



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201533028 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：103118934

(51)Int. Cl. :      *C07D213/75 (2006.01)*  
*C07D403/04 (2006.01)*  
*C07D417/04 (2006.01)*  
*C07D471/04 (2006.01)*  
*C07D487/04 (2006.01)*  
*A61K31/437 (2006.01)*  
*A61K31/4545 (2006.01)*  
*A61K31/519 (2006.01)*  
*A61K31/5377 (2006.01)*

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 29 日

*C07D277/32 (2006.01)*  
*C07D403/14 (2006.01)*  
*C07D417/14 (2006.01)*  
*C07D473/00 (2006.01)*  
*A61K31/426 (2006.01)*  
*A61K31/44 (2006.01)*  
*A61K31/506 (2006.01)*  
*A61K31/52 (2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/05/30 美國 61/829,190

(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)  
美國

(72)發明人：張 超 ZHANG, CHAO (US)；賀斯 克勞斯 彼德 HIRTH, KLAUS-PETER (US)；伊布拉辛 普拉哈 N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；南斯皮 馬瑞卡 NESPI, MARIKA (IT)；施 松遠 SHI, SONGYUAN (US)；史匹維克 韋恩 SPEVAK, WAYNE (US)；何貝特 葛斯頓 G HABETS, GASTON G. (NL)；柏頓 伊莉莎白 A BURTON, ELIZABETH A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：7 共 269 頁

(54)名稱

用於激酶調節之化合物及其適應症

COMPOUNDS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

(57)摘要

本發明闡述作用於蛋白質激酶之化合物及調控蛋白質激酶路徑之方法以及使用該等化合物治療與蛋白質激酶之異常活性有關之疾病及病狀的方法。

Compounds active on protein kinases and methods for regulating protein kinase pathways are described, as well as methods of using such compounds to treat diseases and conditions associated with aberrant activity of protein kinases.

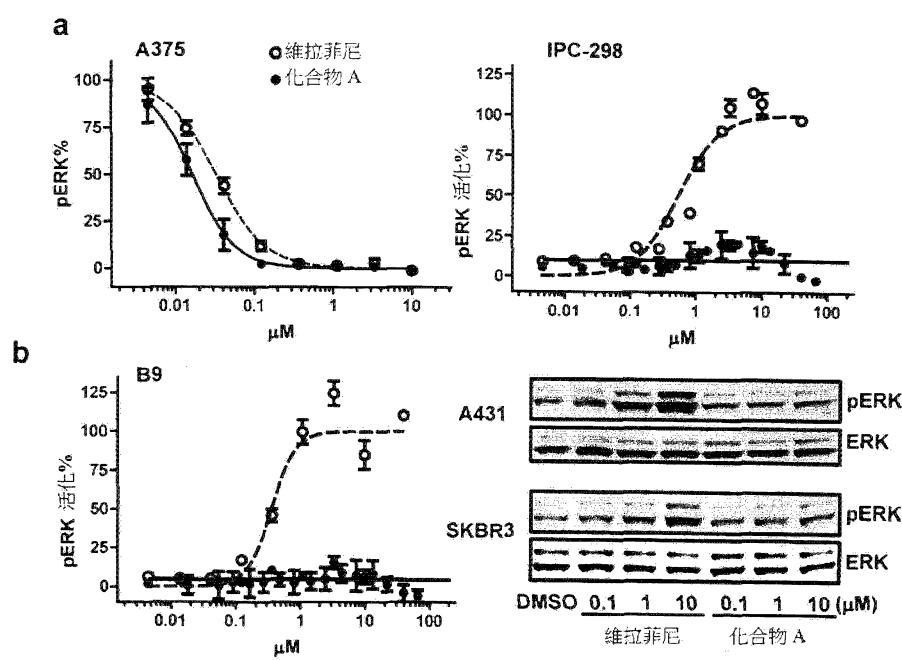


圖 1

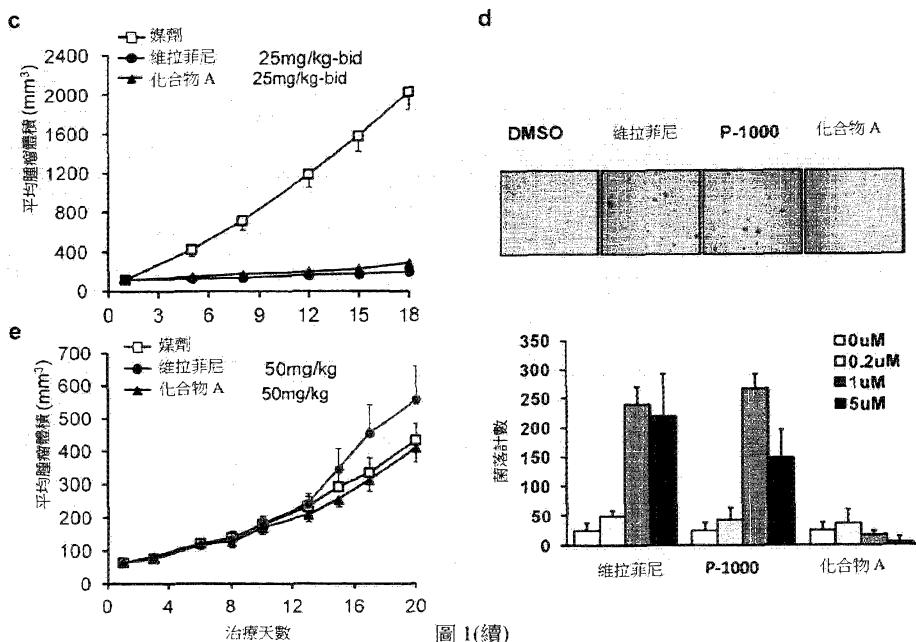
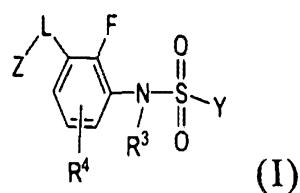


圖 1(續)



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

用於激酶調節之化合物及其適應症

COMPOUNDS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS THEREFOR

本申請案在35 U.S.C. § 119(e)下主張2013年5月30日提出申請之美國臨時申請案第61/829,190號之權益，其以引用方式併入本文中。

## 【技術領域】

本揭示內容係關於選擇性調節激酶之激酶抑制劑及其用途。特定實施例涵蓋適於藉由調節激酶活性來治療之疾病適應症。

## 【先前技術】

受體蛋白激酶調控控制或涉及控制大量包含以下之生理學功能之關鍵信號轉導級聯：細胞生長及增殖、細胞分化、細胞發育、細胞分裂、細胞黏附、應力反應、短程接觸介導之軸突導向、轉錄調控、異常有絲分裂、血管生成、血管發育期間之異常內皮細胞-細胞或細胞-基質相互作用、發炎、淋巴造血幹細胞活性、針對特定細菌之保護性免疫性、過敏性哮喘、對JNK信號轉導路徑活化之異常組織特異性反應、細胞轉變、記憶、細胞凋亡、神經肌肉突觸處之競爭活性依賴性突觸改質、疾病之免疫學調介及鈣調控。

與蛋白質激酶之異常調控有關之實例性疾病狀態包含(例如但不限於) I型尖頭並指/趾、急性骨髓性白血病、AIDS誘導之非何傑金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化、關節炎、哮喘、動脈粥樣硬化、特應性皮炎、自體免疫疾病、細菌感染、膀胱癌、乳癌、中樞神經系統

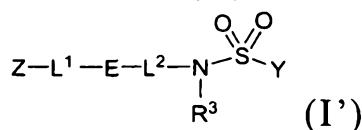
癌、結腸癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、胃腸道癌、卵巢癌、心臟衰竭、慢性骨髓性白血病、結腸癌瘤、結腸直腸癌、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、克魯宗症候群(Crouzon Syndrome)、糖尿病、糖尿病性腎病變、肺氣腫、子宮內膜異位症、表皮樣癌、纖維變性病症、胃腸道間質腫瘤(GIST)、腎小球腎炎、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、頭部傷害、肝細胞癌瘤、赫希施普龍氏病(Hirschsprung's disease)、人類神經膠質瘤、免疫缺陷疾病、發炎性病症、缺血性中風、傑克遜-威爾斯症候群(Jackson-Weiss syndrome)、平滑肌肉瘤、白血病、狼瘡性腎炎、惡性黑素瘤、惡性腎硬化、肥大細胞增生病、肥大細胞腫瘤、結腸黑素瘤、MEN2症候群、代謝病症、偏頭痛、多發性硬化、骨髓增殖性病症、腎炎、神經退化性疾病、神經創傷疾病、肺癌、非小細胞肺癌、器官移植排斥、骨質疏鬆症、疼痛、帕金森氏病(Parkinson's disease)、普發症候群(Pfeiffer Syndrome)、多囊性腎臟疾病、原發性淋巴管性水腫、前列腺癌、牛皮癬、血管再狹窄、類風濕性關節炎、皮膚及組織瘢痕形成、選擇性T細胞缺陷(STD)、嚴重合併性免疫缺陷(SCID)、小細胞肺癌、脊髓傷害、鱗狀細胞癌瘤、全身性紅斑狼瘡、睪丸癌、血栓性微血管病症候群、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、X-連鎖無丙種球蛋白血症、病毒感染、糖尿病性視網膜病、脫髮、勃起功能障礙、黃斑變性、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、骨髓增生異常症候群(MDS)、多發性神經纖維瘤及結節性硬化。

癌症中活化BRAF突變(主要係賴氨酸-600或BRAF<sup>V600</sup>之錯義取代)之鑑別證實BRAF在該等惡性腫瘤之發病機制中發揮重要作用(Davies, H.等人,Nature 417, 949-954 (2002))。特定BRAF抑制劑(包含維拉菲尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib))皆已顯示客觀腫瘤反應及(在維拉菲尼之情形下)在突變體BRAF<sup>V600</sup>驅動之黑素瘤中之整

體存活益處(Flaherty, K. T.等人，*N Engl J Med* **363**, 809-819 (2010)；Chapman, P. B.等人，*N Engl J Med* **364**, 2507-2516 (2011)；Sosman, J. A.等人，*N Engl J Med* **366**, 707-714 (2012)；Hauschild, A.等人，*Lancet* **380**, 358-365 (2012)；Bollag, G.等人，*Nature* **467**, 596-599 (2010)；及 Stellwagen, J. C.等人，*Bioorg Med Chem Lett* **21**, 4436-4440 (2011))。基於BRAF抑制劑之療法中之臨床有效性取決於具有BRAF突變之腫瘤中MAPK路徑輸出的完全廢除(Bollag, G.等人，*Nature* **467**, 596-599 (2010))。然而，該等化合物自相矛盾地活化具有致癌RAS或升高之上游受體信號傳導之細胞中之MAPK路徑(Hatzivassiliou, G.等人，*Nature* **464**, 431-435 (2010)；Heidorn, S. J.等人，*Cell* **140**, 209-221 (2010)；及 Poulikakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M. & Rosen, N. *Nature* **464**, 427-430 (2010))。此活化可引起細胞增殖且在臨牀上與有時在開始療法數週內皮膚鱗狀細胞癌瘤(cuSCC)及角化棘皮瘤(KA)之出現有關(Hauschild, A.等人，*Lancet* **380**, 358-365 (2012)；Bollag, G.等人，*Nature* **467**, 596-599 (2010)；Huang, V., Hepper, D., Anadkat, M. & Cornelius, L. *Arch Dermatol* **148**, 628-633 (2012)；及 Anforth, R. M.等人，*Br J Dermatol* **167**, 1153-1160 (2012))。因此，業內需要用於調節受體蛋白激酶之化合物及其使用方法。本文之揭示內容符合此需要及其他需要。

### 【發明內容】

在一態樣中，本文提供具有式(I')之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或異構體，

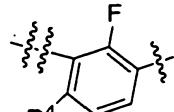
Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)；

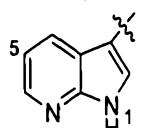
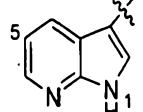
$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地係視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基；或 $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成具有0至1個選自O、N或S之其他雜原子之視情況經取代之4-、5或6員雜環烷基環；

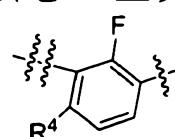
$R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係H、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基；或 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 基團中之任兩者與其所附接之碳原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之雜原子作為環成員之3至8員視情況經取代之非芳族環；前提係在每次出現時 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 基團中之至少兩者並不同時為氫；

$R^3$ 係H或C<sub>1-6</sub>烷基；

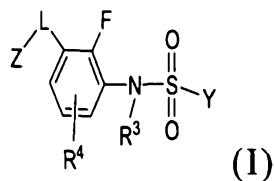
$L^1$ 及 $L^2$ 各自獨立地係鍵、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-或視情況經取代之-C(=CH<sub>2</sub>)-，其中兩個附接至-C(=CH<sub>2</sub>)-基團中之同一亞甲基碳之取代基視情況一起形成具有0至4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；E係視情況經取代之芳基或視情況經取代之5或6員雜芳基；Z係視情況經取代之

芳基或視情況經取代之雜芳基，在 $L^2$ 係鍵且E係  時，則Z並

非5位視情況經取代之  核心，且其中  中之波浪線指示附

接至分子之其他部分，其中  中之單波浪線指示附接至-N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>Y基團且雙波浪線指示附接至E且其中R<sup>4</sup>係H或F。

在一些實施例中，本文提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、互變異構體或異構體，

$\text{Y}$ 係 $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 或 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ ；

$\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地係視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基；或 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 與其所附接之氮一起形成具有0至1個選自 $\text{O}$ 、 $\text{N}$ 或 $\text{S}$ 之其他雜原子作為環成員之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；

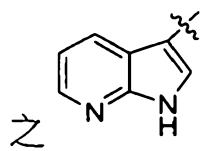
$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$ 各自獨立地係 $\text{H}$ 、視情況經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、視情況經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 鹵代烷基、視情況經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 鹵代烷氧基、視情況經取代之 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基；或 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$ 基團中之任兩者與其所附接之碳原子一起形成具有0至2個選自 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 或 $\text{S}$ 之雜原子作為環成員之3至8員視情況經取代之非芳族環；前提係在每次出現時 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$ 基團中之至少兩者並不同時為氫；

$\text{R}^3$ 係 $\text{H}$ 或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$\text{R}^4$ 係鹵素、氫、 $\text{C}_{1-2}$ 烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 鹵代烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 鹵代烷氧基或 $\text{C}_{1-2}$ 烷氧基；

$\text{L}$ 係鍵、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或視情況經取代之 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ ，其中兩個附接至 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 基團中之同一亞甲基碳之取代基視情況一起形成具有0至4個選自 $\text{O}$ 、 $\text{N}$ 或 $\text{S}$ 之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中 $\text{N}$ 及 $\text{S}$ 視情況經氧化；

$\text{Z}$ 係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，前提係在 $\text{R}^4$ 相對於苯基環上之 $-\text{L-Z}$ 取代基附接於鄰位處時， $\text{Z}$ 並非視情況經取代



之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點；且前提係化合物並非4-[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶或4-[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

在另一態樣中，本文提供調控或調節MAPK路徑信號傳導之方法。該方法包含選擇性抑制突變體RAF激酶，其中抑制突變體激酶並不引起或誘導pERK之活化及上游EGFR配體之表現。在一些實施例中，突變體RAF激酶係突變體BRAF激酶。在某些實施例中，該方法包含使用如本文所闡述之化合物來調控或調節MAPK路徑信號傳導。

在另一態樣中，本文提供一種組合物。該組合物包含具有胺礦醯基胺基部分之化合物、式(I)或(I')或式(I)之任一子通式之化合物、如申請專利範圍任一項中所列舉及本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。本揭示內容亦提供一種組合物，其包含如申請專利範圍中所列舉及本文所闡述之化合物、醫藥上可接受之賦形劑或載劑及另一治療劑。

### 【圖式簡單說明】

**圖1.Paradox Breaker** (例如含有-N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>Y部分之化合物)使MAPK路徑抑制與相反路徑活化性質毫無關係。**a**，A375 (BRAF<sup>V600E</sup>)細胞系中之pERK IC<sub>50</sub>曲線以及B9 (HRAS<sup>Q61L</sup>)及IPC-298 (NRAS<sup>Q61L</sup>)細胞系中之pERK EC<sub>50</sub>曲線。對於EC<sub>50</sub>而言，將數據正規化至藉由10 μM化合物P-1000誘導之pERK含量(設定為100%)。**b**，藉由維拉菲尼或式(I)化合物(例如化合物A)處理之人類SCC細胞系A431及人類乳房癌瘤細胞系SKBR3中之pERK之免疫印跡分析。**c**，化合物A及維拉菲尼處理抑制COLO205人類結腸直腸癌異種移植物之生長。**d**，B9細胞

在增加濃度之維拉菲尼及化合物P-1000存在下顯示增加之錨定不依賴性細胞生長，而式(I)化合物(例如化合物A)並無效應。e，B9皮下異種移植植物由以50 mg/kg投與之維拉菲尼刺激，但並不由相同劑量(及暴露)下之化合物A刺激。

**圖2.** EGFR信號傳導與維拉菲尼誘導之cuSCC之間之關聯。**a**，239個Affymetrix基因探針之分級群聚(參見表4之完整列表)，其展示B9細胞中因應於維拉菲尼(233個探針)或式(I)化合物(例如化合物A)(4個探針)處理之改變之表現。標記單一重疊Cyp1b1及4種代表性MAPK路徑反應性基因以及三種編碼EGFR配體之基因。插圖展示4種EGFR配體以及EGFR本身之表現之倍數變化。**b**，維拉菲尼(而非化合物A)誘導B9細胞中之TGF $\alpha$ 蛋白質表現。**c**，外源性TGF $\alpha$ 刺激B9細胞之錨定不依賴性生長。**d**，埃羅替尼(Erlotinib)抑制B9細胞之維拉菲尼誘導之生長。

**圖3.**闡釋Paradox Breaker (例如含有胺礦醯基胺基部分之化合物或式(I')或(I)之化合物)之不同分子機制。**a**，化合物A中之N-乙基甲基-胺礦醯基尾(其中碳原子為綠色)及維拉菲尼之丙基-礦醯胺尾(其中碳原子為青色)之對比結合。自二聚體界面觀看複合物。去除N葉以展示抑制劑及其與4殘基R脊柱(Leu505、Ile527、Leu567及Phe595)及 $\alpha$ C螺旋(橙色)之相互作用。化合物A中N-甲基周圍之虛表面圖解說明其與R脊柱殘基Leu505之緊密接觸。DFG基序之Phe595繪示為球體以指示活化環之內DFG構形(1型結合模式)。其他袋殘基以棒給出；**b**，在使用增加濃度之化合物A或維拉菲尼處理細胞一小時之後B9及IPC-298中之BRAF-CRAF異源二聚體，**c**，SKMEL-239親代細胞系及表現BRAF<sup>V600E</sup>之剪接變體之代表性維拉菲尼抗性純系(C3)中維拉菲尼及化合物A之pMEK及生長IC50曲線。維拉菲尼抗性細胞對Paradox Breaker保持相對敏感。

**圖4.** Paradox Breaker之結構決定子N-乙基甲基-胺礦醯基可轉移至另一化學序列上以顯著改變其生物特徵。達拉菲尼(BRAF<sup>V600E</sup>細胞系中之pERK之高強抑制劑)在突變體NRAS細胞系(B9及IPC-298)中展現異常鐘型pERK活化曲線。使用N-乙基甲基礦醯胺代替2,6-二氟-苯基礦醯胺得到之化合物(P-0352)展示在突變體RAS細胞中顯著減小pERK活化且在BRAF<sup>V600E</sup>細胞系(A375)中pERK IC<sub>50</sub>僅中度降低。

**圖5.**含有胺礦醯基胺基部分之化合物(例如式(I)化合物，例如化合物A)及維拉菲尼在阻斷以下細胞中之pERK信號傳導方面展示類似效力：**(a)**人類BRAF<sup>V600E</sup>黑素瘤細胞COLO829以及**(b)** RAS活化之人類結腸直腸癌瘤細胞系HCT116 (KRAS<sup>G13D</sup>)、**(c)** EGFR過度表現之人類SCC細胞系A431或**(d)** HER2過度表現之人類乳房癌瘤細胞系SKBR3，維拉菲尼自相矛盾地活化MAPK信號傳導，而化合物A引起可忽略之pERK增加。使用AlphaScreen®分析生成COLO829及HCT116中之pERK曲線。**(c)**及**(d)**圖1c中之免疫印跡之量化。

**圖6.**維拉菲尼顯著誘導經轉變角質形成細胞中之EGFR配體之表現。**a**及**b**，藉由ELISA分析證實，維拉菲尼上調B9細胞上清液中之AREG蛋白質且其上調B9細胞裂解物中之HB-EGF。含有胺礦醯基胺基部分之化合物(例如式(I)化合物)並不誘導EGFR配體之表現。**c**及**d**，外源性EGFR配體AREG及HB-EGF概括維拉菲尼之生長刺激效應。

**圖7.**藉由RAF抑制劑調節RAF二聚合。**a**，檢測內源性BRAF-CRAF異源二聚體之裂解物免疫印跡。除Paradox Breaker(例如含有胺礦醯基胺基部分之化合物或式(I)化合物)外，所有已知RAF抑制劑皆誘導BRAF-CRAF二聚體形成。**b**，使用重組激酶結構域之生物化學二聚合分析展示，式(I)化合物(例如化合物A)中斷BRAF-CRAF異源二聚體及CRAF同源二聚體之形成。



## 【實施方式】

### I. 定義

如本文中所使用，除非另外明確指示，否則應用下列定義。

此處應注意，除非上下文另外明確指示，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包含複數個指示物。

「鹵素」或「鹵基」係指所有鹵素，亦即氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

「羥基(Hydroxyl或hydroxy)」係指基團-OH。

「硫醇」係指基團-SH。

除非另外說明，否則術語「烷基」(本身或作為另一取代基之一部分)意指具有指定碳原子數(亦即C<sub>1-6</sub>意指1至6個碳)之直鏈或具支鏈烴。代表性烷基包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個碳原子之直鏈及具支鏈烷基。其他代表性烷基包含具有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之直鏈及具支鏈烷基。烷基之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及諸如此類。對於本文中之每一定義(例如烷基、烷氧基、烷基胺基、烷硫基、伸烷基、鹵代烷基、芳基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、雜芳基烷基)而言，在並未包含前綴以指示烷基部分中之碳原子數時，烷基部分或其部分具有12個或較少主鏈碳原子或8個或較少主鏈碳原子或6個或較少主鏈碳原子。舉例而言，C<sub>1-6</sub>烷基係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或具支鏈烴且包含但不限於C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>2-7</sub>烷基及C<sub>3-6</sub>烷基。「氟取代烷基」表示經一或多個氟原子取代之烷基(例如全氟烷基)，其中較佳地低碳數烷基經1、2、3、4或5個氟原子(亦1、2或3個氟原子)取代。儘

