

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：95129874

※申請日期：95.8.15

※IPC 分類：C07D; A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雙-芳基醯胺化合物及其使用方法

BIS-ARYL AMIDE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：(中文/英文)

史都華 L 瓦特

WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州千橡市安美基中心大道 1 號

ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CA 91320-1799

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾林 F 戴茂如
DIMAURO, ERIN F.
2. 珍 E 比米斯
BEMIS, JEAN E.
3. 史都華 C 恰非
CHAFFEE, STUART C.
4. 馬修 W 馬汀
MARTIN, MATTHEW W.
5. 大衛 C 麥可高溫
MCGOWAN, DAVID C.
6. 艾莎 胡
HU, ESSA
7. 羅克珊 昆茲
KUNZ, ROXANNE
8. 陳寧
CHEN, NING
9. 雪能 倫菲特
RUMFELT, SHANNON

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 美國 | U.S.A. |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 美國 | U.S.A. |
| 7. 美國 | U.S.A. |
| 8. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 9. 美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005 年 08 月 15 日；60/708,720

2. 美國；2006 年 08 月 11 日；11/503,551

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係關於雙-芳基醯胺化合物，包含彼等之醫藥組合物，及治療激酶所媒介病症之用途。

【先前技術】

炎性自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎、多關節炎硬皮病、炎性腸疾病、第I型糖尿病、多發性硬化、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、Sjogren氏疾病、多肌炎、皮肌炎、脈管炎、重症肌無力、牛皮癬及狼瘡，典型上會活化各種炎性因子，包括T細胞。T細胞在免疫回應之調節上係扮演一項樞軸角色，且對病原建立免疫是很重要的。T細胞活化作用亦為器官移植排斥、過敏性反應及氣喘之一種重要成份。

T細胞係藉由專一抗原，經過被表現於細胞表面上之T細胞受體(TCR)而被活化。此活化作用會觸發一系列藉由被表現於細胞內之酵素所媒介之胞內發出訊息階式反應(Kane, LP 等人, Current Opinion in Immunol. 2000, 12, 242)。此等階式反應係導致基因調節事件，其會造成細胞活素之產生，包括間白血球活素-2 (IL-2)。IL-2為在T細胞活化作用中一種重要細胞活素，導致特定免疫回應之增生與放大。

已証實激酶於胞內訊息轉導中係為重要的。一種涉及訊息轉導之激酶類別係為蛋白質酪胺酸激酶(PTK)之Src族群，該激酶包括例如：Lck、Fyn(B)、Fyn(T)、Lyn、Src、Yes、Hck、Fgr及Blk(關於回顧，可參閱：Bolen, JB 與 Brugge, JS Annu. Rev. Immunol 1997, 15, 371)。基因瓦解研究指出激酶之Src族群

之一些成員之抑制將潛在地導致治療利益。Src (-/-) 老鼠在骨骼改造或骨質石化病上具有異常 (Soriano, P. Cell 1991, 64, 693), 這指出 Src 激酶之抑制或許可用於骨質耗損之疾病中, 譬如骨質疏鬆症。Lck (-/-) 老鼠在 T 細胞成熟與活化作用上具有缺陷 (Anderson, SJ 等人, Adv. Immunol. 1994, 56, 151), 這指出 Lck 激酶之抑制或許可用於 T 細胞所媒介發炎之疾病上。此外, 人類病患已被確認具有影響 Lck 激酶活性之突變型 (Goldman, FD 等人, J. Clin. Invest. 1998, 102, 421)。此等病患係患有嚴重合併之免疫不全病症 (SCID)。

Src-族群激酶對於其他免疫細胞受體之下游發出訊息亦為重要的。Fyn, 就像 Lck 一樣, 係涉及 T 細胞中之 TCR 發出訊息 (Appleby, MW 等人, Cell 1992, 70, 751)。Hck 與 Fgr 係涉及 Fc γ 受體發出訊息, 導致嗜中性白血球活化作用 (Vicentini, L. 等人, J. Immunol. 2002, 168, 6446)。Lyn 與 Src 亦參與 Fc γ 受體發出訊息, 導致組織胺及其他過敏性介體之釋出 (Turner, H. 與 Kinet, J-P Nature 1999, 402, B24)。此等發現指出 Src 族群激酶抑制劑可用於治療過敏性疾病與氣喘。

亦已發現 Src 激酶會在腫瘤中被活化, 包括肉瘤、黑色素瘤、乳房與結腸癌症, 這指出 Src 激酶抑制劑可為有用之抗癌劑 (Abram, CL 與 Courtneidge, SA Exp. Cell Res. 2000, 254, 1)。Src 激酶抑制劑亦已被報告在大腦絕血之動物模式中有效 (R. Paul 等人, Nature Medicine 2001, 7, 222), 這指出 Src 激酶抑制劑可有效限制中風後之腦部傷害。

威信會造成自身免疫疾病之另一種蛋白質激酶, 係為

c-Kit。c-kit 為一種受體酪胺酸激酶，經表現於肥大細胞之表面上，幹細胞因子(SCF)對其係為配位體。咸認迷行 c-kit 發出訊息係為某些自身免疫疾病之介體。SCF 結合至 c-kit 受體會媒介肥大細胞之各種功能。作為肥大細胞功能之一種重要介體，c-kit 被認為亦在與肥大細胞(MC)有關聯之病理學疾病中扮演一項角色。c-kit 係經過肥大細胞生產而發揮功能，其係在觸發自身免疫疾病上扮演一項重要角色。肥大細胞為衍生自會表現 CD34、c-kit 及 CD13 抗原之造血幹細胞特定子集之組織元素(Kirshenbaum 等人, *Blood* 94: 2333-2342, 1999, 與 Ishizaka 等人, *Curr. Opinion Immunol.* 5: 937-943, 1993)。肥大細胞之特徵為其異質性，不僅關於組織位置與結構，而且在功能性與組織化學層次上(Aldenberg 與 Enerback, *Histochem. J.* 26: 587-596, 1994; Bradding 等人, *J. Immunol.* 155: 297-307, 1995; Irani 等人, *J. Immunol.* 147: 247-253, 1991)。

肥大細胞係被認為會參與組織之破壞，其方式是釋出各種蛋白酶與介體，其係被分類為三個組群：預成形顆粒有關聯之介體(組織胺、蛋白多醣及中性蛋白酶)、脂質衍生之介體(前列腺素、前列凝素及白三烯素)，及各種細胞活素，包括 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF α 、GM-CSF、MIP-1a、MIP-1b、MIP-2 及 IFN γ 。此等介體之釋出會引致且活化涉及自身免疫疾病之免疫回應之各種成份，以及促進組織破壞過程。

自身免疫回應之活化作用係被假設因肥大細胞之去顆粒化作用所造成，或自其被刺激。未成熟 MC 原始粒子係在血

流中循環，且在組織中分化。此等分化與增生過程係被不同細胞活素所影響。幹細胞因子(SCF)與 $\text{IFN}\gamma$ 為兩種細胞活素，其在影響此種過程上是很重要的。SCF受體係被原致癌基因c-kit編碼，其係伴隨著PDGF與cFMS歸屬於類型III受體酪胺酸激酶亞族群(Boissan與Arock, *J. Leukoc. Biol.* 67: 135-148, 2000)。c-kit受體藉由SCF之連接，會引致其二聚合作用，接著為其轉磷醯化作用，導致各種細胞漿質內受質之添補與活化作用。 $\text{IFN}\gamma$ 為另一種藉由肥大細胞所分泌之細胞活素。已報告 $\text{IFN}\gamma$ 係負責與自身免疫疾病有關聯之主要組織相容性複合物(Hooks等人, *New England J. of Med.*, 301: 5-8, 1979)。此等經活化之受質會引致負責細胞增生與活化之多重胞內發出訊息途徑(Boissan與Arock, 2000)。

TNF為另一種藉由肥大細胞所產生之細胞活素。最近，已報告藉由肥大細胞所產生之TNF係涉及自身抗體所媒介脈管炎之發病原理(Watanabe等人, *Blood* 11: 3855-3866, 1994)。肥大細胞亦經証實會在T細胞所媒介之延遲型過敏性反應期間，經過TNF與巨噬細胞炎性蛋白質2(MIP-2)，控制嗜中性白血球添補。因此，c-kit調節可用於各種類型之發炎，包括但不限於風濕性關節炎、嚴重氣喘、與過敏反應有關聯之慢性鼻炎等。

肥大細胞亦已牽涉肝臟同種移植排斥(Yammaguchi等人, *血液學* 29: 133-139, 1999)與肝纖維變性，其中肝星狀細胞會產生SCF，其會添補肥大細胞(Gaca等人, *血液學期刊* 30: 850-858, 1999)。此等觀察指出c-kit激酶抑制劑可幫助防止器

官排斥與纖維變性。一些可能之相關 c-kit 所媒介之治療適應徵，包括自發性肺纖維變性 (IPF) 與硬皮病。肥大細胞亦已牽涉多發性硬化之病理學疾病 (Secor 等人, *實驗醫藥期刊* 191: 813-822, 1999) 與絕血-再灌注損傷 (Andoh 等人, *臨床與實驗免疫學* 116: 90-93, 1999)，在實驗模式中使用具有缺乏肥大細胞之突變 kit 受體之老鼠。在兩種情況中，相對於具有正常 c-kit 與肥大細胞個體群之老鼠，此疾病之病理學係顯著地減弱。因此，肥大細胞在此等疾病中之角色，指出 c-kit 調制劑可為有用之治療劑。

c-kit 發出訊息對胎兒性腺發展亦為重要的，且在成人生育力中扮演一項角色 (Mauduit 等人, *Human Rep. Update* 5: 535-545, 1999)。精子發生係在經過 P13 激酶途徑之 c-kit 發出訊息中，經由降低 c-kit 活性而被抑制 (Blume-Jensen 等人, *Nature Genetics* 24: 157-162, 2000)。已經發現 c-kit 表現在生育力不足睪丸中係低於正常睪丸組織中 (Feng 等人, *生育力與不育* 71: 85-89, 1999)。c-kit 發出訊息對於卵子生成與卵泡形成亦為重要的 (Parrott 與 Skinner, *內分泌學* 140: 4262-4271, 1999)。此等報告指出 c-kit 酵素活性之調制可為一種降低男性與女性兩者不孕症之方法。

雖然不同集團已發表關於 c-kit 激酶之抑制劑，揭示各種化學化合物，包括 2-苯基氨基-咪唑并 [4,5-h] 異喹啉-9-酮類 (Snow, RJ 等人, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3394)、吡唑并 [3,4-d] 嘧啶類 (Burchat, AF 等人, *Bioorganic 與 Med. Chem. Letters* 2002, 12, 1987，與 Hanke, JH 等人, *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 695)、吡咯并

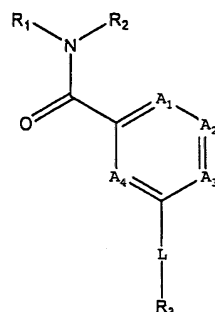
[2,3-d]嘧啶類 (Altmann, E 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 2001, 11, 853)、苯胺基喹啉類 (Wang, YD 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 2000, 10, 2477)、咪唑并喹啉類 (Chen, P. 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 2002, 12, 3153), 標題為 "以二氫吡啶化合物調制 c-kit 酪胺酸蛋白質激酶功能之方法" 之 PCT 公報及標題為 "酪胺酸激酶抑制劑治療自身免疫疾病之用途" 之 PCT 公報, 但此等集團中無一個描述本發明之化合物, 及特別是作為激酶譬如 c-kit 之調制劑, 以及可用於調節自身免疫疾病、過敏反應、氣喘、癌症等。

【發明內容】

本發明列舉具體實施例之簡述

本發明係提供能夠調制一或多種激酶活性之化合物, 藉以調節各種與激酶有關聯之病症, 包括但不限於發炎與自身免疫疾病。

本發明化合物, 包括立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽及衍生物, 以及其前體藥物, 均以通式 I 表示:



I

其中 $A^1, A^2, A^3, A^4, L, R^1, R^2$ 及 R^3 係定義於下文詳細說明中。

式 I 化合物係能夠調制 Src 族群之蛋白質酪胺酸激酶, 譬如

Lck，以及其他蛋白質激酶，譬如 c-kit。因此，此等化合物可用於治療，包括防止、預防及治療處理，與蛋白質酪胺酸激酶有關聯或所媒介之病症，包括但不限於 T-細胞所媒介之炎性病症與肥大細胞調節之自身免疫疾病，及其他與 c-kit 有關聯或媒介之病症。

"與蛋白質激酶有關聯之病症"係為由於迷行激酶活性所造成，及/或藉由調節，且特別是抑制一或多種此等激酶而被減輕之病症。例如，Lck 抑制劑在治療許多此種病症(例如，治療自身免疫疾病)上係為有價值的，因 Lck 抑制會阻斷 T 細胞活化作用。一般認為式 I 化合物係藉由抑制一或多種涉及早期訊息轉導步驟而導致 T 細胞活化作用之多重蛋白質酪胺酸激酶，例如藉由抑制 Lck 激酶，以調制 T 細胞活化作用。

因此，於本發明之一項具體實施例中，式 I 化合物可用於治療 T 細胞所媒介之疾病，包括抑制 T 細胞活化與增生。再者，化合物可藉由氧化性壓力阻斷內皮細胞蛋白質酪胺酸激酶之活化作用，於是限制會引致嗜中性白血球結合之黏連分子之界面表現，且其亦可抑制對嗜中性白血球活化作用所必須之蛋白質酪胺酸激酶。因此，此等化合物可用於治療絕血與再灌注損傷。於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種治療蛋白質酪胺酸激酶有關聯病症之方法，此方法包括以有效治療病症之量，對病患投予至少一種式 I 化合物。

本發明化合物可用於其上之其他與酪胺酸激酶有關聯之

病症，係包括但不限於關節炎(譬如風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或骨關節炎)；移植(譬如器官移植、急性移植或異體移植或同種移植(譬如被採用於燒傷治療上者))排斥；保護以防止絕血性或再灌注損傷，譬如在器官移植、心肌梗塞、中風或其他原因期間所招致之絕血性或再灌注損傷；移植容忍性誘發；多發性硬化；炎性腸疾病，包括潰瘍性結腸炎與克隆氏病；狼瘡(系統性狼瘡紅斑病)；移植對宿主疾病；T-細胞所媒介之過敏性疾病，包括接觸過敏性、延遲型過敏性及麩蛋白敏感性腸病(腹腔疾病)；第1型糖尿病；牛皮癬；接觸性皮膚炎(包括由於野葛所致者)；橋本氏病；Sjogren氏徵候簇；自身免疫甲狀腺機能亢進，譬如格雷武司氏病；阿狄森氏病(腎上腺之自身免疫疾病)；自身免疫多腺疾病(亦稱為自身免疫多腺徵候簇)；自身免疫禿髮；惡性貧血症；白斑病；自身免疫腦下垂體功能減退；Guillain-Barre徵候簇；其他自身免疫疾病；其中Lck或其他Src族群激酶譬如Src被活化或過度表現之癌症，譬如結腸癌瘤與胸腺瘤，或其中Src-族群激酶活性會幫助腫瘤生長或存活之癌症；絲球體性腎炎、血清病；蕁麻疹(urticaria)；過敏性疾病，譬如呼吸道過敏反應(氣喘、乾草熱、過敏性鼻炎)或皮膚過敏反應；硬皮病；蕁狀黴菌病；急性炎性反應(譬如急性呼吸困難徵候簇與絕血/再灌注損傷)；皮肌炎；簇狀禿髮；慢性光化皮膚炎；濕疹；Behcet氏疾病；掌足膿疱病；壞疽性膿皮病；發音異常徵候簇；異位性皮炎；系統性硬化；及硬斑病。本發明亦提供治療前文所提及病症譬

如異位性皮炎之方法，其方式是對患有皮膚炎且可能需要此種治療之病患，投予治療上有效量之本發明化合物，其係為蛋白質酪胺酸激酶之抑制劑。

本發明化合物亦能夠調制 c-kit 蛋白質激酶之活性，因此能夠調節各種 c-kit 相關之病症。更明確言之，此等化合物可用於治療，包括防止、預防及治療處理與 c-kit 激酶有關聯或所媒介之病症，包括但不限於肥大細胞調節之自身免疫病症與纖維變性疾病，包括自發性肺纖維變性。於本發明之一項具體實施例中，本發明化合物可用於治療肥大細胞生產、與肥大細胞增生有關聯之腫瘤及著色性蕁麻疹，過敏性反應，包括嚴重氣喘，風濕性關節炎、硬皮病、多發性硬化，及與過敏反應有關聯之鉻鼻炎，以及 c-kit 所媒介之纖維變性與自身免疫疾病。

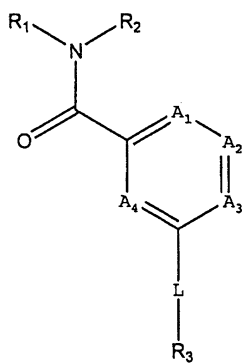
於本發明之一項具體實施例中，本發明化合物可在病患中用於治療與不適當 c-kit 激酶所媒介訊息轉導有關聯之異常症狀，此治療方法包括對該病患投予有效劑量之根據本發明化合物之步驟。

為治療此種病症與症狀之病患，本發明之另一項具體實施例係提供一種組合物，其包含式 I 或 II 或 III 之化合物，及藥學上可接受之載劑。可將此種醫藥組合物或藥劑投予病患，譬如人類，以達成治療該病症之目的。其他治療劑，譬如下文所述者，可與本發明化合物合併採用，譬如在經合併之組合物中，於本發明方法中。或者，此種其他治療劑可在本發明化合物投藥之前、同時或之後投予。

前文僅摘述本發明之某些方面，並不意欲，亦不應將其以任何方式解釋為限制本發明。

本發明之舉例具體實施例之詳細說明

於一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物



I

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A¹ 為 CR⁴ 或 N；

A² 為 CR⁵ 或 N；

A³ 為 CR⁶ 或 N；

A⁴ 為 CR⁷ 或 N；其條件是 (1) A¹, A², A³ 及 A⁴ 中不超過兩個為 N，且 (2) 當 L 為 -NHC(O)-，A¹ 為 CR⁴，A² 為 CR⁵，A³ 為 CR⁶，及 A⁴ 為 CR⁷ 時，則 R⁶ 為 H；

L 為 -C(O)NR⁷-、-C(S)NR⁷-、-NR⁷C(O)-、-NR⁷C(S)-、NR⁷C(O)NR⁷-、-NR⁷C(S)NR⁷-、-NR⁷C(O)O-、-OC(O)NR⁷-、-S(O)₂NR⁷-、-NR⁷S(O)₂NR⁷- 或 -NR⁷S(O)₂-；

R¹ 為嘓啶基、吡咩基、嗒咩基、三咩基、喹咩基、異喹咩基、喹啉基、異喹啉基、氮-喹啉基、呋咩基與氮-呋咩基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡啉基、咪啉基、三

唑基、嘮唑基、異嘮唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并嘮唑基、苯并異嘮唑基、苯并噻唑基或酮基-二氫吡咯并吡啶基，其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $CN(CN)R^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(S)R^{12}$ 、 $CN(CN)R^{12}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)SR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 或 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 之取代基取代；

各 R^4 , R^5 , R^6 及 R^7 係獨立為 H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、
 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、
 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -
 烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯
 基視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一
 或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

或者， R^5 與 R^6 一起採用而形成飽和或部份或完全不飽和
 5-6 員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自
 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-3 個 R^8 、 R^9
 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、
 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含 1-4 個選自 N、
 O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、

SR⁸、OR⁹、SR⁹、C(O)R⁸、OC(O)R⁸、COOR⁸、C(O)R⁹、OC(O)R⁹、COOR⁹、C(O)NR⁸R⁹、C(O)NR⁹R⁹、NR⁹C(O)R⁸、NR⁹C(O)R⁹、NR⁹C(O)NR⁸R⁹、NR⁹C(O)NR⁹R⁹、NR⁹(COOR⁸)、NR⁹(COOR⁹)、OC(O)NR⁸R⁹、OC(O)NR⁹R⁹、S(O)₂R⁸、S(O)₂NR⁸R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R⁹、NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹、NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、NR⁹S(O)₂R⁸、NR⁹S(O)₂R⁹或R⁹之取代基取代；

R⁹為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個R¹⁰、酮基、NR¹⁰R¹⁰、OR¹⁰、SR¹⁰、C(O)R¹⁰、COOR¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、OC(O)NR¹⁰R¹⁰、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂NR¹⁰R¹⁰或NR¹⁰S(O)₂R¹⁰之取代基取代；

R¹⁰為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO₂、NH₂、乙醯基、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基、C₄₋₁₀-環烯基、C₁₋₁₀-烷胺基-、C₁₋₁₀-二烷胺基-、C₁₋₁₀-烷氧基、C₁₋₁₀-硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和5-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，其中各C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基、C₄₋₁₀-

環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基-14視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀、或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、

$\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 或 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 之取代基取代；

或者， R^{11} 與 R^{12} 一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 取代基取代；且

R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀或 6-12 員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且視情況獨立被 1-5 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代。

下文所述之化合物組群與亞組係顯示本發明之各種具體實施例，其中在該具體實施例中之化合物係包含如在該具體實施例中所定義之特定變數。每一個所定義變數之範圍可與本文中所述之任何其他具體實施例一起採取，以形成本發明化合物。例如，就在下文所述之具體實施例，其中 A^1 為 CR^4 而非 N 之化合物，其可與其中其餘變數均如本文所

述之任何進一步具體實施例中所定義之化合物合併。由於此種具體實施例組合所形成之所有化合物，係意欲被涵蓋在本文中，且被包含於本發明中。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1 為 CR^4 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1 為N。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^2 為 CR^5 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^2 為N。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^3 為 CR^6 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^3 為N。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^4 為 CR^7 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^4 為N。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1, A^2, A^3 及 A^4 之一為N。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1 為 CR^4 或N， A^2 為 CR^5 或N， A^3 為 CR^6 或N， A^4 為 CR^7 或N；其條件是 A^1, A^2, A^3 及 A^4 中不超過兩個為N。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1 為 CR^4 ， A^2 為 CR^5 ， A^3 為 CR^6 ；且 A^4 為 CR^7 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基； A^2 為 CH ； A^3 為 CH ；且 A^4 為 CH 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(S)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ 。

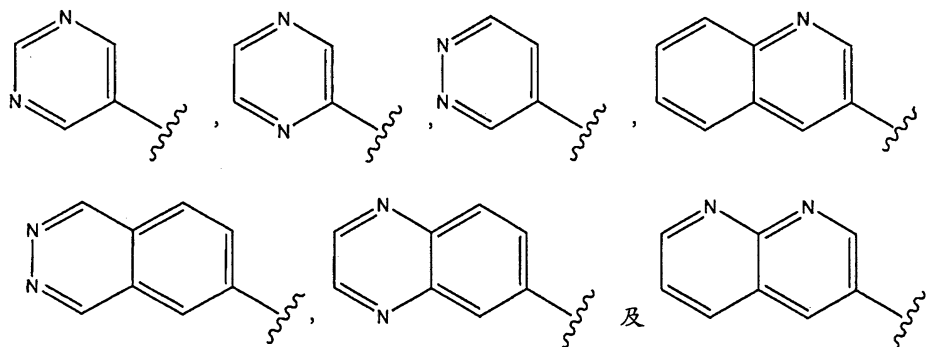
於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， L 為 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 或 $-NHS(O)_2-$ 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，當 L 為 $-NHC(O)-$ ， A^1 為 CR^4 ， A^2 為 CR^5 ， A^3 為 CR^6 ，且 A^4 為 CR^7 時，則 R^6 為 H 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 為嘧啶基、吡咩基、嗒咩基、三咩基、喹咩基、異喹咩基、喹唑咩基、異喹唑咩基、氮-喹唑咩基、呋咩基與氮-呋咩基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、嘮唑基、異嘮唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋

喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基或酮基-二氫吡咯并吡啶，其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 (烷基)、 R^9 (環)、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 係選自

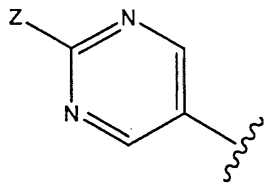


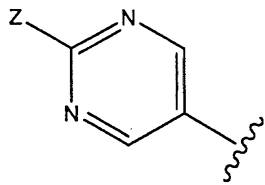
其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 (烷基)、 R^9 (環)、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 為嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、異喹啉基、氮-喹啉基、吡吡基或

氮-吡啶基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施



例， R^1 為 ，其中 Z 為 H、CN、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-或雜環基胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-及雜環基胺基-係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基、 R^9 (環)、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^2 為 H 或 C_{1-10} -烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} (烷基)、 R^{12} (環)、 R^{13} 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $CN(CN)R^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(S)R^{12}$ 、 $CN(CN)R^{12}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)SR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)C(O)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^{11}$ 或 $NR^{11}S(O)_2R^{12}$ 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、

嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係如本文詳細說明之第一個所描述具體實施例中所定義視情況經取代。

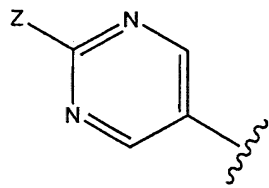
於另一項具體實施例中，本發明化合物係包括其中 A^1 為 CR^4 之化合物，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

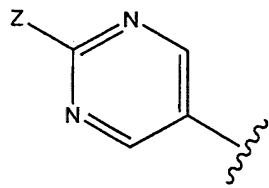
A^2 為 CH ；

A^3 為 CH ；

A^4 為 CH ；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；



R^1 為 ，其中 Z 為 H 、 CN 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-或雜環基胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-及雜環基胺基-係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、

OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基、 R^9 (環)、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為H或 C_{1-6} -烷基；且

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、嘧唑基、異嘧唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并嘧唑基、苯并異嘧唑基或苯并噻唑基，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^4 為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔

基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，本發明化合物包括其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、CN、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基之化合物，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^5 為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 、 $NR^8S(O)_2R^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，本發明化合物包括其中 R^5 為H之化合物，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^6 為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、

$\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，本發明化合物包括其中 R^6 為H之化合物，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^5 與 R^6 係一起採用而形成飽和或部份或完全不飽和5-6員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含1-3個選自O、N或S之雜原子，且該環係視情況獨立被1-3個 R^8 、 R^9 或 R^{10} 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^7 為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一

或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，本發明化合物包括其中 R^7 為 H 之化合物，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^8 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基，視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 或 R^9 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^9 為部份或完全飽和或不飽和 5-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^{10} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和5-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^{11} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代。

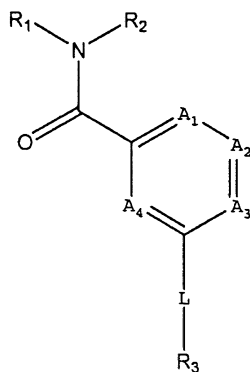
於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和 5-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 或 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 之取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^{11} 與 R^{12} 係一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 取代基取代。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、

環丁基或部份或完全飽和或不飽和5-8員單環狀或6-12員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且視情況獨立被1-5個鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、NH₂、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代。

於另一項具體實施例中，本發明化合物係包括式I化合物：



I

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A¹ 為 CR⁴ 或 N；

A² 為 CR⁵ 或 N；

A³ 為 CR⁶ 或 N；

A⁴ 為 CR⁷ 或 N；其條件是 (1) A¹, A², A³ 及 A⁴ 中不超過兩個為 N，且 (2) 當 L 為 -NHC(O)-，A¹ 為 CR⁴，A² 為 CR⁵，A³ 為 CR⁶，且 A⁴ 為 CR⁷ 時，則 R⁶ 為 H；

L 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$ 或 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2-$ ；

R^1 為 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基，其每一個係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 或 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 之取代基取代；

R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{CN}(\text{CN})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{CN}(\text{CN})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 COOR^{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 COOR^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 或 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 之取代基取代；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、
 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、
 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -
 烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯
 基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一
 或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

或者， R^5 與 R^6 係一起採用而形成飽和或部份或完全不飽
 和5-6員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含1-3個選自
 O、N或S之雜原子，且該環係視情況獨立被1-3個 R^8 、 R^9
 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、
 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、

O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 C(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 COOR^8 、 C(O)R^9 、 OC(O)R^9 、 COOR^9 、 $\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^8)$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$ 、 $\text{OC(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{OC(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 C(O)R^{10} 、 COOR^{10} 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 或 $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中

各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、

$C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 或 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 之取代基取代；

或者， R^{11} 與 R^{12} 係一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 之取代基取代；且

R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀或 6-12 員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且視情況獨立被 1-5 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代，

其條件是 (1) 當 R^1 為 3-吡啶基時，則 L^1 不為 $-NR^7C(O)NR^7-$ ，或 (2) 當 R^1 為 2-吡啶基時，則 R^3 不為 -2-吡啶基 -3- $C(O)NHR^{11}$ 或 -2-吡啶基 -3- $C(O)NHR^{11}$ ，或 (3) R^1 之環未包含四級氮原子，或 (4) 化合物不為 (a) 5-[(4-甲基苯基)磺醯基胺基]-N-3-吡啶基 -6-(3-吡啶基甲氧基)-吡啶羧醯胺，或 (b) 5-溴-N,N'-雙-[2-(苯基

胺基)-3-吡啶基]-1,3-苯二羧醯胺。

於另一項具體實施例中，本發明化合物包括緊接於上文之具體實施例之化合物，其中 A^1 , A^2 , A^3 及 A^4 之一為 N，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，式 I 化合物包括以下化合物，其中 A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基， A^2 為 CH， A^3 為 CH，且 A^4 為 CH，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，式 I 化合物包括其中 L 為 $-C(O)NR^7-$ 或 $-S(O)_2NR^7-$ 之化合物，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，式 I 化合物包括以下化合物，其中 A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH；

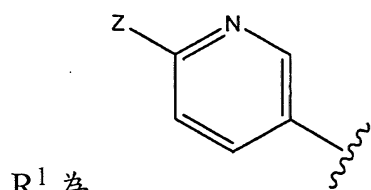
A^3 為 CH；

A^4 為 CH；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 或 $-S(O)_2NR^7-$ ；且

R^2 為 H 或 C_{1-10} -烷基，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，式 I 化合物包括以下化合物，其中



，其中 Z 為 H、CN、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -

烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-醯胺基-、雜芳基醯胺基-或雜環基醯胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-醯胺基-、雜芳基醯胺基-及雜環基醯胺基-係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苯基或苄基之取代基取代，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，式I化合物包括以下化合物，其中 R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，搭配任何上文或下文具體實施例。

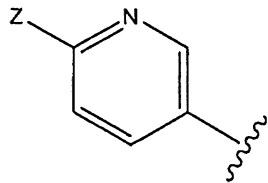
於另一項具體實施例中，式I化合物包括以下化合物，其中 A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH；

A^3 為 CH；

A^4 為 CH；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 或 $-S(O)_2NR^7-$ ；



R^1 為 ，其中 Z 為 H、CN、 NH_2 、乙醯基、鹵

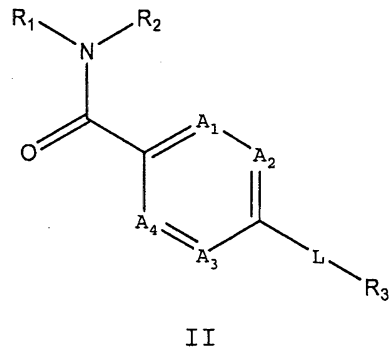
基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-醯胺基-、雜芳基醯胺基-或雜環基醯胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-醯胺基-、雜芳基醯胺基-及雜環基醯胺基-係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苯基或苄基之取代基取代；

R^2 為 H 或 C_{1-10} -烷基；且

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑

基、噻唑基、嘮唑基、異嘮唑基、異噻唑基、𪗇𪗇基、異𪗇𪗇基、苯并𪗇𪗇基、苯并硫𪗇基、苯并咪𪗇基、苯并嘮𪗇基、苯并異嘮𪗇基或苯并噻𪗇基，搭配任何上文或下文具體實施例。

於另一項具體實施例中，係提供藉由式II所定義之化合物



或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A^1 為 CR^4 或 N；

A^2 為 CR^5 或 N；

A^3 為 CR^6 或 N；

A^4 為 CR^7 或 N；其條件是 A^1 ， A^2 ， A^3 及 A^4 中不超過兩個為 N，且 A^2 與 A^4 皆不為 N；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(S)-$ 、 $NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；

R^1 為 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基嘧啶基、吡𪗇基、𪗇𪗇基、三𪗇基、𪗇𪗇基、異𪗇𪗇基、𪗇𪗇𪗇基、異𪗇𪗇𪗇基、氮-𪗇𪗇𪗇基、𪗇𪗇基與氮-𪗇𪗇基、硫𪗇基、𪗇𪗇基、吡𪗇基、吡𪗇基、咪𪗇基、三𪗇基、嘮𪗇基、異嘮𪗇基、

吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $CN(CN)R^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(S)R^{12}$ 、 $CN(CN)R^{12}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)SR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{12}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(S)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(S)}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{OR}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 或 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ 之取代基取代；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、
 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C(O)}\text{R}^8$ 、 $\text{C(O)}\text{R}^9$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^8$ 、
 $\text{C(O)}\text{OR}^8$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)}\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)}\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^8\text{C(O)}\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)}\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)}\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)}\text{OR}^9$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、
 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -
 烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯
 基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一
 或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

或者， R^4 與 R^5 係一起採用而形成飽和或部份或完全不飽
 和5-6員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含1-3個選自
 O、N或S之雜原子，且該環係視情況獨立被1-3個 R^8 、 R^9
 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、
 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、
 O及S之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、

SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和 5-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -

環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$

、 $\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 或 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 之取代基取代；

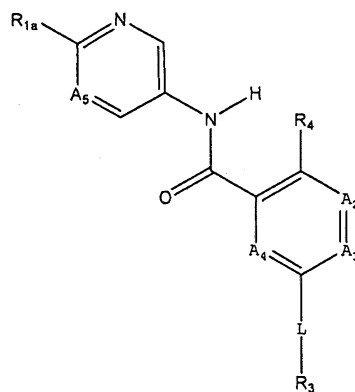
或者， R^{11} 與 R^{12} 係一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 之取代基取代；且

R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀或 6-12 員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且視情況獨立被 1-5 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代；

其條件是 (1) 當 R^1 為 3-吡啶基時，則 L^1 不為 $-\text{NR}^7\text{C(O)}-$ ；或 (2) 當 R^1 為 3-吡啶基時，則 L^1 不為 $-\text{NR}^7\text{C(O)}-$ (鄰位-Ph-苯基)；或 (3) 當 R^1 為 3-吡啶基時，其未包含四級氮原子；或 (4) 該化合物不為 (a) N,N'-雙(2,6-二胺基-1,4-二氫-4-酮基-5-嘧啶基-1,4)-苯二羧醯胺，或 (b) N-(3-吡啶基)-4-[1,2,3,4-四氫-2,4-二酮基-5-嘧啶基)磺醯基)胺基]苯甲醯胺。

在許多相關於式II化合物之進一步具體實施例中， A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , L, R^1 , R^2 , R^3 及 R^{4-13} 均如任何上述具體實施例中之定義，且搭配上文式I化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係提供藉由式III所定義之化合物



III

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A^2 為 CR^5 或 N；

A^3 為 CH 或 N；

A^4 為 CR^7 或 N，其條件是 (1) A^2 、 A^3 及 A^4 中不超過一個為 N；

A^5 為 CH 或 N；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；

R^{1a} 為 H、 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或

$\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{CN}(\text{CN})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{CN}(\text{CN})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 COOR^{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 COOR^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 或 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 之取代基取代；

R^4 為鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 OH 或 C_{1-10} -烷基；

各 R^5 與 R^7 係獨立為 H、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 C_{1-10} -

烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -

環烯基、 C_{1-10} -烷基胺基-、 C_{1-10} -二烷基胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷基胺基-、 C_{1-10} -二烷基胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、NH₂、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個NR¹²R¹³、NR¹³R¹³、OR¹²、SR¹²、OR¹³、SR¹³、C(O)R¹²、OC(O)R¹²、COOR¹²、C(O)R¹³、OC(O)R¹³、COOR¹³、C(O)NR¹²R¹³、C(O)NR¹³R¹³、NR¹³C(O)R¹²、NR¹³C(O)R¹³、NR¹³C(O)NR¹²R¹³、NR¹³C(O)NR¹³R¹³、NR¹³C(O)OR¹²、NR¹³C(O)OR¹³、OC(O)NR¹²R¹³、OC(O)NR¹³R¹³、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹²R¹³、S(O)₂R¹³、S(O)₂NR¹³R¹³、NR¹³S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹³S(O)₂NR¹³R¹³、NR¹³S(O)₂R¹²、NR¹³S(O)₂R¹³或R¹³之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 或 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 之取代基取代；

或者， R^{11} 與 R^{12} 係一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 之取代基取代；且

R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和 5-8 員單環狀或 6-12 員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且視情況獨立被 1-5 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺

基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代，

其條件是該化合物不為 (a) 5-[(4-甲基苯基)磺醯基胺基]-N-3-吡啶基-6-(3-吡啶基甲氧基)-吡啶羧醯胺，或 (b) 5-溴-N,N'-雙-[2-(苯基胺基)-3-吡啶基]-1,3-苯二羧醯胺。

於另一項具體實施例中，搭配關於式 III 化合物之上文具體實施例， A^5 為 CH；且 L 為 $-C(O)NR^7-$ 。

於另一項具體實施例中，搭配關於式 III 化合物之上文具體實施例， R^{1a} 為 H、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 。

於另一項具體實施例中，搭配關於式 III 化合物之上文具體實施例， R^8 為 H 或 C_{1-10} -烷基，其中 C_{1-10} -烷基係視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 或 R^9 之取代基取代；且

R^9 為 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四氫吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、四氫喹唑啉基、

四氫異喹啉基、嗎福啉基、硫苯基、呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況獨立被1-3個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代。

於另一項關於式III化合物之具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， A^1 為 CR^4 ， A^2 為 CR^5 ， A^3 為 CH ，且 A^4 為 CR^7 。

於另一項關於式III化合物之具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基； R^5 為 H ；且 R^7 為 H 。

於另一項關於式III化合物之具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^2 為 H 或 C_{1-10} -烷基。

於另一項關於式III化合物之具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、噻啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、異喹啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基或苯并噻唑基，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基及環係如一般性地描述式III

化合物之具體實施例，視情況獨立被取代。

於另一項關於式 III 化合物之具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^{12} 為環，選自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、四氫呋喃基、四氫吡咯基、二氫噁唑基、異二氫噁唑基、噻唑啉基、二氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、哌喃基、二噁吡基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中環係視情況獨立被 1-3 個 R^{13} 之取代基取代。

於又另一項具體實施例中，係提供本文中所述實例 1-2 與 6-140 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，選自：

式 I、II 或 III 化合物，以及此等化合物之立體異構物、溶劑合物、互變異構物、藥學上可接受之鹽及衍生物與前體藥物，可用於治療具有各種如前文所述症狀及/或疾病狀態之病患，典型上為哺乳動物，譬如人類。為達此目的，且於另一項具體實施例中，本發明係提供醫藥組合物，其包含一或多種式 I、II 或 III 化合物，包括根據上述任何各種具體實施例之化合物，及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

可對病患投予有效量之式 I、II 或 III 化合物或包含此種化合物之醫藥組合物，以在病患中調制一或多種標的蛋白質，包括受體及/或激酶，藉以治療該標的所媒介之疾病或症狀。因此，本發明之另一項具體實施例係關於一種在哺乳

