃取器 (來自 Normag Labor- und Prozesstechnik GmbH, Ilmenau, Germany) 用氯仿將混合物萃取 16 h。在真空中去除溶劑，獲得 870 mg 標題化合物。

以 Int15.17.04 開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

中間體	結構	名稱
Int15.18		5-溴-N-乙基-4-甲基吡啶-2-甲醯胺
Int15.19		5-溴-4-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-甲醯胺

以 1-溴-2-氟-4-(甲基硫基)苯開始，以與上述程序類似之方式製備以下中間體。

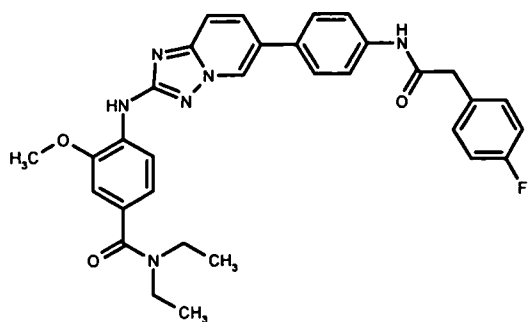
中間體	結構	名稱
Int15.20		4-溴-3-氟苯基甲基磺

實例

本發明化合物

實例 01.1

N,N-二乙基-4-{{6-(4-{{(4-氟苯基)乙醯基}胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}胺基}-3-甲氧基苯甲醯胺



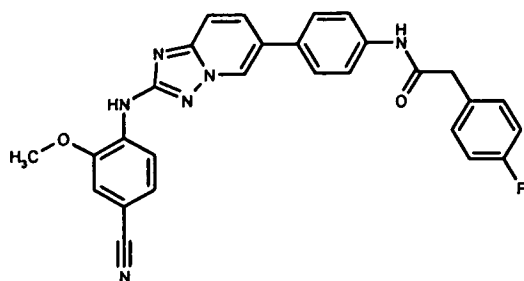
向Int3.4 (150 mg)存於甲苯(3.5 mL)及NMP (0.5 mL)中之攪拌懸浮液中添加4-溴-N,N-二乙基-3-甲氧基苯甲醯胺(237 mg)、Pd₂dba₃ (19 mg)及rac-BINAP (26 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加碳酸鉍(405 mg)，將燒瓶脫氣兩次並用氫回填且將混合物加熱至回流並保持20 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得固體，將其與環己烷一起研磨，獲得27 mg標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.10 (t, 6H), 3.33 (br. s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57-7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

以中間體Int3.4開始，以與製備實例01.1之程序類似之方式製備實例01.2至實例01.5。

實例01.2

N-(4-{2-[(4-氟基-2-甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺

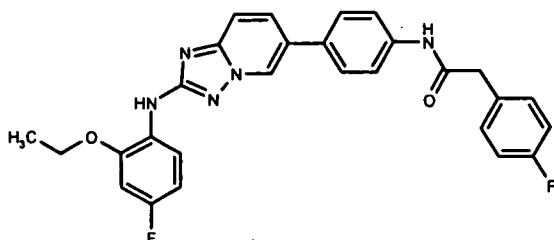


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體 Int3.4；4-溴-3-甲氧基苯甲腈

實例 01.3

N-(4-{2-[(2-乙氧基-4-氟苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺



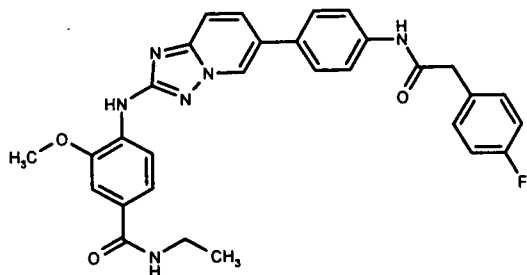
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.37 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.76 (td, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體 Int3.4；1-溴-2-乙氧基-4-氟苯

實例 01.4

N-乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三

唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯胺

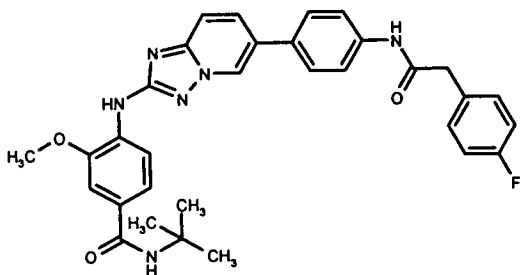


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.10 (t, 3H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.59-7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21-8.35 (m, 3H), 9.11 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；市售 4-溴-*N*-乙基-3-甲氧基苯甲醯胺

實例 01.5

N-第三丁基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯胺

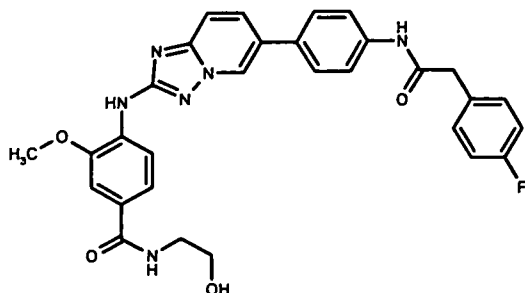


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.36 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60-7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13-8.39 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；市售 4-溴-*N*-第三丁基-3-甲氧基苯甲醯胺

實例 01.6

4-{{6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



在密封管中向Int3.4 (100 mg)存於甲苯(4.0 mL)及NMP (0.4 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.3 (114 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)、X-Phos (13 mg)及磷酸鉀粉末(294 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至130°C並保持2 h。添加水並用DCM及甲醇(100:1)之混合物萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫乙醇一起研磨，獲得40 mg標題化合物。

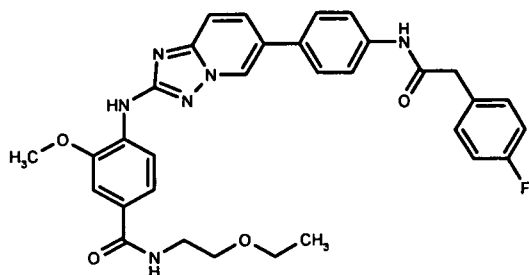
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=3.30-3.36 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.59-7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21-8.37 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

以中間體Int3.4開始，以與製備實例01.6之程序類似之

方式製備實例 01.7 至實例 01.11。

實例 01.7

N-(2-乙氧基乙基)-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯胺

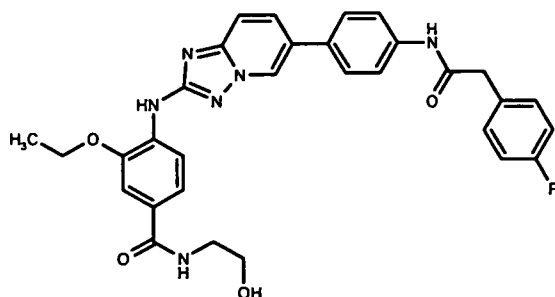


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.09 (t, 3H), 3.34-3.50 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.61-7.76 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.23-8.34 (m, 2H), 8.39 (t, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

起始材料：中間體 Int3.4；4-溴-*N*-(2-乙氧基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺 (Int10.6)

實例 01.8

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺



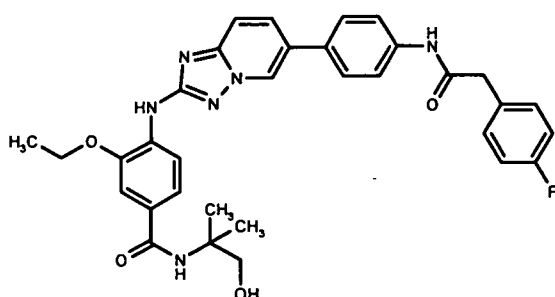
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.42 (t, 3H), 3.24-

3.35 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.70 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.59-7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23-8.36 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；4-溴-3-乙氧基-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺(Int11.5)

實例01.9

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺



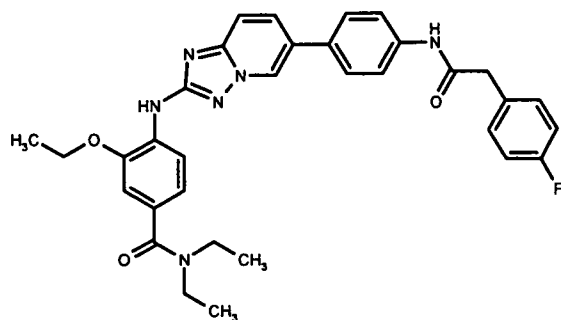
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.27-7.50 (m, 5H), 7.58-7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；4-溴-3-乙氧基-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺(Int11.7)

實例01.10

3-乙氧基-*N,N*-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}

苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}苯甲醯胺

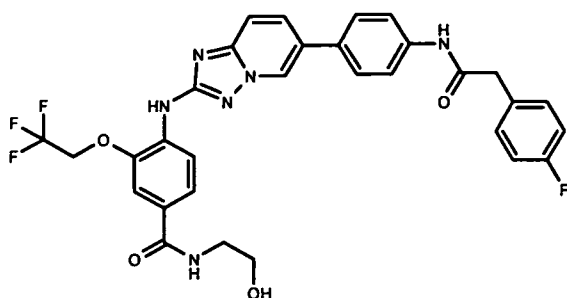


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 檢測信號): δ [ppm]=1.09 (t, 6H), 1.39 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.58-7.76 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；4-溴-3-乙氧基-*N,N*-二乙基苯甲醯胺(Int11.8)

實例 01.11

4-{{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



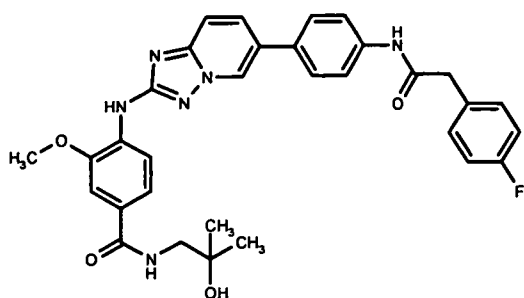
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.25-3.37 (m, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.13

(t, 2H), 7.27-7.42 (m, 2H), 7.54-7.78 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25-8.40 (m, 2H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；4-溴-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺(Int12.3)

實例 01.12

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



向Int3.4 (100 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (1.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.4 (167 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)及X-Phos (13 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(294 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其自乙醇重結晶，獲得106 mg標題化合物。

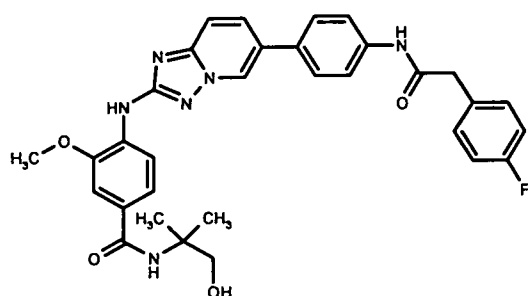
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.08 (s, 6H), 3.23

(d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.60-7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.23-8.39 (m, 2H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H)。

以中間體Int3.4開始，以與製備實例01.12之程序類似之方式製備實例01.13至實例01.18。

實例 01.13

4-{{6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲醯胺



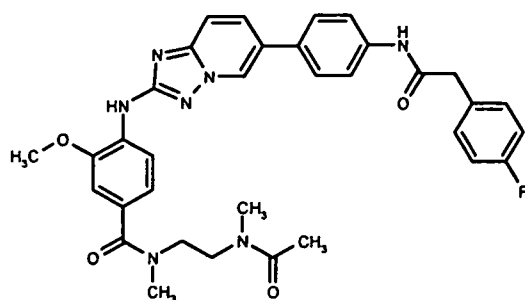
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.93 (t, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 7.29-7.49 (m, 5H), 7.60-7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.19-8.35 (m, 2H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；4-溴-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲醯胺(Int10.5)

實例 01.14

N-{2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基}-4-{{6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基

基-*N*-甲基苯甲醯胺

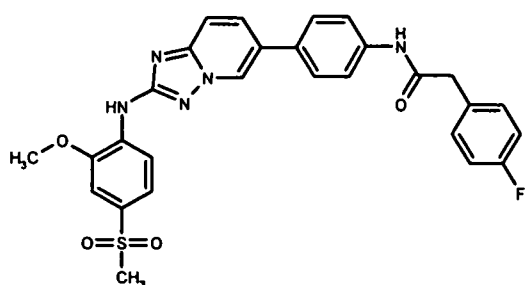


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.97 (s, 3H), 2.71-3.13 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 8.32 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；*N*-{2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基}-4-溴-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(Int10.8)

實例 01.15

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺



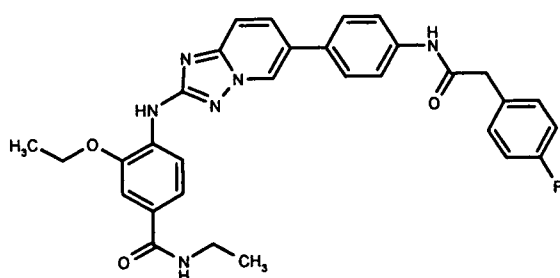
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.65-7.76 (m, 5H), 7.93 (dd,

1H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H)。

起始材料：中間體 Int3.4；1-溴-2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯 (Int10.11)

實例 01.16

3-乙氧基-N-乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}苯甲醯胺

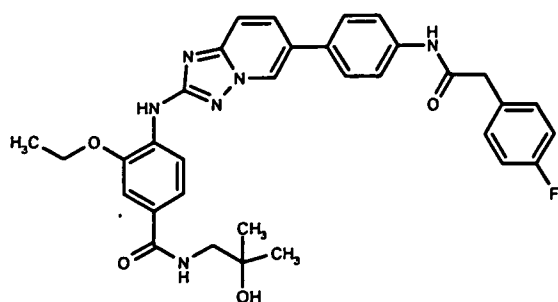


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.59-7.77 (m, 5H), 7.91 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25-8.34 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

起始材料：中間體 Int3.4；4-溴-3-乙氧基-N-乙基苯甲醯胺 (Int11.4)

實例 01.17

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲醯胺

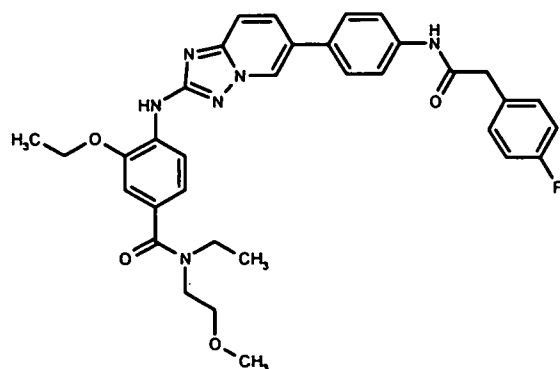


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.08 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 9.05-9.17 (m, 1H), 10.29 (s, 1H)。

起始材料：中間體Int3.4；4-溴-3-乙氧基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲醯胺(Int11.6)

實例 01.18

3-乙氧基-*N*-乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺



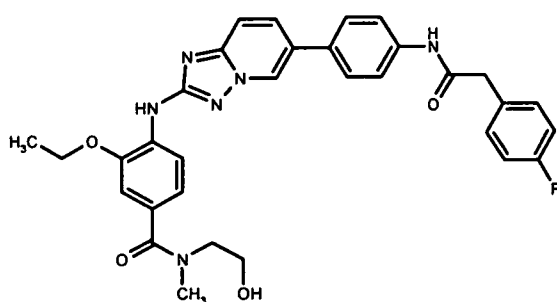
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.08 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.46 (br. s., 6H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (d,

2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56-7.78 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

起始材料：中間體 Int3.4；4-溴-3-乙氧基-N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(Int11.9)

實例 01.19

3-乙氧基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-N-(2-羥基乙基)-N-甲基苯甲醯胺



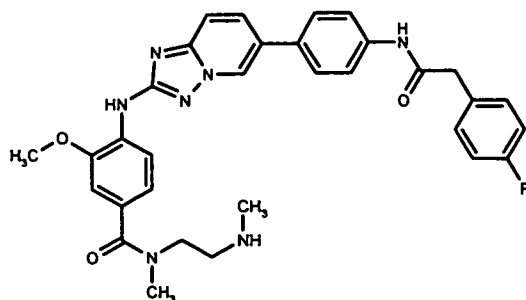
向 Int3.4 (100 mg)存於甲苯(3.0 mL)及 NMP (0.5 mL)中之攪拌懸浮液中添加 Int11.11 (176 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II)甲基-第三丁基醚加合物(16 mg)及 X-Phos (9 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在 r.t. 下將混合物攪拌 5 分鐘。添加磷酸鉀粉末(294 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持 1 h。進一步添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II)甲基-第三丁基醚加合物(16 mg)及 X-Phos (9 mg)，將燒瓶脫氣兩次並用氬回填且將混合物加熱至回流並保持 2

h。添加水並用乙酸乙酯及甲醇(10:1)之混合物萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。將乙醇(5 mL)及2 N鹽酸(1 mL)添加至殘餘物中並將混合物攪拌15分鐘。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與二異丙基醚一起研磨，獲得84 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.40 (t, 3H), 2.95 (br. s., 3H), 3.32-3.60 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.65-7.76 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (br. d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

實例 01.20

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- α]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺



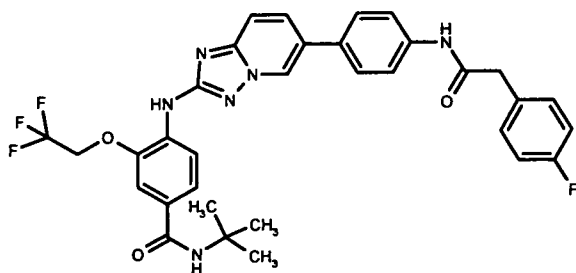
向中間體實例Int16.1 (125 mg)存於DCM (3 mL)中之攪拌懸浮液中添加TFA (1.5 mL)。在r.t.下將混合物攪拌2 h。

添加半飽和碳酸氫鈉溶液直至達到 pH 9。藉由過濾收集沈澱固體。藉由胺基相矽膠層析純化獲得 78 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 檢測信號): δ [ppm]=2.30 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H), 10.05 (s, 1H)。

實例 01.21

N-第三丁基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



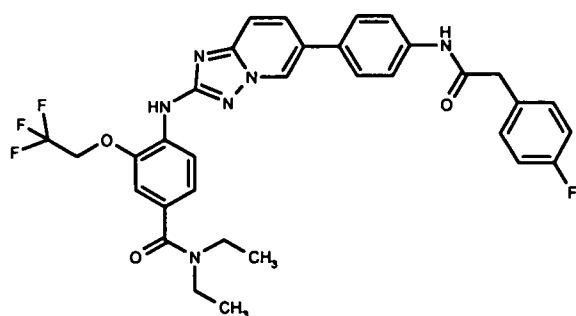
將 *N*-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺 (Int3.4) (100 mg)、*N*-第三丁基-4-碘-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺 Int13.2 (133 mg)、氯(二環己基(2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基聯苯基-2-基)膦-[2-(2-胺基乙基)苯基]鈰(II)) (8.8 mg)、Brett-Phos (5.9 mg) 及第三丁醇鈉 (48.6 mg) 預混合，並添加脫氣甲苯 (2.0 mL)。將混合

物加熱至 130°C 並保持 12 h，然後用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析(20 g，溶析液：乙酸乙酯/環己烷 5:1)來純化粗製產物，產生 34 mg (18%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.40 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例 01.22

N,N-二乙基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



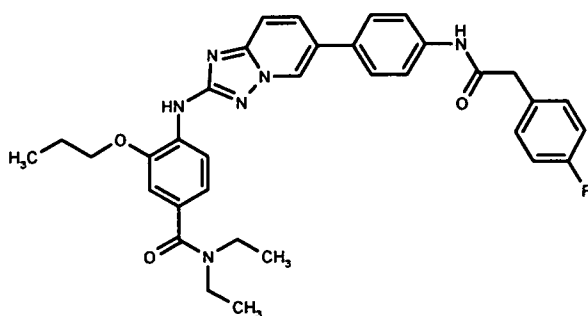
將 *N*-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺(Int3.4)(40.5 mg)、*N,N*-二乙基-4-碘-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺 Int15.2 (54 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)第三丁基甲基醚加合物(3.7 mg)、X-Phos (2.1 mg)

及第三丁醇鈉 (19.7 mg) 預混合，並添加脫氣甲苯 (1.3 mL)。將混合物加熱至 130°C 並保持 8 h，然後用 DCM 稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析 (20 g，溶析液：乙酸乙酯/環己烷梯度 2:1 至 4:1) 來純化粗製產物，產生 25 mg (35%) 標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.13 (t, 6H), (4H, 在水下), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69-7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.12 (br. s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

實例 01.23

N,N-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-丙氧基苯甲醯胺



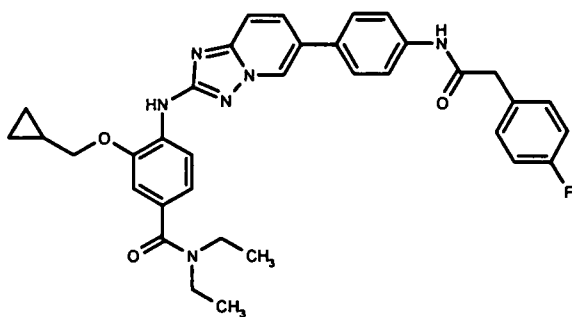
將 *N*-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺 (Int3.4) (79 mg)、*N,N*-二乙基-4-碘-3-丙氧基苯甲醯胺 Int15.3 (95 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II) 第三丁基甲基醚加合物 (7.2 mg)、X-Phos (4.2 mg) 及第三

丁醇鈉(38.5 mg)預混合，並添加脫氣甲苯(1.6 mL)。將混合物加熱至130°C並保持8 h，然後用DCM稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析(20 g，溶析液：乙酸乙酯/環己烷梯度2:1至8:1)來純化粗製產物，產生45 mg (35%)標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.04 (t, 3H), 1.13 (t, 6H), 1.79-1.90 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例 01.24

3-(環丙基甲氧基)-*N,N*-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}苯甲醯胺



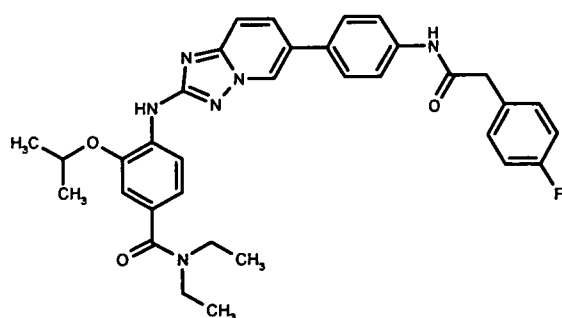
將 *N*-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺(Int3.4)(61 mg)、3-(環丙基甲氧基)-*N,N*-二乙基-4-碘苯甲醯胺 Int15.4 (76 mg)、氟(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)第三丁基甲基醚加合物(5.6 mg)、X-Phos (3.2 mg)及第

三丁醇鈉(29.8 mg)預混合，並添加脫氯甲苯(1.9 mL)。將混合物加熱至130℃並保持8 h，然後用飽和碳酸鈉溶液稀釋並用DCM萃取。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析(20 g，溶析液：乙酸乙酯/環己烷梯度2:1至4:1)來純化粗製產物，產生30 mg (28%)標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0.39 (q, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H), 1.12 (t, 6H), 1.30-1.40 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H)。

實例 01.25

N,N-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-異丙氧基苯甲醯胺



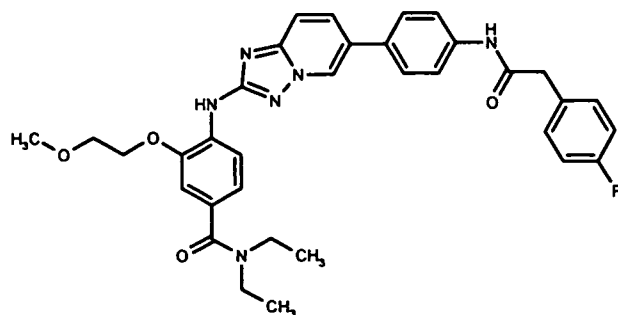
將 *N*-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺(Int3.4)(79 mg)、*N,N*-二乙基-4-碘-3-異丙氧基苯甲醯胺 Int15.5 (95 mg)、氯(2-二環己基膦基-

2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)第三丁基甲基醚加合物(7.2 mg)、X-Phos (4.2 mg)及第三丁醇鈉(38.5 mg)預混合，並添加脫氣甲苯(1.6 mL)。將混合物加熱至130°C並保持8 h，然後用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析(20 g，溶析液：乙酸乙酯/環己烷梯度2:1至8:1)來純化粗製產物，產生27 mg (20%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.13 (t, 6H), 1.36 (d, 6H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.72-4.80 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例 01.26

N,N-二乙基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯胺



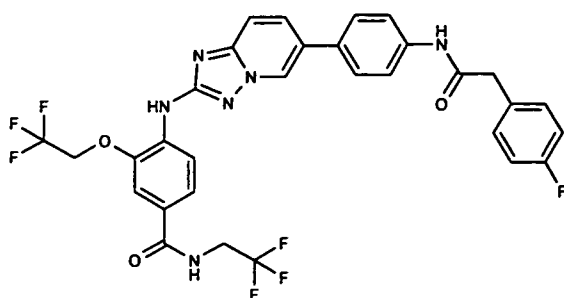
將 *N*-[4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-

(4-氟苯基)乙醯胺(Int3.4)(60 mg)、*N,N*-二乙基-4-碘-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯胺 Int15.6 (75 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鉀(II)第三丁基甲基醚加合物(5.5 mg)、X-Phos (3.2 mg)及第三丁醇鈉(29 mg)預混合，並添加脫氣甲苯(0.9 mL)。將混合物加熱至130℃並保持8 h，然後用DCM稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析(20 g，溶析液：乙酸乙酯/環己烷梯度2:1至1:0)來純化粗製產物，產生12 mg (12%)標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.13 (t, 6H), 3.31-3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70-7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13-9.14 (m, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例 01.27

4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺

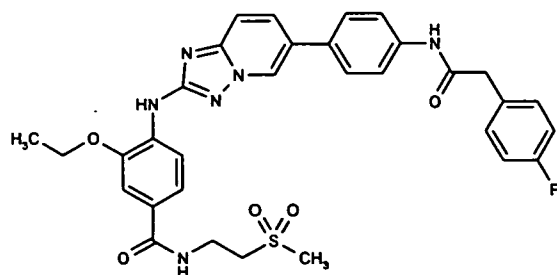


向Int3.4 (85 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (0.4 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int12.4 (156 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(14 mg)及X-Phos (8 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(250 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持3 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。矽膠層析獲得固體，將其與溫乙醇一起研磨，獲得122 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.68 (s, 2H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65-7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)。

實例 01.28

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-N-[2-(甲基磺醯基)乙基]苯甲醯胺



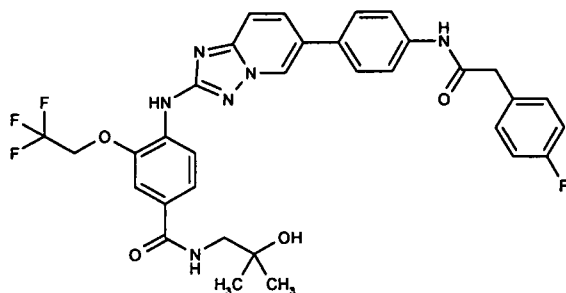
以Int3.4及Int11.12開始，以與製備實例01.27之程序類

似之方式製備實例 01.28。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.46 (t, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.60-3.74 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.63-7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

實例 01.29

4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



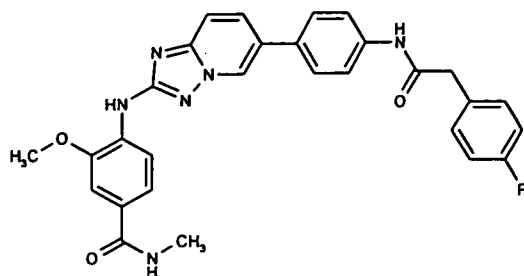
以 Int3.4 及 Int12.6 開始，以與製備實例 01.27 之程序類似之方式製備實例 01.29。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.12 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.63-7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)。