管應理解取代係附接於任一可用原子處以產生穩定化合物，但在視情況經取代之烷基係諸如-OR (例如烷氧基)、-SR (例如硫代烷基)、-NHR (例如烷基胺基)、-C(O)NHR及諸如此類等部分之R基團時，烷基R基團之取代應使得結合至部分之任一O、S或N (N係雜芳基環原子之情形除外)之烷基碳的取代不包含以下取代基：其中取代基之任一O、S或N (N係雜芳基環原子之情形除外)與結合至部分之任一O、S或N之烷基碳結合。如本文中所使用，「氣化C<sub>1-6</sub>烷基」意欲包含部分氣化或全氣化C<sub>1-6</sub>烷基。非限制性實例包含-CD<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>-、-CD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CD(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及諸如此類。

術語「伸烷基」(本身或作為另一取代基之一部分)意指衍生自具有前綴中所指示碳原子數之烷烴之直鏈或具支鏈飽和二價烴部分。舉例而言，(亦即，C<sub>1-6</sub>意指1至6個碳；C<sub>1-6</sub>伸烷基意欲包含亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基、伸己基及諸如此類)。C<sub>1-4</sub>伸烷基包含亞甲基-CH<sub>2</sub>-、伸乙基-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、伸丙基-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-及伸異丙基-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-。通常，烷基(或伸烷基)具有1至24個碳原子，其中彼等具有10個或較少、8個或較少或6個或較少碳原子之基團在本揭示內容中較佳。在並未包含前綴以指示伸烷基部分中之碳原子數時，伸烷基部分或其部分具有12個或較少主鏈碳原子或8個或較少主鏈碳原子、6個或較少主鏈碳原子或4個或較少主鏈碳原子。

術語「伸烯基」意指具有前綴中所指示碳原子數且含有至少一個雙鍵之直鏈雙價烴基團或具支鏈二價烴基團。舉例而言，亦即，C<sub>2-6</sub>意指2至6個碳；C<sub>2-6</sub>伸烯基意欲包含但不限於-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-、-CH=CH-CH=CH-及諸如此類。類似地，術語「伸炔基」係指含有至少一個三鍵且具有前綴中所指示碳原



子數之直鏈雙價烴基團或具支鏈二價烴基團。舉例而言， $C_{2-6}$ 意指2至6個碳； $C_{2-6}$ 伸炔基意欲包含但不限於 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv CCH_2-$ 、 $-C\equiv CCH(CH_3)-$ 及諸如此類。在並未包含前綴以指示伸烯基或伸炔基部分中之碳原子數時，伸烯基部分或其部分具有12個或較少主鏈碳原子或8個或較少主鏈碳原子或6個或較少主鏈碳原子或4個或較少主鏈碳原子。

「環烷基」、「碳環(Carbocyclic或Carbocycle)」(本身或作為另一取代基之一部分)意指具有前綴中所指示碳原子數或(若未指定)具有3-10、亦3-8、更佳地3-6個環成員/環之飽和或不飽和、非芳族單環、雙環或三環碳環系統，例如環丙基、環戊基、環己基、1-環己烯基、金剛烷基及諸如此類，其中一或兩個環碳原子可視情況由羰基代替。環烷基係指具有指示環原子數之烴環(舉例而言， $C_{3-8}$ 環烷基意指3至8個環碳原子)。「環烷基」或「碳環」係指單環、雙環或多環基團，例如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷等。在結合環烷基取代基使用時，術語「多環」在本文中係指稠合及非稠合烷基環狀結構。「環烷基」或「碳環」可形成橋接環或螺環。環烷基可具有一或多個環雙鍵或三鍵。

「環烷基烷基」意指-(伸烷基)-環烷基，其中如本文所定義之伸烷基具有指示碳原子數或(若未指定)具有6個或較少、較佳地4個或較少主鏈碳原子；且如本文所定義之環烷基具有指示碳原子數或(若未指定)具有3-10、亦3-8、更佳地3-6個環成員/環。 $C_{3-8}$ 環烷基- $C_{1-2}$ 烷基意欲具有3至8個環碳原子及1至2個伸烷基鏈碳原子。實例性環烷基烷基包含(例如)環丙基亞甲基、環丁基伸乙基、環丁基亞甲基及諸如此類。

「鹵代烷基」意欲包含經1至7個鹵素原子取代之烷基。鹵代烷基包含單鹵代烷基及多鹵代烷基。舉例而言，術語「 $C_{1-6}$ 鹵代烷基」

意欲包含三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及諸如此類。

「鹵代烷氧基」意指-O-鹵代烷基，其中鹵代烷基係如本文所定義，例如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、二氟甲氧基及諸如此類。

「烷氧基」意指-O-烷基，其中烷基係如本文所定義。「環烷氧基」係指-O-環烷基，其中環烷基係如本文所定義。「氟取代烷氧基」表示烷基經一或多個氟原子取代之烷氧基，其中較佳地烷氧基經1、2、3、4或5個氟原子(亦1、2或3個氟原子)取代。儘管應理解烷氧基上之取代附接於任一可用原子處以產生穩定化合物，但烷氧基之取代應使得O、S或N(N係雜芳基環原子之情形除外)並不與結合至烷氧基O之烷基碳結合。另外，在將烷氧基闡述為另一部分之取代基之情形下，烷氧基氧並不與結合至其他部分之O、S或N(N係雜芳基環原子之情形除外)之碳原子或其他部分之烯烴或炔烴碳結合。

「胺基」或「胺」表示基團-NH<sub>2</sub>。

「烷基胺基」意指-NH-烷基，其中烷基係如本文所定義。實例性烷基胺基包含CH<sub>3</sub>NH-、乙基胺基及諸如此類。

「二烷基胺基」係指-N(烷基)(烷基)，其中每一烷基獨立地如本文所定義。實例性二烷基胺基包含二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基及諸如此類。

「環烷基胺基」表示基團-NR<sup>dd</sup>R<sup>ee</sup>，R<sup>dd</sup>及R<sup>ee</sup>與氮組合形成5-7員雜環烷基環，其中雜環烷基可在環內含有其他雜原子(例如O、N或S)，且亦可進一步經烷基取代。另一選擇為，「環烷基胺基」係指-NH-環烷基，其中環烷基係如本文所定義。

「烷硫基」涉及-S-烷基，其中烷基係如本文所定義。實例性烷硫基包含CH<sub>3</sub>S-、乙硫基及諸如此類。

「芳基」(本身或作為另一取代基之一部分)意指含有6至14個環



碳原子之單環、雙環或多環聚不飽和芳族烴基團，其可為稠合至一起或共價連接之單環或多環(至多三個環)。未經取代之芳基之非限制性實例包含苯基、1-萘基、2-萘基及4-聯苯。實例性芳基(例如苯基或萘基)可視情況與具有較佳地5-7、更佳地5-6個環成員之環烷基稠合。

「芳基烷基」係指-(伸烷基)-芳基，其中伸烷基係如本文所定義且具有指示碳原子數或(若未指定)具有6個或較少主鏈碳原子或4個或較少主鏈碳原子；且芳基係如本文所定義。芳基烷基之實例包含苄基、苯乙基、1-甲基苄基及諸如此類。

「雜芳基」(本身或作為另一取代基之一部分)係指含有5或6個環原子之單環芳族環基團或具有8至10個原子之雙環芳族基團，其含有一或多個、較佳地1-4個、更佳地1-3個、甚至更佳地1-2個獨立地選自由O、S及N組成之群之雜原子。雜芳基亦意欲包含經氧化S或N，例如亞礦醯基、礦醯基及三級環氮之N-氧化物。碳或氮原子係雜芳基環結構之附接點，從而產生穩定化合物。雜芳基之實例包含但不限於吡啶基、噠嗪基、吡嗪基、吲嗪基、苯并[b]噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁唑基、噁吩基、異噁唑基、噁噁二唑基、異噁唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、三嗪基、喹喔啉基、咤啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲嗪基、苯并三嗪基、噁吩并吡啶基、噁吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噁吩基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、喋啶基及噁二唑基。「含氮雜芳基」係指任一雜原子為N之雜芳基。如本文中所使用，「雜環芳族環」意欲為雜芳基環。

「雜芳基烷基」係指-(伸烷基)-雜芳基，其中伸烷基係如本文所定義且具有指示碳原子數或(若未指定)具有6個或較少主鏈碳原子或4

個或較少主鏈碳原子；且雜芳基係如本文所定義。雜芳基烷基之實例包含2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基及諸如此類。

「雜環烷基」係指含有1至5個選自N、O及S之環雜原子之飽和或不飽和非芳族環烷基，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化，剩餘環原子係C，其中一或兩個C原子可視情況由羰基代替。雜環烷基可為具有3至12個、較佳地4至10個環原子、更佳地5至8個環原子之單環、雙環或多環系統，其中1至5個環原子係選自-N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-之雜原子且另外其中一或兩個環原子視情況由-C(O)-基團代替。雜環烷基亦可為與環烷基、芳基或雜芳基環稠合之雜環烷基環。在存在多個環時，其可稠合至一起或以共價方式連接。每一雜環通常含有1、2、3、4或5個獨立選擇之雜原子。較佳地，該等基團含有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個碳原子、0、1、2、3、4或5個氮原子、0、1或2個硫原子及0、1或2個氧原子。更佳地，該等基團含有1、2或3個氮原子、0-1個硫原子及0-1個氧原子。雜環烷基之非限制性實例包含環氧乙烷基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、丁內醯胺部分、戊內醯胺部分、咪唑啶酮部分、乙內醯脲、二氫雜環戊烷部分、鄰苯二甲醯亞胺部分、六氫吡啶、1,4-二噁烷部分、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基-S-氧化物、硫代嗎啉基-S,S-氧化物、六氫吡嗪基、吡喃基、吡啶部分、3-吡咯啉基、硫代吡喃基、吡喃酮部分、四氫呋喃基、四氫噻吩基、奎寧環基、1-甲基吡啶-2-酮部分、1-甲基-2-側氨基-3-吡啶基、1-甲基-2-側氨基-4-吡啶基、1-甲基-2-側氨基-5-吡啶基、1-甲基-2-側氨基-6-吡啶基及諸如此類。雜環烷基可經由環碳或雜原子附接至分子之其他部分。如本文中所使用，術語「伸雜環烷基」（本身或作為另一取代基之一部分）係指二價雜環烷基，其中雜環烷基係如本文所定義。伸雜環烷基之非限制性實例包含六氫吡嗪-1,4-二基、六

氫吡啶-1,4-二基、1,2,3,6-四氫吡啶-1,4-二基、1,2,3,6-四氫吡啶-1,5-二基、2,3,6,7-四氫-1H-氮呴-1,4-二基、2,3,6,7-四氫-1H-氮呴-1,5-二基、2,5-二氫-1H-吡咯-1,3-二基、氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,5-二基、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,5-二基、3-側氧基嗎啉-2-基、3-側氧基嗎啉-4-基、3-側氧基嗎啉-5-基、3-側氧基嗎啉-6-基、2-側氧基六氫吡嗪-3-基、2-側氧基六氫吡嗪-4-基、2-側氧基六氫吡嗪-5-基、2-側氧基六氫吡嗪-6-基、2-側氧基六氫吡嗪-7-基、六氫吡嗪-1-氧化物-2-基、六氫吡嗪-1-氧化物-3-基、六氫吡嗪-1-氧化物-4-基、吡啶-2-酮-3-基、吡啶-2-酮-4-基、吡啶-2-酮-5-基、吡啶-2-酮-6-基、吡啶-2-酮-7-基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫吡嗪基、異噁唑啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑-5-酮-3-基、吡唑-5-酮-4-基、吡咯啶-2,5-二酮-1-基、吡咯啶-2,5-二酮-3-基、吡咯啶-2,5-二酮-4-基、咪唑啶-2,4-二酮-1-基、咪唑啶-2,4-二酮-3-基、咪唑啶-2,4-二酮-5-基、吡咯啶基、四氫喹啉基、十氫喹啉基、四氫苯并氧雜氮呴基、二氫二苯并氧呴基及諸如此類。

「雜環烷基烷基」係指-(伸烷基)-雜環烷基，其中伸烷基係如本文所定義且具有指示碳原子數或(若未指定)具有6個或較少主鏈碳原子或4個或較少主鏈碳原子；且雜環烷基係如本文所定義。雜環烷基之非限制性實例包含(例如)2-吡啶基甲基、2-噁唑基乙基、吡咯啶-1-基甲基、2-六氫吡啶基甲基及諸如此類。

用於烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、環烷基、環烷基烷基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基或雜芳基烷基之取代基包含但不限於R'、鹵素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-

C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-OC(S)R'、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR、-C(S)OR'、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-C(O)NHR'、-C(S)NHR'、-C(O)NR'R''、-C(S)NR'R''、-S(O)<sub>2</sub>NHR'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-C(NH)NHR'、-C(NH)NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(S)R'、-NR'C(O)R'、-NR'C(S)R''、-NHS(O)<sub>2</sub>R'、-NR'S(O)<sub>2</sub>R''、-NHC(O)NHR'、-NHC(S)NHR'、-NR'C(O)NH<sub>2</sub>、-NR'C(S)NH<sub>2</sub>、-NR'C(O)NHR''、-NR'C(S)NHR''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(S)NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'C(S)NR'R''、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR'、-NR'S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NR'S(O)<sub>2</sub>NHR''、-NHS(O)<sub>2</sub>NR'R''、-NR'S(O)<sub>2</sub>NR''R'''、-NHR'及-NR'R''且其數量介於0至(2m'+1)之間，其中m'係該基團中之總碳原子數。R'、R''及R'''各自獨立地係指氫、C<sub>1-8</sub>烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基或C<sub>1-8</sub>硫代烷氧基或未經取代之芳基-C<sub>1-4</sub>烷基。在R'及R''附接至同一氮原子時，其可與該氮原子組合形成3-、4-、5-、6-或7員環。舉例而言，-NR'R''意欲包含1-吡咯啶基及4-嗎啉基。R'、R''及R'''可進一步經以下基團取代：R<sup>a1</sup>、鹵素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>a1</sup>、-SR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(S)R<sup>a1</sup>、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(S)R<sup>a1</sup>、-C(O)OR<sup>a1</sup>、-C(S)OR<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-C(O)NHR<sup>a1</sup>、-C(S)NHR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-C(S)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-C(NH)NHR<sup>a1</sup>、-C(NH)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NHC(O)R<sup>a1</sup>、-NHC(S)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(S)R<sup>a2</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a2</sup>、-NHC(O)NHR<sup>a1</sup>、-NHC(S)NHR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>a1</sup>C(S)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NHR<sup>a2</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(S)NHR<sup>a2</sup>、-NHC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NHC(S)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、-



$\text{NR}^{\text{a}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$  、  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}1}$  、  $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$  、 -  
 $\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}2}$  、  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$  、  $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{a}3}$  、  $-\text{NHR}^{\text{a}1}$  及  $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$  且其數量介於0至 $(2n'+1)$ 之間，其中 $n'$ 係該基團中之總碳原子數。 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 及 $\text{R}^{\text{a}3}$ 各自獨立地係指氫、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基或 $\text{C}_{1-8}$ 硫代烷氧基或未經取代之芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基。 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 及 $\text{R}^{\text{a}3}$ 可進一步經以下基團取代： $\text{R}^{\text{b}1}$ 、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}2}\text{R}^{\text{b}3}$ 、  
 $\text{NR}^{\text{b}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、  
 $\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}2}\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $-\text{NHR}^{\text{b}1}$ 及  
 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 且其數量介於0至 $(2p'+1)$ 之間，其中 $p'$ 係該基團中之總碳原子數。 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 各自獨立地係指氫、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基或 $\text{C}_{1-8}$ 硫代烷氧基或未經取代之芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

用於芳基及雜芳基之取代基有所變化且通常係選自： $\text{R}'$ 、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}2}\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $-\text{NHR}^{\text{b}1}$ 及  
 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 且其數量介於0至 $(2p'+1)$ 之間，其中 $p'$ 係該基團中之總碳原子數。 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 各自獨立地係指氫、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、經1-3個鹵素取代之芳基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基或 $\text{C}_{1-8}$ 硫代烷氧基或未經取代之芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-OC(S)R'、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR、-C(S)OR'、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-C(O)NHR'、-C(S)NHR'、-C(O)NR'R''、-C(S)NR'R''、-S(O)<sub>2</sub>NHR'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-C(NH)NHR'、-C(NH)NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(S)R'、-NR''C(O)R'、-NR'C(S)R''、-NHS(O)<sub>2</sub>R'、-NR'S(O)<sub>2</sub>R''、-NHC(O)NHR'、-NHC(S)NHR'、-NR'C(O)NH<sub>2</sub>、-NR'C(S)NH<sub>2</sub>、-NR'C(O)NHR''、-NR'C(S)NHR''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(S)NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'''C(S)NR'R''、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR'、-NR'S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NR'S(O)<sub>2</sub>NHR''、-NHS(O)<sub>2</sub>NR'R''、-NR'S(O)<sub>2</sub>NR'''R''、-NHR'、-NR'R''、-N<sub>3</sub>、全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基且其數量介於0至芳族環系統上之總開放化合價數之間；且其中R'、R''及R'''獨立地選自氫、鹵代烷基、鹵代烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、環烷基烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、芳基-C<sub>1-4</sub>烷基及芳基氧基-C<sub>1-4</sub>烷基。其他適宜取代基包含藉由具有1至4個碳原子之伸烷基系鏈附接至環原子之上述芳基取代基中之每一者。R'、R''及R'''可進一步經以下基團取代：R<sup>a1</sup>、鹵素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>a1</sup>、-SR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(S)R<sup>a1</sup>、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(S)R<sup>a1</sup>、-C(O)OR<sup>a1</sup>、-C(S)OR<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-C(O)NHR<sup>a1</sup>、-C(S)NHR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-C(S)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-C(NH)NHR<sup>a1</sup>、-C(NH)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NHC(O)R<sup>a1</sup>、-NHC(S)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(S)R<sup>a2</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a2</sup>、-NHC(O)NHR<sup>a1</sup>、-NHC(S)NHR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>a1</sup>C(S)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NHR<sup>a2</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(S)NHR<sup>a2</sup>、

-NHC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NHC(S)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、-NR<sup>a3</sup>C(S)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>a2</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、-NHR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>、-N<sub>3</sub>、全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基且其數量介於0至芳族環系統上之總開放化合價數之間；且其中R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>及R<sup>a3</sup>各自獨立地選自氫、鹵代烷基、鹵代烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、環烷基烷基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、芳基-C<sub>1-4</sub>烷基或芳基氧基-C<sub>1-4</sub>烷基。其他適宜取代基包含藉由具有1至4個碳原子之伸烷基系鏈附接至環原子之上述芳基取代基中之每一者。

在兩個取代基存在於經取代芳基或經取代雜芳基環之毗鄰原子上時，該等取代基可視情況經式-T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-之取代基代替，其中T及U獨立地係-NH-、-O-、-CH<sub>2</sub>-或單鍵，且q為0至2之整數。另一選擇為，在兩個取代基存在於經取代芳基或經取代雜芳基環之毗鄰原子上時，該等取代基可視情況經式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-之取代基取代，其A及B獨立地係-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR'-或單鍵，且r為1至3之整數。由此形成之新環之單鍵中的一者可視情況經雙鍵代替。另一選擇為，在兩個取代基存在於經取代芳基或經取代雜芳基環之毗鄰原子上時，該等取代基可視情況經式-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-之取代基代替，其中s及t獨立地係0至3之整數，且X係-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-或-S(O)<sub>2</sub>NR'-。-NR'-及-S(O)<sub>2</sub>NR'-中之取代基R'係選自氫或未經取代之C<sub>1-6</sub>烷基。

「保護基團」係指在附接至分子中之反應性基團時遮蔽、降低或阻止反應性之一組原子。保護基團之實例可參見T.W. Greene及P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 第4版, 2006); Beaucage及Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992); 及

Harrison及Harrison等人， COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS，第1-8卷(John Wiley and Sons.1971-1996)。代表性胺基保護基團包含甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄基氧基羰基(CBZ)、第三丁氧基羰基(Boc)、三甲基矽烷基(TMS)、2-三甲基矽烷基-乙礦醯基(SES)、三苯甲基及經取代三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-茀基甲基氧基羰基(FMOC)、硝基-藜蘆基氧基羰基(NVOC)、三-異丙基矽烷基(TIPS)、苯基礦醯基及諸如此類(亦參見Boyle, A. L. (編者)，胺基甲酸酯、醯胺、N-礦醯基衍生物、式-C(O)OR之基團(其中R係(例如)甲基、乙基、第三丁基、苄基、苯基乙基、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ -及諸如此類)、式-C(O)R'之基團(其中R'係(例如)甲基、苯基、三氟甲基及諸如此類)、式-SO<sub>2</sub>R''之基團(其中R''係(例如)甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基噁-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基及諸如此類)及含有矽烷基之基團(例如2-三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基及諸如此類)，CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, 第1卷, 2000)。

如本文中所使用，術語「組合物」係指適於出於治療性目的投與預期動物個體之調配物，其含有至少一種醫藥活性化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

術語「醫藥上可接受」指示所指示材料並不具有如下性質：適度謹慎之從業醫師在考慮到擬治療之疾病或病狀及各別投與途徑後會避免將該材料投與患者。舉例而言，通常需要此一材料基本上無菌，例如對於可注射物而言。

「醫藥上可接受之鹽」係指可接受之投與患者(例如哺乳動物)之鹽(例如對於給定劑量方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽)。端視本文所闡述化合物上發現之特定取代基，該等鹽可衍生自醫藥上可接

受之無機或有機鹼及醫藥上可接受之無機或有機酸。在本文所揭示化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量之純淨或存於適宜惰性溶劑中之期望鹼接觸來獲得鹼加成鹽。衍生自醫藥上可接受之無機鹼之鹽包含鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。衍生自醫藥上可接受之有機鹼之鹽包含以下鹼之鹽：一級、二級、三級及四級胺(包含經取代胺)、環胺、天然存在之胺及諸如此類，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因(caffeine)、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydramine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類。在本文所揭示之化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足夠量之純淨或存於適宜惰性溶劑中之期望酸接觸來獲得酸加成鹽。衍生自醫藥上可接受之酸之鹽包含以下酸之鹽：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、萘磺酸、菸鹼酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及諸如此類。

亦包含胺基酸之鹽，例如精胺酸鹽及諸如此類，及諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及諸如此類等有機酸之鹽(例如參見Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」，J. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19)。本文所揭示之某些特定化合物含有容許將化合物轉化成鹼或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基。

該等化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸並以習用方式分離出母體化合物來再生。化合物之母體形式在某些物理性質(例如在極性溶劑中之溶解性)方面不同於各種鹽形式，但該等鹽出於本揭示內容之目的在其他方面卻與化合物之母體形式等效。

在本發明上下文中，術語「治療有效」或「有效量」指示材料或材料量可有效預防、緩解或改善疾病或醫學病狀之一或多種症狀，及/或延長所治療個體之存活。治療有效量將端視以下因素而有所變化：化合物、疾病、病症或病狀及其嚴重程度及擬治療哺乳動物之年齡、重量等。通常而言，預計在約0.1 g/kg個體體重至約10 g/kg個體體重之日劑量下獲得個體中之滿意結果。在一些實施例中，日劑量介於約0.10 mg/kg體重至10.0 mg/kg體重、約1.0 mg/kg體重至3.0 mg/kg體重、約3 mg/kg體重至10 mg/kg體重、約3 mg/kg體重至150 mg/kg體重、約3 mg/kg體重至100 mg/kg體重、約10 mg/kg體重至100 mg/kg體重、約10 mg/kg體重至150 mg/kg體重或約150 mg/kg體重至1000 mg/kg體重之間。可(例如)以分開劑量每天至多4次或以持續釋放形式便利地投與劑量。