動物中治療蛋白質激酶所媒介病症之方法，其包括對該哺乳動物投予治療上有效量之根據上述具體實施例中任一項之化合物。於另一項具體實施例中，蛋白質激酶為Lck或c-kit之一。

本發明之進一步具體實施例係包括治療相關於調制蛋白質激酶活性之症狀、病症或疾病之方法。因此，具體實施例係包括一種在哺乳動物中治療發炎之方法，一種在哺乳動物中抑制T細胞活化作用之方法，一種在病患中降低TNF-a、IL-1、IL-6或IL-8之任一個或組合之血漿濃度之方法，一種在病患中治療組織胺過度生產之方法，一種在病患中治療自身免疫疾病、著色性蕁麻疹、肥大細胞腫瘤、氣喘、慢性鼻炎、小細胞肺癌、急性骨髓細胞白血病、急性淋巴球白血病、脊髓發育不良徵候簇、慢性骨髓性白血病、結腸直腸癌、胃癌、胃腸基質腫瘤、睪丸癌、神經膠質母細胞瘤、星細胞瘤或其組合之方法，及一種在病患中治療風濕性關節炎、柏哲德氏病、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤、葡萄膜炎、急性或慢性骨髓性白血病、胰 β 細胞破壞、骨關節炎、風濕性脊椎炎、痛風性關節炎、炎性腸疾病、成人呼吸困難徵候簇(ARDS)、牛皮癬、克隆氏病、過敏性鼻炎、潰瘍性結腸炎、過敏性反應、接觸性皮膚炎、氣喘、肌肉退化、惡病質、賴透氏徵候簇、第I型糖尿病、第II型糖尿病、骨質耗損疾病、移植對宿主反應、阿耳滋海默氏疾病、中風、心肌梗塞、絕血再灌注損傷、動脈粥瘤硬化、腦部創傷、多發性硬化、腦型瘡、敗血病、敗血性休克、

毒性休克徵候簇、熱病，歸因於HIV-1、HIV-2、HIV-3之肌痛，巨細胞病毒(CMV)、流行性感冒、腺病毒、疱疹病毒、帶狀疱疹感染或其組合之方法，其中各上述方法係獨立包括對該病患或哺乳動物投予治療上有效量或治療上有效劑量之根據關於式I、II或III之上述任一項具體實施例之化合物。

本發明之另一項具體實施例係關於一種在病患中治療與不適當c-kit激酶所媒介訊息轉導有關聯之異常症狀之方法，此方法包括對該病患投予有效劑量之根據上述具體實施例中任一項之化合物之步驟。

本發明之另一項具體實施例係關於一種緊接於上文具體實施例之方法，其中症狀係選自包括纖維變性疾病、著色性蕁麻疹、一或多種肥大細胞腫瘤之存在、嚴重氣喘、風濕性關節炎、硬皮病、多發性硬化及與過敏反應有關聯之銘鼻炎。

本發明之另一項具體實施例係關於一種在哺乳動物中治療自發性肺纖維變性之方法，此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之根據上述具體實施例中任一項之化合物。

本發明之另一項具體實施例係關於一種在哺乳動物中治療多發性硬化、炎性腸疾病，包括潰瘍性結腸炎、克隆氏病，狼瘡、接觸過敏性、延遲型過敏性及麩蛋白敏感性腸病，第1型糖尿病、牛皮癬、接觸性皮膚炎、橋本氏病、Sjogren氏徵候簇、自身免疫甲狀腺機能亢進、阿狄森氏病、自身

免疫多腺疾病、自身免疫禿髮、惡性貧血症、白斑病、自身免疫腦下垂體功能減退、Guillain-Barre 徵候簇、絲球體性腎炎、血清病、蕁麻疹 (urticaria)、過敏性疾病、氣喘、乾草熱、過敏性鼻炎、硬皮病、蕁狀黴菌病、皮肌炎、簇狀禿髮、慢性光化皮膚炎、濕疹、Behcet 氏疾病、掌足膿疱病、壞疽性膿皮病、發音異常徵候簇、異位性皮炎、系統性硬化、硬斑病或異位性皮炎之方法，此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之根據上述具體實施例中任一項之化合物。

本發明之另一項具體實施例係關於一種在哺乳動物中治療增生疾病之方法，此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之根據上述具體實施例中任一項之化合物。

本發明之各種其他具體實施例係關於藥劑之製造，以達成對哺乳動物投予式 I、II 或 III 化合物或包含彼等之醫藥組合物，供其治療之目的，如本文中所述。

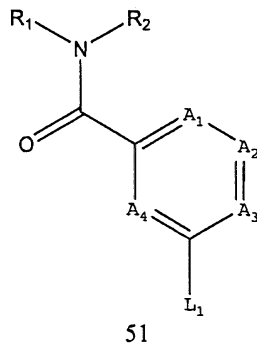
例如，且於另一項具體實施例中，本發明係關於藥劑之製造，該藥劑包含根據關於式 I、II 或 III 之上述具體實施例中任一項之化合物。

本發明之另一項具體實施例係關於一種製造藥劑之方法，該藥劑係用於治療蛋白質激酶所媒介之疾病，抑制 T 細胞活化與增生，治療癌症，治療哺乳動物中之結腸癌瘤或胸腺瘤，治療自身免疫疾病，治療發炎，治療哺乳動物中之關節炎、風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或骨關節炎，治療哺乳動物中之器官移植、急性移植或異體移植或同種

移植排斥現象或移植容忍性誘發，治療哺乳動物中之絕血性或再灌注損傷、心肌梗塞或中風，各方法係獨立包括將根據上述具體實施例中任一項之化合物與藥學上可接受之載劑合併，以形成藥劑。

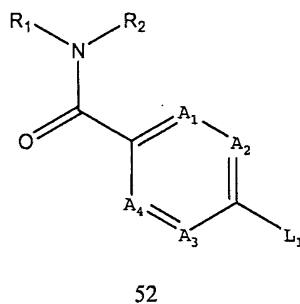
本發明之另一項具體實施例係關於一種製造藥劑之方法，該藥劑係用於治療哺乳動物中之多發性硬化，炎性腸疾病，包括潰瘍性結腸炎、克隆氏病，狼瘡、接觸過敏性、延遲型過敏性及麩蛋白敏感性腸病，第1型糖尿病、牛皮癬、接觸性皮膚炎、橋本氏病、Sjogren氏徵候簇、自身免疫甲狀腺機能亢進、阿狄森氏病、自身免疫多腺疾病、自身免疫禿髮、惡性貧血症、白斑病、自身免疫腦下垂體功能減退、Guillain-Barre徵候簇、絲球體性腎炎、血清病、蕁麻疹(urticaria)、過敏性疾病、氣喘、乾草熱、過敏性鼻炎、硬皮病、蕁狀黴菌病、皮肌炎、簇狀禿髮、慢性光化皮膚炎、濕疹、Behcet氏疾病、掌足膿疱病、壞疽性膿皮病、發音異常徵候簇、異位性皮炎、系統性硬化、硬斑病或異位性皮炎，此方法包括將根據上述具體實施例中任一項之化合物與藥學上可接受之載劑合併，以形成藥劑。

本發明之另一項具體實施例係關於一種製造根據如本文所述式I或III化合物之方法，其包括使化合物51



其中 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 及 R^2 均如請求項 1 中之定義，且 L^1 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，與具有通式 L^2-R^3 之化合物反應，其中 L^2 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，以製造式 I 或 III 化合物之步驟。

本發明之另一項具體實施例係關於一種製造根據如本文所述式 II 化合物之方法，其包括使化合物 52



其中 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 及 R^2 均如請求項 1 中之定義，且 L^1 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，與具有通式 L^2-R^3 之化合物反應，其中 L^2 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，以製造式 II 化合物之步驟。

意義與定義

除非另有指明，否則下列在本專利說明書與請求項中所發現之術語，係具有下列意義及/或定義：

aq: 水溶液
ATP: 腺苷三磷酸

BSA :	牛血清白蛋白
DBU :	1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯
DCE :	二氯乙烷
DCM :	二氯甲烷
DIEA :	二異丙基乙胺
DMA :	N,N-二甲基乙醯胺
DME :	二甲氧基乙烷
DMF :	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO :	二甲亞砜
dppf :	1,1'(二苯基膦基)二環戊二烯鐵
DTT :	二巰基蘇糖醇
EDTA :	乙二胺四醋酸
EtOAc :	醋酸乙酯
EtOH :	乙醇
FCS :	牛胎兒血清
g :	克
h :	小時
HBTU :	六氟磷酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎳
Hepes :	N-[2-羥乙基]六氫吡啶-N'-[2-乙烷磺酸]
IC ₅₀ 值 :	會造成經度量活性上50%降低之抑制劑濃度
IPA :	異丙醇
Lck :	淋巴細胞專一酪胺酸激酶
LiHMDS :	鋰雙(三甲基矽烷基)胺
MeI :	碘化甲烷

MeCN :	乙腈
MeOH :	甲醇
min :	分鐘
mmol :	毫莫耳
NBS :	N-溴基琥珀醯亞胺
Ni-NTA :	鎳-氮基醋酸
NIS :	N-碘基琥珀醯亞胺
NMP :	N-甲基四氫吡咯酮
RT, rt :	室溫
TFA :	三氟醋酸
THF :	四氫呋喃

一般而言，對某些元素譬如氫或H之指稱，係意謂包括該元素之所有同位素。例如，若R基團係被定義為包括氫或H，則其亦包括氕與氘。包含放射性同位素譬如氚、C¹⁴、P³²及S³⁵之化合物，因此係在本發明之範圍內。關於插入此種標識至本發明化合物中之程序，以本文之揭示內容為基礎，將為熟諳此藝者所立即明瞭。

一般而言，於本文中使用之"經取代"係指譬如下文所定義之基團，其中一或多個對被包含於其中之氫原子之鍵結，係被一個對非氫或非碳原子之鍵結置換，包括但不限於鹵原子，譬如F、Cl、Br及I；在基團中之氧原子，譬如羥基、烷氧基、芳氧基及酯基；在基團中之硫原子，譬如硫醇基、烷基與芳基硫化物基團、亞砷基團、砷基團及磺醯基，譬如磺醯基鹵化物與磺醯胺；在基團中之氮原子，譬如胺類、

鹽胺類、烷基胺類、二烷基胺類、芳基胺類、烷基芳基胺類、二芳基胺類、N-氧化物、脲類、亞胺類、鹽亞胺類及烯胺類；在基團中之矽原子，譬如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基；及在各種其他基團中之其他雜原子。經取代之烷基，以及經取代之環烷基，及其他，亦包括其中一或多個對碳或氫原子之鍵結係被一個對雜原子之鍵結置換之基團，譬如在羧酸、酯及胺基甲酸酯基團中之氧；及在基團譬如亞胺類、肱類、脲類及腈類中之氮。

包括烷基與環基團之取代基，可為無論是單價或多價，依其使用之環境而定。例如，若包含基團 R^1 - R^2 - R^3 與 R^2 之描述係被定義為 C_{1-6} 烷基，則 R^2 烷基係被視為多價，因其必須結合到至少 R^1 與 R^3 。或者，若 R^1 係被定義為 C_{1-6} 烷基，則 R^1 烷基係為單價(除非任何其他取代語言)。

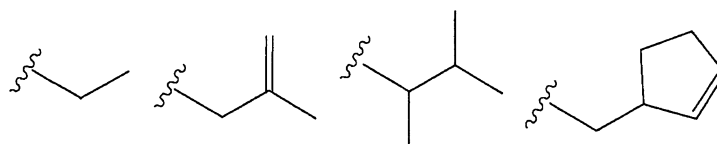
一般而言，於本文中關於基團所使用之"未經取代"係意謂該基團未具有一或多個對被包含於其中之氫或碳原子之鍵結，如上述被一個對非氫或非碳原子之鍵結置換。

於本文中關於基團所使用之"視情況經取代"一詞，係意謂該基團可被特定數目之經定義取代基取代，或該基團可保持未經取代。

一般而言，於本文中使用之"烷基"，無論是單獨或在其他術語譬如"鹵烷基"、"烷胺基"及"環烷基"內，係指具有一至約十二個碳原子之線性、分枝狀或環狀基團。"環烷基"亦排外地使用於本文中，以明確地指完全或部份飽和之環

狀烷基。"烷基"之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、己基、環丙基、環戊基、環己基等。

一般而言，於本文中使用的" C_{a-b} 烷基"係指包含a至b個碳原子之烷基，呈分枝狀、環狀或線性關係或此三種之任何組合。在此段落中所述之烷基亦可含有雙或參鍵。 C_{1-8} -烷基之實例包括但不限於下列：



一般而言，於本文中使用的"芳烷基"係指含線性或分枝狀芳基之基團，各具有一至約十個碳原子之烷基部份。此種基團之實例包括苄基、2-苯基-丙烷等。

一般而言，於本文中使用的"鹵素"與"鹵基"係指選自F、Cl、Br及I之鹵原子。

一般而言，於本文中使用的"鹵烷基"係指其中任一個或多個烷基碳原子被如上文定義之鹵基取代之基團。明確地包含者為單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基，包括全鹵烷基。對一項實例而言，單鹵烷基可具有一個無論是碘基、溴基、氯基或氟基原子在該基團內。二鹵基與多鹵烷基可具有兩個或多個相同鹵基原子或不同鹵基之組合。鹵烷基之實例包括氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯基甲基、二氯氟基甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。"

全氟烷基"係意謂具有全部氫原子被氟基原子置換之烷基。實例包括三氟甲基與五氟乙基。

一般而言，於本文中使用的" C_{a-b} 鹵烷基"係指如上文所述之烷基，其中任何數目--至少一個--經連接至烷基鏈之氫原子係被F、Cl、Br或I置換。鹵烷基之實例係包括但不限於三氟甲基、五氟乙基等。

一般而言，於本文中使用的"雜烷基"係指具有一或多個碳原子被選自氮、氧及硫之雜原子置換之烷基。例如，雜烷基係包括醚或硫醚鏈或烷氧化物部份基團，其中雜原子係在部份基團之線性區域中。此術語亦包括其中雜原子係在分枝狀區域中之部份基團。例如，此術語包括2-胺基-正-己烷或5-羥基-戊烷。

一般而言，於本文中使用的"羧烷基"係指線性或分枝狀烷基，具有一至約十個碳原子，其中任一個可被一或多個羧基取代。此種基團之實例包括羧甲基、羧乙基、羧丙基、羧丁基及羧己基。

一般而言，於本文中使用的"烷氧基"係指含線性或分枝狀氧基之基團，各具有一至約十個碳原子之烷基部份。此種基團之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及第三-丁氧基。烷氧基可進一步被一或多個鹵基原子譬如氟基、氯基或溴基取代，以提供"鹵烷氧基"。具有一至三個碳原子之低碳鹵烷氧基之實例包括氟基甲氧基、氯基甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氟基乙氧基及氟基丙氧基。

一般而言，於本文中使用的"磺醯基"無論是單獨或經連

結至其他術語，譬如烷基磺醯基，係個別指二價基團 $-\text{SO}_2-$ 。

一般而言，於本文中使用之"胺基"一詞，無論是單獨或經連結至其他術語，係指含有兩個氫原子之氮基團 (NH_2)，一種被單取代之氮基團，譬如烷基胺(例如甲胺)，或一種被二取代之氮基團，譬如二烷基胺(例如二甲胺)。一般而言，胺氮係為對於討論中基團之連接點。因此，於本文中使用之"烷胺基"或"二烷胺基"術語，係意謂單-烷基或雙-烷基取代之胺連結基團。"環烷胺基"一詞係指胺-連結之環烷基。"芳胺基"一詞係指胺-連結之芳基。"雜芳基胺基"一詞係指胺-連結之雜芳基。"雜環基胺基"一詞係指胺基連結之雜環基。

一般而言，於本文中單獨或合併使用之"芳基"係指含有一、二或三個環之碳環狀芳族系統，其中此種環可以稠合方式連接在一起。"芳基"一詞係包括但不限於芳族基團，譬如苯基、萘基、茛基、四氫萘基及氫茛基。"芳基"可具有1至3個取代基，譬如烷基、羥基、鹵基、鹵烷基、硝基、氰基、烷氧基及烷胺基。"芳基"亦包括其中芳族碳環係與 C_3 -6 環烷基橋基稠合之部份基團，其中橋基係視情況包含1、2或3個選自N、O及S之雜原子。例如，以 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 取代之苯基係形成芳基苯并二氧伍圓烯基取代基。

一般而言，於本文中使用之"雜環族"係指完全或部份飽和之含雜原子環基團，其中雜原子可選自氮、硫及氧。於本文中使用之"雜環"係與雜環烷基同義。

一般而言，於本文中使用之"雜環烷基"係指飽和及部份

飽和(或部份不飽和)含雜原子之環基團，其中雜原子可選自氮、硫及氧。其不包括含有 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 部份之環。該"雜環烷基"可具有1至3個取代基，譬如羥基、Boc、鹵基、鹵烷基、氰基、低碳烷基、酮基、烷氧基、胺基及烷胺基。

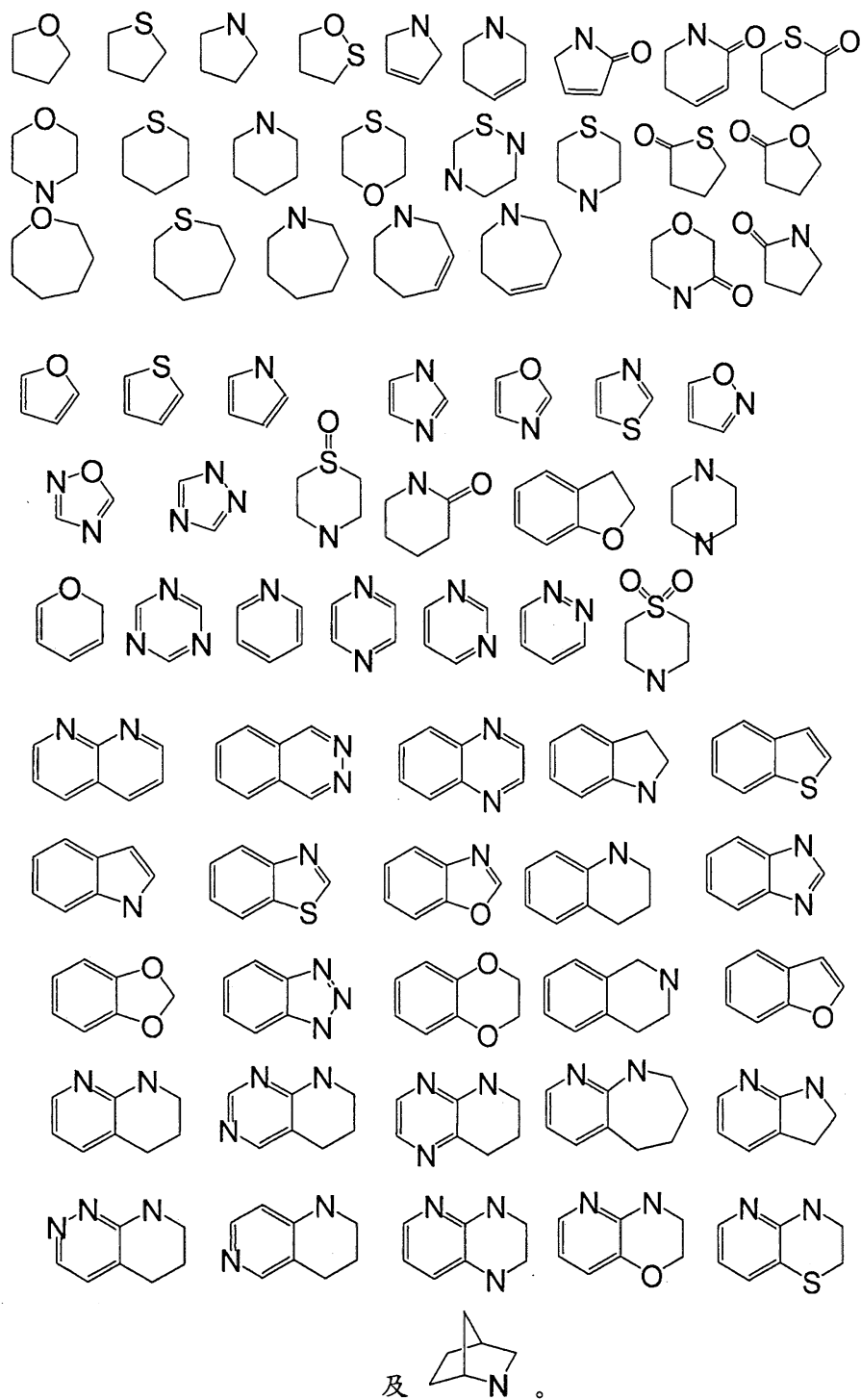
飽和雜環烷基之實例包括飽和3至6員雜單環狀基團，含有1至4個氮原子[例如四氫吡咯基、四氫咪唑基、六氫吡啶基、二氫吡咯基、六氫吡嗪基]；飽和3至6員雜單環狀基團，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子[例如嗎福啉基]；飽和3至6員雜單環狀基團，含有1至2個硫原子與1至3個氮原子[例如噻唑啉基]。部份飽和雜環基之實例包括二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基及二氫噻唑基。

一般而言，於本文中使用的"雜芳基"係指完全不飽和或芳族含雜原子之環基團，其中雜原子可選自氮、硫及氧。雜芳基之實例包括不飽和5至6員雜單環基，含有1至4個氮原子，例如吡咯基、咪唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三唑基[例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基]；不飽和5-至6員雜單環狀基團，含有氧原子，例如哌喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等；不飽和5至6員雜單環狀基團，含有硫原子，例如2-噻吩基、3-噻吩基等；不飽和5-至6員雜單環狀基團，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子，例如嘮唑基、異嘮唑基、嘮二唑基[例如1,2,4-嘮二唑基、1,3,4-嘮二唑基、1,2,5-嘮二唑基]；不飽和5至6員雜單環狀基團，含有1至2個硫原

子與1至3個氮原子，例如噻唑基、噻二唑基[例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。

"雜芳基"一詞亦包括其中雜環族基團係與芳基稠合/縮合之基團(於本文中亦稱為"芳基雜環烷基"):不飽和經縮合之雜環族基團，含有1至5個氮原子，例如吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、苯并三唑基、四唑并噻吡基[例如四唑并[1,5-b]噻吡基];不飽和經縮合之雜環族基團，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子[例如苯并呋唑基、苯并呋二唑];不飽和經縮合之雜環族基團，含有1至2個硫原子與1至3個氮原子[例如苯并噻唑基、苯并噻二唑];以及飽和、部份不飽和及不飽和經縮合之雜環族基團，含有1至2個氧或硫原子[例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圓烯基及二氫苯并呋喃基]。較佳雜環族基團係包括五至十員經稠合或未經稠合之基團。雜芳基之更佳實例包括喹啉基、異喹啉基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋唑基、呋喃基及吡嗪基。其他較佳雜芳基為5-或6-員雜芳基，含有一或兩個選自硫、氮及氧之雜原子，雜芳基係選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、呋唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、吡啶基、六氫吡啶基及吡嗪基。

適當雜環族與雜芳基之其他實例，其中一部份已於上文描述，係包括但不限於下列：



關於基團或取代基之"飽和或不飽和"係意謂完全飽和、完全不飽和或在其間具有任何不飽和度之取代基。飽和或不飽和6-員環碳環之實例包括苯基、環己基、環己烯基及環己二烯基。

一般而言，"鹽"一詞係指本發明自由態鹼化合物之鹽形

式，如一般熟諳此藝者所明瞭者。鹽可藉熟諳此藝者所已知之習用方式製成。一般而言，當使用"藥學上可接受"以指稱鹽時，係指特定化合物之鹽形式，其係在政府管理安全指引內，供攝食及/或投予病患。"藥學上可接受之鹽"一詞係包括常用以形成鹼金屬鹽及形成自由態酸或自由態鹼之加成鹽之鹽。該鹽之性質並不重要，條件是其係為安全且被視為藥學上可接受。

適當藥學上可接受之式 I-III 化合物之酸加成鹽可製自無機酸或有機酸。此種無機酸之實例為鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸類可選自有機酸類之脂族、環脂族、芳族、芳基脂族、雜環族、羧酸及磺酸種類，其實例為甲酸、醋酸、己二酸、丁酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、醛糖酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天門冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸、4-羥基苯甲酸、苯基醋酸、苯乙醇酸、雙羥萆酸(二羥萆酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、乙烷二磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羥基乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、環己胺基磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、二葡萄糖酸、環戊烷丙酸、十二基磺酸、葡庚酸、甘油基膦酸、庚酸、己酸、2-羥基-乙烷磺酸、菸鹼酸、2-萆磺酸、草酸、棕櫚酸、果膠酯酸、過硫酸、2-苯基丙酸、苦味酸、三甲基醋酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、甲磺酸、十一酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羥丁酸、柳酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。

適當藥學上可接受之式 I-III 化合物之鹼加成鹽包括金屬鹽，譬如製自鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅之鹽，或製自有機鹼之鹽，該鹼包括一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，包括環狀胺類，譬如咖啡鹼、精胺酸、二乙胺、N-乙基六氫吡啶、組胺酸、葡萄糖胺、異丙胺、離胺酸、嗎福啉、N-乙基嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡啶、三乙胺、三甲胺。

此種酸與鹼加成鹽之其他實例可參閱 Berge 等人, J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977)。所有此等鹽可藉習用方式製自其相應之本發明化合物，例如經由使適當酸或鹼與式 I-III 化合物反應。

而且，式 I-III 化合物之鹼性含氮基團可以一些作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物，包括但不限於甲基、乙基、丙基與丁基氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽，包括二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽，長鏈鹵化物，譬如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物，芳烷基鹵化物，例如苄基與苯乙基溴化物，及其他。水或油可溶性或可分散性產物可經由使此種在式 I-III 化合物中之鹼性氮基團四級化而獲得。本發明之某些經四級化氮化合物並未被包含在本發明中，如本文請求項中所指定者。一般而言，於本文中使用之"衍生物"係指在式 I、II 或 III 之母體核心結構上之簡易修正，其可容易地為一般熟諳此藝者所明瞭，其不會顯著地影響(通常為降低)化合物在病患中於活體外以及活體內之活性。於本文中使用之"衍生物"一詞係意欲包括藥學上可接受之式 I、II 或 III 化合

物之衍生物。

一般而言，當使用"藥學上可接受"指稱衍生物時，係在意義上與對鹽之指稱一致，且係指藥理學上安全以供消耗之衍生物，一般性地如由政府或經授權管理機構所測定者。

一般而言，於本文中使用之"脫離基"係指可容易地被親核劑置換之基團，譬如胺、硫醇或醇親核劑。此種脫離基係為此項技藝中所習知。此種脫離基之實例包括但不限於N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯并三唑、鹵化物、三氟甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽等。較佳脫離基係在適當情況下指示於本文中。

一般而言，於本文中使用之"保護基"係指此項技藝中所習知之基團，其係用以防止經選擇之反應性基團(譬如羧基、胺基、羥基、巰基等)遭受不想要之反應，譬如親核性、親電子性、氧化作用、還原作用等。較佳保護基係在適當情況下指示於本文中。胺基保護基之實例包括但不限於芳烷基、經取代之芳烷基、環烯基烷基與經取代之環烯基烷基、烯丙基、經取代之烯丙基、醯基、烷氧羰基、芳烷氧基羰基、矽烷基等。芳烷基之實例包括但不限於苄基、鄰-甲苄基、三苯甲基及二苯甲基，其可視情況被鹵素、烷基、烷氧基、羥基、硝基、醯基胺基、醯基等取代，與鹽類，譬如磷與銨鹽。芳基之實例包括苯基、萘基、氫茚基、蔥基、9-(9-苯基芴基)、菲基、四甲基苯基等。環烯基烷基或經取代環烷基烯基烷基之實例，較佳係具有6-10個碳原子，包括但不限於環己烯基甲基等。適當醯基、烷氧羰基及芳

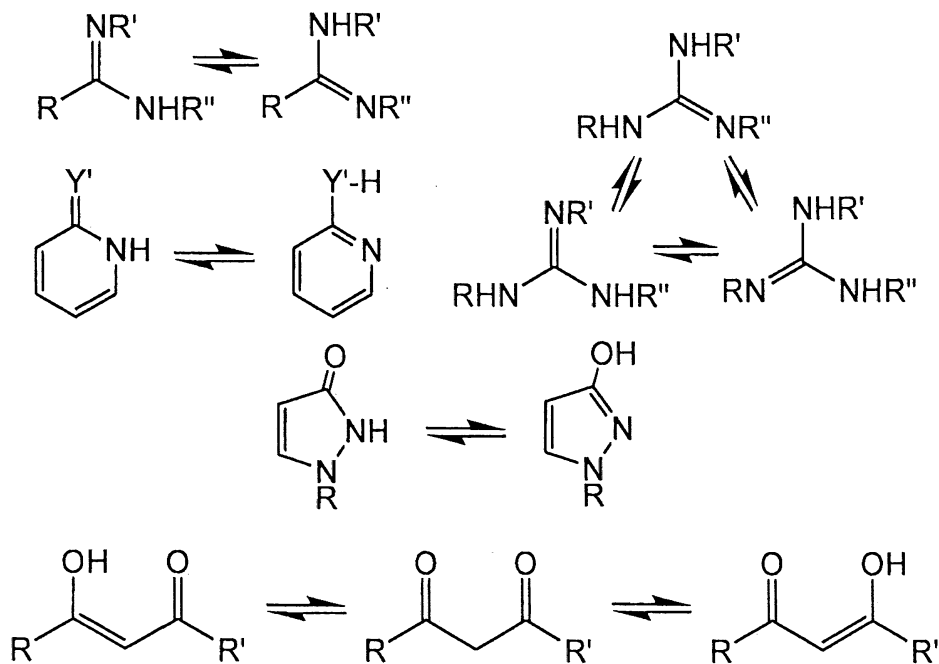
烷氧基羰基係包括苄氧羰基、第三-丁氧羰基、異丁氧羰基、苯甲醯基、經取代之苯甲醯基、丁醯基、乙醯基、三-氟基乙醯基、三-氯基乙醯基、酞醯基等。可使用保護基之混合物，以保護相同胺基，譬如一級胺基可被芳烷基與芳烷氧基羰基兩者保護。胺基保護基亦可和彼等所連接之氮形成雜環，例如1,2-雙(亞甲基)苯、鄰苯二甲醯亞胺基、琥珀醯亞胺醯基、順丁烯二醯亞胺基等，且其中此等雜環族基團可進一步包括鄰接之芳基與環烷基環。此外，雜環族基團可經單-、二-或三-取代，譬如硝基鄰苯二甲醯亞胺基。胺基亦可經保護，以抵抗不想要之反應，譬如氧化作用，經過加成鹽之形成，譬如鹽酸鹽、甲苯磺酸、三氟醋酸等。許多胺基保護基，包括例如芳烷基，亦適用於保護羧基、羥基及巰基。烷基亦為適用於保護羥基與巰基之基團，譬如第三-丁基。

矽烷基保護基為含有矽原子之基團，其係視情況被一或多個烷基、芳基及芳烷基取代。適當矽烷基保護基，包括但不限於三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三-異丙基矽烷基、第三-丁基二甲基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、1,2-雙(二甲基矽烷基)苯、1,2-雙(二甲基矽烷基)乙烷及二苯甲基矽烷基。胺基之矽烷基化係提供單-或二-矽烷胺基。胺基醇化合物之矽烷基化可導致N,N,O-三-矽烷基衍生物。矽烷基官能基自矽烷基醚官能基之移除，係容易地經由以例如金屬氫氧化物或氟化銨試劑處理而達成，無論是作為分開之反應步驟，或當場在與醇基之反應期間。適當矽烷基化劑為

例如氯化三甲基矽烷、氯化第三-丁基-二甲基矽烷、氯化苯基二甲基矽烷、氯化二苯甲基矽烷，或其與咪唑或DMF之組合產物。胺類之矽烷基化與矽烷基保護基之移除之方法，係為熟諳此藝者所習知。此等胺衍生物自其相應胺基酸類、胺基酸鹽胺類或胺基酸酯類製備之方法，亦為熟諳有機化學技藝者所習知，包括胺基酸/胺基酸酯或胺基醇化學。

保護基係在不會影響分子其餘部份之條件下被移除。此等方法係為此項技藝中所習知，且包括酸水解、氫解作用等。一種較佳方法係涉及保護基之移除，譬如苄氧羰基藉由氫解作用，利用鈦/碳，在適當溶劑系統譬如醇、醋酸等或其混合物中移除。第三-丁氧羰基保護基可利用無機或有機酸，譬如HCl或三氟醋酸，在適當溶劑系統譬如二氧陸圓或二氯甲烷中移除。所形成之胺基鹽可容易地被中和，以產生自由態胺。羧基保護基，譬如甲基、乙基、苄基、第三-丁基、4-甲氧苯基甲基等，可於熟諳此藝者所習知之水解作用與氫解作用條件下移除。

應注意的是，本發明化合物可含有可以互變異構形式存在之基團，譬如環狀與非環狀脒及胍基團、雜原子取代之雜芳基($Y' = O$ 、 S 、 NR)等，其係於下述實例中說明：



且雖然於本文中指稱、描述、顯示及/或請求一種形式，但所有互變異構形式係意欲固有地被包含在此種名稱、描述、顯示及/或請求中。

本發明化合物之前體藥物亦意欲被涵蓋在本發明內。於本文中使用的"前體藥物"一詞係指化合物，當其被投予病患(譬如哺乳動物)之身體時，係在病患之代謝途徑中分解，以提供活性式I、II或III化合物。更明確言之，前體藥物為一種活性或不活性"經遮蔽"之化合物，在前體藥物投予病患或患者後，其係以化學方式經過活體內生理作用，譬如水解作用、新陳代謝作用等，被改質成為本發明化合物。涉及製造與使用前體藥物之適合性與技術，係為熟諳此藝者所習知。關於涉及酯類之前體藥物之一般討論，可參閱 Svensson 與 Tunek 藥物代謝作用回顧 165 (1988)，與 Bundgaard 前體藥物之設計, Elsevier (1985)。

一種前體藥物之常見形式為經遮蔽之羧酸基。經遮蔽之

羧酸根陰離子之實例包括多種酯類，譬如烷基(例如甲基、乙基)、環烷基(例如環己基)、芳烷基(例如苄基、對-甲氧基苄基)及烷羰基氧基烷基(例如三甲基乙醯基氧基甲基)。胺類已被遮蔽成芳基羰氧基甲基取代之衍生物，其係於活體內被酯酶分裂，釋出自由態藥物與甲醛(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。而且，含有酸性NH基團之藥物，譬如咪唑、醯亞胺、吡啶等，已被N-醯氧基甲基遮蔽(Bundgaard 前體藥物之設計, Elsevier (1985))。羥基已被遮蔽為磷酸鹽酯類、酯類及醚類。EP 039, 051 (Sloan 與 Little, 4/11/81) 係揭示 Mannich-鹼異羥肪酸前體藥物，其製備及用途。

一般而言，於本文中使用之"立體異構物"一詞，係指具有一或多個不對稱中心之化合物。在化合物中之對掌中心一般會造成該化合物以許多不同構形或立體異構物存在。"立體異構物"一詞係包括對掌異構物、非對映異構物、非向性異構物及幾何異構物。如熟諳此藝者所明瞭，立體異構物一般係具有不同化學性質及/或生物學活性。例如，一種立體異構物在與其他立體異構物比較下，或當分離自其他立體異構物時，可較具活性及/或可展示有利作用。但是，分離及/或選擇性地製備該立體異構物，係良好地在一般技師之技術範圍內。因此，本發明之"立體異構物"必須包括立體異構物之混合物，包括外消旋混合物、個別立體異構物及光學活性形式。

一般而言，當使用"溶劑合物"一詞指稱化合物時，係指一種化合物，其係與溶劑之一或多個分子締合，譬如有機

溶劑、無機溶劑、水性溶劑或其混合物。式I、II或III化合物亦可經溶劑化合，尤其是水合。水合作用可在化合物或包含該化合物之組合物製造期間發生，或水合作用可隨著時間發生，此係由於化合物之吸濕性質所致。本發明化合物亦可以有機溶劑合物存在，包括其中特別是DMF、醚及醇溶劑合物。任何特定溶劑合物之確認與製備，係在合成有機或醫藥化學之一般技師之技術範圍內。

一般而言，於本文中使用之"細胞活素"一詞，係指會影響其他細胞功能之經分泌蛋白質，特別是當其係關於在免疫系統細胞或涉及炎性回應細胞間之交互作用之調制時。細胞活素之實例包括但不限於間白血球活素1 (IL-1)，較佳為IL-1 β 、間白血球活素6 (IL-6)、間白血球活素8 (IL-8)，及TNF，較佳為TNF- α (腫瘤壞死因子- α)。

一般而言，於本文中使用之"治療"一詞，包括治療處理以及預防治療(無論是於個人中預防病症完全展開，或延遲病症之臨床前顯著階段展開)。

一般而言，於本文中使用之"治療上有效"一詞，係意欲檢定各式I、II或III化合物之量，其將達成治療之目標，例如在各藥劑單獨之治療上，於病症嚴重性與發生頻率上之改善，同時避免典型上伴隨著替代療法之不利副作用。

一般而言，"Lck-或C-kit所媒介之疾病或疾病狀態"係指其中Lck或C-kit扮演一項角色之所有疾病狀態，無論是直接作為Lck及/或C-kit本身，或藉由Lck及/或C-kit引致其他蛋白質、細胞活素、酵素或致病劑等被釋出、活化，或以其他

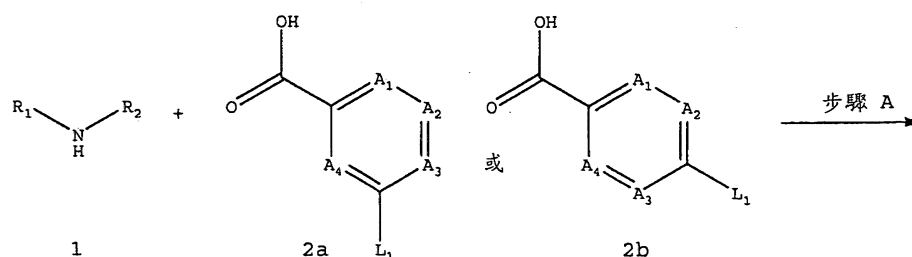
方式直接或間接調節。

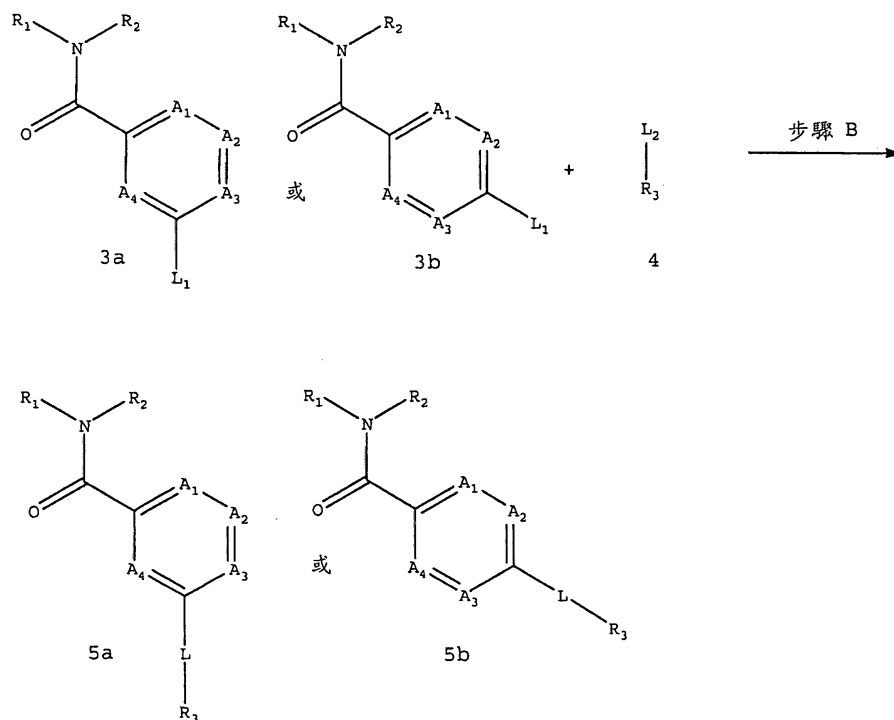
本專利說明書與請求項含有物種之清單，使用語言是"選自...及..."與"係為...或..."(有時稱為Markush組群)。當此語言被使用於本申請案中時，除非另有述及，否則係意謂包括此組群整體，或其任何單一成員，或其任何亞組。此語言之使用僅供速記目的，且並非意欲以任何方式限制個別構件或亞組自此種屬中移除。