實例 01.30

4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

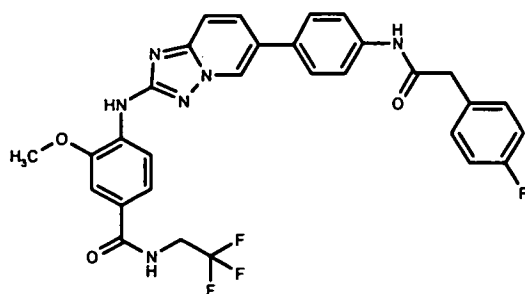


以 Int3.4 及 4-溴-3-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺開始，以與製備實例 01.27 之程序類似之方式製備實例 01.30。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=2.79 (d, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.25-8.38 (m, 3H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例 01.31

4-[[6-((4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)-3-甲氧基-N-((2,2,2-三氟乙基)胺基)苯甲醯基)苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-N-((2,2,2-三氟乙基)胺基)苯甲醯胺



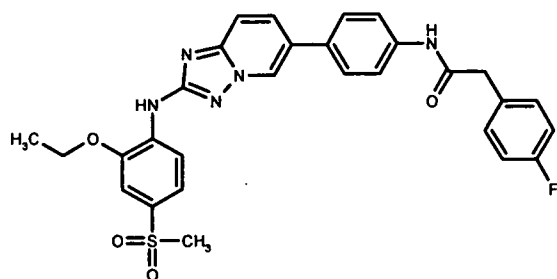
以 Int3.4 及 Int10.12 開始，以與製備實例 01.27 之程序類似之方式製備實例 01.31。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.70 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (dd, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.75 (s, 4H),

7.95 (dd, 1H), 8.35-8.42 (m, 2H), 8.98 (t, 1H), 9.12-9.18 (m, 1H), 10.47 (s, 1H)。

實例 01.32

N-[4-(2-{[2-乙氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺

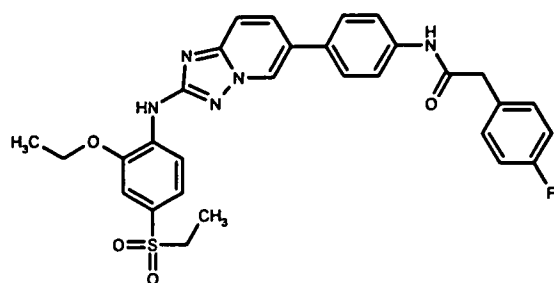


向 Int3.4 (200 mg) 存於甲苯 (5.0 mL) 及 NMP (2.5 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 Int11.15 (232 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鉀(II) 甲基-第三丁基醚加合物 (46 mg) 及 X-Phos (27 mg) 並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在 r.t. 下將混合物攪拌 5 分鐘。添加磷酸鉀粉末 (587 mg) 並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持 2 h。經由胺基相矽膠管柱過濾反應混合物並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫 DCM 一起研磨，獲得 150 mg 標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=1.43 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62-7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.41-8.54 (m, 2H), 9.10 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H)。

實例 01.33

N-[4-(2-{[2-乙氧基-4-(乙基磺酰基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺

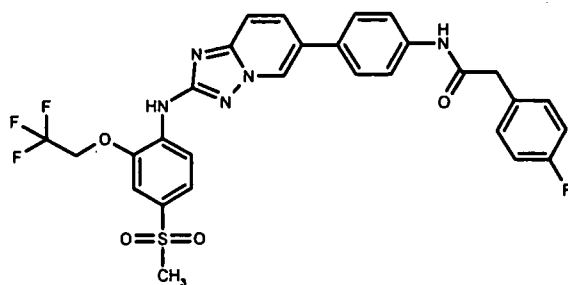


向Int3.4 (100 mg)存於甲苯(2.5 mL)及NMP (1.4 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int11.17 (122 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)及X-Phos (13 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(293 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。將混合物加熱至回流並保持35分鐘。經由胺基相矽膠管柱過濾反應混合物並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫DCM一起研磨，獲得68 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.22 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.64-7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45-8.55 (m, 2H), 9.11 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H)。

實例 01.34

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[4-(甲基磺酰基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙酰胺

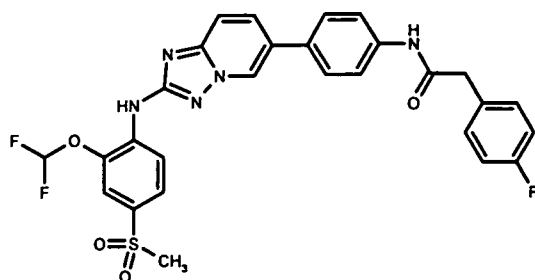


在密封管向Int3.4 (500 mg)存於甲苯(15 mL)及NMP (5 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int12.9 (600 mg)、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(114 mg)、X-Phos (67 mg)及磷酸鉀粉末(1.03 g)。將該管脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至120°C並保持16 h。在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與乙醇一起研磨，獲得600 mg標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=3.17 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.57-7.77 (m, 7H), 7.94 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.27 (s, 1H)。

實例 01.35

N-[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺



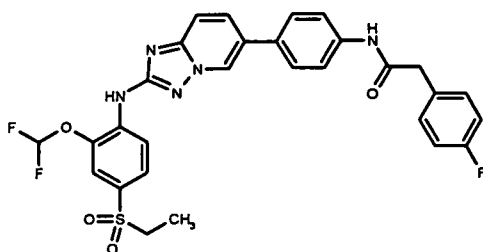
以Int3.4及Int17.3開始，以與製備實例01.27之程序類似

之方式製備實例01.35。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.68-7.80 (m, 6H), 7.82 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.13-9.16 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例01.36

N-[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(乙基磺酰基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺

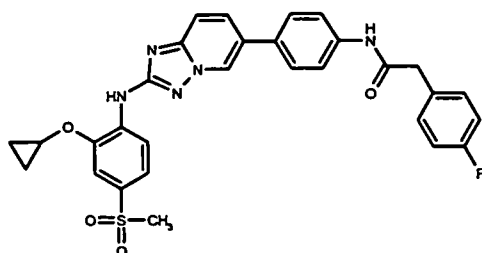


以 Int3.4 及 Int17.5 開始，以與製備實例01.27之程序類似之方式製備實例01.36。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69-7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

實例01.37

N-[4-(2-{[2-(環丙氧基)-4-(甲基磺酰基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙酰胺

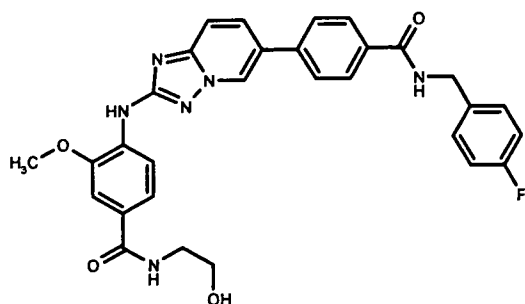


向Int3.4 (98 mg)存於甲苯(2.5 mL)及NMP (1.4 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int18.3 (118 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(22 mg)及X-Phos (13 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(288 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。用油浴將混合物加熱至85°C並保持35分鐘。經由胺基相矽膠管柱過濾反應混合物並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫DCM一起研磨，獲得65 mg標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0.72-0.94 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.03-4.14 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.61-7.78 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.26 (s, 1H)。

實例 02.1

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-N-(2-羥基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



在密封管中向Int5.2 (100 mg)存於甲苯(4.0 mL)及NMP

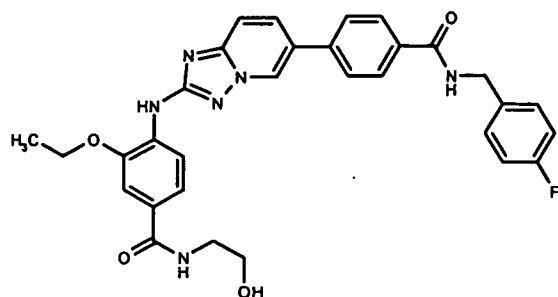
(1.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.3 (114 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)、X-Phos (13 mg)及磷酸鉀粉末(294 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至130°C並保持2 h。添加DCM及甲醇(100:1)之混合物，藉由過濾去除固體並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫乙醇一起研磨，獲得70 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.30-3.35 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83-8.05 (m, 5H), 8.22-8.40 (m, 3H), 9.11 (t, 1H), 9.27 (s, 1H)。

以中間體Int5.2開始，以與製備實例02.1之程序類似之方式製備實例02.2至實例02.4。

實例 02.2

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺



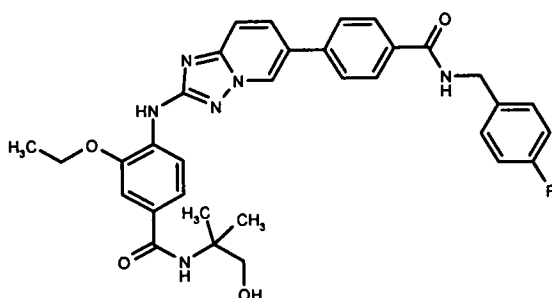
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.43 (t, 3H), 3.27-

3.34 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.88-8.04 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 8.28-8.35 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H)。

起始材料：中間體Int5.2；4-溴-3-乙氧基-N-(2-羥基乙基)苯甲醯胺(Int11.5)

實例 02.3

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺



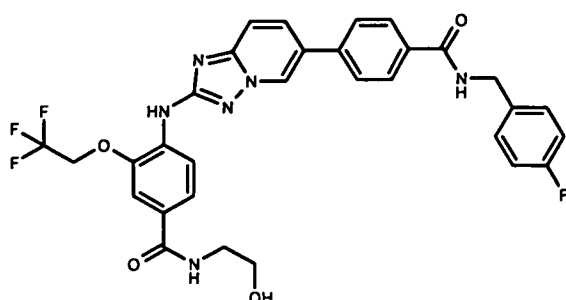
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.43-3.53 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.87-4.96 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.28-7.51 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.87-8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (d, 1H)。

起始材料：中間體Int5.2；4-溴-3-乙氧基-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺(Int11.7)

實例 02.4

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并

[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺

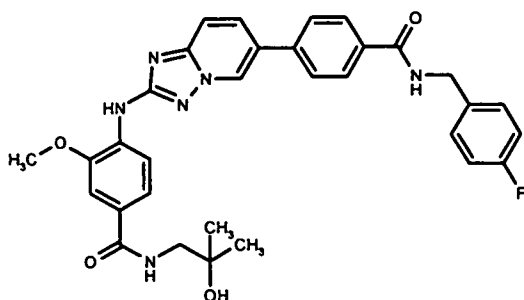


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.29-3.36 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.68-4.77 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.56-7.74 (m, 3H), 7.85-8.07 (m, 5H), 8.24-8.39 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.24-9.33 (m, 1H)。

起始材料：中間體Int5.2；4-溴-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺(Int12.3)

實例 02.5

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基苯甲醯胺



向Int5.2 (100 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (1.5 mL)中之

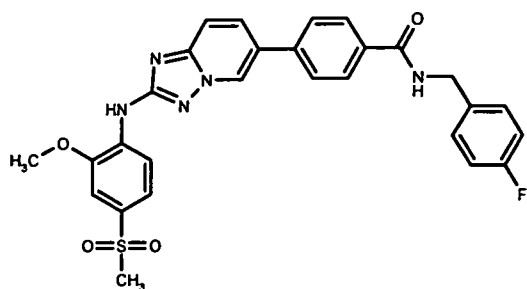
攪拌懸浮液中添加Int10.4 (167 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)及X-Phos (13 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(294 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其自乙酸乙酯重結晶，獲得72 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.86-8.05 (m, 5H), 8.16 (t, 1H), 8.26-8.39 (m, 2H), 9.07-9.17 (m, 1H), 9.27 (d, 1H)。

以中間體Int5.2開始，以與製備實例02.5之程序類似之方式製備實例02.6至實例02.7。

實例02.6

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺

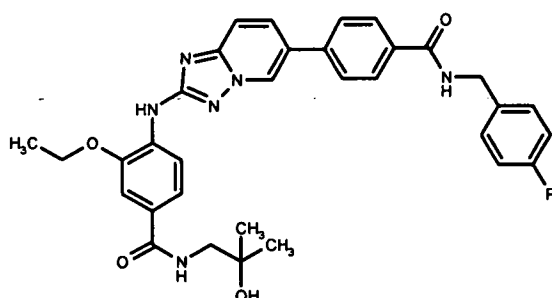


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.88-8.00 (m, 4H), 8.03 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.25-9.32 (m, 1H)。

起始材料：中間體 Int5.2；1-溴-2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯 (Int10.11)

實例 02.7

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲醯胺

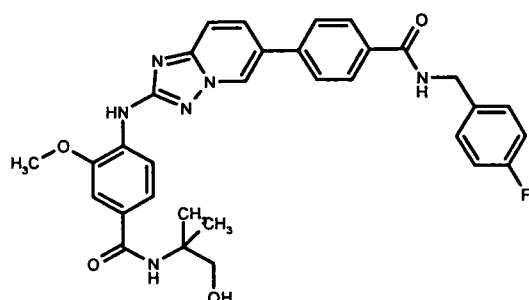


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.08 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.85-8.06 (m, 5H), 8.14 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H)。

起始材料：中間體 Int5.2；4-溴-3-乙氧基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲醯胺 (Int11.6)

實例 02.8

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并
[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧
基苯甲酰胺

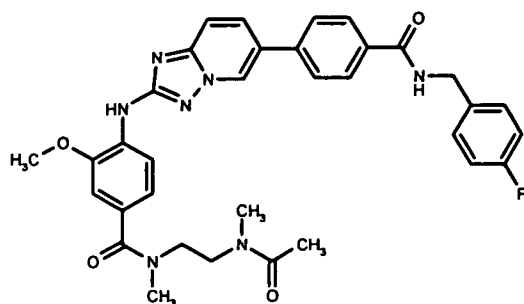


向Int5.2 (250 mg)存於甲苯(6.5 mL)及NMP (3.0 mL)中之
攪拌懸浮液中添加Int10.5 (314 mg)、氯(2-二環己基膦基-
2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]鈦(II)
甲基-第三丁基醚加合物(57 mg)及X-Phos (34 mg)並將燒瓶
脫氣兩次且用氬回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加
磷酸鉀粉末(734 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混
合物加熱至回流並保持2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反
應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)
並在真空中去除溶劑。依次進行胺基相矽膠層析、矽膠層
析獲得210 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.28 (br. s., 6H),
3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.09-
7.17 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.47
(dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.87-8.05 (m, 5H), 8.24-8.34 (m,
2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (dd, 1H)。

實例 02.9

N-{2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基}-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺

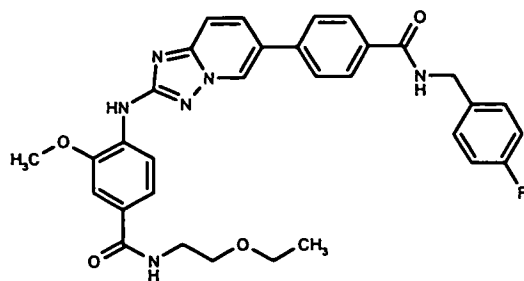


以中間體 Int5.2 及 *N*-{2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基}-4-溴-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(Int10.8)開始，以與製備實例 02.8 之程序類似之方式製備實例 02.9。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.97 (s, 3H), 2.72-3.15 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96-8.06 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.18 (s, 1H)。

實例 02.10

N-(2-乙氧基乙基)-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺

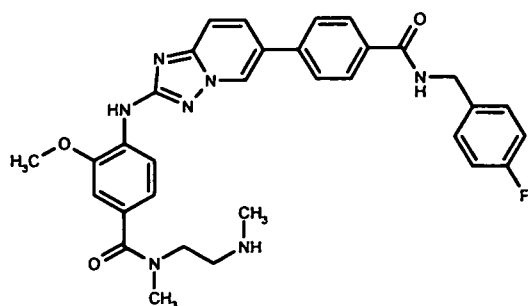


在密封管中向Int5.2 (100 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (0.3 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.6 (125 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加合物(23 mg)、X-Phos (13 mg)及第三丁醇鈉(133 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氬回填。用油浴將混合物加熱至130℃並保持2 h。添加水並用DCM及甲醇(100:1)之混合物萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫乙醇一起研磨，獲得70 mg標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.09 (t, 3H), 3.34-3.50 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.87-8.05 (m, 5H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.40 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H)。

實例 02.11

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺

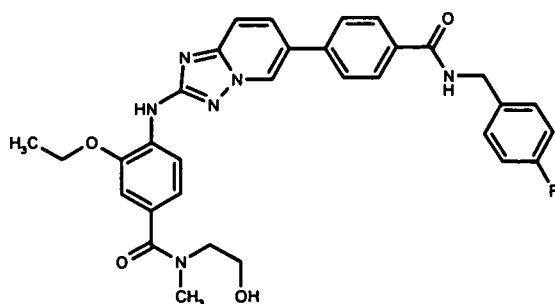


向中間體實例Int16.2 (65 mg)存於DCM (1 mL)中之攪拌懸浮液中添加TFA (0.5 mL)。在r.t.下將混合物攪拌2 h。添加半飽和碳酸氫鈉溶液直至達到pH 9。藉由過濾收集沈澱固體。藉由胺基相矽膠層析純化獲得38 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 檢測信號): δ [ppm]=2.30 (s, 3H), 2.69-2.76 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.04-7.18 (m, 4H), 7.41 (dd, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96-8.06 (m, 4H), 8.31 (d, 1H), 8.84-8.91 (m, 1H), 9.18 (s, 1H)。

實例 02.12

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-N-(2-羥基乙基)-N-甲基苯甲醯胺



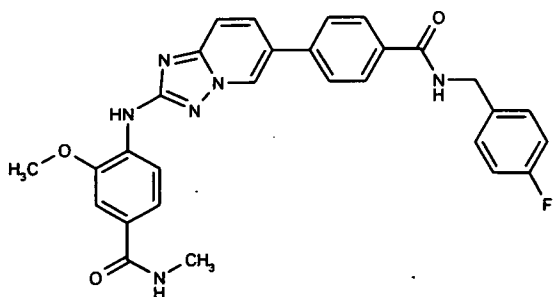
向Int5.2 (100 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (1.3 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int11.11 (176 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈰(II)甲基-第三丁基醚加合物(16 mg)及X-Phos (9 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。在r.t.下將混合物攪拌5分鐘。添加磷酸鉀粉末(294 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。將混

合物加熱至回流並保持 1 h。添加水並用乙酸乙酯及甲醇 (10: 1) 萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。將乙醇(5 mL)及 2 N 鹽酸(1 mL)添加至殘餘物中並將混合物攪拌 15 分鐘。添加半飽和碳酸氫鈉溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與二異丙基醚一起研磨，獲得 27 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.40 (t, 3H), 2.96 (br. s., 3H), 3.32-3.63 (m, 4H), 4.13 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.86-8.05 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H)。

實例 02.13

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



向 Int5.2 (90 mg) 存於甲苯 (3.0 mL) 及 NMP (0.4 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 4-溴-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺 (104 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯

基)[2-(2-氨基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(14 mg)及 X-Phos (8 mg)及將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。在 r.t. 下將混合物攪拌 5 分鐘。添加磷酸鉀粉末(254 mg)並將燒瓶脫氣兩次且用氫回填。將混合物加熱至回流並保持 3 h。

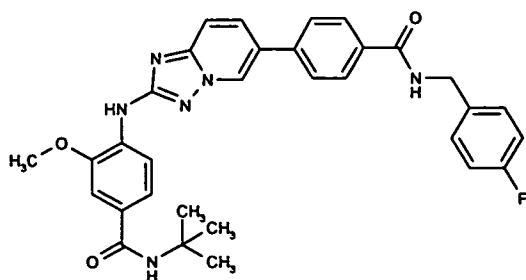
添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。

矽膠層析獲得固體，將其與溫乙醇一起研磨，獲得 95 mg 標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.80 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.27-8.38 (m, 3H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H)。

實例 02.14

N-第三丁基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酰胺

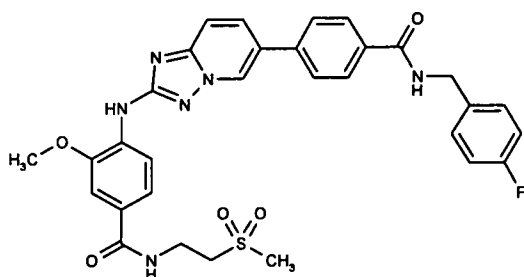


以 Int5.2 及 4-溴-*N*-第三丁基-3-甲氧基苯甲酰胺開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.14。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.40 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.99-8.07 (m, 3H), 8.29-8.35 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H)。

實例 02.15

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-[2-(甲基磺基)乙基]苯甲磺胺

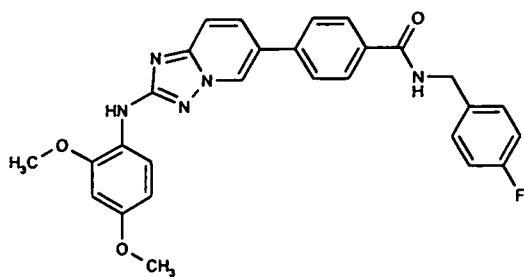


以 Int5.2 及 Int10.13 開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.15。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H)。

實例 02.16

4-{2-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}-*N*-(4-氟苯基)苯甲磺胺

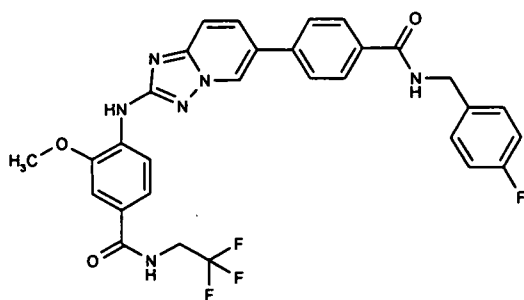


以 Int5.2 及 1-溴-2,4-二甲氧基苯開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.16。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.86-7.93 (m, 3H), 7.93-8.03 (m, 4H), 9.14 (t, 1H), 9.21 (d, 1H)。

實例 02.17

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲酯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酯胺



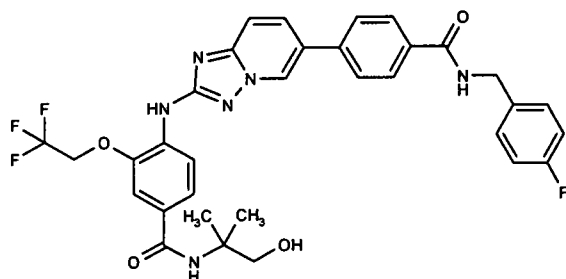
以 Int5.2 及 Int10.12 開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.17。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.96 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (t,

1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H)。

實例 02.18

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基]-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺

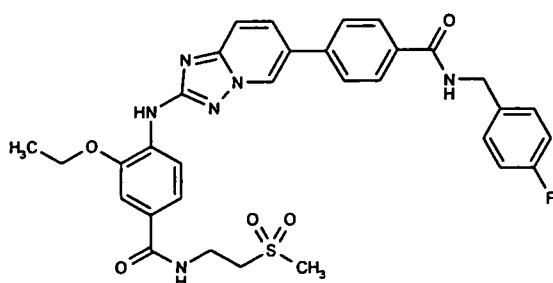


以 Int5.2 及 Int12.5 開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.18。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.90-5.00 (m, 3H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H)。

實例 02.19

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基]-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]苯甲酰胺

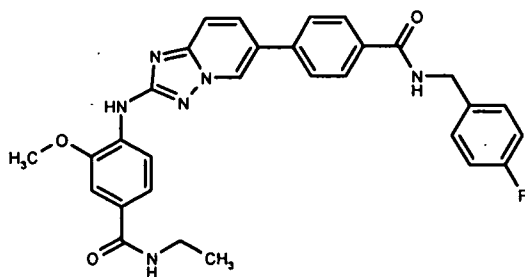


以 Int5.2 及 Int11.12 開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.19。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.43 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 7.96-8.05 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H)。

實例 02.20

N-乙基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺

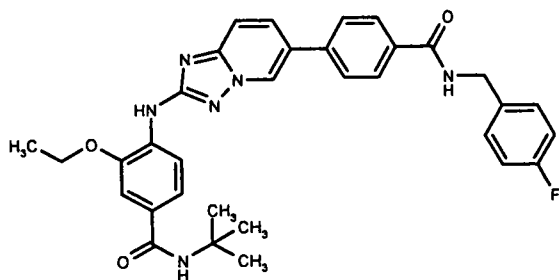


以 Int5.2 及 4-溴-*N*-乙基-3-甲氧基-苯甲醯胺開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 013.21。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.10 (t, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.98 (d, 3H), 8.29-8.35 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H)。

實例 02.21

N-第三丁基-3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]苯甲醯胺

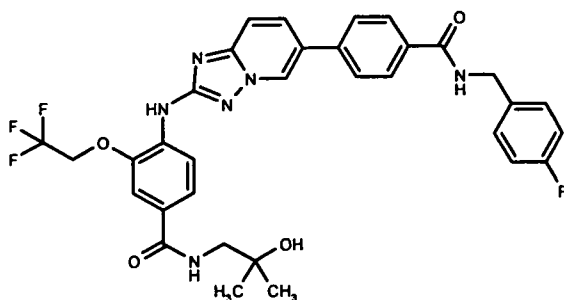


以 Int5.2 及 Int11.3 開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.21。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=1.40 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (s, 1H)。

實例 02.22

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



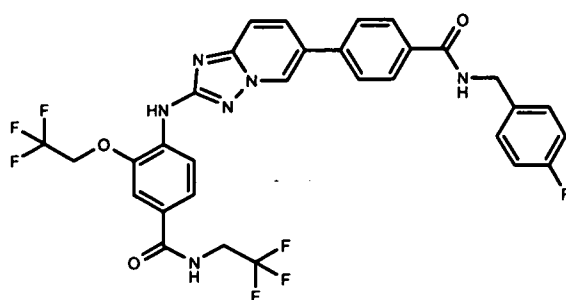
以 Int5.2 及 Int12.6 開始，以與製備實例 02.13 之程序類似

之方式製備實例02.22。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.12 (s, 6H), 3.28 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.63-7.78 (m, 3H), 7.91-7.99 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.19 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H)。

實例02.23

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲酯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

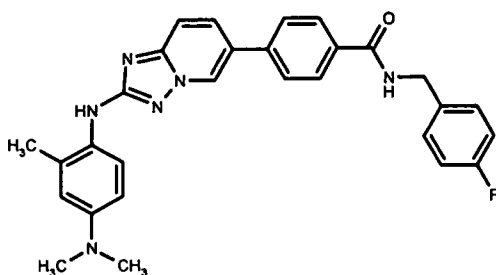


以 Int5.2 及 Int12.4 開始，以與製備實例02.13之程序類似之方式製備實例02.23。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=4.06-4.20 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 3H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.38-8.46 (m, 2H), 8.94 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.29-9.35 (m, 1H)。

實例02.24

4-(2-{[4-(二甲基胺基)-2-甲基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并

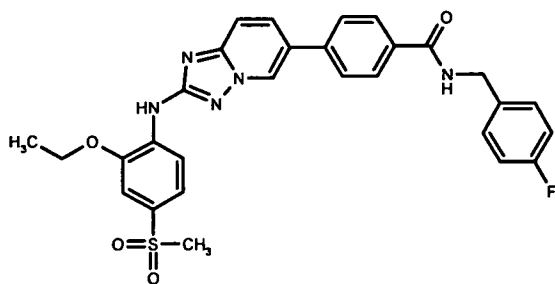
[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺

以 Int5.2 及 4-溴-*N,N*,3-三甲基苯胺開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 02.24。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.22 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 4.48 (d, 2H), 6.53-6.64 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 7.96-8.03 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.12 (t, 1H)。