在本發明上下文中，術語「協同有效」或「協同效應」指示兩種或更多種治療有效之化合物在組合使用時提供大於基於每一化合物單獨使用之效應所預計之加和效應的改良治療效應。

「分析」意指產生實驗條件並採集關於暴露於具體實驗條件之特定結果之數據。舉例而言，可基於作用於可檢測受質之能力來分析酶。可基於結合至一或多個特定靶分子之能力來分析化合物。

如本文中所使用，術語「配體」及「調節劑」等效地用於係指改變(亦即增加或降低)靶生物分子(例如酶，例如激酶)之活性之化合物。通常，配體或調節劑係小分子，其中「小分子」係指分子量為1500道爾頓(Dalton)或較小或較佳地1000道爾頓或較小、800道爾頓或



較小或600道爾頓或較小之化合物。因此，「改良之配體」係較參考化合物擁有較佳藥理學及/或藥物動力學性質者，其中「較佳」可藉由熟習相關技術者針對特定生物系統或治療用途來定義。

術語「結合」（結合靶與潛在結合化合物之間之相互作用）指示，與通常之蛋白質締合（亦即非特異性結合）相比，潛在結合化合物與靶締合至統計學顯著程度。因此，術語「結合化合物」係指與靶分子發生統計學顯著結合之化合物。較佳地，結合化合物與指定靶以1 mM或較小、1 μM或較小、100 nM或較小、10 nM或較小或1 nM或較小之解離常數( $K_D$ )發生相互作用。

在結合至靶之化合物之背景下，術語「較大親和力」及「選擇性」指示，該化合物較參考化合物或較同一化合物在參考條件下更緊密地發生結合，亦即具有較低解離常數。在一些實施例中，較大親和力係至少2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000或10,000倍之較大親和力。術語「選擇性」亦係指化合物相對於其他287種激酶選擇性抑制RAF激酶，亦即化合物具有小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之 $IC_{50}$ ，如在通常接受之RAF激酶活性分析中所測定，且在同等之通常接受之其他激酶活性分析中測定時，針對其他激酶之 $IC_{50}$ 除以針對RAF激酶之 $IC_{50}$ 之比率>20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100。該等化合物可有效治療RAF蛋白質激酶介導之疾病或病狀且並不影響其他蛋白質激酶。該等化合物較佳地（但未必）相對於其他蛋白質激酶（亦即在與另一蛋白質激酶相比時）具有選擇性，針對其他激酶之 $IC_{50}$ 除以針對RAF激酶之 $IC_{50}$  >20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100。較佳地，化合物相對於其他蛋白質激酶（包含但不限於野生型BRAF及CRAF激酶）具有選擇性。儘管應理解可使用RAF選擇性抑制劑來治療

任一RAF蛋白質激酶介導之疾病或病狀，但RAF選擇性在治療某些疾病或病狀(包含但不限於黑素瘤、轉移性黑素瘤、甲狀腺癌、肺癌、結腸直腸癌及卵巢癌)中提供有益效應。

如本文中結合本文所揭示之化合物所使用，術語「合成」及類似術語意指自一或多種前體材料之化學合成。另外，「分析」意指產生實驗條件並採集關於實驗條件之特定結果之數據。舉例而言，可基於作用於可檢測受質之能力來分析酶。可基於結合至一或多個特定靶分子之能力來分析化合物或配體。

如本文中所使用，術語「調節(modulating或modulate)」或「調控」係指改變生物活性(尤其係與諸如蛋白質激酶等特定生物分子有關之生物活性)之效應。舉例而言，特定生物分子之激動劑或拮抗劑藉由增加(例如激動劑、活化劑)或降低(例如拮抗劑、抑制劑)生物分子(例如酶)之活性來調節生物分子(例如酶)之活性。該活性通常以抑制劑或活化劑化合物分別針對(例如)酶之抑制濃度( $IC_{50}$ )或激發濃度( $EC_{50}$ )之形式來指示。

「前藥」意指任一如下化合物：在將該前藥投與哺乳動物個體時，其在活體內釋放式I之活性母體藥物。藉由以下方式改質存在於式I化合物或任一子通式之化合物中的官能基來製備式I化合物或任一子通式之化合物之前藥：該等改質可在活體內裂解以釋放母體化合物。可藉由以下方式改質存在於化合物中之官能基來製備前藥：該等改質以常規處理或在活體內裂解成母體化合物。前藥包含式I化合物或任一子通式之化合物，其中式I化合物中之羥基、氨基、羧基或疏基鍵結至任一可在活體內裂解以分別再生游離羥基、氨基或疏基之基團。前藥之實例包含但不限於式I化合物或任一子通式之化合物中之羥基官能基的酯(例如乙酸酯、甲酸酯、及苯甲酸酯衍生物)、醯胺、胍、氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)及諸如此類。前藥之



製備、選擇及應用論述於以下文獻中：T. Higuchi及V. Stella, 「Prodrugs as Novel Delivery Systems」，A.C.S. Symposium Series，第14卷；「Design of Prodrugs」，H. Bundgaard編輯，Elsevier, 1985；及Bioreversible Carriers in Drug Design，Edward B. Roche編輯，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987，每一者之全部內容皆以引用方式併入本文中。

可經由對可存在於化合物之分子結構內之羥基及/或羧基實施官能化來製備式I化合物或任一子通式之化合物的酯。亦可使用彼等熟習此項技術者已知之技術來製備醯胺及前藥。舉例而言，醯胺可自酯使用適宜胺反應物製得，或其可自酐或醯氯藉由與氨或低碳數烷基胺進行反應製得。另外，式I化合物或任一子通式之化合物之酯、脲酶、礦醯胺及醯胺可藉由與羰基化劑(例如甲酸乙酯、乙酸酐、甲氨基乙醯氯、苯甲醯氯、異氰酸甲酯、氯甲酸乙酯)或甲礦醯氯及適宜鹼(例如4-二甲基氨基吡啶、吡啶、三乙胺、碳酸鉀)在0°C至60°C之溫度下於適宜有機溶劑(例如四氫呋喃、丙酮、甲醇、吡啶、N,N-二甲基甲醯胺)中進行反應來製得。通常藉由共價附接某一部分來製備前藥，此得到在治療上為惰性直至藉由個體代謝系統改質時為止之化合物。

「互變異構體」意指藉由分子中一個原子之質子移位至另一原子之現象所產生之化合物。參見Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 第4版，John Wiley & Sons，第69-74頁(1992)。互變異構體亦係指兩種或更多種平衡存在之結構異構體中之一者且易於自一種異構體形式轉化至另一形式。實例包含酮-烯醇互變異構體(例如丙酮/丙烯-2-醇)、亞胺-烯胺互變異構體及諸如此類、環-鏈互變異構體(例如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羥基-己醛及諸如此類)、含有-N=C(H)-NH-環原子配置之雜芳基(例如吡唑、咪

唑、苯并咪唑、三唑及四唑)互變異構體形式。在化合物含有(例如)酮或肟基團或芳族部分之情形下，可發生互變異構體異構現象(「互變異構」)。本文所闡述之化合物可具有一或多種互變異構體且由此包含各種異構體。熟習此項技術者認識到，其他互變異構體環原子配置亦係可能的。該等化合物之所有該等異構體形式皆明確包含於本揭示內容中。

異構體「意指」具有相同分子式但其原子鍵結之性質或順序不同或其原子之空間配置不同之化合物。原子空間配置不同之異構體稱為「立體異構體」。「立體異構體(stereoisomer及 stereoisomers)」係指以不同立體異構體形式存在之化合物(若其擁有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵)且由此可以個體立體異構體或混合物之形式產生。立體異構體包含對映異構體及非對映異構體。彼此非鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼等彼此為不可疊合鏡像者稱為「對映異構體」。在化合物具有不對稱中心(例如其與4個不同基團鍵結)時，可能存在一對對映異構體。對映異構體之特徵在於其不對稱中心之絕對組態且可由Cahn及Prelog之R-及S排序規則或由分子旋轉偏振光平面之方式來闡述並指定為右旋或左旋(亦即分別為(+)-或(-)異構體)。對掌性化合物可以單獨對映異構體或以其混合物之形式存在。含有相同比例對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。除非另外指示，否則該說明意欲包含個體立體異構體以及混合物。測定立體化學及分離立體異構體之方法在業內已眾所周知(參見以下文獻中之論述：ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4章，第6版，J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007)，一或多個立體中心之對掌性有所不同。

本文所揭示之某些化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑合物形式(包含水合形式)存在。「水合物」係指藉由組合水分子與溶質之分



子或離子所形成之複合物。「溶劑合物」係指藉由組合溶劑分子與溶質之分子或離子所形成之複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或二者之混合物。溶劑合物意欲包含水合物。溶劑之些實例包含但不限於甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲基亞碸及水。一般而言，溶劑合物形式與非溶劑合物形式等效且涵蓋於本揭示內容之範圍內。本文所揭示之某些化合物可以多種結晶或非晶型形式存在。一般而言，所有物理形式等效地用於本揭示內容所涵蓋之用途且意欲在本揭示內容之範圍內。

在使用、測試或篩選為調節劑或可為調節劑之化合物之背景下，術語「接觸」意指使化合物足夠靠近特定分子、複合物、細胞、組織、有機體、或其他指定材料(可在化合物與其他指定材料之間發生潛在結合相互作用及/或化學反應)。

如本文中所使用，術語「個體」係指使用如本文所闡述之化合物治療之活有機體，包含但不限於任一哺乳動物，例如人類、其他靈長類動物、運動動物、商業關注動物(例如牛)、農場物(例如馬)或寵物(例如狗及貓)。

「固體形式」係指出於治療性目的適於投與預期動物個體之醫藥活性化合物之固體製劑(亦即既非氣體亦非液體之製劑)。固體形式包含化合物之任一複合物，例如鹽、共晶體或非晶型複合物以及任一多晶型物。固體形式可係實質上結晶、半結晶或實質上非晶型。固體形式可直接投與或用於製備具有改良之醫藥性質之適宜組合物。舉例而言，固體形式可用於包括至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之調配物中。

「疼痛」或「疼痛病狀」可為急性及/或慢性疼痛，包含但不限於蛛網膜炎；關節炎(例如骨關節炎、類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、痛風)；背痛(例如坐骨神經痛、椎間盤破裂、脊椎前移、神經根

病)；燒傷疼痛；癌症疼痛；痛經；頭痛(例如偏頭痛、叢集性頭痛、緊張性頭痛)；頭面部疼痛(例如腦神經痛、三叉神經痛)；痛覺過敏；痛覺過度；發炎性疼痛(例如與刺激性腸症候群、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、膀胱炎有關之疼痛、來自細菌、真菌或病毒感染之疼痛)；瘢痕瘤或瘢痕組織形成；勞動或分娩疼痛；肌肉疼痛(例如源於多發性肌炎、皮肌炎、包涵體肌炎、重複施力傷害(例如書寫痙攣、腕管症候群、肌腱炎、腱鞘炎))；肌筋膜疼痛症候群(例如纖維肌痛)；神經性疼痛(例如糖尿病神經病變、灼性神經痛、受壓性神經病變、臂叢撕脫傷、枕神經痛、痛風、反射性交感神經營養障礙症候群、幻肢或截肢術後疼痛、皰疹後神經痛、中樞疼痛症候群或源於創傷(例如神經傷害)、疾病(例如糖尿病、多發性硬化、格林-巴利症候群(Guillan-Barre Syndrome)、重症肌無力、神經退化性疾病(例如帕金森氏病、阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化)或癌症治療)之神經疼痛)；與皮膚病症(例如帶狀皰疹、單純皰疹、皮膚腫瘤、包囊、多發性神經纖維瘤)有關之疼痛；運動傷害(例如割傷、扭傷、勞損、擦傷、脫節、骨折、脊髓傷害、頭部傷害)；椎管狹窄；手術疼痛；觸覺異常性疼痛；顳下頷病症；血管疾病或傷害(例如血管炎、冠狀動脈疾病、再灌注傷害(例如缺血後傷害、中風或心肌梗塞))；其他特定器官或組織疼痛(例如眼部疼痛、角膜疼痛、骨疼痛、心臟疼痛、內臟疼痛(例如腎臟、膽囊、胃腸道疼痛)、關節疼痛、牙部疼痛、骨盆過敏、骨盆疼痛、腎絞痛、尿失禁)；其他疾病相關疼痛(例如鐮狀細胞貧血、AIDS、帶狀皰疹、牛皮癬、子宮內膜異位症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、矽肺病、肺結節病、食管炎、燒心、胃食管反流病症、胃及十二指腸潰瘍、功能性消化不良、骨質吸收疾病、骨質疏鬆症、腦型瘧疾、細菌腦膜炎)；或由移植植物抗宿主排斥或異種移植植物排斥所致之疼痛。

如本文中所使用，「MAPK」係指絲裂原活化之蛋白質激酶。MAPK路徑係影響HIF-1 $\alpha$ 含量及活性之重要第二信號轉導路徑，且亦可影響MN/CA9表現。多組證據指示，MAPK路徑在人類癌症中較為重要。此關鍵路徑經由特定磷酸化事件級聯(涉及Ras、Raf、MEK及ERK)將細胞外信號傳遞至細胞核以調控基本細胞過程(包含增殖、分化及細胞存活) (Kolch, W., *Biochem. J.*, 351: 289-305 (2000)；以及Lu及Xu, *IUBMB Life*, 58(11): 621-631 (2006))。不適當Ras活化與所有人類癌症中之近三分之一有關(Downward, J. *Nat Rev Cancer*, 3: 11-22 (2003))。一種Raf同型異構體BRAF在許多癌症(包含惡性黑素瘤(27-70%)、乳頭狀甲狀腺癌(36-53%)、卵巢癌(30%)及結腸直腸癌(5-22%))中發生突變，且突變通常係引起組成性活性之功能獲得型取代(Messersmith等人, *Clin Adv. Hematol. Oncol.*, 4(11): 831-836 (2006)；Garnett及Marais, *Cancer Cell*, 6: 313-319 (2004))。ERK在近50%之乳癌中有所升高且與不良預後有關(Messersmith等人, (2006))。

「單位劑型」係指意欲單一投與以治療患有疾病或醫學病狀之個體之組合物。每一單位劑型通常包括本揭示內容之每一活性成份以及醫藥上可接受之賦形劑。單位劑型之實例係個別錠劑、個別膠囊、整裝粉末、液體溶液、軟膏、乳霜、眼用滴劑、栓劑、乳液或懸浮液。疾病或病狀之治療可能需要週期性投與單位劑型，例如：每天一個單位劑型兩次或更多次、每餐一個單位劑型、每4小時或其他間隔一個單位劑型或每天僅一個單位劑型。表達「口服單位劑型」指示經設計以經口服用之單位劑型。

本文所揭示之化合物亦可在構成該等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經放射性同位素(例如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ )或碳-14 ( $^{14}\text{C}$ ))放射標記。本文所揭示化合物之所有同位素變體(不論放射性抑或非放射性)皆意欲涵蓋於本揭示

內容之範圍內。

本文所用之術語「氘化」(單獨或作為基團之一部分)意指取代之氘原子。在特定位置指定為持有氘(陳述為「D」或「氘」)時，應理解，氘在該位置處之豐度顯著大於氘之天然豐度(其為0.015%) (亦即納入至少50.1%氘)。

本文所用之術語「氘化類似物」(單獨或作為基團之一部分)意指取代之氘原子代替氫。化合物之氘化類似物可為完全或部分地氘取代衍生物。較佳地，氘取代化合物持有完全或部分地氘取代烷基、芳基或雜芳基。在一實施例中，氘取代化合物持有完全或部分地氘取代烷基，例如 $-CD_3$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$  (正丙基-D7)、 $-CD(CD_3)_2$  (異丙基-D7)、 $-CD_2CD_2CD_2CD_3$  (正丁基-D9)、 $-CD_2-CD(CD_3)_2$  (異丁基-D9)及諸如此類。在另一實施例中，氘取代化合物持有完全或部分地氘取代芳基(例如苯基，例如 $C_6D_5$ )或完全或部分地氘取代雜芳基(例如吡唑基- $d_2$ 、噻唑基- $d_2$ 、吡啶基- $d_3$ 及諸如此類)。

如結合化合物與RAF激酶(例如BRAF激酶)之結合所使用，術語「相互作用」意指結合化合物至特定胺基酸殘基之距離為5.0埃或較小。在特定實施例中，化合物至特定胺基酸殘基之距離為4.5埃或較小、4.0埃或較小、3.5埃或較小或3埃或較小。該等距離可(例如)使用共結晶學來測定，或使用BRAF活性位點中之化合物之電腦擬合來估計。

「結合位點」意指靶分子中可以非共價方式結合配體之區域。結合位點呈現特定形狀且通常含有多個存在於結合位點內之結合袋。特定形狀通常在一類分子(例如分子家族)內較為保守。一個種類內之結合位點亦可含有保守結構(例如化學部分)、存在結合袋及/或在結合位點或結合位點某一部分處含有靜電電荷，其皆可影響結合位點之形狀。



如本文中所使用，「結合袋」意指結合位點內之比體積。結合袋通常可為結合位點中之特定形狀、缺口或空腔。結合袋可含有在另一分子之非共價結合中較為重要之特定化學基團或結構，例如有助於離子鍵結、氫鍵結或分子間之范德華(van der Waals)相互作用之基團。

如本文中結合胺基酸或核酸序列所使用，術語「分離」指示分離該序列與通常與其締合之胺基酸及/或核酸序列之至少一部分。

結合胺基酸或核酸序列，術語「純化」指示標的分子在組合物中構成生物分子之比例顯著大於在先前組合物(例如細胞培養液)中所觀察到之比例。相對於在先前組合物中所發現比例之較大比例可為2倍、5倍、10倍或10倍以上。

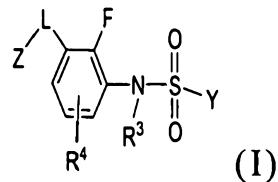
本揭示內容亦涵蓋本文所揭示之同位素標記之化合物，其中除一或多個原子由原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數之原子代替外，該等化合物與彼等在本文中所列舉者相同。可納入本文所揭示化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如(但不限於)  $^2\text{H}$  (氘，D)、 $^3\text{H}$  (氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、及 $^{125}\text{I}$ 。除非另有所述，否則在一位置具體指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有處於天然豐度同位素組成之氫或其同位素(例如氘(D)或氚( $^3\text{H}$ )。本文所揭示之某些同位素標記之化合物(例如彼等使用 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ 標記者)可用於化合物及/或基質組織分佈分析。氚化(亦即 $^3\text{H}$ )及碳-14(亦即 $^{14}\text{C}$ )同位素因其易於製備及可檢測性而有用。另外，使用諸如氘(亦即 $^2\text{H}$ )等較重同位素取代可提供源自較高代謝穩定性之某些治療優點(例如在活體內半衰期增加或劑量要求降低)，且由此在一些情況下可為較佳。通常可藉由以下方式來製備本文所揭示之同位素標記之化合物：遵循類似於彼等揭示於反應圖及下文實例中之程序，使用同位素標記試劑取代非同位素標記試劑。

## II. 概述

本揭示內容涉及用於藉由調RAF抑制劑與突變體RAF激酶之相互作用(例如藉由選擇性抑制突變體BRAF蛋白質激酶)來調節、調控、調介或抑制MAPK路徑信號傳導之化合物及方法。令人吃驚的是，使用如本文所闡述之化合物抑制野生型RAF激酶並不(例如)在具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中誘導或引起MAPK路徑活化，如藉由pERK或pMEK所觀察。

## III. 化合物

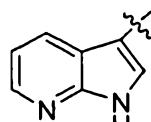
在一態樣中，本揭示內容提供具有式(I)之化合物：



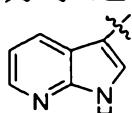
其中各變量及取代基係如發明內容中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，化合物具有小於800之分子量，較佳地，化合物具有小於750之分子量，更佳地，化合物具有小於700之分子量，甚至更佳地，化合物具有小於650之分子量，更佳地，化合物具有小於600之分子量。在某些較佳實施例中，化合物具有小於550之分子量。在其他較佳實施例中，化合物具有小於500之分子量。在其他較佳實施例中，化合物具有小於450之分子量。

在式(I)化合物之些實施例中，Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，前提係在R<sup>4</sup>相對於苯基環上之-L-Z取代基附接於

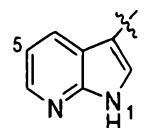


鄰位處時，Z並非視情況經取代之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在某些實施例中，Z並非視情況經取代之



核心。在某些實施例中，在R<sup>4</sup>相對於苯基環上之-L-Z取代基附





接於鄰位處時，Z並非5位視情況經取代之核心。在一實施例中，Z係視情況經取代之芳基。在另一實施例中，Z係視情況經取代之雜芳基。式(I)中之所有其他變量係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

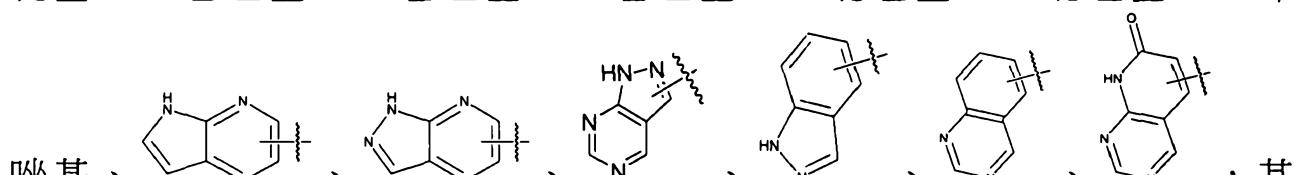
在式(I)化合物之某些實施例中，Z係芳基或雜芳基，其各自獨立地視情況經1-5個R<sup>7</sup>取代基取代；每一R<sup>7</sup>獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基-C<sub>1-4</sub>-烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基-C<sub>1-4</sub>烷基或-R<sup>a</sup>，其中R<sup>a</sup>係選自鹵素、-CH=CH<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-OC(O)R<sup>b</sup>、-OC(S)R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(S)R<sup>b</sup>、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C(S)OR<sup>b</sup>、-S(O)R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-C(O)NHR<sup>b</sup>、-C(S)NHR<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-C(NH)NHR<sup>b</sup>、-C(NH)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(O)R<sup>b</sup>、-NHC(S)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NHC(O)NHR<sup>b</sup>、-NHC(S)NHR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>b</sup>C(S)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>b</sup>C(O)NHR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)NHR<sup>b</sup>、-NHC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(S)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>b</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、-NHR<sup>b</sup>或-NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>，其中每一R<sup>b</sup>獨立地選自由以下組成之群：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基-C<sub>1-4</sub>-烷基、-OH、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、芳基、芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、雜芳基及雜芳基烷基；或兩個R<sup>b</sup>取代基在附接至同一氮原子時與該氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之3至8員環；其中R<sup>7</sup>之