1. 合成

式I、II及III化合物可根據一或多種下列概要程序與特定方法合成，其中取代基均如上文關於式I、II及III之定義，除非其中另有指出。如所示之程序與方法，係關於製備具有未指定立體化學之化合物。但是，此種程序與方法一般可應用於特定立體化學之化合物，例如其中關於一種基團之立體化學為(S)或(R)。此外，具有一種立體化學(例如(R))之化合物，經常可被利用以產生具有相反立體化學者(意即(S))，使用習知方法，例如藉由逆轉。本文所陳述之化合物與實例，係無論是以習用IUPAC命名系統或以Chemdraw軟體8.0版中所使用之命名系統命名。

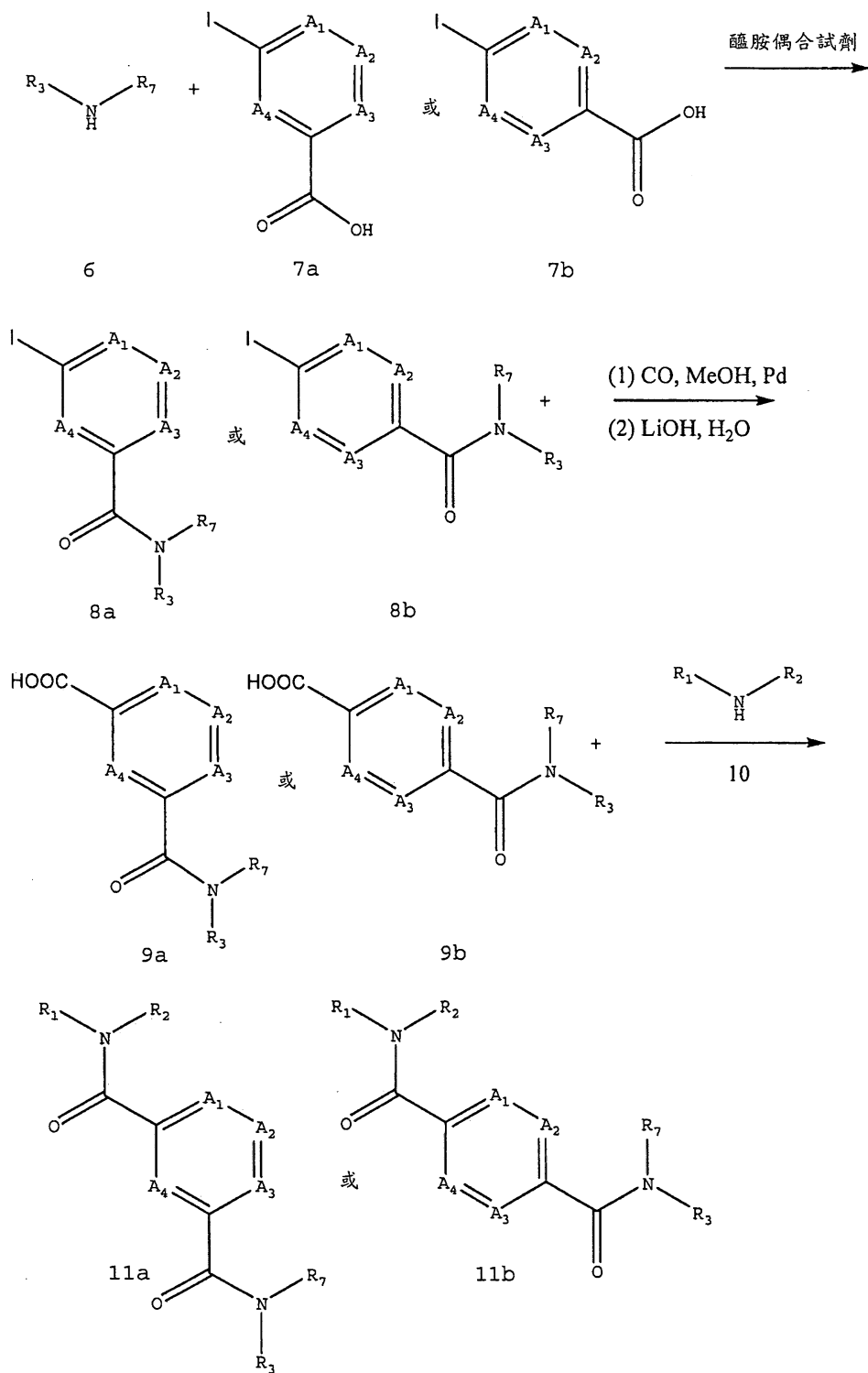
圖式1





圖式1係描述關於製備式I、II及III之經間位取代**5a**與經對位取代**5b**雙-芳基醯胺化合物之一般方法。如所示，可使胺**1**藉已知方法(步驟A)，譬如於習用偶合試劑存在下，在適當鹼性媒質或溶劑中，與芳族羧酸**2a**或**2b**反應，以產生其相應之醯胺**3a**或**3b**。適當且可用以形成醯胺之方法，係更詳細地描述於下文圖式2中，其係一般性地描述從如個別示於化合物**3a**與**3b**及**4**中之連結基片塊 L^1 與 L^2 ，形成上述化合物**5a**與**5b**中之連結基"**L**"之各種之方法。應注意的是，中間物**3a**與**3b**已在適當位置上具有連結基片塊 L^1 ，其可與所要 R^3 環上之連結基片塊 L^2 反應。如所示，可使 R^3 中間物**4**與化合物**3a**或化合物**3b**，利用已知方法反應(步驟B)，譬如更詳細地於下文圖式3中所描述者，以製備式I、II或III之經間位取代**5a**或經對位取代**5b**雙-芳基醯化合物。

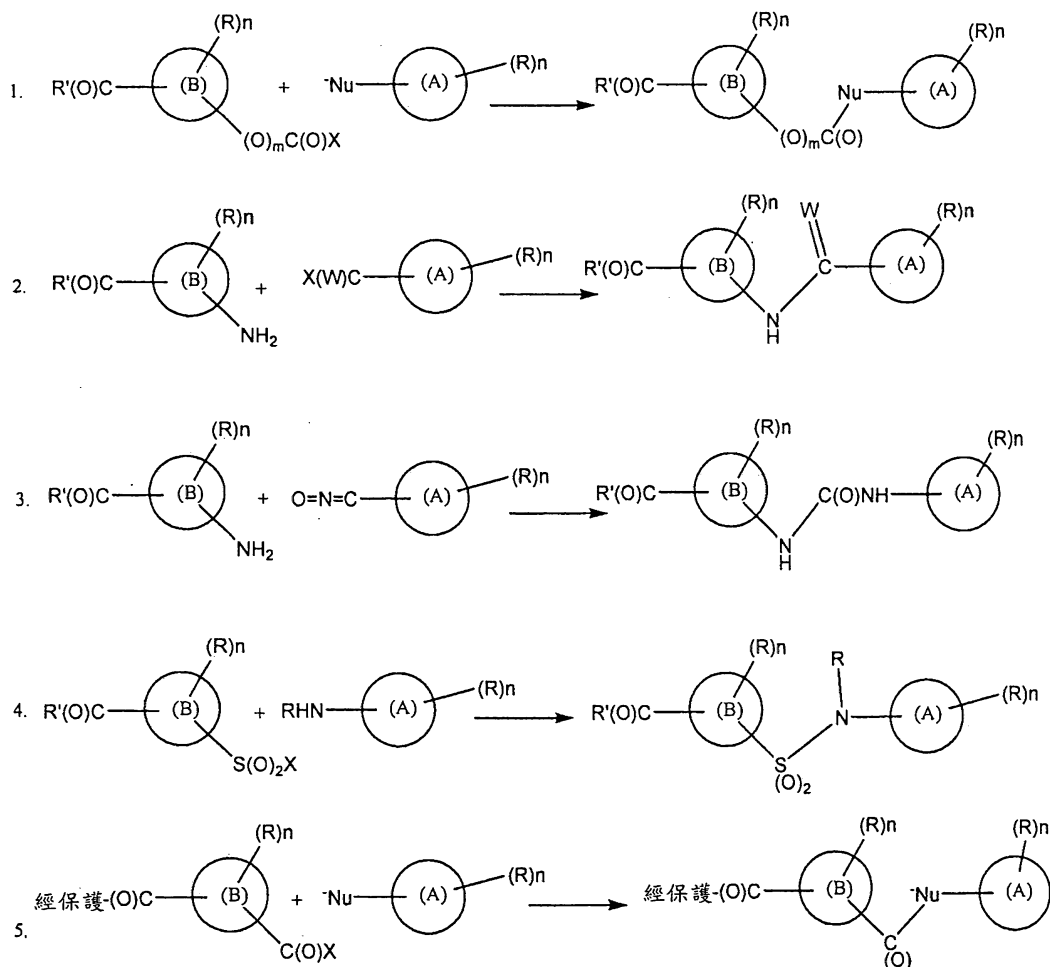
圖式 2

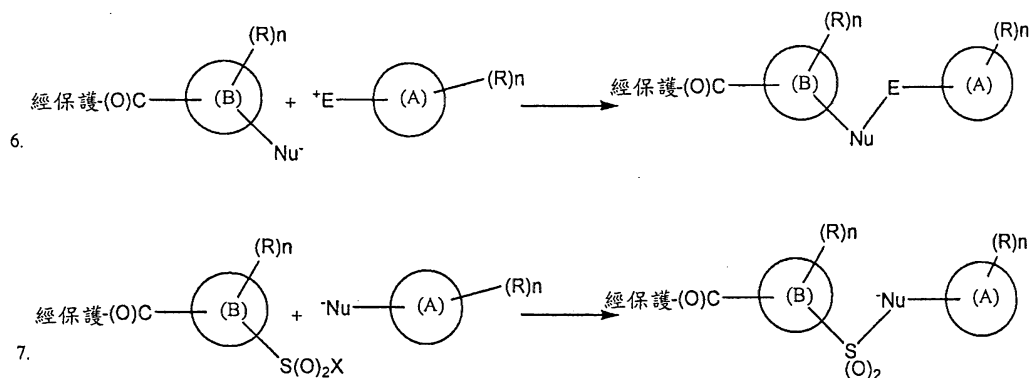


圖式2係描述關於製備式I、II及III之經間位取代**11a**與經對位取代**11b**雙-芳基醯胺化合物之一般方法。如所示，可使胺**6**藉已知方法，譬如於習用偶合試劑存在下，在適當鹼

性媒質或溶劑中，與碘-芳族羧酸 **7a** 或 **7b** 反應，以產生其相應之醯胺 **8a** 或 **8b**。適當且可用以形成醯胺之方法，係更詳細地描述於下文圖式 3 中。依此方式，可首先安裝所要之 R^1 基團或環。可使碘-芳族醯胺類 **8a** 或 **8b** 與一氧化碳及甲醇，於鈀觸媒存在下反應，以產生其相應之甲酯加成物，然後可使該酯藉習用方法，譬如使用適當鹼，譬如 LiOH 水溶液，進行水解以提供其相應之羧酸類 **9a** 與 **9b**。如所示，可使 R^3 取代之胺 **10** 與化合物 **9a** 或 **9b** 反應，利用已知方法(圖式 3)，以製備式 I、II 或 III 之經間位取代 **11a** 或經對位取代 **11b** 雙-芳基醯胺化合物。

圖式 3





圖式3係描述各種舉例之偶合方法，而其中所要之連結基"L"可在如本文式I、II及III中所示之6-員中心環與所要R³環之間製成或形成。於式I、II及III中所示之6-員中心環係一般性地指定與指稱於圖式3中，並於整個本專利說明書中稱為"B"環。於式I、II及III中所示之R³環係一般性地指定與指稱於圖式3中，並於整個本專利說明書中稱為"A"環。

上文與下文所述編號1-7之七個亞圖式，各利用下述關於R'、(R)_n、X、Nu⁻、E⁺、W及m之意義：於亞圖式1-4中之R'表示如式I、II及III中所定義之R¹R²N-；(R)_n係指R⁴、R⁵、R⁶及R⁷取代之n數目，其中n為整數0-4；X係一般性地指"脫離基"，譬如鹵化物(溴、氯、碘或氟)、烷基磺酸根及其他已知脫離基(亦參閱本文中之定義)；Nu⁻係一般性地指親核基團或親核性物種，譬如一級或二級胺、氧、硫或陰離子性碳物種-親核劑之實例係包括但不限於胺類、氫氧化物、烷氧化物等；E⁺係一般性地指親電子基團或親電子性物種，譬如羰基之碳原子或連接至經活化脫離基之碳原子，其中碳原子係容易接受親核性攻擊或易於脫除-適當親電子性羰基物種之實例係包括但不限於鹵化醯、混合酞類、醛類、

胺甲醯基-氯化物、氯化磺醯類(磺醯基親電子劑)，以活化試劑活化之酸羰基化物，譬如 TBTU、HBTU、HATU、HOBT、BOP、PyBOP、碳化二亞胺(DCC、EDC等)，五氟苯基，及其他親電子性物種，包括鹵化物、異氰酸酯(參閱亞圖式3之環A試劑)、重氮離子等；W為無論是O或S；且m為無論是0或1。如在亞圖式5-7中所示，經保護之羰基允許吾人採用所要之B-連結-A環中間物，且連接各種"D"環中間物或經選擇之 R^1 偶合一級或二級胺類。這允許吾人在單步驟中改變 R^1 基團之優點。

環B與A之偶合，如亞圖式1-7中之產物所示，可使用各種習用方法產生，以使環B與A連結在一起。例如，醯胺或磺醯胺連結基"L"，如亞圖式1(其中 $m=0$)、2、4、5、6及7中所示，其中 Nu^- 個別為胺，可利用無論是B或A環上之胺，與無論是A或B環之另一個上之氯化醯或氯化磺醯製成。反應係一般性地於適當溶劑及/或鹼存在下進行。反應係一般性地於適當溶劑及/或鹼存在下進行。適當溶劑一般而言係包括但不限於非親核性、非質子性溶劑，譬如甲苯、 CH_2Cl_2 、THF、DMF、DMSO、N,N-二甲基乙醯胺等，及其溶劑組合。溶劑可涵蓋一範圍之極性，如熟諳此藝者所明瞭者。適當鹼包括例如溫和鹼，譬如三級胺鹼，包括但不限於DIEA、TEA、N-甲基嗎福啉；且較強鹼，譬如碳酸鹼，包括但不限於 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 ；氫化物，包括但不限於NaH、KH，硼氫化物，氰基硼氫化等；及烷氧化物，包括但不限於 $NaOCH_3$ 等。鹼本身亦可充作溶劑。反應可視情況純粹操

作，意即未使用任何鹼及/或溶劑。關於單純結構上未受阻之受質，此等偶合反應通常很快速，且轉化典型上係在環境條件下發生。但是，依特定受質、位阻、濃度及其他化學計量因數而定，此種反應可能緩慢，且可能需要鹼度調整或加熱，如熟諳此藝者所明瞭者。

作為另一項實例，如在亞圖式3中所示之脲連結基(或磺醯脲連結基)，可經由使胺與所要之異氰酸酯反應而製成。因異氰酸酯一般為高度反應性物種，故脲形成通常會快速地進行，在環境溫度下，使用最少量之溶劑，如一般熟諳此項技藝者所明瞭的。反應可視情況純粹操作，意即未使用任何鹼及/或溶劑。

同樣地，胺基甲酸酯連結基係示於亞圖式1中(其中 $m = 1$)，其中 Nu^- 為胺，酰連結基係示於亞圖式1中，其中 Nu^- 為氧，逆醯胺連結基係一般性地示於亞圖式6中，其中 Nu^- 為胺，而 E^+ 為氯化醯，脲連結基係示於亞圖式3中，硫醯胺與硫脲連結基係示於亞圖式2與3中，其中個別羰基氧為硫，且硫代胺基甲酸酯類係示於亞圖式1中，其中個別羰基氧及/或胺基甲酸酯氧為硫。雖然上述方法係經如此描述，但其並非毫無遺漏地，且可使用關於使環A與B連結在一起之其他方法，如熟諳此藝者所明瞭者。

雖然亞圖式1-7係被說明為具有親核性與親電子性偶合基團，譬如在亞圖式2中所示之胺基與氯化醯基團，直接連接至受質，無論是討論中之A或B環，但本發明並非如此受到限制。本文意欲涵蓋的是，此等親核性及/或親電子性偶

合基團可自其個別環繫留。例如，如亞圖式2中所示，在B環上之胺基及/或在A環上之鹵化醯基，可藉由一或多個原子間隔基，而自對環之直接連接移除，譬如藉由亞甲基、次乙基、次丙基間隔基或其類似物。如熟諳此藝者所明瞭，此種間隔基可以或可以不影響上述偶合反應，且因此，此種反應條件可能需要被修正，以達成所要之轉變。

於亞圖式1-7中所述之偶合方法，亦可應用於偶合所要之A環至所要之 $R^1-N(R^2)C(O)-B$ 環中間物(亞圖式1-4)，以合成所要之式I、II及III化合物。例如，如式I、II及III中所示，且如亞圖式1-4中之 R' ，經胺保護之B環中間物可首先偶合至所要之 R^1R^2N -基團，以形成 $R^1-N(R^2)C(O)-B$ 中間物。然後，經保護胺可進行去除保護，且用以形成醯胺連結基，或轉化成例如異氰酸酯，或任何其他所要之基團，以經由所要之連結基偶合A環。適當B環胺基保護基包括第三-丁氧羰基，其可以BOC-ON製成，以如熟諳此藝者所明瞭之方式存在，且進一步描述於本文中。

下文詳述之特定方法與實例係進一步舉例說明式I、II及III化合物之合成，其係一般性地描述於上文圖式1-3中。

【實施方式】

分析方法：

除非另有指出，否則此處所述之舉例化合物、中間物及起始物質之所有LC-MS試樣分析及/或HPLC分析，均使用下述方法之一進行：

於具有HP Zorbax SB- C_{18} (5 μ)逆相管柱(4.6 x 150毫米)之

HP-1000 或 HP-1050 系統上操作，在 30°C 下，以 1.00 毫升/分鐘之流率操作。流動相係使用溶劑 A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA) 與溶劑 B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA)，使用 20 分鐘梯度液，從 10% 至 90% CH_3CN 。在此梯度液之後，接著為 2 分鐘返回 10% CH_3CN 及 3 分鐘沖洗。

方法 A (LC-MS)：

試樣係於具有 HP Zorbax SB- C_8 (5 μ) 逆相管柱 (4.6 x 50 毫米) 之 HP-1100 系統上操作，在 30°C 下，以 0.75 毫升/分鐘之流率操作。流動相係使用溶劑 A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ AcOH) 與溶劑 B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ AcOH)，使用 10 分鐘梯度液，從 10% 至 90% CH_3CN 。在此梯度液之後，接著為 1 分鐘返回 10% CH_3CN 及 2 分鐘沖洗。

方法 B (LC-MS)：

試樣係於具有 HP Zorbax SB- C_8 (5 μ) 逆相管柱 (4.6 x 50 毫米) 之 HP-1100 系統上操作，在 30°C 下，以 1.5 毫升/分鐘之流率操作。流動相係使用溶劑 A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ AcOH) 與溶劑 B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ AcOH)，使用 5 分鐘梯度液，從 10% 至 90% CH_3CN 。在此梯度液之後，接著為 0.5 分鐘返回 10% CH_3CN 及 1.5 分鐘沖洗。

方法 C：

試樣係於具有 Phenomenex Luna C_8 (5 μ) 逆相管柱 (4.6 x 100 毫米) 之 Agilent-1100 系統上操作，在 40°C 下，以 1.0 毫升/分鐘之流率操作。流動相係使用溶劑 A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA) 與溶劑 B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA)，使用 7 分鐘梯度液，從 10% 至 100% CH_3CN ，及 2.5 分鐘保持在 100% CH_3CN 下。在此梯度液之後，接著為 1 分鐘返回 10% CH_3CN 及 2 分鐘沖洗。

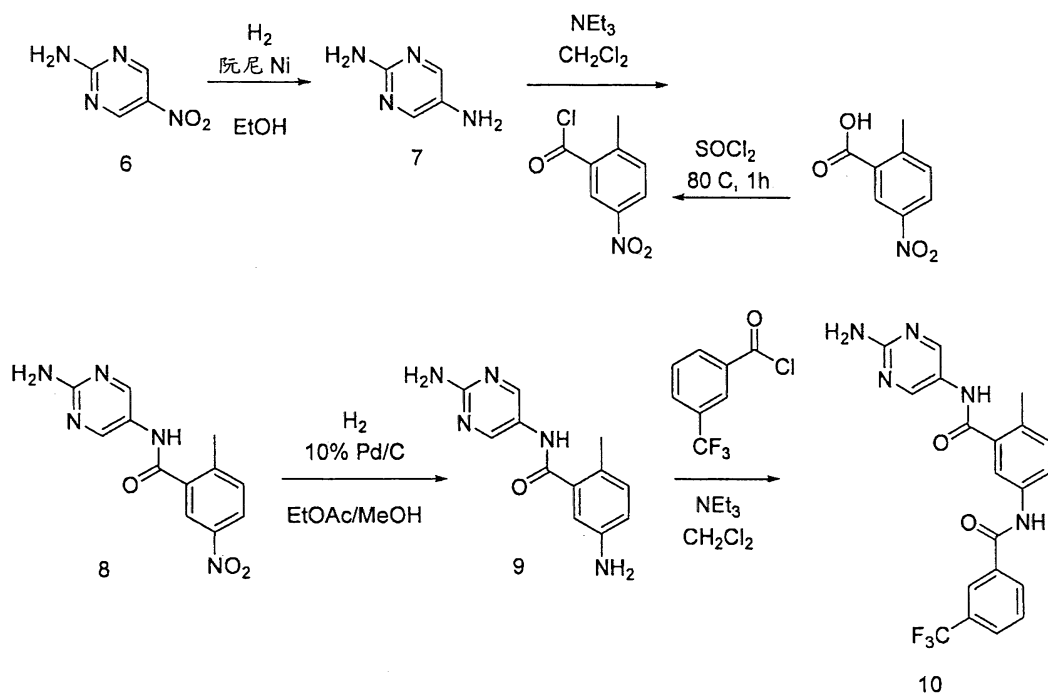
方法 D：

試樣係於具有 Phenomenex-Synergy MAX ($4\ \mu$) 逆相管柱 (2.0 x 50 毫米) 之 Agilent 1100 系統上操作，在 40°C 下，以 0.8 毫升 / 分鐘之流率操作。流動相係使用溶劑 A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA) 與溶劑 B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA)，使用 3 分鐘梯度液，從 10% 至 100% CH_3CN 。在此梯度液之後，接著為 0.5 分鐘返回 10% CH_3CN 及 1.5 分鐘沖洗。

質子 NMR 光譜：

除非另有指出，否則所有 ^1H NMR 光譜係於 Varian 系列 Mercury 300 或 400 MHz 儀器或 Bruker 400 MHz 儀器上操作。所有發現之質子，在報告之情況下，係為距所指示適當溶劑中之四甲基矽烷 (TMS) 或其他內參考物低磁場之每百萬份之份數 (ppm)。

實例 1 (方法 A)



N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺之合成

步驟1. 嘧啶-2,5-二胺

於裝有攪拌棒之圓底燒瓶中，裝填5-硝基嘧啶-2-胺6 (3.0 克，21.4 毫莫耳)、潮濕阮尼Ni (~8 克)及EtOH (30 毫升)。將混合物以H₂(3次真空與回填循環)滌氣，然後將其在H₂氣瓶下攪拌。反應係藉TLC與LCMS監控起始物質之完全消耗，其係發生在約20小時後。使混合物經過矽藻土墊，以EtOH與CH₂Cl₂過濾。使粗製物質在短填充柱上純化，使用自動化中壓層析(Isco - 40 克管柱；於矽膠上，以線性梯度100% CH₂Cl₂(A路線)至100% 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃(B路線)分離)，獲得嘧啶-2,5-二胺7，為橘色固體。

步驟2. N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺

將2-甲基-5-硝基苯甲酸(659 毫克，3.64 毫莫耳)在SOCl₂(6 毫升)中加熱至回流，歷經1小時。於冷卻至室溫及濃縮至乾涸後，使粗製氯化醯溶於CH₂Cl₂(25 毫升)中。將嘧啶-2,5-二胺7(400 毫克，3.64 毫莫耳)添加至溶液中，並將混合物在室溫下攪拌過夜。混合物變成濃稠白色懸浮液。添加NEt₃(700 升，4.73 毫莫耳)。於2小時後，留下濃稠白色懸浮液。使混合物經過布氏漏斗過濾，並以大量CH₂Cl₂洗滌，以移除NEt₃HCl鹽，獲得N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺8，為灰白色固體。

步驟3. 5-胺基-N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲醯胺

於裝有攪拌棒之圓底燒瓶中，裝填N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-

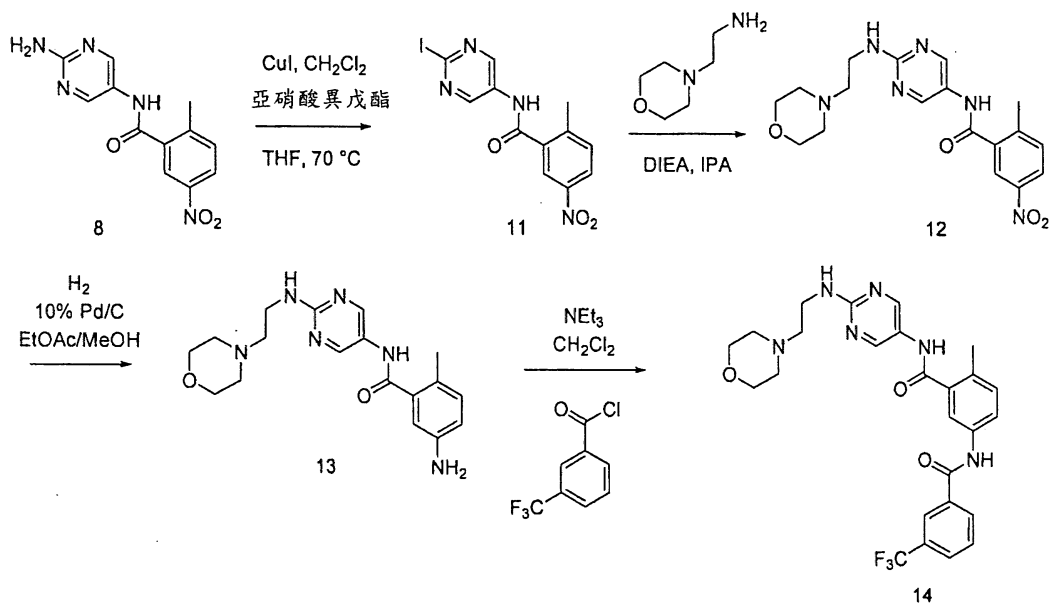
甲基-5-硝基苯甲醯胺 **8** (300 毫克, 1.1 毫莫耳)、10% Pd/C (~150 毫克)、EtOAc (24 毫升) 及 MeOH (6 毫升)。使混合物以 H₂ (3x 抽氣與回填循環) 滌氣, 然後, 將其在 H₂ 氣球下攪拌。於 24 小時後, TLC 與 LCMS 顯示起始物質完全消耗。使混合物經過矽藻土墊過濾, 以 MeOH 與 CH₂Cl₂ 洗滌。自 MeOH/CH₂Cl₂ 之再結晶作用, 獲得 5-胺基-N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲醯胺 **9**, 為淡黃色結晶性固體。

步驟 4. N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺

使 5-胺基-N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲醯胺 **9** (86 毫克, 0.353 毫莫耳) 溶於 CH₂Cl₂ (3 毫升) 中, 並添加氯化 3-(三氟甲基)苯甲醯 (0.052 毫升, 0.353 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時, 變成濃稠黃色懸浮液。添加 NEt₃ (0.064 毫升, 0.459 毫莫耳)。於 0.5 小時後, 留下濃稠黃色懸浮液。胺起始物質之完全消耗係藉由 LCMS 顯示。使粗製反應混合物濃縮, 並將標題化合物使用自動化中壓層析 (Isco - 40 克管柱; 於矽膠上, 以線性梯度 100% CH₂Cl₂ (A 路線) 至 100% 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (B 路線) 溶離) 純化, 獲得 N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺 **10**, 為灰白色固體。MS: m/z 實測值 416 [MH⁺] (藉由 ESI, 正離子); 對 C₂₀H₁₆F₃N₅O₂ 之 MS 計算值 = 415.13。

或者, 化合物 **10** 可使用下列條件製成: 步驟 1. H₂, PtO₂; 步驟 2. 氯化醯, NEt₃, THF; 步驟 3. H₂, 10%-Pd/C, 2-甲氧基乙醇; 及步驟 4: 與上述相同。

實例 2 (方法 Q)



2-甲基-N-(2-((2-(4-嗎福啉基)乙基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺之合成

步驟 1. N-(2-碘基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺

使 N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺 [根據特定方法 1 製成] (200 毫克, 0.732 毫莫耳)、CuI (140 毫克, 0.732 毫莫耳) 及 CH_2I_2 (0.30 毫升, 3.73 毫莫耳), 在 16 x 100 毫米可再密封派瑞克斯耐火玻璃管中, 溶於 THF (3.7 毫升) 內。將管件密封, 並將混合物在 70°C 下加熱 2 小時。於冷卻至室溫後, 使粗製反應混合物溶於 1:1 EtOAc: 1N HCl 中, 並分離液層。將有機物質以飽和 NH_4Cl 洗滌, 然後以 Na_2SO_4 脫水乾燥。藉由 MPLC (Isco-100% EtOAc 溶離劑) 純化, 獲得 N-(2-碘基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺, 為淡黃色固體。

步驟 2. 2-甲基-N-(2-(2-嗎福啉基乙胺基)嘧啶-5-基)-5-硝基苯甲醯胺

使 N-(2-碘基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺 (60 毫克,

0.156 毫莫耳)、2-嗎福啉基乙胺(~200 毫克, 1.5 毫莫耳)及 DIEA (0.041 毫升, 0.234 毫莫耳), 在 16 x 100 毫米可再密封派瑞克斯耐火玻璃管中, 溶於 IPA (2.5 毫升)內, 並在 70°C 下加熱 4 小時。使混合物濃縮, 並藉由預備之 TLC (2.5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化, 獲得 2-甲基-N-(2-(2-嗎福啉基乙胺基)嘓啶-5-基)-5-硝基苯甲醯胺。

步驟 3. 5-胺基-2-甲基-N-(2-(2-嗎福啉基乙胺基)嘓啶-5-基)苯甲醯胺

標題中間物係以類似實例 1 步驟 3 中所述之方法製成。

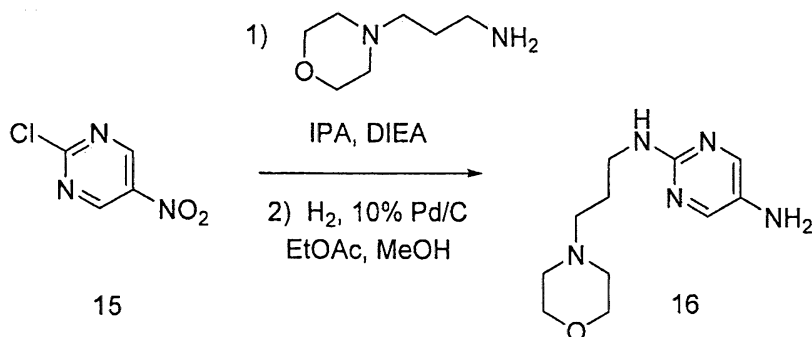
步驟 4. 2-甲基-N-(2-(((2-(4-嗎福啉基)乙基)胺基)-5-嘓啶基)-5-(((3-三氟甲基)苯基)羧基)胺基)苯甲醯胺

標題化合物係以類似實例 1 步驟 4 中所述之方法製成。

MS: m/z 實測值 529.0 [MH⁺] (藉由 ESI, 正離子); 對 C₂₆H₂₇F₃N₆O₃ 之 MS 計算值 = 528.

2-NR⁸R⁹取代之二胺基-嘓啶 R¹基團可利用實例 3-8 中所述之方法製成。

實例 3



N2-(3-嗎福啉基丙基)嘓啶-2,5-二胺 16 之合成

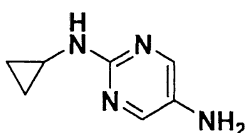
步驟 1.

使 2-氯基-5-硝基嘧啶 **15** (500 毫克, 3.13 毫莫耳)、3-嗎福啉基丙-1-胺 (1.35 克, 9.39 毫莫耳) 及 DIEA (3.4 毫升, 4.7 毫莫耳), 於可再密封派瑞克斯耐火玻璃管中, 溶於 IPA (20 毫升) 內, 並在 70°C 下加熱 20 小時。於冷卻至室溫後, N-(3-嗎福啉基丙基)-5-硝基嘧啶-2-胺係自溶液沉澱析出, 且經過 Buchner 微薄膜藉過濾收集, 並以 MeOH 洗滌, 接著乾燥, 獲得 5-硝基中間物, 為淡黃色固體。

步驟 2.

將粗製 N-(3-嗎福啉基丙基)-5-硝基嘧啶-2-胺與 10% Pd/C (500 毫克) 在 EtOAc (20 毫升) 中合併, 並添加 MeOH (10 毫升)。使混合物以 H₂ 滌氣, 並將其於 1 大氣壓 H₂ 下攪拌過夜。經過矽藻土墊過濾及濃縮, 獲得 N2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-2,5-二胺 **16**, 為濃稠銹色油, 其可使用而無需進一步純化。MS: m/z 實測值 270 [MH⁺].

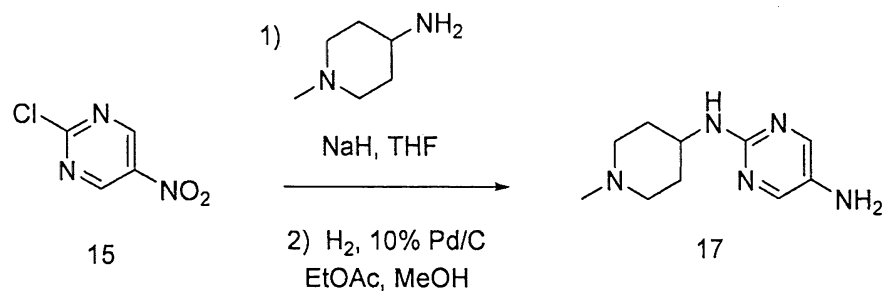
實例 4



N2-環丙基嘧啶-2,5-二胺之合成

標題化合物係以類似實例 3 中所述之方法, 以 2-氯基-5-硝基嘧啶 **15** 開始製成。MS: m/z 實測值 151 [MH⁺].

實例 5



N2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-2,5-二胺 17 之合成

步驟 1.

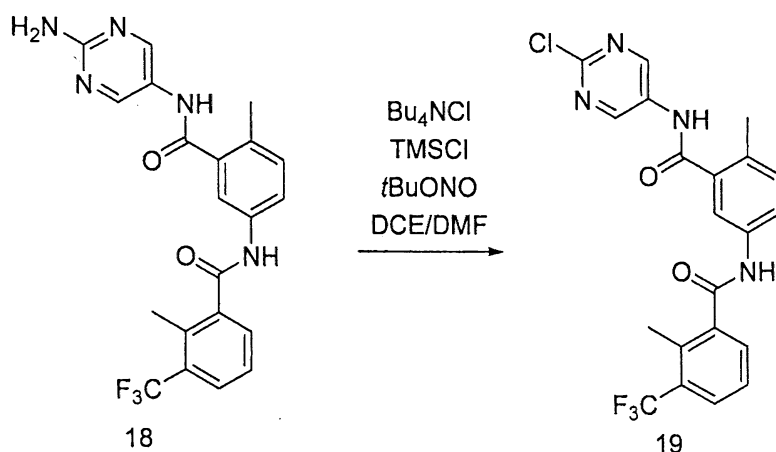
使 1-甲基六氫吡啶-4-胺 (358 毫克, 3.13 毫莫耳) 與 NaH (在礦油中之 60% 分散液) (126 毫克, 3.13 毫莫耳), 於無水 N₂ 大氣下, 溶於 THF (16 毫升) 中。在室溫下攪拌 10 分鐘後, 添加 2-氯基-5-硝基嘧啶 **15** (500 毫克, 3.13 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後以 1N HCl 使反應淬滅及濃縮至乾涸。

步驟 2.

將粗製 N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-5-硝基嘧啶-2-胺與 10% Pd/C (500 毫克) 在 EtOAc (8 毫升) 中合併, 並添加 NeOH (20 毫升)。將混合物以 H₂ 滌氣, 並將其於 1 大氣壓 H₂ 下攪拌過夜。經過矽藻土墊過濾及濃縮, 獲得 N2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-2,5-二胺 **17**, 為黃褐色固體, 其可使用而無需進一步純化。MS: m/z 實測值 285 [MH⁺].