實例 02.25

4-(2-{[2-乙氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺



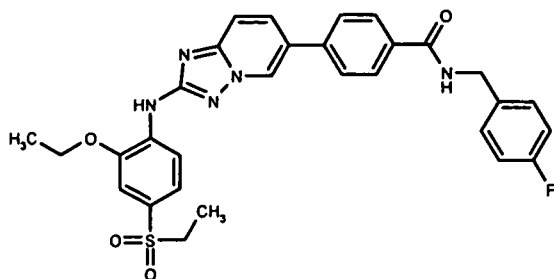
以 Int5.2 及 Int11.15 開始，以與製備實例 01.32 之程序類似之方式製備實例 02.25。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.44 (t, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H),

7.87-8.05 (m, 5H), 8.49 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.27 (dd, 1H)。

實例 02.26

4-(2-{[2-乙氧基-4-(乙基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺

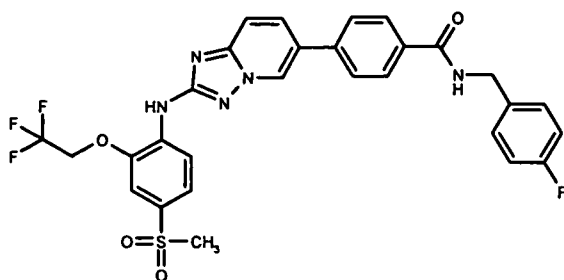


以 Int5.2 及 Int11.17 開始，以與製備實例 01.33 之程序類似之方式製備實例 02.26。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85-8.08 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H)。

實例 02.27

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[4-(甲基磺醯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺

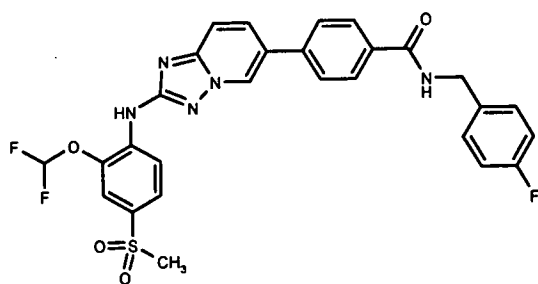


以 Int5.2 及 Int12.9 開始，以與製備實例 01.32 之程序類似之方式製備實例 02.27。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.17 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.85-8.09 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.28 (s, 1H)。

實例 02.28

4-(2-{{2-(二氟甲氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基}胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺

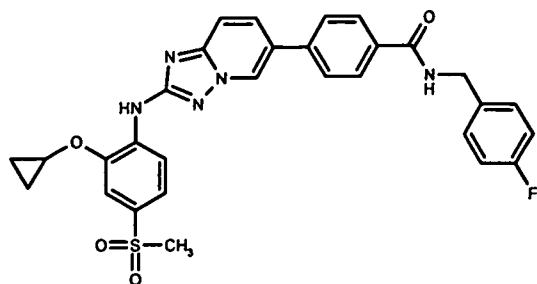


以 Int5.2 及 Int17.3 開始，以與製備實例 01.27 之程序類似之方式製備實例 02.28。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.23 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29-9.33 (m, 1H), 9.51 (s, 1H)。

實例 02.29

4-(2-{{2-(環丙氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基}胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺

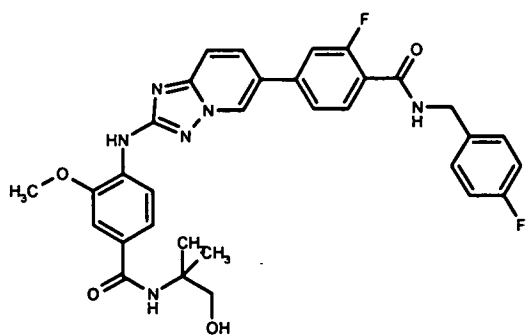


以 Int5.2 及 Int18.3 開始，以與製備實例 01.37 之程序類似之方式製備實例 02.29。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=0.83-0.96 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 4.13 (tt, 1H), 4.50 (d, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93-8.05 (m, 4H), 8.07 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H)。

實例 03.1

2-氟-N-(4-氟苯基)-4-[2-({4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲醯基}-2-甲氧基苯基)胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯甲醯胺



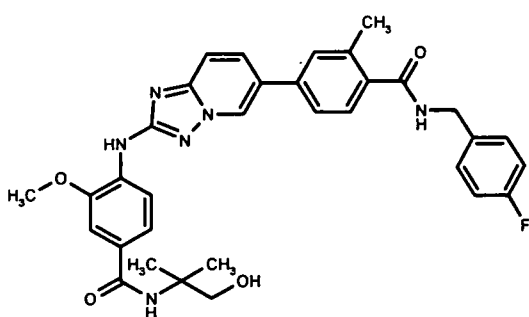
在密封管中向 Int6.2 (100 mg) 存於甲苯 (4.0 mL) 及 NMP (1.0 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 Int10.5 (119 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙

基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(22 mg)、X-Phos(13 mg)及磷酸鉀粉末(280 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至130℃並保持2 h。添加DCM及甲醇(100:1)之混合物，藉由過濾去除固體並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與乙酸乙酯一起研磨，獲得40 mg標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.30-7.51 (m, 5H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.24-8.37 (m, 2H), 8.85-8.96 (m, 1H), 9.32 (d, 1H)。

實例 04.1

N-(4-氟苯基)-4-[2-({4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基甲醯基]-2-甲氧基苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]-2-甲基苯甲醯胺



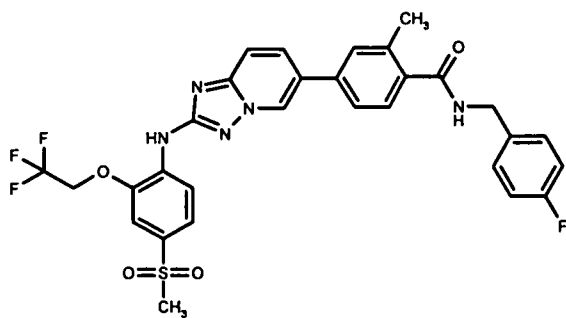
在密封管中向Int7.2 (100 mg)存於甲苯(4.0 mL)及NMP(1.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.5 (120 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(22 mg)、X-Phos

(13 mg)及磷酸鉀粉末(282 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至130°C並保持2 h。添加DCM及甲醇(100:1)之混合物，藉由過濾去除固體並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得45 mg標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 6H), 7.61-7.73 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.23-8.35 (m, 2H), 8.85 (t, 1H), 9.19 (dd, 1H)。

實例 04.2

N-(4-氟苯基)-2-甲基-4-(2-{[4-(甲基磺基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺



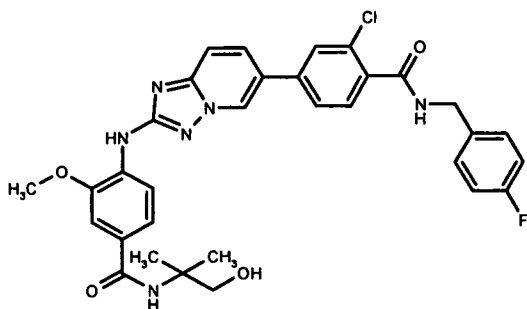
以 Int7.2 及 Int12.9 開始，以與製備實例 04.1 之程序類似之方式製備實例 04.2。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.58-7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 9.22 (dd,

1H)。

實例 05.1

2-氯-N-(4-氯苯基)-4-[2-({4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基甲醯基]-2-甲氧基苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯甲醯胺



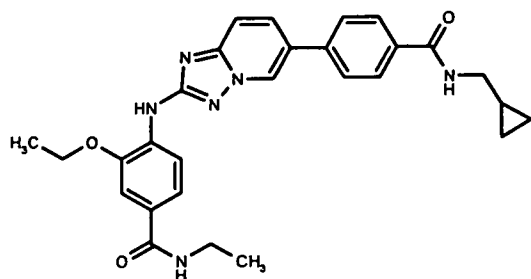
在密封管中向Int8.2 (100 mg)存於甲苯(3.0 mL)及NMP (0.3 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int10.5 (115 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加合物(221 mg)、X-Phos (12 mg)及磷酸鉀粉末(268 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至100°C並保持3 h。添加DCM及甲醇(100:1)之混合物，藉由過濾去除固體並在真空中去除溶劑。依次進行胺基相矽膠層析、製備型反相HPLC，獲得固體，將其自DCM及二異丙基醚重結晶，獲得35 mg標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.94-8.04 (m, 2H), 8.25-8.35

(m, 2H), 9.02 (t, 1H), 9.30 (d, 1H)。

實例 06.1

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并
[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-乙氧基-*N*-乙基苯甲醯胺

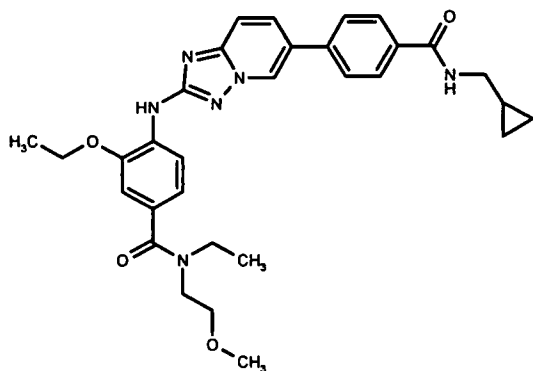


向 Int5.4 (1500 mg) 存於甲苯 (44.0 mL) 及 NMP (9.0 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 4-溴-3-乙氧基-*N*-乙基苯甲醯胺 (Int11.4) (1762 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈰(II)甲基-第三丁基醚加合物 (242 mg) 及 X-Phos (140 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。在 r.t. 下將混合物攪拌 5 分鐘。添加第三丁醇鈉 (2.35 g)，將燒瓶脫氣兩次並用氫回填且將混合物加熱至回流並保持 2 h。添加水並藉由過濾分離沈澱固體。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與 DCM 一起研磨，獲得 2.2 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.16-0.25 (m, 2H), 0.36-0.45 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.82-8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.27 (d, 1H)。

實例 06.2

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲鹽基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-乙氧基-*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲鹽胺



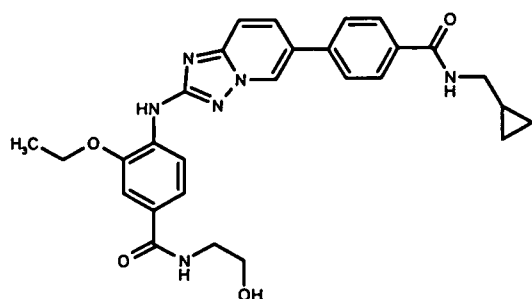
向 Int5.4 (96 mg) 存於甲苯 (3.0 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 4-溴-3-乙氧基-*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲鹽胺 (Int11.9) (206 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物 (13 mg) 及 X-Phos (8 mg) 並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。在 r.t. 下將混合物攪拌 5 分鐘。添加第三丁醇鈉 (150 mg) 並將燒瓶脫氣兩次且用氬回填。將混合物加熱至回流並保持 2 h。添加水並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，乾燥(硫酸鈉)並在真空中去除溶劑。依次進行矽膠層析、胺基相矽膠層析，獲得固體，將其與乙酸乙酯及己烷之混合物一起研磨，獲得 62 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.17-0.25 (m, 2H), 0.36-0.47 (m, 2H), 0.92-1.14 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 3.14 (t,

2H), 3.23 (s, 3H), 3.31-3.58 (m, 6H), 4.13 (q, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.85-7.97 (m, 4H), 8.00 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.26 (s, 1H)。

實例 06.3

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-乙氧基-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺



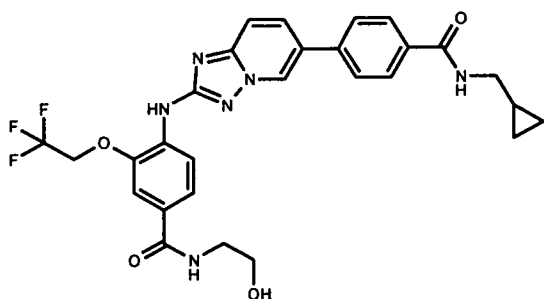
在密封管中向Int5.4 (80 mg)存於甲苯(4.0 mL)及NMP (1.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加Int11.5 (112 mg)、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)甲基-第三丁基醚加合物(22 mg)、X-Phos (13 mg)及磷酸鉀粉末(276 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氫回填。用油浴將混合物加熱至130°C並保持2 h。添加DCM及甲醇(100:1)之混合物，藉由過濾去除固體並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其與溫乙醇一起研磨，獲得75 mg標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=0.18-0.24 (m, 2H), 0.38-0.44 (m, 2H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.69-4.74 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86-7.98

(m, 4H), 8.01 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28-8.36 (m, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.28 (dd, 1H)。

實例 06.4

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺



以中間體 Int5.4 及 4-溴-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺(Int12.3)開始，以與製備實例 06.3 之程序類似之方式製備實例 06.4。

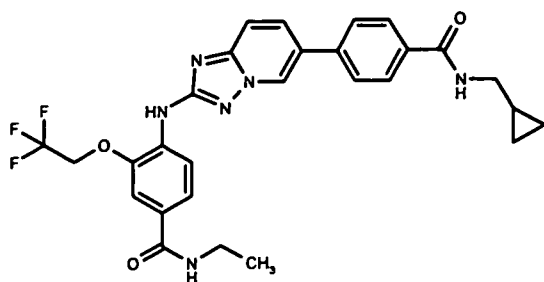
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=0.17-0.24 (m, 2H), 0.36-0.45 (m, 2H), 0.96-1.07 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.58-7.73 (m, 3H), 7.87-7.98 (m, 4H), 8.02 (dd, 1H), 8.26-8.37 (m, 3H), 8.63 (t, 1H), 9.29 (dd, 1H)。

起始材料：中間體 Int5.4；4-溴-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺(Int12.3)

實例 06.5

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-乙基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲

醯胺

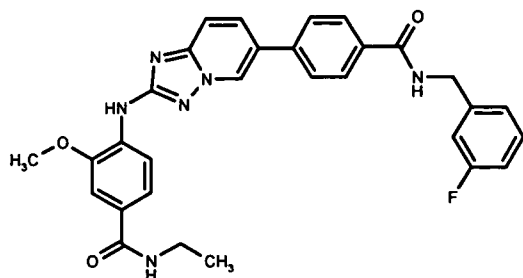


將 4-(2-胺基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺 Int5.4 (100 mg, 76% 純度)、*N*-乙基-4-碘-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺 Int14.2 (111 mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)(18 mg)、X-Phos (12 mg) 及第三丁醇鈉(43.4 mg)預混合，並添加脫氣甲苯(1.5 mL)。經 6h 將混合物加熱至 130°C。隨後，添加 DCM，且用飽和碳酸鈉水溶液洗滌混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，並蒸發溶劑。藉由在矽膠上進行急驟層析(溶析液：乙酸乙酯/環己烷梯度 4:1 至 8:1)來純化粗製產物。將產物與 DCM/第三丁基甲基醚/戊烷一起研磨並藉由抽吸過濾收集，產生 30 mg (21%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=0.22-0.28 (m, 2H), 0.41-0.49 (m, 2H), 1.00-1.11 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.90-8.02 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H), 8.66 (t, 1H), 9.32 (s, 1H)。

實例 07.1

N-乙基-4-[(6-{4-[(3-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酰胺

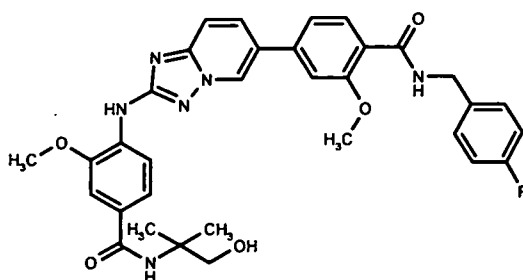


以 Int5.8 及 4-溴-*N*-乙基-3-甲氧基-苯甲酰胺開始，以與製備實例 02.13 之程序類似之方式製備實例 07.1。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=1.14 (t, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 8.00-8.10 (m, 3H), 8.31-8.40 (m, 3H), 9.19 (t, 1H), 9.32 (s, 1H)。

實例 08.1

N-(4-氟苯基)-4-[2-({4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)氨基甲酰基]-2-甲氧基苯基}氨基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]-2-甲氧基苯甲酰胺



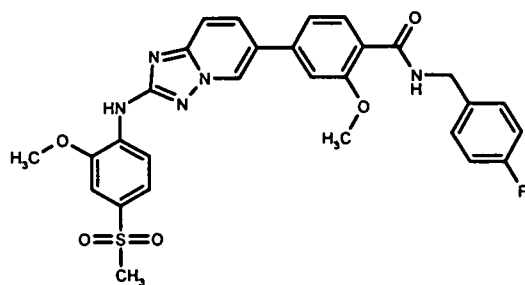
向 Int9.2 (100 mg) 存於甲苯 (3.0 mL) 及 NMP (1.0 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 Int10.5 (115 mg)、氯(2-二環己基膦基-

2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) 甲基-第三丁基醚加合物 (21 mg) 及 X-Phos (12 mg) 及磷酸鉀粉末 (271 mg)。將燒瓶脫氣兩次並用氬回填。將混合物加熱至回流並保持 3 h。在真空中去除溶劑。依次進行胺基相矽膠層析、製備型反相 HPLC 獲得 200 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.04-7.19 (m, 2H), 7.30-7.54 (m, 7H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.25-8.34 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.33 (s, 1H)。

實例 09.1

N-(4-氟苯甲基)-2-甲氧基-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺



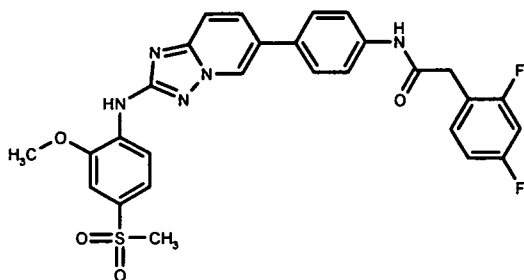
以 Int9.2 及 Int10.11 開始，以與製備實例 01.32 之程序類似之方式製備實例 09.1。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.68 (s,

1H), 8.74 (t, 1H), 9.35 (d, 1H)。

實例 10.1

2-(2,4-二氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺

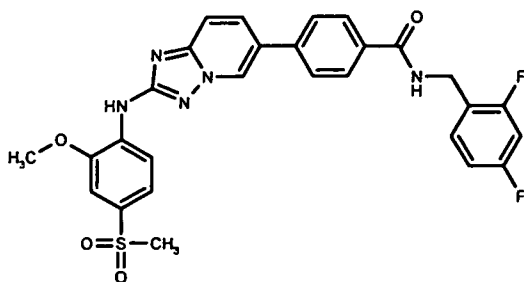


以 Int3.6 及 Int10.11 開始，以與製備實例 01.32 之程序類似之方式製備實例 10.1。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=3.16 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.61-7.79 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.31 (s, 1H)。

實例 11.1

N-(2,4-二氟苯基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺

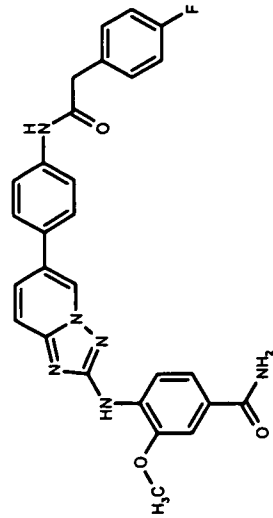
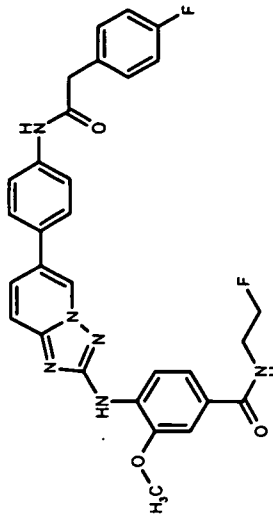
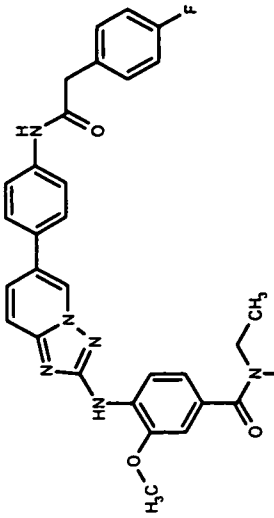


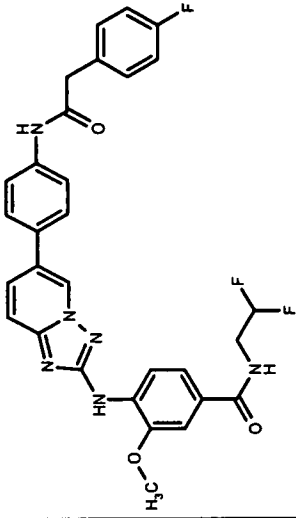
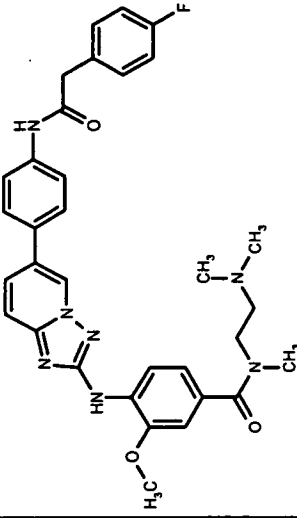
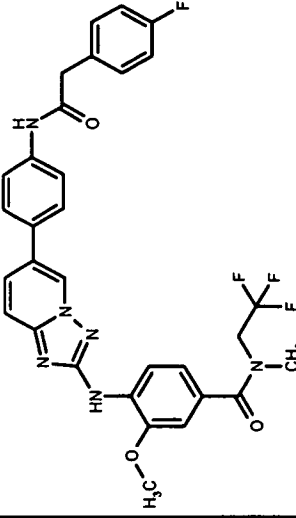
以 Int5.7 及 Int10.11 開始，以與製備實例 1.27 之程序類似之方式製備實例 11.1。

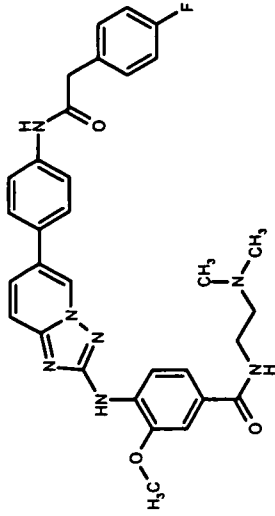
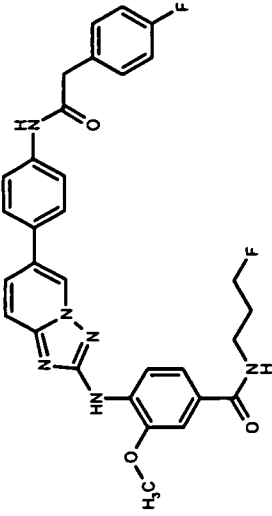
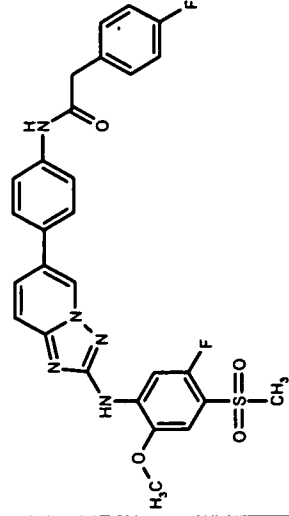
$^1\text{H-NMR}$ (400M Hz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (s, 1H)。

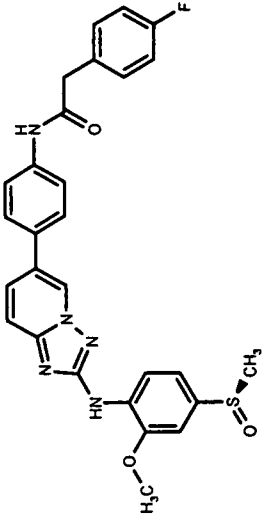
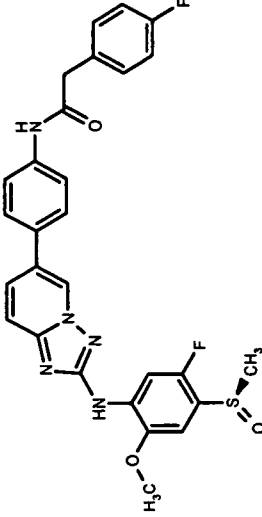
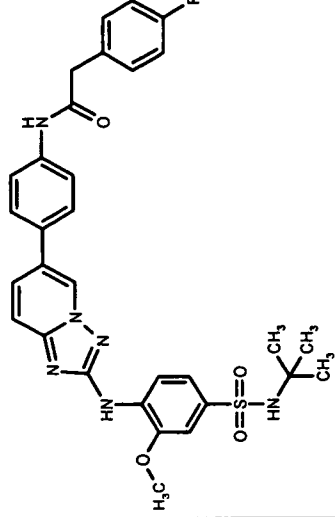
以與上述程序類似之方式製備以下實例：

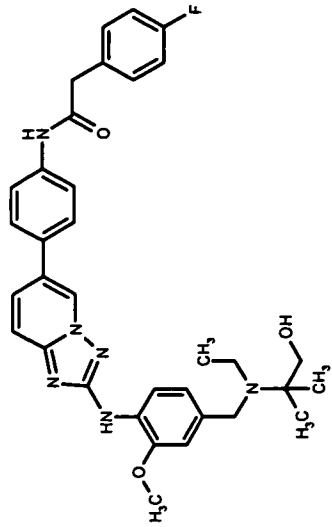
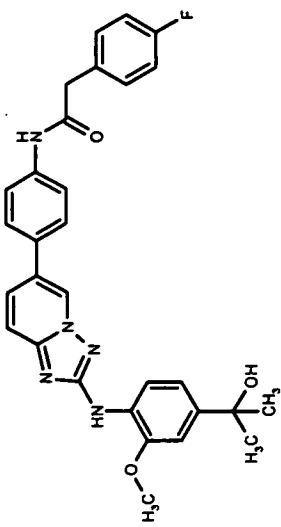
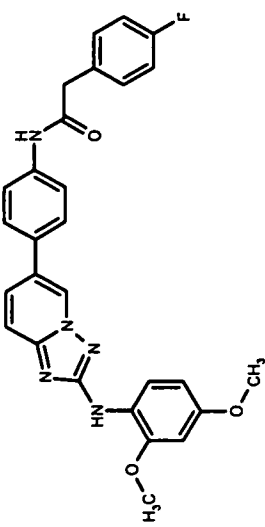
實例 編號	名稱	¹ H-NMR	結構	MW
實例 12.01	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙 基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- 3-甲氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基乙 基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.28 (s, 3H), 3.39-3.53 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)。		568.6
實例 12.02	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙 基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- 3-甲氧基- <i>N,N</i> -二甲基苯 甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.99 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69-7.80 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H)。		538.6
實例 12.03	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙 基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- 3-甲氧基- <i>N</i> -[2-(甲基磺 基)乙基]苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.62- 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.63- 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.28-8.41 (m, 2H), 8.61 (t, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。		616.7