脂肪族或芳族部分進一步視情況經1-3個選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基-C<sub>1-4</sub>烷基或-R<sup>c</sup>之基團取代，其中每一R<sup>c</sup>獨立地選自鹵素、-CH=CH<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>d</sup>、-SR<sup>d</sup>、-OC(O)R<sup>d</sup>、-OC(S)R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(S)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、-C(S)OR<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-C(O)NHR<sup>d</sup>、-C(S)NHR<sup>d</sup>、-C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-C(S)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-C(NH)NHR<sup>d</sup>、-C(NH)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NHC(O)R<sup>d</sup>、-NHC(S)R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(S)R<sup>d</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NHC(O)NHR<sup>d</sup>、-NHC(S)NHR<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>d</sup>C(S)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>d</sup>C(O)NHR<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(S)NHR<sup>d</sup>、-NHC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NHC(S)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(S)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NR<sup>d</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>d</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、-NHR<sup>d</sup>、R<sup>f</sup>或-NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>，其中每一R<sup>d</sup>獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基、芳基烷基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基或雜環烷基烷基；且其中R<sup>d</sup>之芳族部分視情況經1-3個獨立地選自R<sup>e</sup>之取代基取代，其中R<sup>e</sup>係選自由以下組成之群：鹵素、-CH=CH<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>f</sup>、-SR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-OC(S)R<sup>f</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(S)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(S)OR<sup>f</sup>、-S(O)R<sup>f</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-C(O)NHR<sup>f</sup>、-C(S)NHR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-C(NH)NHR<sup>f</sup>、-C(NH)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NHC(O)R<sup>f</sup>、-NHC(S)R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(S)R<sup>f</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NHC(O)NHR<sup>f</sup>、-NHC(S)NHR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>f</sup>C(S)NH<sub>2</sub>、-

NR<sup>f</sup>C(O)NHR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(S)NHR<sup>f</sup>、-NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NHC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NHR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>及R<sup>f</sup>，其中R<sup>f</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基或芳基；或芳基或雜芳基環上之兩個毗鄰R<sup>7</sup>基團與其所附接之原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之其他雜原子之5或6員環，其視情況經1至3個R<sup>d</sup>或R<sup>e</sup>取代基取代。在一些情況下，R<sup>f</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基。在其他情況下，R<sup>f</sup>係芳基，例如苯基。在一些情況下，Z係視情況經1-2個R<sup>7</sup>取代之雜芳基。在其他情況下，R<sup>7</sup>係視情況經取代之6員雜芳基。其他變量係如式(I)化合物之任一實施例中所定義。

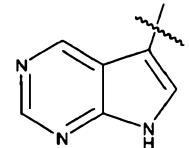
在式(I)化合物之一些實施例中，Z係芳基或雜芳基，其中雜芳基具有1至4個選自N、O或S之雜原子作為環成員；且其中芳基或雜芳基視情況經1至3個R<sup>7</sup>取代基取代。在一實施例中，Z係具有1-4個選自N、O或S之雜原子作為環成員之雜芳基；且其中雜芳基視情況經以下基團取代：1至2個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基。在一些情況下，Z係視情況經取代之5員雜芳基。在其他情況下，Z係視情況經取代之6員雜芳基。在其他情況下，Z係視情況經取代之雙環雜芳基。其他變量係如式(I)化合物之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之一些實施例中，Z係2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、1-吡唑基、4-咪

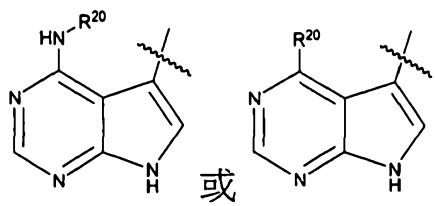


唑基、其各自視情況經取代，舉例而言，其各自視情況經以下基團取代：1至3

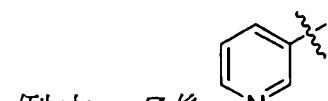
個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基。波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在某些實施例中，Z係視情況經取代之4-噻唑基。在其他實施例中，Z係視情況經取代之3-吡唑基。其他變量係如式(I)化合物之任一實施例中所定義。



在式(I)化合物之些實施例中，Z係選自：



，其中每一R<sup>20</sup>獨立地係R<sup>7</sup>或R<sup>a</sup>或R<sup>b</sup>或R<sup>c</sup>或R<sup>d</sup>或R<sup>e</sup>或R<sup>f</sup>或R<sup>g</sup>，其中R<sup>20</sup>進一步視情況經如本文所定義之1-3個R<sup>e</sup>或1-3個R<sup>g</sup>取代基取代。波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一實施



例中，Z係，其視情況經以下基團取代：1-3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基。波浪線指示至分子之其他部分之附接點。其他變量係如式(I)化合物之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，Z係5-嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡嗪基、2-噁嗪基、3-噁嗪基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-

三唑-2-基、1,2,3-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-三唑-5-基、1-氧雜-2,3-二唑-4-基、1-氧雜-2,3-二唑-5-基、1-氧雜-2,4-二唑-3-基、1-氧雜-2,4-二唑-5-基、1-氧雜-2,5-二唑-3-基、1-氧雜-2,5-二唑-4-基、1-噁-2,3-二唑-4-基、1-噁-2,3-二唑-5-基、1-噁-2,4-二唑-3-基、1-噁-2,4-二唑-5-基、1-噁-2,5-二唑-3-基、1-噁-2,5-二唑-4-基、1-四唑基、3-四唑基、1H-5-四唑基、3H-5-四唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基或3-噁吩基，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基，該等取代基係選自F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、第三丁基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、嘧啶基、4-嘧啶基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氨基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氨基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、硫代嗎啉-4-基、4-羥基六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-甲基六氫吡嗪基、4-第三丁氧基環丙基六氫吡嗪基、氮雜環丁基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、2-(甲氨基環丙基胺基)丙基或5-甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基。在一些情況下，R<sup>g</sup>進一步視情況經1-3個R<sup>e</sup>基團取代。

在式(I)化合物之ㄧ些實施例中，Z係1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-三唑-5-基、1-氧雜-2,3-二唑-4-基、1-氧雜-2,3-二唑-5-基、1-氧雜-2,4-二唑-3-基、1-氧雜-2,4-二唑-5-基、1-氧雜-2,5-二唑-3-基、1-氧雜-2,5-二唑-4-基、1-噻-2,3-二唑-4-基、1-噻-2,3-二唑-5-基、1-噻-2,4-二唑-3-基、1-噻-2,4-二唑-5-基、1-噻-2,5-二唑-3-基、1-噻-2,5-二唑-4-基、1-四唑基、3-四唑基、1H-5-四唑基、3H-5-四唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基或3-噁吩基，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基，該等取代基係選自F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O-、-NO<sub>2</sub>、第三丁基、苯基、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、嘧啶基、4-嘧啶基、環丙基甲基胺基、1-氟基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氨基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氟基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氨基、環戊氨基、環己氨基、4-嗎啉基、硫代嗎啉-4-基、4-羥基六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-甲基六氫吡嗪基、4-第三丁氨基

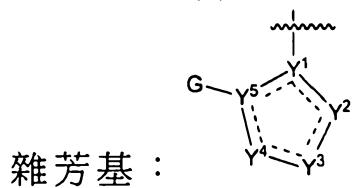


基羰基六氫吡嗪基、氮雜環丁基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、2-(甲氧基羰基胺基)丙基或5-甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基。在一些情況下，R<sup>g</sup>視情況經1-3個R<sup>e</sup>基團取代。在一情況下，Z係視情況經以下基團取代之4-噁唑基：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>g</sup>基團。在另一情況下，Z係視情況經以下基團取代之3-吡唑基：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>g</sup>基團。在另一情況下，Z係視情況經以下基團取代之2-咪唑基：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>g</sup>基團。在一情況下，Z係經以下基團取代之5-(2-胺基嘧啶-4-基)-4-噁唑基：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>g</sup>基團。在一些實施例中，R<sup>g</sup>係視情況經1-3個R<sup>e</sup>取代之4-嘧啶基。

在式(I)化合物之一些實施例中，Z係2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-1-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-4-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[5,4-d]嘧啶-3-基、1H-吡唑并[5,4-d]嘧啶-1-基、1H-吲唑-4-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基、1H-吲唑-7-基、喹唑啉-5-基、喹唑啉-6-基、7-側氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基、7-側氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基，其各自視情況經取代，舉例而言，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。在一些情況下，R<sup>g</sup>進一步視情況經1-3個R<sup>e</sup>基團取代。

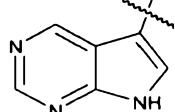
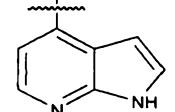
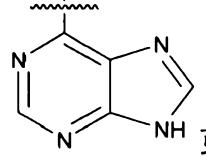
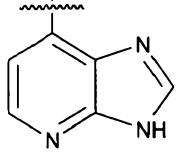
在式(I)化合物之些實施例中，Z係具有下式之視情況經取代之

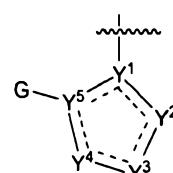


Y<sup>1</sup>及Y<sup>5</sup>各自獨立地係C或N；Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>各自獨立地係碳原子或選自O、N或S之雜原子，其中N及S視情況經氧化；G係視情況經取代之雜芳基；且一係單鍵或雙鍵以維持Z為芳族，前提係Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及Y<sup>5</sup>並不同時係視情況經取代之碳；波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一實施例中，G係鹵素。在一些情況下，G係視情況經取代之6員雜芳基。在其他情況下，G係吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁嗪基，其各自視情況經取代。在一些實施例中，G係吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噁嗪基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之

$R^g$ 基團。在一情況下，G係視情況經取代之4-嘧啶基。在另一情況下，G係視情況經取代之2-胺基-4-嘧啶基。在另一情況下，G係視情況經以下基團取代之4-嘧啶基：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^a$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^b$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^c$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^d$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^e$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^f$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^g$ 基團。在另一情況下，G係視情況經以下基團取代之2-胺基-4-嘧啶基：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^a$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^b$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^c$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^d$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^e$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^f$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^g$ 基團。在一些實施例中，G係經-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>或-NH[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)OCH<sub>3</sub>]取代之雜芳基。

在式(I)化合物之一些實施例中，G係選自3-吡啶基、4-嘧啶基、

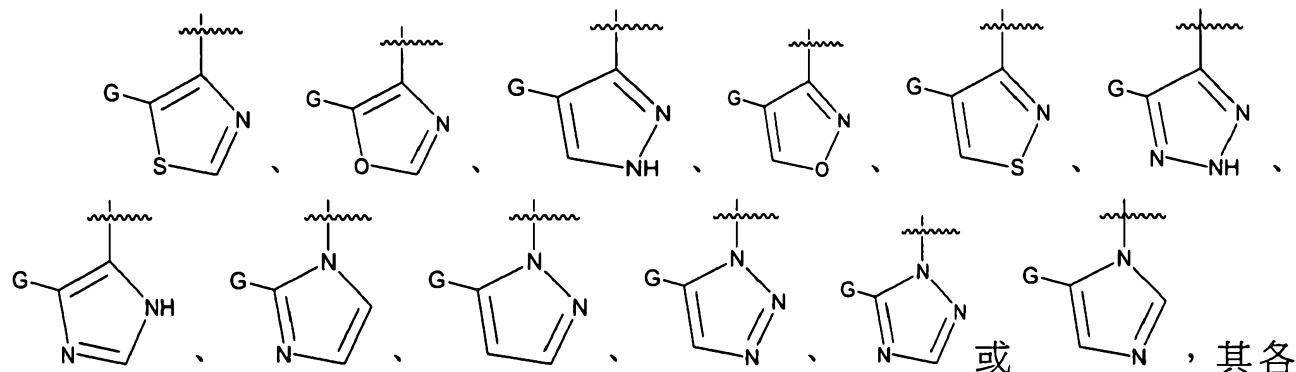
2-胺基-4-嘧啶基、2-甲氧基-4-嘧啶基、、、、或，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^a$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^b$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^c$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^d$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^e$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^f$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^g$ 基團。



在式(I)化合物之一些實施例中，Z係，其視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之 $R^7$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^c$ 取代基；

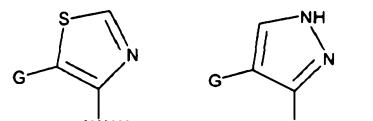
或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基，該等取代基係選自F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、乙基、丙基、異丙基、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、嘧啶基、4-嘧啶基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基、1-羥基-1-甲基乙基、甲基胺甲醯基、1-羧基環丙基、1-胺甲醯基環丙基、1-甲氧基羰基環丙基、1-氰基異丙基、1-羥基環丙基、1-羥基異丙基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、4-嗎啉基、4-羥基六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-甲基六氫吡嗪基、4-第三丁氧基羰基六氫吡嗪基、氮雜環丁基、吡咯啶基、環丙基胺甲醯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-二甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、2-(甲氧基羰基胺基)丙基或5-甲基胺基-1,3,4-噁二唑-2-基。在一些情況下，R<sup>g</sup>視情況經1-3個R<sup>e</sup>基團取代。Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Y<sup>5</sup>及G係如本文所揭示之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，Z係

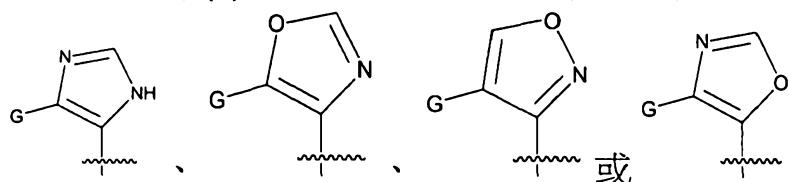


各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之

$R^e$ 取代基；1至3個獨立選擇之 $R^f$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^g$ 取代基，其中 $R^g$ 基團視情況進一步經1-3個 $R^e$ 取代。在一實施例中，G係視情況經以下基團取代之4-嘧啶基：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^a$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^b$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^c$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^d$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^e$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^f$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^g$ 基團。在另一實施例中，G係視情況經以下基團取代之2-胺基-4-嘧啶基：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^a$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^b$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^c$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^d$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^e$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^f$ 基團；或1-2個獨立選擇之 $R^g$ 基團。



在式(I)化合物之些實施例中，Z係



或，其各自視情況經(例如)以下基團取代：1至3個獨立選擇之 $R^7$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^c$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^d$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^e$ 取代基；1至3個獨立選擇之 $R^f$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^g$ 取代基，其中 $R^g$ 基團視情況進一步經1-3個 $R^e$ 取代。

在式(I)化合物之些實施例中，Y係如發明內容中所定義。式(I)之所有其他變量及Z、L、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文所闡述之式(I)化合物之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，Y係 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ ，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地選自由以下組成之群：視情況

經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所附接之氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之視情況經取代之4至8員環，其中N及S視情況經氧化，其中4至8員環視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基烷基或R<sup>e</sup>之基團取代。R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>各自獨立地係H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或-X<sup>1</sup>R<sup>5</sup>；其中X<sup>1</sup>係-NR<sup>6</sup>、O或S；R<sup>6</sup>係H、C<sub>1-6</sub>烷基或芳基；且R<sup>5</sup>係H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其中R<sup>5</sup>視情況經1至3個R<sup>e</sup>取代基取代，其中R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>之脂肪族或芳族部分各自視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之成員取代：C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R<sup>e</sup>；或R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>基團中之任兩者與其所附接之碳原子一起形成具有1至2個選自N、O或S之雜原子作為環成員之3至8員碳環或4至8員雜環，其中3至8員碳環或4至8員雜環視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基或R<sup>e</sup>之基團取代，前提係在每次出現時R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>基團中之至少兩者並不同時為氫。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之某些實施例中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基-



$C_{1-4}$ 烷基、雜芳基或雜芳基- $C_{1-4}$ 烷基，其各自視情況經以下基團取代：(i) 1-3個獨立地選自 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或 $R^e$ 之取代基；或(ii) 1、2或3個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或(iii) 1、2或3個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或(iv) 1、2或3個獨立選擇之 $R^c$ 取代基；或(v) 1、2或3個獨立選擇之 $R^d$ 取代基；或(vi) 1、2或3個獨立選擇之 $R^f$ 基團。式(I)之所有其他變量Z、L、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之某些實施例中， $R^1$ 係- $CH_3$ 且 $R^2$ 係 $C_{2-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基烷基、芳基、芳基- $C_{1-4}$ 烷基、雜芳基或雜芳基- $C_{1-4}$ 烷基，其各自視情況經以下基團取代：(i) 1-3個獨立地選自 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或 $R^e$ 之取代基；或(ii) 1、2或3個 $R^a$ 取代基；或(iii) 1、2或3個 $R^b$ 取代基；或(iv) 1、2或3個 $R^c$ 取代基；或(v) 1、2或3個 $R^d$ 取代基；或(vi) 1、2或3個 $R^f$ 基團。在某些情況下， $R^1$ 係- $CH_3$ 且 $R^2$ 係 $C_{2-6}$ 烷基。式(I)之所有其他變量Z、L、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之某些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基烷基、芳基、芳基- $C_{1-4}$ 烷基、雜芳基或雜芳基- $C_{1-4}$ 烷基，其各自視情況經1、2或3個選自以下之 $R^h$ 成員取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O-、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氨基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃

基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噁吩基、3-四氫噁吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在某些情況下，R<sup>h</sup>係F、Cl、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氟基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氨基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧化烷基、3-環氧化烷基、2-環氧化烷基甲基、3-環氧化烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噁吩基、3-四氫噁吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一實施例中，R<sup>h</sup>係鹵素。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，R<sup>1</sup>係-CH<sub>3</sub>且R<sup>2</sup>係C<sub>2-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、芳基、芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、雜芳基或雜芳基-C<sub>1-4</sub>烷基，其各自視情況經1、2或3個選自以下之R<sup>h</sup>成員取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氟基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氨基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧化烷基、3-環氧化烷基、2-環氧化烷基甲基、3-環氧化烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噁吩基、3-四氫噁吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在某些情況下，R<sup>h</sup>係F、Cl、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺



基、環丙基甲基胺基、1-氟基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，R<sup>1</sup>係-CH<sub>3</sub>且R<sup>2</sup>係選自乙基、丙基、丁基、戊基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、環戊基、環戊基甲基、環己基、環己基甲基、苯基或苄基，其各自視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氟基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所附接之氮一起形成具有0至1個選自O、N或S之其他雜原子作為環成員之視情況經取代之5或6員雜環烷基環，其中N或S視情況經氧化。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所附接之氮一起形成具有0-1個選自O、N或S之其他雜原子作為環成員之5員雜環烷基，其中5員雜環烷

基視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>g</sup>基團。在其他實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所附接之氮一起形成具有0-1個選自O、N或S之其他雜原子作為環成員之6員雜環烷基，其中6員雜環烷基視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>a</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>b</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>c</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>d</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>e</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>f</sup>基團；或1-2個獨立選擇之R<sup>g</sup>基團。

在式(I)化合物之一些實施例中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)，其中-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)係選自1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、3-噁唑啶基、3-噁唑啶基、2-異噁唑啶基、2-異噁唑啶基、1-吡唑啶基、1-六氫吡嗪基、1-六氫嘧啶基或1-六氫噠嗪基，其各自(i)視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之R<sup>11</sup>取代基取代：鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R<sup>c</sup>；或(ii)兩個毗鄰R<sup>11</sup>取代基與其所附接之原子一起形成具有0至2個選自O、N或S之其他原子作為環成員之5或6員芳族環或(iii)視情況經1至8個氘取代且對於每一氘而言納入至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氘。在某些情況下，R<sup>11</sup>係F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶



基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噁吩基、3-四氫噁吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在其他情況下， $R^{11}$ 係F、Cl、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氨基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噁吩基、3-四氫噁吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在其他情況下， $R^{11}$ 係F、CH<sub>3</sub>、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>(CO)NH-、乙烯基、丙烯-3-基或CH<sub>3</sub>(CO)(CH<sub>3</sub>)N-。在一些實施例中，Y中之每一氫原子視情況由氘原子代替且對於每一氘而言納入至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氘。在某些實施例中，Y係1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基或1-六氫吡嗪基，其各自視情況經1-3個獨立選擇之R<sup>11</sup>基團取代。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，Y係-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)，其中R<sup>8</sup>係H且R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>各自獨立地係視情況經1至3個R<sup>d</sup>或1-3個R<sup>e</sup>基團取代之C<sub>1-6</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>各自獨立地係視情況經1至3個R<sup>d</sup>或1-3個R<sup>e</sup>取代之C<sub>1-6</sub>烷基。在一些實施例中，-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)係環丙基、環丁基、環己基、環戊基、環庚基、環辛基，其各自視情況經1-3個獨立地選自以下之R<sup>12</sup>取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、

-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、乙烯基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氨基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一些情況下，R<sup>12</sup>係F、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氨基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一些實施例中，-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)係2-氮雜環丁基、3-氮雜環丁基、3-吡咯啶基、2-吡咯啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、2-硫代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、2-噁唑啶基、4-噁唑啶基、5-噁唑啶基、2-噁唑啶基、4-噁唑啶基、5-噁唑啶基、3-異噁唑啶基、4-異噁唑啶基、5-異噁唑啶基、3-異噁唑啶基、4-異噁唑啶基、5-異噁唑啶基、3-吡唑啶基、4-吡唑啶基、2-六氫吡嗪基、2-六氫嘧啶基、4-六氫嘧啶基、5-六氫嘧啶基、3-六氫噁嗪基或4-六氫噁嗪基，其各自視情況經1至3個R<sup>12</sup>取代基取代。在某些實施例中，-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)係環丙基、環丁基、環戊基或環己



基，其各自視情況經1至3個R<sup>12</sup>取代基取代。在一些實施例中，Y中之每一氫原子視情況由氘原子代替且對於每一氣而言納入至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氘。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之些實施例中，Y係1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基、2-側氧基-1-吡咯啶基、3-側氧基-1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、4-嗎啉基或4-硫代嗎啉基，其各自視情況經取代。在式(I)化合物之些實施例中，Y係選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環己基、環戊基、環庚基、環辛基、1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、3-噁唑啶基、3-噻唑啶基、2-異噁唑啶基、2-異噻唑啶基、1-吡唑啶基、1-六氫吡嗪基、1-六氫嘧啶基、1-六氫噠嗪基、(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)N-、環丙基甲基胺基、第二丁基、戊烷-2-基及戊烷-3-基，其各自(i)視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之R<sup>13</sup>取代基取代：鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及R<sup>c</sup>；或(ii)兩個毗鄰R<sup>13</sup>取代基與其所附接之原子一起形成具有0至2個選自O、N或S之其他原子作為環成員之5或6員芳族環；或(iii)視情況經1至11個氣取代且對於每一氣而言納入至少52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%之氣。在一實施例中，Y係視情況經1至2個R<sup>13</sup>基團取代之環丙基。在另一實施例中，Y係視情況經1至2個R<sup>13</sup>基團取代之環戊基。在又一實施例中，Y係視情況經1至2個R<sup>13</sup>基團取代之1-吡咯啶基。在其他實施例中，Y係視情況經1至2個R<sup>13</sup>基團取代之1-六氫吡啶基。在另一實施例中，Y係1-吡咯啶基、3-氟-1-吡咯啶基、(3S)-3-氟-1-吡咯啶基、(3R)-3-氟-1-吡咯啶基、3,3-