2-氯-嘧啶-5-基化合物可自 2-胺基嘧啶中間物, 直接在單一步驟中, 利用下文實例 6 中所述之方法合成。

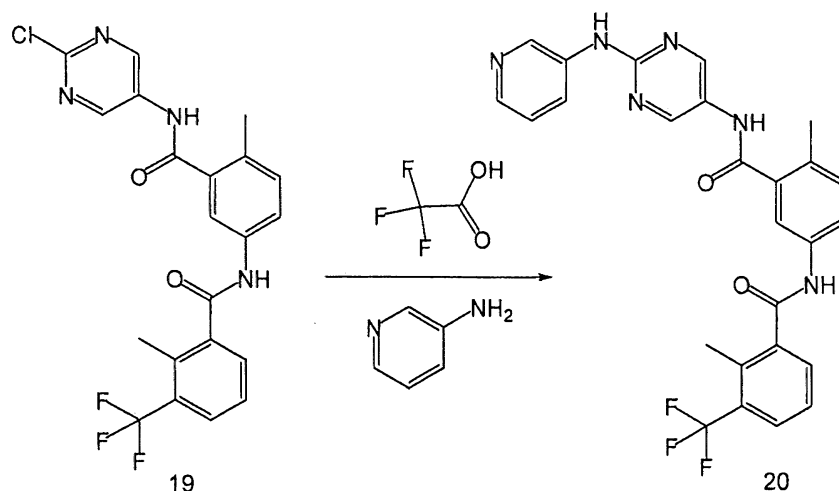
實例 6



2-甲基-N-(((2-氯基)-5-嘧啶基)-5-((((2-甲基)-3-三氟甲基)苯基)羰基)胺基苯甲醯胺之合成

於 16 x 120 毫米可再密封派瑞克斯耐火玻璃管中，使 2-甲基-N-(((2-胺基)-5-嘧啶基)-5-((((2-甲基)-3-三氟甲基)苯基)羰基)胺基苯甲醯胺 **18** (0.100 克，0.23 毫莫耳) 溶於 DCE (2.0 毫升) 與 DMF (0.2 毫升) 中。將溶液以一份使用四丁基氯化銨 (0.065 克，0.23 毫莫耳) 處理。於 5 分鐘後，慢慢添加氯化三甲基矽烷 (0.030 毫升，0.23 毫莫耳)。15 分鐘後，逐滴添加亞硝酸第三-丁酯 (0.028 毫升，0.23 毫莫耳)，且將混合物以 N_2 滌氣，然後將管件密封，並將混合物在 50°C 下加熱 7 小時。於冷卻後，使粗製反應混合物溶於最少 CH_2Cl_2 中，並藉 MPLC (Isco - Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (40 克)；溶離劑梯度液：在己烷中之 5-80% EtOAc，歷經 20 分鐘) 純化，獲得標題化合物 **19**，為白色固體。MS: m/z 實測值 449 $[\text{MH}^+]$ 。

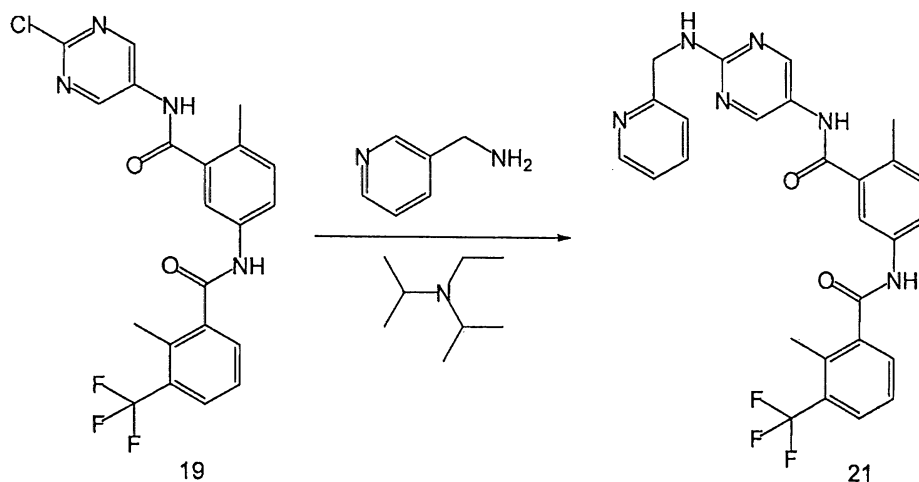
實例 7 (方法 I)



● 2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-(3-吡啶基氨基)-5-嘧啶基)氨基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之合成

於微波反應容器中，裝填 IPA (1.0 毫升) 中之 N-(3-(((2-氯基-5-嘧啶基)氨基)羰基)-4-甲基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺 **19** (0.100 克，0.22 毫莫耳) 與 吡啶-3-胺 (0.10 克，1.1 毫莫耳)。添加三氟醋酸 (0.034 毫升，0.45 毫莫耳)，並將容器密封。將反應混合物攪拌，並在 Smith Synthesizer[®] 微波反應器 (Personal Chemistry 公司，Upssala, Sweden) 中，於 140°C 下加熱 10 分鐘。藉 LCMS 監測反應，且發現 50% 轉化率。添加另一份 105 毫克 苯胺 與 0.05 毫升 TFA，並回到微波，將反應物在 140°C 下加熱 15 分鐘。在藉由 LCMS 發現約 >90% 轉化率後，使粗製反應混合物經過具有微薄膜濾器之 Buchner 裝置過濾，並將濾液以大量 MeOH 洗滌，於乾燥後，獲得 2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-(3-吡啶基氨基)-5-嘧啶基)氨基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺 **20**，為灰白色固體。MS m/z 實測值 507.1 [MH⁺], 對 C₂₆H₂₁F₃N₆O₂ 之計算值 = 506.17.

實例 8 (方法 J)

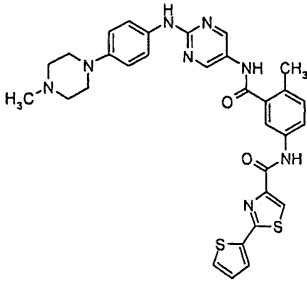
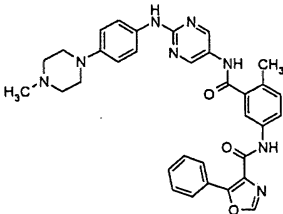
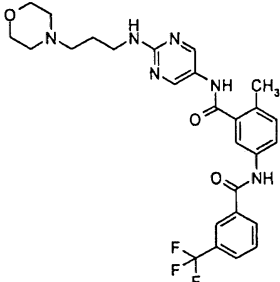
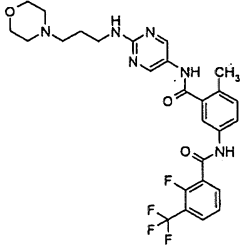
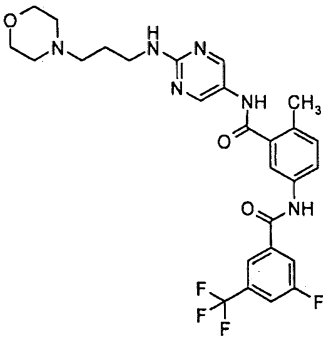


● 2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((2-吡啶基甲基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之合成

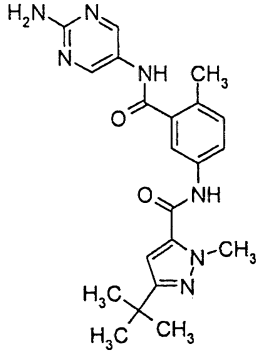
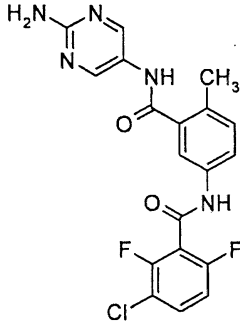
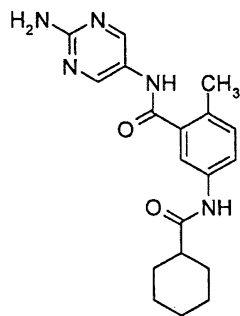
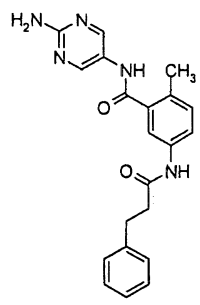
於微波反應容器中，裝填N-(3-(((2-氯基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺 **19** (0.100 克，0.22 毫莫耳)、吡啶-3-基甲胺 (0.091 毫升，0.89 毫莫耳) 及 IPA (1 毫升)。添加 DIEA (0.058 毫升，0.33 毫莫耳)，並將容器密封。將反應混合物攪拌，並在 Smith Synthesizer[®] 微波反應器 (Personal Chemistry 公司, Upssala, Sweden) 中，於 140°C 下加熱 30 分鐘。在藉由 LCMS 監測反應，且發現 >95% 轉化率後，使反應物濃縮至乾涸，並溶於最少 CH₂Cl₂/MeOH 中。將粗製反應溶液注入 Isco {Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (40 克)；溶離劑梯度液：在 CH₂Cl₂ 中之 3-80% 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃，歷經 20 分鐘} 上，獲得純 2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((2-吡啶基甲基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺 **21**，為白色固體。MS m/z 實測值 521.1 [MH⁺]；對 C₂₇H₂₃F₃N₆O₂ 之計算值 = 520.18。

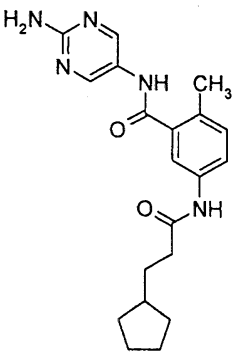
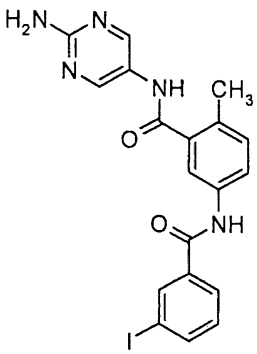
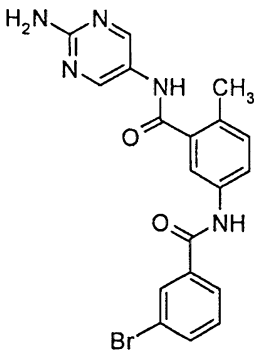
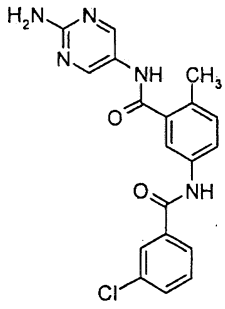
● 下列化合物，實例 9-86 係使用類似實例 1-8 中所述之程序

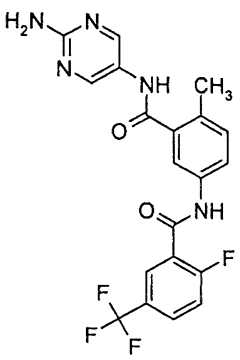
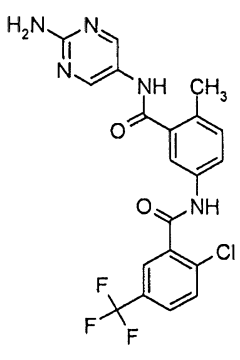
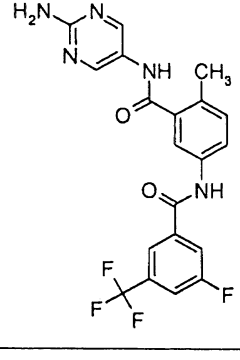
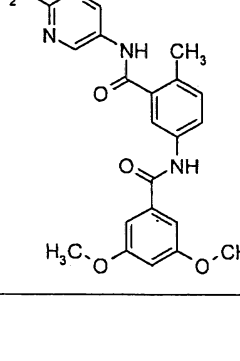
製成。

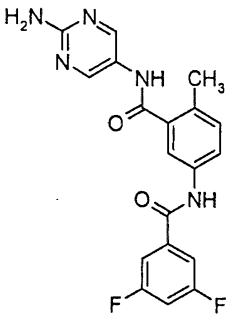
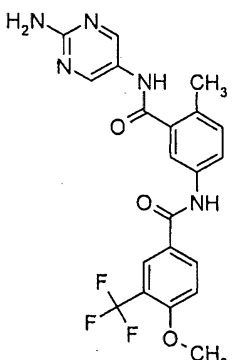
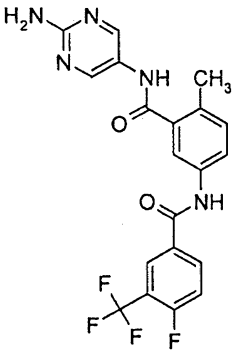
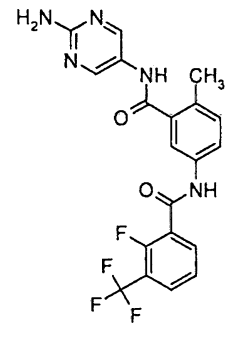
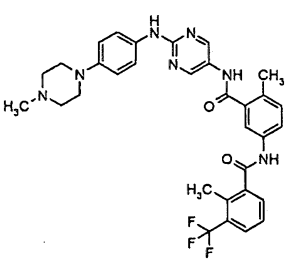
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
9		N-(4-甲基-3-((2-(4-(4- 甲基六氫吡咩-1- 基)苯基胺基)嘧啶 -5-基)胺甲醯基)苯 基)-2-(噻吩-2-基)噻 唑-4-羧醯胺	611.1	A
10		N-(4-甲基-3-((2-(4-(4- 甲基六氫吡咩-1- 基)苯基胺基)嘧啶 -5-基)胺甲醯基)苯 基)-5-苯基噻唑-4- 羧醯胺	589.2	A
11		2-甲基-N-(2-((3-(4-嗎 福啞基)丙基)胺 基)-5-嘧啶基)-5- (((3-(三氟甲基)苯 基)羰基)胺基)苯甲 醯胺	543	A
12		2-氟-N-(4-甲基 -3-(((2-((3-(4-嗎福 啞基)丙基)胺基)-5-嘧 啶基)胺基)羰基)苯 基)-3-(三氟甲基)苯 甲醯胺	561	A
13		5-(((3-氟基-5-(三氟 甲基)苯基)羰基)胺 基)-2-甲基-N-(2- ((3-(4-嗎福啞基)丙 基)胺基)-5-嘧啶基) 苯甲醯胺	561.2	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
14		2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺	590.2	A
15		2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((3-(4-嗎福啉基)丙基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯基)甲醯胺	557.1	A
16		2-甲基-N-(2-((1-甲基-4-六氫吡咩基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺	513.2	A
17		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-((苯基羰基)胺基)苯甲醯胺	348	A
18		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-((苯乙醯基)胺基)苯甲醯胺	362.0	A

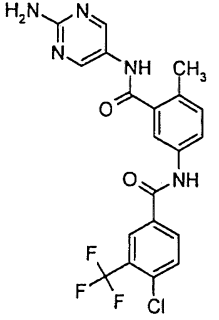
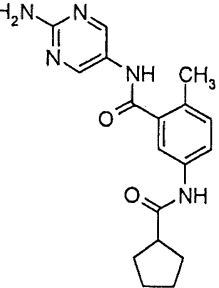
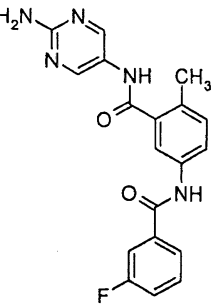
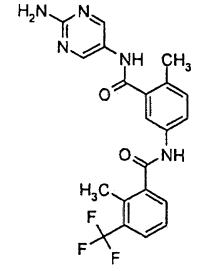
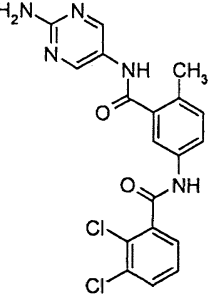
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
19		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-3-(1,1-二 甲基乙基)-1-甲基 -1H-吡唑-5-羧醯胺	407.8	A
20		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-3-氯基 -2,6-二氟苯甲醯胺	417.8	A
21		N-(2-胺基嘓啉-5- 基)-5-(環己烷羧醯 胺基)-2-甲基苯甲 醯胺	353.9	A
22		N-(2-胺基嘓啉-5- 基)-2-甲基-5-(3-苯基 丙醯胺基)苯甲醯胺	375.9	A

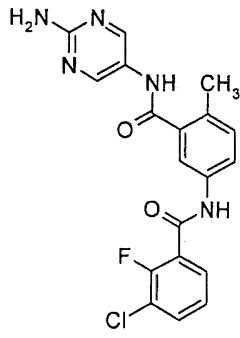
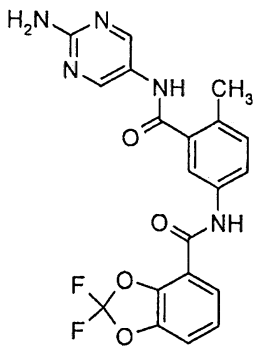
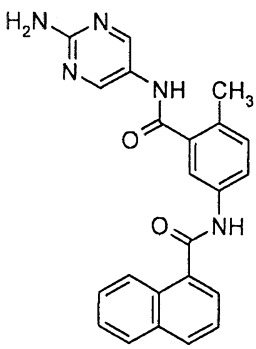
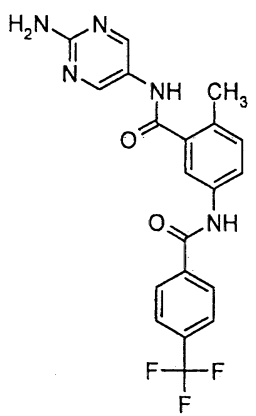
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
23		N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(3-環戊基丙 醯胺基)-2-甲基苯 甲醯胺	367.9	A
24		N-(2-胺基-嘧啶-5- 基)-5-(3-碘-苯甲醯 胺基)-2-甲基-苯甲 醯胺	473.7	A
25		N-(2-胺基-嘧啶-5- 基)-5-(3-溴-苯甲醯 胺基)-2-甲基-苯甲 醯胺	425.8	A
26		N-(2-胺基-嘧啶-5- 基)-5-(3-氯-苯甲醯 胺基)-2-甲基-苯甲 醯胺	381.8	A

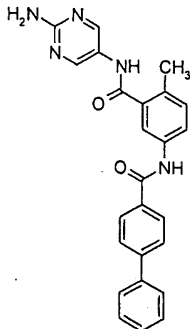
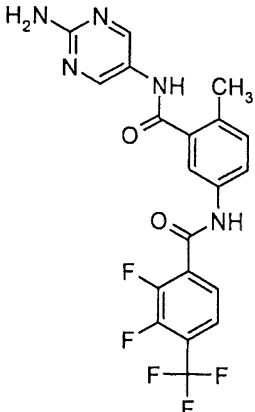
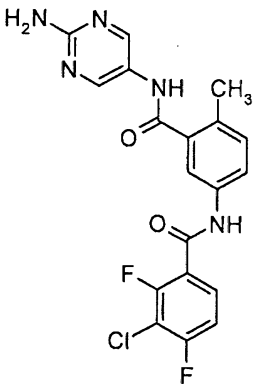
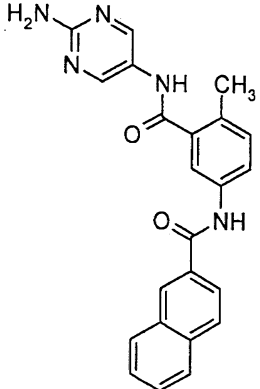
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
27		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2-氟基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	433.8	A
28		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2-氯基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	449.8	A
29		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((3-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-甲基苯甲醯胺	433.8	A
30		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((3,5-雙(甲氧基)苯基)胺基)羰基)-2-甲基苯甲醯胺	407.9	A

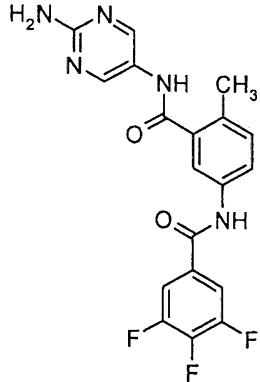
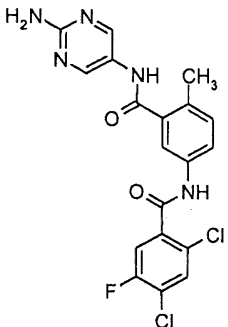
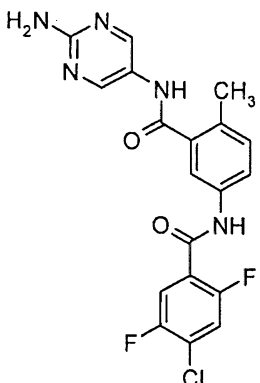
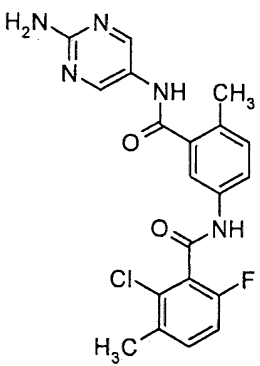
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
31		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((3,5-二氟苯基)胺基)-2-甲基苯甲醯胺	383.8	A
32		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((4-甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)胺基)苯甲醯胺	445.8	A
33		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((4-氟基)-3-(三氟甲基)苯基)胺基)-2-甲基苯甲醯胺	433.8	A
34		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)-4-甲基苯基)-2-氟基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	433.8	A
35		2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	604.3	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
36		5-(((3,5-雙(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘓啶基)苯甲醯胺	582.3	A
37		5-(((3-氟基-5-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘓啶基)苯甲醯胺	608.1	A
38		2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘓啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	608.2	A
39		5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘓啶基)苯甲醯胺	578.2	A
40		2,2-二氟-N-(4-甲基-3-(((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)胺基)嘓啶-5-基)胺甲醯基)苯基)苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-羧醯胺	602.2	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
41		N-(2-胺基-5-嘓啉基)-5-(((4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基苯甲醯胺	449.8	A
42		N-(2-胺基嘓啉-5-基)-5-(環戊烷羧醯胺基)-2-甲基苯甲醯胺	340.2	A
43		N-(2-胺基-嘓啉-5-基)-5-(3-氟-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯胺	366.2	A
44		N-(3-(((2-胺基-5-嘓啉基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	429.8	A
45		N-(3-(((2-胺基-5-嘓啉基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2,3-二氯苯甲醯胺	415.7	A

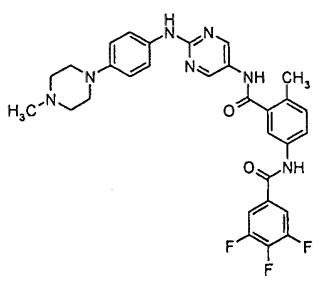
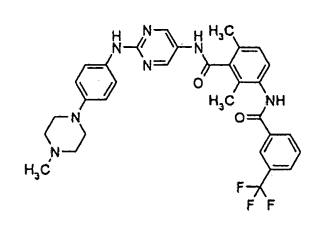
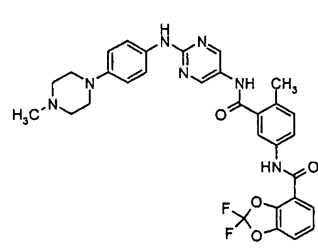
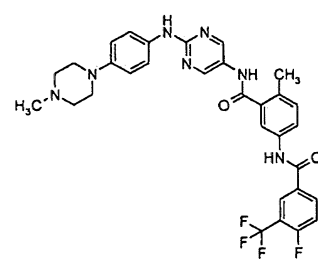
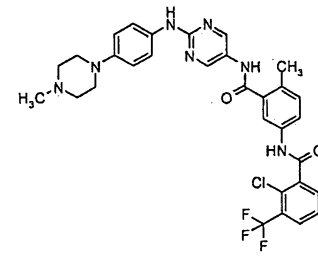
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
46		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-3-氯基 -2-氟基苯甲醯胺	399.8	A
47		N-(3-((2-胺基嘓啉-5- 基)胺甲醯基)-4-甲 基苯基)-2,2-二氟苯 并[d][1,3]二氧伍園 烯-4-羧醯胺	428.1	A
48		N-(3-((2-胺基嘓啉-5- 基)胺甲醯基)-4-甲 基苯基)-1-萘甲醯胺	398.2	A
49		N-(2-胺基-嘓啉-5- 基)-2-甲基-5-(4-三 氟甲基-苯甲醯胺基)- 苯甲醯胺	416.1	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
54		聯苯基-4-羧酸[3-(2- 胺基-嘓啶-5-基胺 甲醯基)-4-甲基-苯 基]-醯胺	424.2	A
55		N-[3-(2-胺基-嘓啶-5- 基胺甲醯基)-4-甲 基-苯基]-2,3-二氟-4- 三氟甲基-苯甲醯胺	452.2	A
56		N-[3-(2-胺基-嘓啶-5- 基胺甲醯基)-4-甲 基-苯基]-3-氯基-2,4- 二氟-苯甲醯胺	418.1	A
57		N-(3-((2-胺基嘓啶-5- 基)胺甲醯基)-4-甲 基苯基)-2-萘甲醯胺	398.2	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
58		N-[3-(2-胺基-嘓啉-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-3,4,5-三氟-苯甲醯胺	402.2	A
59		N-[3-(2-胺基-嘓啉-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-2,4-二氯-5-氟-苯甲醯胺	434.2	A
60		N-[3-(2-胺基-嘓啉-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-4-氯基-2,5-二氟-苯甲醯胺	417.4	A
61		N-[3-(2-胺基-嘓啉-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-2-氯基-6-氟基-3-甲基-苯甲醯胺	414.2	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
62		N-[3-(2-胺基-嘓啉-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-6-氯基-2-氟基-3-甲基-苯甲醯胺	414.2	A
63		N-(2-胺基嘓啉-5-基)-2-甲基-5-((1S,2S)-2-苯基環丙烷羧醯胺基)苯甲醯胺	387.5	A
64		N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘓啉-5-基)胺甲醯基)苯基)-1-苯甲醯胺	572.3	A
65		5-苯甲醯胺基-2-甲基-N-{2-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-S基}-苯甲醯胺	522.2	A
66		5-乙醯胺基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘓啉-5-基)苯甲醯胺	460.2	A

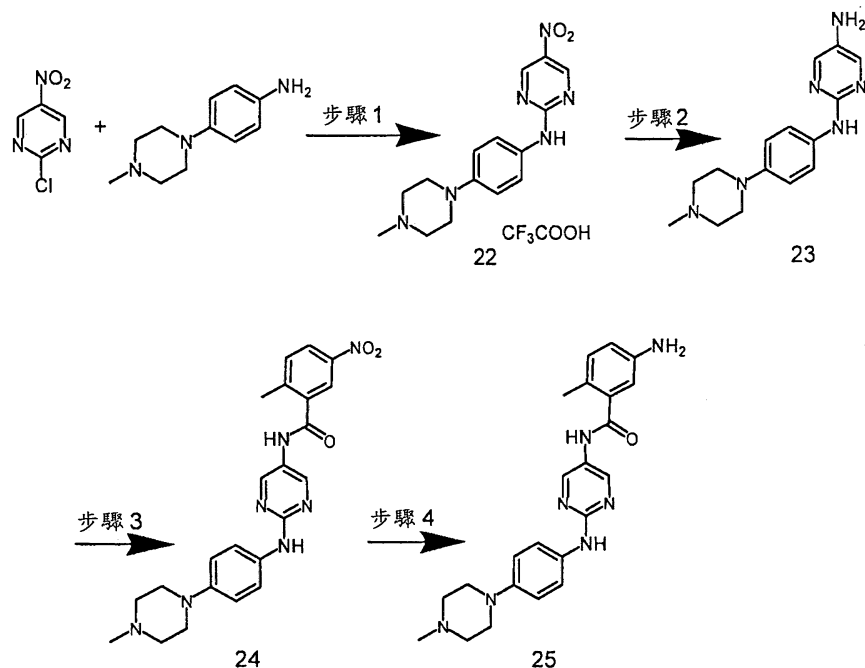
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
67		5-甲基-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)異呔唑-4-羧醯胺	527.2	A
68		2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羧基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	608.1	A
69		2-甲基-N-{2-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基}-5-(4-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-苯甲醯胺	606.2	A
70		聯苯基-4-羧酸(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基胺甲醯基}-苯基)-醯胺	598.2	A
71		N-(4-甲基-3-(((2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2-萘甲醯胺	572.3	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
72		3,4,5-三氟-N-(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基胺甲醯基}-苯基)-苯甲醯胺	576.2	A
73		2,6-二甲基-N-{2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基}-3-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯甲醯胺	604.2	A
74		2,2-二氟-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)苯并[d][1,3]二氧五環烯-4-羧醯胺	602.2	A
75		4-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羧基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	608.2	A
76		2-氯-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羧基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	624.1	A

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
77		2-甲氧基-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺	552	A
78		3-氰基-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺	547	A
79		N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	635	A
80		三甲苯基4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基胺基甲酸酯	580	A
81		3-碘-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺	648	A
82		3-溴-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺	601	A

實例 87 係說明所要之 $-NR^8R^9$ 基團如何能夠在嘧啶基 R^1 環上製成。實例 87 中所述之操作法亦可應用於其他雜環族 R^1 環之胺基取代，包括本文關於 R^1 所定義者。

實例 87



5-氨基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺之合成

步驟 1. 5-硝基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺之製備

於 4-(4-甲基六氫吡嘰基)苯胺 (57.7 克，302 毫莫耳)、2-氯基-5-硝基嘧啶 (48.1 克，302 毫莫耳) 在 IPA (500 毫升) 中之混合物內，添加三氟醋酸 (46 毫升，603 毫莫耳)。將混合物加熱至 80°C，歷經 4 小時，然後使其冷卻至室溫。藉抽氣過濾收集固體，以 IPA (80 毫升)、甲醇 (100 毫升) 洗滌兩次，接著在真空下乾燥。獲得標題化合物 **22**，為帶黃色固體。MS m/z 實測值 315 $[MH^+]$ ；對 $C_{15}H_{18}N_6O_2$ 之計算值：314.35。

步驟 2. N2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基)嘧啶-2,5-二胺之製備

使步驟 1 之鹽 **22** (96 克，224 毫莫耳) 之混合物懸浮於水 (400 毫升) 中，並添加 2N NaOH，直到水層為 pH = 14。藉抽

氣過濾收集磚紅色固體，並在真空下乾燥過夜。使化合物溶於EtOH (500 毫升) 中，並添加鈀/碳(10 克，10 重量% 潮濕)。將混合物放置在經攪拌壓力容器中，於 50 psi 氬大氣下，歷經 48 小時。藉由抽氣過濾移除觸媒，並以 EtOH 洗滌。使有機物質在減壓下濃縮，及在真空下乾燥。使用此粗製 N2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)嘧啶-2,5-二胺 **23**，而無需任何另外純化。

步驟 3. 5-硝基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺之製備

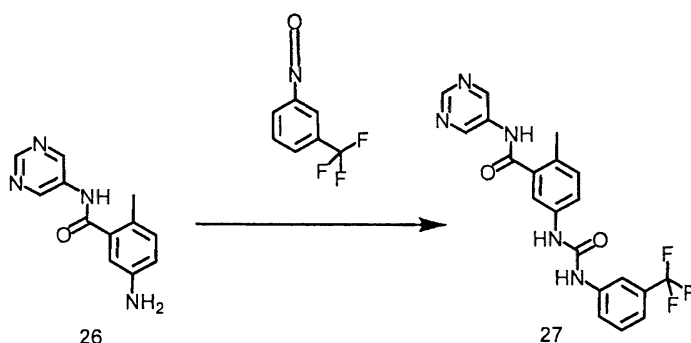
於 2-甲基-5-硝基苯甲酸(46.0 克，181 毫莫耳)在二氯甲烷(2 升)中之混合物內，添加 EDC (61.0 克，318 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 N2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)嘧啶-2,5-二胺 **23** (60 克，211 毫莫耳)，並將混合物攪拌 70 小時。添加水(2 升)，並添加 2N NaOH，直到 pH = 14 為止。使有機物質萃取於 EtOAc (4 升) 中。以另外之 EtOAc (2 升) 萃取水層。使合併之有機物質以無水硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於 1 升二氯甲烷中。藉抽氣過濾收集所形成之固體，並以二氯甲烷(250 毫升)洗滌兩次。使固體在真空下乾燥，獲得標題化合物 **24**。MS m/z 實測值 448 [MH⁺]; 對 C₂₃H₂₅N₇O₃ 之計算值：447.5.

步驟 4. 5-胺基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺

於 2 升具有架空攪拌之不銹鋼壓力容器中，裝填步驟 C 之產物 **24** (25 克，55.9 毫莫耳)、無水乙醇(300 毫升)、EtOAc (200

毫升)及鈀/碳(15克, 10重量%潮濕)之混合物。將反應器裝填65 psi 氫大氣, 歷經72小時。藉由抽氣過濾移除觸媒, 並以EtOH洗滌。使有機物質在減壓下濃縮, 及在真空下乾燥。使固體在真空下乾燥, 獲得5-胺基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺**25**。MS m/z 實測值418 $[MH^+]$; 對 $C_{23}H_{27}N_7O_1$ 之計算值: 417.5。

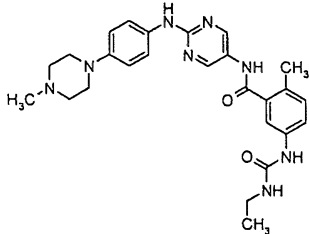
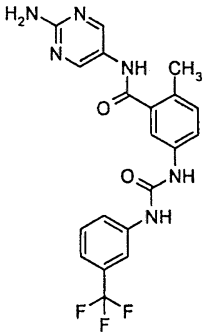
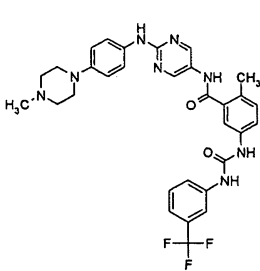
實例 88 (方法 B)



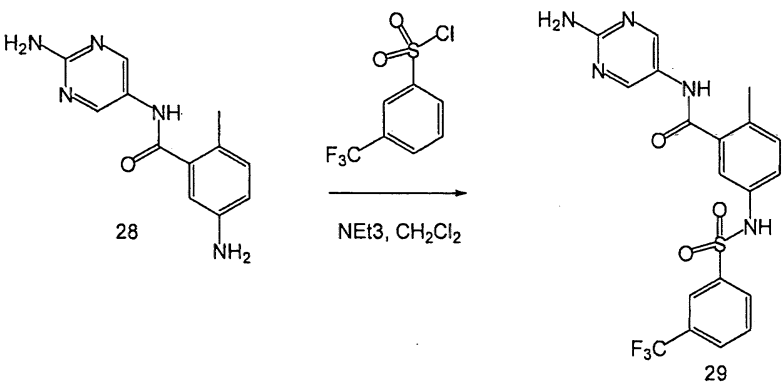
1-(4-甲基-3-(嘧啶-5-基胺甲醯基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

於5-胺基-2-甲基-N-(嘧啶-5-基)苯甲醯胺**26** (0.068克, 0.30毫莫耳)在苯(5毫升)中之懸浮液內, 添加1-異氰酸基-3-(三氟甲基)苯(0.046毫升, 0.33毫莫耳)。將反應物於75°C下加熱2小時, 產生固體沉澱物。使混合物濃縮, 並於矽膠上, 使用94/6 $CH_2Cl_2/MeOH$ 層析, 獲得1-(4-甲基-3-(嘧啶-5-基胺甲醯基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲**27**, 為白色固體。MS m/z : 實測值416 $[MH^+]$, 對 $C_{20}H_{16}F_3N_5O_2$ 之計算值 = 415.13。

下列化合物, 實例89-91, 係使用類似實例87與88中所述之程序製成。

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
89		1-乙基-3-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)脲	489.1	B
90		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)胺基)苯甲醯胺	431	B
91		2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡啶基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)胺基)苯甲醯胺	605.1	B

實例 92 (方法 C)

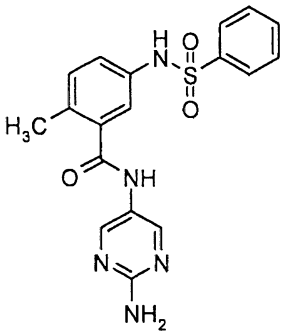
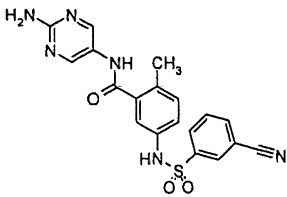
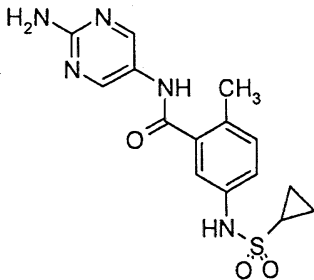


N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基磺醯胺基)苯
甲醯胺之合成

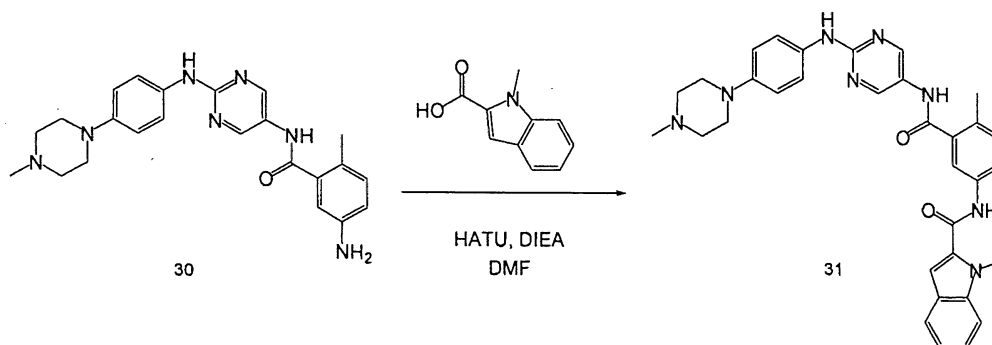
於 5-胺基 -N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲醯胺 28 (85 毫

克，0.349 毫莫耳)在 CHCl_3 (2 毫升) 中之溶液內，添加三乙胺 (0.453 毫莫耳) 與氯化 3-(三氟甲基) 苯-1-磺醯 (0.064 毫升，0.401 毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流，歷經 12 小時，冷卻至室溫，且在真空中濃縮。使粗製殘留物吸附於 SiO_2 上，並於 SiO_2 上藉急驟式層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1) 純化，獲得 N-(2-氨基嘓啶-5-基)-2-甲基-5-(3-(三氟甲基) 苯基磺醯胺基) 苯甲醯胺 **29**。MS m/z 實測值 452 $[\text{MH}^+]$ ；對 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 之計算值 = 451.09。

下列化合物，實例 93-95，係使用類似實例 92 中所述之程序製成。

實例編號	結構	名稱	MS	方法
93		N-(2-氨基-5-嘓啶基)-2-甲基-5-(苯磺醯胺基) 苯甲醯胺	384.0	C
94		N-(2-氨基嘓啶-5-基)-5-(3-氰基苯基磺醯胺基)-2-甲基 苯甲醯胺	408.8	C
95		N-(2-氨基嘓啶-5-基)-5-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基 苯甲醯胺	347.5	C

實例 96 (方法 D)



1-甲基-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-1H-吲哚-2-羧醯胺之合成

於 16 x 120 毫米可再密封派瑞克斯耐火玻璃管中，使 1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸 (0.11 克，0.62 毫莫耳)、HATU (0.24 克，0.62 毫莫耳) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.17 毫升，0.96 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中，並將其於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 5-胺基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺 **30** (0.200 克，0.48 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。使粗製反應混合物溶於最少 MeOH/DMSO 中，並藉預備之 HPLC (酸性 Shimadzu：15-85% (在 CH₃CN 中之 0.1% TFA) 在 H₂O 中，歷經 20 分鐘) 純化。將乾淨溶離份合併，並以飽和 NaHCO₃ 中和，然後以 CH₂Cl₂ 萃取，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得 1-甲基-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-1H-吲哚-2-羧醯胺 **31**，為黃褐色固體。MS m/z 實測值 575.2 [MH⁺]; 對 C₃₃H₃₄N₈O₂ 之計算值 = 574.28.