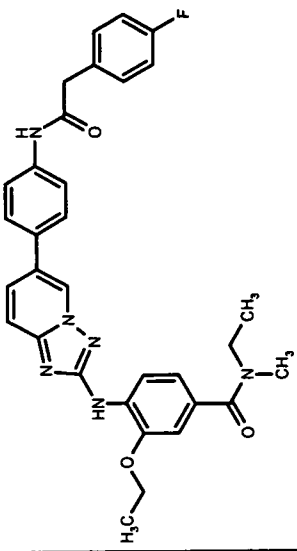
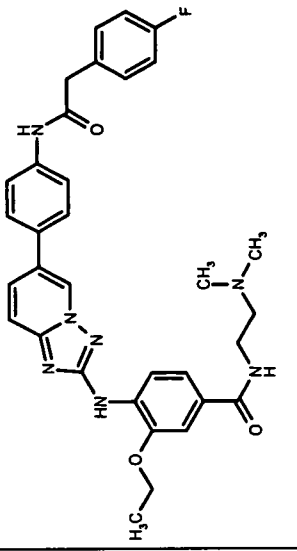
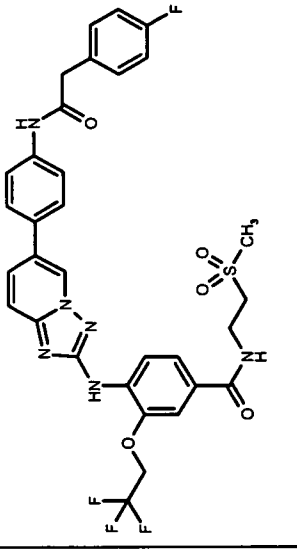
實例 12.04	4-{{6-(4-{{[(4-氟苯基)乙 基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}}- 3-甲氧基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.11- 7.20 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 5H), 7.88 (br. s., 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。		510.5
實例 12.05	<i>N</i> -(2-氟乙基)-4-{{[6-(4- {{[(4-氟苯基)乙醯基]胺 基}苯基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}}-3- 甲氧基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.50-3.58 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.64-7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.29-8.40 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。		556.6
實例 12.06	<i>N</i> -乙基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟 基)乙醯基]胺基}苯 基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡 啶-2-基]胺基}}-3-甲氧基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.13 (t, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35- 3.49 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。		552.6

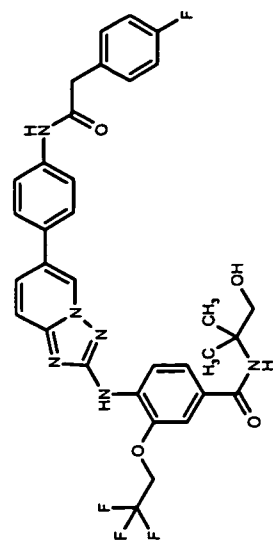
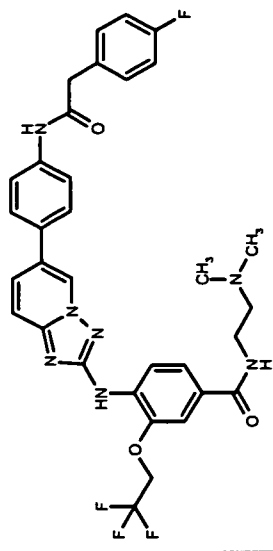
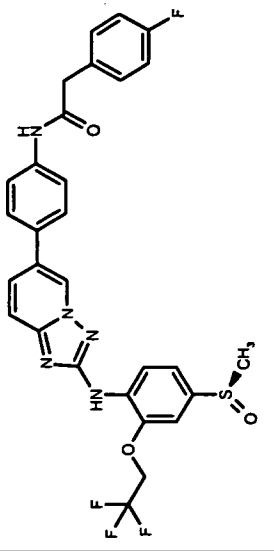
實例 12.07	<i>N</i> -(2,2-二氟乙基)-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯基}甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.68 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.95-6.30 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.34-8.41 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)。		574.6
實例 12.08	<i>N</i> -[2-(二甲基胺基)乙基]-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基- <i>N</i> -甲基苯基}甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.90-2.33 (m, 6H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.91-3.04 (m, 3H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (q, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)。		595.7
實例 12.09	4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)苯基}甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.11 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.26-4.40 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.07-9.16 (m, 1H), 10.30 (s, 1H)。		606.6

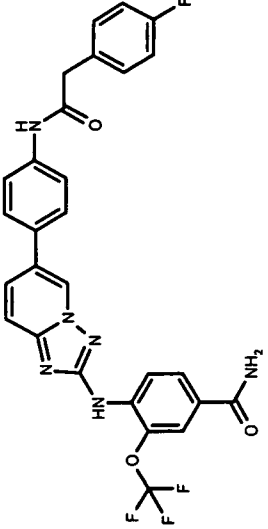
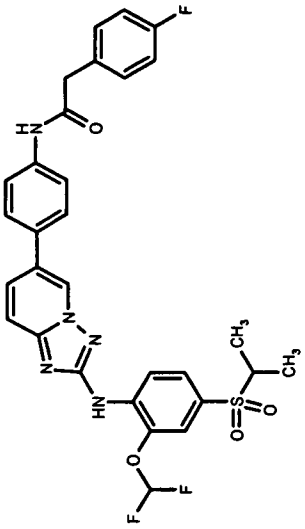
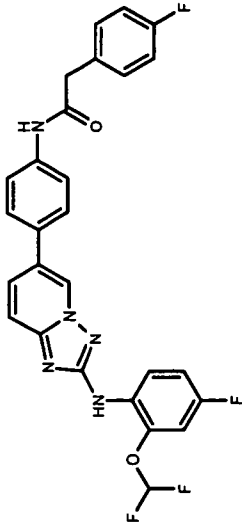
實例 12.10	<i>N</i> -[2-(二甲基胺基)乙基]- 4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙 基]胺基}苯基)[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- 3-甲氧基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.23 (s, 6H), 2.46 (qt, 2H), 3.35-3.41 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48- 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69-7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H) °		581.6
實例 12.11	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙 基]胺基}苯基)[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- <i>N</i> -(3-氟丙基)-3-甲氧基苯 甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.83-2.02 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.30 (s, 1H) °		570.6
實例 12.12	<i>N</i> -[4-(2-{[5-氟-2-甲氧基- 4-(甲基磺醯基)苯基]胺 基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡 啶-6-基)苯基]-2-(4-氟 基)乙醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.21-3.27 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.63-7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.28 (s, 1H) °		563.6

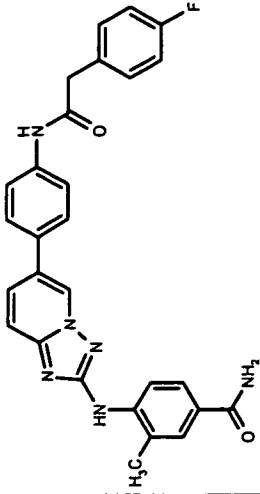
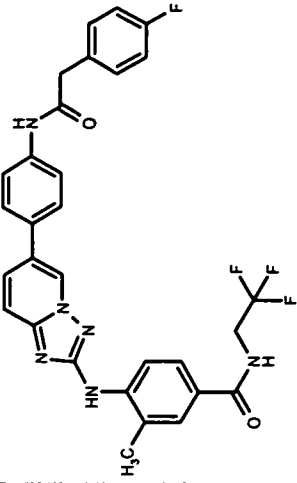
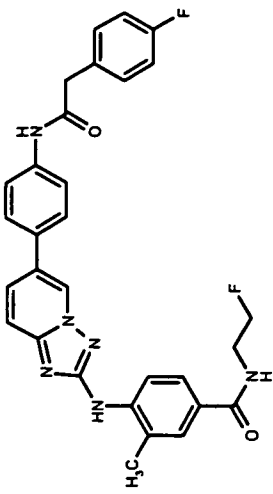
實例 12.13	2-(4-氟苯基)-N-[4-(2-{[2- 甲氧基-4-(甲基亞磺醯基) 苯基]胺基}[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-6-基)苯基]乙 醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 4H), 7.59-7.77 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。		529.6
實例 12.14	N-[4-(2-{[5-氟-2-甲氧基- 4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺 基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯 基)乙醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.79 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.61-7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。		547.6
實例 12.15	N-[4-(2-{[4-(第三丁基 磺醯基)-2-甲氧基苯基]胺 基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯 基)乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=1.14 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.29-7.48 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.68-7.80 (m, 4H), 7.89-7.98 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。		602.7

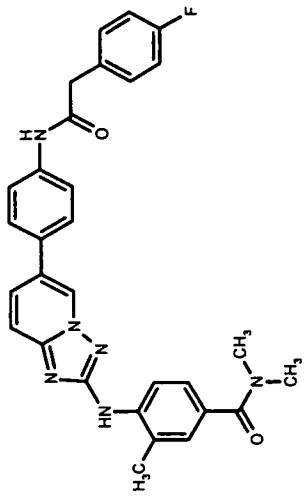
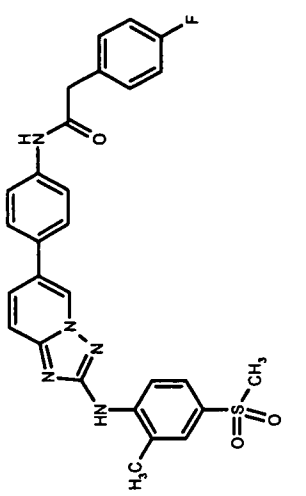
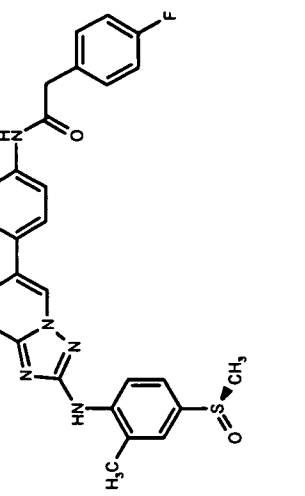
實例 12.16	<i>N</i> -(4-{2-[(4-{[乙基(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲基}-2-甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=0.82 (t, 3H), 1.01 (br. s., 6H), 2.60 (br. s., 2H), 3.27 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.25 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62-7.76 (m, 4H), 7.79-7.92 (m, 2H), 8.06 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。		596.7
實例 12.17	2-(4-氟苯基)- <i>N</i> -[4-(2-{[4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.41 (s, 6H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.25 (s, 1H)。		525.6
實例 12.18	<i>N</i> -(4-{2-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.54 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.30 (s, 1H)。		497.5

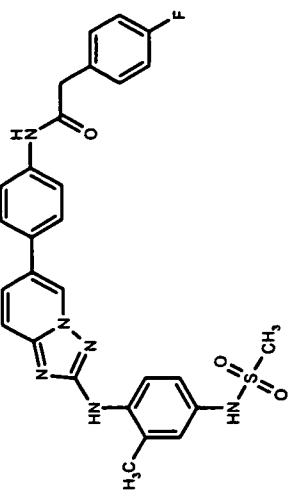
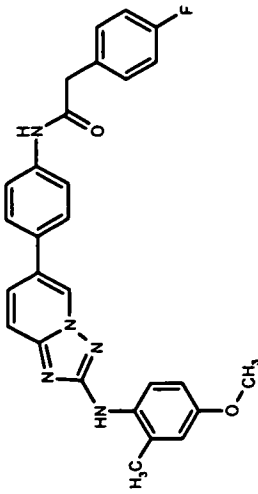
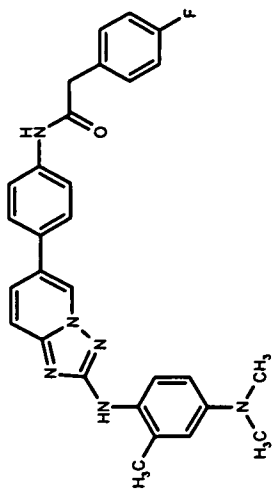
實例 12.19	3-乙氧基-N-乙基-4-{{[6-(4-{{[4-氟苯基]乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-N-甲基苯基甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.35-3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69-7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.31 (s, 1H)。		566.6
實例 12.20	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-乙氧基-4-{{[6-(4-{{[4-氟苯基]乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}苯基甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=1.46 (t, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70-7.81 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.11-9.16 (m, 1H), 10.31 (s, 1H)。		595.7
實例 12.21	4-{{[6-(4-{{[4-氟苯基]乙醯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]胺基}-N-[2-(甲基磺醯基)乙基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.63-3.76 (m, 4H), 4.92 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.60-7.79 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。		684.7

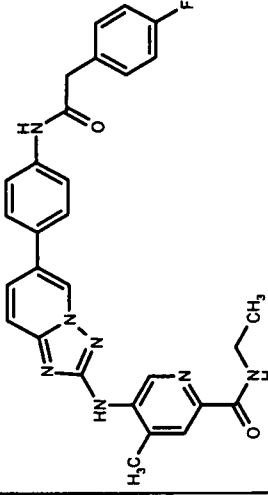
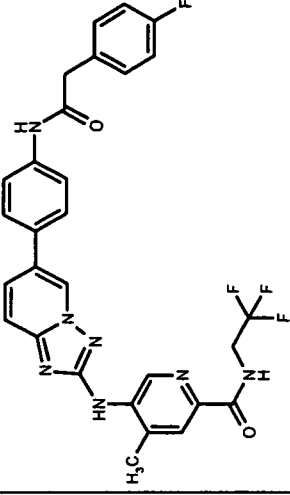
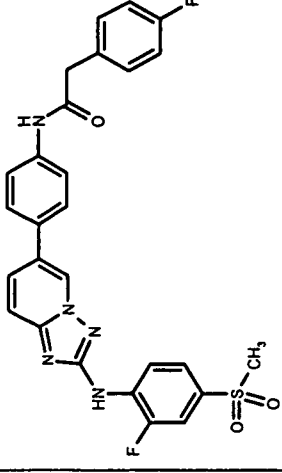
實例 12.22	4-[[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙酯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- <i>N</i> -(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.89-5.01 (m, 3H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。		650.6
實例 12.23	<i>N</i> -[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙酯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.21 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.09-7.24 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.58-7.84 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.22-8.33 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H)。		649.6
實例 12.24	2-(4-氟苯基)- <i>N</i> -[4-(2-{{[(4-氟苯基)乙酯基]胺基}苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]乙酯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.61-7.76 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。		597.6

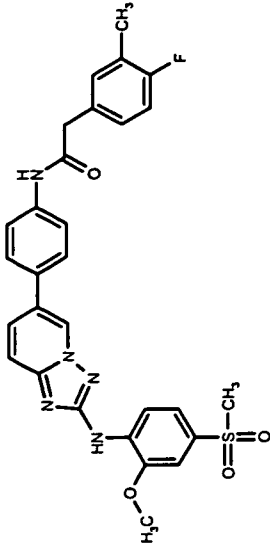
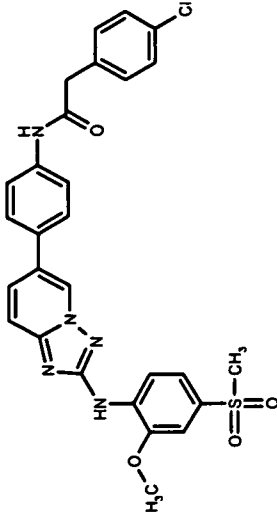
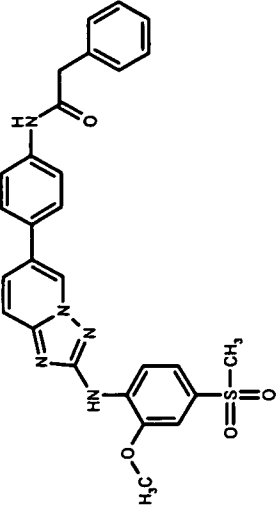
實例 12.25	4-{6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.64 (s, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.64-7.76 (m, 5H), 7.83 (br. s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。		564.5
實例 12.26	<i>N</i> -[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(丙-2-基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.18 (d, 6H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.68-7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。		609.6
實例 12.27	<i>N</i> -[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.67 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.20 (1H, t), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.17-8.28 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 10.29 (s, 1H)。		521.5

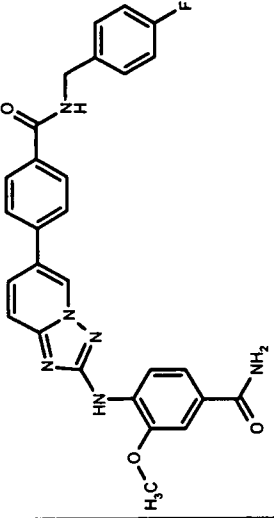
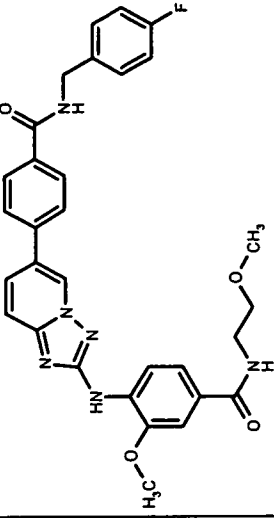
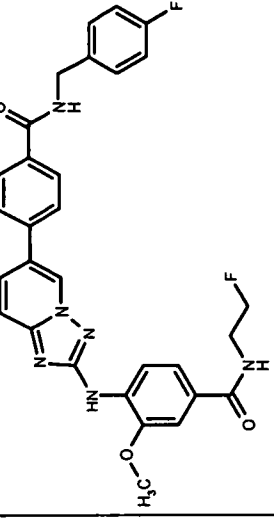
實例 12.28	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.36 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68-7.84 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.31 (s, 1H) °		494.5
實例 12.29	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-甲基- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.38 (s, 3H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.99-4.15 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69-7.80 (m, 6H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.88 (t, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.32 (s, 1H) °		576.6
實例 12.30	<i>N</i> -(2-氟乙基)-4-{[6-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-3-甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.37 (s, 3H), 3.52 (q, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68-7.80 (m, 6H), 7.92 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H) °		540.6

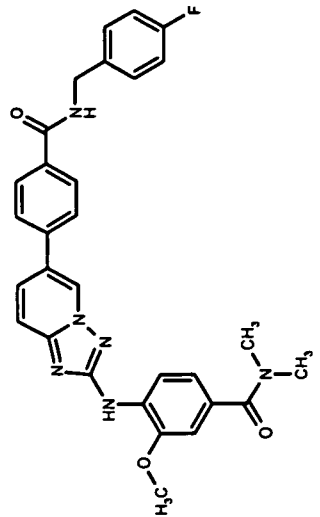
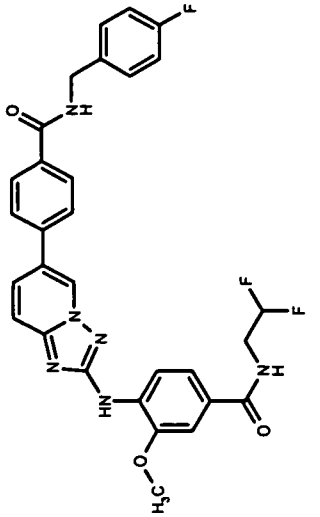
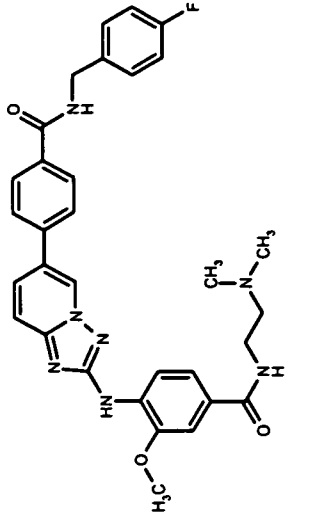
實例 12.31	4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}- <i>N,N</i> ,3-三甲基苯基甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.31 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.95-9.07 (m, 1H), 10.25 (s, 1H)。		522.6
實例 12.32	2-(4-氟苯基)- <i>N</i> -[4-(2-{[2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.43 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.65-7.82 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)。		529.6
實例 12.33	2-(4-氟苯基)- <i>N</i> -[4-(2-{[2-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.68-7.79 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.31 (s, 1H)。		513.6

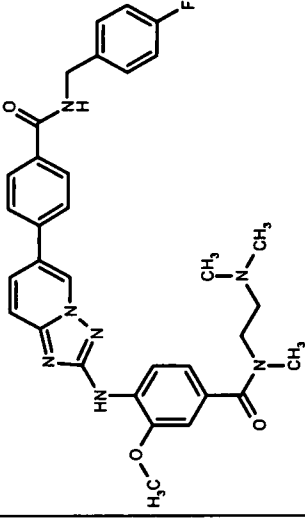
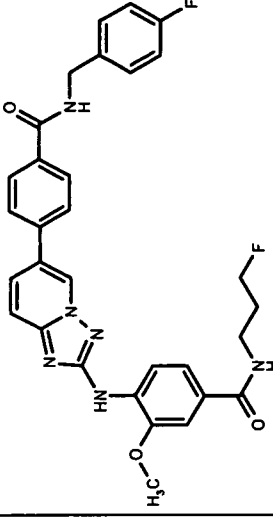
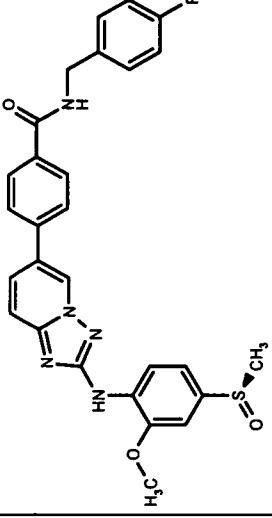
實例 12.34	2-(4-氟苯基)-N-{4-[2-({2- 甲基-4-[(甲氧基磺基)胺基][1,2,4]三唑 并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基} 乙基}胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.27 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.40 (br. s., 1H), 10.28 (s, 1H) °		544.6
實例 12.35	2-(4-氟苯基)-N-(4-{2-[(4- 甲氧基-2-甲基苯基)胺 基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基}苯基)乙基}胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.24 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.75 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.30 (s, 1H) °		481.5
實例 12.36	N-[4-(2-{[4-(二甲基胺基)- 2-甲基苯基]胺基}[1,2,4] 三唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基]-2-(4-氟苯基)乙基}胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.21 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 6.53-6.63 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.80 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.28 (s, 1H) °		494.6

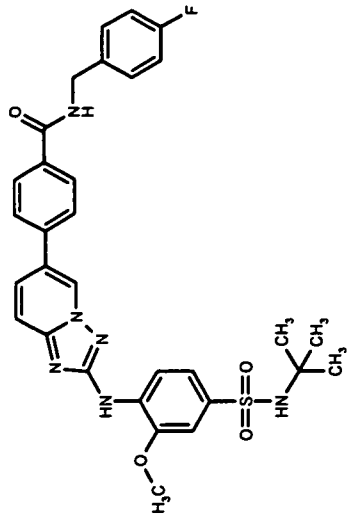
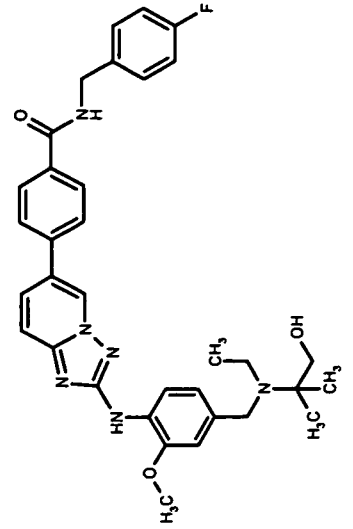
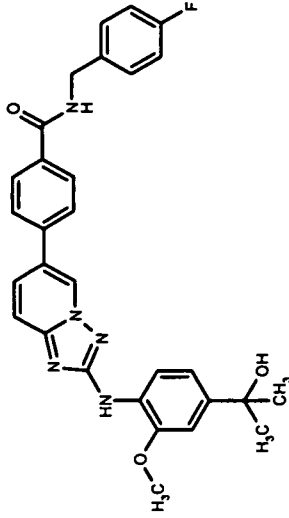
實例 12.37	<i>N</i> -乙基-5-[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.09 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.19-3.35 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.64-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。		523.6
實例 12.38	5-[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基]胺基}-4-甲基- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-甲醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.39 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.94-4.15 (m, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 4H), 7.86-7.94 (m, 2H), 9.02-9.12 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。		577.5
實例 12.39	<i>N</i> -[4-(2-{[2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 7H), 7.97 (dd, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。		533.6

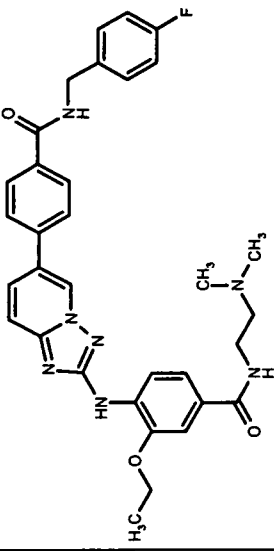
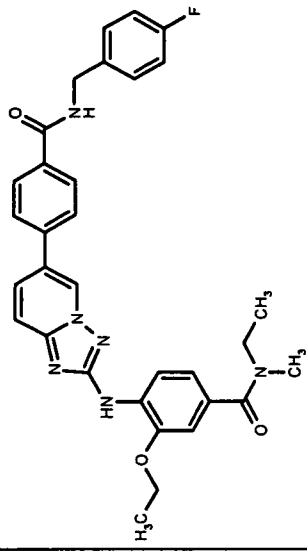
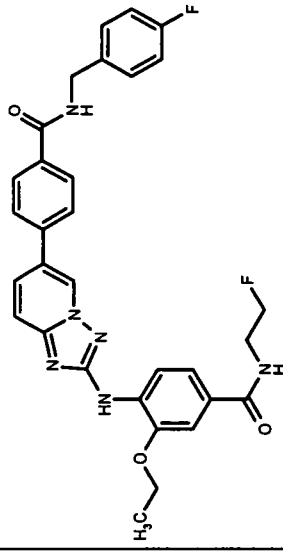
實例 12.40	2-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.22 (d, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.65-7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.26 (s, 1H)。		559.6
實例 12.41	2-(4-氯苯基)-N-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=3.16 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61-7.80 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H)。		562.0
實例 12.42	N-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62-7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。		527.6

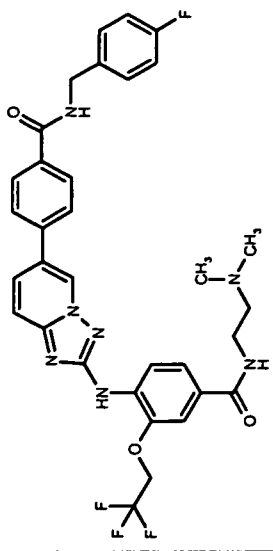
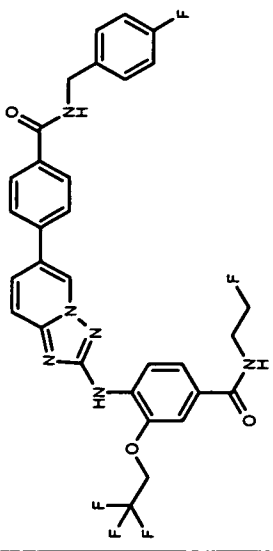
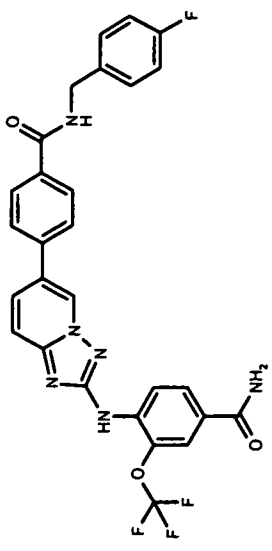
實例 12.43	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基 甲鹽基]苯基}[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺 基]-3-甲氧基苯甲鹽胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.09- 7.20 (m, 6H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.32-8.39 (m, 2H), 9.15 (t, 1H), 9.32 (d, 1H)。		510.5
實例 12.44	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基 甲鹽基]苯基}[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺 基]-3-甲氧基- <i>N</i> -(2-甲氧基 乙基)苯甲鹽胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.28 (s, 3H), 3.39-3.51 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.99-8.10 (m, 3H), 8.31-8.40 (m, 2H), 8.43 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H)。		568.6
實例 12.45	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基 甲鹽基]苯基}[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺 基]- <i>N</i> -(2-氟乙基)-3-甲氧 基苯甲鹽胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.49-3.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89-7.99 (m, 2H), 7.98- 8.11 (m, 3H), 8.32-8.44 (m, 2H), 8.54- 8.68 (m, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H)。		556.6

實例 12.46	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-N,N-二甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.99 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.97-8.07 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25-9.31 (m, 1H) °		538.6
實例 12.47	N-(2,2-二氟乙基)-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=3.60-3.76 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 5.96-6.29 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H) °		574.6
實例 12.48	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.29 (s, 6H), 2.52-2.58 (m, 5H), 3.41 (q, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91-7.99 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.32-8.40 (m, 3H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H) °		581.6