二氟-1-吡咯啶基、3-C<sub>1.6</sub>烷基-C(O)-C<sub>1.6</sub>烷基-N-1-吡咯啶基、3-C<sub>1.6</sub>烷基-C(O)NH-1-吡咯啶基、C<sub>1.6</sub>烷氧基羰基-1-吡咯啶基或3,3-二甲基-1-吡咯啶基。在某些情況下，R<sup>13</sup>係F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氨基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、甲基胺甲醯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-環氧乙烷基、3-環氧乙烷基、2-環氧乙烷基甲基、3-環氧乙烷基甲基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基甲基、3-四氫呋喃基甲基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、4-嗎啉基、2-嗎啉基或3-嗎啉基。在一情況下，R<sup>13</sup>係-F、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>(CO)NH-、乙烯基、丙烯-3-基或CH<sub>3</sub>(CO)(CH<sub>3</sub>)N-。在另一情況下，R<sup>13</sup>係-F、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>(CO)NH-或CH<sub>3</sub>(CO)(CH<sub>3</sub>)N-。在又一情況下，R<sup>13</sup>係乙烯基或丙烯-3-基。式(I)之所有其他變量Z、L、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之一些實施例中，L係鍵、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-或視情況經取代之-C(=CH<sub>2</sub>)-，其中兩個附接至-C(=CH<sub>2</sub>)-基團中之同一亞甲基碳之取代基視情況一起形成具有0至4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化。在某些實施例中，L係鍵、-C(O)-、-C(O)NH-或-NHC(O)-。在某些情況下，L係視情況經1-2個R<sup>c</sup>或1-2個R<sup>e</sup>取代基取代之-C(-C=CH<sub>2</sub>)-。在一些情況下，L係-C[=C(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)]-，其中R<sup>14</sup>及R<sup>15</sup>與其所附接之碳原子一起形成具有0至4個選自O、N或S之雜原子之5或6員環，其中N及S視情況經氧化。在一些實施例中，L係鍵。在其他實施例中，L係-C(O)-。在其他實施例中，L係-C(O)NH-或-NHC(O)-。式

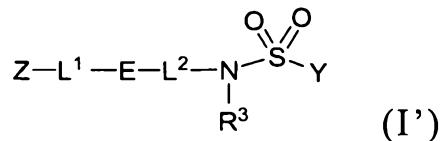


(I)之所有其他變量Z、Y、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在式(I)化合物之某些實施例中，R<sup>3</sup>係H。在某些實施例中，R<sup>3</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基。式(I)之所有其他變量Z、Y、L及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

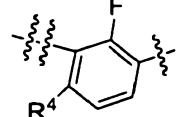
在式(I)化合物之某些實施例中，R<sup>4</sup>係鹵素、氫、C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>鹵代烷基、CN、C<sub>1-2</sub>鹵代烷氧基或C<sub>1-2</sub>烷氧基。在一情況下，式(I)之R<sup>4</sup>附接至苯基環上關於氟取代基之間位處。在另一情況下，式(I)之R<sup>4</sup>附接至苯基環上關於氟取代基之對位處。在某些實施例中，R<sup>4</sup>係H、F、Cl、CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、CN、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>或-OCH<sub>2</sub>F。在一實施例中，R<sup>4</sup>係F。在另一實施例中，R<sup>4</sup>係Cl。在又一實施例中，R<sup>4</sup>係H。在另一實施例中，R<sup>4</sup>係CH<sub>3</sub>。式(I)之所有其他變量Z、Y、R<sup>3</sup>及L係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

在一些實施例中，本揭示內容提供式(I')化合物：



Z、Y及R<sup>3</sup>係如式(I)或式(I)之子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一實施例中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)。在另一實施例中，Y係-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係如本文所闡述之式(I)或式(I)之子通式之任一實施例中所定義。L<sup>1</sup>及L<sup>2</sup>各自獨立地係鍵、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-或視情況經取代之-C(=CH<sub>2</sub>)-，其中兩個附接至-C(=CH<sub>2</sub>)-基團中之同一亞甲基碳之取代基視情況一起形成具有0至4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化。E係視情況經取代之芳基或視情況經取代之5或6員雜芳基。在一些情況下，E係芳基或5或6員雜芳基，其各

自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1-3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基；

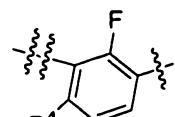


或1-3個獨立選擇之鹵素。在某些情況下，在L<sup>2</sup>係鍵且E係

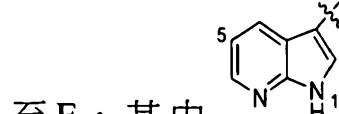


時，則Z並非5位視情況經取代之

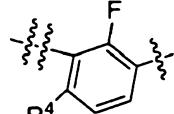
中之單



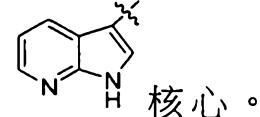
波浪線展示附接至-N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>Y基團且 中之雙波浪線指示附接



至E，其中 中之波浪線指示附接至L<sup>1</sup>且其中R<sup>4</sup>係H或F。在某些

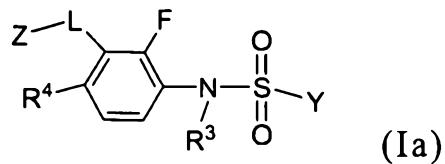


實施例中，在L<sup>2</sup>係鍵且E係 時，則Z並非視情況經取代之



子式

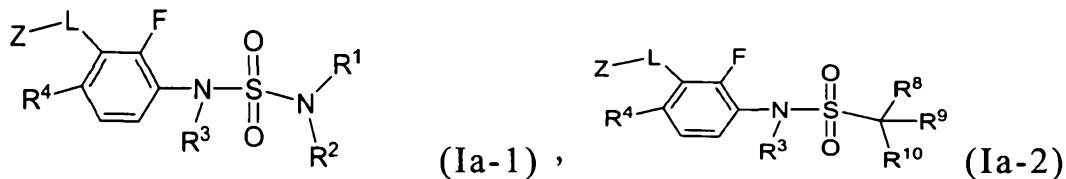
在一組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ia)：



Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)。R<sup>4</sup>係H、F、CH<sub>3</sub>或Cl。在一情況下，R<sup>4</sup>係H。在另一情況下，R<sup>4</sup>係F。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y、Z、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及L係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

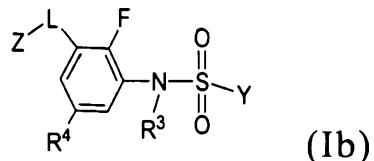
在第二組實施例中，式(I)或(Ia)之化合物具有子式(Ia-1)或(Ia-2)：





變量  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}Z$  及  $L$  係如本文所闡述之式(I)或(Ia)及任一實施例中所定義。

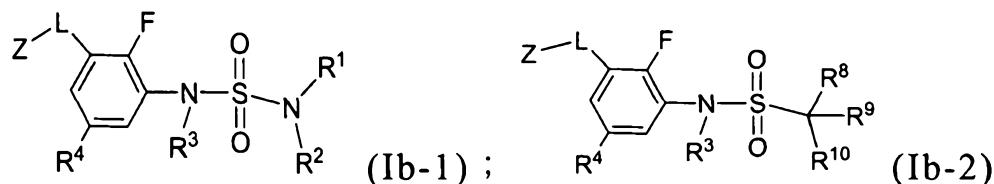
在第三組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ib)：



$Y$  係  $-N(R^1)(R^2)$  或  $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 。 $R^4$  係  $F$ 、 $CH_3$ 、 $CN$ 、 $CF_3$  或  $Cl$ 。

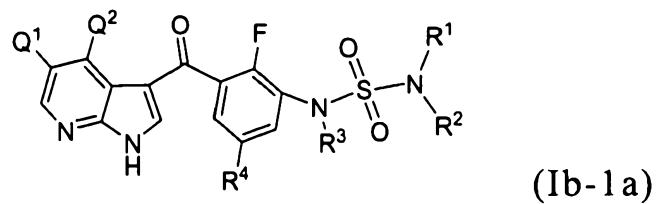
- 在一情況下， $R^4$  係  $F$ 。在另一情況下， $R^4$  係  $Cl$ 。在又一情況下， $R^4$  係  $CH_3$ 。在一些實施例中， $R^3$  係  $H$  且  $L$  係鍵或  $-C(O)-$ 。其他變量  $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $Z$  及  $L$  係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在第四組實施例中，式(I)或(Ib)之化合物具有子式(Ib-1)或(Ib-2)：



- 在一些實施例中， $R^3$  係  $H$ 。在一實施例中， $L$  係  $-C(O)-$ 。在另一實施例中， $R^4$  係  $F$ 、 $Cl$ 、 $CH_3$ 、 $CN$  或  $CF_3$ 。在式(Ib-1)或(Ib-2)之化合物之某些實施例中， $Z$  係視情況經取代之  $1H$ -吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基。變量  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $Z$  及  $L$  係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在第五組實施例中，式(I)、(Ib)或(Ib-1)之化合物具有子式(Ib-1a)：



$Q^1$ 係CN、鹵素、-OH、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷氧基、視情況經取代之C<sub>3-6</sub>環烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；視情況其中經取代芳基或經取代雜芳基環上之兩個毗鄰取代基與其所附接之原子一起形成具有0至3個選自N、O或S之其他雜原子之視情況經取代之5或6員環。 $Q^2$ 係H、鹵素、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基-C<sub>0-4</sub>烷基或(R<sup>17</sup>)(R<sup>18</sup>)N-，其中R<sup>17</sup>及R<sup>18</sup>各自獨立地選自由以下組成之群：H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基-C<sub>0-4</sub>烷基、雜環烷基及雜環烷基-C<sub>1-4</sub>烷基；或R<sup>17</sup>及R<sup>18</sup>與其所附接之氮原子一起形成具有0-2個選自N、O或S之其他雜原子作為環成員之4至8員環；其中Q<sup>2</sup>視情況經1至3個獨立地選自R<sup>e</sup>之基團取代。在一些實施例中，Q<sup>1</sup>係CN、鹵素、-OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、芳基或雜芳基，其中Q<sup>1</sup>之脂肪族或芳族部分各自獨立地視情況經以下基團取代：1-5個獨立選擇之R<sup>7</sup>；或1至5個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至5個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至5個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至5個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至5個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至5個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至5個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。在一些實施例中，Q<sup>2</sup>係H、F、Cl、I、CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>O-、環丙基胺基或環丙基甲基胺基。在其他實施例中，Q<sup>2</sup>係H。在一些實施例中，R<sup>3</sup>係H。在其他實施例中，R<sup>4</sup>係F、Cl、CH<sub>3</sub>、CN或CF<sub>3</sub>。在其他實施例中，R<sup>4</sup>係F或Cl。在一實施例中，R<sup>4</sup>係F。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>

係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在式(Ib-1a)化合物之一些實施例中，Q<sup>1</sup>係苯基、1-萘基或2-萘基，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。在一些情況下，Q<sup>1</sup>係苯基、1-萘基或2-萘基、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>O-、CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>O、-NO<sub>2</sub>、環丙基、環丙基甲基、環丙基胺基、環丙基甲基胺基、1-氰基環丙基、甲基胺基、二甲基胺基、甲硫基、乙醯氧基、乙醯基、甲氧基羰基、乙醯胺基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丙基乙基胺基、2-環丙基乙基胺基或1-羥基-1-甲基乙基或甲基胺甲醯基。所有其他變量Q<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在式(Ib-1a)化合物之一些實施例中，Q<sup>1</sup>係1H-4-苯并三唑基、1H-5-苯并三唑基、1H-4-苯并咪唑基、1H-5-苯并咪唑基、1H-4-吲唑基、1H-5-吲唑基、1H-6-吲唑基、1H-7-吲唑基、1H-4-吲哚基、1H-5-吲哚基、1H-6-吲哚基、1H-7-吲哚基、2-側氧基-6-二氫吲哚基、2-側氧基-4-二氫吲哚基、2-側氧基-5-二氫吲哚基、2-側氧基-7-二氫吲哚基、1,2-苯并噁唑-4-基、1,2-苯并噁唑-5-基、1,2-苯并噁唑-6-基、1,2-苯并噁唑-7-基、1,3-苯并噁唑-4-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1,2-苯并噁唑-4-基、1,2-苯并噁唑-5-基、1,2-苯并噁唑-6-基、1,2-苯并噁唑-7-基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基、5-噓啉基、6-噓啉基、7-噓啉基、8-噓啉基、5-噓唑啉基、6-噓唑啉基、7-噓唑啉基、8-噓唑啉基、4-二氫茚基、5-二氫茚基、5-四氫化萘基、6-四

氫化萘基、1,3-二氫異苯并呋喃-4-基、1,3-二氫異苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、1,3-二氫異苯并噁吩-4-基、1,3-二氫異苯并噁吩-5-基、2,3-二氫苯并噁吩-6-基、2,3-二氫苯并噁吩-7-基、4-二氫吲哚基、5-二氫吲哚基、6-二氫吲哚基、7-二氫吲哚基、5-異噠基、6-異噠基、7-異噠基、8-異噠基、5-噠基、6-噠基、7-噠基、8-噠基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-4-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-7-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-4-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-5-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-6-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-7-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-4-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基、2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-7-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-4-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-5-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-6-基、2,3-二氫-1,2-苯并噁唑-7-基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基或7-苯并呋喃基，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。所有其他變量Q<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在式(Ib-1a)化合物之實施例中，Q<sup>1</sup>係5-嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡嗪基、2-噁嗪基、3-噁嗪基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-

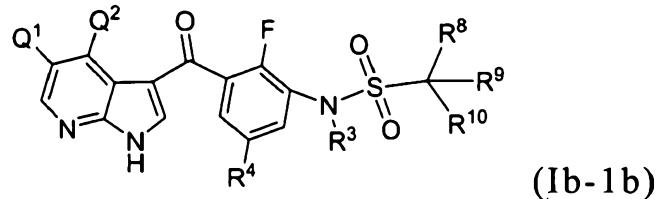


噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-三唑-5-基、1-氧雜-2,3-二唑-4-基、1-氧雜-2,3-二唑-5-基、1-氧雜-2,4-二唑-3-基、1-氧雜-2,4-二唑-5-基、1-氧雜-2,5-二唑-3-基、1-氧雜-2,5-二唑-4-基、1-噁-2,3-二唑-4-基、1-噁-2,3-二唑-5-基、1-噁-2,4-二唑-3-基、1-噁-2,4-二唑-5-基、1-噁-2,5-二唑-3-基、1-噁-2,5-二唑-4-基、1-四唑基、3-四唑基、1H-5-四唑基、3H-5-四唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基或3-噁吩基，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。所有其他變量Q<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在式(Ib-1a)化合物之一些實施例中，Q<sup>1</sup>係1-苯并三唑基、1-苯并咪唑基、1H-2-苯并咪唑基、1-吲唑基、1H-3-吲唑基、1-吲哚基、1H-2-吲哚基、1H-3-吲哚基、1,2-苯并噁唑-3-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,2-苯并噁唑-3-基、1,3-苯并噁唑-2-基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、3-噁啉基、4-噁啉基、2-噁唑啉基、4-噁唑啉基、2-噁喔啉基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、2-苯并噁吩基或3-苯并噁吩基，其各自視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立

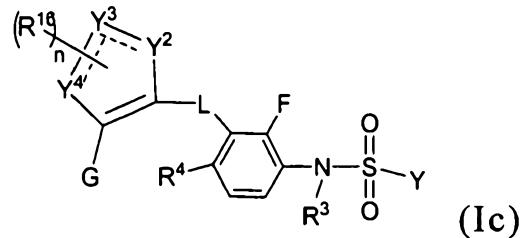
選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。所有其他變量Q<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之式(I)及任一實施例中所定義。

在第六組實施例中，式(I)、(Ib)或(Ib-1)之化合物具有子式(Ib-1b)：



在一些實施例中，R<sup>3</sup>係H。在其他實施例中，R<sup>4</sup>係F、Cl、CH<sub>3</sub>、CN或CF<sub>3</sub>。在其他實施例中，R<sup>4</sup>係F或Cl。在一實施例中，R<sup>4</sup>係F。在另一實施例中，R<sup>4</sup>係CH<sub>3</sub>。在一實施例中，Q<sup>2</sup>係H。變量Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係如本文所闡述之式(I)或(Ib)或(Ib-1b)之任一實施例中所定義。

在第七組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ic)：

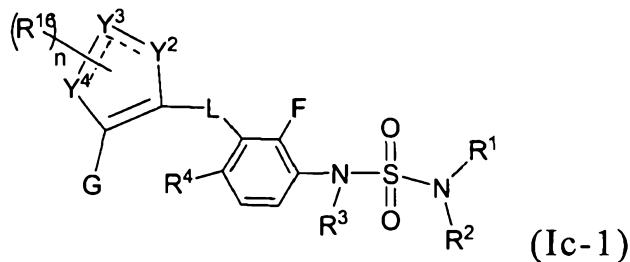


Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)。R<sup>4</sup>係H或F。—係單鍵或雙鍵以維持含有Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>之5員環為芳族。Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>各自獨立地選自C、O、N或S，前提係Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>中之至少一者係雜原子，其中N及S視情況經氧化。R<sup>16</sup>係H、視情況經取代之芳基或視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基；或R<sup>7</sup>；或R<sup>a</sup>；或R<sup>b</sup>；或R<sup>c</sup>；或R<sup>d</sup>；或R<sup>e</sup>；或R<sup>f</sup>；或R<sup>g</sup>。下標n為1、2或3。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、L及G係如本文所闡述之式(I)之任一實施例中所定義。在一情況下，R<sup>3</sup>係H。在一情況下，L係鍵。在一情況下，Y<sup>2</sup>係N。在另一情況下，G係6員-雜芳基，其視情況經以下基團取代：R<sup>7</sup>取代基；或R<sup>a</sup>取代基；或R<sup>b</sup>取代基；或R<sup>c</sup>取代基；或R<sup>d</sup>取代基；或R<sup>e</sup>取代基；或R<sup>f</sup>取代基；或R<sup>g</sup>取代基。在另一情況下，G係



4-嘧啶基，其視情況經以下基團取代：R<sup>7</sup>取代基；或R<sup>a</sup>取代基；或R<sup>b</sup>取代基；或R<sup>c</sup>取代基；或R<sup>d</sup>取代基；或R<sup>e</sup>取代基；或R<sup>f</sup>取代基；或R<sup>g</sup>取代基。在另一情況下，G係2-胺基-4-嘧啶基，其視情況經以下基團取代：R<sup>7</sup>取代基；或R<sup>a</sup>取代基；或R<sup>b</sup>取代基；或R<sup>c</sup>取代基；或R<sup>d</sup>取代基；或R<sup>e</sup>取代基；或R<sup>f</sup>取代基；或R<sup>g</sup>取代基。變量Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>係如本文所闡述之式(I)之任一實施例中所定義。

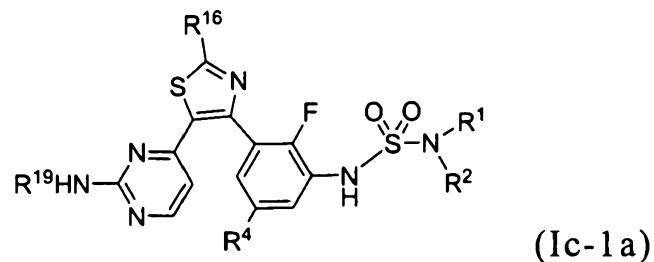
在第八組實施例中，式(I)或(Ic)之化合物具有子式(Ic-1)：



在一實施例中，R<sup>3</sup>係H。在一些情況下，R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>皆係H。在一實施例中，Y<sup>2</sup>係N。在一實施例中，下標n為1。在另一實施例中，下標為2。在另一實施例中，下標為3。在一些實施例中，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>4</sup>係S。在其他實施例中，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>4</sup>係O。在其他實施例中，Y<sup>2</sup>係S，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>4</sup>係N。在其他實施例中，Y<sup>2</sup>係O，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>4</sup>係N。在其他實施例中，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>4</sup>係N。在某些實施例中，-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)係1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基或1-六氫吡啶基，其各自視情況經取代。在某些情況下，-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)係1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基或1-六氫吡啶基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基；或1-2個鹵素。在其他情況下，R<sup>1</sup>係CH<sub>3</sub>且R<sup>2</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基。在其他情況下，R<sup>1</sup>係CH<sub>3</sub>且R<sup>2</sup>係乙基。在其他情況下，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係CH<sub>3</sub>。在其他情況下，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係乙基。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{16}$ 、 $L$ 、 $n$ 、 $G$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及 $Y^4$ 係如本文所闡述之式(I)或(Ic)之任一實施例中所定義。

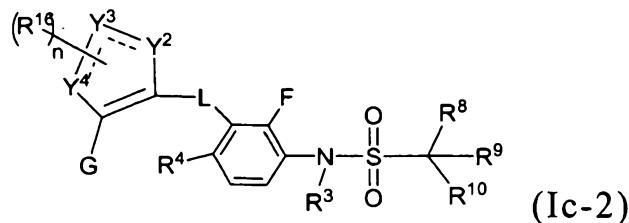
在第九組實施例中，式(I)、(Ic)或(Ic-1)之化合物具有子式(Ic-1a)：



$R^{19}$ 係H；或 $R^7$ ；或 $R^a$ ；或 $R^b$ ；或 $R^c$ ；或 $R^d$ ；或 $R^e$ ；或 $R^f$ ；或 $R^g$ 取代基。在一實施例中， $R^{19}$ 係H。在另一實施例中， $R^{19}$ 係2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在又一實施例中， $R^{19}$ 係(R)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在再一實施例中， $R^{19}$ 係(S)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。變量 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 及 $R^{16}$ 係如本文所闡述之式(I)或其子式之任一實施例中所定義。在一實施例中， $R^{16}$ 係H、苯基或C<sub>1-6</sub>烷基，其中苯基或烷基視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之 $R^7$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^c$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^d$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^e$ 取代基；1至3個獨立選擇之 $R^f$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^g$ 取代基。在一實施例中， $R^4$ 係H。在另一實施例中， $R^4$ 係F或Cl。在又一實施例中， $R^4$ 係F、Cl、CH<sub>3</sub>、CN或CF<sub>3</sub>。在某些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 與其附接之氮原子一起形成1-氨基環丁基、1-吡咯啶基或1-六氫吡啶基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^c$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^d$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^e$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^f$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^g$ 取代基；或1-2個鹵素。在其他情況下， $R^1$ 係CH<sub>3</sub>且 $R^2$ 係C<sub>1-6</sub>烷基。在其他