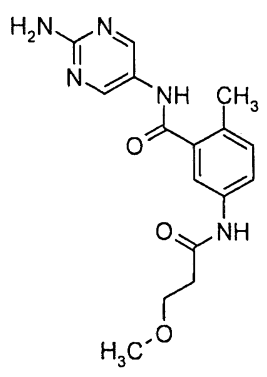
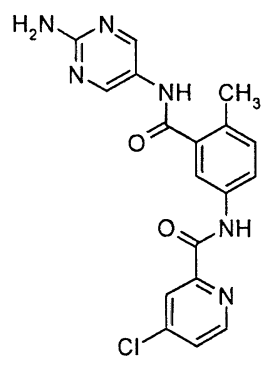
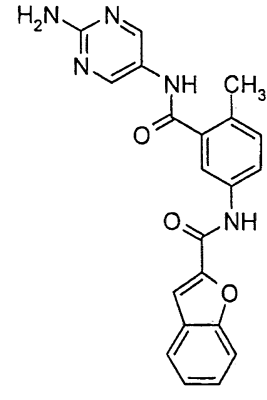
或者，化合物 **31** 可使用下列不同條件製成：

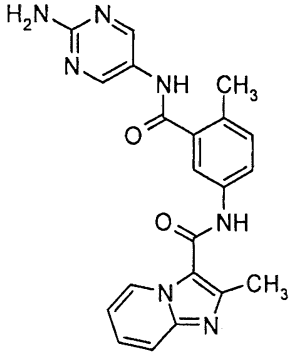
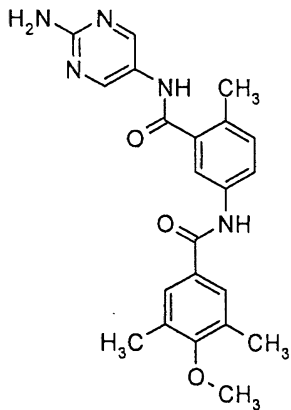
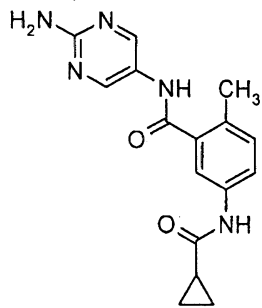
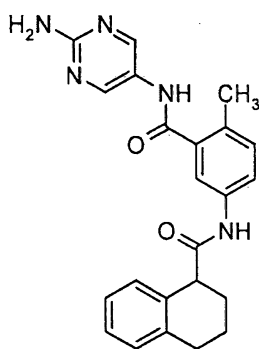
a) 所要之 A-環酸 (RCO₂H)、EDC·HCl、HOBt·H₂O、DIEA、

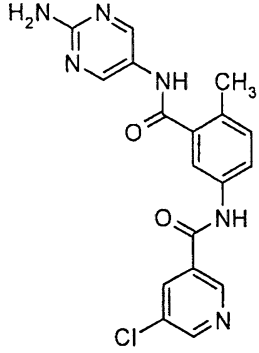
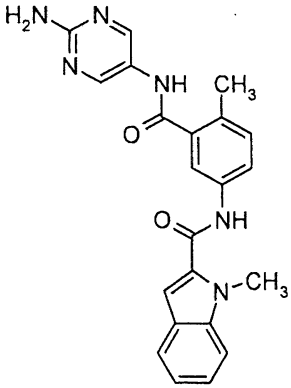
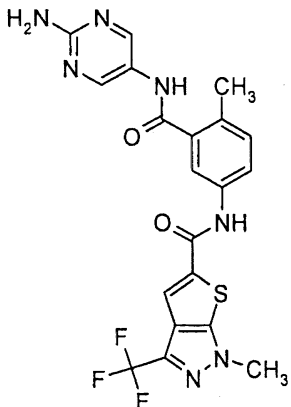
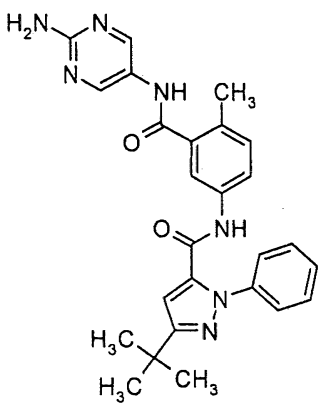
DMF ;

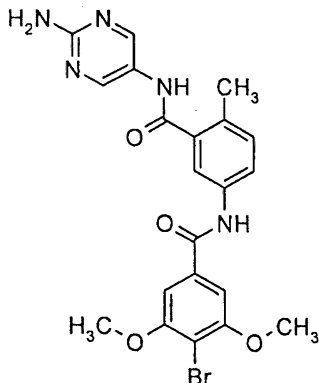
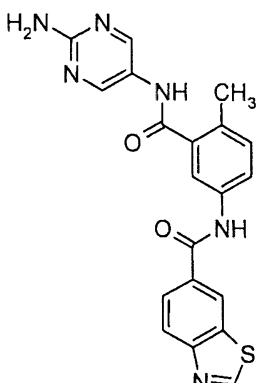
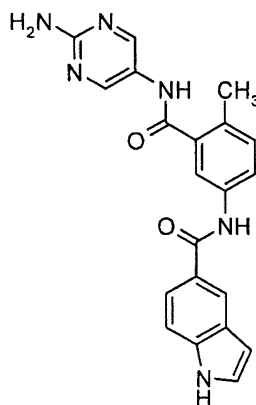
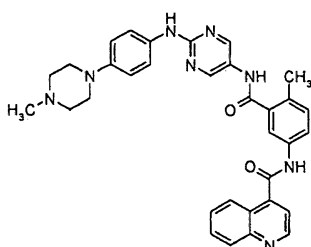
b) 所要之 A-環酸 (RCO_2H)、HATU、HOAt、DIEA、DMF ; 或c) 所要之 A-環酸 (RCO_2H)、EDC、HOAt、DIEA、DMF

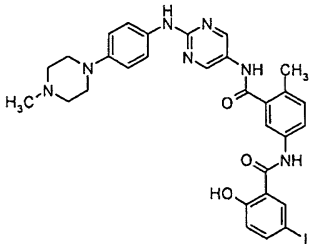
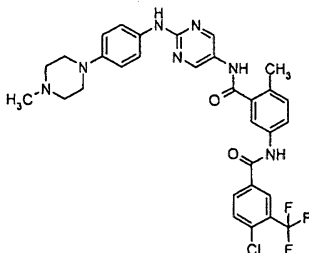
下列化合物，實例 97-113，係使用類似實例 96 中所述之程序製成。

實例編號	結構	名稱	MS	方法
97		N-(2-胺基-5-嘓啶基)-2-甲基-5-((3-(甲氧基)丙基)胺基)苯甲醯胺	329.9	D
98		N-(3-(((2-胺基-5-嘓啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-4-氯基-2-吡啶羧醯胺	383.0	D
99		N-(3-(((2-胺基-5-嘓啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-1-苯并呋喃-2-羧醯胺	387.8	D

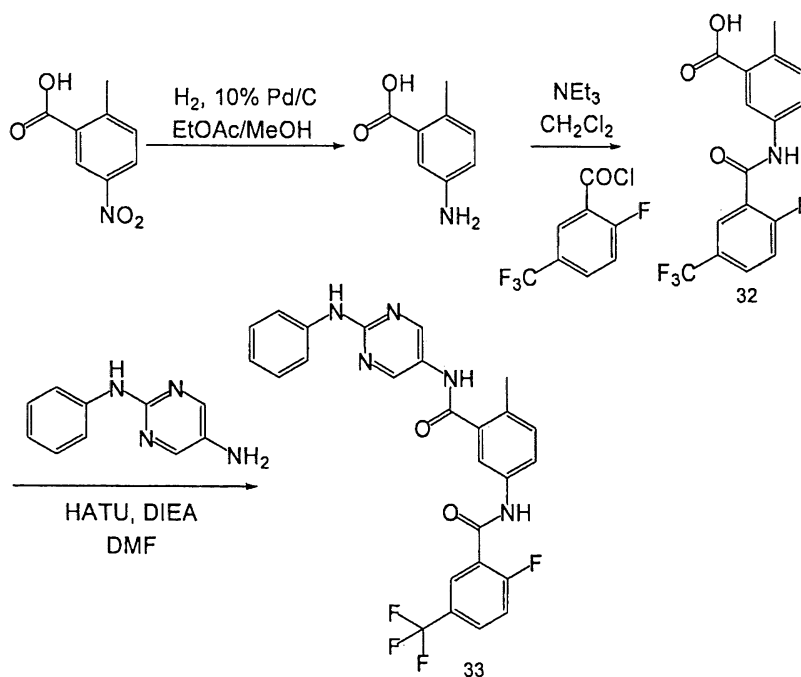
實例 編號	結構	名稱	MS	方法
100		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧醯胺	402	D
101		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-3,5-二甲基-4-(甲氧基)苯甲醯胺	406	D
102		N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-((環丙基羰基)胺基)-2-甲基苯甲醯胺	311.9	D
103		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫-1-萘羧醯胺	401.9	D

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
104		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-5-氯基-3- 吡啶羧醯胺	382.8	D
105		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-1-甲基 -1H-吲哚-2-羧醯胺	400.8	D
106		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-1-甲基 -3-(三氟甲基)-1H-噻 吩并[2,3-c]吡唑-5-羧 醯胺	476	D
107		N-(3-(((2-胺基-5-嘓 啉基)胺基)羰基)-4- 甲基苯基)-3-(1,1-二 甲基乙基)-1-苯基 -1H-吡唑-5-羧醯胺	469.9	D

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
108		N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-4-溴基-3,5-雙(甲氧基)苯甲醯胺	487.7	D
109		N-(3-((2-胺基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-羧醯胺	404.8	D
110		N-(3-((2-胺基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-1H-吲哚-5-羧醯胺	387.2	D
111		N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)喹啉-4-羧醯胺	573	D

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
112		2-碘基-5-碘-N-(4-甲 基-3-(((2-((4-(4-甲 基-1-六氫吡咩基) 苯基)胺基)-5-嘧 啉基)胺基)羰基)苯基)苯 甲醯胺	664	D
113		4-氯-N-(4-甲 基-3-(((2-((4-(4-甲 基-1-六氫吡咩基) 苯基)胺基)-5-嘧 啉基)胺基)羰基)苯基)-3-(三 氟甲基)苯甲醯胺	625	D

實例 114 (方法 E)



2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-(苯基氨基)-5-嘧啶基)氨基)羰基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺33之合成

步驟 1. 5-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-甲基苯甲酸之製備

於 250 毫升圓底燒瓶中，添加 2-甲基-5-硝基苯甲酸 (5.0 克，28 毫莫耳) 與 10% 鈀 / 碳 (1.5 克，14 毫莫耳)。使混合物溶於 EtOAc (30 毫升) 中，然後添加 EtOH (70 毫升)。使混合物以 H_2 滌氣，接著將其在 1 大氣壓 H_2 下攪拌 24 小時。LCMS 顯示約 10% 轉化成產物。將約 0.5 克 10% Pd/C 與 ~30 毫升 MeOH 添加至反應物中。使反應物以 H_2 滌氣，並將其在 1 大氣壓 H_2 下攪拌 20 小時。反應係藉由 LCMS 監測關於完全轉化。使混合物通過矽藻土墊，以 MeOH 洗滌，及濃縮，獲得 5-胺基-2-甲基苯甲酸，為灰白色固體。MS m/z 實測值 152.1 (ESI，負離子)。

步驟 2.

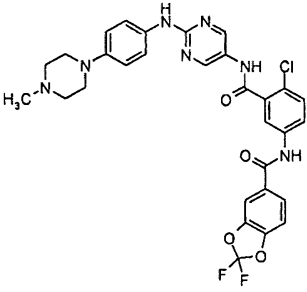
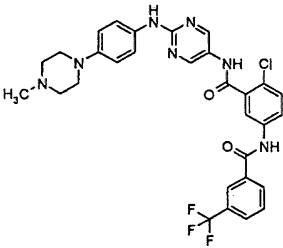
於含有在 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中之氯化 2-氟基-5-(三氟甲基)苯甲醯 (0.44 毫升，2.9 毫莫耳) 之 100 毫升圓底燒瓶內，添加三乙胺 (0.48 毫升，3.4 毫莫耳)。於 10 分鐘後，添加 5-胺基-2-甲基苯甲酸 (0.400 克，2.6 毫莫耳)。將溶液在室溫下攪拌過夜。於冷卻後，濃縮粗製反應混合物，以移除過量 NEt_3 ，然後以 CH_2Cl_2 稀釋，並以 1N HCl 洗滌一次，且鹽水與鹽一次，然後以 Na_2SO_4 脫水乾燥，獲得 5-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-甲基苯甲酸 **32**，為灰白色固體。MS m/z 實測值：342.1 (ESI，正離子)。

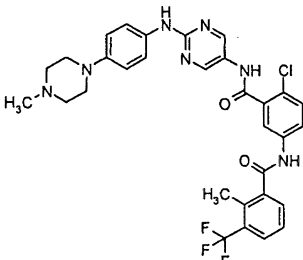
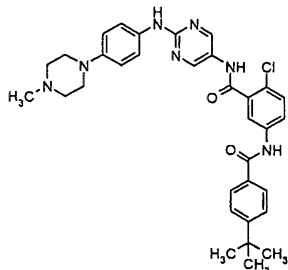
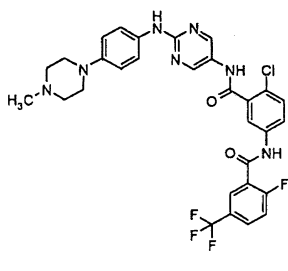
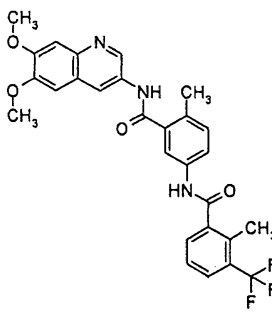
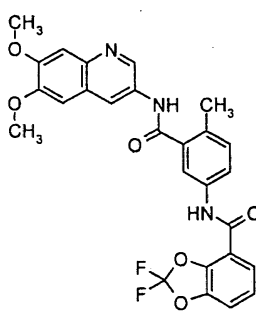
步驟 3：

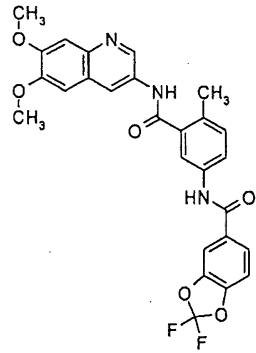
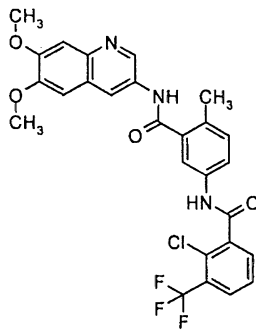
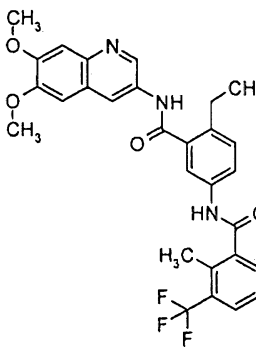
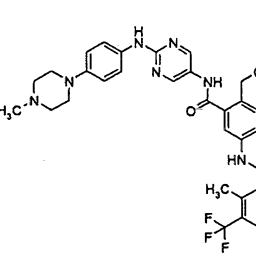
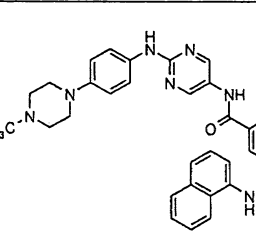
使 5-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-甲基苯甲酸 **32** (0.25 克，0.73 毫莫耳)、HATU (0.28 克，0.73 毫莫耳) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.20 毫升，1.1 毫莫耳) 溶於 DMF (6 毫升) 中。將此溶液在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加 N2-苯基嘧啶

-2,5-二胺 (0.105 克, 0.56 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌過夜。使粗製反應混合物溶於最少 MeOH/DMSO 中, 並藉預備之 HPLC (酸性 Gilson: 10-90% (在 CH₃CN 中之 0.1% TFA) 在 H₂ 中, 歷經 15 分鐘) 純化。將乾淨溶離份合併, 且使其靜置 2 小時。一部份產物 TFA 鹽猛然析出, 並將其收集, 且以飽和 NaHCO₃ 中和, 然後以 CH₂Cl₂ 萃取, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 獲得 2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-(苯基胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 **33**, 為白色固體。MS m/z 實測值 510.1 [MH⁺]; 對 C₂₆H₁₉F₄N₅O₂ 之計算值 = 509.15。

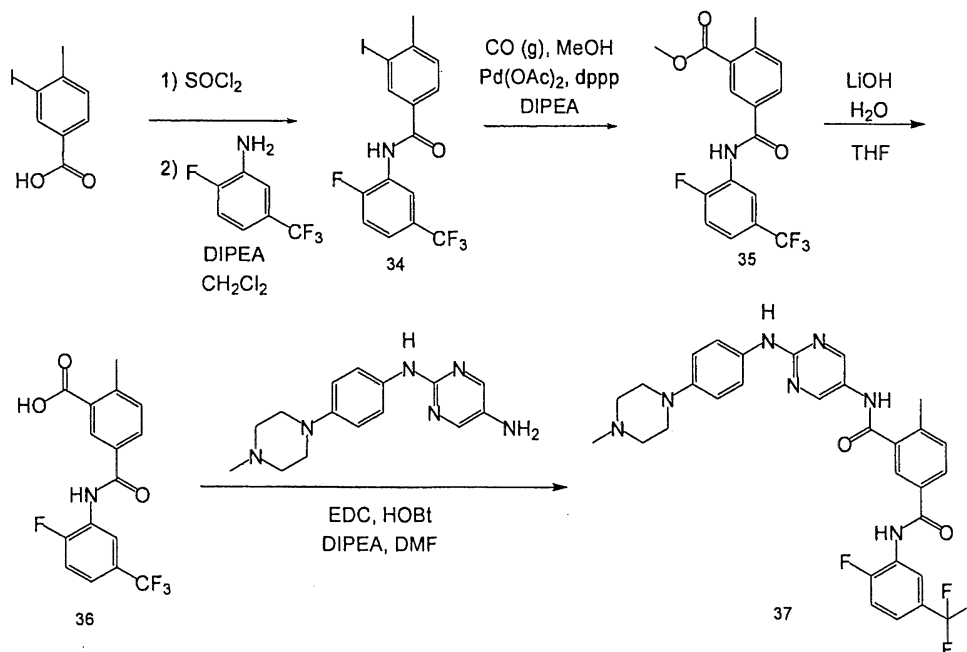
下列化合物, 實例 115-126 係使用類似實例 114 中所述之程序製成。

實例編號	結構	名稱	MS	方法
115		N-(4-氯基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-羧醯胺	622	E
116		2-氯-N-(2-(((4-(4-甲基-1-六氫吡嘰基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺	610.2	E

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
117		2-甲基-N-(4-氯基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	624.1	E
118		2-氯基-5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)羰基)胺基)-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺	598.3	E
119		2-氟-N-(4-氯基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺	628.2	E
120		N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	524	E
121		N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧伍園烯-4-羧醯胺	522.1	E

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
122		N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-羧醯胺	522.1	E
123		2-氯-N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	544	E
124		N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-乙基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	538.2	E
125		2-甲基-N-(4-乙基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羧基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	618.2	E
126		4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)-N1-(萘-1-基)間苯二甲醯胺	572	E

實例 127 (方法 F)



N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氢吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)間苯二甲醯胺之合成

步驟 1. N-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-3-碘基-4-甲基苯甲醯胺

將 3-碘基-4-甲基苯甲酸 (10.0 克, 38.2 毫莫耳) 在二氯化亞硫醯 (30.0 毫升) 中之溶液, 於回流下加熱 3 小時。使所形成之黃色溶液冷卻至室溫, 及在減壓下濃縮, 獲得氯化 3-碘基-4-甲基苯甲醯。將 3-碘基-4-甲基苯甲醯氯 (1 克, 4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液, 慢慢添加至 3-氨基-4-氟基三氟化苯 (0.7 毫升, 4 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.9 毫升, 5 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之 0°C 溶液內。將反應物在 0°C 下攪拌, 並溫熱至室溫, 歷經 20 小時。使反應混合物於矽膠上經由管柱層析 (以 0 至 100% 醋酸乙酯-己烷梯度溶離) 純化, 獲得 N-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-3-碘基-4-甲基苯甲醯胺 34。MS m/z 實測值 423.9 $[\text{MH}^+]$; 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{INO}$ 之計算值 =

423.14.

步驟 2. 5-((2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸甲酯

於裝有玻璃內襯之不銹鋼圓筒中，裝填 N-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-3-碘基-4-甲基苯甲醯胺 **34** (1.089 克，2.57 毫莫耳)、甲醇 (20 毫升) 及磁攪拌棒。使氫氣起泡經過此溶液，歷經一分鐘，然後添加三乙胺 (0.358 毫升，2.57 毫莫耳)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷 (0.0584 克，0.142 毫莫耳) 及醋酸鈹 (II) (0.0289 克，0.129 毫莫耳)。將圓筒密封，裝填至 200 psi CO 氣體，置於 75°C 下之油浴中，並攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫，並添加醋酸鈹 (II) (0.0289 克，0.129 毫莫耳)、DMF (2 毫升)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷 (0.0584 克，0.142 毫莫耳) 及三乙胺 (0.358 毫升，2.57 毫莫耳)。將圓筒密封，裝填至 200 psi CO 氣體，置於 75°C 下之油浴中，並攪拌 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及濃縮。使殘留物於矽膠上經由管柱層析 (梯度溶離，在己烷中之 0 至 100% 醋酸乙酯) 純化，獲得 5-((2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸甲酯 **35**，為淡黃色固體。MS m/z 實測值 356 [MH⁺]; 對 C₁₇H₁₃F₄NO₃ 之計算值 = 355.28.

步驟 3. 5-((2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸

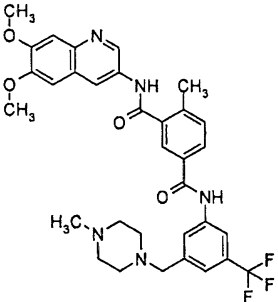
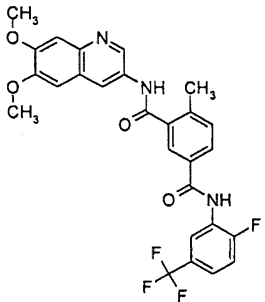
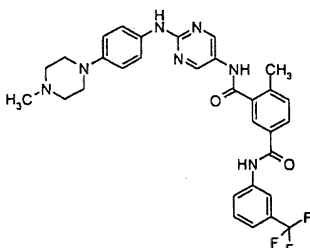
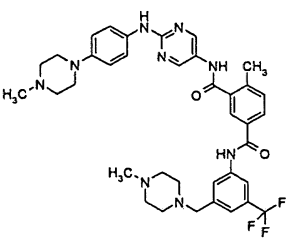
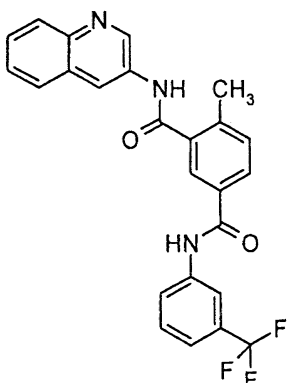
將 5-((2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸甲酯 **35** (0.904 克，2.5 毫莫耳)、THF (20 毫升)、氫氧化鋰 (0.18 克，7.6 毫莫耳) 及水 (5 毫升) 之溶液，在 55°C 下加熱 24 小時，然後冷卻至室溫。分離水層，在冰水浴中冷卻，並以 6M HCl

(水溶液)酸化至 pH 1。將此溶液以醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取，並使合併之有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得 5-((2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸 **36**。MS m/z 實測值 342 [MH⁺]; 對 C₁₆H₁₁F₄NO₃ 之計算值 = 341.26.

步驟 4. N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)間苯二甲醯胺

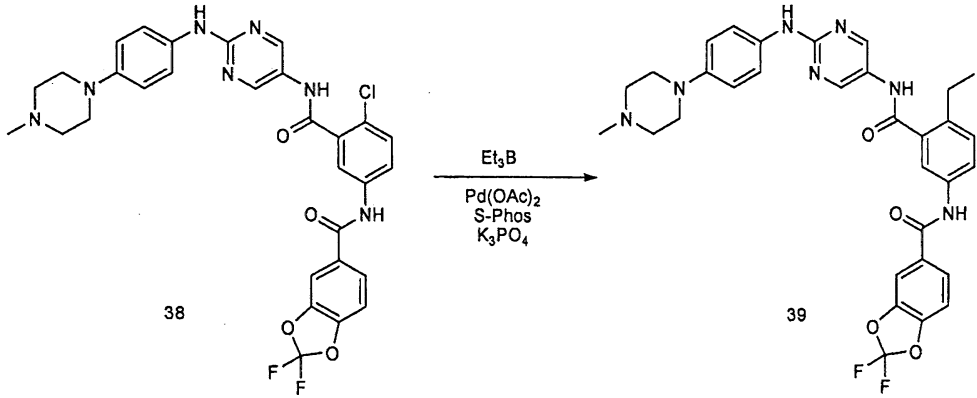
於 16 x 100 毫米小玻瓶中，裝填 5-((2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸 **36** (0.100 克，0.293 毫莫耳)、二氯甲烷 (3 毫升)、二異丙基乙胺 (0.200 毫升，1.15 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑 (0.0396 克，0.293 毫莫耳)、EDC·HCl (0.0562 克，0.293 毫莫耳) 及 N2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)嘧啶-2,5-二胺 (0.0875 克，0.308 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌 24 小時。使反應混合物於矽膠上經由管柱層析 (以二氯甲烷中之 0 至 20% 甲醇梯度溶離) 純化，獲得 N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)間苯二甲醯胺 **37**，為淡黃色固體。MS m/z 實測值 608 [MH⁺]; 對 C₃₁H₂₉F₄N₇O₂ 之計算值 = 607.60.

下列化合物，實例 128-134，係使用類似實例 127 中所述之程序製成。

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
128		N3-(6,7-二甲氧基喹啉-3-基)-4-甲基-N1-(3-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺	622.2	F
129		N3-(6,7-二甲氧基喹啉-3-基)-N1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基間苯二甲醯胺	528.1	F
130		4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)-N1-(3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺	590.2	F
131		4-甲基-N1-(3-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)間苯二甲醯胺	351.7	F
132		4-甲基-N3-(喹啉-3-基)-N1-(3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺	450.1	F

實例 編號	結構	名稱	MS	方法
133		4-甲基-N1-(3-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-N3-(喹啉-3-基)間苯二甲醯胺	562	F
134		N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N3-(喹啉-3-基)間苯二甲醯胺	468	F

實例 135 (方法 G)

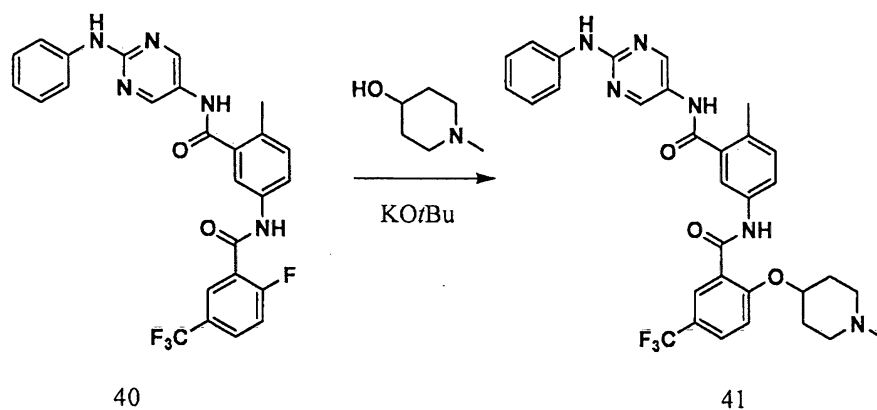


N-(4-乙基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-羧醯胺之合成

於可再密封管件中，裝填N-(4-氯基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2,2-二氟苯并

[d][1,3]二氧伍園烯-5-羧醯胺 **38** (0.050 克, 0.080 毫莫耳)、醋酸鈹(II) (0.0018 克, 0.0080 毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (0.0066 克, 0.016 毫莫耳)、磷酸鉀 (0.068 克, 0.32 毫莫耳) 及 DMF (2.0 毫升)。添加三乙基甲硼烷 (0.12 毫升, 0.12 毫莫耳) (1M, 在 THF 中) 之溶液。將反應管件抽氣, 並以氫滌氣, 然後密封。將混合物在 100°C 下攪拌 6 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 及濃縮, 獲得黃綠色固體。使此物質經由預備薄層層析 (以 95: 5: 0.5, 二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨溶離三次) 純化, 獲得 N-(4-乙基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-羧醯胺 **39**, 為灰白色固體。MS m/z 實測值 616.2 [MH⁺]; 對 C₃₂H₃₁F₂N₇O₄ 之計算值 = 615.63。

實例 136 (方法 H)

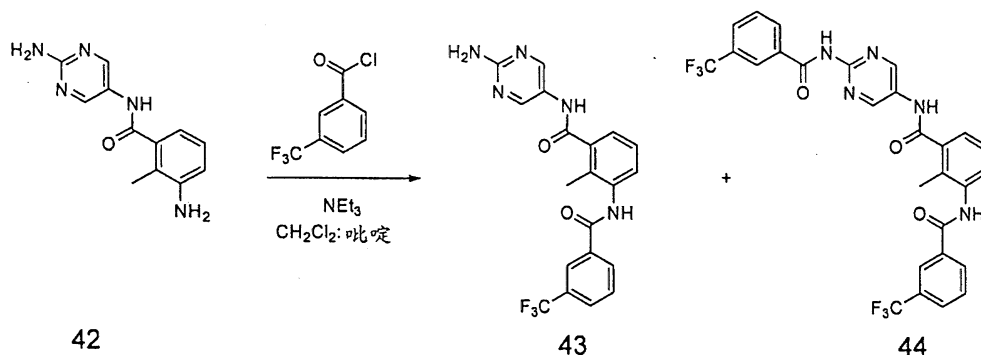


2-甲基-5-(((2-((1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基)-5-(三氟甲基)苯基)羧基)胺基)-N-(2-(苯基胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺之合成

於第三-丁醇鉀 (17 毫克, 0.151 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之懸浮液內, 添加 1-甲基六氫吡啶-4-醇 (15 毫克, 0.130 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 此時添加 2-氟-N-(4-甲基

-3-(((2-(苯基氨基)-5-嘧啶基)氨基)羰基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 **40** (55 毫克, 0.108 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時, 此時 LCMS 顯示完全轉化。以 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物, 以水 (3 x 20 毫升) 洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使粗製殘留物溶於 MeOH/DMSO 中, 並於 Shimadzu 逆相 HPLC 上, 使用 15-85% 梯度液純化。合併純溶離份, 以飽和碳酸氫鈉鹼化, 並以 CH_2Cl_2 (4 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 獲得 2-甲基-5-(((2-((1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基)-5-(三氟甲基)苯基)羰基)氨基)-N-(2-(苯基氨基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺 **41**。MS m/z 實測值 605.3 $[\text{MH}^+]$; 對 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 之計算值 = 604.24。

實例 137 (方法 K)

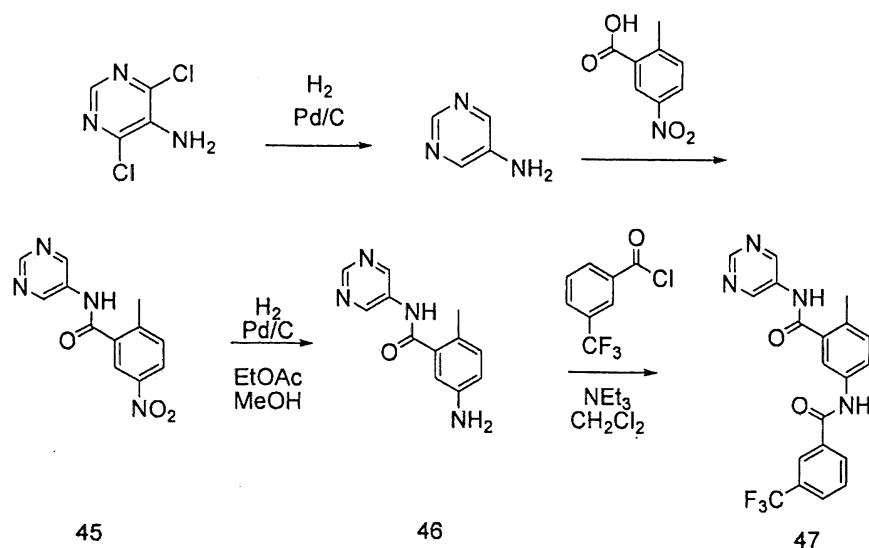


N-(2-氨基-5-嘧啶基)-2-甲基-3-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)氨基)苯甲醯胺之合成

使 3-氨基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲醯胺 **42** (113 毫克, 0.464 毫莫耳) [根據實例 1 中關於甲基苯甲醯胺, 5-氨基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲醯胺所描述之程序製成] 溶於 CH_2Cl_2 (4 毫升) 與吡啶 (3 毫升) 中, 並添加氯化 3-(三氟甲基)苯甲醯 (0.31 毫升, 2.09 毫莫耳), 接著為 NEt_3 (0.13 毫升, 0.928

毫莫耳)。經由 LCMS 顯示胺起始物質完全消耗。濃縮粗製反應混合物，並將產物使用自動化中壓層析 (Isco - 40 克管柱；於矽膠上，以線性梯度 97% CH_2Cl_2 (A 路線) 至 100% 90/10/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (B 路線) 溶離) 純化，獲得 N-(2-胺基-5-嘓啶基)-2-甲基-3-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺 **43**，為灰白色固體。MS m/z 實測值 416 $[\text{MH}^+]$ ；對 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 之計算值 = 415.13；與 2-甲基-3-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-N-(2-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-5-嘓啶基)苯甲醯胺 **44**，為灰白色固體。MS m/z 實測值 588 $[\text{MH}^+]$ ；對 $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ 之計算值 = 587.14。

實例 138 (方法 L)



2-甲基-N-(5-嘓啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺之合成

步驟 1.

下述於步驟 1 中之方法係類似 Can. J. Chem. 第 77 卷, 216-222 (1999) 中所述。於高壓 1 升反應容器中，裝填醚 (300 毫升) 與

觸媒，添加 10% 鈀 / 碳潮濕 (50% 水) (1.68 克)，接著為 4,6-二氯嘧啶-5-胺 (21 克)。將氫氧化鈉溶液 50% (168 毫升) 以水 (150 毫升) 稀釋，並添加至先前之混合物中。將兩相混合物於 35 psi H_2 下加壓，並以機械方式攪拌 24 小時。此時添加更多觸媒 (1.5 克)，並使反應物再接受 H_2 ，歷經 24 小時。藉由 LCMS 監測，反應已完成，並經過矽藻土過濾，且以水沖洗。分離兩相混合物，並將水相以醚萃取 3 次。合併有機物質，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得粗製 5-胺基-嘧啶產物，為黃色固體。使其自甲苯 / MeOH 再結晶。將水相使用 EtOAc 再萃取兩次，使有機物質以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，以獲得更多所要之產物。合併所有固體，產生產物嘧啶-5-胺。

步驟 2.

於具有機械攪拌之 2 升圓底燒瓶中，裝填 DMF (90 毫升) 中之 2-甲基-5-硝基苯甲酸 (20 克)、HATU (38 克) 及二異丙基胺 (32 毫升)。將此混合物攪拌 30 分鐘，然後添加嘧啶-5-胺，並將反應物攪拌 18 小時。LCMS 顯示完全轉化。在真空下儘可能移除 DMF，接著添加水，且固體沉澱析出 (使用機械攪拌)。過濾黃褐色固體，並以水沖洗，然後溶於 EtOAc 中，以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物溶於 EtOAc 中，並沉澱析出產物 **45**。將其過濾，並使濾液濃縮，且溶於 EtOAc / 己烷中。於靜置過夜後，過濾更多固體，並與第一份收取產物合併。獲得 2-甲基-5-硝基-N-(嘧啶-5-基) 苯甲醯胺 **45**，為淡黃色固體。

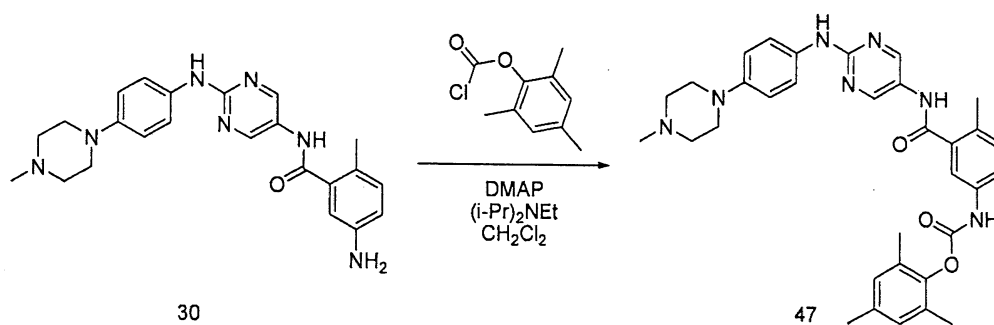
步驟 3. 5-胺基-2-甲基-N-(嘓啉-5-基)苯甲醯胺

於 2 升高壓容器中，裝填 10% 鈀 / 碳潮濕 (50% 水) 與 EtOAc (50 毫升)。使 2-甲基-5-硝基-N-(嘓啉-5-基)苯甲醯胺 **45** (18.79 克) 溶於甲醇 (400 毫升) 中，並添加至先前之混合物中。將反應容器加壓至 30 psi H₂，並以機械方式攪拌，直到氫吸收停止。藉由 LCMS，硝基之還原已完成，使混合物經過紙與玻璃紙濾出。獲得粗製 5-胺基-2-甲基-N-(嘓啉-5-基)苯甲醯胺 **46**，為黃色固體，且使用之而無需進一步純化。

步驟 4.