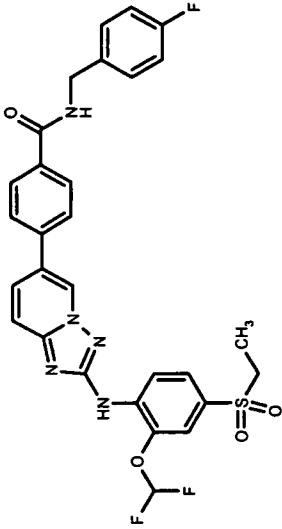
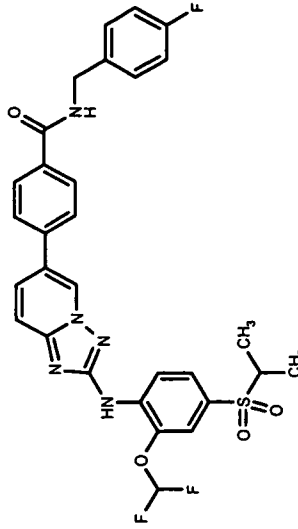
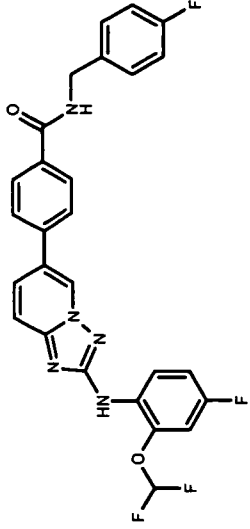
實例 12.49	<i>N</i> -[2-(二甲基胺基)乙基]- 4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺 基甲磺基]苯基}[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺 基]-3-甲氧基- <i>N</i> -甲基苯甲 磺胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.87-2.31 (m, 6H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.98-8.06 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.28 (d, 1H)。		595.7
實例 12.50	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺 基甲磺基]苯基}[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺 基]- <i>N</i> -(3-氟丙基)-3-甲氧 基苯甲磺胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.84-2.01 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43-4.53 (m, 3H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 7.99-8.07 (m, 3H), 8.32-8.37 (m, 2H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.30 (d, 1H)。		570.6
實例 12.51	<i>N</i> -(4-氟苯基)-4-(2-{[2- 甲氧基-4-(甲磺基)苯基] 胺基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲磺 胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.72 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.05-7.19 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.85-8.05 (m, 5H), 8.35-8.47 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H)。		529.6

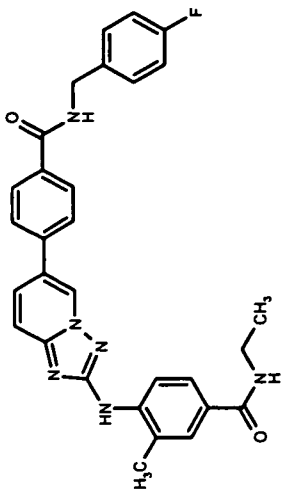
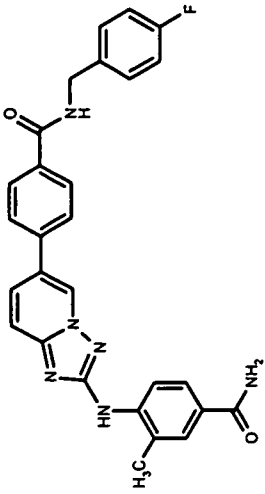
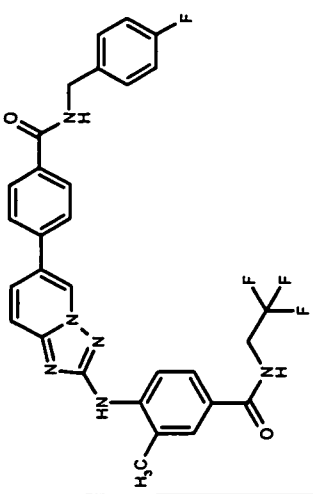
實例 12.52	4-(2-{[4-(第三丁基胺磺醯基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=1.14 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 7.99-8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.12-9.20 (m, 2H)。		602.7
實例 12.53	4-{2-[(4-{[乙基(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲基}-2-甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=0.82 (t, 3H), 1.01 (s, 6H), 2.60 (q, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84-8.01 (m, 6H), 8.04 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.20 (s, 1H)。		596.7
實例 12.54	N-(4-氟苯基)-4-(2-{[4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.82-8.00 (m, 6H), 8.05 (d, 1H), 9.09 (t, 1H), 9.20 (s, 1H)。		525.6

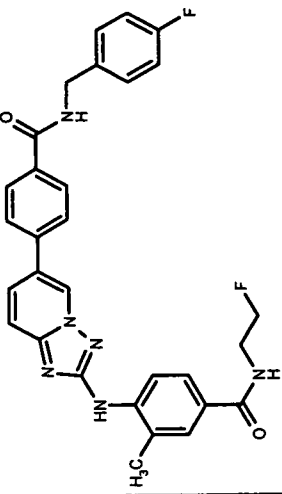
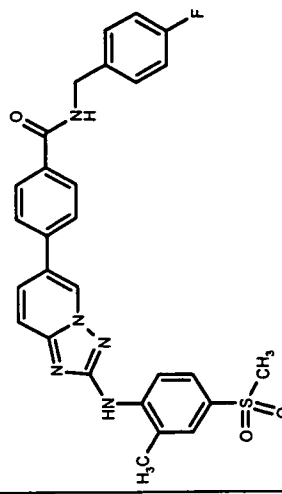
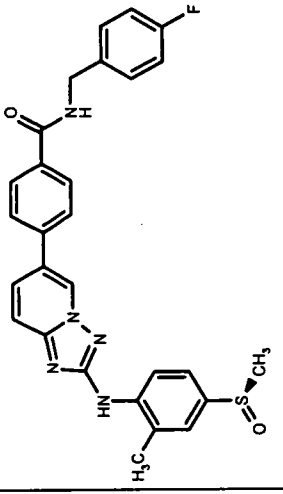
實例 12.55	<i>N</i> -[2-(二甲基胺基)乙基]- 3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟 苯基)胺基甲醯基]苯 基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡 啶-2-基)胺基]苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.46 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48- 7.54 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.26-8.32 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H)。		595.7
實例 12.56	3-乙氧基- <i>N</i> -乙基-4-[(6- {4-[(4-氟苯基)胺基甲 醯基]苯基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]- <i>N</i> - 甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.99-8.07 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.30-8.36 (m, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.29 (s, 1H)。		566.6
實例 12.57	3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟 苯基)胺基甲醯基]苯 基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡 啶-2-基)胺基]- <i>N</i> -(2-氟乙 基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.47 (t, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.44-4.53 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H)。		570.6

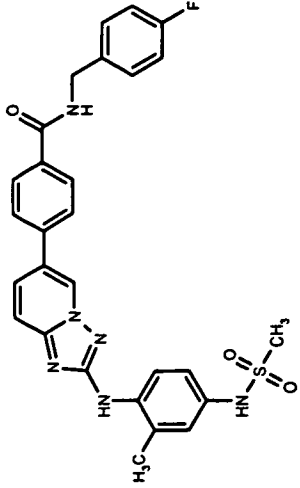
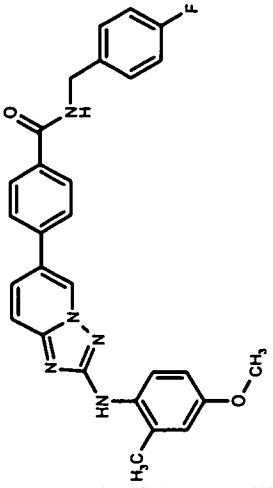
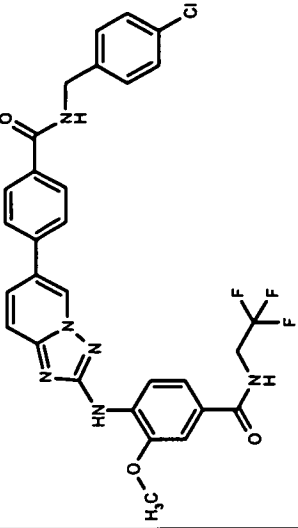
實例 12.58	<i>N</i> -[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲鹽基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲鹽胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.34-3.42 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 2H), 7.99-8.10 (m, 3H), 8.26-8.34 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (d, 1H)。		649.6
實例 12.59	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲鹽基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]- <i>N</i> -(2-氟乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲鹽胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.56 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.45-4.53 (m, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64-7.77 (m, 3H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H)。		624.6
實例 12.60	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲鹽基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]-3-(三氟甲氧基)苯甲鹽胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=4.45 (d, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.80-8.07 (m, 8H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。		564.5

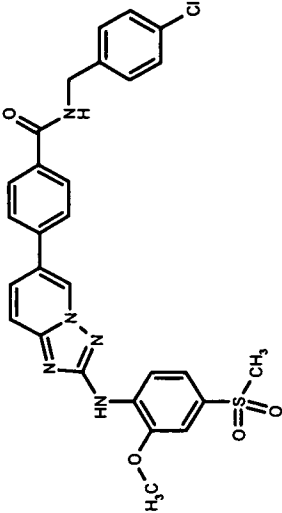
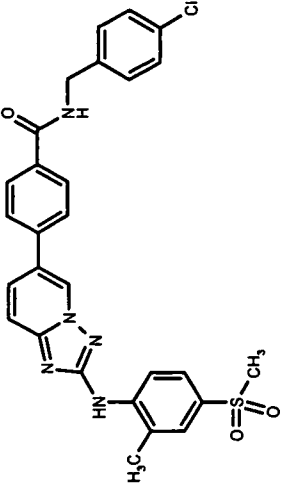
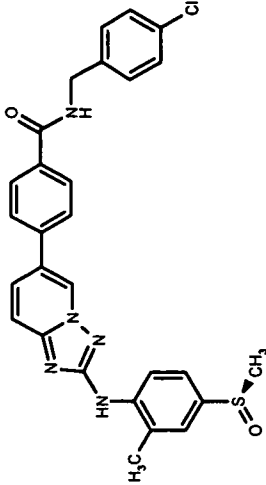


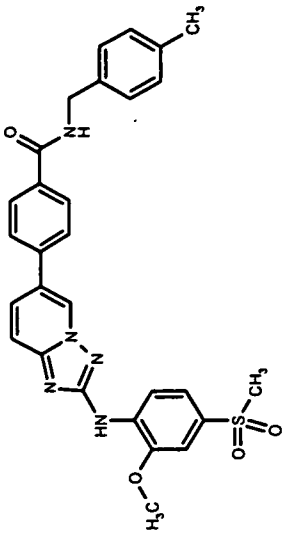
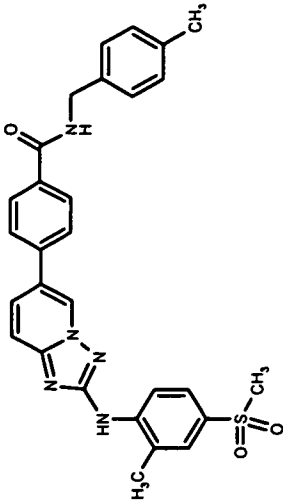
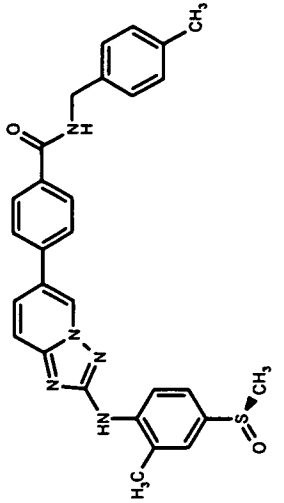
實例 12.61	4-(2-([2-(二氟甲氧基)-4-(乙基磺基)苯基]胺基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(4-氟苯基)苯甲酰胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.54 (s, 1H) °		595.6
實例 12.62	4-(2-([2-(二氟甲氧基)-4-(丙-2-基磺基)苯基]胺基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(4-氟苯基)苯甲酰胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.18 (d, 6H), 3.41 (quin, 1H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29-9.34 (m, 1H), 9.57 (s, 1H) °		609.6
實例 12.63	4-(2-([2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]胺基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(4-氟苯基)苯甲酰胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=4.49 (d, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.98-8.05 (m, 3H), 8.18-8.25 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.23 (d, 1H) °		521.5

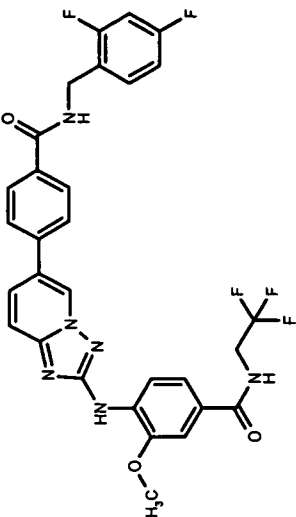
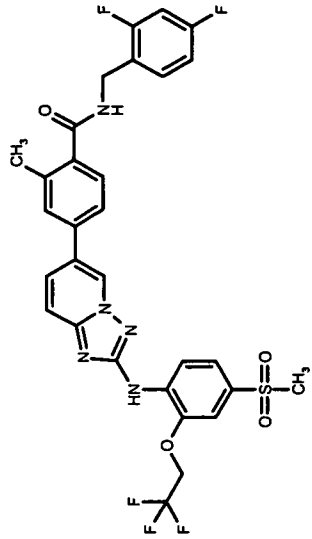
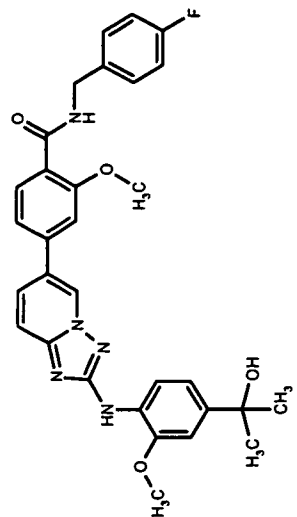
實例 12.64	<i>N</i> -乙基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]-3-甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=1.12 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64-7.73 (m, 3H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.97-8.05 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H) °		522.6
實例 12.65	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]-3-甲基苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.37 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.38 (dd, 2H), 7.65-7.76 (m, 3H), 7.80 (br. s., 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (d, 1H) °		494.5
實例 12.66	4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]-3-甲基- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.39 (s, 3H), 4.01-4.16 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.84-8.92 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (s, 1H) °		576.6

實例 12.67	4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺基]-N-(2-氟乙基)-3-甲基苯甲磺胺		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.38 (s, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 4.49 (d, 3H), 4.60 (t, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H)。	540.6
實例 12.68	N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基磺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲磺胺		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.68-7.77 (m, 3H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.35-8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (d, 1H)。	529.6
實例 12.69	N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基亞磺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲磺胺		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]=2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.99-8.05 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.25 (d, 1H)。	513.6

實例 12.70	<i>N</i> -(4-氟苯基)-4-[2-(2- 甲基-4-[(<i>甲</i> 基磺基)胺 基]苯基)胺基][1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基]苯甲 基磺胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.28 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (br. s., 1H).		544.6
實例 12.71	<i>N</i> -(4-氟苯基)-4-{2-[4- 甲氧基-2-甲氧基苯基]胺 基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡 啶-6-基}苯基磺胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.25 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.85-7.94 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.08-9.15 (m, 2H)。		481.5
實例 12.72	4-[(6-{4-[(4-氯苯基)胺 基]甲磺基}苯基)[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺 基]-3-甲氧基- <i>N</i> -(2,2,2-三 氟乙基)苯基磺胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.97 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.55- 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H)。		609.0

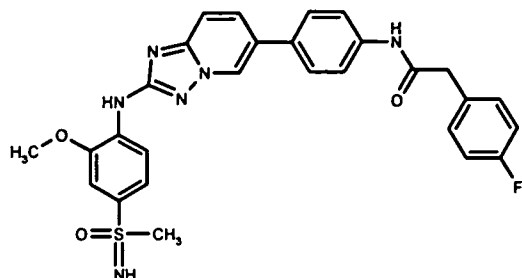
實例 12.73	<i>N</i> -(4-氯苯基)-4-(2-{[2- 甲氧基-4-(<i>甲基磺醯基</i>)苯 基]胺基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲醯 胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.92- 7.97 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H)。		562.0
實例 12.74	<i>N</i> -(4-氯苯基)-4-(2-{[2- 甲基-4-(<i>甲基磺醯基</i>)苯 基]胺基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲醯 胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.69-7.77 (m, 3H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 3H), 8.33-8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.18 (t, 1H), 9.28 (d, 1H)。		546.0
實例 12.75	<i>N</i> -(4-氯苯基)-4-(2-{[2- 甲基-4-(<i>甲基亞磺醯基</i>)苯 基]胺基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲醯 胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.99-8.05 (m, 3H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.25 (d, 1H)。		530.0

實例 12.76	4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基 磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4] 三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(4-甲基苯基)苯甲醯 胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 7.98-8.10 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.32 (d, 1H)。		541.6
實例 12.77	<i>N</i> -(4-甲基苯基)-4-(2- {[2-甲基-4-(甲基磺醯基) 苯基]胺基}[1,2,4]三唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲醯 胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.73 (d, 3H), 7.91-7.96 (m, 2H), 8.00-8.06 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 9.04-9.12 (m, 2H), 9.27 (d, 1H)。		525.6
實例 12.78	<i>N</i> -(4-甲基苯基)-4-(2- {[2-甲基-4-(甲基亞磺醯 基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑 并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲 醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]=2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.08 (t, 1H), 9.24 (d, 1H)。		509.6

實例 12.79	4-[(6-{4-[(2,4-二氟苯基)胺基甲鹽基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)苯甲鹽胺		610.5
實例 12.80	<i>N</i> -(2,4-二氟苯基)-2-甲基-4-(2-{[4-(甲磺酰基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)苯甲鹽胺		645.6
實例 12.81	<i>N</i> -(4-氟苯基)-4-(2-{[4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲鹽胺		555.6

實例 12.82

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺

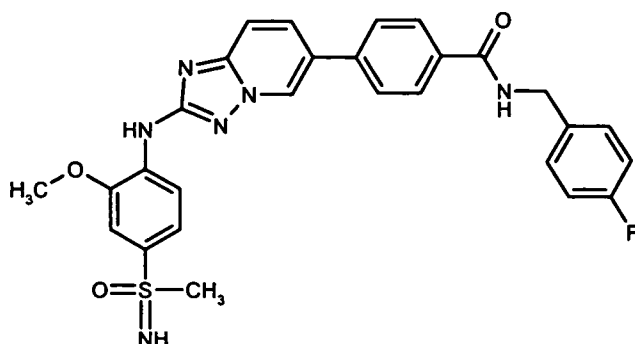


向 Int10.25.04 (430 mg) 存於 DCM (5 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 TFA (1 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加飽和碳酸鉀溶液直至達到 pH 9。用 DCM 萃取混合物。乾燥(硫酸鈉)溶液並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其自二氯甲烷重結晶，獲得 302 mg 標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]=3.03 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.63-7.77 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H)。

實例 12.83

N-(4-氟苯基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺

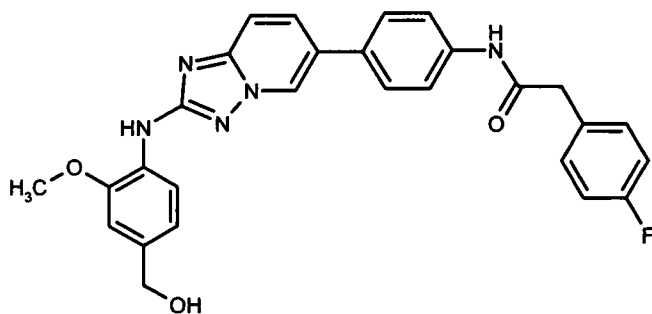


向 Int10.25.05 (132 mg) 存於 DCM (1 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 TFA (0.5 mL)。在 r.t. 下將混合物攪拌 1 h。添加飽和碳酸鉀溶液直至達到 pH 9。用 DCM 萃取混合物。乾燥(硫酸鈉)溶液並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其自二氯甲烷重結晶，獲得 51 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 7.05-7.19 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84-8.07 (m, 5H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H)。

實例 12.84

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[4-(羥基甲基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺

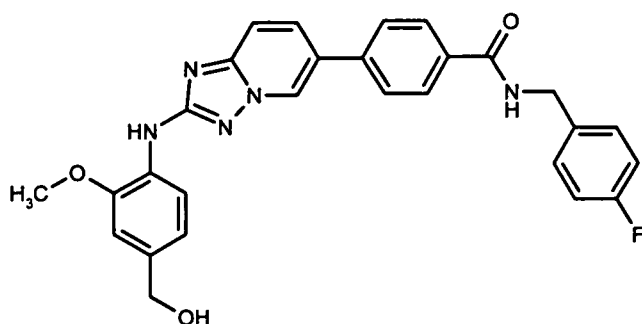


向 Int10.28.02 (100 mg) 存於乙醇 (5 mL) 中之攪拌溶液中添加鹽酸 (2.0 mL; c=2N)。在 r.t. 下將混合物攪拌 10 分鐘。添加飽和碳酸鉀溶液直至達到 pH 9。用 DCM 及甲醇 (10:1 混合物) 萃取混合物。乾燥(硫酸鈉)溶液並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其自乙醇重結晶，獲得 50 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.07 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64-7.75 (m, 4H), 7.83-7.93 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

實例 12.85

N-(4-氟苯基)-4-(2-{[4-(羥基甲基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺



向 Int10.28.03 (120 mg) 存於乙醇 (5 mL) 中之攪拌溶液中添加鹽酸 (2.0 mL; $c=2\text{N}$)。在 r.t. 下將混合物攪拌 10 分鐘。添加飽和碳酸鉀溶液直至達到 pH 9。用 DCM 及甲醇 (10:1 混合物) 萃取混合物。乾燥 (硫酸鈉) 溶液並在真空中去除溶劑。胺基相矽膠層析獲得固體，將其自乙醇重結晶，獲得 70 mg 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=3.84 (s, 3H), 4.39-4.50 (m, 4H), 5.08 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.83-8.03 (m, 6H), 8.13 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.23 (d, 1H)。

此外，可藉由熟習此項技術者已知之任何方法將本發明

之式(I)之化合物轉化成本文所述之任何鹽。類似地，可藉由熟習此項技術者已知之任何方法將本發明之式(I)化合物之任何鹽轉化成游離化合物。

本發明化合物之醫藥組合物

本發明亦係關於含有一或多種本發明化合物之醫藥組合物。該等組合物可用以藉由投與有需要之患者而達成期望之藥理學效應。出於本發明目的，患者係需要治療特定病況或疾病之哺乳動物，包括人類。因此，本發明包括包含醫藥上可接受之載劑及醫藥有效量之本發明化合物或其鹽的醫藥組合物。醫藥上可接受之載劑較佳係在與活性成份之有效活性一致之濃度下對患者相對無毒性且無害由此可歸因於載劑之任何副效應不會損害活性成份之有益效應的載劑。化合物之醫藥有效量較佳係對所治療之特定病況產生效果或施加影響的量。本發明化合物可與熟習此項技術者所熟知之醫藥上可接受的載劑一起使用任何有效之習用劑量單元形式來投與，包括立即、緩慢及定時釋放製劑、經口、非經腸、局部、經鼻、經眼部(ophthalmically)、經眼(optically)、經舌下、經直腸、經陰道及諸如此類。

對於經口投與，可將化合物調配成固體或液體製劑，例如膠囊、丸劑、錠劑、口含錠、含片、熔化物、粉末、溶液、懸浮液或乳液，且可根據業內已知用於製造醫藥組合物之方法製備。固體單元劑型可為膠囊，可呈普通硬殼或軟殼明膠類型，其含有例如表面活性劑、潤滑劑及惰性填充劑，例如乳糖、蔗糖、磷酸鈣及玉米澱粉。

在另一實施例中，本發明化合物可與諸如乳糖、蔗糖及玉米澱粉等習用錠劑基質與以下組合製成錠劑：黏合劑，例如阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；欲助錠劑投與後崩裂及溶解之崩解劑，例如馬鈴薯澱粉、海藻酸、玉米澱粉及瓜爾膠(guar gum)、黃耆膠、阿拉伯膠；欲改良錠劑製粒之流動且防止錠劑材料黏至錠劑模具及衝頭之表面的潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸，或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅；欲增強錠劑之美觀品質及使其較可被患者接受之染料、著色劑及矯味劑，例如薄荷、冬青油或櫻桃調味料。適用於口服液體劑型中之賦形劑包括磷酸二鈣，及稀釋劑，例如水及醇，例如乙醇、苯甲醇及聚伸乙基醇，添加或者不添加醫藥上可接受之表面活性劑、懸浮劑或乳化劑。各種其他材料可以塗層形式存在或以其他修飾劑量單元之物理形式存在。例如，錠劑、丸劑或膠囊可經蟲膠、糖或二者塗佈。

可分散粉末及顆粒適於製備水性懸浮液。其提供活性成份與分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合。適宜分散或潤濕劑及懸浮劑由上文已提及者例示。亦可存在其他賦形劑，例如上文所述甜味劑、矯味劑以及著色劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如，液體石蠟)或植物油之混合物。適宜乳化劑可為(1)天然樹膠，例如，阿拉伯膠及黃耆膠；(2)天然磷脂，例如，大豆及卵磷脂；(3)衍生自脂肪酸與己糖醇酐之酯或偏酯，例如，山梨糖醇酐單油酸酯；(4)該等偏酯與環

氧乙烷之縮合產物，例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及矯味劑。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油(例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(例如，液體石蠟)中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種矯味劑；及一或多種甜味劑，例如蔗糖或糖精。

糖漿及酞劑可使用甜味劑(例如，甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)加以調配。該等調配物亦可含有緩和劑及防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯；以及矯味劑及著色劑。

本發明化合物亦可以化合物較佳存於生理學上可接受之稀釋劑與醫藥載劑中之可注射劑型非經腸投與，即，皮下、靜脈內、眼內、滑膜內、肌內或腹膜內，該醫藥載劑可為無菌液體或液體混合物，例如水、鹽水、水性右旋糖及相關糖溶液；醇，例如乙醇、異丙醇或鯨蠟醇；二醇，例如丙二醇或聚乙二醇、甘油縮酮，例如2,2-二甲基-1,1-二氧戊環-4-甲醇；醚，例如聚(乙二醇) 400；油；脂肪酸；脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯；或乙醯化脂肪酸甘油酯，其中添加或不添加醫藥上可接受之表面活性劑，例如肥皂或去污劑；懸浮劑，例如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素；或乳化劑及

其他醫藥佐劑。

可用於本發明非經腸調配物中之闡釋性油係石油、動物、植物或合成來源之油，例如，花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、礦脂及礦物油。適宜脂肪酸包括油酸、硬脂酸、異硬脂酸及肉豆蔻酸。適宜脂肪酸酯係(例如)油酸乙酯及肉豆蔻酸異丙酯。適宜肥皂包括脂肪酸鹼金屬鹽、銨鹽及三乙醇胺鹽，且適宜去污劑包括陽離子型去污劑，例如二甲基二烷基銨鹵化物、烷基吡啶鎘鹵化物及烷基胺乙酸鹽；陰離子型去污劑，例如，烷基、芳基及烯烴磺酸酯、烷基、烯烴、醚及單甘油硫酸酯及磺基琥珀酸酯；非離子型去污劑，例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺及聚(氧乙烯-氧丙烯)或環氧乙烷或環氧丙烷共聚物；及兩性去污劑，例如 β -氨基丙酸烷基酯及2-烷基咪唑啉四級銨鹽；以及混合物。

本發明非經腸組合物之溶液中通常含有約0.5重量%至約25重量%之活性成份。亦可有利地使用防腐劑及緩衝劑。為最小化或消除對注射部位之刺激，此等組合物可含有非離子型表面活性劑，其親水親油平衡值(HLB)較佳為約12至約17。此調配物中表面活性劑的量較佳在約5重量%至約15重量%範圍內。表面活性劑可為具有上文HLB之單一組份或可為兩種或更多種具有期望HLB之組份之混合物。

用於非經腸調配物中之表面活性劑的例子係聚乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，山梨糖醇酐單油酸酯)、及環氧乙烷與疏水性基質之高分子量加合物、藉由使環氧丙烷與丙