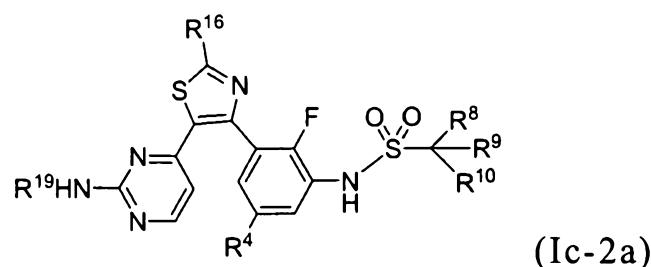
情況下， $R^1$ 係 $CH_3$ 且 $R^2$ 係乙基。在其他情況下， $R^1$ 及 $R^2$ 係 $CH_3$ 。在其他情況下， $R^1$ 及 $R^2$ 係乙基。

在第十組實施例中，式(I)或(Ic)之化合物具有子式(Ic-2)：



在一實施例中， $R^3$ 係H。在某些實施例中， $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 係環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自視情況經取代。在某些情況下， $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 係環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之 $R^7$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^c$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^d$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^e$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^f$ 取代基；或1至2個獨立選擇之 $R^g$ 取代基。變量 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{16}$ 、 $L$ 、 $n$ 、 $G$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及 $Y^4$ 係如本文所闡述之式(I)或式(I)之任一子通式之任一實施例中所定義。

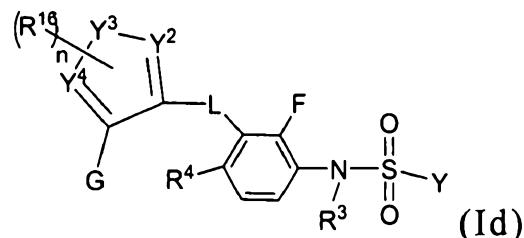
在第十一組實施例中，式(I)、(Ic)或(Ic-2)之化合物具有子式(Ic-2a)：



$R^{19}$ 係H；或 $R^7$ ；或 $R^a$ ；或 $R^b$ ；或 $R^c$ ；或 $R^d$ ；或 $R^e$ ；或 $R^f$ ；或 $R^g$ 取代基。在一實施例中， $R^{19}$ 係H。在另一實施例中， $R^{19}$ 係2-(甲氨基羰基胺基)丙基。 $R^{16}$ 係H、苯基或 $C_{1-6}$ 烷基，其中苯基或烷基視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之 $R^7$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^a$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^b$ 取代基；或1至3個獨立選擇之 $R^c$ 取代

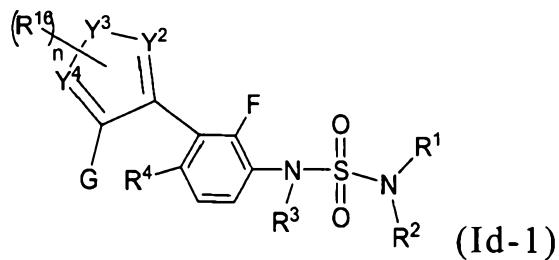
基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。變量R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>16</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所闡述之式(I)或其子式之任一實施例中所定義。在一實施例中，R<sup>4</sup>係H。在另一實施例中，R<sup>4</sup>係F或Cl。在又一實施例中，R<sup>4</sup>係F、Cl、CH<sub>3</sub>、CN或CF<sub>3</sub>。在某些實施例中，R<sup>10</sup>係H且R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>與其附接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。

在第十二組實施例中，式(I)化合物具有子式(Id)：



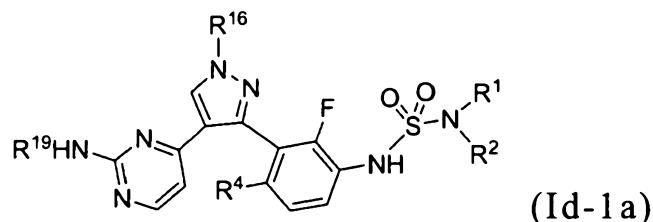
R<sup>4</sup>係H、Cl或F。下標n為1或2。變量Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>、L、n及G係如本文所闡述之式(I)、(Ic)或(Ic-1)之任一實施例中所定義。在一實施例中，L係鍵。在一些情況下，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係N且Y<sup>4</sup>係C。在其他情況下，Y<sup>2</sup>係C，Y<sup>3</sup>係N且Y<sup>4</sup>係N。在其他情況下，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係O且Y<sup>4</sup>係C。在其他情況下，Y<sup>2</sup>係C，Y<sup>3</sup>係O且Y<sup>4</sup>係N。在其他情況下，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係S且Y<sup>4</sup>係C。在其他情況下，Y<sup>2</sup>係C，Y<sup>3</sup>係S且Y<sup>4</sup>係N。在其他情況下，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>係N且Y<sup>4</sup>係N。

在第十三組實施例中，式(I)或(Id)之化合物具有子式(Id-1)：



下標n為1、2或3。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>、n及G係如本文所闡述之式(I)、(Ic)、(Ic-1)或(Id)之任一實施例中所定義。

在第十四組實施例中，式(I)、(Id)或(Id-1)之化合物具有子式(Id-1a)：

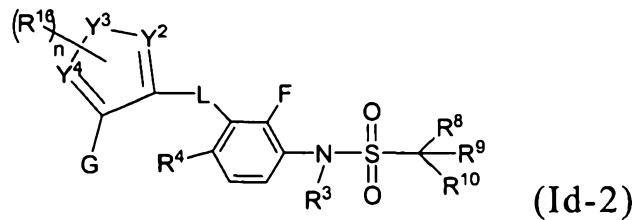


變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>及R<sup>19</sup>係如本文所闡述之式(I)或其子通式之任一實施例中所定義。在一實施例中，R<sup>4</sup>係H或F。在另一實施例中，R<sup>4</sup>係H、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CN或CF<sub>3</sub>。在另一實施例中，R<sup>16</sup>係H、苯基或C<sub>1-6</sub>烷基，其中苯基或烷基視情況經以下基團取代：1至3個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；1至3個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至3個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。在一實施例中，R<sup>19</sup>係H；或R<sup>7</sup>；或R<sup>a</sup>；或R<sup>b</sup>；或R<sup>c</sup>；或R<sup>d</sup>；或R<sup>e</sup>；或R<sup>f</sup>；或R<sup>g</sup>取代基；或2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在另一實施例中，R<sup>19</sup>係(R)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在又一實施例中，R<sup>19</sup>係(S)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在一些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其附接之氮原子一起形成1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基或1-六氫吡啶基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代



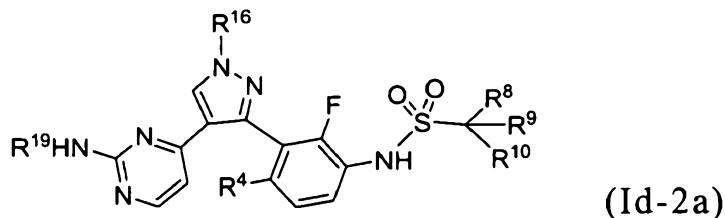
基；或1至2個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基；或1-2個鹵素。在其他情況下，R<sup>1</sup>係CH<sub>3</sub>且R<sup>2</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基。在其他情況下，R<sup>1</sup>係CH<sub>3</sub>且R<sup>2</sup>係乙基。在其他情況下，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係CH<sub>3</sub>。在其他情況下，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係乙基。

在第十五組實施例中，式(I)或(Id)之化合物具有子式(Id-2)：



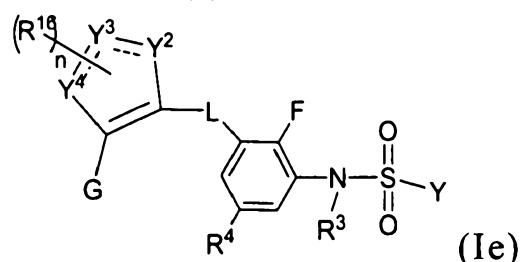
變量R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>、n及G係如本文所闡述之式(I)或其子通式(例如式(Ic)、(Ic-1)、(Id)或(Id-1))之任一實施例中所定義。

在第十六組實施例中，式(I)、(Id)或(Id-2)之化合物具有子式(Id-2a)：



變量R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>及R<sup>19</sup>係如本文所闡述之式(I)或其子通式(例如式(Ic)、(Ic-1)、(Id)、(Id-1)或(Id-2))之任一實施例中所定義。

在第十七組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ie)：

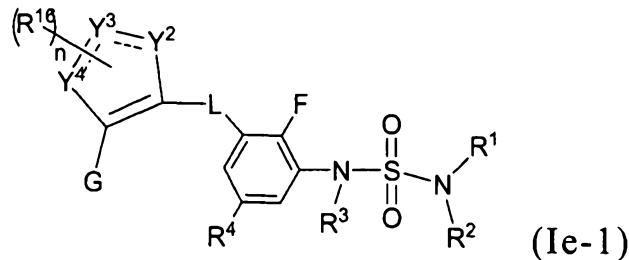


變量Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>、n及G係如本文所闡述之



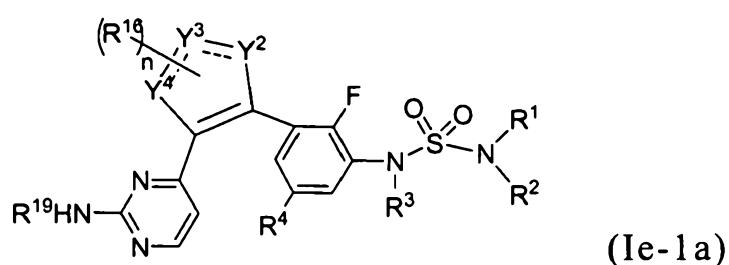
式(I)或式(I)之任一子通式之任一實施例中所定義。在一些實施例中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係如本文所闡述之式(I)之任一實施例中所定義。在其他實施例中，R<sup>4</sup>係F、Cl、CN、CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>。在一情況下，R<sup>4</sup>係F或Cl。在一實施例中，L係鍵。—係單鍵或雙鍵。Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>各自獨立地選自C、O、N或S，前提係Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>中之至少一者係雜原子，其中N及S視情況經氧化。R<sup>16</sup>係H、視情況經取代之芳基或視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基；或R<sup>7</sup>；或R<sup>a</sup>；或R<sup>b</sup>；或R<sup>c</sup>；或R<sup>d</sup>；或R<sup>e</sup>；或R<sup>f</sup>；或R<sup>g</sup>。下標n為1、2或3。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、L及G係如本文所闡述之式(I)之任一實施例中所定義。在一情況下，R<sup>3</sup>係H。在一情況下，L係鍵。在一情況下，Y<sup>2</sup>係N。在另一情況下，G係6員-雜芳基，其視情況經以下基團取代：R<sup>7</sup>取代基；或R<sup>a</sup>取代基；或R<sup>b</sup>取代基；或R<sup>c</sup>取代基；或R<sup>d</sup>取代基；或R<sup>e</sup>取代基；或R<sup>f</sup>取代基；或R<sup>g</sup>取代基。在另一情況下，G係4-嘧啶基，其視情況經以下基團取代：R<sup>7</sup>取代基；或R<sup>a</sup>取代基；或R<sup>b</sup>取代基；或R<sup>c</sup>取代基；或R<sup>d</sup>取代基；或R<sup>e</sup>取代基；或R<sup>f</sup>取代基；或R<sup>g</sup>取代基。在另一情況下，G係2-胺基-4-嘧啶基，其視情況經以下基團取代：R<sup>7</sup>取代基；或R<sup>a</sup>取代基；或R<sup>b</sup>取代基；或R<sup>c</sup>取代基；或R<sup>d</sup>取代基；或R<sup>e</sup>取代基；或R<sup>f</sup>取代基；或R<sup>g</sup>取代基。

在第十八組實施例中，式(I)或(Ie)之化合物具有子式(Ie-1)：



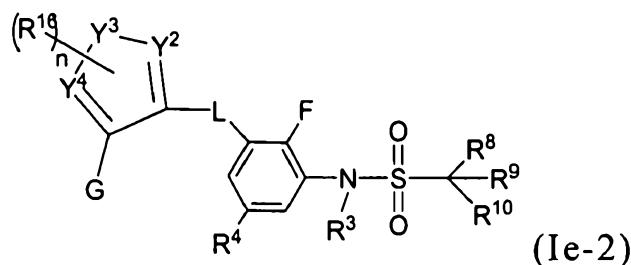
下標n為1、2或3。變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、L、R<sup>16</sup>、n及G係如本文所闡述之式(I)、(Ic)、(Ic-1)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)或(Ie)之任一實施例中所定義。

在第十九組實施例中，式(I)、(Ie)或(Ie-1)之化合物具有子式(Ie-1a)：



變量  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $n$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  及  $Y^4$  係如本文所闡述之式(I)或其子通式之任一實施例中所定義。在一實施例中， $R^3$  係 H。在另一實施例中， $R^4$  係 F 或 Cl。在一些實施例中， $R^{19}$  係 H；或  $R^7$ ；或  $R^a$ ；或  $R^b$ ；或  $R^c$ ；或  $R^d$ ；或  $R^e$ ；或  $R^f$ ；或  $R^g$  取代基；或 2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在另一實施例中， $R^{19}$  係 (R)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在一實施例中， $R^{19}$  係 (S)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在一實施例中， $Y^2$  係 N， $Y^3$  及  $Y^4$  係 C。在另一實施例中， $Y^2$  係 O， $Y^3$  及  $Y^4$  係 C。在另一實施例中， $Y^4$  係 N， $Y^3$  及  $Y^2$  係 C。在一實施例中， $Y^4$  係 O， $Y^3$  及  $Y^2$  係 C。在一實施例中， $Y^3$  係 N， $Y^2$  係 C 且  $Y^4$  係 N。在一實施例中， $Y^3$  係 N， $Y^2$  係 N 且  $Y^4$  係 C。在一實施例中， $Y^3$  係 N， $Y^2$  係 O 且  $Y^4$  係 C。在一實施例中， $Y^3$  係 N， $Y^2$  係 N 且  $Y^4$  係 N。在一實施例中， $Y^3$  係 N， $Y^2$  係 O 且  $Y^4$  係 N。在一實施例中， $Y^3$  係 C， $Y^2$  係 C 且  $Y^4$  係 N。在一實施例中， $Y^3$  係 C， $Y^2$  係 N 且  $Y^4$  係 N。在一實施例中， $Y^3$  係 N， $Y^2$  係 C 且  $Y^4$  係 N。在一實施例中， $Y^4$  係 S， $Y^3$  係 C 且  $Y^2$  係 N。

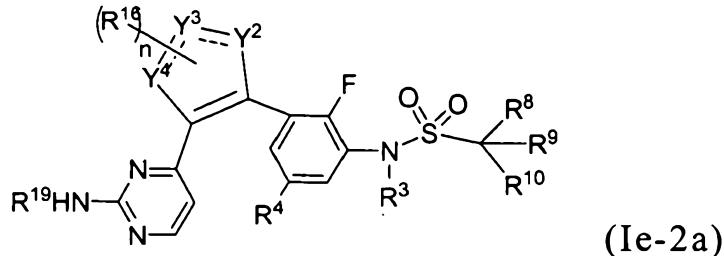
在第二十組實施例中，式(I)或(Ie)之化合物具有子式(Ie-2)：



變量  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $R^{16}$ 、 $n$  及  $G$  係如本

文所闡述之式(I)或其子通式(例如式(Ic)、(Ic-1)、(Id)、(Id-1)、(Ie)或(Ie-1))之任一實施例中所定義。

在第二十一組實施例中，式(I)、(Ie)或(Ie-2)之化合物具有子式(Ie-2a)：

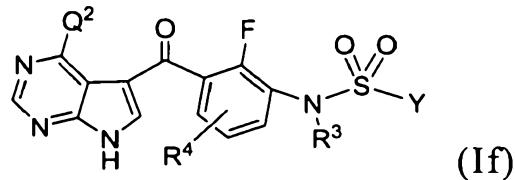


變量R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>、n及G係如本

文所闡述之式(I)或其子通式之任一實施例中所定義。在一實施例中，R<sup>4</sup>係Cl或F。在另一實施例中，R<sup>3</sup>係H。在一些實施例中，R<sup>19</sup>係H；或R<sup>7</sup>；或R<sup>a</sup>；或R<sup>b</sup>；或R<sup>c</sup>；或R<sup>d</sup>；或R<sup>e</sup>；或R<sup>f</sup>；或R<sup>g</sup>取代基；或2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在另一實施例中，R<sup>19</sup>係(R)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在又一實施例中，R<sup>19</sup>係(S)-2-(甲氧基羰基胺基)丙基。在一實施例中，Y<sup>2</sup>係N，Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>係C。在另一實施例中，Y<sup>2</sup>係O，Y<sup>3</sup>及Y<sup>4</sup>係C。在另一實施例中，Y<sup>4</sup>係N，Y<sup>3</sup>及Y<sup>2</sup>係C。在另一實施例中，Y<sup>4</sup>係O，Y<sup>3</sup>及Y<sup>2</sup>係C。在另一實施例中，Y<sup>4</sup>係O，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>2</sup>係N。在另一實施例中，Y<sup>3</sup>係N，Y<sup>2</sup>係N且Y<sup>4</sup>係C。在另一實施例中，Y<sup>3</sup>係N，Y<sup>2</sup>係O且Y<sup>4</sup>係C。在另一實施例中，Y<sup>3</sup>係N，Y<sup>2</sup>係O且Y<sup>4</sup>係N。在另一實施例中，Y<sup>3</sup>係C，Y<sup>2</sup>係C且Y<sup>4</sup>係N。在另一實施例中，Y<sup>3</sup>係C，Y<sup>2</sup>係N且Y<sup>4</sup>係N。在另一實施例中，Y<sup>4</sup>係S，Y<sup>3</sup>係C且Y<sup>2</sup>係N。在某些實施例中，R<sup>10</sup>係H且R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>與其附接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自視情況經以下基團取代：1-2個獨立選擇之R<sup>7</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>a</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>b</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>c</sup>取代基；或1至2個獨

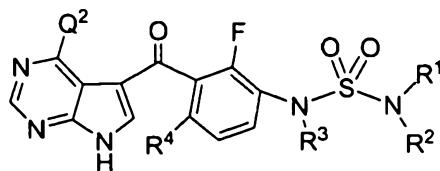
立選擇之R<sup>d</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>e</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>f</sup>取代基；或1至2個獨立選擇之R<sup>g</sup>取代基。

在第二十二組實施例中，式(I)化合物具有子式(If)：

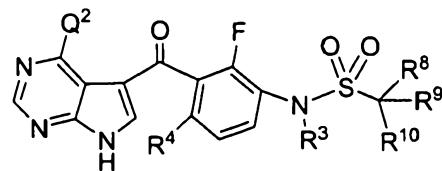


變量Q<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及Y係如本文所闡述之式(I)及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一些情況下，R<sup>3</sup>係H。在其他情況下，R<sup>4</sup>係H、F或Cl。

在第二十三組實施例中，式(I)或(If)之化合物具有子式(If-1)或(If-2)：



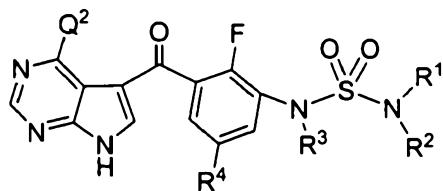
(If-1)



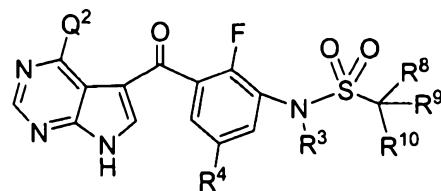
(If-2)

R<sup>4</sup>係H、F或Cl。變量Q<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係如本文所闡述之式(I)及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。

在第二十四組實施例中，式(I)或(If)之化合物具有子式(If-3)或(If-4)：



(If-3)

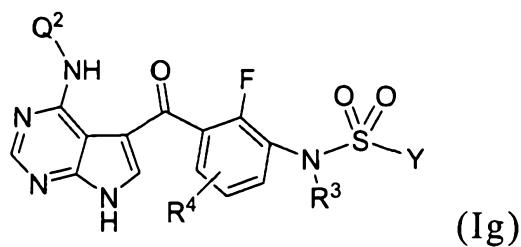


(If-4)

變量Q<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係如本文所闡述之式(I)及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一些實施例中，R<sup>4</sup>係F或Cl。在其他實施例中，R<sup>3</sup>係H。

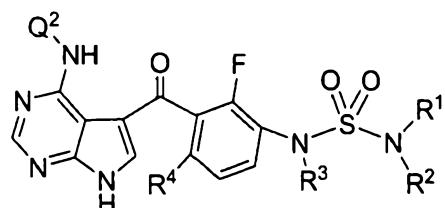
在第二十五組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ig)：



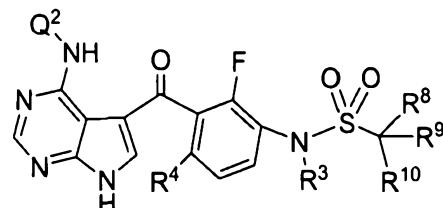


變量Q<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及Y係如本文所闡述之式(I)及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一些情況下，R<sup>3</sup>係H。在其他情況下，R<sup>4</sup>係H、F或Cl。在一些情況下，在Q<sup>2</sup>係視情況經取代之環烷基烷基時，Y並非-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係烷基。在其他情況下，在Q<sup>2</sup>係環烷基烷基時，Y並非-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。在一些情況下，在Q<sup>2</sup>係1-環丙基乙基時，Y並非-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。在一些實施例中，Q<sup>2</sup>係C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其各自視情況經取代且Y係如本文所定義之視情況經取代之雜環烷基。在某些情況下，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所附接之氮原子一起形成視情況經取代之5員雜環烷基環。

在第二十六組實施例中，式(I)或(Ig)之化合物具有子式(Ig-1)或(Ig-2)：



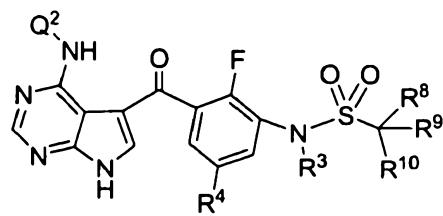
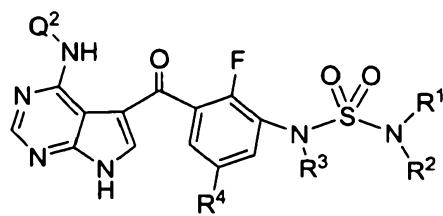
(Ig-1)



(Ig-2)

R<sup>4</sup>係H、F或Cl。變量Q<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係如本文所闡述之式(I)及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。

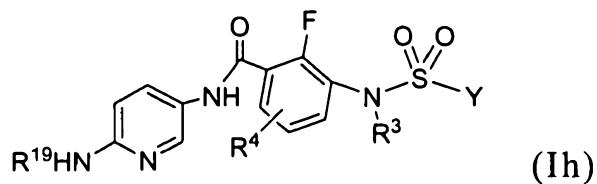
在第二十七組實施例中，式(I)或(Ig)之化合物具有子式(Ig-3)或(Ig-4)：



變量  $Q^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  係如本文所闡述之式(I)