標題化合物，2-甲基-N-(5-嘓啉基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺，係根據實例 1 步驟 4 中所述之程序，製自步驟 3 中所獲得之化合物 **46**。MS m/z 實測值 400.7 [MH⁺]；對 C₂₀H₁₅F₃N₄O₂ 之計算值 = 400.11。

實例 139 (方法 N)

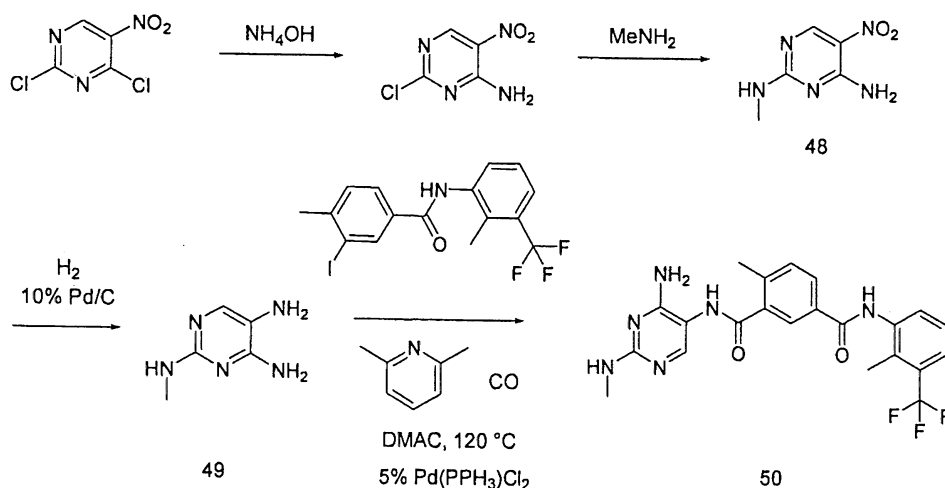


4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘓啉-5-基)胺甲醯基)苯基胺基甲酸三甲苯酯之合成

於 16 x 100 毫米小玻瓶中，裝填 5-胺基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘓啉-5-基)苯甲醯胺 **30** (0.100 克，0.24 毫莫耳)、4-(二甲胺基)吡啶 (0.0059 克，0.048 毫莫耳)、二

氯甲烷(2毫升)及二異丙基乙胺(0.050毫升, 0.29毫莫耳)。逐滴添加碳氯酸三甲苯酯(0.048克, 0.24毫莫耳)在二氯甲烷(1毫升)中之溶液, 並將反應混合物於室溫下攪拌20小時。使反應混合物於矽膠上經由管柱層析(以二氯甲烷中之0至20%甲醇梯度溶離)純化, 獲得4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基氨基甲酸三甲苯酯 47, 為鮮明黃色固體。MS m/z 實測值 580 $[MH^+]$; 對 $C_{33}H_{37}N_7O_3$ 之計算值 = 579.69。

實例 140 (方法 O)



N3-(4-氨基-2-(甲氨基)嘧啶-5-基)-4-甲基-N1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺之合成

步驟 1. 2-氯基-5-硝基嘧啶-4-胺

於飽和氫氧化銨水溶液(50毫升)與冰在 0°C 溶液中之快速攪拌溶液內, 分次添加 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(6.0克, 31毫莫耳)。將所形成之黃色泡沫狀混合物攪拌30分鐘, 此時藉過濾單離沉澱物。將固體以冰冷水沖洗數次, 並以冰冷乙醇一次, 獲得桃色固體。使粗製固體藉由吸附於18克矽膠

上，接著矽膠層析純化，以 0-20% MeOH/ 二氯甲烷溶離，獲得 2-氯基-5-硝基嘧啶-4-胺，為灰白色固體。MS (ES^+): 175 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；對 $\text{C}_4\text{H}_3\text{ClN}_4\text{O}_2$ 之計算值 = 174.55.

步驟 2. N2-甲基-5-硝基嘧啶-2,4-二胺

將 2-氯基-5-硝基嘧啶-4-胺 (1.0 克，5.8 毫莫耳) 與甲胺 (在 THF 中之 2.0M 溶液，14 毫升，28 毫莫耳) 之混合物，在密封容器中攪拌 1 小時。然後，將混合物加熱至 60°C，歷經 30 分鐘。使反應物冷卻至環境溫度，並添加另一數量之甲胺 (在 THF 中之 2.0M 溶液，8 毫升，16 毫莫耳)，並將反應物密封，且加熱至 60°C，歷經 30 分鐘。使反應物冷卻，以水稀釋，並藉過濾收集沉澱物。將固體以小量分次水沖洗，接著為乙醚。使此物質在減壓下乾燥，獲得 N2-甲基-5-硝基嘧啶-2,4-二胺 **48**，為淡黃色固體。MS (ES^+): 170 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；對 $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ 之計算值 = 169.14.

步驟 3. N2-甲基嘧啶-2,4,5-三胺

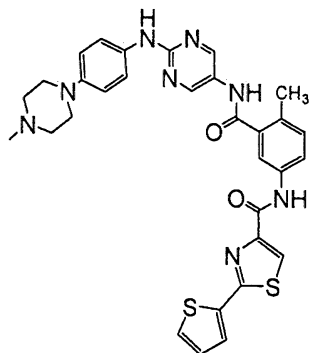
將 N2-甲基-5-硝基嘧啶-2,4-二胺 **48** (0.83 克，4.9 毫莫耳) 與 10% 鈀/碳 (0.52 克，0.49 毫莫耳) 在氮氣下合併。添加甲醇 (16 毫升)，並將氣層以來自氣瓶之氫氣置換。將反應物迅速地攪拌 6 小時，此時將氣層以氮置換，並使反應混合物經過矽藻土過濾，以甲醇沖洗。使濾液在真空中濃縮，獲得 N2-甲基嘧啶-2,4,5-三胺 **49**，為淡粉紅色固體。MS (ES^+): 140 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；對 $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_5$ 之計算值 = 139.16.

步驟 4. N3-(4-胺基-2-(甲胺基)嘧啶-5-基)-4-甲基-N1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺

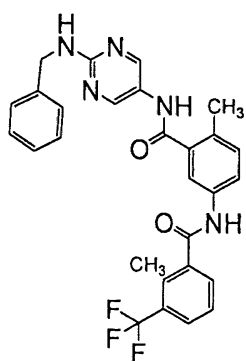
於小玻璃容器中，添加 N2-甲基嘧啶-2,4,5-三胺 **49** (0.050 克，0.36 毫莫耳)、3-碘基-4-甲基-N-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺(0.15 克，0.36 毫莫耳) [如實例 127 之第一個步驟中所說明，製自 3-碘基-4-甲基苯甲酸與 2-甲基-3-(三氟甲基)苯胺]及雙(三苯膦)二氯化鈹(II)(0.013 克，0.018 毫莫耳)。連接中隔，並將混合物以 N₂ 滌氣。經由注射器添加 2,6-二甲基吡啶(0.054 毫升，0.47 毫莫耳)，並將混合物以 CO (氣體)在壓力反應容器中沖洗，且置於 95 psi 下，然後在 120°C 下加熱 24 小時。使反應物冷卻至室溫，接著釋放壓力，並藉由 LCMS 分析膠黏性紅色殘留物。發現標題化合物之 MS 係為 (ESI，正離子) m/z: 459.1 [M+1]。將粗製殘留物以 MeOH 研製，並將其於室溫下攪拌過夜。使粗製反應混合物經過具有微薄膜濾器之 Buchner 裝置過濾，並將濾液以大量 MeOH 洗滌。於脫水乾燥後，使母液濃縮成膠黏性深紅色固體。使此物質溶於最少量 CH₂Cl₂ 中，並將溶液注入 Isco (Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (40 克)；溶離劑梯度液：在 CH₂Cl₂ 中之 3-80% 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃，歷經 20 分鐘)上，獲得 N3-(4-胺基-2-(甲胺基)嘧啶-5-基)-4-甲基-N1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺 **50**，為灰白色固體。MS m/z 實測值 459.1 [M+]；對 C₂₂H₂₁F₃N₆O₂ 之計算值 = 459.17。

其他實例 141-143 係藉由上述之方法製成。

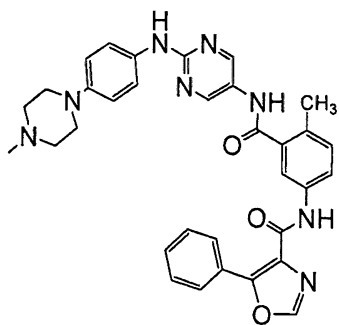
實例 141



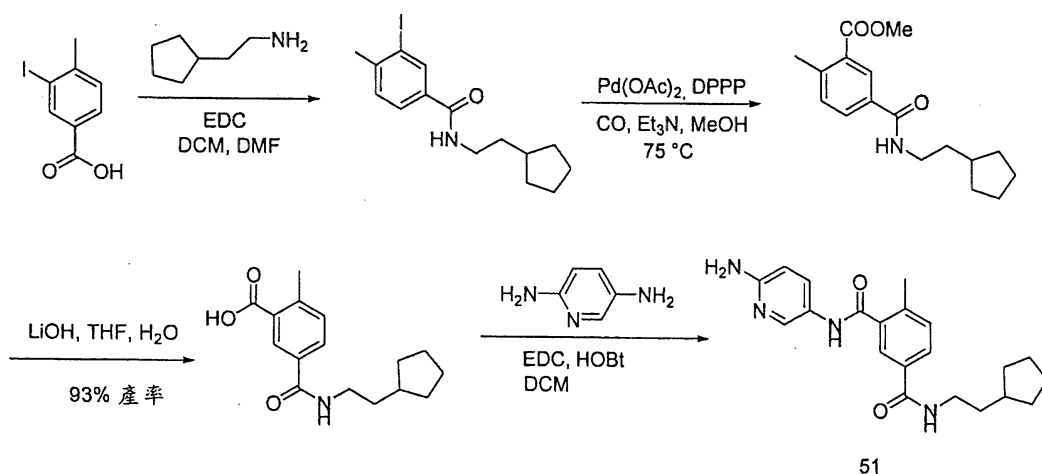
實例 142



實例 143



實例 144



● N3-(6-氨基吡啶-3-基)-N1-(2-環戊基乙基)-4-甲基間苯二甲醯胺 (51) 之合成

步驟 1：

於圓底燒瓶中，裝填 3-碘基-4-甲基苯甲酸 (1.4 克，5.4 毫莫耳)、二氯甲烷 (4 毫升) 及 DMF (2 毫升)。使該混合物冷卻至 0°C，並添加 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.2 克，6.3 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 10 分鐘，然後引進 2-環戊基乙胺 (0.47 克，4.2 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，接著於室溫及 N₂ 下 16 小時。使反應物於 DCM (60 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 之間作分液處理。以 DCM (4 x 20 毫升) 逆萃取水層，並使合併之 DCM 層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。使粗產物溶於 DCM 中，並經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (330 克) 藉層析純化，以己烷中之梯度液 5% 至 15% EtOAc 溶離，以提供 N-(2-環戊基乙基)-3-碘基-4-甲基苯甲醯胺，為白色固體。MS (ESI，正離子) m/z：358.1 (M+1)。

步驟 2：

於具有玻璃內襯之 120 毫升壓力圓筒中，放置 N-(2-環戊基乙基)-3-碘基-4-甲基苯甲醯胺 (1.7 克，4.9 毫莫耳) 與甲醇 (25 毫升)。使氮起泡經過此混合物，然後添加醋酸鈹 (55 毫克，0.24 毫莫耳)、1,3-雙(二苯基磷基)丙烷 (0.11 克，0.27 毫莫耳) 及三乙胺 (1.6 毫升，11.6 毫莫耳)。將圓筒使用壓力計加蓋，並裝填至 40 psi CO 氣體。將反應物在 75°C 油浴中加熱 20 小時。濾出橘色沉澱物，並使濾液在真空下濃縮。使紅色殘留物溶於 DCM 中，並經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (120 克) 藉層析純化，以己烷中之梯度液 10% 至 25% EtOAc 溶離，以提供 5-((2-環戊基乙基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸甲酯，為白色固體。MS (ESI，正離子) m/z : 290.2 (M+1).

步驟 3：

於經溶解在 THF (15 毫升) 中之 5-((2-環戊基乙基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (1.2 克，4.3 毫莫耳) 內，添加 LiOH 單水合物 (0.27 克，6.4 毫莫耳) 在水 (15 毫升) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。移除 THF，以醚 (5 毫升) 萃取殘留物，並分離液層。於水層中添加 2N HCl，直到 pH 4-5 為止 (大量沉澱物形成)。藉過濾收集固體，以水洗滌，乾燥，獲得 5-((2-環戊基乙基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸，為白色固體。MS (ESI，正離子) m/z : 276.2 (M+1).

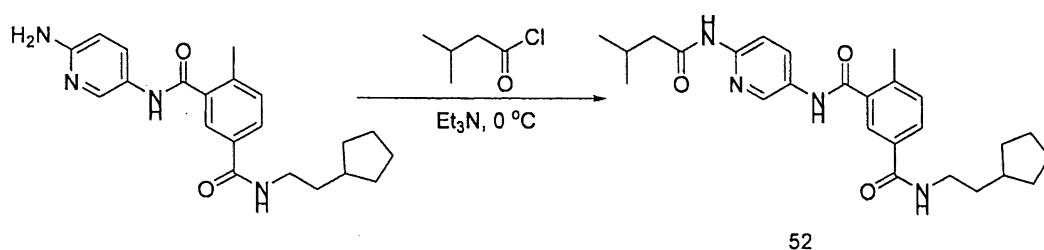
步驟 4：

於以 RBF 中，依序裝填 5-((2-環戊基乙基)胺甲醯基)-2-甲基苯甲酸 (0.25 克，0.91 毫莫耳)、DCM (3 毫升)、N,N-二異丙基乙胺 (0.6 毫升，3.5 毫莫耳)、HOBt (0.14 克，1.0 毫莫耳)、1-(3-

二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.21克，1.1毫莫耳)及2,5-二胺基吡啶(0.1克，0.91毫莫耳)。將此混合物在室溫及N₂下攪拌18小時。使反應物於DCM(30毫升)與鹽水(20毫升)之間作分液處理。收集所形成之沉澱物，以水洗滌，在真空烘箱中乾燥過夜，獲得N3-(6-胺基吡啶-3-基)-N1-(2-環戊基乙基)-4-甲基間苯二甲醯胺，為紫色固體。MS (ESI，正離子) m/z：367.2 (M+1).

實例 145

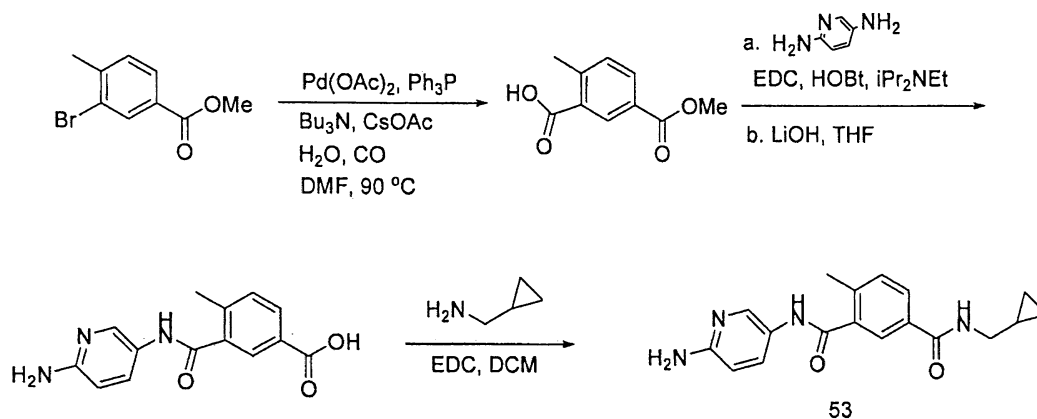
N1-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N3-(6-(3-甲基丁醯胺基)吡啶-3-基)間苯二甲醯胺 (52) 之合成



於25毫升圓底燒瓶中，添加N3-(6-胺基吡啶-3-基)-N1-(2-環戊基乙基)-4-甲基間苯二甲醯胺(0.19克，0.52毫莫耳)與三乙胺(0.18毫升，1.3毫莫耳)，在0°C下攪拌。將氯化異戊醯(0.14毫升，1.0毫莫耳)逐滴添加至溶液中。將反應物攪拌一小時。此時，其係藉由LC/MS顯示完成。將DI水添加至反應物中。將反應物轉移至分液漏斗，於其中以DCM萃取水層3次。以鹽水、飽和NaHCO₃洗滌合併之有機層，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附於矽膠充填柱上，並經過Biotage預填充矽膠管柱(25M)層析，以CH₂Cl₂中之梯度液1%至10% MeOH溶離，以提供N1-(2-環戊基乙基)-4-甲基

-N3-(6-(3-甲基丁醯胺基)吡啶-3-基)間苯二甲醯胺，為白色固體。MS (ESI，正離子) m/z : 451.3 (M+1).

實例 146



N3-(6-胺基吡啶-3-基)-N1-(環丙基甲基)-4-甲基間苯二甲醯胺 (53) 之合成

步驟 1：

於壓力容器中，裝填 3-溴基-4-甲基苯甲酸甲酯 (5.0 克，22 毫莫耳)、DMF (20 毫升)、水 (1.25 毫升) 及三丁胺 (8 毫升，34 毫莫耳)。然後添加醋酸鉍 (2.1 克，11 毫莫耳)，並將燒瓶以 N_2 滌氣。添加醋酸鈮 (0.25 克，1.0 毫莫耳) 與三苯膦 (2.9 克，11 毫莫耳)，並將燒瓶以 CO 氣體滌氣。接著將反應混合物在 90°C 及 20 psi CO 氣體下加熱，並激烈攪拌過夜。以 50 毫升甲苯稀釋反應混合物，並以飽和 $NaHCO_3$ (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之水層以 EtOAc (10 毫升) 洗滌，然後使用 2N HCl 酸化至 pH 5。使體積降至約 50 毫升，並藉過濾收集所形成之沉澱物，以水洗滌，並乾燥，獲得 5-(甲氧羰基)-2-甲基苯甲酸，為白色固體。MS (ESI，正離子) m/z : 193.1 (M-1).

步驟 2：

於圓底燒瓶中，依序裝填 5-(甲氧羰基)-2-甲基苯甲酸 (0.2 克，1.0 毫莫耳)、二氯甲烷 (3 毫升)、N,N-二異丙基乙胺 (0.7 毫升，4.0 毫莫耳)、HOBt (0.16 克，1.2 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.24 克，1.2 毫莫耳) 及 2,5-二胺基吡啶 (0.11 克，1.0 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及 N_2 下攪拌 18 小時。使反應物於 DCM (30 毫升) 與鹽水 (20 毫升) 之間作分液處理。將水層以 DCM (3 x 15 毫升) 逆萃取，並使合併之 DCM 層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物溶於 MeOH 中，並吸收於矽膠上，經過 Redi-Sep 40 克管柱藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0% 至 10% MeOH 梯度液溶離，以提供 3-((6-胺基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯甲酸甲酯，為黃褐色固體。MS (ESI，正離子) m/z : 286.2 (M+1).

步驟 3：

在已溶解於四氫呋喃 (1.5 毫升) 中之 3-((6-胺基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (0.11 克，0.39 毫莫耳) 內，添加氫氧化鋰單水合物 (24 毫克，0.58 毫莫耳) 在水 (1.5 毫升) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。於真空中移除 THF，並於水層中添加 2N HCl，直到 pH 4-5 為止。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水洗滌，乾燥，獲得 3-((6-胺基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯甲酸，為黃褐色固體。MS (ESI，正離子) m/z : 272.1 (M+1).

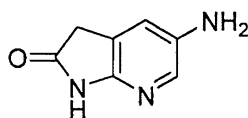
步驟 4：

於圓底燒瓶中，裝填 3-((6-胺基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯甲酸 (70 毫克，0.26 毫莫耳)、DCM (1 毫升) 及 DMF (1 毫升)。

然後，添加 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (74 毫克，0.39 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 10 分鐘，接著引進(胺基甲基)環丙烷 (27 微升，0.31 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及 N₂ 下攪拌 16 小時。使反應物於 DCM (15 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 之間作分液處理。以 DCM (3 x 10 毫升) 逆萃取水層，並使合併之 DCM 層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。使粗產物溶於 DCM 中，並經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (40 克) 藉層析純化，以 CH₂Cl₂ 中之 0% 至 10% MeOH 梯度液溶離，以提供 N3-(6-胺基吡啶-3-基)-N1-(環丙基甲基)-4-甲基間苯二甲醯胺，為灰白色固體。m/z: 325.2 (M+1).

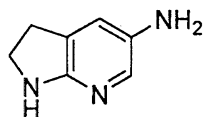
實例 147 與 148，供式 I-III 化合物用之結構單位物質，係根據下文所提供之文獻參考資料製成。

實例 147



U.S. Appl. Publ. (2005), 第 43 頁, CODEN: USXXCO US 2005256125 A1 20051117 CAN 143: 460185 AN 2005: 1224270

實例 148



合成 2005, 15, 2503-2506.

式 I-III 之各下述實例 149-221 係使用類似實例 1, 2, 88, 96, 114, 127, 136-140 或 144-146 中所述之程序製成。

實例 編號	M+H	化合物名稱
149	421.1	2-氯-N-5-嘧啶基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺
150	452.2	2-氯基-5-(((4-(4-嗎福啉基甲基)苯基)羰基)胺基)-N-5-嘧啶基苯甲醯胺
151	381.1	2-氯基-5-(((4-乙基苯基)羰基)胺基)-N-5-嘧啶基苯甲醯胺
152		2-氯基-5-((3-環戊基丙醯基)胺基)-N-5-嘧啶基苯甲醯胺
153		5-(乙醯胺基)-2-氯-N-5-嘧啶基苯甲醯胺
154		2-氯-N-5-嘧啶基-5-((3-(1-四氫吡咯基)丙醯基)胺基)苯甲醯胺
155	400.1	4-甲基-N~3~-3-吡啶基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
156	434	N~3~-(6-氯基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
157	418	N~1~-(2-氯基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N~3~-3-吡啶基-1,3-苯二羧醯胺
158	433	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-氯基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
159	401.1	4-甲基-N~3~-5-嘧啶基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
160	401.1	4-甲基-N~3~-2-嘧啶基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
161	401.1	4-甲基-N~3~-2-吡嗪基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
162	415.1	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
163	416.1	N~3~-(2-胺基-5-嘧啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
164	401.1	4-甲基-N~3~-4-噻吡基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺

165	418.1	N~3~(3,5-二甲基-4-異噁唑基)-4-甲基 -N~1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
166	457.1	N~3~(6-(乙醯胺基)-3-吡啶基)-4-甲基 -N~1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
167	458.2	N~3~(2-(乙醯胺基)-5-嘧啶基)-4-甲基 -N~1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
168	353.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~5-嘧啶基-1,3- 苯二羧醯胺
169	367.2	N~3~(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4- 甲基-1,3-苯二羧醯胺
170	415.1	N~3~(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~(4-(三氟甲 基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
171	401.1	4-甲基-N~3~5-嘧啶基-N~1~(4-(三氟甲基)苯 基)-1,3-苯二羧醯胺
172	445.1	N~3~(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~(4-(甲氧 基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
173	409.2	N~3~(6-(乙醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基 乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
174	431.1	4-甲基-N~1~(4-(甲氧基)-3-(三氟甲基)苯 基)-N~3~5-嘧啶基-1,3-苯二羧醯胺
175	395.2	N~1~(2-環戊基乙基)-N~3~(6-(乙胺基)-3-吡啶 基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
176	368.2	N~3~(2-胺基-5-嘧啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4- 甲基-1,3-苯二羧醯胺
177	410.2	N~3~(2-(乙醯胺基)-5-嘧啶基)-N~1~(2-環戊基 乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
178	381.2	N~3~(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基 乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
179	382.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-(甲氧 基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
180	391.3	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基-1,3-苯二羧醯胺

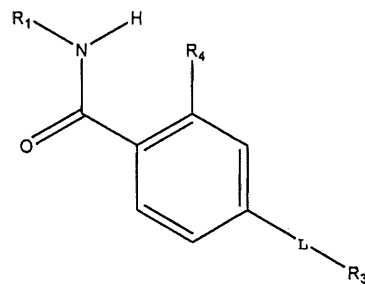
181	420.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
182	381.3	N~3~(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~(2-環己基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
183	451.3	N~1~(2-環戊基乙基)-N~3~(6-((2,2-二甲基丙醯基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
184	435.2	N~1~(2-環戊基乙基)-N~3~(6-((環丙基羰基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
185	449.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-((3-甲基-2-丁烯醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
186	393.3	N~1~(2-環戊基乙基)-N~3~(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
187	424.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-(((甲胺基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
188	368.3	N~3~(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~(2-(1-四氫吡咯基)乙基)-1,3-苯二羧醯胺
189	449.3	N~3~(6-(環己胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
190	402.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(3-喹啉基)-1,3-苯二羧醯胺
191	395.2	N~1~(2-環戊基乙基)-N~3~(6-(二甲胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
192	381.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-(甲胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
193	463.2	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-((三氟乙醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
194	451.3	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(6-((3-甲基丁醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
195	461.2	N~1~(2-環戊基乙基)-N~3~(6-((2-呋喃基羰基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
196	407.3	N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯二羧醯胺

197	421.3	N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((環丙基甲基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
198	370.2	N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-氟基-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
199	452.3	N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(((1-甲基乙基)胺基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
200	471.2	N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((苯基羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
201	477.2	N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((2-噻吩基羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
202	449.2	N~3~-(6-((環丁基羰基)胺基)-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
203	501.2	N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(((3-(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
204	366.3	N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-甲基-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
205	463.3	N~3~-(6-((環戊基羰基)胺基)-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
206	461.2	N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((1H-咪唑-4-基羰基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
207	464.2	N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(D-脯胺醯基胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺
208	355.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(四氫-2-呋喃基甲基)-1,3-苯二羧醯胺
209	396.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(2-酮基-1-四氫吡咯基)丙基)-1,3-苯二羧醯胺
210	325.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(環丙基甲基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
211	371.3	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(((1-甲基乙基)氧基)丙基)-1,3-苯二羧醯胺
212		N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(((1R,2R)-2-苯基環丙基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺

213	379.3	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-(1-環己烯-1-基)乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
214	381.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(2-(2-噻吩基)乙基)-1,3-苯二羧醯胺
215	355.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
216	401.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2,3-二氫-1H-茛-2-基甲基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺
217	421	4-氯-N~3~-(5-噻啶基)-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺
218	387.2	N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-氯-N~1~-(2-環戊基乙基)-1,3-苯二羧醯胺
219	469.2	4-氯-N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((3-甲基-2-丁烯醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺

於表1與2中之下列化合物係為如本發明所提供之式I、II及III化合物之其他代表性實例。

表1



實例 編號	R ¹	L	R ⁴	R ³
220	環己基-HN-(CH ₂) ₂ -吡啶-2-基-	-NHCO-	甲基	乙醯基 二氫吲哚
221	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ -噻啶基-	-NHCO-	氯基	二甲基 二氫吲哚
222	NH ₂ -吡啶-3-基-	-CONH-	甲基	噻啶
223	噻啶-5-基	-CONH-	甲基或 氯基	2-CH ₃ - 苯基

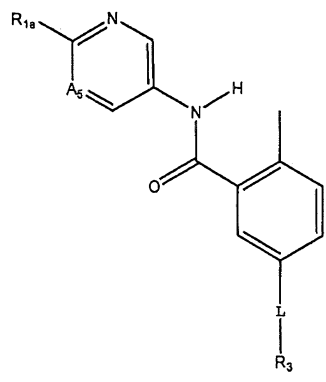
224	NH ₂ -嘧啶-5-基-	-CONH-	甲基或 氯基	4-CF ₃ -苯基
225	1-六氫吡啶基-N-吡啶 -3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	3-CF ₃ -苯基
226	環己基-N-吡啶-3-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	6-CH ₃ -苯基
227	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基-	-NHCONH-	甲基或 氯基	2-OCH ₃ - 苯基
228	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基--	-NHCONH-	甲基或 氯基	4-OCH ₃ - 苯基
229	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶 -5-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	吡啶
230	3-OH-嘧啶-5-基	-NHCO-	甲基或 氯基	吡啶
231	3-醯胺基-吡啶基	-CONH-	甲基或 氯基	二氫吡啶
232	4-醯胺基-2-吡啶基	-CONH-	甲基或 氯基	苯并呋喃
233	3-醯胺基-5-嘧啶基	-CONH-	甲基或 氯基	2-F-苯基
234	4-CH ₃ -噻吡基	-CONH-	甲基或 氯基	4-F-苯基
235	NH ₂ -吡吡基	-NHCO-	甲基或 氯基	二氫苯并 呋喃
236	NH ₂ -喹唑啉基	-NHCONH-	甲基或 氯基	環己基 -(CH ₂) ₂ -
237	CH ₃ -異喹唑啉基	-NHCONH-	甲基或 氯基	環丙基 -(CH ₂) ₂ -
238	環己基-HN-(CH ₂) ₂ - 吡啶-2-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	2-CH ₃ -苯基
239	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ - 嘧啶基-	-NHCO-	甲基或 氯基	4-CF ₃ -苯基

240	NH ₂ -吡啶-3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	3-CF ₃ -苯基
241	嘧啶-5-基	-CONH-	甲基或 氯基	6-CH ₃ -苯基
242	NH ₂ -嘧啶-5-基-	-CONH-	甲基或 氯基	2-OCH ₃ -苯基
243	1-六氫吡啶基-N-吡啶-3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	4-OCH ₃ -苯基
244	環己基-N-吡啶-3-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	吡啶
245	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N-吡啶-3-基-	-NHCONH-	甲基或 氯基	吡啶
246	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-吡啶-3-基--	-NHCO-	甲基或 氯基	二氫吡啶
247	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶-5-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	苯并呋喃
248	3-OH-嘧啶-5-基	-CONH-	甲基或 氯基	2-F-苯基
249	3-醯胺基-吡啶基	-CONH-	甲基或 氯基	4-F-苯基
250	4-醯胺基-2-吡啶基	-CONH-	甲基或 氯基	二氫苯并呋喃
251	3-醯胺基-5-嘧啶基	-CONH-	甲基或 氯基	2-CH ₃ -苯基
252	4-CH ₃ -嗒咭基	-NHCO-	甲基或 氯基	4-CF ₃ -苯基
253	環己基-HN-(CH ₂) ₂ -吡啶-2-基-	-NHCONH-	甲基或 氯基	3-CF ₃ -苯基
254	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ -嘧啶基-	-NHCONH-	甲基或 氯基	6-CH ₃ -苯基
255	NH ₂ -吡啶-3-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	2-OCH ₃ -苯基

256	嘧啶-5-基	-NHCO-	甲基或 氯基	4-OCH ₃ - 苯基
257	NH ₂ -嘧啶-5-基-	-CONH-	甲基或 氯基	吡啶
258	1-六氫吡啶基-N-吡啶 -3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	吲哚
259	環己基-N-吡啶-3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	二氫吲哚
260	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N- 吡啶-3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	苯并呋喃
261	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N- 吡啶-3-基--	-NHCO-	甲基或 氯基	2-F-苯基
262	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶 -5-基-	-NHCONH-	甲基或 氯基	4-F-苯基
263	3-OH-嘧啶-5-基	-NHCONH-	甲基或 氯基	二氫苯并 呋喃
264	3-醯胺基-吡啶基	-NHCO-	甲基或 氯基	環己基 -(CH ₂) ₂ -
265	4-醯胺基-2-吡啶基	-NHCO-	甲基或 氯基	環丙基 -(CH ₂) ₂ -
266	3-醯胺基-5-嘧啶基	-CONH-	甲基或 氯基	2-CH ₃ -苯基
267	4-CH ₃ -嗒咩基	-CONH-	甲基或 氯基	4-CF ₃ -苯基
268	環己基-HN-(CH ₂) ₂ - 吡啶-2-基-	-CONH-	甲基或 氯基	3-CF ₃ -苯基
269	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ - 嘧啶基-	-CONH-	甲基或 氯基	6-CH ₃ -苯基
270	NH ₂ -吡啶-3-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	2-OCH ₃ - 苯基
271	嘧啶-5-基	-NHCONH-	甲基或 氯基	4-OCH ₃ - 苯基

272	NH ₂ -嘧啶-5-基-	-NHCONH-	甲基或 氯基	吡啶
273	1-六氫吡啶基-N-吡啶 -3-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	吲哚
274	環己基-N-吡啶-3-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	二氫吲哚
275	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	苯并呋喃
276	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-吡 啶-3-基--	-CONH-	甲基或 氯基	2-F-苯基
277	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶 -5-基-	-CONH-	甲基或 氯基	4-F-苯基
278	3-OH-嘧啶-5-基	-CONH-	甲基或 氯基	二氫苯并 呋喃
279	3-吡啶基-醯胺基- 吡啶-3-基	-NHCO-	甲基或 氯基	環己基 -(CH ₂) ₂ -
280	N-苯基-醯胺基-3- 吡啶基	-NHCONH-	甲基或 氯基	環丙基 -(CH ₂) ₂ -
281	3-醯胺基-5-嘧啶基	-NHCONH-	甲基或 氯基	2-噻吩
282	4-CH ₃ -噻吡基	-NHCO-	甲基或 氯基	3-噻吩
283	環己基-HN-(CH ₂) ₂ - 吡啶-2-基-	-NHCO-	甲基或 氯基	2-吡啶
284	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ - 嘧啶基-	-CONH-	甲基或 氯基	1-嗎福啉基
285	NH ₂ -吡啶-3-基-	-CONH-	甲基或 氯基	1-六氫吡 吡基
286	嘧啶-5-基	-CONH-	甲基或 氯基	1-六氫吡 啶基

表 2



實例 編號	R^{1a}	A^5	L	R^3
287	環己基 -HN-(CH ₂) ₂ - 吡啶 -2-基 -	N	-NHCO-	2-CH ₃ - 苯基
288	六氫吡啶 -(CH ₂) ₂ -嘧啶 基 -	N	-NHCO-	4-CF ₃ - 苯基
289	NH ₂ -吡啶 -3-基 -	N	-CONH-	3-CF ₃ - 苯基
290	嘧啶 -5-基	N	-CONH-	6-CH ₃ - 苯基
291	NH ₂ 嘧啶 -5-基	CH	-CONH-	2-OCH ₃ - 苯基
292	1-六氫吡啶基 -N-吡啶 -3-基 -	CH	-CONH-	4-OCH ₃ - 苯基
293	環己基 -N-吡啶 -3-基 -	CH	-NHCO-	吡啶
294	嗎福啉 -(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基 -	CH	-NHCONH-	吡啶
295	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基 --	CH	-NHCONH-	二氫吡啶
296	嘧啶 -5-基	CH	-NHCO-	苯并呋喃
297	3-OH-嘧啶 -5-基	CH	-NHCO-	2-F- 苯基
298	3-醯胺基 -吡啶基	CH	-CONH-	4-F- 苯基
299	4-醯胺基 -2-吡啶基	N	-CONH-	二氫苯并呋喃
300	3-醯胺基 -5-嘧啶基	N	-CONH-	環己基 -(CH ₂) ₂ -

301	4-CH ₃ -嗒咩基	N	-CONH-	環丙基 -(CH ₂) ₂ -
302	NH ₂ -吡咩基	N	-NHCO-	2-CH ₃ -苯基
303	NH ₂ -喹啉基	N	-NHCONH-	4-CF ₃ -苯基
304	CH ₃ -異喹啉基	CH	-NHCONH-	3-CF ₃ -苯基
305	環己基-HN-(CH ₂) ₂ -吡 啶-2-基-	CH	-NHCO-	6-CH ₃ -苯基
306	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ -嘧啶 基-	CH	-NHCO-	2-OCH ₃ -苯基
307	NH ₂ -吡啶-3-基-	CH	-CONH-	4-OCH ₃ -苯基
308	嘧啶-5-基	CH	-CONH-	吡啶
309	NH ₂ -嘧啶-5-基-	CH	-CONH-	吡啶
310	1-六氫吡啶基-N-吡啶 -3-基-	CH	-CONH-	二氫吡啶
311	環己基-N-吡啶-3-基-	CH	-NHCO-	苯并呋喃
312	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基-	N	-NHCONH-	2-F-苯基
313	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-吡啶 -3-基--	N	-NHCO-	4-F-苯基
314	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶 -5-基-	N	-NHCO-	二氫苯并呋喃
315	3-OH-嘧啶-5-基	N	-CONH-	2-CH ₃ -苯基
316	3-醯胺基-吡啶基	N	-CONH-	4-CF ₃ -苯基
317	4-醯胺基-2-吡啶基	N	-CONH-	3-CF ₃ -苯基
318	3-醯胺基-5-嘧啶基	N	-CONH-	6-CH ₃ -苯基
319	4-CH ₃ -嗒咩基	N	-NHCO-	2-OCH ₃ -苯基
320	環己基-HN-(CH ₂) ₂ - 吡啶-2-基-	N	-NHCONH-	4-OCH ₃ -苯基
321	六氫吡啶-(CH ₂) ₂ - 嘧啶基-	N	-NHCONH-	吡啶
322	NH ₂ -吡啶-3-基-	N	-NHCO-	吡啶

323	嘧啶-5-基	N	-NHCO-	二氮吡啶
324	NH ₂ -嘧啶-5-基-	CH	-CONH-	苯并呋喃
325	1-六氢吡啶基-N-吡啶-3-基-	CH	-CONH-	2-F-苯基
326	環己基-N-吡啶-3-基-	CH	-CONH-	4-F-苯基
327	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N-吡啶-3-基-	CH	-CONH-	二氮苯并呋喃
328	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-吡啶-3-基--	CH	-NHCO-	環己基-(CH ₂) ₂
329	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶-5-基-	CH	-NHCONH-	環丙基-(CH ₂) ₂
330	3-OH-嘧啶-5-基	CH	-NHCONH-	2-CH ₃ -苯基
331	3-醯胺基-吡啶基	CH	-NHCO-	4-CF ₃ -苯基
332	4-醯胺基-2-吡啶基	CH	-NHCO-	3-CF ₃ -苯基
333	3-醯胺基-5-嘧啶基	CH	-CONH-	6-CH ₃ -苯基
334	4-CH ₃ -嗒咩基	CH	-CONH-	2-OCH ₃ -苯基
335	環己基-HN-(CH ₂) ₂ -吡啶-2-基-	CH	-CONH-	4-OCH ₃ -苯基
336	六氢吡啶-(CH ₂) ₂ -嘧啶基-	CH	-CONH-	吡啶
337	NH ₂ -吡啶-3-基-	N	-NHCO-	吡啶
338	嘧啶-5-基	N	-NHCONH-	二氮吡啶
339	NH ₂ -嘧啶-5-基-	N	-NHCO ₂ NH-	苯并呋喃
340	1-六氢吡啶基-N-吡啶-3-基-	N	-NHCO-	2-F-苯基
341	環己基-N-吡啶-3-基-	N	-NHCO-	4-F-苯基
342	嗎福啉-(CH ₂) ₂ -N-吡啶-3-基-	N	-CONH-	二氮苯并呋喃
343	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-吡啶-3-基--	N	-CONH-	環己基-(CH ₂) ₂ -

344	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -嘧啶-5-基-	N	-CONH-	環丙基-(CH ₂) ₂ -
345	3-OH-嘧啶-5-基	N	-SO ₂ NH-	2-噻吩
346	3-吡啶基-醯胺基-吡啶-3-基	N	-NHCO ₂ -	3-噻吩
347	N-苯基-醯胺基-3-吡啶基	N	-NHCONH-	2-吡啶
348	3-醯胺基-5-嘧啶基	N	-NHCONH-	1-嗎福啉基
349	4-CH ₃ -嗒咭基	CH	-NHCO-	1-六氫吡咭基
350	環己基-HN-(CH ₂) ₂ -吡啶-3-基-	N	-NHCO ₂ -	1-六氫吡啶基

下列化合物為本發明化合物之其他代表性實例：

N~3~(6-異丙基胺基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(3,3,3-三氟乙醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-甲氧基乙醯胺基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(苯氧基乙醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(反式-2-苯基-1-環丙醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(1s-反式-2-氟基環丙醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(R)-(-)-2-苯基甘胺酸羰胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-苯甲醯甲基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(2-氯基苯甲醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(2-甲氧基苯甲醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(2-三氟基甲基苯甲醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(鄰-甲苯甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(2-三氟甲氧基苯甲醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(2-氟苯甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(3-氟苯甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(4-氟苯甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(6-氯基菸鹼醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(噻吩-2-羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(4-甲基呋唑-5-羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(N,N-二甲基胺甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(N-甲基-N-苯胺甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(苯胺甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(異丙基胺甲醯基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(4-甲基-1-六氫吡咩羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(1-六氫吡啶羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(4-嗎福啉羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-(1-四氫吡咯羰基胺基)-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-胺基-4-甲基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-胺基-2-甲基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~(6-環丙胺基-3-吡啶基)-N~1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-苯基胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-喹啉基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-甲氧基-3-喹啉基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-喹啉基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(1,3,4-噻二唑-2-基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(5-甲基-吡唑-3-基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(5-甲基-異噁唑-3-基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(咪唑-4-基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-氯基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-吡啶-2-基胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-嘧啶基胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-苯并咪唑基胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基-胺基)-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-氰基-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-(5-甲基咪唑基胺基)-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-(1,2,4-三唑基胺基)-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-(5-甲基異噁唑基胺基)-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-(嘧啶甲基胺基)-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；及