二醇縮合而形成之高分子量加合物。

該等醫藥組合物可呈無菌可注射水性懸浮液形式。此等懸浮液可根據已知方法使用適宜的分散或潤濕劑及懸浮劑進行調配，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，其可為諸如卵磷脂等天然磷脂、環氧乙烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。

無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可採用之稀釋劑及溶劑係(例如)水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等滲氯化鈉溶液及等滲葡萄糖溶液。另外，通常採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。另外，可在可注射製劑中使用諸如油酸等脂肪酸。

本發明組合物亦可以栓劑形式投與以經直腸投與藥物。該等組合物可藉由將藥物與適宜無刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此在此直腸中熔化以釋放藥物。此等材料係(例如)可可脂及聚乙二醇。

本發明方法中所採用之另一調配物採用經皮遞送器件(「貼片」)。此等經皮貼片可用於以受控量提供本發明化合物之連續或不連續輸注。用於醫藥藥劑遞送之經皮貼片之構造及用途已為熟習此項技術者所熟知(例如,參見1991年6月11日頒佈之美國專利第5,023,252號,其以引用方式併入本文中)。此等貼片可經構造用於連續、脈動或按需遞送醫藥藥劑。

用於非經腸投與之受控釋放調配物包括熟習此項技術者所已知之脂質體、聚合微球體及聚合凝膠調配物。

可能期望或需要經由機械遞送器件將醫藥組合物引入患者中。用於醫藥藥劑遞送之機械遞送器件之構造及用途已為業內所熟知。用於例如將藥物直接投與腦中之直接技術通常涉及將藥物遞送導管放置至患者腦室系統中以繞過血腦障壁。一種用於將藥劑轉運至人體之具體解剖學部位之此可植入遞送系統闡述於1991年4月30日頒佈之美國專利第5,011,472號中。

本發明組合物亦可視需要或期望含有通常稱為載劑或稀釋劑之其他習用醫藥上可接受的複合成份。可利用用於製備呈合適劑型之此等組合物的習用程序。此等成份及程序包括彼等闡述於以下參考文獻中者,每一參考文獻均以引用方式併入本文中: Powell, M.F.等人,「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」, *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G, 「Parenteral Formulations of Small

Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1」, *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349 ; 及 Nema, S. 等人 , 「Excipients and Their Use in Injectable Products」, *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171 。

可視需要用於調配供擬定投與途徑用之組合物之常用醫藥成份包括：

酸化劑(實例包括但不限於乙酸、檸檬酸、富馬酸、鹽酸、硝酸)；

鹼化劑(實例包括但不限於氨溶液、碳酸銨、二乙醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺(triethanolamine或trolamine))；

吸附劑(實例包括但不限於纖維素粉末及活性炭)；

氣溶膠推進劑(實例包括但不限於二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 及 CClF_3)；

空氣置換劑(實例包括但不限於氮及氬)；

抗真菌防腐劑(實例包括但不限於苯甲酸、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉)；

抗微生物防腐劑(實例包括但不限於苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、苜索氯銨(benzethonium chloride)、苯甲醇、西吡氯銨(cetylpyridinium chloride)、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞及硫柳汞(thimerosal))；

抗氧化劑(實例包括但不限於抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、丁羥茴醚(butylated hydroxyanisole)、丁羥甲苯(butylated hydroxytoluene)、次磷酸、單硫代甘油、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲醛合次硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉);

結合材料(實例包括但不限於嵌段聚合物、天然及合成橡膠、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸酯、聚矽氧、聚矽氧烷及苯乙烯-丁二烯共聚物);

緩衝劑(實例包括但不限於偏磷酸鉀、磷酸氫二鉀、乙酸鈉、無水檸檬酸鈉及檸檬酸鈉二水合物);

載劑(實例包括但不限於阿拉伯膠糖漿、芳香族糖漿、芳香族醑劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、橙皮糖漿、糖漿、玉米油、礦物油、花生油、芝麻油、抑菌性氯化鈉注射液及抑菌性注射用水);

螯合劑(實例包括但不限於依地酸二鈉及依地酸);

著色劑(實例包括但不限於FD&C紅色3號、FD&C紅色20號、FD&C黃色6號、FD&C藍色2號、D&C綠色5號、D&C橙色5號、D&C紅色8號、焦糖及三氧化二鐵紅色);

澄清劑(實例包括但不限於膨潤土(bentonite));

乳化劑(實例包括但不限於阿拉伯膠、聚西托醇(cetomacrogol)、鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯、卵磷脂、山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧乙烯50單硬脂酸酯);

囊封劑(實例包括但不限於明膠及乙酸鄰苯二甲酸纖維素);

矯味劑(實例包括但不限於茴香油、肉桂油、可可、薄荷腦、橙皮油、薄荷油及香草醛)；

保濕劑(實例包括但不限於甘油、丙二醇及山梨糖醇)；

研磨劑(實例包括但不限於礦物油及丙三醇)；

油(實例包括但不限於花生油(arachis oil)、礦物油、橄欖油、花生油(peanut oil)、芝麻油及植物油)；

軟膏基質(實例包括但不限於羊毛脂、親水軟膏、聚乙二醇軟膏、礦脂、親水礦脂、白色軟膏、黃色軟膏及玫瑰水軟膏)；

滲透促進劑(經皮遞送)(實例包括但不限於單羥基或多羥基醇、一元醇或多元醇、飽和或不飽和脂肪醇、飽和或不飽和脂肪酯、飽和或不飽和二羧酸、精油、磷脂鹽基衍生物、腦磷脂、萜類、鹽胺類、醚類、酮類及脲類)；

增塑劑(實例包括但不限於鄰苯二甲酸二乙酯及甘油)；

溶劑(實例包括但不限於乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦物油、油酸、花生油、純淨水、注射用水、無菌注射用水及無菌沖洗用水)；

硬化劑(實例包括但不限於鯨蠟醇、鯨蠟酯、蠟、微晶蠟、石蠟、硬脂醇、白蠟及黃蠟)；

栓劑基質(實例包括但不限於可可脂及聚乙二醇(混合物))；

表面活性劑(實例包括但不限於苯紫氯銨、壬苯醇醚-10、辛苯昔醇-9、聚山梨酯80、月桂基硫酸鈉及山梨糖醇酐單棕櫚酸酯)；

懸浮劑(實例包括但不限於瓊脂、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土(kaolin)、甲基纖維素、黃蓍膠及矽酸鎂鋁)；

甜味劑(實例包括但不限於阿斯巴甜(aspartame)、右旋糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇及蔗糖)；

錠劑抗黏著劑(實例包括但不限於硬脂酸鎂及滑石粉)；

錠劑結合劑(實例包括但不限於阿拉伯膠、海藻酸、羧甲基纖維素鈉、可壓縮糖、乙基纖維素、明膠、液體葡萄糖、甲基纖維素、非交聯聚乙烯吡咯啉酮及預凝膠化澱粉)；

錠劑及膠囊稀釋劑(實例包括但不限於磷酸氫鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、纖維素粉末、沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇及澱粉)；

錠劑塗佈劑(實例包括但不限於液體葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素及蟲膠)；

錠劑直接壓縮賦形劑(實例包括但不限於磷酸氫鈣)；

錠劑崩解劑(實例包括但不限於海藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、潑拉克林鉀(polacrillin potassium)、交聯聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、澱粉羥乙酸鈉及澱粉)；

錠劑助流劑(實例包括但不限於膠狀二氧化矽、玉米澱粉及滑石粉)；

錠劑潤滑劑(實例包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸及硬脂酸鋅)；

錠劑/膠囊遮光劑(實例包括但不限於二氧化鈦)；

錠劑拋光劑(實例包括但不限於巴西棕櫚蠟(carnuba)及白蠟)；

增稠劑(實例包括但不限於蜂蠟、鯨蠟醇及石蠟)；

張度劑(實例包括但不限於右旋糖及氯化鈉)；

黏度增加劑(實例包括但不限於海藻酸、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉及黃蓍膠)；及

潤濕劑(實例包括但不限於十七伸乙氧基鯨蠟醇、卵磷脂、山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙烯硬脂酸酯)。

本發明醫藥組合物可例示如下：

無菌IV溶液：本發明期望化合物之5 mg/mL溶液可使用無菌可注射水來製備，且視需要調節pH。將溶液用無菌5%右旋糖稀釋至1-2 mg/mL以供投與，且經約60分鐘作為IV輸注液來投與。

供IV投與之凍乾粉末：無菌製劑可用以下物質來製備：

(i) 100-1000 mg之凍乾粉末形式之本發明期望化合物，(ii) 32-327 mg/mL檸檬酸鈉，及(iii) 300-3000 mg右旋糖酐40。將調配物用無菌可注射鹽水或右旋糖5%重構至10至20 mg/mL濃度，將其用鹽水或右旋糖5%進一步稀釋至0.2-0.4 mg/mL，且經15-60分鐘經由IV濃注或藉由IV輸注來投

與。

肌內懸浮液：可製備以下溶液或懸浮液以供肌內注射：

50 mg/mL之本發明之期望水不溶性化合物

5 mg/mL羧甲基纖維素鈉

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL氯化鈉

9 mg/mL苯甲醇

硬殼膠囊：藉由用100 mg活性成份粉末、150 mg乳糖、50 mg纖維素及6 mg硬脂酸鎂填充標準兩片式硬明膠膠囊之每一片來製備大量膠囊單元。

軟明膠膠囊：製備活性成份存於可消化油(例如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之混合物，並藉助正排量幫浦將其注射至熔融明膠中，從而形成含有100 mg活性成份之軟明膠膠囊。洗滌並乾燥膠囊。可將活性成份溶解於聚乙二醇、甘油與山梨糖醇之混合物中以製備水可混溶藥物混合物。

錠劑：藉由習用程序來製備大量錠劑，使其劑量單元為100 mg活性成份、0.2 mg膠狀二氧化矽、5 mg硬脂酸鎂、275 mg微晶纖維素、11 mg澱粉及98.8 mg乳糖。可施加適宜水性及非水性塗層以提高適口性、使外形美觀且穩定或延遲吸收。

立即釋放錠劑/膠囊：該等係藉由習用新穎方法製備之固體口服劑型。口服該等單元時不用水且可立即溶解並遞送藥物。將活性成份混合於含有諸如糖、明膠、果膠及甜

味劑等成份之液體中。藉由冷凍乾燥及固態提取技術將該等液體固化成固體錠劑或囊片。可將藥物化合物與黏彈性及熱彈性糖及聚合物或泡騰劑組份壓製在一起，從而產生意欲用於立即釋放(無需水)之多孔基質。

組合療法

本發明化合物可作為唯一醫藥藥劑或與一或多種其他醫藥藥劑組合來投與，其中該組合不會引起不可接受之不利效應。本發明亦係關於此等組合。舉例而言，本發明化合物可與已知抗過度增殖劑或其他指示劑及諸如此類以及其混合物及組合組合。其他指示劑包括(但不限於)抗血管生成劑、有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝劑、DNA-嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑或抗激素劑。

其他醫藥藥劑可為阿地白介素(aldesleukin)、阿倫膦酸(alendronic acid)、阿發隆(alfaferone)、阿利維A酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、別嘌醇鈉(aloprim)、帕洛諾司瓊(aloxi)、六甲蜜胺(altretamine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺磷汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、多拉司瓊(anzmet)、阿法達貝泊汀(aranesp)、阿加來必(arglabin)、三氧化二砷、阿諾新(aromasin)、5-氮雜胞苷(5-azacytidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、卡介苗(BCG)或泰斯卡介苗(tice BCG)、苯丁抑制素(bestatin)、乙酸倍他米松(betamethasone acetate)、倍他米松磷酸鈉、貝沙羅汀(bexarotene)、硫酸

博來黴素(bleomycin sulfate)、溴尿苷(broxuridine)、硼替
 佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、降鈣素(calcitonin)、
 阿倫珠單抗(campath)、截瘤達錠(capecitabine)、卡鉑
 (carboplatin)、康士得(casodex)、西福松(cefesone)、西莫
 白介素(celmoleukin)、正定黴素(cerubidine)、苯丁酸氮芥
 (chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、
 氯膦酸(clodronic acid)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿
 糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素
 (dactinomycin)、檸檬酸柔紅黴素脂質體(DaunoXome)、地
 卡特隆(decadron)、磷酸地卡特隆、戊酸雌二醇
 (delestrogen)、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、狄波美
 (depo-medrol)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、
 乙底酚(diethylstilbestrol)、大扶康(diflucan)、多西他賽
 (docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿黴素
 (doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、伊利
 嘉德(eligard)、埃立特(elitek)、易倫思(ellence)、止敏吐
 (emend)、表阿黴素(epirubicin)、依伯汀 α (epoetin alfa)、
 依伯淨(epogen)、依他鉑(eptaplatin)、依噶米索(ergamisol)、
 雌二醇製劑(estrace)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸鈉
 (estramustine phosphate sodium)、炔雌醇(ethinyl estradiol)、
 阿密磷定(ethyol)、羥乙磷酸(etidronic acid)、凡畢複
 (etopophos)、依託泊苷(etoposide)、法倔唑(fadrozole)、
 法思同(farston)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺
 (finasteride)、非格司亭、氟尿苷(floxuridine)、氟康唑

(fluconazole)、福達樂(fludarabine)、單磷酸5-氟去氧尿苷(5-fluorodeoxyuridine monophosphate)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、福美坦(formestane)、福思他濱(fosteabine)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、伽馬伽得(gammagard)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、格列衛(gleevec)、格立得(gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊HCl (granisetron HCl)、組胺瑞林(histrelin)、和美新(hycamtin)、氫化可的松(hydrocortone)、赤式-羥基壬基腺嘌呤(erythro-hydroxynonyladenine)、羥基脲(hydroxyurea)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、干擾素 α 、干擾素- $\alpha 2$ 、干擾素 α -2A、干擾素 α -2B、干擾素 α -n1、干擾素 α -n3、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、白介素-2、甘樂能(intron A)、易瑞沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、凱特瑞(kytril)、香菇多糖硫酸酯(lentinan sulfate)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立得(leuprolide)、乙酸亮丙立得(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、左亞葉酸鈣鹽(levofolinic acid calcium salt)、左甲狀腺素鈉(levothroid)、雷沃柯西(levoxyl)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬裏諾(marinol)、氯芥(mechlorethamine)、甲鈷胺(mecobalamin)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、威克瘤

(melphalan)、酯化雌激素製劑(menest)、6-巯嘌呤、美司
 鈉(Mesna)、甲胺蝶呤(methotrexate)、美特維克(metvix)、
 米替福新(miltefosine)、米諾環素(minocycline)、絲裂黴素
 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌
 (mitoxantrone)、曲洛司坦(Modrenal)、美斯特(Myocet)、
 奈達鉑(nedaplatin)、紐拉特(neulasta)、紐密伽
 (neumega)、紐伯淨(neupogen)、尼魯米特(nilutamide)、諾
 瓦得士(nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奧曲肽
 (octreotide)、昂丹司瓊HCl (ondansetron HCl)、潑尼松龍
 口崩片(orapred)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇
 (paclitaxel)、潑尼松磷酸鈉製劑(pediapred)、培門冬酶
 (pegaspargase)、派羅欣(Pegasys)、噴司他丁(pentostatin)、
 必醫你舒(picibanil)、毛果芸香鹼HCl (pilocarpine HCl)、
 吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆鈉
 (porfimer sodium)、潑尼莫司汀(prednimustine)、潑尼松龍
 (prednisolone)、潑尼松(prednisone)、倍美力(premarin)、
 丙卡巴肼(procarbazine)、普羅克裏特(procrit)、雷替曲塞
 (raltitrexed)、利比(rebif)、銻-186羥乙磷酸鹽(rhenium-
 186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅擾素(roferon-
 A)、羅莫肽(romurtide)、舒樂津(salagen)、善得定
 (sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、司莫司汀(semustine)、
 西左非蘭(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甲強龍
 (solu-medrol)、磷乙天冬胺酸(sparfosic acid)、幹細胞療
 法、鏈佐星(streptozocin)、銻-89氯化物、左甲狀腺素鈉

(synthroid)、他莫昔芬(tamoxifen)、坦洛新(tamsulosin)、他索那敏(tasonermin)、睪內酯(testolactone)、泰索帝(taxotere)、替西白介素(teceleukin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、丙酸睪酮(testosterone propionate)、睪酮(testred)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、促甲狀腺素(thyrotropin)、替魯麟酸(tiludronic acid)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗、曲奧舒凡(treosulfan)、維A酸(tretinoin)、甲胺蝶呤鈉(trexall)、三甲蜜胺、三甲曲沙(trimetrexate)、乙酸曲普瑞林(triptorelin acetate)、雙羥茶酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、UFT、尿苷、戊柔比星(valrubicin)、維司力農(vesnarinone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維魯利秦(virulizin)、右雷佐生(zinecard)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、樞複寧(zofran)、ABI-007、阿考比芬(acolbifene)、干擾素 γ -1b (actimmune)、阿菲尼塔(affinitak)、胺基蝶呤(aminopterin)、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿普瑞尼(asoprisnil)、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentan)、索拉非尼(sorafenib)、癌思停(avastin)、CCI-779、CDC-501、西樂葆(celebrex)、西妥昔單抗(cetuximab)、克立那托(crisnatol)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、地西他濱(decitabine)、DN-101、阿黴素-MTC、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、依朵堤卡林(edotecarin)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、依沙替康

(exatecan)、芬維a銨(fenretinide)、二鹽酸組胺、組胺瑞林水凝膠植入物、鈦-166 DOTMP、伊班膦酸(ibandronic acid)、干擾素 γ 、聚乙二醇化干擾素(intron-PEG)、易莎平(ixabepilone)、鑰孔蟲戚血蘭素(keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、蘭瑞肽(lanreotide)、拉索昔芬(lasofloxifene)、利布拉(libra)、氯那法尼(lonafarnib)、米潑昔芬(miproxifene)、米諾膦酸(minodronate)、MS-209、脂質體MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新伐司他(neovastat)、諾拉曲塞(nolatrexed)、奧利默森(oblimersen)、長春新鹼脂質體製劑(onco-TCS)、奧西德(osidem)、聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel polyglutamate)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、PN-401、QS-21、誇西泮(quazepam)、R-1549、雷洛昔芬(raloxifene)、豹蛙酶(ranpirnase)、13-順式-視黃酸、沙鉑(satraplatin)、西奧骨化醇(seocalcitol)、T-138067、塔西法(tarceva)、塔克普辛(taxoprexin)、胸腺素 $\alpha 1$ 、噻唑呋林(tiazofurine)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉紫明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifene)、反式MID-107R、伐司樸達(valspodar)、伐普肽(vapreotide)、瓦他拉尼(vatalanib)、維替泊芬(verteporfin)、長春氟寧(vinflunine)、Z-100、唑來膦酸(zoledronic acid)或其組合。

可添加至組合物中之可選抗過度增殖劑包括(但不限於)Merck Index之第11版(1996)(其以引用方式併入本文中)

中之癌症化學療法藥物方案中所列示之化合物，例如天冬醯胺酶、博來黴素、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥、順鉑、左旋天冬醯胺酶、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、更生黴素、唐黴素(daunorubicin)、阿黴素(亞德裏亞黴素(adriamycin))、表阿黴素、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羥基脲、異環磷醯胺、伊立替康、甲醯四氫葉酸、洛莫司汀、氮芥、6-巰嘌呤、美司鈉、甲胺蝶呤、絲裂黴素C、米托蒽醌、潑尼松龍、潑尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、鏈佐星、他莫昔芬、硫鳥嘌呤、托泊替康、長春鹼、長春新鹼及長春地辛。

適用於本發明組合物中之其他抗過度增殖劑包括(但不限於)Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版)，Molinoff等人編輯，McGraw-Hill出版，第1225-1287頁(1996)(其以引用方式併入本文中)中認為可用於治療贅瘤性疾病之化合物，例如胺魯米特、L-天冬醯胺酶、硫唑嘌呤、5-氮雜胞苷、克拉屈濱、白消安、乙底酚、2',2'-二氟去氧胞苷、多西他賽、赤式-羥基壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟去氧尿苷、單磷酸5-氟去氧尿苷、磷酸福達樂、氟甲羰酮、氟他胺、己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、艾達黴素、干擾素、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、威克瘤、米托坦、太平洋紫杉醇、噴司他丁、N-麟醯基乙醯基-L-天冬胺酸(PALA)、普卡黴素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸羰酮、噻替派、三甲蜜胺、尿苷及長春瑞濱。

適宜用於本發明組合物中之其他抗過度增殖劑包括(但不限於)其他抗癌劑，例如埃博黴素(epothilone)及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬(raloxifen)及托泊替康。

本發明化合物亦可與蛋白治療劑組合投與。適於治療癌症或其他血管生成病症且用於本發明組合物的此等蛋白治療劑包括(但不限於)干擾素(例如，干擾素 α 、 β 或 γ)、超激動性單株抗體、圖賓根(Tuebingen)、TRP-1蛋白疫苗、初乳素(Colostrinin)、抗FAP抗體、YH-16、吉妥珠單抗、英夫利昔單抗(infliximab)、西妥昔單抗、曲妥珠單抗(trastuzumab)、地尼白介素2、利妥昔單抗、胸腺素 α 1、貝伐單抗(bevacizumab)、美卡舍明(mecasermin)、美卡舍明林菲培(mecasermin rinfabate)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、那他珠單抗(natalizumab)、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2-特異性免疫毒素、SGN-35、MT-103、林菲培、AS-1402、B43-染料木黃酮、基於L-19之放射免疫治療劑、AC-9301、NY-ESO-1疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、阿維庫明(aviscumine)、MDX-1307、Her-2疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、內皮他丁(Endostatin)、伏洛昔單抗(volociximab)、PRO-1762、來沙木單抗(lexatumumab)、SGN-40、帕妥珠單抗(pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2融合蛋白、PRX-321、CNTO-328、MDX-214、替加泊肽(tigapotide)、CAT-3888、拉貝珠單抗(labetuzumab)、發射 α -粒子之放射性同位素連接之

林妥珠單抗(alpha-particle-emitting radioisotope-llinked lintuzumab)、EM-1421、HyperAcute疫苗、西莫白介素單抗(tucotuzumab celmoleukin)、加利昔單抗(galiximab)、HPV-16-E7、Javelin-前列腺癌、Javelin-黑素瘤、NY-ESO-1疫苗、EGF疫苗、CYT-004-MelQbG10、WT1肽、奧戈伏單抗(oregovomab)、奧法木單抗(ofatumumab)、紫魯木單抗(zalutumumab)、貝辛白介素(cintredekin besudotox)、WX-G250、阿布非隆(Albuferon)、阿柏西普(aflibercept)、地諾單抗(denosumab)、疫苗、CTP-37、依芬古單抗(efungumab)或¹³¹I-chTNT-1/B。用作蛋白治療劑之單株抗體包括(但不限於)莫羅單抗-CD3 (muromonab-CD3)、阿昔單抗(abciximab)、依決洛單抗(edrecolomab)、達克珠單抗(daclizumab)、吉妥珠單抗、阿倫珠單抗(alemtuzumab)、伊莫單抗(ibritumomab)、西妥昔單抗、貝伐單抗、依法珠單抗(efalizumab)、阿達木單抗(adalimumab)、奧馬珠單抗(omalizumab)、莫羅單抗-CD3、利妥昔單抗、達克珠單抗、曲妥珠單抗、帕利珠單抗(palivizumab)、巴利昔單抗(basiliximab)及英夫利昔單抗。

通常，細胞毒性及/或細胞生長抑制劑與本發明化合物或組合物組合使用將用以：

- (1) 與僅投與任一藥劑相比，在降低腫瘤生長方面獲得更佳功效或甚至消除腫瘤，
- (2) 使得可投與較少量之所投與化學治療劑，
- (3) 提供與用單一藥劑化學療法及某些其他組合療法所觀

察到的相比在患者中耐受性較好且有害藥理學併發症較少之化學治療性治療，

- (4) 可治療哺乳動物、尤其人類之較廣譜之不同癌症類型，
- (5) 在所治療患者中提供較高之應答率，
- (6) 與標準化學療法治療相比，在所治療患者中提供較長之存活時間，
- (7) 提供較長之腫瘤進展時間，及/或
- (8) 與其他癌症藥劑組合產生拮抗效應之已知情形相比，獲得至少與單獨使用該等藥劑同樣良好之功效及耐受性結果。

使細胞對輻射敏感化之方法

在本發明之不同實施例中，可使用本發明化合物使細胞對輻射敏感化。亦即，在對細胞輻射處理前用本發明化合物處理細胞使得細胞比細胞原本在不用本發明化合物進行任何處理時更易發生DNA損傷及細胞死亡。在一個態樣中，用本發明至少一種化合物處理細胞。

因此，本發明亦提供殺傷細胞之方法，其中向細胞投與本發明之一或多種化合物與習用輻射療法之組合。

本發明亦提供使細胞更易發生細胞死亡之方法，其中在處理細胞前用本發明之一或多種化合物處理細胞以引起或誘導細胞死亡。在一個態樣中，出於抑制正常細胞之功能或殺傷細胞之目的，在用本發明之一或多種化合物處理細胞後，用至少一種化合物或至少一種方法或其組合處理細

胞，以引起DNA損傷。

在一個實施例中，藉由用至少一種DNA損傷劑處理細胞來殺傷細胞。亦即，在用本發明之一或多種化合物處理細胞以使細胞對細胞死亡敏感化後，用至少一種DNA損傷劑處理細胞以殺傷細胞。用於本發明中之DNA損傷劑包括(但不限於)化學治療劑(例如，順鉑)、電離輻射(X射線、紫外輻射)、致癌劑及誘變劑。

在另一實施例中，藉由用至少一種方法處理細胞以引起或誘導DNA損傷來殺傷細胞。此等方法包括(但不限於)當途徑活化時會導致DNA損傷之細胞信號傳導途徑之活化、當途徑受到抑制時會導致DNA損傷之細胞信號傳導途徑之抑制及誘導細胞中之生物化學變化，其中變化導致DNA損傷。作為非限制性實例，細胞中之DNA修復途徑可受到抑制，藉此防止DNA損傷之修復並導致細胞中異常累積DNA損傷。

在本發明之一個態樣中，在細胞中進行輻射或其他DNA損傷誘導之前將本發明化合物投與細胞。在本發明之一個態樣中，將本發明化合物投與細胞，同時在細胞中進行輻射或其他DNA損傷誘導。在本發明之一個態樣中，在已在細胞中開始輻射或其他DNA損傷誘導後立即立即將本發明化合物投與細胞。

在另一態樣中，細胞係在活體外。在另一實施例中，細胞係在活體內。

如上文所提及，已驚奇地發現本發明之化合物有效地抑

制Mps-1激酶且因此可用於治療或預防失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病或伴隨失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病，特定而言其中失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應係由Mps-1激酶介導之疾病，例如，血液腫瘤、實體瘤及/或其轉移，例如白血病及脊髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞部肺癌)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎瘤、膀胱瘤及前列腺瘤)、皮膚瘤及肉瘤及/或其轉移。

因此，根據另一態樣，本發明涵蓋通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物，如本文所述及定義，其用於治療或預防如上文所述之疾病。

因此，本發明之另一特定態樣係上文所述通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物用於預防或治療疾病的用途。

因此，本發明之另一特定態樣係上文所述通式(I)化合物用於製造用以治療或預防疾病之醫藥組合物的用途。

前兩段中所提及之疾病係失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病

或伴隨失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病，特定而言其中失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應係由Mps-1激酶介導之疾病，例如，血液腫瘤、實體瘤及/或其轉移，例如白血病及脊髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞部肺癌)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎瘤、膀胱瘤及前列腺瘤)、皮膚瘤及肉瘤及/或其轉移。

本文所用術語「不適當」在本發明上下文中、尤其在「不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應」之背景下應理解為較佳意指小於或大於正常且與該等疾病之病理有關、造成或導致該病理之反應。

較佳地，該用途係用於治療或預防疾病，其中該等疾病係血液腫瘤、實體瘤及/或其轉移。

治療過度增殖性病症之方法

本發明係關於使用本發明化合物及其組合物治療哺乳動物過度增殖性病症之方法。可利用化合物來抑制、封阻、減少、降低(等)細胞增殖及/或細胞分裂及/或產生細胞凋亡。該方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與一定量之可有效治療該病症之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、同分異構物、多晶形物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯等。過度增殖性病症包括(但不限於)(例如)牛皮