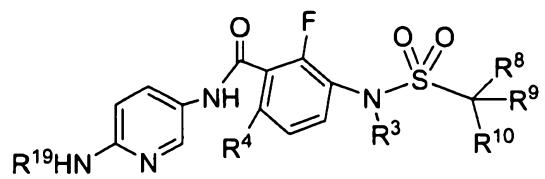
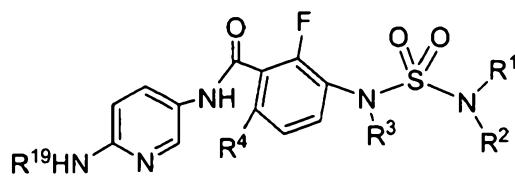
及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一些實施例中， $R^4$  係 F 或 Cl。在其他實施例中， $R^3$  係 H。在一些實施例中， $Q^2$  係  $C_{1\sim 6}$  烷基、 $C_{3\sim 6}$  環烷基、 $C_{3\sim 6}$  環烷基- $C_{1\sim 4}$  烷基、雜環烷基或雜環烷基  $C_{1\sim 4}$  烷基，其各自視情況經以下基團取代：1-3個獨立選擇之  $R^7$ ；或1至3個獨立選擇之  $R^a$  取代基；或1至3個獨立選擇之  $R^b$  取代基；或1至3個獨立選擇之  $R^c$  取代基；或1至3個獨立選擇之  $R^d$  取代基；或1至3個獨立選擇之  $R^e$  取代基；或1至3個獨立選擇之  $R^f$  取代基；或1至3個獨立選擇之  $R^g$  取代基。

在第二十八組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ih)：



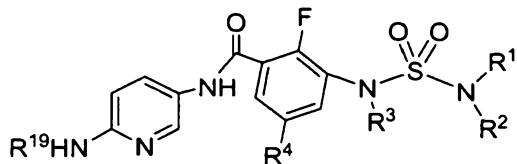
變量 Y、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^{19}$  係如本文所闡述之式(I)及其子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一實施例中， $R^{19}$  係  $C_{1\sim 6}$  烷基- $C(O)-$ 。在另一實施例中， $R^{19}$  係  $CH_3C(O)-$ 。

在第二十九組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ih-1)或(Ih-2)：

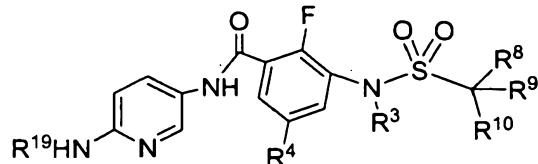


$R^4$  係 H、F 或 Cl。變量  $R^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{19}$  係如本文所闡述之式(I)或式(I)之任一子通式之化合物之任一實施例中所定義。

在第三十組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ih-3)或(Ih-4)：



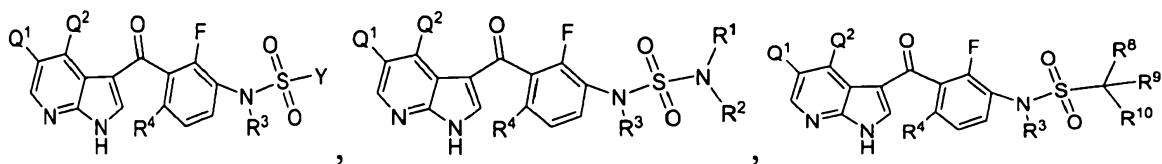
(Ih-3)



(Ih-4)

$R^4$ 係F、Cl、 $CH_3$ 、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 或 $CH_3O$ 。在一些實施例中， $R^4$ 係F或Cl。在其他實施例中， $R^4$ 係Cl或 $CH_3$ 。變量 $R^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{19}$ 係如本文所闡述之式(I)或式(I)之任一子通式之化合物之任一實施例中所定義。

在第三十一組實施例中，式(I)化合物具有子式(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2)：



(Ij)

(Ij-1)

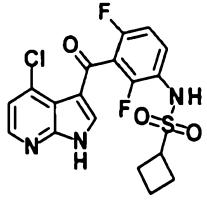
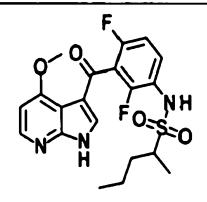
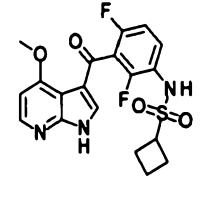
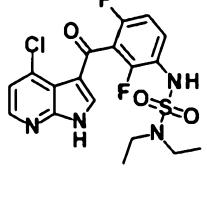
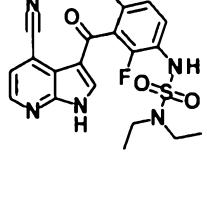
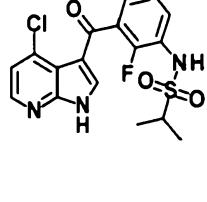
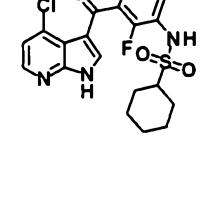
(Ij-2)

變量 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 及Y係如本文所闡述之式(I)或式(I)之任一子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一實施例中， $Q^1$ 係H或鹵素。在一實施例中， $Q^1$ 係H。在一實施例中， $Q^2$ 係鹵素、CN、 $CH_3O$ -或環丙基甲基胺基。在一實施例中， $R^4$ 係H或F。在一實施例中， $R^3$ 係H。

本文所揭示之些實施例可包含如表1中所陳述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、互變異構體或氘化類似物。

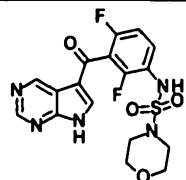
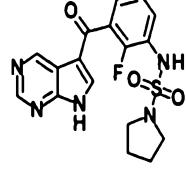
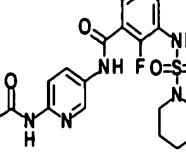
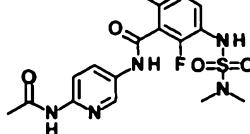
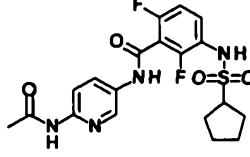
表1.

化合物 編號	名稱	結構	(MS(ESI) [M+H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> )
P-2001	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丙烷-2-磺醯胺		409.9
P-2002	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		411.1
P-2003	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		437.1
P-2004	3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		439.1
P-2005	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]環己烷磺醯胺		449.9
P-2006	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丁烷-2-磺醯胺		423.9
P-2007	4-氯-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		415.1

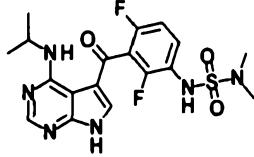
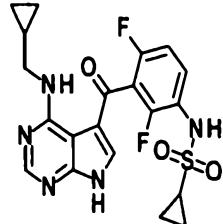
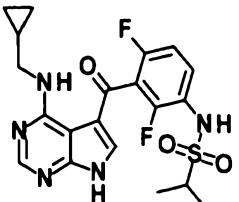
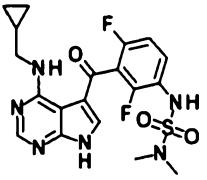
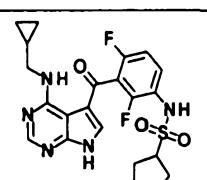
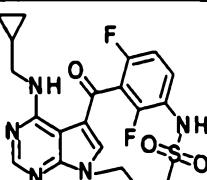
P-2008	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]環丁烷磺醯胺		425.9
P-2009	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)苯基]戊烷-2-磺醯胺		437.9
P-2010	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)苯基]環丁烷磺醯胺		421.9
P-2011	4-氯-3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		443.1
P-2012	4-氰基-3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		433.9
P-2013	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺醯胺		413.9
P-2014	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]環己烷磺醯胺		453.9

P-2015	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环戊烷磺酰胺		439.9
P-2016	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺		427.9
P-2017	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺		405.1
P-2018	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺		445.1
P-2019	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺		431.9
P-2020	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺		419.1
P-2021	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺		417.5

P-2022	N-[3-(4-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺醯胺		447.9
P-2023	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吗啉-4-磺醯胺		453.1
P-2024	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺醯胺		457.1
P-2025	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		441.1
P-2026	5-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		381.9
P-2027	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环己烷磺醯胺		421.1
P-2028	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环戊烷磺醯胺		407.1

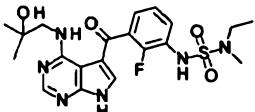
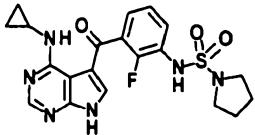
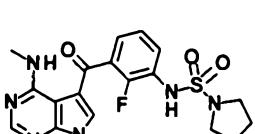
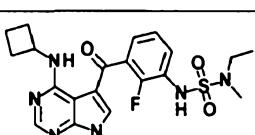
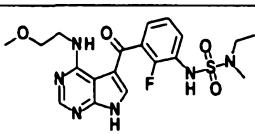
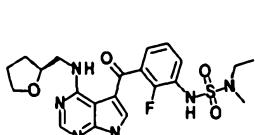
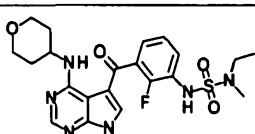
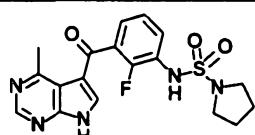
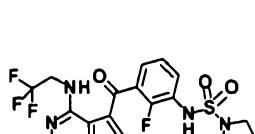
P-2029	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		408.3
P-2030	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环丁烷磺酰胺		393.1
P-2031	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吗啉-4-磺酰胺		424.3
P-2032	N-[2-氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺酰胺		390.3
P-2033	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(1-六氢吡啶基磺酰基胺基)苯甲酰胺		454.3
P-2034	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2,6-二氟-苯甲酰胺		414.3
P-2035	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-(环戊基磺酰基胺基)-2,6-二氟-苯甲酰胺		439.1
P-2036	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲酰胺		

P-2037	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]丙烷-2-磺醯胺		438.0
P-2038	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]六氢吡啶-1-磺醯胺		479.0
P-2039	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]環己烷磺醯胺		478.0
P-2040	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]環戊烷磺醯胺		464.0
P-2041	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		465.0
P-2042	5-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		467.5
P-2043	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]環丁烷磺醯胺		450.0
P-2044	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]嗎啉-4-磺醯胺		481.0

P-2045	5-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		439.0
P-2046	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺		448.0
P-2047	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺醯胺		450.0
P-2048	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2049	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]環己烷磺醯胺		490.5
P-2050	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]環戊烷磺醯胺		476.5
P-2051	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]戊烷-2-磺醯胺		478.0

P-2052	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-(二乙基 胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯 基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		479.0
P-2053	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯 基]環丁烷磺醯胺		462.5
P-2054	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯 基]嗎啉-4-磺醯胺		493.1
P-2055	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯 基]吡咯啶-1-磺醯胺		477.1
P-2056	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯 基]丁烷-2-磺醯胺		464.3
P-2057	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡 咯啶-1-磺醯胺		459.4
P-2058	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯 并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯 基]四氫吡喃-4-磺醯胺		492.5

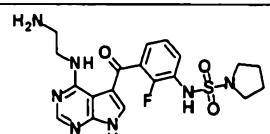
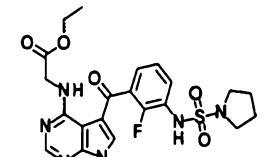
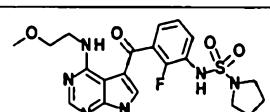
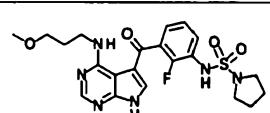
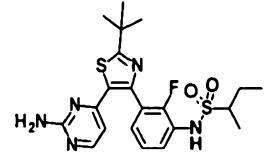
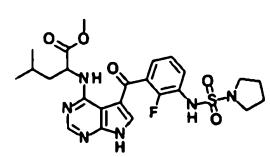
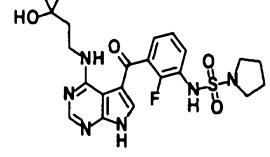
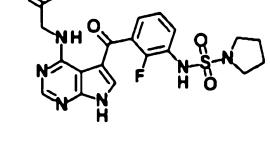
P-2060	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		465.1
P-2061	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		407.1
P-2062	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		433.2
P-2063	4-(環丙基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		447.0
P-2064	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		475.0
P-2065	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		435.2
P-2066	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		435.4
P-2067	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		511.1
P-2068	4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.1

P-2069	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-[(2-羟基-2-甲基丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		445.4
P-2070	N-[3-[4-(环丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺		419.3
P-2071	N-[2-氟-3-[4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺		447.3
P-2072	4-(环丁基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		451.3
P-2073	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		477.1
P-2074	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		477.0
P-2075	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(四氢吡喃-4-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.1
P-2076	N-[2-氟-3-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]吡咯啶-1-磺酰胺		402.0*
P-2077	N-[2-氟-3-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺		487.2

P-2078	N-[3-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		428.1*
P-2079	4-[[((1R)-1-環丙基乙基)氨基]-5-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		461.1
P-2080	4-[[((1S)-1-環丙基乙基)氨基]-5-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		461.5
P-2081	N-[3-[4-(環丁基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		459.4
P-2082	N-[2-氟-3-[4-[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		489.4
P-2083	N-[2-氟-3-[4-(四氫吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		489.1
P-2084	N-[2-氟-3-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		419.9
P-2085	2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2-氟-苯基]噻唑		

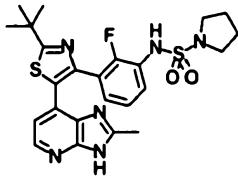
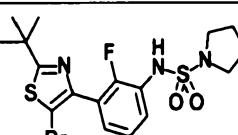
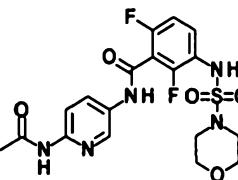
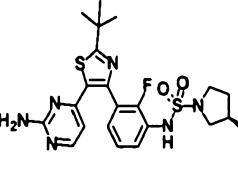
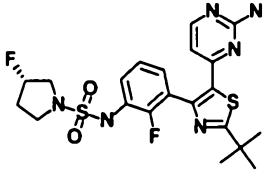
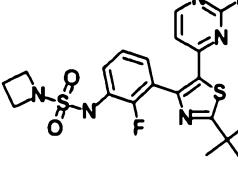
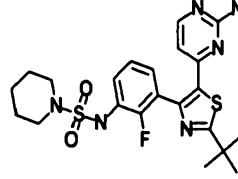
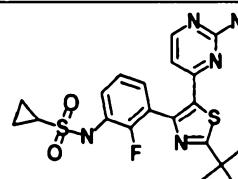
P-2086	5-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2087	4-環丙基-5-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2088	2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑		
P-2089	5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯基]噻唑		
P-2090	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2091	4-環丙基-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2092	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		406.1*
P-2093	5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]噻唑		

P-2094	N-[3-[4-[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		473.4
P-2095	N-[3-[4-[(2,2-二甲基-1,3-二氧環戊-4-基)甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		519.1
P-2096	N-[3-[4-(2,3-二羥基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		479.1
P-2097	1-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基)胺基]苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環丙烷甲酸		489.0
P-2098	N-[2-氟-3-[4-[(3-羥基環丁基)甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,6-二氟-苯甲醯基]吡咯啶-1-磺醯胺		489.1
P-2099	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		453.2
P-2100	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		469.1
P-2101	4-(環丁基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.0

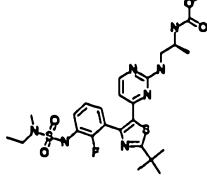
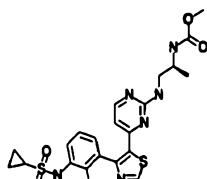
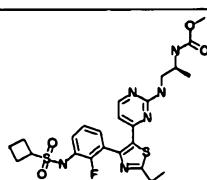
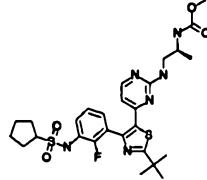
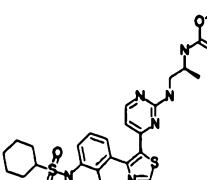
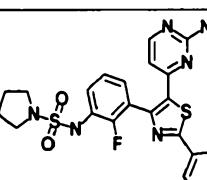
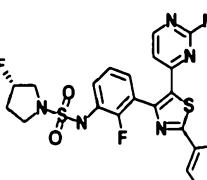
P-2102	N-[3-[4-(2-胺基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		448.0
P-2103	2-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰胺基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙酸乙酯		491.2
P-2104	N-[2-氟-3-[4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		463.2
P-2105	N-[2-氟-3-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		477.1
P-2106	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺		
P-2107	2-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰胺基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊酸甲酯		533.2
P-2108	N-[2-氟-3-[4-[(3-羟基-3-甲基-丁基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		491.2
P-2109	2-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰胺基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙酸		463.0

P-2110	N-[2-氟-3-[4-(2-吗啉基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		518.1
P-2111	N-[2-氟-3-[4-(3-吗啉基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		532.1
P-2112	N-[2-氟-3-[4-(3,3,3-三氟丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		501.0
P-2113	N-[3-[4-[[3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基-丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		518.1
P-2114	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		
P-2115	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.1
P-2116	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		483.1
P-2117	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(异丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		453.0

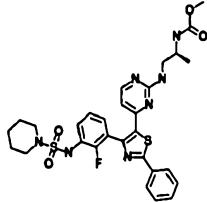
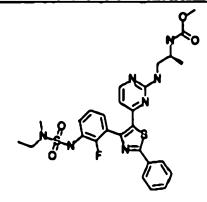
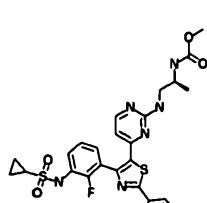
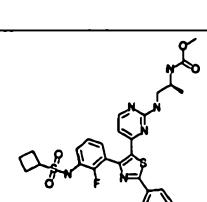
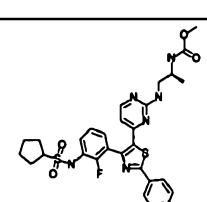
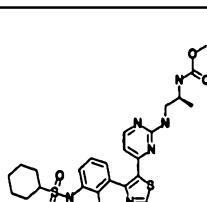
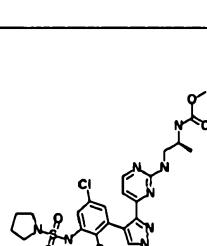
P-2118	4-[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		479.0
P-2119	5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		495.3
P-2120	N-[3-[2-第三丁基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺		500.0
P-2121	N-[3-[2-第三丁基-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺		
P-2122	N-[3-[2-第三丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺		
P-2123	N-[3-[2-第三丁基-5-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺		515.1
P-2124	N-[3-[2-第三丁基-5-(8-甲基-9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺		516.3
P-2125	N-[3-[2-第三丁基-5-(9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺		502.2

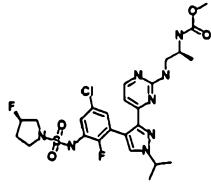
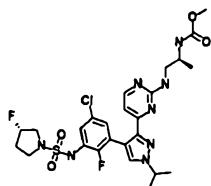
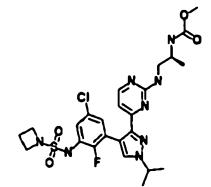
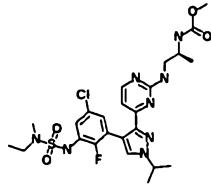
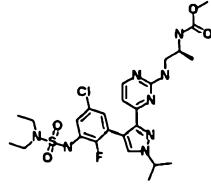
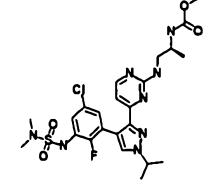
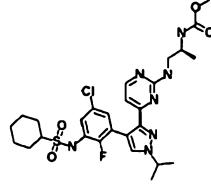
P-2126	N-[3-[2-第三丁基-5-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		515.1
P-2127	N-[3-(5-溴-2-第三丁基-噻唑-4-基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		
P-2128	N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(嗎啉基磺醯基胺基)苯甲醯胺		456.3
P-2129	(3R)-N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		495.3
P-2130	(3S)-N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		494.6
P-2131	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]氮雜環丁烷-1-磺醯胺		
P-2132	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]六氫吡啶-1-磺醯胺		
P-2133	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環丙烷磺醯胺		

P-2134	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環丁烷 磺醯胺		
P-2135	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環戊烷 磺醯胺		
P-2136	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環己烷 磺醯胺		
P-2137	N-[(1S)-2-[[4-[3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基氨基)-2-氟-苯基]-2-第三丁基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2138	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基氨基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		609.7
P-2139	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基氨基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2140	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-(1-六氫吡啶基磺醯基氨基)苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		

P-2141	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2142	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(环丙基磺酰基)胺基]-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2143	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(环丁基磺酰基)胺基]-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2144	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(环戊基磺酰基)胺基]-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2145	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(环己基磺酰基)胺基]-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2146	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		
P-2147	(3S)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		

P-2148	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]六氢吡啶-1-磺醯胺		
P-2149	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]环戊烷磺酰胺		
P-2150	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]环己烷磺酰胺		
P-2151	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基氨基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2152	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		629.7
P-2153	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		629.7

P-2154	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-(1-六氢吡啶基磺醯基胺基)苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2155	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2156	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环丙基磺酰基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2157	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环丁基磺酰基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2158	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环戊基磺酰基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2159	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环己基磺酰基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2160	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		595.1

P-2161	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基氨基]苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		613.1
P-2162	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基氨基]苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2163	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮雜環丁烷-1-基)磺醯基氨基]-5-氯-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		581.1
P-2164	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-[(乙基(甲基)胺)磺醯基氨基]-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		583.1
P-2165	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(二乙基胺)磺醯基氨基]-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		597.1
P-2166	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(二甲基胺)磺醯基氨基]-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		569.1
P-2167	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環己基)磺醯基氨基]-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		