N~3~- (6-(3-甲基吡啶甲胺基)-3-吡啶基)-N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺。

本文中所述之所有處理步驟均可於已知反應條件下進行，較佳係在明確提及之條件下，於溶劑或稀釋劑不存在或通常存在下，較佳為譬如對所使用之試劑呈惰性，且能夠使其溶解，於觸媒、縮合劑或中和劑之不存在或存在下，例如離子交換劑，典型上為陽離子交換劑，例如呈H⁺形式，依反應及/或反應物類型而定，在低、正常或高溫下，例如於約-100°C至約190°C之範圍內，較佳為約-80°C至約150°C，例如在約-80至約60°C下，於室溫下，在約-20至約40°C下，或於所使用之溶劑沸點下，在大氣壓下，或在密閉容器中，於適當情況下係在壓力下，及/或在惰性大氣中，例如於氫

氣或氮下。

鹽可存在於所有起始化合物與短暫物質中，若其含有可形成鹽之基團時。鹽亦可於此種化合物之反應期間存在，其條件是反應不會因而被擾亂。

在某些情況中，典型上係在氫化方法中，可以達成立體選擇性反應，允許例如個別異構物之較易於回收。

可自其選擇而適用於討論中之反應之溶劑，係包括例如水，酯類，典型上為低碳烷基-低碳烷酸酯類，例如 EtOAc，醚類，典型上為脂族醚類，例如 Et₂O，或環狀醚類，例如 THF，液體芳族烴類，典型上為苯或甲苯，醇類，典型上為 MeOH、EtOH、IPA 或 1-丙醇，腈類，典型上為 AcCN，鹵化烴類，典型上為 CH₂Cl₂，酸醯胺類，典型上為 DMF，鹼，典型上為雜環族氮鹼，例如吡啶羧酸，典型上為低碳烷羧酸類，例如 HOAc，羧酸酐類，典型上為低碳烷酸酐類，例如醋酸酐，環狀、線性或分枝狀烴類，典型上為環己烷、己烷或異戊烷，或此等溶劑之混合物，例如水溶液，除非在方法之描述中另有述及。

本發明亦關於此方法之一些形式，其中吾人係從一種可在任何階段下獲得之化合物開始作為短暫物種，且進行所遺漏之步驟，或於任何階段下停止此方法，或在反應條件下形成起始物質，或使用該起始物質，呈反應性衍生物或鹽形式，或產生一種可利用根據本發明方法獲得之化合物，及當場處理該化合物。於較佳具體實施例中，吾人係從會導致上文被描述為較佳之化合物之起始物質開始。

式I、II或III化合物，包括其鹽，亦可以水合物形式獲得，或其結晶可包含例如用於結晶化作用之溶劑（以溶劑合物存在）。

新穎起始物質及/或中間物以及其製備方法，係同樣地為本發明之主題。於一項具體實施例中，係使用此種起始物質，且反應條件係關於能夠獲得較佳化合物而經選擇。

本發明之起始物質係為已知，市購可得，或可類似或根據此項技藝中已知之方法合成。

於起始物質之製備中，若必要，不參與反應之現存官能基應被保護。較佳保護基，其引進及其移除，係描述於上文或實例中。

所有其餘起始物質均為已知，能夠根據已知方法製備，或市購可得；特別是，其可使用如實例中所述之方法製成。

上文實例係用以說明本發明之不同具體實施例。表格亦含有藉以製備此等實例之方法，關於上文所提出之各種圖式與實例。製備式I、II或III化合物方法之概要圖解、詳細說明，及上述化合物，均落在此範圍內，且用以舉例說明意欲被涵蓋在本發明中之化合物範圍。提出此等詳細方法描述僅為達說明目的，並非意欲作為對本發明範圍之限制。

生物學檢測

可採用下述檢測以測定化合物作為蛋白質激酶抑制劑之活性程度。本文中所述之化合物已在一或多種此等檢測中測試，且已証實活性。本發明之代表性化合物係經測試，且在任一個所述檢測中發現顯示 IC_{50} 值至少 $< 10 \mu M$ ，於是

証實且確認本發明化合物作為蛋白質激酶抑制劑，及在預防與治療自身免疫疾病、過高增生性等病症上之利用性。

LCK 均勻時間解析螢光 (HTRF) 激酶檢測：

LCK HTRF 檢測係於使生物素化肽促胃液素磷醯基化之 ATP 存在下，由 LCK 開始。使反應物培養 90 分鐘。為使檢測淬滅，故添加偵測試劑，其係經由稀釋出酵素並螯合金屬而停止反應，此係由於 EDTA 存在所致。一旦添加偵測試劑，立即使檢測培養 30 分鐘，以使偵測試劑達成平衡。

LCK HTRF 檢測包含 10 微升 100% DMSO 中之化合物、15 微升 ATP 與生物素化促胃液素及 15 微升 LCK KD GST (225-509)，以達最後體積 40 微升。促胃液素之最後濃度為 $1.2 \mu\text{M}$ 。ATP 之最後濃度為 $0.5 \mu\text{M}$ ($K_m \text{ app} = 0.6 \mu\text{M} \pm 0.1$)，而 LCK 之最後濃度為 250 pM。緩衝劑條件如下：50mM HEPES pH 7.5, 50mM NaCl, 20mM MgCl, 5mM MnCl, 2mM DTT, 0.05% BSA。

以 160 微升偵測試劑使檢測淬滅並停止。偵測試劑如下：由 50mM Tris, pH 7.5, 100mM NaCl, 3mM EDTA, 0.05% BSA, 0.1% Tween20 製成之緩衝劑。在讀取之前，於此緩衝劑中，添加鏈霉胺基酸-別藻藍素 (SA-APC)，在檢測中最後濃度 0.0004 毫克/毫升下，與鎔化抗磷酸酪胺酸 Ab (Eu-抗-PY)，在最後濃度 0.025nM 下。

檢測板係在無論是個 Discovery 或 RubyStar 中讀取。使 eu-抗-PY 於 320 毫微米下激發，並於 615 毫微米下發射，以激發 SA-APC，其依次係在 655 毫微米下發射。655 毫微米下之 SA-APC (由於緊密接近 Eu-抗-PY 而受激發，因為肽之磷醯化

作用所致)對615毫微米下之自由態Eu-抗-PY之比例，將賦予受質磷醯化作用。

對其他激酶之檢測係以如上文所述之類似方式進行，改變被添加至反應物中之酵素、肽受質及ATP之濃度，依激酶之比活性及經度量對受質之 K_m 而定。

在經測試之化合物中，舉例之化合物1, 2, 11-20, 22-72, 74-86, 88, 90-94, 96, 98-101, 103-136及140-143在關於Lck激酶抑制之人類HTRF檢測中，顯示平均 IC_{50} 值為10 μM 或較低。上文經測試之大部份舉例化合物，在人類Lck激酶HTRF檢測中，顯示平均 IC_{50} 值為1 μM 或較低。

人類混合淋巴細胞反應(huMLR)：

此項檢測之目的係為在同種異基因T細胞刺激之活體外模式中測試T細胞活化作用抑制劑之功效。使人類末梢血液淋巴細胞(hPBL； 2×10^5 個/井)，在96-井圓底組織培養板中，於潛在抑制劑化合物稀釋液存在或不存在下，與作為同種異基因刺激子之絲裂霉素C處理之B類淋巴胚細胞細胞(JY細胞系； 1×10^5 /井)一起培養。使此等培養物於37°C下，在5% CO_2 中培養總計6天。hPBL之增生回應係於培養引發後，在第5與第6天之間，藉由 3H -胸苷摻入過夜進行度量。將細胞採集在玻璃纖維濾器上，並藉由液體閃爍計數器，分析 3H -胸苷之摻入DNA中。

Jurkat增生/存活檢測：

此項檢測之目的係為測試化合物對於Jurkat人類T細胞系之一般抗增生/細胞毒性作用。將Jurkat細胞(1×10^5 個/井)覆

蓋在使用或未使用化合物稀釋液之96-井平底組織培養板中，並於37°C下，在5% CO₂中培養72小時。存活細胞數目係藉由添加10微升/井WST-1染料，在最後4小時培養期間測定。WST-1染料轉變係倚賴活性粒線體電子輸送，以使四銻染料還原。染料轉變係於450-600毫微米下，藉由OD讀取。抗-CD3/CD28所引致之T細胞IL-2分泌與增生檢測：

此項檢測之目的係為在人類T細胞中測試T細胞受體(TCR; CD3)與CD28發出訊息途徑抑制劑之功效。T細胞係自人類末梢血液淋巴細胞(hPBL)純化，並在以抗CD3與抗CD28抗體組合刺激之前，在96-井組織培養板(1x10⁵個T細胞/井)中，伴隨或未伴隨化合物進行預培養。使細胞於37°C下，在5% CO₂中培養~20小時，然後，藉由細胞活素ELISA(Pierce/Endogen)，定量上層清液中經分泌之IL-2。接著，使殘留在井中之細胞以³H-胸苷脈衝過夜，以評估T細胞增生回應。將細胞採集至玻璃纖維濾器上，並藉由液體閃爍計數器，分析³H-胸苷之併入DNA中。為達比較之目的，可合併使用大戟二萜醇肉豆蔻酸(PMA)與鈣離子載體，以引致IL-2自經純化之T細胞分泌。潛在抑制劑化合物可如上文關於抗CD3與CD28抗體所述，測試此回應之抑制。

cKIT均勻時間解析螢光(HTRF)激酶檢測：

此項檢測之目的係為度量藉由小分子待測化合物抑制cKIT酵素活性(受質之自磷醯化作用與磷醯化作用)。cKIT HTRF 檢測係於ATP存在下，由生物素化肽 Her-2 (N-GGMEDIYFEFMGGKKK-C)之cKIT-催化磷醯化作用開始。

cKIT 酵素反應係包含 1 微升化合物在 100% DMSO 中，15 微升 2X 受質混合物 (50 μ M ATP 與 2 μ M 生物素化 Her-2) 及 15 微升 2X cKIT (6.25 μ M) (催化功能部位，經 N-末端 GST 標記，未磷醯基化)，在 4mM DTT 中，全部均在酵素緩衝劑 (25mM HEPES pH 7.5, 12.5mM NaCl, 50mM MgCl, 0.05% BSA) 中稀釋。反應係在室溫下培養 90 分鐘。然後，添加一百與六十微升偵測混合物，其含有 0.47 微克 / 毫升鏈霉胺基酸別藻藍素與 29.7pM 鎔化抗 - 磷酸酪胺酸 Ab (PT66, Perkin Elmer) 在 HTRF 緩衝劑 (100mM Hepes pH 7.5, 100mM NaCl, 0.1% BSA, 0.05% Tween 20) 中，藉由稀釋出酵素以終止反應，以及使得能夠定量磷醯基化 Her-2。在室溫下 3 小時後，偵測反應係在 Packard DiscoveryTM (BD1000 型) 板讀取器上讀取。將井以相干 320nm 光線激發，並測定在 620nm (天然鎔螢光) 與 665 毫微米 (經轉移至別藻藍素之鎔螢光 - 受質磷醯化作用之指標) 下之延遲 (激發後 50ms) 發射比例。在激酶反應中，於化合物存在下，經磷醯基化之受質，與單獨之 DMSO 媒劑存在下經磷醯基化者 (HI 對照組) 比較下之比例，係使用下式計算： $\% \text{對照組 (POC)} = (\text{cpd} - \text{平均 LO}) / (\text{平均 HI} - \text{平均 LO}) * 100$ 。使數據 (包括 POC 與抑制劑濃度 (μ M)) 吻合至 4-參數方程式 ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$)，其中 A 為最低 y (POC) 值，B 為最高 y (POC) 值，C 為在轉折點之 x (cpd 濃度)，及 D 為斜率因數)，使用 Levenburg-Marquardt 非線性回歸演算法。

在所測試之化合物中，舉例之化合物 1, 2, 11-40, 22-40, 42-46, 48-63, 69-72, 74-76, 81-86, 88, 90, 96, 98-100, 102-105, 109, 110, 112,

113, 120-130, 134-138, 141, 144-146, 149-152, 154-159, 161-164, 166-174, 176-180, 182, 184-190, 192-204, 206 及 217-219 在關於抑制 c-kit 激酶之人類 HTRF 檢測中，顯示平均 IC_{50} 值為 $10\ \mu M$ 或較低。上文經測試之大部份舉例化合物，在人類 c-kit 激酶 HTRF 檢測中，顯示平均 IC_{50} 值為 $1\ \mu M$ 或較低。

MO7e 磷醯基化 -c-kit (Tyr721) 電致化學螢光免疫檢測：

此項檢測之目的係為測試小分子與生物學化合物對於酪胺酸 721 (Tyr721) 在 MO7e 細胞中之 SCF-刺激 c-kit 受體磷醯化作用之功效。c-kit 在與其配位體幹細胞因子 (SCF) 結合時之活化作用，會導致二聚合作用 / 寡聚合作用與自磷醯化作用。c-kit 之活化作用會造成下游含 SH2 發出訊息成份 - 譬如 PI3 激酶之 p85 亞單位之添補與酪胺酸磷醯化作用 (Sattler, M. 等人 (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 10248-10253)。在 Tyr721 處磷醯基化之 C-kit 會結合至 PI3 激酶之 p85 亞單位 (Blume-Jensen, P 等人 (2000) *Nature Genet.* 24, 157-162)。MO7e 細胞為人類巨核胚細胞因子依賴性白血病細胞系 (此等細胞已被確認帶有野生型 c-kit 受體)。細胞係被保持在生長培養基 (IMDM, 10% HI-FBS, 1XPGS, 5 毫微克 / 毫升 GM-CSF) 中。為度量 SCF 所引致之 c-kit 磷醯化作用，將細胞在檢測培養基 (RPMI 1640/4% HI-FBS, 1XPGS) 中洗滌且再懸浮至 $3.3E5c$ / 毫升，並在 30 微升 / 井下覆蓋，以提供 10000c / 井。將小分子化合物稀釋於 100% DMSO 中，抗體與其他生物製劑係僅被稀釋於檢測培養基中。將細胞以 0.5-2 微升化合物在室溫下預培養 1 小時。然後添加室溫檢測培養基中之十微升 4XSCF (100 毫微克 / 毫升)。在室溫下培養 30 分

鐘後，藉由添加20微升冰冷3X溶胞緩衝劑(20mM Tris-Cl, 1mM EDTA, 150mM NaCl, 1% NP-40, 2mM NaF, 20mM -甘油磷酸酯, 1mM Na₃VO₄及1個全蛋白酶抑制因子片劑/50毫升1X溶胞緩衝劑(Roche目錄#1697498, 在儲料間中))使細胞溶解。將二十五微升溶胞產物轉移至以抗c-kit抗體(Labvision MS-289)塗覆之經阻斷MSD板(以5% BSA在Tris-緩衝鹽水, 0.01% Tween (TBS-T)中阻斷1小時，並振盪，然後以TBS-T洗滌3X)。在將板伴隨著振盪於室溫下培養1小時後，添加25微升10nM鈎化偵測抗體(Zymed 34-9400)，並將板再一次伴隨著振盪於室溫下培養1小時。然後，將板以TBS-T洗滌3X，添加150微升MSD讀取緩衝劑T，並在Sector ImagerTM6000上讀取電致化學發光(ECL)反應。將低電壓施加至經鈎化之phos-c-kit (Tyr721)免疫複合物，其在TPA(於ECL反應緩衝劑(讀取緩衝劑T)中之活性成份)存在下，會造成循環氧化還原反應，產生620毫微米下之光。於化合物存在下，經磷醯基化c-kit (Tyr721)之量，與單獨之媒劑存在下(HI對照組)比較，係使用下式計算： $\% \text{對照組 (POC)} = (\text{cpd} - \text{平均 LO}) / (\text{平均 HI} - \text{平均 LO}) * 100$ 。將數據(包括POC與抑制劑濃度(μM))吻合至4-參數方程式($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$)，其中A為最低y (POC)值，B為最高y (POC)值，C為在轉折點之x (cpd濃度)，及D為斜率因數)，使用Levenburg-Marquardt非線性回歸演算法。

SCF與GM-CSF刺激之UT7增生/存活檢測：

此項檢測之目的係為測試小分子與生物學化合物對於SCF或GM-CSF-刺激之UT-7細胞之一般抗增生/細胞毒性作

用。預防 SCF 刺激之增生/存活係與機制上作用一致，然而抑制 GM-CSF 驅動之增生/存活係為標的外作用之指標。UT-7 為一種因子依賴性人類巨核胚細胞白血病細胞系，其可在無論是 IL-3、GM-CSF、EPO 或 SCF（此等細胞已被確認帶有野生型 c-kit 受體）上生長。細胞係被保持在生長培養基 (IMDM, 10% HI-FBS, 1XPGS, 1 毫微克/毫升 GM-CSF) 中。為度量 SCF 或 GM-CSF-所引致之增生，將細胞在檢測培養基 (RPMI 1640/4% HI-FBS, 1XPGS) 中洗滌且再懸浮至 5×10^4 c/ 毫升，並於 50 微升/井下覆蓋，以提供 2500 c/ 井。將小分子化合物首先在 100% DMSO 中稀釋，然後以 1:4 在室溫檢測培養基中稀釋。抗體與其他生物製劑係僅被稀釋於檢測培養基中。將五微升在檢測培養基中之 11X SCF (55 毫微克/毫升) 或 11X GM-CSF (11 毫微克/毫升) 加上 1 微升經稀釋藥物，添加至細胞板。將已處理之細胞在具有 5% CO_2 之 37°C 潮濕培養器中培養 3 天。然後度量 ATP 之量，作為細胞存活力之替代標記物。此係以下述方式達成，添加 50 微升 Perkin Elmer ATP 1step 試劑 (依照試劑手冊目錄編號 6016739 中所指示)，在室溫下培養 15 分鐘，並以 Perkin Elmer Topcount NXTTM HTS (c384 型) 板讀取器讀取發光。於化合物存在下，SCF 或 GM-CSF 刺激之存活細胞之量，與單獨之媒劑存在下 (HI 對照組) 比較，係使用下式計算： $\% \text{對照組 (POC)} = (\text{cpd} - \text{平均 LO}) / (\text{平均 HI} - \text{平均 LO}) * 100$ 。將數據 (包括 POC 與抑制劑濃度 (μM)) 吻合至 4-參數方程式 ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$)，其中 A 為最低 y (POC) 值，B 為最高 y (POC) 值，C 為在轉折點之 x (cdp 濃度)，及 D

為斜率因數)，使用 Levenburg-Marquardt 非線性回歸演算法。

使用方法

關於 Lck 所媒介疾病、c-kit 所媒介疾病及 / 或其他上文所列示疾病之治療，本發明化合物可藉由數種不同模式投藥，包括但不限於口服、非經腸、藉噴霧吸入、直腸或局部，如本文中所討論。於本文中使用之非經腸一詞包括皮下、靜脈內、肌內、胸骨內、灌注技術或腹膜腔內投藥。

本文疾病與病症之治療係意欲亦包括本發明化合物 (或其醫藥鹽、衍生物或前體藥物) 或含有該化合物之醫藥組合物對咸認需要預防治療之病患 (意即動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類) 之治療投藥，例如疼痛、發炎等。治療亦涵蓋對尚未被診斷為有此需要之病患，投予該化合物或醫藥組合物，意即對該病患之預防投藥。一般而言，病患係首先由有執照醫師及 / 或經審定合格之醫藥業者診斷，且關於經由本發明化合物或組合物之投藥之預防及 / 或治療處理之服用法，係經提示、建議或開立。

於本發明內文中之 "治療" 或 "處理" 係意謂減輕整體或一部份與病症或疾病有關聯之病徵，或暫停此等病徵之進一步進展或惡化，或防止或預防該疾病或病症。同樣地，於本文中使用之本發明化合物之 "有效量" 或 "治療上有效量" 係指可減輕整體或一部份與病症或疾病有關聯之病徵，或暫停此等病徵之進一步進展或惡化，或防止或提供預防該疾病或病症之化合物量。例如，就治療需要 c-kit 抑制劑之病患而論，成功之治療可包括減少腫瘤黏連與固

著；減輕與癌生長或腫瘤有關聯之病徵或患部組織之增生；暫停疾病譬如癌症之進展或癌細胞之生長。

雖然可單獨投予本發明之化合物，但在所述之方法中，所投予之化合物通常係以活性成份存在於所要之劑量單位配方中，譬如含有習用藥學上可接受載劑之藥學上可接受組合物。因此，於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物，且併用藥學上可接受之載劑。可接受之醫藥載劑一般係包括稀釋劑、賦形劑、佐劑等，如本文中所述。

本發明之醫藥組合物可包含有效量之本發明化合物或有效劑量之本發明化合物。有效劑量之本發明化合物係包括低於、等於或大於有效量化合物之量。例如，一種醫藥組合物，其中需要兩個或多個單位劑量，譬如在片劑、膠囊等之中，以投予有效量之化合物，或者，一種多劑量醫藥組合物，譬如粉末、液體等，其中可藉由投予一部份組合物而投予有效量之化合物。

醫藥組合物可一般性地以下述方式製備，將一或多種式 I、II 或 III 化合物，包括其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，與藥學上可接受之載劑、賦形劑、黏合劑、佐劑、稀釋劑等混合而製成，以形成所要之可投藥配方，以治療或改善多種與 Lck 之活性有關聯之病症，特別是發炎，或與活性 c-kit 有關聯者，特別是自身免疫疾病。

醫藥組合物可藉由此項技藝中所習知之方法製造，譬如

其中特別是習用粒化、混合、溶解、包覆、凍乾、乳化或研末方法。組合物可呈例如顆粒、粉末、片劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射液、乳化液、酏劑、懸浮液或溶液形式。本發明組合物可經調配以供不同投藥途徑使用，例如藉口服投藥、藉由經黏膜投藥、藉直腸投藥或皮下投藥，以及鞘內、靜脈內、肌內、腹膜腔內、鼻內、眼球內或室內注射。本發明之一或多種化合物亦可以局部而非系統方式投予，譬如以持續釋出配方注射。

除了本文中所述之此等代表性劑型以外，藥學上可接受之賦形劑與載劑係為熟諳此藝者一般已知，且因此被包含在本發明中。此種賦形劑與載劑係描述於例如 "Remington 氏醫藥科學" Mack 出版公司, New Jersey (2000)；與 "劑型設計之製藥科學，第 2 版 (Aulton 編著) Churchill Livingstone (2002) 中。給予下列劑型作為實例，而不應被解釋為限制本發明。

關於口腔、面頰與舌下投藥，粉末、懸浮液、顆粒、片劑、丸劑、膠囊、凝膠蓋狀物及小藥囊係可接受作為固體劑型。此等可例如藉由將一或多種本發明化合物或其立體異構物、溶劑合物、前體藥物、藥學上可接受之鹽或互變異構物，與至少一種添加劑或賦形劑譬如澱粉或其他添加劑混合，並壓片、包膠或製成其他供習用投藥所要之形式而製成。適當添加劑或賦形劑為蔗糖、乳糖、纖維素糖、甘露醇、麥芽糖醇、葡聚糖、花楸醇、澱粉、瓊脂、海藻酸鹽、幾丁質、脫乙酰殼多糖、果膠、西黃蓍樹膠、阿拉伯膠、明膠、膠原、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合

體或甘油酯、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素及/或聚乙炔基四氫吡咯酮。口服劑型可視情況含有其他成份以幫助投藥，譬如不活性稀釋劑，或潤滑劑，譬如硬脂酸鎂，或防腐劑，譬如對羥基苯甲酸酯或花楸酸，或抗氧化劑，譬如抗壞血酸、母育酚或半胱胺酸，崩解劑、結合劑、增稠劑、緩衝劑、增甜劑、矯味劑或芳香劑。此外，可添加染料或色素，以供識別。片劑與丸劑可進一步以此項技藝中已知之適當塗覆物質處理。

供口服投藥之液體劑型可呈藥學上可接受之乳化液、糖漿、酏劑、懸浮液、漿液及溶液形式，其可含有不活性稀釋劑，譬如水。醫藥配方可使用無菌液體，譬如但不限於油、水、醇及此等之組合，被製成液體懸浮液或溶液。可添加藥學上適當之界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等，供口服或非經腸投藥。

對鼻投藥而言，醫藥配方可為噴霧劑或氣溶膠，其含有適當溶劑與選用之其他化合物，譬如但不限於安定劑、抗微生物劑、抗氧化劑、pH改變劑、界面活性劑、生物利用率改變劑及此等之組合。供氣溶膠配方用之推進劑可包括壓縮空氣、氮、二氧化碳或烴為基料之低沸點溶劑。本發明之一或多種化合物可合宜地以氣溶膠噴霧呈現形式，自霧化罐或其類似物傳輸。

供非經腸投藥之可注射劑型通常包括含水懸浮液或油懸浮液，其可使用適當分散劑或潤濕劑與懸浮劑製成。可注射形式可呈溶液相，或適合重配成溶液之粉末。兩者均以

溶劑或稀釋劑製成。可接受之溶劑或媒劑包括經殺菌水、林格氏溶液或等滲鹽水溶液。或者，可採用無菌油類作為溶劑或懸浮劑。典型上，油或脂肪酸為非揮發性，包括天然或合成油類，脂肪酸類，單-、二-或三-甘油酯類。對注射而言，配方可視情況包含安定劑、pH改變劑、界面活性劑、生物利用率改變劑及此等之組合。化合物可經調配藉由注射供非經腸投藥，譬如藉由大丸劑注射或連續灌注。供注射之單位劑型可在安瓿瓶中或在多劑量容器中。

對直腸投藥而言，醫藥配方可呈栓劑、軟膏、灌腸劑、片劑或乳膏形式，供化合物在腸、S形彎曲及/或直腸中釋出。直腸栓劑係以下述方式製成，將一或多種本發明化合物或此化合物之藥學上可接受鹽或互變異構物，與可接受之媒劑混合，例如可可豆脂或聚乙二醇，其在室溫下為固相，但在此等溫度下為液相，適合在身體內釋出藥物，譬如在直腸中。各種其他藥劑添加劑可用於製備栓劑，如熟諳此藝者所習知。

本發明配方可經設計為短期作用、快速釋出、長期作用及持續釋出，如下文所述。因此，醫藥配方亦可經調配供受控釋出或供緩慢釋出。本發明組合物亦可包含例如微胞或微脂粒，或某種其他包覆形式，或可以長期釋出形式投予，以提供長期儲存及/或傳輸作用。因此，可將醫藥配方壓縮成丸粒或圓柱體，並以肌內方式或皮下方式植入，作為積貯注射劑或作為植入物，譬如支架。此種植入物可採用已知之惰性物質，譬如聚矽氧與生物可降解之聚合體。

特定劑量可依疾病之症狀，病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食，劑量間隔、投藥途徑、排泄速率及藥物之組合作調整。任何含有有效量之上述劑型係良好地在例行實驗術之範圍內，因此，良好地在本發明之範圍內。

治療上有效劑型量或劑量可依投藥途徑與劑型而改變。典型上，本發明之一或多種化合物係經選擇，以提供顯示高治療指數之配方。治療指數為在毒性與治療作用間之劑量比，其可被表示為 LD_{50} 與 ED_{50} 間之比例。 LD_{50} 為達50%個體群致死之劑量，而 ED_{50} 為在50%個體群中，於治療上有效之劑量。 LD_{50} 與 ED_{50} 係藉由標準醫藥程序，在動物細胞培養物或實驗動物中測定。

關於以本發明化合物及/或本發明組合物治療Lck所媒介疾病、c-kit所媒介疾病及其他上文所列示疾病之劑量服用法，係以多種因素為基礎，包括疾病之類型，病患之年齡、體重、性別、醫療狀況，症狀之嚴重性、投藥途徑及所採用之特定化合物。因此，劑量服用法可廣泛地改變，但可使用標準方法例行性地測定。每千克體重每天約0.01毫克至30毫克，較佳為約0.1毫克至10毫克/公斤，更佳為約0.25毫克至1毫克/公斤左右之劑量程度，可用於本文中所揭示之所有使用方法。

對口服投藥而言，醫藥組合物可呈例如膠囊、片劑、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳係以劑量單位形式製成，含有特定量之活性成份。例如，其可含有活性成份量約1至2000毫克，較佳為約1至500毫克，更佳為約5至150毫

克。對人類或其他哺乳動物之適當日服劑量可廣泛地改變，依病患之症狀及其他因素而定，但再一次可使用例行方法測定。

活性成份亦可以具有適當載劑(包括鹽水、右旋糖或水)之組合物，藉由注射投藥。每日非經腸劑量服用法為約0.1至約30毫克/公斤全身體重，較佳為約0.1至約10毫克/公斤，而更佳為約0.25毫克至1毫克/公斤。

適合局部投藥之配方，包括適合穿透經過皮膚之液體或半液體製劑(例如擦劑、洗劑、軟膏、乳膏或糊劑)，及適合投予眼睛、耳朵或鼻子之滴劑。本發明化合物之活性成份之適當局部劑量為0.1毫克至150毫克，每日投予一至四次，較佳為一或兩次。對局部投藥而言，活性成份可佔配方重量之0.001%至10% w/w，例如1%至2%，惟其可佔配方之多達10% w/w，但較佳為不超過5% w/w，而更佳為0.1%至1%。

可使醫藥組合物接受習用醫藥操作，譬如殺菌，及/或可含有習用佐劑，譬如防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。本發明之具醫藥活性化合物可根據製藥學之習用方法處理，以製造藥用劑，供投予病患，包括人類及其他哺乳動物。

雖然本發明化合物可以單獨活性藥劑投藥，但其亦可與一或多種本發明化合物或與一或多種其他藥劑合併使用。當以組合投藥時，治療劑可經調配，且以單一組合物給予病患，或治療劑之組合可經調配，且以個別組合物給予病患，其係在同一時間或不同時間下給予。

例如，本發明化合物可與第二種治療劑合併使用，譬如本文中所述者。因此，在一些具體實施例中，係提供治療組合物，其包含本發明化合物與第二種治療劑，作成合併製劑，供同時、個別或相繼使用，以治療具有藉由Lck激酶或c-kit激酶所調制疾病或症狀之病患。在一些具體實施例中，係提供治療組合物，其包含本發明化合物與第二種治療劑，作成合併製劑，供同時、個別或相繼使用，以預防治療處於藉由Lck激酶或c-kit激酶所調制疾病或症狀危險下之病患。在一些此種具體實施例中，諸成份係以單一組合物提供。在其他具體實施例中，化合物與第二種治療劑係個別地以套件之一部份提供。

治療亦可包括投予本發明之醫藥配方，且併用其他療法。例如，本發明之化合物與醫藥配方可在手術程序及/或放射療法之前、期間或之後投予。或者，本發明化合物亦可搭配其他抗增生劑投予，包括在反有意義與基因療法中使用者。

一種可用於本發明之適當抗增生劑為烷基化劑，一組高度地反應性之化學治療劑，其係與親核中心(例如羥基與羧基)形成共價鏈結。烷基化劑可以化學方式區分成五個組群：氮芥末類、乙烯亞胺類、烷基磺酸鹽類、三氮烯類及亞硝基脲類。氮芥末類係經常地可用於例如慢性淋巴球白血病、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、惡性淋巴瘤、小細胞肺癌及乳房與睪丸癌之治療。舉例之氮芥末類包括苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、依發斯醯胺(ifosfamide)、氮芥、苯

丙胺酸氮芥及尿嘧啶芥。乙烯亞胺類，其中最常用者為噻替哌(thiotepa)，其可用於膀胱腫瘤及在乳房與卵巢腺癌中。烷基磺酸鹽可用於治療慢性骨髓性白血病及其他骨髓增生病症。舉例之烷基磺酸鹽包括白血福恩(busulfan)與哌醯硫烷。三吡類包括例如氮烯咪胺，其可用於治療惡性黑色素瘤與肉瘤。天莫洛醯胺(temozolomide)，氮烯咪胺之類似物，亦可用於本發明之方法與組合物中。最後，亞硝基脲類特別可用以抵抗腦部腫瘤，而且對於例如多發性骨髓瘤、惡性黑色素瘤及淋巴瘤有效。舉例之亞硝基脲類包括亞硝基脲氮芥與環己亞硝基脲。

另一種適用於本發明之抗增生劑為抗代謝物，於正常情況下生成之新陳代謝產物之結構類似物，其會干擾正常核酸生物合成。此藥劑種類可被細分成葉酸類似物、嘌呤類似物及嘧啶類似物，以該藥劑會干擾之新陳代謝產物之功能為基礎。最常見葉酸類似物為胺甲喋呤，其可用於治療絨毛膜癌、白血病、贅瘤及牛皮癬。嘌呤類似物，譬如巯基嘌呤、硫基鳥嘌呤及硝基咪唑硫嘌呤可用於白血病。嘧啶類似物可用於治療例如白血病，與胃腸道、乳腺及膀胱之癌瘤。舉例之嘧啶類似物包括氟尿嘧啶(5-FU)、UFT (尿嘧啶與呋喃尿嘧啶)、卡配西塔賓(capecitabine)、真西塔賓(gemcitabine)及阿糖胞苷。

長春花植物鹼，天然產物為基礎之藥劑，其係藉由結合至微管蛋白施加其細胞毒性，係代表另一種適用於本發明之抗增生劑。長春花植物鹼可用於例如治療淋巴瘤、白血

病，以及肺臟、乳房、睪丸、膀胱及頭部與頸部癌症。舉例之藥劑包括長春花鹼、長春新鹼、威諾賓(vinorelbine)及長春花素。紅豆杉烷類，會促進微管組裝之藥劑，與鬼臼脂素，會抑制拓撲異構酶之藥劑，係代表有關聯之抗增生劑種類，其可用於本發明之方法與組合物中。舉例之紅豆杉烷類包括培克里他索(paclitaxol)與多謝他索(docetaxol)，其特別可用於乳房與肺癌。舉例之鬼臼脂素包括衣托糖苷(etoposide)(可用於例如淋巴瘤與霍奇金(Hodgkin)氏疾病)、天尼苷(teniposide)、伊洛諾提肯(irinotecan)(可用於例如結腸、直腸及肺癌)及拓波提肯(topotecan)，其中後述兩種係經由拓撲異構酶I之抑制而發生作用。

抗贅瘤抗生素係代表另一種可用於本發明方法與組合物中之抗增生劑。此等藥劑係藉由結合至DNA或與其複合，而施加其作用。舉例之藥劑包括道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、絲裂黃酮(mitoxantrone)、絲裂霉素、達克汀霉素、普利卡霉素及博來霉素。抗生素可用於各種不同範圍之病症，包括霍奇金(Hodgkin)氏疾病、白血病、淋巴瘤及肺癌。

本發明之方法與組合物可包含其他抗增生劑，包括鉑複合物(例如順氯胺鉑與碳氯胺鉑，其特別可用於治療肺臟、頭部與頸部、卵巢及乳癌)；酵素(例如L-天冬醯胺酶)；激素相關療法激素(例如他摩西吩(tamoxifen)、留普內酯(leuprolide)、弗如醯胺(flutamide)、甲地孕酮醋酸鹽、二乙基己烯雌酚、潑尼松及雌二醇西比歐酸鹽(cypionate))；羥基脲；

甲基胍衍生物，譬如甲基苄胍；腎上腺皮質抑制劑，例如米托坦(mitotane)、胺基導眠能(aminogluthimide)；芳香酶抑制劑(例如安那史唑(anastrozole))；及生物學回應改變劑(例如干擾素-A)。

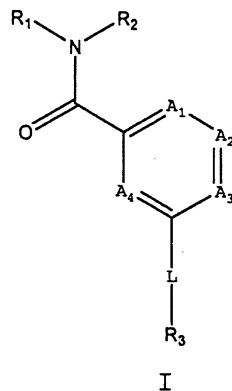
再者，本發明之方法與組合物可包含由於兩種或多種藥劑之組合所造成之抗增生劑，包括例如潑尼氮芥(prednimustine) (潑尼松與苯丁酸氮芥(chlorambucil)之共軛物)與雌氮芥(estramustine) (正氮芥與雌二醇之共軛物)。

本發明之方法與組合物可包括與另一種激酶抑制劑之組合。雖然本發明並不限於任何特定激酶，但意欲使用之激酶抑制劑係包括但不限於色磷素(tyrphostin) AG490 (2-氟基-3-(3,4-二羥苯基)-N-(苄基)-2-丙烯醯胺)、愛瑞沙(Iressa) (ZD1839; Astra Zeneca)；葛里維克(Gleevec) (STI-571 或愛馬汀尼伯(imatinib) 甲烷磺酸鹽；Novartis)；SU5416 (Pharmacia 公司/Sugen)；及塔西發(Tarceva) (OSI-774; Roche/Genentech/OSI 醫藥)。

前文描述僅只是本發明之說明例而已，而非意欲將本發明限制於所揭示之化合物、組合物及方法。對熟諳此藝者為顯而易見之變型與改變，係意欲在本發明之範圍與本性內，如在隨文所附之請求項中所界定者。自前文說明，熟諳此藝者可容易地確定本發明之必須特徵，且在未偏離其精神與範圍下，可施行本發明之各種改變與修正，以使其適應各種使用法與情況。所有本文中所引述之專利及其他公報，均據此以其全文併於本文供參考。

五、中文發明摘要：

本發明係包括一種新穎類別之化合物，其可用於預防與治療蛋白質激酶所媒介之疾病，包括自身免疫疾病與發炎。於一項具體實施例中，該化合物具有通式I

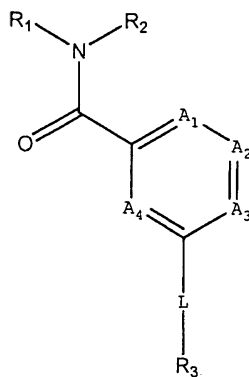


其中 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , L, R^1 , R^2 及 R^3 均定義於本文中。本發明亦包括一種醫藥組合物，其包含一或多種本發明化合物，使用方法，譬如藉由投予本發明化合物以治療 Lck 及 / 或 c-kit 激酶所媒介之疾病，或包含一或多種本發明化合物之組合物，及中間物，以及可用於製備本發明化合物之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



I

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A¹ 為 CR⁴ 或 N；

A² 為 CR⁵ 或 N；

A³ 為 CR⁶ 或 N；

A⁴ 為 CR⁷ 或 N；其條件是 (1) A¹, A², A³ 及 A⁴ 中不超過兩個為 N，且 (2) 當 L 為 -NHC(O)-，A¹ 為 CR⁴，A² 為 CR⁵，A³ 為 CR⁶，及 A⁴ 為 CR⁷ 時，則 R⁶ 為 H；