癬、癍痕疙瘩及影響皮膚之其他過度喪生、良性前列腺增生(BPH)、實體瘤(例如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌)及其遠端轉移。該等病症亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包括(但不限於)浸潤性導管癌、浸潤性小葉癌、原位導管癌及原位小葉癌。

呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞及非小細胞肺癌以及支氣管腺瘤及胸膜肺胚細胞瘤。

腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、髓母細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體瘤。

雄性生殖器官之腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。雌性生殖器官之腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

消化道之腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰腺癌、直腸癌、小腸癌及唾腺癌。

泌尿道之腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌(具有或不具有纖維板層變體之肝細胞癌瘤)、膽管癌(肝管膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、默克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑素瘤皮膚癌。

頭頸癌包括(但不限於)喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌及鱗狀細胞癌。淋巴瘤包括(但不限於)AIDS相關性淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、何傑金氏病及中樞神經系統淋巴瘤。

肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包括(但不限於)急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性髓性白血病及多毛細胞白血病。

該等病症已在人類中經充分表徵，而且亦以類似病因存在於其他哺乳動物中，且其可藉由投與本發明醫藥組合物來治療。

本文件通篇中所陳述之術語「治療(treating 或 treatment)」係以習用方式使用，例如，出於防治、緩和、減弱、減輕、改良疾病或病症(例如，癌)之病況之目的管控或照護個體。

治療激酶病症之方法

本發明亦提供治療與異常促細胞分裂劑細胞外激酶活性有關之病症的方法，該等病症包括(但不限於)中風、心臟衰竭、肝腫大、心臟擴大、糖尿病、阿茲海默氏病

(Alzheimer's disease)、囊性纖維化、異種移植物注射之症狀、敗血性休克或哮喘。

可使用有效量之本發明化合物來治療此等病症，包括彼等先前技術部分中所提示之疾病(例如，癌症)。而且，不管作用機制及/或激酶與病症之間之關係如何，皆可用本發明化合物治療此等癌症及其他疾病。

片語「異常激酶活性」或「異常酪胺酸激酶活性」包括編碼激酶之基因或其所編碼之多肽的任何異常表現或活性。此異常活性之實例包括(但不限於)基因或多肽之過度表現；基因擴增；產生組成活動或過度活動激酶活性之突變；基因突變、缺失、取代、添加等。

本發明亦提供抑制激酶活性、尤其促細胞分裂劑細胞外激酶之方法，其包含投與有效量之本發明化合物，包括其鹽、多晶形、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如：酯)及其非對映異構形式。可在細胞中(例如，活體外)或在需要治療之哺乳動物個體、尤其人類患者之細胞中抑制激酶活性。

治療血管生成病症之方法

本發明亦提供治療與過度及/或異常血管生成相關之病症及疾病的方法。

血管生成之不適當及異位表現可對有機體有害。多種病理病況與新異血管生長有關。該等病況包括(例如)糖尿病性視網膜病變、缺血型視網膜靜脈阻塞及早產兒視網膜病變[Aiello等人，New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480；Peer

等人，Lab. Invest. 1995, 72, 638]、年齡相關性黃斑變性[AMD；參見Lopez等人，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維組織增生、血管纖維瘤、發炎、類風濕性關節炎(RA)、再狹窄、支架內再狹窄、血管移植後再狹窄等。另外，與癌性及腫瘤組織有關之血液供給增加會刺激生長，從而導致腫瘤快速擴大及轉移。此外，腫瘤中生長新血管及淋巴管為背棄細胞(renege cell)提供逃逸途徑，從而刺激轉移並導致癌症擴散。因此，可利用本發明化合物藉由(例如)以下方式來治療及/或預防上述血管生成病況中之任一者：抑制及/或減少血管形成；抑制、封阻、減少、降低等內皮細胞增殖或參與血管生成之其他類型細胞、以及引起此等細胞類型之細胞死亡或細胞凋亡。

劑量及投與

基於已知用於評價可用於治療過度增殖性病況及血管生成病症之化合物的標準實驗室技術、藉由標準毒性測試且藉由用於確定哺乳動物中上文所鑒定病況之治療之標準藥理學分析且藉由將該等結果與使用用於治療該等病況之已知藥劑之結果進行比較，可容易地確定本發明化合物用於治療每一期望適應症之有效劑量。欲在該等病況中一者之治療中投與之活性成份的量可根據以下考慮因素而在寬範圍內變化，例如所使用之特定化合物及劑量單元、投與模式、治療階段、所治療患者之年齡及性別以及所治療病況之性質及嚴重程度。

擬投與之活性成份的總量通常將在每天約0.001 mg/kg至約200 mg/kg體重之範圍內，且較佳為每天約0.01 mg/kg至約20 mg/kg體重。臨床上可用之給藥時間表將在每天投藥一次至三次至每四週給藥一次之範圍內。另外，患者在某一時間段內不服用藥物之「休藥期」對於藥理學效應與耐受性間之總體平衡可能有益。劑量單元可含有約0.5 mg至約1500 mg活性成份，且可每天投與一或多次或少於每天投與一次。對於藉由注射(包括靜脈內、肌內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與而言，平均日劑量將較佳為0.01 mg/kg至200 mg/kg總體重。平均直腸日劑量方案將較佳為0.01 mg/kg至200 mg/kg總體重。平均陰道日劑量方案將較佳為0.01 mg/kg至200 mg/kg總體重。平均局部日劑量方案將較佳為0.1 mg/kg至200 mg且每天投與一至四次。經皮濃度將較佳為保持0.01 mg/kg至200 mg/kg之日劑量所需要者。平均吸入日劑量方案將較佳為0.01 mg/kg至100 mg/kg總體重。

當然，對於每一患者而言，具體起始及持續劑量方案將隨主治診斷醫師所確定之病況之性質及嚴重性、所使用具體化合物之活性、患者之年齡及總體狀況、投與時間、投與途徑、藥物排泄速率、藥物組合及諸如此類而變化。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯或組合物之期望治療模式及投藥次數可由熟習此項技術者使用習用治療測試來確定。

較佳地，該方法之疾病係血液腫瘤、實體瘤及/或其轉

移。

本發明化合物尤其可用於治療及預防(prevention, 即 prophylaxis)腫瘤生長及轉移, 尤其用於所有預治療或未預治療腫瘤生長之適應症及階段之實體瘤。

測試特定藥理學或醫藥性質之方法為熟習此項技術者所熟知。

測試本文所述實驗之實例用於闡釋本發明且本發明並不限於所給出之實例。

生物學分析：增殖分析

將經培育之腫瘤細胞(MCF7, 激素依賴性人類乳癌細胞 ATCC HTB22; NCI-H460, 人類非小細胞肺癌細胞 ATCC HTB-177; DU 145, 激素依賴性人類前列腺癌細胞 ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, 人類宮頸癌細胞 EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, 多重耐藥人類宮頸癌細胞 EPO-GmbH, Berlin; HeLa 人類宮頸瘤細胞 ATCC CCL-2; B16F10 小鼠黑素瘤細胞 ATCC CRL-6475)以 5000 個細胞/孔 (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR)、3000 個細胞/孔 (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) 或 1000 個細胞/孔 (B16F10) 之密度平鋪於 96 孔滴定板中之 200 μ l 補充有 10% 胎牛血清之各別生長培養基中。在 24 小時後, 用結晶紫將一個板(0 點板)之細胞染色(參見下文), 同時藉由新鮮培養基(200 μ l)替代其他板之培養基, 向新鮮培養基中添加不同濃度(0 μ M, 以及在 0.01-30 μ M 範圍內; 溶劑二甲基亞砷之最終濃度係 0.5%)之測試物質。在測試物質存在下將細胞培育 4 天。藉

由用結晶紫將細胞染色來測定細胞增殖：藉由在室溫下添加 20 μ l/量測點之 11% 戊二醛溶液並保持 15 分鐘來將細胞固定。在用水將固定細胞洗滌 3 個循環後，在室溫下乾燥各板。藉由添加 100 μ l/量測點之 0.1% 結晶紫溶液 (pH 3.0) 將細胞染色。在用水將染色細胞洗滌 3 個循環後，在室溫下乾燥各板。藉由添加 100 μ l/量測點之 10% 乙酸溶液來溶解染料。藉由光度法在 595 nm 之波長下測定消光率。藉由將量測值正規化至 0 點板之消光值 (=0%) 及未處理 (0 μ m) 細胞之消光值 (=100%) 來計算細胞數目變化 (%)。藉助 4 參數擬合使用內部軟體來測定 IC50 值。

利用 10 μ M ATP 進行 Mps-1 激酶分析

人類激酶 Mps-1 使生物素化受質肽磷酸化。磷酸化產物之檢測係藉由自作為供體之經銷標記之抗磷酸-絲胺酸/蘇胺酸抗體至作為受體之經交聯別藻藍蛋白 (SA-XLent) 標記之抗生蛋白鏈菌素的時間解析螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 來達成。測試化合物對激酶活性之抑制。

使用 N 端帶 GST 標籤之人類全長重組 Mps-1 激酶 (購自 Invitrogen, Karlsruhe, Germany, 目錄編號為 PV4071)。作為激酶反應之受質，使用胺基酸序列生物素-Ahx-PWDPDDADITEILG 之生物素化肽 (呈鹽胺形式之 C 端，購自 Biosynthan GmbH, Berlin)。

就分析而言，將 50 nl 測試化合物存於 DMSO 中之 100 倍濃縮溶液移液至黑色低容量 384 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) 中，添加 2 μ l Mps-1 存於分

析緩衝液[0.1 mM正鉍酸鈉，10 mM MgCl_2 ，2 mM DTT，25 mM Hepes pH 7.7，0.05% BSA (w/v)，0.001%普流尼克(Pluronic) F-127]中之溶液並在22°C下將該混合物培育15 min，以允許在開始激酶反應前使測試化合物與Mps-1預結合。然後藉由添加16.7 μM 腺苷三磷酸(ATP, 16.7 μM =>5 μl 分析體積中之最終濃度係10 μM)及肽受質(1.67 μM =>5 μl 分析體積中之最終濃度係1 μM)存於分析緩衝液中之3 μl 溶液來開始激酶反應並在22°C下將所得混合物培育60 min之反應時間。分析中Mps-1之濃度係根據酶批料之活性來調節且經適當選擇以使分析在線性範圍內，典型酶濃度在約0.5 nM (5 μl 分析體積中之最終濃度)之範圍內。藉由添加5 μL TR-FRET檢測試劑溶液(100 mM Hepes pH 7.4，0.1% BSA，40 mM EDTA，140 nM抗生蛋白鏈菌素-XLent [編號為61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France]，1.5 nM抗磷酸(Ser/Thr)-鎔-抗體[編號為AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany])來終止反應。代替1.5 nM抗磷酸(Ser/Thr)-鎔-抗體，可使用2 nM未經標記之抗磷酸ser/thr-pro抗體MPM-2 [Millipore目錄編號為05-368]與1 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品編號為AD0077]之混合物。

在22°C下將所得混合物培育1 h以允許磷酸化肽與抗磷酸(Ser/Thr)-鎔-抗體結合。隨後，藉由量測經鎔標記之抗磷酸(Ser/Thr)抗體至抗生蛋白鏈菌素-XLent之共振能量轉移來評價磷酸化受質之量。因此，在Viewlux TR-FRET讀數

器(PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany)中量測在350 nm下激發後在620 nm及665 nm下之螢光發射。將「經空白校正之正規化比率」(Viewlux比讀出值，此與665 nm及622 nm下之發射之傳統比率相似，其中自665 nm信號減去空白及Eu-供體串擾，然後計算比率)視為磷酸化受質之量之量度。將數據正規化(無抑制劑之酶反應=0%抑制，不存在酶之所有其他分析組份=100%抑制)。測試化合物係在相同微量滴定板上以10種在20 μ M至1 nM之範圍內(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nM及1 nM，在分析前以100倍濃縮母液之濃度藉由1:3系列稀釋來製備稀釋系列)之不同濃度一式兩份來測試每一濃度之值，且藉由4參數擬合使用內部軟體來計算IC₅₀值。

利用 2 mM ATP 進行 Mps-1 激酶分析

人類激酶Mps-1使生物素化受質肽磷酸化。磷酸化產物之檢測係藉由自作為供體之經銷標記之抗磷酸-絲胺酸/蘇胺酸抗體至作為受體之經交聯別藻藍蛋白(SA-XLent)標記之抗生蛋白鏈菌素的時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)來達成。測試化合物對激酶活性之抑制。

使用N端帶GST標籤之人類全長重組Mps-1激酶(購自Invitrogen, Karlsruhe, Germany, 目錄編號為PV4071)。作為激酶反應之受質，使用胺基酸序列生物素-Ahx-PWDPDDADITEILG之生物素化肽(呈醯胺形式之C端，購自Biosynthan GmbH, Berlin)。

就分析而言，將50 nl測試化合物存於DMSO中之100倍濃縮溶液移液至黑色低容量384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中，添加2 μ l Mps-1存於分析緩衝液[0.1 mM正鉍酸鈉，10 mM MgCl_2 ，2 mM DTT，25 mM Hepes pH 7.7，0.05% BSA (w/v)，0.001%普流尼克 F-127]中之溶液並在22°C下將該混合物培育15 min，以允許在開始激酶反應前使測試化合物與Mps-1預結合。然後藉由添加3.33 mM腺苷三磷酸(ATP, 3.3 mM $\Rightarrow$ 5 μ l分析體積中之最終濃度係2 mM)及肽受質(1.67 μ M $\Rightarrow$ 5 μ l分析體積中之最終濃度係1 μ M)存於分析緩衝液中之3 μ l溶液來開始激酶反應並在22°C下將所得混合物培育60 min之反應時間。分析中Mps-1之濃度係根據酶批料之活性來調節且經適當選擇以使分析在線性範圍內，典型酶濃度在約0.5 nM (5 μ l分析體積中之最終濃度)之範圍內。藉由添加5 μ L TR-FRET檢測試劑溶液(100 mM Hepes pH 7.4，0.1% BSA，40 mM EDTA，140 nM 抗生蛋白鏈菌素-XLent [編號為61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France]，1.5 nM 抗磷酸(Ser/Thr)-鎔-抗體[編號為AD0180，PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany])來終止反應。代替1.5 nM抗磷酸(Ser/Thr)-鎔-抗體，可使用2 nM未經標記之抗磷酸ser/thr-pro抗體MPM-2 [Millipore目錄編號為05-368]與1 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品編號為AD0077]之混合物。

在22°C下將所得混合物培育1 h以允許磷酸化肽與抗磷酸

(Ser/Thr)-鎔-抗體結合。隨後，藉由量測鎔標記之抗磷酸(Ser/Thr)抗體至抗生蛋白鏈菌素-XLent之共振能量轉移來評價磷酸化受質之量。因此，在Viewlux TR-FRET讀數器(PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany)中量測在350 nm下激發後在620 nm及665 nm下之螢光發射。將「經空白校正之正規化比率」(Viewlux比讀出值，此與665 nm及622 nm下之發射之傳統比率相似，其中自665 nm信號減去空白及Eu-供體串擾，然後計算比率)視為磷酸化受質之量之量度。將數據正規化(無抑制劑之酶反應=0%抑制，不存在酶之所有其他分析組份=100%抑制)。測試化合物係在相同微量滴定板上以10種在20 μ M至1 nM之範圍內(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nM及1 nM，在分析前以100倍濃縮母液之濃度藉由1:3系列稀釋來製備稀釋系列)之不同濃度一式兩份來測試每一濃度之值，且藉由4參數擬合使用內部軟體來計算IC₅₀值。

實例編號	Mps-1抑制； 利用10 μ M ATP進行之分析； IC ₅₀ (nM)	Mps-1抑制； 利用2 mM ATP進行之分析； IC ₅₀ (nM)
實例01.1	≤ 1.0	1.2
實例01.2	≤ 1.0	4.1
實例01.3	≤ 1.0	1.1
實例01.4	≤ 1.0	≤ 1.0
實例01.5	≤ 1.0	≤ 1.0
實例01.6	≤ 1.0	≤ 1.0
實例01.7	≤ 1.0	≤ 1.0

實例01.8	≤1.0	≤1.0
實例01.9	≤1.0	≤1.0
實例01.10	≤1.0	≤1.0
實例01.11	≤1.0	≤1.0
實例01.12	≤1.0	≤1.0
實例01.13	≤1.0	≤1.0
實例01.14	≤1.0	≤1.0
實例01.15	≤1.0	≤1.0
實例01.16	≤1.0	≤1.0
實例01.17	≤1.0	≤1.0
實例01.18	≤1.0	≤1.0
實例01.19	≤1.0	≤1.0
實例01.20	≤1.0	≤1.0
實例01.21	≤1.0	≤1.0
實例01.22	≤1.0	≤1.0
實例01.23	≤1.0	1.1
實例01.24	≤1.0	1.2
實例01.25	≤1.0	1.3
實例01.26	≤1.0	21
實例01.27	≤1.0	≤1.0
實例01.28	≤1.0	≤1.0
實例01.29	≤1.0	≤1.0
實例01.30	≤1.0	≤1.0
實例01.31	≤1.0	5.0
實例01.32	≤1.0	≤1.0
實例01.33	≤1.0	1.3
實例01.34	≤1.0	≤1.0
實例01.35	≤1.0	1.2
實例01.36	≤1.0	≤1.0

實例01.37	≤ 1.0	1.6
實例02.1	≤ 1.0	1.1
實例02.2	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.3	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.4	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.5	≤ 1.0	1.8
實例02.6	≤ 1.0	4.3
實例02.7	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.8	≤ 1.0	1.5
實例02.9	≤ 1.0	2.2
實例02.10	≤ 1.0	2.3
實例02.11	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.12	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.13	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.14	≤ 1.0	2.4
實例02.15	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.16	≤ 1.0	3.8
實例02.17	≤ 1.0	4.6
實例02.18	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.19	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.20	≤ 1.0	1.7
實例02.21	≤ 1.0	2.4
實例02.22	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.23	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.24	≤ 1.0	5.9
實例02.25	≤ 1.0	3.3
實例02.26	≤ 1.0	6.1
實例02.27	≤ 1.0	≤ 1.0
實例02.28	≤ 1.0	3.5

實例02.29	≤ 1.0	7.5
實例03.1	≤ 1.0	6.9
實例04.1	≤ 1.0	16
實例04.2	≤ 1.0	15
實例05.1	≤ 1.0	29
實例06.1	≤ 1.0	29
實例06.2	1.4	26
實例06.3	≤ 1.0	21
實例06.4	≤ 1.0	11
實例06.5	≤ 1.0	19
實例07.1	≤ 1.0	14
實例08.1	≤ 1.0	4.3
實例09.1	≤ 1.0	19
實例10.01	≤ 1.0	17
實例11.01	≤ 1.0	11
實例12.01	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.02	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.03	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.04	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.05	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.06	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.07	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.08	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.09	≤ 1.0	2.5
實例12.10	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.11	≤ 1.0	1.2
實例12.12	≤ 1.0	13
實例12.13	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.14	≤ 1.0	8.5

實例12.15	≤ 1.0	1.6
實例12.16	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.17	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.18	≤ 1.0	1.5
實例12.19	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.20	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.21	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.22	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.23	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.24	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.25	≤ 1.0	2.7
實例12.26	≤ 1.0	1.2
實例12.27	≤ 1.0	9.0
實例12.28	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.29	≤ 1.0	2.3
實例12.30	≤ 1.0	4.3
實例12.31	≤ 1.0	3.8
實例12.32	≤ 1.0	2.2
實例12.33	≤ 1.0	1.4
實例12.34	≤ 1.0	6.6
實例12.35	≤ 1.0	2.1
實例12.36	≤ 1.0	3.5
實例12.37	≤ 1.0	13
實例12.38	≤ 1.0	29
實例12.39	≤ 1.0	16
實例12.40	≤ 1.0	9.9
實例12.41	≤ 1.0	7.2
實例12.42	≤ 1.0	12
實例12.43	≤ 1.0	≤ 1.0

實例12.44	≤ 1.0	1.6
實例12.45	≤ 1.0	1.4
實例12.46	≤ 1.0	3.5
實例12.47	≤ 1.0	2.4
實例12.48	≤ 1.0	1.3
實例12.49	≤ 1.0	3.4
實例12.50	≤ 1.0	3.1
實例12.51	≤ 1.0	2.6
實例12.52	≤ 1.0	14
實例12.53	≤ 1.0	6.9
實例12.54	≤ 1.0	1.1
實例12.55	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.56	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.57	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.58	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.59	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.60	≤ 1.0	5.0
實例12.61	≤ 1.0	6.1
實例12.62	≤ 1.0	3.5
實例12.63	≤ 1.0	26
實例12.64	≤ 1.0	1.6
實例12.65	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.66	≤ 1.0	2.0
實例12.67	≤ 1.0	5.0
實例12.68	≤ 1.0	1.9
實例12.69	≤ 1.0	4.5
實例12.70	≤ 1.0	9.5
實例12.71	≤ 1.0	8.8
實例12.72	≤ 1.0	16

實例12.73	≤ 1.0	16
實例12.74	≤ 1.0	16
實例12.75	≤ 1.0	5.1
實例12.76	≤ 1.0	7.4
實例12.77	≤ 1.0	11
實例12.78	≤ 1.0	7.6
實例12.79	≤ 1.0	23
實例12.80	≤ 1.0	18
實例12.81	≤ 1.0	7.3
實例12.82	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.83	≤ 1.0	1.8
實例12.84	≤ 1.0	≤ 1.0
實例12.85	≤ 1.0	2.2

紡錘體組裝檢查點分析

紡錘體組裝檢查點確保染色體在有絲分裂期間之恰當分離。在進入有絲分裂後，染色體開始濃縮，此伴隨組蛋白H3之絲胺酸10上之磷酸化。組蛋白H3之絲胺酸10上之去磷酸化始於後期且在早末期結束。因此，可利用組蛋白H3之絲胺酸10上之磷酸化作為細胞處於有絲分裂之標記物。諾考達唑(Nocodazole)係使微管不穩定之物質。因此，諾考達唑干擾微管動力學並調動紡錘體組裝檢查點。細胞於有絲分裂中在G2/M過渡期停止並展現絲胺酸10上磷酸化之組蛋白H3。在諾考達唑存在下，Mps-1抑制劑對紡錘體組裝檢查點之抑制會克服有絲分裂阻礙，且細胞過早地完成有絲分裂。藉由在組蛋白H3之絲胺酸10上磷酸化之細胞的減少來檢測此改變。使用此下降作為標記物來測定本發

明化合物誘導有絲分裂突破之能力。

將人類宮頸瘤細胞系HeLa (ATCC CCL-2)之經培育細胞以2500個細胞/孔之密度平鋪於384孔微量滴定板中之20 μ l補充有1% (v/v)麩醯胺酸、1% (v/v)青黴素(penicillin)、1% (v/v)鏈黴素(streptomycin)及10% (v/v)胎牛血清之杜貝克氏培養基(Dulbeco's Medium)(w/o苯酚紅、w/o丙酮酸鈉、w 1000 mg/mL蔗糖、w吡多辛(pyridoxine))中。在37°C下培育過夜後，將10 μ L/孔諾考達唑以0.1 μ g/mL之最終濃度添加至細胞中。在24 h培育後，細胞停止於細胞週期進展之G2/M階段。以不同濃度(0 μ M，以及在0.005 μ M-10 μ M範圍內；溶劑DMSO之最終濃度係0.5% (v/v))添加溶解於二甲基亞砷(DMSO)中之測試化合物。在測試化合物存在下在37°C下將細胞培育4 h。此後，在4°C下存在於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之4% (v/v)多聚甲醛中將細胞過夜固定，然後在室溫下存在於PBS中之0.1% (v/v) Triton XTM 100中滲透化處理20 min且在室溫下存在於PBS中之0.5% (v/v)牛血清白蛋白(BSA)中封阻15 min。在用PBS洗滌後，將20 μ L/孔抗體溶液(抗磷酸-組蛋白H3純系3H10, FITC; Upstate, 目錄編號為16-222; 1:200稀釋)添加至細胞中，在室溫下將該等細胞培育2 h。此後，用PBS洗滌細胞且將20 μ L/孔HOECHST 33342染料溶液(5 μ g/mL)添加至細胞中並在室溫下在黑暗中將細胞培育12 min。用PBS將細胞洗滌兩次，然後用PBS覆蓋並儲存於4°C下直至分析。利用Perkin Elmer OPERATM高含量分析讀數器獲得影像。使用

來自 Molecular devices 之影像分析軟體 MetaXpress™ 利用 Cell Cycle 應用模組來分析影像。在此分析中，量測兩種標記，即 HOECHST 33342 及絲胺酸 10 上經磷酸化之組蛋白 H3。HOECHST 33342 標記 DNA 且用於對細胞數目計數。絲胺酸 10 上經磷酸化之組蛋白 H3 之染色測定有絲分裂細胞之數目。在諾考達唑存在下，Mps-1 之抑制會降低有絲分裂細胞之數目，從而指示不適當有絲分裂進展。藉由 4 參數邏輯斯諦回歸分析 (logistic regression analysis) 進一步分析原始分析數據，以測定每一測試化合物之 IC₅₀ 值。

熟習此項技術者應明瞭，可使用合適試劑以類似方式對其他 Mps 激酶實施分析。

因此，本發明化合物有效地抑制一或多種 Mps-1 激酶且因此適於治療或預防失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病，特定而言其中失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應係由 Mps-1 介導，更特定而言其中失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病係血液腫瘤、實體瘤及/或其轉移，例如白血病及脊髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞部肺癌)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎瘤、膀胱瘤及前列腺瘤)、皮膚瘤及肉瘤及/或其轉移。

水解穩定性分析

水解穩定性分析研究化合物在水性緩衝系統中之穩定性。在37℃下在0.05 M磷酸鹽緩衝液(pH 7.4，血漿之pH)中運行標準溶液穩定性分析。由於GI道中之化合物暴露於多種pH，因此可選擇任何相關pH (在以下實驗中以pH 2來模擬GI道之酸性條件)。在37℃下在相關溶液中培育化合物且在培育後立即及在1 hr、2 hr及24 hr後藉由HPLC分析。藉由將1 hr、2 hr及24 hr後之峰面積與0時注射關聯來計算降解率(衰變，%)。

化合物係以存於DMSO (溶液1)中之10 mM獲得。將2.5 µL溶液1溶解於1 mL乙腈中，從而產生溶液2。溶解性較差之化合物可能要求溶液2 (分別為1:5及1:10)於乙腈中之另一稀釋步驟。在37℃下在經調適HPLC自動取樣器中培育溶液2。將1 mL pH 2緩衝液轉移至HPLC小瓶中。將100 µL溶液2添加至pH 2緩衝溶液中並充分混合。在混合後立即將合併的溶液注入HPLC中，獲得0時注射。在1 hr、2 hr及24 hr後重複注射。

分別使用HPLC軟體Millennium及Excel來計算降解率(衰變，%)。

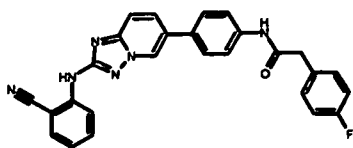
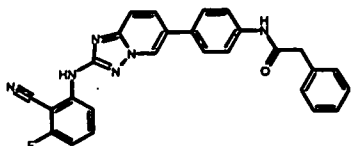
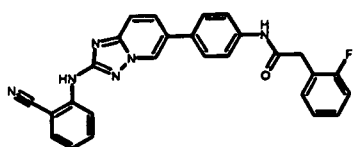
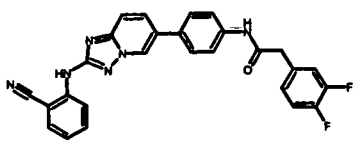
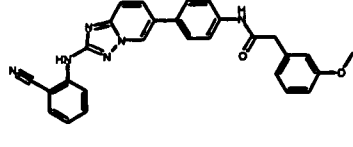
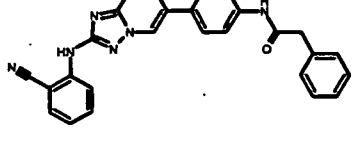
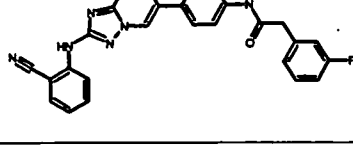
實例编号	pH 2下之水解； 24 h後之衰變(%)
實例01.1	<10%
實例01.2	<10%
實例01.3	<10%
實例01.4	<10%
實例01.5	<10%