L 為 -C(O)NR⁷-、-C(S)NR⁷-、-NR⁷C(O)-、-NR⁷C(S)-、-NR⁷C(O)NR⁷-、-NR⁷C(S)NR⁷-、-NR⁷C(O)O-、-OC(O)NR⁷-、-S(O)₂NR⁷-、-NR⁷S(O)₂NR⁷- 或 -NR⁷S(O)₂-；

R¹ 為嘓啶基、吡咩基、嗒咩基、三咩基、喹咩基、異喹咩基、喹咩咩基、異喹咩咩基、氮-喹咩咩基、吡咩基與氮-吡咩基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡咩基、咪咩基、三咩基、嘓咩基、異嘓咩基、吡咩基、異吡咩基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪咩基、苯并嘓咩基、苯并異嘓

唑基、苯并噻唑基或酮基-二氫吡咯并吡啶基，其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $CN(CN)R^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(S)R^{12}$ 、 $CN(CN)R^{12}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)SR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{11}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 或
 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 之取代基取代；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立為 H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、
 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、
 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -
 烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -
 烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯
 基視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被
 一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

或者， R^5 與 R^6 一起採用而形成飽和或部份或完全不飽和
 5-6 員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自
 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-3 個 R^8 、 R^9
 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷
 基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷
 基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含 1-4 個選
 自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、

NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 C(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 COOR^8 、
 C(O)R^9 、 OC(O)R^9 、 COOR^9 、 $\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^8$ 、
 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^8)$ 、
 $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$ 、 $\text{OC(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{OC(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 C(O)R^{10} 、 COOR^{10} 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 或 $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和 5-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -

環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

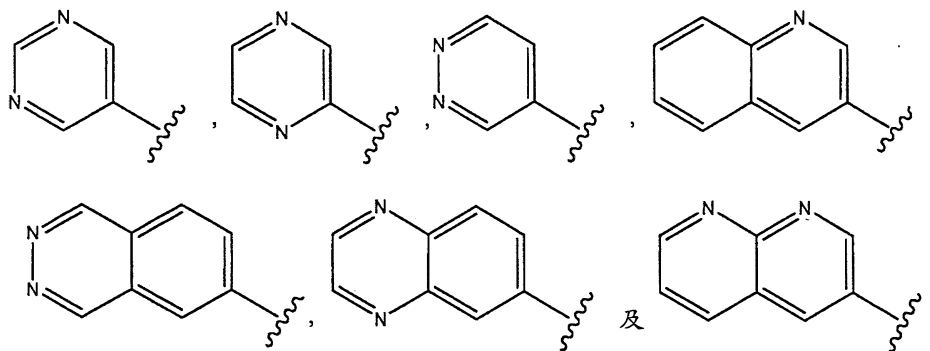
R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、

OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 或 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 之取代基取代；

或者， R^{11} 與 R^{12} 一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和5-6員環，該環具有碳原子，視情況包含1-3個選自O、N或S之雜原子，且該環係視情況獨立被1-5個 R^{13} 取代基取代；且

R^{13} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀或6-12員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且視情況獨立被1-5個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係選自



其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 之一為 N。

4. 如請求項 1 之化合物，其中

A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH；

A^3 為 CH；且

A^4 為 CH。

5. 如請求項 1 之化合物，其中 L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ 。

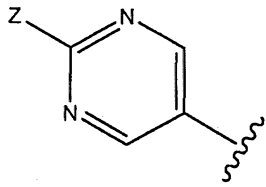
6. 如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為嘧啶基、嘧啶基、吡啶基、三吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、異喹啉基、氮-喹啉基、呋喃基或

氮-吡啶基；且

R^2 為 H 或 C_{1-10} -烷基。

7. 如請求項6之化合物，其中



R^1 為 ，其中 Z 為 H、CN、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-或雜環基胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-及雜環基胺基-係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基、 R^9 (環)、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代。

8. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、異喹啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、

吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況如請求項1中之定義經取代。

9. 如請求項1之化合物，其中

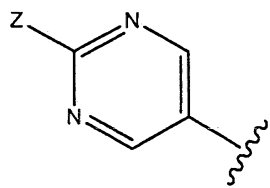
A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、CN、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH；

A^3 為 CH；

A^4 為 CH；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；



R^1 為

，其中 Z 為 H、CN、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-或雜環基胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-及雜環基胺基-係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 -、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、

二異丙基胺、苄基、 R^9 (環)、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為H或 C_{1-6} -烷基；且

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況如請求項1中之定義經取代。

10. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係選自：

2-甲基-N-(5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-羧醯胺；

N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-5-苯基噁唑-4-羧醯胺；

2-甲基-N-(5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺

基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-硝基苯甲醯胺；

2-甲基-N-(2-((2-(4-嗎福啉基)乙基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-3-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

2-甲基-3-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-N-(2-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(2-((3-(4-嗎福啉基)丙基)胺基)-5-嘧啶基)-5-硝基苯甲醯胺；

2-甲基-N-(2-((3-(4-嗎福啉基)丙基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((3-(4-嗎福啉基)丙基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

5-(((3-氟基-5-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((3-(4-嗎福啉基)丙基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((3-(4-嗎福啉基)丙基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(2-((1-甲基-4-六氫吡咩基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-((苯基羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-((苯乙醯基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-((苯磺醯基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-((3-(甲氧基)丙醯基)胺基)苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-4-氯基-2-吡啶羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-1-苯并呋喃-2-羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-3,5-二甲基-4-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-3-氯基-2,6-二氯苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(環己基甲醯胺基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-(3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(3-環戊基丙醯胺基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(3-碘-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯

胺；

N-(2-胺基-嘧啶-5-基)-5-(3-溴-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯

胺；

N-(2-胺基-嘧啶-5-基)-5-(3-氯-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯

胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-2-氟-5-(三
氟甲基)苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-2-氯-5-(三
氟甲基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((3-氟-5-(三氟甲基)苯基)羰基)胺
基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((3,5-雙(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-2-
甲基苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((3,5-二氟苯基)羰基)胺基)-2-甲基
苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-2-甲基-5-(((4-(甲氧基)-3-(三氟甲基)苯
基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺
基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-2-氟基
-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(3-氟基苯基磺醯胺基)-2-甲基苯甲
醯胺；

5-胺基-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-

嘧啶基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)胺基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

5-(((3,5-雙(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

5-(((3-氟基-5-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

2,2-二氟-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基)胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-羧醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-((環丙基羰基)胺基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-1,2,3,4-四氫-1-萘羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-5-氯基-3-吡啶羧醯胺；

N-(2-胺基-5-嘧啶基)-5-(((4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-3-(1,1-二甲基乙基)-1-苯基-1H-吡啶-5-羧醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-4-溴基-3,5-雙(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(環戊烷羧醯胺基)-2-甲基苯甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-(3-氟-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-2,3-二氯苯甲醯胺；

N-(3-(((2-胺基-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基-3-氯基-2-氯基苯甲醯胺；

N-(3-((2-胺基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2,2-二氯苯并[d][1,3]二氧五環烯-4-羧醯胺；

N-(3-((2-胺基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-1-萘甲醯胺；

N-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯甲醯胺；

N-(2-胺基-嘧啶-5-基)-2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-苯甲醯胺；

N-(2-胺基-嘧啶-5-基)-5-(4-第三-丁基-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯胺；

N-(2-胺基-嘧啶-5-基)-5-(4-乙基-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯胺；

N-(2-胺基-嘧啶-5-基)-5-(4-氟基-苯甲醯胺基)-2-甲基-苯甲醯胺；

聯苯基-4-羧酸[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-醯胺；

N-[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-2,3-二氟-4-三氟甲基-苯甲醯胺；

N-[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-3-氟基-2,4-二氟-苯甲醯胺；

N-(3-((2-胺基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2-萘甲醯胺；

N-[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-3,4,5-三氟-苯甲醯胺；

N-[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-2,4-二氟-5-氟-苯甲醯胺；

N-[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-4-氟基-2,5-二氟-苯甲醯胺；

N-[3-(2-胺基-嘧啶-5-基胺甲醯基)-4-甲基-苯基]-2-氟基-6-氟基-3-甲基-苯甲醯胺；

N-[3-(2-氨基-嘧啶-5-基)胺甲酰基]-4-甲基-苯基]-6-氯基-2-氯基-3-甲基-苯甲酰胺；

N-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基磺酰胺基)苯甲酰胺；

N-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-(環丙烷磺酰胺基)-2-甲基苯甲酰胺；

N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)胺甲酰基)-4-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-羧酰胺；

N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)胺甲酰基)-4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-羧酰胺；

N-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-甲基-5-((1S,2S)-2-苯基環丙烷羧酰胺基)苯甲酰胺；

2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)-5-硝基苯甲酰胺；

N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)胺甲酰基)苯基)-1-萘甲酰胺；

5-苯甲酰胺基-2-甲基-N-{2-[4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-5-基}-苯甲酰胺；

5-氨基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-甲基苯甲酰胺；

5-乙酰胺基-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺；

1-乙基-3-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-5-基)胺甲酰基)苯基)尿素,脲；

5-甲基-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基氨基)

嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)異噁唑-4-羧醯胺；

2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-(苯基胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-{2-[4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基}-5-(4-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-苯甲醯胺；

聯苯基-4-羧酸(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基胺甲醯基}-苯基)-醯胺；

1-甲基-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡啶-2-羧醯胺；

N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2-萘甲醯胺；

3,4,5-三氟-N-(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基-苯基胺基]-嘧啶-5-基胺甲醯基}-苯基)-苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-(苯基胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(3-(((2-(環丙胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)-4-甲基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((苯基甲基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-(3-吡啶基胺基)-5-嘧啶基胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-甲基-3-(((2-((2-吡啶基甲基)胺基)-5-嘧啶基)胺

基)羧基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N3-(4-胺基-2-(甲胺基)嘧啶-5-基)-4-甲基-N1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺；

2,6-二甲基-N-{2-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-基}-3-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯甲醯胺；

N-(4-氯基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嘧-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-羧醯胺；

2-氯-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡嘧基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)-5-(((3-(三氟甲基)苯基)羧基)胺基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-氯基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡嘧基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羧基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-氯基-5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)羧基)胺基)-N-(2-((4-(4-甲基-1-六氫吡嘧基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

2-氟-N-(4-氯基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡嘧基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羧基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(4-乙基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嘧-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-羧醯胺；

N3-(6,7-二甲氧基喹啉-3-基)-4-甲基-N1-(3-((4-甲基六氫吡嘧-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺；

2,2-二氟-N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡嘧-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)苯并[d][1,3]二氧五環烯-4-羧醯胺；

4-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-4-羧醯胺；

N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-羧醯胺；

2-氟-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N3-(6,7-二甲氧基喹啉-3-基)-N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基間苯二甲醯胺；

2-氟-N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-3-基)胺甲醯基)-4-乙基苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

2-甲基-N-(4-乙基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)-N1-(3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯胺；

4-甲基-N1-(3-((4-甲基六氫吡咩-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)間苯二甲醯胺；

4-甲基-N3-(喹啉-3-基)-N1-(3-(三氟甲基)苯基)間苯二甲醯

胺；

4-甲基-N1-(3-((4-甲基六氫吡咩-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-N3-(喹啉-3-基)間苯二甲醯胺；

2-甲氧基-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺；

3-氟基-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺；

N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺；

三甲苯基4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基胺基甲酸酯；

N-(4-甲基-3-((2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)胺甲醯基)苯基)喹啉-4-羧醯胺；

N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)間苯二甲醯胺；

2-羥基-5-碘-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺；

N1-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N3-(喹啉-3-基)間苯二甲醯胺；

3-碘-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺；

3-溴-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺；

3-氯-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡咩基)苯基)胺

基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)苯甲醯胺；

4-氯-N-(4-甲基-3-(((2-((4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基)胺基)-5-嘧啶基)胺基)羰基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

4-甲基-N3-(2-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)-N1-(萘-1-基)間苯二甲醯胺；

5-(異喹啉-1-基胺基)-2-甲基-N-(2-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-5-基)苯甲醯胺；

2-甲基-5-(((2-((1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基)-5-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-N-(2-(苯基胺基)-5-嘧啶基)苯甲醯胺；

4-甲基-N3~5-嘧啶基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

4-甲基-N3~2-嘧啶基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

4-甲基-N3~2-吡嗪基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N3~(2-胺基-5-嘧啶基)-4-甲基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

4-甲基-N3~4-噻吡基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N3~(3,5-二甲基-4-異噁唑基)-4-甲基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N3~(2-(乙醯胺基)-5-嘧啶基)-4-甲基-N1~(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N1~(2-環戊基乙基)-4-甲基-N3~5-嘧啶基-1,3-苯二羧醯

胺；

4-甲基-N~3~-5-嘧啶基-N~1~-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧
醯胺；

4-甲基-N~1~-(4-(甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N~3~-5-嘧啶基
-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(2-胺基-5-嘧啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯
二羧醯胺；

N~3~-(2-(乙醯胺基)-5-嘧啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基
-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-
基-1,3-苯二羧醯胺；

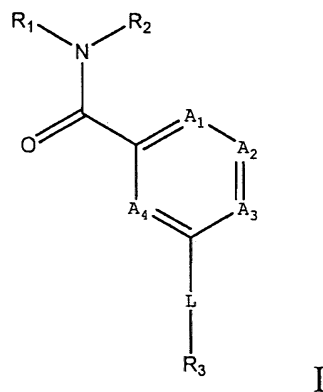
N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-5-基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-3-喹啉基-1,3-苯二羧醯
胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡
咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3-苯二羧醯胺；及

4-氯-N~3~-5-嘧啶基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯
胺。

11. 一種式I化合物：



或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A^1 為 CR^4 或 N；

A^2 為 CR^5 或 N；

A^3 為 CR^6 或 N；

A^4 為 CR^7 或 N；其條件是 (1) A^1 , A^2 , A^3 及 A^4 中不超過兩個為 N，且 (2) 當 L 為 $-NHC(O)-$ ， A^1 為 CR^4 ， A^2 為 CR^5 ， A^3 為 CR^6 ，及 A^4 為 CR^7 時，則 R^6 為 H；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；

R^1 為 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基，其每一個係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O

及S之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6員單環狀或9-10員雙環狀非芳族雜環族環系統或5-6員單環狀或9-10員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $CN(CN)R^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(S)R^{12}$ 、 $CN(CN)R^{12}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)SR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(S)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(S)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)C(O)R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^{11}$ 或 $NR^{11}S(O)_2R^{12}$ 之取代基取代；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立為H、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、CN、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、

$\text{NR}^8\text{C(O)NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)OR}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C(O)OR}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基或 C_{4-10} -環烯基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基及 C_{4-10} -環烯基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

或者， R^5 與 R^6 一起採用而形成飽和或部份或完全不飽和5-6員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含1-3個選自O、N或S之雜原子，且該環係視情況獨立被1-3個 R^8 、 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 C(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 COOR^8 、 C(O)R^9 、 OC(O)R^9 、 COOR^9 、 $\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^8)$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$ 、 $\text{OC(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{OC(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，

則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、

C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀、6-12員雙環狀或7-14員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含1-9個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被1-3個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 或 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 之取代基取代；

或者， R^{11} 與 R^{12} 一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和5-6員環，該環具有碳原子，視情況包含1-3個選自O、N或S之雜原子，且該環係視情況獨立被1-5個 R^{13} 之取代基取代；且

R^{13} 為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、

丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和3-8員單環狀或6-12員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含1-3個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，且視情況獨立被1-5個鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、NH₂、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代，

其條件是(1)當R¹為3-吡啶基時，則L¹不為-NR⁷C(O)NR⁷-，或(2)當R¹為2-吡啶基，則R³不為-2-吡啶基-3-C(O)NHR¹¹或-2-吡啶基-3-C(O)NHR¹¹，或(3)R¹之環未包含四級氮原子，或(4)該化合物不為(a) 5-[(4-甲基苯基)磺醯基胺基]-N-3-吡啶基-6-(3-吡啶基甲氧基)-吡啶羧醯胺，或(b) 5-溴-N,N'-雙-[2-(苯基胺基)-3-吡啶基]-1,3-苯二羧醯胺。

12. 如請求項11之化合物，其中A¹, A², A³及A⁴之一為N。

13. 如請求項11之化合物，其中

A¹為CR⁴，其中R⁴為鹵基、鹵烷基、NO₂、CN、NR⁸R⁸、OR⁸、SR⁸、C(O)R⁸或C₁₋₁₀-烷基；

A²為CH；

A³為CH；且

A⁴為CH。

14. 如請求項11之化合物，其中L為-C(O)NR⁷-或-S(O)₂NR⁷-。

15. 如請求項 11 之化合物，其中

A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH ；

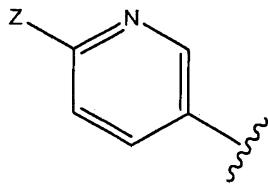
A^3 為 CH ；

A^4 為 CH ；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 或 $-S(O)_2NR^7-$ ；且

R^2 為 H 或 C_{1-10} -烷基。

16. 如請求項 11 之化合物，其中



R^1 為 --- ，其中 Z 為 H 、 CN 、 NH_2 、乙醯基、

C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -
 烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、
 雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-
 醯胺基-、雜芳基醯胺基-或雜環基醯胺基-，其中各 C_{1-10} -
 烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷
 胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基、雜
 芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-
 醯胺基-、雜芳基醯胺基-及雜環基醯胺基-係視情況獨立
 被 1-3 個鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、
 酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異
 丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲
 胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、

苯基或苄基之取代基取代。

17. 如請求項 11 之化合物，其中 R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況如請求項 11 中之定義經取代。

18. 如請求項 11 之化合物，其中

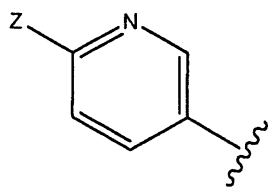
A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH ；

A^3 為 CH ；

A^4 為 CH ；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 或 $-S(O)_2NR^7-$ ；



R^1 為

，其中 Z 為 H 、 CN 、 NH_2 、乙醯基、鹵基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基-、雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-醯胺基-、雜芳基醯胺基-或雜環基醯胺基-，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{1-10} -烷胺基-、 C_{1-10} -二烷胺基-、 C_{3-10} -環烷胺基-、芳基-胺基、

雜芳基胺基-、雜環基胺基-、 C_{3-10} -環烷基醯胺基-、芳基-醯胺基-、雜芳基醯胺基-及雜環基醯胺基-係視情況獨立被1-3個鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苯基或苄基之取代基取代；

R^2 為H或 C_{1-10} -烷基；且

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況如請求項11中之定義經取代。

19. 如請求項11之化合物，其係選自包括

4-甲基-N~3~-3-吡啶基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-氯基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-氯基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-N~3~-3-吡啶基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-氯基-5-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-(乙醯胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(4-(甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-(乙醯胺基)-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-(乙胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-5-甲基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(甲氧基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(2-環己基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((2,2-二甲基丙醯基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((環丙基羰基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((3-甲基-2-丁烯醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(((甲胺基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(2-(1-四氫吡咯基)乙基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-(環己胺基)-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-(二甲胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(甲胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((三氟乙醯胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((3-甲基丁醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((2-呋喃基羰基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((環丙基甲基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-氟基-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(((1-甲基乙胺基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((苯基羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-((2-噻吩基羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-((環丁基羰基)胺基)-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(((3-(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-甲基-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-((環戊基羰基)胺基)-3-吡啶基)-N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-N~3~-(6-((1H-咪唑-4-基羰基)胺基)-3-吡啶基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~-(2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~-(6-(D-脯胺醯基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(四氫-2-呋喃基)胺基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~-(3-(2-酮基-1-四氫吡咯基)丙基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~-(6-胺基-3-吡啶基)-N~1~-(環丙基)胺基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~- (3-((1-甲基乙基)氧基)丙基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~1~- (2-環戊基乙基)-4-甲基-N~3~- (6-((((1R,2R)-2-苯基環丙基)羰基)胺基)-3-吡啶基)-1,3-苯二羧醯胺；

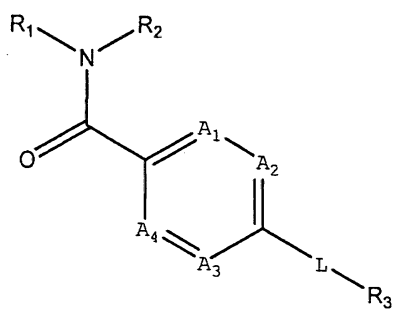
N~3~- (6-胺基-3-吡啶基)-N~1~- (2-(1-環己烯-1-基)乙基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-胺基-3-吡啶基)-4-甲基-N~1~- (2-(2-噻吩基)乙基)-1,3-苯二羧醯胺；

N~3~- (6-胺基-3-吡啶基)-N~1~- (3,3-二甲基丁基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺；及

N~3~- (6-胺基-3-吡啶基)-N~1~- (2,3-二氫-1H-茛-2-基甲基)-4-甲基-1,3-苯二羧醯胺。

20. 一種式II化合物：



II

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A^1 為 CR^4 或 N；

A^2 為 CR^5 或 N；

A^3 為 CR^6 或 N；

A^4 為 CR^7 或 N；其條件是 A^1 , A^2 , A^3 及 A^4 中不超過兩個為

N，且 A^2 與 A^4 皆不為 N；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(S)-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；

R^1 為 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、氮-喹唑啉基、呋嗪基與氮-呋嗪基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪啶基、三唑基、嘧啶基、異嘧啶基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪啶基、苯并嘧啶基、苯并異嘧啶基或苯并噻唑基，其中各環係視情況獨立被一或多個 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 之取代基取代；

R^2 為 H、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基及 C_{2-10} -炔基視情況包含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，

或若為雙環狀，則視情況包含1-6個雜原子，該雜原子係選自O、N或S，其中該C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個R¹¹、R¹²、R¹³、NR¹¹R¹¹、NR¹¹R¹²、OR¹¹、SR¹¹、OR¹²、SR¹²、C(O)R¹¹、C(S)R¹¹、CN(CN)R¹¹、C(O)R¹²、C(S)R¹²、CN(CN)R¹²、C(O)C(O)R¹¹、OC(O)R¹¹、COOR¹¹、C(O)SR¹¹、C(O)C(O)R¹²、OC(O)R¹²、COOR¹²、C(O)SR¹²、C(O)NR¹¹R¹¹、C(S)NR¹¹R¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(S)NR¹¹R¹²、OC(O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(O)R¹¹、NR¹¹C(O)R¹²、NR¹¹C(S)R¹¹、NR¹¹C(S)R¹²、NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹、NR¹¹C(O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(S)NR¹¹R¹¹、NR¹¹C(S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(O)OR¹¹、NR¹¹C(O)OR¹²、NR¹¹C(O)C(O)R¹¹、NR¹¹C(O)C(O)R¹²、NR¹¹C(O)C(O)NR¹¹R¹²、S(O)₂R¹¹、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹¹R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹¹S(O)₂R¹¹或NR¹¹S(O)₂R¹²之取代基取代；

各R⁴、R⁵、R⁶及R⁷係獨立為H、鹵基、鹵烷基、NO₂、CN、NR⁸R⁸、NR⁸R⁹、OR⁸、OR⁹、SR⁸、SR⁹、C(O)R⁸、C(O)R⁹、OC(O)R⁸、C(O)OR⁸、C(O)NR⁸R⁸、C(O)NR⁸R⁹、NR⁸C(O)R⁸、NR⁸C(O)R⁹、NR⁸C(O)NR⁸R⁸、NR⁸C(O)NR⁸R⁹、NR⁸C(O)OR⁸、NR⁸C(O)OR⁹、S(O)₂R⁸、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁸R⁸、S(O)₂NR⁸R⁹、NR⁸S(O)₂NR⁸R⁸、NR⁸S(O)₂NR⁸R⁹、NR⁸S(O)₂R⁸、NR⁸S(O)₂R⁹、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基或C₄₋₁₀-環烯基，各C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基及C₄₋₁₀-環烯基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子，且視情況被

一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

或者， R^4 與 R^5 一起採用而形成飽和或部份或完全不飽和 5-6 員單環狀環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-3 個 R^8 、 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $N^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO₂、NH₂、乙醯基、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基、C₄₋₁₀-環烯基、C₁₋₁₀-烷胺基-、C₁₋₁₀-二烷胺基-、C₁₋₁₀-烷氧基、C₁₋₁₀-硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和 5-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中各 C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-環烷基、C₄₋₁₀-環烯基、C₁₋₁₀-烷胺基-、C₁₋₁₀-二烷胺基-、C₁₋₁₀-烷氧基、C₁₋₁₀-硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、NH₂、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基或苯基之取代基取代；

R^{11} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、乙醯基、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基或 C₃₋₁₀-環烷基，各 C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基及 C₃₋₁₀-環烷基視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR¹²R¹³、NR¹³R¹³、OR¹²、SR¹²、OR¹³、SR¹³、C(O)R¹²、OC(O)R¹²、COOR¹²、C(O)R¹³、OC(O)R¹³、COOR¹³、C(O)NR¹²R¹³、C(O)NR¹³R¹³、NR¹³C(O)R¹²、NR¹³-C(O)R¹³、NR¹³C(O)NR¹²R¹³、NR¹³C(O)NR¹³R¹³、NR¹³C(O)OR¹²、NR¹³C(O)OR¹³、

$\text{OC(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{13} 、酮基、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 C(O)R^{13} 、 COOR^{13} 、 $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 或 $\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 之取代基取代；

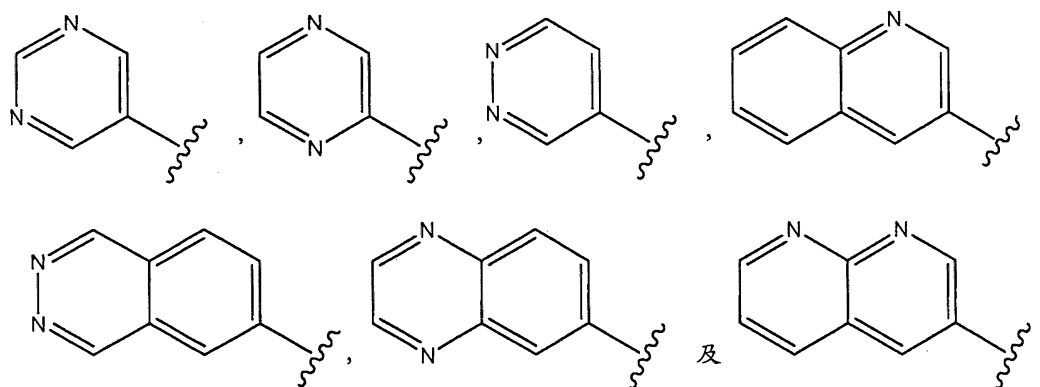
或者， R^{11} 與 R^{12} 一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子，且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 之取代基取代；且

R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀或 6-12 員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且視情

況獨立被 1-5 個鹵基、鹵烷基、CN、NO₂、NH₂、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代；

其條件是 (1) 當 R¹ 為 3-吡啶基時，則 L¹ 不為 -NR⁷C(O)-；或 (2) 當 R¹ 為 3-吡啶基時，則 L¹ 不為 -NR⁷C(O)-(鄰-Ph-苯基)；或 (3) 當 R¹ 為 3-吡啶基時，其未包含四級氮原子；或 (4) 該化合物不為 (a) N,N'-雙(2,6-二胺基-1,4-二氫-4-酮基-5-嘧啶基-1,4)-苯二羧醯胺，或 (b) N-(3-吡啶基)-4-[1,2,3,4-四氫-2,4-二酮基-5-嘧啶基)磺醯基)胺基]苯甲醯胺。

21. 如請求項 20 之化合物，其中 R¹ 係選自



其中各環係視情況獨立被一或多個 R⁸、R⁹、NR⁸R⁸、NR⁸R⁹、OR⁸、OR⁹、SR⁸、SR⁹、C(O)R⁸、C(O)R⁹、OC(O)R⁸、C(O)OR⁸、C(O)NR⁸R⁸、C(O)NR⁸R⁹、NR⁸C(O)R⁸、NR⁸C(O)R⁹、NR⁸C(O)NR⁸R⁸、NR⁸C(O)NR⁸R⁹、NR⁸C(O)OR⁸、NR⁸C(O)OR⁹、S(O)₂R⁸、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁸R⁸、S(O)₂NR⁸R⁹、NR⁸S(O)₂NR⁸R⁸、NR⁸S(O)₂NR⁸R⁹、NR⁸S(O)₂R⁸或 NR⁸S(O)₂R⁹ 之取代基取代。

22. 如請求項 20 之化合物，其中 A¹、A²、A³ 及 A⁴ 之一為 N。

23. 如請求項 20 之化合物，其中

A^1 為 CR^4 ，其中 R^4 為鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 CN 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 或 C_{1-10} -烷基；

A^2 為 CH ；

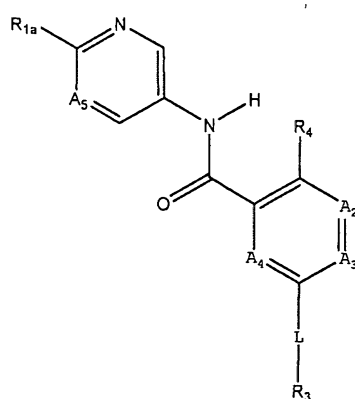
A^3 為 CH ；

A^4 為 CH ；且

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；且

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況如請求項 20 中之定義經取代。

24. 一種式 III 化合物：



III

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、衍生物或前體藥物，其中

A^2 為 CR^5 或 N ；

A^3 為 CH 或 N；

A^4 為 CR^7 或 N，其條件是 (1) A^2 、 A^3 及 A^4 中不超過一個為 N；

A^5 為 CH 或 N；

L 為 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 或 $-NR^7S(O)_2-$ ；

R^{1a} 為 H、 R^8 、 R^9 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)OR^8$ 、 $NR^8C(O)OR^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ ；

R^3 為 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀非芳族雜環族環系統或 5-6 員單環狀或 9-10 員雙環狀芳族環系統，該由碳原子所形成之芳族環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中該 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、非芳族雜環系統及芳族環系統係視情況獨立被一或多個 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $CN(CN)R^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(S)R^{12}$ 、 $CN(CN)R^{12}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)SR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(S)NR^{11}R^{12}$ 、

$\text{OC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(S)R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(S)R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(S)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(S)NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(O)OR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)C(O)R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)C(O)R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(O)C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 或
 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ 之取代基取代；

R^4 為鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 OH 或
 C_{1-10} -烷基；

各 R^5 與 R^7 係獨立為 H 、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 NO_2 、
 CN 、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 OR^8 、 OR^9 、 SR^8 、 SR^9 、 C(O)R^8 、 C_{1-10} -
 烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯
 基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選自 N 、 O 及 S 之雜原
 子，且視情況被一或多個 R^9 或 R^{10} 之取代基取代；

R^8 為 H 、鹵基、鹵烷基、 CN 、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷
 基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、
 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含1-4個選
 自 N 、 O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 NR^8R^9 、
 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 C(O)R^8 、 OC(O)R^8 、 COOR^8 、
 C(O)R^9 、 OC(O)R^9 、 COOR^9 、 $\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^8$ 、
 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^8)$ 、
 $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$ 、 $\text{OC(O)NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{OC(O)NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 或 R^9 之取代基取代；

R^9 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代；

R^{10} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基、 C_{1-10} -二烷胺基、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基或飽和或部份或完全不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，其中各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基、 C_{3-10} -環烷基、 C_{4-10} -環烯基、 C_{1-10} -烷胺基、 C_{1-10} -二烷胺基、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -硫代烷氧基及該環系統之環係視情況獨立被 1-3 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、酮基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、異丙胺、二丙胺、二異丙基胺、苄基

或苯基之取代基取代；

R^{11} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、乙醯基、 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基或 C_{3-10} -環烷基，各 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基、 C_{2-10} -炔基及 C_{3-10} -環烷基視情況包含 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況被一或多個 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 或 R^{13} 之取代基取代；

R^{12} 為部份或完全飽和或不飽和 3-8 員單環狀、6-12 員雙環狀或 7-14 員三環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，或若為三環狀，則視情況包含 1-9 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且其中該環系統之各環係視情況獨立被 1-3 個 R^{13} 、酮基、 $NR^{13}R^{13}$ 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{13}$ 或 $NR^{13}S(O)_2R^{13}$ 之取代基取代；

或者， R^{11} 與 R^{12} 一起採用而形成部份或完全飽和或不飽和 5-6 員環，該環具有碳原子，視情況包含 1-3 個選自 O、N 或 S 之雜原子且該環係視情況獨立被 1-5 個 R^{13} 取代基取

代；且

R^{13} 為 H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、酮基、乙醯基、苄基、環丙基、環丁基或部份或完全飽和或不飽和 5-8 員單環狀或 6-12 員雙環狀環系統，該由碳原子所形成之環系統，若為單環狀，則視情況包含 1-3 個雜原子，或若為雙環狀，則視情況包含 1-6 個雜原子，該雜原子係選自 O、N 或 S，且視情況獨立被 1-5 個鹵基、鹵烷基、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、異丙基胺基、苄基或苯基之取代基取代，

其條件是，該化合物不為 (a) 5-[(4-甲基苯基)磺醯基胺基]-N-3-吡啶基-6-(3-吡啶基甲氧基)-吡啶羧醯胺，或 (b) 5-溴-N,N'-雙-[2-(苯基胺基)-3-吡啶基]-1,3-苯二羧醯胺。

25. 如請求項 24 之化合物，其中

A^5 為 CH；且

L 為 $-C(O)NR^7-$ 。

26. 如請求項 25 之化合物，其中 R^{1a} 為 H、 NR^8R^8 、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^8$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $S(O)_2NR^8R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^8$ 、 $NR^8S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^8S(O)_2R^8$ 或 $NR^8S(O)_2R^9$ 。

27. 如請求項 26 之化合物，其中

R^8 為 H 或 C_{1-10} -烷基，其中 C_{1-10} -烷基係視情況被一或多個 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 或 R^9 之取代基取代；且

R^9 為 C_{3-10} -環烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四氫吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、四氫喹唑啉基、四氫異喹唑啉基、嗎福啉基、硫苯基、呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代。

28. 如請求項 24 之化合物，其中 R^{12} 係為選自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、硫苯基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基或苯并噻唑基，其每一個係視情況獨立被 1-3 個 R^{10} 、酮基、 $NR^{10}R^{10}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 之取代基取代。

基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、四氫呋喃基、四氫吡咯基、二氫呋唑基、異二氫呋唑基、噻唑啉基、二氫吡唑基、嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、哌喃基、二呋嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基之環，其中該環係視情況獨立被1-3個R¹³取代基取代。

29. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如請求項1之化合物。
30. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如請求項11之化合物。
31. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與如請求項24之化合物。
32. 一種如請求項1之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在病患中降低TNF-a、IL-1、IL-6或IL-8之任一種或其組合之血漿濃度。
33. 一種如請求項11之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在病患中降低TNF-a、IL-1、IL-6或IL-8之任一種或其組合之血漿濃度。
34. 一種如請求項1之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在病患中治療風濕性關節炎、柏哲德氏病、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤、葡萄膜炎、急性或慢性骨髓性白血病、胰β細胞破壞、骨關節炎、風濕性脊椎炎、痛風性關節炎、炎性腸疾病、成人呼吸困難徵候簇(ARDS)、牛皮癬、克隆氏病、過敏性鼻炎、潰瘍性結腸炎、過敏性反應、接觸性皮膚炎、氣喘、肌肉退化、惡病質、賴透氏徵候簇、第I

型糖尿病、第II型糖尿病、骨質耗損疾病、移植對宿主反應、阿耳滋海默氏疾病、中風、心肌梗塞、絕血再灌注損傷、動脈粥瘤硬化、腦部創傷、多發性硬化、腦型瘧、敗血病、敗血性休克、毒性休克徵候簇、熱病，歸因於HIV-1、HIV-2、HIV-3之肌痛，巨細胞病毒(CMV)、流行性感冒、腺病毒、疱疹病毒、帶狀疱疹感染或其組合。

35. 一種如請求項11之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在病患中治療與不適當c-kit激酶所媒介之訊息轉導有關聯之異常症狀。

36. 如請求項35之用途，其中症狀係選自包括纖維變性疾病、著色性蕁麻疹、一或多種肥大細胞腫瘤之存在、嚴重氣喘、風濕性關節炎、硬皮病、多發性硬化及與過敏反應有關聯之銘鼻炎。

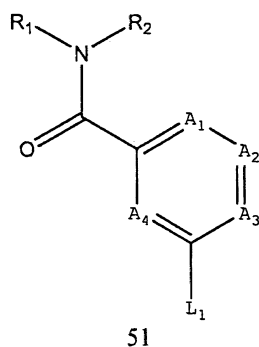
37. 如請求項36之用途，其中纖維變性疾病為自發性肺纖維變性。

38. 如請求項35之用途，其中症狀係選自包括在病患中之組織胺過度生產、自身免疫疾病、著色性蕁麻疹、小細胞肺臟癌症、急性骨髓細胞白血病、急性淋巴球白血病、脊髓發育不良徵候簇、慢性骨髓性白血病、結腸直腸腫瘤、胃癌、胃腸基質腫瘤、睪丸癌、神經膠質母細胞瘤、星細胞瘤，纖維變性疾病，包括但不限於自發性肺纖維變性，或其組合。

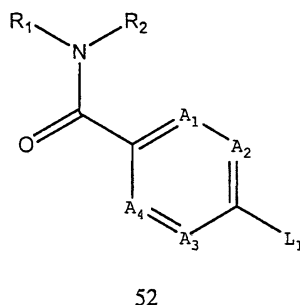
39. 如請求項35之用途，其中藥劑係併用一或多種化合物，選自色磷素(tyrophostin) AG490、愛瑞沙(Iressa)、STI-571、SU5416

及塔西發 (Tarceva)。

40. 一種如請求項 24 之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在病患中治療與不適當 c-kit 激酶所媒介之訊息轉導有關聯之異常症狀。
41. 一種製造如請求項 1 之化合物之方法，此方法包括使化合物 51



- 其中 A^1, A^2, A^3, A^4, R^1 及 R^2 均如請求項 1 中之定義，且 L^1 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，與具有通式 L_2-R_3 之化合物反應，其中 L_2 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，以製造如請求項 1 之化合物。
42. 一種製造如請求項 11 之化合物之方法，此方法包括使化合物 52



- 其中 A^1, A^2, A^3, A^4, R^1 及 R^2 均如請求項 10 中之定義，且 L^1 為 NH_2 、 $COOH$ 、 $C(O)Cl$ 、 SO_2Cl 、 $OC(O)OH$ 或 $OC(O)Cl$ ，與具有

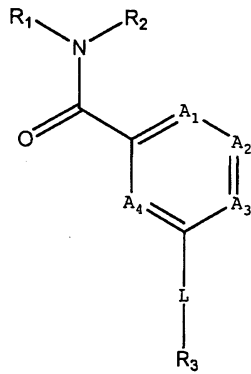
通式 L2-R3 之化合物反應，其中 L2 為 NH_2 、 COOH 、 C(O)Cl 、 SO_2Cl 、 OC(O)OH 或 OC(O)Cl ，以製造如請求項 20 之化合物。

七、指定代表圖：

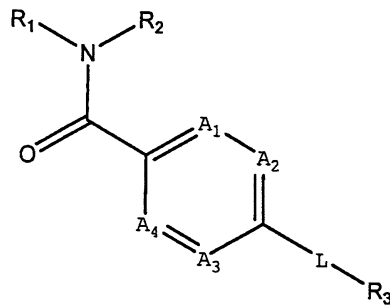
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I



II