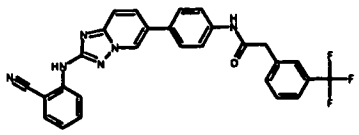
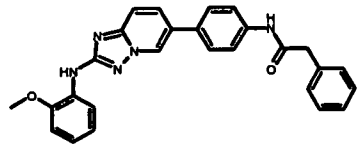
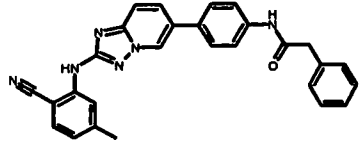
實例01.6	<10%
實例01.7	<10%
實例01.8	<10%
實例01.9	<10%
實例01.10	<10%
實例01.11	<10%
實例01.12	<10%
實例01.13	<10%
實例01.14	<10%
實例01.15	<10%
實例01.16	<10%
實例01.17	<10%
實例01.18	<10%
實例01.19	<10%
實例01.20	<10%
實例01.21	<10%
實例01.22	<10%
實例01.23	<10%
實例01.24	<10%
實例01.25	<10%
實例01.26	<10%
實例01.27	<10%
實例01.28	<10%
實例01.29	<10%
實例02.1	<10%
實例02.2	<10%
實例02.3	<10%
實例02.4	<10%
實例02.5	<10%

實例02.6	<10%
實例02.7	<10%
實例02.8	<10%
實例02.9	<10%
實例02.10	<10%
實例02.11	<10%
實例02.12	<10%
實例02.13	<10%
實例02.14	<10%
實例02.15	<10%
實例02.16	<10%
實例02.17	<10%
實例02.18	<10%
實例02.19	<10%
實例02.20	<10%
實例02.21	<10%
實例02.22	<10%
實例02.23	<10%
實例02.24	<10%
實例03.1	<10%
實例04.1	<10%
實例05.1	<10%
實例06.1	<10%
實例06.2	<10%
實例06.3	<10%
實例06.4	<10%
實例06.5	<10%
實例07.1	<10%
實例08.1	<10%

與 WO2011/063908 指定之化合物比較

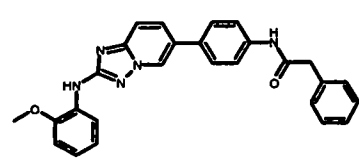
利用 10 μ M ATP 之抑制分析中之 Mps-1 抑制：

結構	編號	Mps-1 抑制； 利用 10 μ M ATP 進行之分析； IC ₅₀ (nM)
	1	≤ 1.0
	2	≤ 1.0
	3	≤ 1.0
	4	≤ 1.0
	5	≤ 1.0
	6	≤ 1.0
	7	1.1

	8	1.4
	9	1.6
	10	2.1

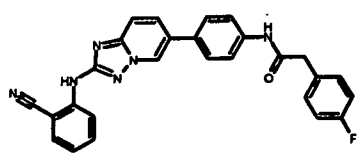
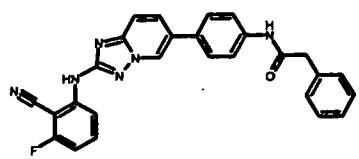
與 WO2011/063908 指定之化合物比較

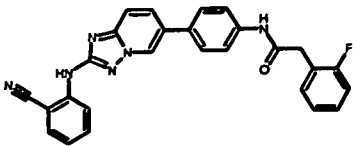
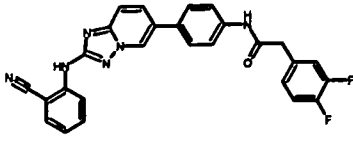
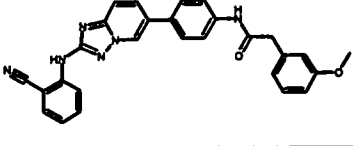
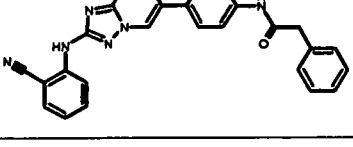
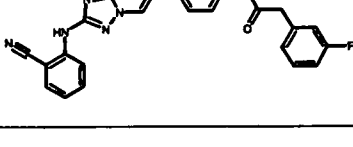
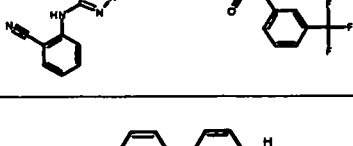
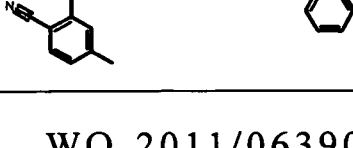
利用 2 mM ATP 之抑制分析中之 Mps-1 抑制：

結構	編號	Mps-1 抑制； 利用 2 mM ATP 進行之分析； IC ₅₀ (nM)
	9	5.5

與 WO2011/063908 指定之化合物比較

水解穩定性：

結構	編號	pH2 下之水解； 24 h 後之衰變 (%)
	1	≥90%
	2	≥20%

	3	$\geq 70\%$
	4	$\geq 70\%$
	5	$\geq 70\%$
	6	$\geq 90\%$
	7	$\geq 70\%$
	8	$\geq 70\%$
	10	$\geq 70\%$

WO 2011/063908中所指定最有效化合物之半最大抑制濃度(IC_{50})(在利用 10 μ M濃度之ATP之Mps-1激酶分析中測定)低於 2 nM (比 2 nM更有效)。

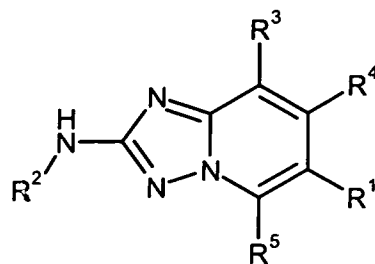
然而，所述該等化合物皆在利用 2 mM濃度之ATP之Mps-1激酶分析中顯示高於 30 nM之 IC_{50} (有效性低於 30 nM)，或其在 pH 2下顯示低水解穩定性，其中在 24 h後衰變超過 15%。

本發明化合物之特徵在於

- 在利用 10 μ M 濃度之 ATP 之 Mps-1 激酶分析中，低於 2 nM 之 IC_{50} (比 2 nM 更有效)，及
- 在利用 2 mM 濃度之 ATP 之 Mps-1 激酶分析中，低於 30 nM 之 IC_{50} (比 30 nM 更有效)，及
- 高水解穩定性，其中在 pH 2 下在 24 h 後衰變小於 10%。

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)之化合物，



(I)

其中：

R¹ 代表苯基，

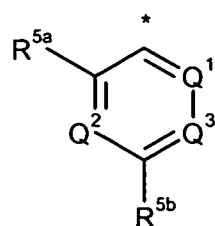
其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

R⁶-(C₁-C₆-烷氧基)-、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、
-N(H)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、
-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)₂-
、-N(H)S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶；且

其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、
羥基-C₁-C₆-烷基-、-N(H)C(=O)R⁸、
-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-N(H)S(=O)₂R⁸；

R² 代表



基團；

其中*指示該基團與該分子之其餘部分之連接點；

Q^1 代表選自以下之基團：N、CH、C-(C₁-C₆-烷基)、C-(C₁-C₆-烷氧基)、C-鹵基；

Q^2 代表選自以下之基團：N、CH、CR^{5b}；

Q^3 代表選自以下之基團：N、CH、CR^{5b}；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-、羥基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基)-、R⁸-O-、-NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、(C₃-C₆-環烷基)-(CH₂)_n-O-；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-、羥基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、R⁸-(C₁-C₆-烷基)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基)-、R⁸-(C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基)-O-、-O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-NR⁷R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷

、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、
 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、
 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、
 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^3 代表氫原子、鹵素原子、羥基-、胺基-、氰基-、
 硝基-、 C_1-C_4 -烷基-、鹵基- C_1-C_4 -烷基-、 C_1-C_4 -烷
 氧基-、
 鹵基- C_1-C_4 -烷氧基-、羥基- C_1-C_4 -烷基-、 C_1-C_4 -烷
 氧基- C_1-C_4 -烷基-、鹵基- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基
 -、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、鹵基- C_2-C_6 -烯基-
 、鹵基- C_2-C_6 -炔基-、 C_3-C_6 -環烷基-或鹵基- C_3-C_6 -
 環烷基-；

R^4 代表氫原子、鹵素原子、羥基-、胺基-、氰基-、
 硝基-、 C_1-C_4 -烷基-、鹵基- C_1-C_4 -烷基-、 C_1-C_4 -烷
 氧基-、鹵基- C_1-C_4 -烷氧基-、羥基- C_1-C_4 -烷基-、
 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-、鹵基- C_1-C_4 -烷氧基-
 C_1-C_4 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、鹵基-
 C_2-C_6 -烯基-、鹵基- C_2-C_6 -炔基-、 C_3-C_6 -環烷基-或
 鹵基- C_3-C_6 -環烷基-；

R^5 代表氫原子；

R^6 代表選自以下之基團： C_3-C_6 -環烷基-、3至10員雜
 環基-、芳基-、雜芳基-、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -環烷
 基)、 $-(CH_2)_q-(3$ -至10-員雜環基)、 $-(CH_2)_q$ -芳基

或 $-(CH_2)_q$ -雜芳基，

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1 - C_6 -烷基-、鹵基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_6 -烷氧基-、羥基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基-、鹵基- C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基-、 R^8 -(C_1 - C_6 -烷基)-、 R^8 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-、 R^8 -(C_1 - C_6 -烷氧基)-、 R^8 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-、 R^8 -(C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基)-、 R^8 -(C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基)-O-、芳基-、 R^8 -O-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S -、 $R^8-S(=O)$ -、 $R^8-S(=O)_2$ -、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^7 代表氫原子、 C_1 - C_6 -烷基-或 C_3 - C_6 -環烷基-；

R^8 代表氫原子或 C_1 - C_6 -烷基-或 C_3 - C_6 -環烷基-，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-或 C_3 - C_6 -環烷基-視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)R^7$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^7$ 、 C_1 - C_3 -

烷基 -、 $R^7-S(=O)_2-$ 、 C_1-C_3 -烷氧基 -、鹵基 - C_1-C_3 -
烷氧基 -；

n 、 m 、 p 彼此獨立地代表 0、1、2 或 3 之整數；

及

q 代表 0、1、2 或 3 之整數；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 代表苯基

其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

$R^6-(C_1-C_6\text{-烷氧基})-$ 、 R^6-O- 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、
 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ ；且
其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基 -、 C_1-C_6 -烷基 -、 C_1-C_6 -烷氧基 -、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、
 $-C(=O)N(H)R^8$ ；

R^3 代表氫原子、鹵基 -、羥基 -、 C_1-C_4 -烷基 -、鹵基 -
 C_1-C_4 -烷基 -或 C_1-C_4 -烷氧基 -；

R^4 代表氫原子、鹵基 -、 C_1-C_6 -烷基 -、鹵基 - C_1-C_6 -
烷基 -或 C_1-C_6 -烷氧基 -；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基 -、 C_1-C_6 -烷基 -、 C_1-C_6 -烷氧基 -、鹵基 - C_1-C_6 -
烷氧基 -、羥基 - C_1-C_6 -烷基 -、 C_1-C_6 -烷氧基 - C_1-C_6 -

烷基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^8-(C_1-C_6$ -
烷氧基)-、 R^8-O- 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、(C_3-C_6 -環
烷基)- $(CH_2)_n-O-$ ；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、氟基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_6 -
烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、
 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$
、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、
 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

Q^1 代表選自以下之基團： CH 、 $C-(C_1-C_6$ -烷基)、
 $C-(C_1-C_6$ -烷氧基)、 C -鹵基；

Q^2 代表選自以下之基團： N 、 CH 、 $C-R^{5c}$ ；

其中 R^{5c} 係選自由以下組成之群：

鹵基-、氟基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、
 $-N(H)C(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、
 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

Q^3 代表選自以下之基團： N 、 CH 、 $C-R^{5c}$ 、

其中 R^{5c} 係選自由以下組成之群：

鹵基-、氟基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、
 $-N(H)C(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、
 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

R^6 代表選自以下之基團：

C_3-C_6 -環烷基-、3-至10-員雜環基-、芳基-、雜芳

基 -、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-環烷基})$ 、 $-(CH_2)_q-(3\text{至}10\text{員雜環基})$ 、 $-(CH_2)_q\text{-芳基}$ 或 $-(CH_2)_q\text{-雜芳基}$ ；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基 -、羥基 -、氰基 -、硝基 -、 $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、鹵基 - $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ -、鹵基 - $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ -、羥基 - $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ - $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、鹵基 - $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ - $C_1-C_6\text{-烷基}$ -；

n 代表 0、1 或 2 之整數；

q 代表 0、1 或 2 之整數；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中：

R^1 代表苯基

其經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

$-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ ；且

其視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基 -、 $C_1-C_6\text{-烷基}$ -、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ -；

R^3 及 R^4 代表氫原子；

Q^1 代表 CH；

Q^2 代表 CH；

Q^3 代表 CH 或 N；

R^{5a} 代表選自以下之基團：

鹵基-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -
烷氧基-、 $(C_3-C_6$ -環烷基)- $(CH_2)_n$ -O-；

R^{5b} 代表選自以下之基團：

鹵基-、氰基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ ；

R^6 代表選自以下之基團：

$-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -環烷基)或 $-(CH_2)_q$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、羥基-、氰基-、硝基-、 C_1-C_6 -烷基-、鹵基-
 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_6 -烷氧基-、
羥基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、
鹵基- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-；

n 代表0、1或2之整數；

q 代表1或2之整數；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

4. 如請求項1、2或3中任一項之化合物，其中：

R^6 代表選自以下之基團：

$-CH_2-(C_3-C_6$ -環烷基)或 $-CH_2$ -芳基；

其中該基團視情況經選自以下之取代基相同或不同地取代一或多次：

鹵基-、C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₆-
 烷氧基-；

n 代表0或1之整數；

q 代表1之整數；

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

5. 如請求項1之化合物，其係選自由由以下組成之群：

N,N-二乙基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基})
 [1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯
 胺；

N-(4-{2-[(4-氟基-2-甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-(4-{2-[(2-乙氧基-4-氟苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-
a]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-乙基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基})
 [1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯
 胺；

N-第三丁基-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基})
 [1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯
 胺；

4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基})[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)-3-甲氧基苯甲醯
 胺；

N-(2-乙氧基乙基)-4-{{[6-(4-{{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}

苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基苯甲
 醯胺；

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯
 基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)
 苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯
 基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲
 基丙-2-基)苯甲醯胺；

3-乙氧基-*N,N*-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺
 基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}苯甲醯
 胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙
 氧基)苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基
 苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-甲
 氧基苯甲醯胺；

N-{2-[乙醯基(甲基)胺基]乙基}-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)
 乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-
 3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]

胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

3-乙氧基-*N*-乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)苯甲醯胺；

3-乙氧基-*N*-乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-*N*-甲基-*N*-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺；

N-第三丁基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-丙氧基苯甲醯胺；

3-(環丙基甲氧基)-*N,N*-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-異丙氧基苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-[2-(甲基磺醯基)乙基]苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}

基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羟基乙基)苯甲酰胺；

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羟基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-甲氧基苯甲酰胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺酰基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酰胺；

N-{2-[乙酰基(甲基)胺基]乙基}-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲酰胺；

N-(2-乙氧基乙基)-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲

醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-甲基-*N*-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-第三丁基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-[2-(甲基磺醯基)乙基]苯甲醯胺；

4-{2-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}-*N*-(4-氟苯基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)胺基甲醯基]苯基

基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-(甲基磺酰基)乙基)苯甲酰胺;

N-乙基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-第三丁基-3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]苯甲酰胺;

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺;

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺;

4-(2-{[4-(二甲基胺基)-2-甲基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲酰胺;

2-氟-*N*-(4-氟苯甲基)-4-[2-({4-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基甲酰基]-2-甲氧基苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]苯甲酰胺;

N-(4-氟苯甲基)-4-[2-({4-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基甲酰基]-2-甲氧基苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]-2-甲基苯甲酰胺;

2-氟-*N*-(4-氟苯甲基)-4-[2-({4-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺基甲酰基]-2-甲氧基苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶

-6-基]苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-乙氧基-*N*-乙基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-乙氧基-*N*-乙基-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-乙氧基-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-羥基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(環丙基甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-乙基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

N-乙基-4-[(6-{4-[(3-氟苯基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-4-[2-({4-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基甲醯基]-2-甲氧基苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]-2-甲氧基苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

N-[4-(2-{[2-乙氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-[4-(2-{[2-乙氧基-4-(乙基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[4-(甲基磺醯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(乙基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-[4-(2-{[2-(環丙氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

4-(2-{[2-乙氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺；

4-(2-{[2-乙氧基-4-(乙基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[4-(甲基磺醯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基]胺

基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲
 醯胺；

4-(2-{[2-(環丙氧基)-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]
 三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-2-甲基-4-(2-{[4-(甲基磺醯基)-2-
 (2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-
 6-基)苯甲醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-2-甲氧基-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺
 醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯
 胺；

2-(2,4-二氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)
 苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯
 胺；

N-(2,4-二氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)
 苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲
 醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-*N,N*-二甲基苯甲醯
 胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并
 [1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲氧基-*N*-[2-(甲基磺醯基)乙
 基]苯甲醯胺；

4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 苯 甲 醯 胺 ;

N-(2- 氟 乙 基)-4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 苯 甲 醯 胺 ;

N- 乙 基 -4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 -*N*- 甲 基 苯 甲 醯 胺 ;

N-(2,2- 二 氟 乙 基)-4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 苯 甲 醯 胺 ;

N-[2-(二 甲 基 胺 基) 乙 基]-4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 -*N*- 甲 基 苯 甲 醯 胺 ;

4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 -*N*- 甲 基 -*N*-(2,2,2- 三 氟 乙 基) 苯 甲 醯 胺 ;

N-[2-(二 甲 基 胺 基) 乙 基]-4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -3- 甲 氧 基 苯 甲 醯 胺 ;

4- {[6-(4- {[(4- 氟 苯 基) 乙 醯 基] 胺 基 } 苯 基) [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-*a*] 吡 啶 -2-基] 胺 基 } -*N*-(3- 氟 丙 基)-3- 甲 氧 基 苯 甲 醯 胺 ;

N-[4-(2- {[5- 氟 -2- 甲 氧 基 -4-(甲 基 磺 醯 基) 苯 基] 胺 基 } -

[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2-{[5-氟-2-甲氧基-4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-[4-(2-{[4-(第三丁基胺磺醯基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

N-(4-{2-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

3-乙氧基-*N*-乙基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-乙氧基-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}苯基]乙醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-[2-(甲基磺醯基)乙基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并

[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[4-(甲基亞磺醯基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺；

N-[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(丙-2-基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-[4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲基苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

N-(2-氟乙基)-4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-3-甲基苯甲醯胺；

4-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并

[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-*N,N*,3-三甲基苯甲醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-{4-[2-({2-甲基-4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]苯基}乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-(4-{2-[(4-甲氧基-2-甲基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}苯基)乙醯胺；

N-[4-(2-{[4-(二甲基胺基)-2-甲基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

N-乙基-5-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{[6-(4-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基]胺基}-4-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-甲醯胺；

N-[4-(2-{[2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-(4-氟苯基)乙醯胺；

2-(4-氟-3-甲基苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]

胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]-2-苯基乙醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-氟乙基)-3-甲氧基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

N-(2,2-二氟乙基)-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑

并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(3-氟丙基)-3-甲氧基苯甲酰胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基亚磺酰基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

4-(2-{[4-(第三丁基胺磺酰基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯甲基)苯甲酰胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[4-(2-羟基丙-2-基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]苯甲酰胺；

3-乙氧基-*N*-乙基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-甲基苯甲酰胺；

3-乙氧基-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-氟乙基)苯甲酰胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯甲基)胺基甲磺基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-*N*-(2-氟乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺；

4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(乙基磺酰基)苯基]氨基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯基)苯甲酰胺；

4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-(丙-2-基磺酰基)苯基]氨基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯基)苯甲酰胺；

4-(2-{[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]氨基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-氟苯基)苯甲酰胺；

N-乙基-4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-3-甲基苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-3-甲基苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-3-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺；

4-[(6-{4-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)氨基]-*N*-(2-氟乙基)-3-甲基苯甲酰胺；

N-(4-氟苯基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基]氨基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

N-(4-氟苯基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基亞磺酰基)苯基]

胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-[2-({2-甲基-4-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}胺基)[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基]苯甲醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-{2-[(4-甲氧基-2-甲基苯基)胺基][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基}苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(4-氯苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

N-(4-氯苯甲基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

N-(4-氯苯甲基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

N-(4-氯苯甲基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

4-(2-{[2-甲氧基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-*N*-(4-甲基苯甲基)苯甲醯胺；

N-(4-甲基苯甲基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

N-(4-甲基苯甲基)-4-(2-{[2-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

4-[(6-{4-[(2,4-二氟苯甲基)胺基甲醯基]苯基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)胺基]-3-甲氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

N-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基-4-(2-{[4-(甲基磺醯基)-2-

(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[4-(2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲醯胺；

2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[2-甲氧基-4-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[2-甲氧基-4-(*S*-甲基磺醯亞胺基)苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

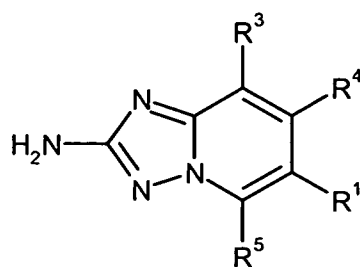
2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(2-{[4-(羥基甲基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯基]乙醯胺；

及

N-(4-氟苯甲基)-4-(2-{[4-(羥基甲基)-2-甲氧基苯基]胺基}[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)苯甲醯胺；

或其立體異構物、互變異構物、*N*-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

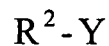
6. 一種製備如請求項1至5中任一項之通式(I)化合物的方法，在該方法中使通式(5)之中間體化合物：



(5)

其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義，

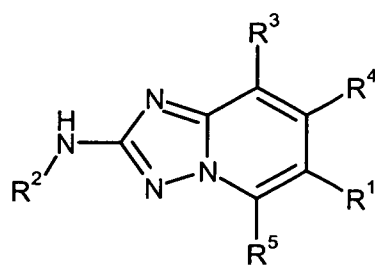
與通式 (5a) 之芳基鹵化物反應：



(5a)

其中 R^2 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義，且 Y 代表離去基團，例如鹵素原子或三氟甲基磺醯基氧基或九氟丁基磺醯基氧基，

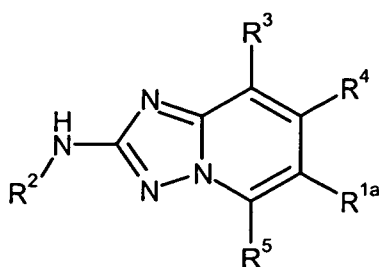
因此提供通式 (I) 之化合物：



(I)

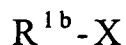
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義。

7. 一種製備如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物的方法，在該方法中使通式 (7) 之中間體化合物：



(7)

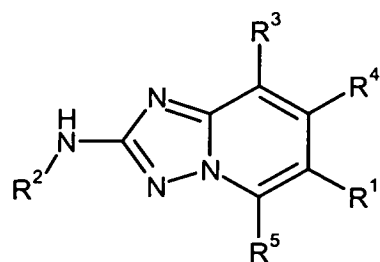
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義，且 R^{1a} 係結合 $-NH_2$ 取代基之芳基，與下通式之化合物反應：



(7a)

其中 R^{1b} 係 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ ，且 X 係適宜官能團，該 $R^{1b}-X$ 化合物 (7a) 之 R^{1b} 可由該官能團經由偶合反應 (諸如醯胺偶合反應) 偶合至化合物 (7) 之芳基 R^{1a} 結合的 $-NH_2$ 取代基上，藉此用該 R^{1a} 替代該 X ，

因此提供通式 (I) 之化合物：



(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義。

8. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或其鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物，其用於治療或預防疾病。

9. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 5 中任一項之化合

物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或其鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

10. 一種醫藥組合，其包含：

一或多種如請求項1至5中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或其鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物；

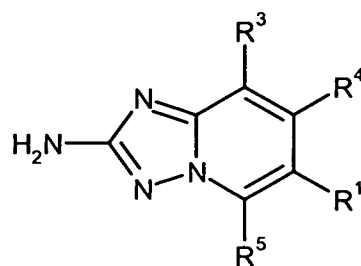
及

一或多種選自以下之藥劑：紫杉烷(taxane)，例如多西他賽(Docetaxel)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)或紫杉醇(Taxol)；埃博黴素(epothilone)，例如易莎平(Ixabepilone)、帕土匹隆(Patupilone)或沙戈匹隆(Sagopilone)；米托蒽醌(Mitoxantrone)；潑尼松龍(Prednisolone)；地塞米松(Dexamethasone)；雌莫司汀(Estramustin)；長春鹼(Vinblastin)；長春新鹼(Vincristin)；小紅莓(Doxorubicin)；阿黴素(Adriamycin)；艾達黴素(Idarubicin)；唐黴素(Daunorubicin)；博來黴素(Bleomycin)；依託泊苷(Etoposide)；環磷醯胺；異環磷醯胺(Ifosfamide)；丙卡巴肼(Procarbazine)；威克瘤(Melphalan)；5-氟尿嘧啶；截瘤達錠(Capecitabine)；福達樂(Fludarabine)；阿糖胞苷(Cytarabine)；Ara-C；2-氯-2'-去氧腺苷；硫鳥嘌呤(Thioguanine)；抗雄激素，例如氟他胺(Flutamide)、乙酸環丙孕酮(Cyproterone acetate)或癌克達(Bicalutamide)；硼替佐米(Bortezomib)；鉑衍生物，例如順鉑

(Cisplatin) 或 卡 鉑 (Carboplatin) ； 苯 丁 酸 氮 芥 (Chlorambucil) ； 甲 胺 蝶 呤 (Methotrexate) ； 及 利 妥 昔 單 抗 (Rituximab) 。

11. 一種如請求項1至5中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或其鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽或其混合物之用途，其用於製備用以預防或治療疾病之藥劑，其中該疾病係失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病，特別其中該失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應係由Mps-1介導，更特別其中該失控性細胞生長、增殖及/或存活、不適當細胞免疫反應或不適當細胞發炎反應之疾病係血液腫瘤、實體瘤及/或其轉移，例如白血病及脊髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸腫瘤(包括腦瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞部肺癌)、胃腸道腫瘤、內分泌腫瘤、乳腺及其他婦科腫瘤、泌尿系統腫瘤(包括腎瘤、膀胱瘤及前列腺瘤)、皮膚瘤及肉瘤，及/或其轉移。

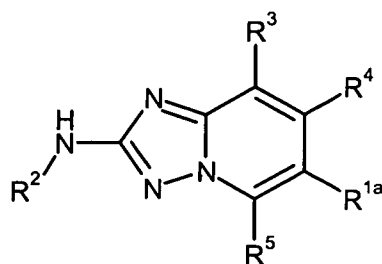
12. 一種通式(5)之化合物，



(5)

其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義。

13. 一種通式 (7) 之化合物，



(7)

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物所定義，且 R^{1a} 係結合 $-NH_2$ 取代基之芳基。

14. 一種如請求項 12 之通式 (5) 化合物之用途，其用於製備如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物。

15. 一種如請求項 13 之通式 (7) 化合物之用途，其用於製備如請求項 1 至 5 中任一項之通式 (I) 化合物。