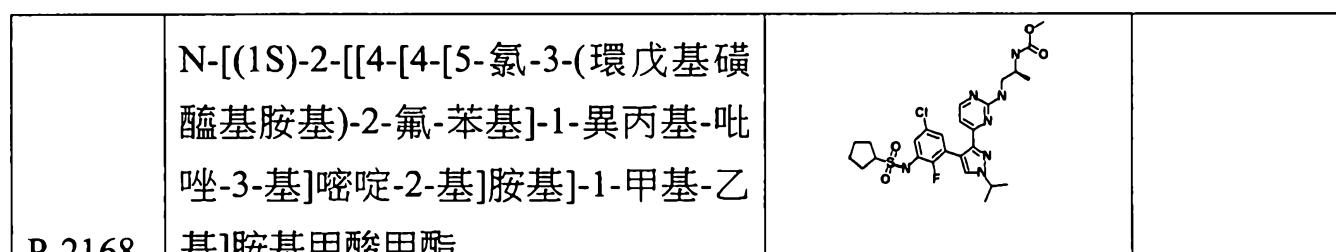
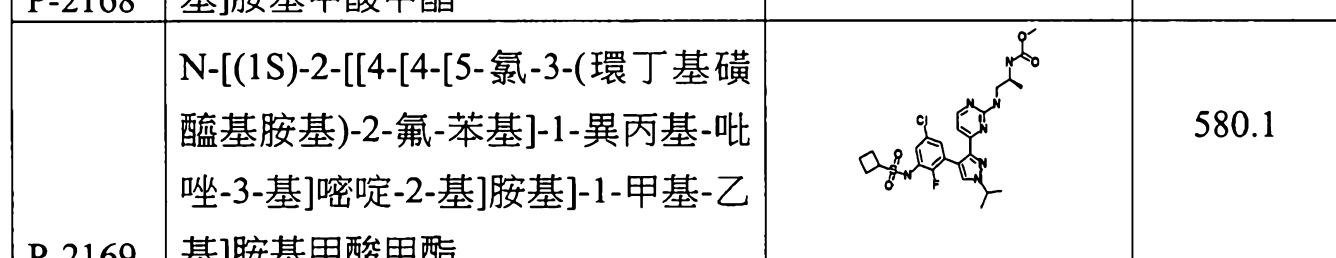
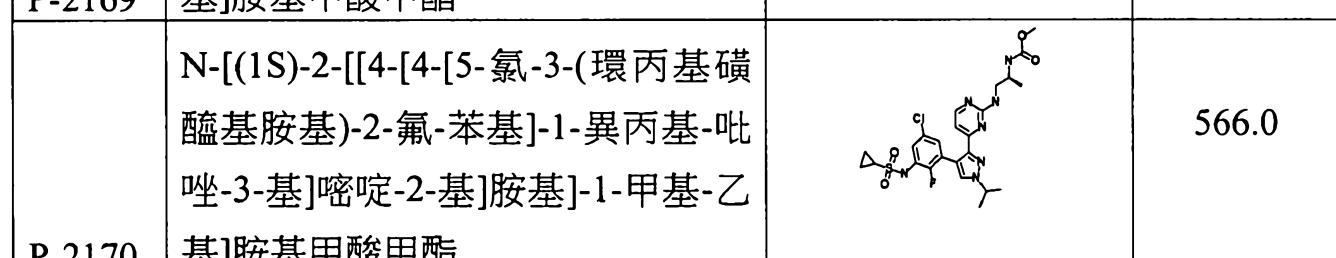
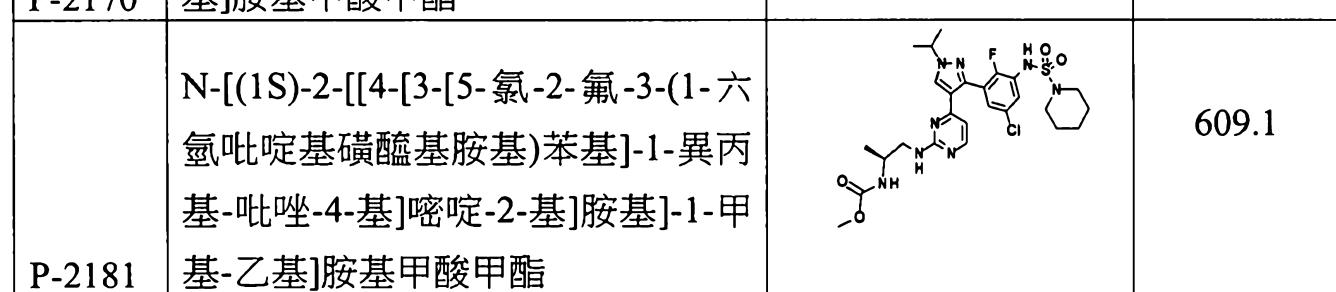
P-2168	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環戊基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯		
P-2169	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環丁基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯		580.1
P-2170	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環丙基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯		566.0
P-2181	N-[(1S)-2-[[4-[3-[5-氯-2-氟-3-(1-六氫吡啶基礦醯基胺基)苯基]-1-異丙基-吡唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯		609.1

表1中之星號\*指示觀察之MS (ESI) [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>分子量。

本文所闡述之ㄧ些實施例提供如表2中所陳述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構體、互變異構體或氘化類似物。

表2.

化合物編號	名稱	結構	觀察之MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup>
P-2171	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		525.3
P-2172	(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		543.3
P-2173	5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,5-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		499.3
P-2174	(3R)-N-[5-氯-3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		559.2
P-2175	3-[5-氯-3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		515.2
P-2176	N-[5-氯-3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-2,2,5,5-四氘代-吡咯啶-1-磺醯胺		545.1
P-2177	N-[5-氯-3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-2,2,3,3,4,4,5,5-八氘代-吡咯啶-1-磺醯胺		549.0

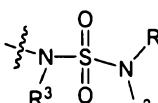
P-2178	(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		593.1
P-2179	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		575.1
P-2180	N-(5-氯-3-(5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺		540.9
P-2182	(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-5-甲基-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺		538.6
P-2183	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-5-甲基-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺		520.6

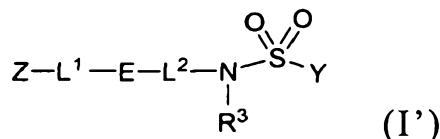
#### IV 方法

在另一態樣中，本揭示內容提供調控或調節MAPK路徑信號傳導之方法。該方法包含使用以下物質選擇性抑制具有突變體RAF激酶之第一細胞中之MAPK路徑：式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、

(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，其中該化合物並不誘導第二細胞中之MAPK路徑之活化。在一些實施例中，選擇性抑制包括選擇性抑制第一細胞中之突變體Raf激酶。在一些實施例中，突變體RAF激酶係突變體A-raf激酶、突變體BRAF激酶、突變體c-Raf激酶或其組合。在一實施例中，突變體RAD激酶係突變體BRAF激酶。在某些實施例中，突變體Raf激酶係突變體BRAF激酶。在一實施例中，可經由調控如本文所闡述之BRAF激酶抑制劑與 $\alpha$ C螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基的相互作用來調控、調節或抑制MAPK路徑信號傳導，從而並不活化第二細胞中之MAPK路徑，如藉由監測pERK及/或pMEK之含量所測定。在一情況下，BRAF抑制劑與 $\alpha$ C螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基直接接觸。在一些實施例中，第二細胞具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化。在一些實施例中，本揭示內容使具有突變體BRAF激酶之細胞與BRAF抑制劑接觸。在一實施例中，可經由調控如本文所闡述之BRAF激酶抑制劑與 $\alpha$ C螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基的相互作用來調控、調節或抑制MAPK路徑信號傳導，從而並不活化pERK激酶。

在本文所提供之方法之某些實施例中，RAF抑制劑(例如BRAF抑制

劑)係含有具有式：之胺磺醯基胺基之分子/化合物，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係如式(I)或式(I')之任一子通式之化合物之任一實施例中所定義。在某些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；R<sup>3</sup>係H或C<sub>1-6</sub>烷基；且波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在某些實施例中，BRAF抑制劑係具有式(I')之化合物：



其中變量Z、L<sup>1</sup>、E、L<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及Y係如本文所闡述之式(I)及式(I)之子通式之化合物之任一實施例中所定義。在一實施例中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)。在另一實施例中，Y係-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)。在一實施例中，R<sup>3</sup>係H。在另一實施例中，R<sup>1</sup>係甲基且R<sup>2</sup>係乙基。在其他實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>與其所附接之氮原子一起形成視情況經取代之5員雜環烷基環。

在本文所提供之方法之某些實施例中，BRAF抑制劑係式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。

在本文所提供之方法之某些實施例中，抑制涉及調控BRAF激酶抑制劑之-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)基團與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基的相互作用，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一實施例中，BRAF抑制劑與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基直接接觸。

細胞可具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化。在本文所提供之方法中，抑制突變體BRAF激酶並不活化具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中之MAPK路徑。

在本文所提供之方法之實施例中，BRAF抑制劑係表A中所列示之化合物。

表A.

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0012**)；

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0013**)；

5-(4-氯苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0014**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0015**)；

N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0016**)；

N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0017**)；

5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0018**)；

5-氯-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0019**)；

5-(4-氯苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0020**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0021**)；

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0022**)；

N-[3-[5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰

基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0023**)；

N-[2-氟-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0024**)；

N-[2,4-二氟-3-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0025**)；

3-[3-[[环丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0026**)；

[2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(**P-0027**)；

5-(4-氟基苯基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0028**)；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0029**)；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0030**)；

5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0031**)；

5-(4-氟基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0032**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0033**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0034**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0035**)；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡



咯并[2,3-b]吡啶；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0036**)；

3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0037**)；

5-溴-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0038**)；

5-氟-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0039**)；

3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0040**)；

3-苄基氨基-N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0041**)；

1-环丙基-N-[2-氟-3-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]甲烷磺醯胺(**P-0042**)；

N-[2-氟-3-[5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0043**)；

N-[3-[5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0044**)；

N-[2-氟-3-[5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0045**)；

N-[3-[5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0046**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0047**)；

N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟

-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0048**)：

N-[3-[5-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-

2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0049**)：

N-[3-[5-[4-(1-氟基环丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-

2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0050**)：

3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0051**)；

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0052**)；

3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0053**)；

5-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0054**)；

5-[4-(1-氟基环丙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0055**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0056**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0057**)；

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0058**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0059**)；

5-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0060**)；

5-[4-(1-氟基环丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟



-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0061**)；

N-[2-氟-3-[5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0062**)；

N-[2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0063**)；

5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0064**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]-2-甲氧基-乙烷磺醯胺(**P-0065**)；

3-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]胺磺醯基]丙酸甲酯(**P-0066**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]環丙烷磺醯胺(**P-0067**)；

[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(**P-0068**)；

[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(**P-0069**)；

3-[2-氟-3-[[異丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0070**)；

[2-氟-3-(異丙基胺磺醯基胺基)苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(**P-0071**)；

3-[2-氟-3-[[異丁基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0072**)；

3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0073**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]

苯基]-2-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0074**)：

3-[2-氟-3-[[异丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0075**)：

5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0076**)：

5-[2-(环丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0077**)：

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0078**)：

5-[4-(1-氟基环丙基)苯基]-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0079**)：

5-[4-(1-氟基环丙基)苯基]-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0080**)：

5-[2-(环丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0081**)：

5-[2-(环丙基胺基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0082**)：

3-[3-[[环丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0083**)：

3-[3-[[环丙基甲基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0084**)：

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0085**)：

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0086**)：

5-(6-环丙基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯



甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0087**)；

3,3-二氟-N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氨基环丁烷-1-磺酰胺(**P-0088**)；

4-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**P-0089**)；

N-[3-[5-(4-氟基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0090**)；

N-[3-[5-(2-氟基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0091**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0092**)；

N-[3-[5-(5-氟基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0093**)；

N-[2-氟-3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0095**)；

5-(2-氟基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0096**)；

3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0097**)；

5-(5-氟基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0098**)；

5-(6-氟基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基氨基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0099**)；

5-(2-氟基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0100**)；

5-(5-氟基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]氨基]-2-氟-苯甲

醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0101**)：

5-(6-氟基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲  
醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0102**)：

3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-[4-(1-羟基-1-甲基-  
乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0103**)：

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-[4-(1-羟基-1-  
甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0104**)：

N-[2-氟-3-[5-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡  
啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0105**)：

5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-  
苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0106**)：

3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧  
啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0107**)：

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-吡咯啶-1-  
基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0108**)：

N-[2-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-  
羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0109**)：

3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-碘-1H-吡咯并[2,3-  
b]吡啶(**P-0110**)：

3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲基嘧啶-  
5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0111**)：

3-[3-[[环丙基甲基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-甲  
基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0112**)：

5-(6-环丙基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯  
基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0113**)：

5-(6-环丙基-3-吡啶基)-3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺酰基]胺基]苯



甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0114**)；

3-[3-[[環丙基甲基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(6-環丙基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0115**)；

3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺礦醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0116**)；

[2-氟-3-(丙基胺礦醯基胺基)苯基]-(5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(**P-0117**)；

[2-氟-3-(丙基胺礦醯基胺基)苯基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(**P-0223**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0024**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0225**)；

N-[3-[5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0226**)；

N-[3-[5-[4-(1-氰基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0227**)；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0228**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0229**)；

N-[3-[5-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0230**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]丁烷-2-礦醯胺(**P-0231**)；

N-[3-[5-[2-(環丙基胺基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧

基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0232**)；

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[异丙基(甲基)胺磺酰基]胺基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0233**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺；(**P-0235**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺酰胺(**P-0236**)；

5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0237**)；

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0238**)；

5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0239**)；

5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0240**)；

N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺(**P-0241**)；

[2-氟-3-(丙基胺磺酰基胺基)苯基]-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(**P-0242**)；

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷甲酸(**P-0243**)；

3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(5-乙氧基吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0244**)；

5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0245**)；

N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟



-苯基]-3,3-二甲基-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0246**)：

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟

-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0247**)：

N-[3-[5-[4-(1-氟基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0248**)；

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0249**)；

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2-氟-3-(丙基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮(**P-0251**)；

3-[3-[[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0252**)；

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲醯胺(**P-0253**)；

1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸甲酯(**P-0254**)；

5-[4-(1-氟基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0255**)；

5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0256**)；

1-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]胺磺醯基]吡咯啶-2-甲酸乙酯(**P-0257**)；

4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉(**P-0258**)；

4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]嗎啉(**P-0259**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0260**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-六氢吡嗪-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0261**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-羟基-1-六氢吡啶基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0262**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-[2-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0263**)；

4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]六氢吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**P-0264**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)噻唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0265**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0266**)；

N-[1-[[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]胺磺醯基]吡咯啶-3-基]-N-甲基-乙醯胺(**P-0267**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-六氢吡嗪-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0268**)；

N-[3-[5-[2-(氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0269**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0270**)；

(3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0271**)；



N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0272**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0273**)；

N-[3-(5-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0274**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-[2-(4-羥基-1-六氫吡啶基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0275**)；

5-[3-(1-氟基環丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0276**)；

5-[2-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0277**)；

N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0279**)；

N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0280**)；

N-[2-氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0281**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0282**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-氟-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0283**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-嗎啉基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0284**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0285**)；

N-[3-[5-[2-(環丁氧基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0286**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0287**)；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2,4-二氟-苯基]-3,3-二氟-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0288**)；

(3S)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0289**)；

2-[[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]胺磺醯基]丙酸甲酯(**P-0291**)；

5-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0292**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0293**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0294**)；

N-[3-[5-(2-環丙基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0295**)；

5-環丁基-3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0297**)；

5-環丙基-3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0298**)；

N-[3-[5-(6-氨基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0299**)；

5-(4-氟基苯基)-3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0300**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0301**)；

5-[3-(二甲基胺基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0302**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(4-吡咯啶-1-基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0303**)；

2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑(**P-0304**)；

2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-(甲基胺基)-1,3,4-噁二唑(**P-0305**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0306**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0307**)；

5-[4-(二乙基胺基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0308**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-側氨基二氫吲哚-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0309**)；

3-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-噁吩基]-5-甲基-1,2,4-噁二唑(**P-0310**)；

2-胺基-6-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉(**P-0311**)；

N-環丙基-5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-2-甲醯胺(**P-0312**)；

2-(二甲基胺基)-6-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉(**P-0313**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-[4-(1-羥基環丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0314**)；

5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑(**P-0315**)；

4-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)噻唑(**P-0316**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(6-甲氧基噁嗪-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0317**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(6-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0318**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0319**)；

(3S)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-甲基-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0320**)；

N-[2-氟-3-[5-(6-嗎啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0321**)；

N-[2-氟-3-[5-[6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0322**)；

N-[2-氟-3-[5-[6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-2-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0324**)；

N-[2-氟-3-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0325**)；

N-[2-氟-3-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0326**)；

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0327**)；



[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2,6-二氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]甲酮(**P-0334**)；

[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[3-(乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]甲酮(**P-0335**)；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-(胺磺醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0336**)；

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺(**P-0337**)；

(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0338**)；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0339**)；

5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[(甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0340**)；

N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺(**P-0342**)；

5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-噻唑(**P-0343**)；

3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(**P-0344**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0345**)；

N-[3-(5-環丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(**P-0346**)；

N-[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺(**P-0347**)；

1-烯丙基-N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺(**P-0348**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺(**P-0349**)；

N-[2,4-二氟-3-[5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]環丙烷磺醯胺(**P-0350**)；及

N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺(**P-0351**)；

5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯基]噻唑(**P-0352**)；

或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或異構體。在一些實施例中，該方法提供上文之所選化合物及其醫藥上可接受之鹽。在其他實施例中，該方法提供上文之所選化合物及其醫藥上可接受之鹽及互變異構體及異構體。

在本文所提供之方法之實施例中，BRAF抑制劑係表B中所列示之化合物。

表B

化合物編號	名稱 (MS(ESI) $[M+H^+]^+$ )
P-0118	[2-氟-3-(苯基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (519.1)
P-0119	3-[2-氟-3-[[甲基(苯基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (533.1)



P-0120	[2-氟-3-(3-吡啶基胺磺酰基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (520.1)
P-0121	3-[2-氟-3-[[甲基(3-吡啶基)胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (534.1)
P-0122	[2-氟-3-(噻唑-5-基胺磺酰基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(526.1)
P-0123	5-[[2-氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯基]胺磺酰基-甲基-胺基]噻唑 (540.1)
P-0124	[3-(环戊基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(511.1)
P-0125	3-[3-[[环戊基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (525.2)
P-0126	[3-(环丙基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(483.1)
P-0127	[2-氟-3-(四氢吡喃-4-基胺磺酰基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(527.1)
P-0128	3-[2-氟-3-[[甲基(四氢吡喃-4-基)胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (541.2)
P-0129	3-[2-氟-3-[[2-氟乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(503.1)

P-0130	3-[2-氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (539.1)
P-0131	3-[2-氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (517.1)
P-0132	5-氯-3-[2-氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (441.1)
P-0133	5-氯-3-[2-氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (443.1)
P-0134	3-[2-氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (529.2)
P-0135	3-[2-氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(553.2)
P-0136	5-氯-3-[2-氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (467.1)
P-0137	5-氯-3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (451.1)
P-0138	3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(537.2)
P-0139	5-氯-3-[2-氟-3-[[[1-(羥甲基)環丙基]甲基-甲基-胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(467.1)

P-0140	1-[[[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]胺磺醯基-甲基-氨基]甲基]環丙烷甲酸甲酯(495.1)
P-0141	5-氯-3-[3-[[2-氟基乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(436.1)
P-0142	(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-3-(3-甲氧基丙基胺磺醯基氨基)苯基]甲酮 (441.1)
P-0143	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]-4-甲基-六氫吡嗪-1-磺醯胺 (452.1)
P-0144	5-氯-3-[2-氟-3-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-甲基-胺磺醯基]氨基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (455.1)
P-0145	5-氯-3-[2-氟-3-[(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-甲基-胺磺醯基]氨基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (455.1)
P-0146	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]氮雜環丁烷-1-磺醯胺 (493.1)
P-0147	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-磺醯胺 (511.1)
P-0148	5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟-3-[[甲基(環氧化丙烷-3-基)胺磺醯基]氨基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (523.1)
P-0149	3-[3-[[環丁基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (521.2)

P-0150	5-氯-3-[2-氟-3-[[甲基(四氢呋喃-3-基)胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (453.1)
P-0151	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]-3-甲氧基-吡咯啶-1-磺酰胺 (453.1)
P-0152	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-磺酰胺 (452.1)
P-0153	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-磺酰胺 (466.1)
P-0154	N-[3-[5-[6-(1-氰基环丙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺 (531.2)
P-0155	1-[5-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]环丙烷甲醯胺 (549.2)
P-0156	1-[5-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]环丙烷甲酸(550.2)
P-0157	1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷甲醯胺(548.2)
P-0158	1-[4-[3-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷甲酸 (548.2)
P-0159	3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)



P-0160	5-[5-(二甲基胺基)吡嗪-2-基]-3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (484.2)
P-0161	3-[3-(二甲基胺磺酰基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(6-甲氧基噁唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)
P-0162	4-[5-[3-[3-[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉 (540.2)
P-0163	5-氯-3-[2-氟-3-[(4-氟苯基)-甲基-胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (477.1)
P-0164	3-[3-[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (442.1)
P-0165	3-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺酰基]胺基]苯甲醯基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.2)
P-0166	5-[3-[3-[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噁唑(460.1)
P-0167	3-[3-[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-5-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (457.1)
P-0168	4-[3-[3-[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噁唑 (444.1)
P-0169	[2,6-二氟-3-(苯基胺磺酰基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (537.1)

P-0170	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(苯基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (551.1)
P-0171	[2,6-二氟-3-(3-吡啶基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (538.1)
P-0172	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(3-吡啶基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (552.1)
P-0173	[2,6-二氟-3-(噻唑-5-基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (544.1)
P-0174	5-[[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮基]苯基]胺磺醯基-甲基-胺基]噻唑 (558.1)
P-0175	[3-(环戊基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (529.1)
P-0176	3-[3-[[环戊基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(543.2)
P-0177	[3-(环丙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (501.1)
P-0178	[2,6-二氟-3-(四氢吡喃-4-基胺磺醯基胺基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (545.1)
P-0179	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(四氢吡喃-4-基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (559.1)

P-0180	3-[2,6-二氟-3-[[2-氟乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (521.1)
P-0181	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (556.1)
P-0182	3-[2,6-二氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (534.1)
P-0183	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (458.1)
P-0184	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (561.1)
P-0185	3-[2,6-二氟-3-[[3-氟丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (547.2)
P-0186	3-[2,6-二氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(571.2)
P-0187	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)環丙基]-甲基-胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (485.1)
P-0188	5-氯-3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (469.1)
P-0189	3-[3-[[2-環丙基乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-異丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(555.2)

P-0190	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[[1-(羟甲基)环丙基]甲基-甲基-胺磺酰基]胺基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (485.1)
P-0191	1-[[[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]胺磺酰基-甲基-胺基]甲基]环丙烷甲酸甲酯 (513.1)
P-0192	5-氯-3-[3-[[2-氨基乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (454.0)
P-0193	(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2,6-二氟-3-(3-甲氧基丙基胺磺酰基胺基)苯基]甲酮 (459.1)
P-0194	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲基-六氢吡嗪-1-磺酰胺 (470.1)
P-0195	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[(2-羟基-2-甲基-丙基)-甲基-胺磺酰基]胺基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (473.1)
P-0196	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-甲基-胺磺酰基]胺基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (473.1)
P-0197	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (511.1)
P-0198	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (529.1)
P-0199	5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(环氧丙烷-3-基)胺磺酰基]胺基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (541.1)

P-0200	3-[3-[[環丁基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(539.2)
P-0201	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(四氢呋喃-3-基)胺礦醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)
P-0202	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲氧基-吡咯啶-1-礦醯胺 (471.1)
P-0203	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-礦醯胺 (470.1)
P-0204	N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-礦醯胺 (484.1)
P-0205	N-[3-[5-[6-(1-氰基環丙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺 (549.1)
P-0206	1-[5-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基礦醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]環丙烷甲醯胺 (567.2)
P-0207	1-[5-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基礦醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]環丙烷甲酸 (568.1)
P-0208	1-[4-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基礦醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲醯胺 (566.2)
P-0209	1-[4-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基礦醯基胺基)苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]環丙烷甲酸 (567.1)

P-0210	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)
P-0211	5-[5-(二甲基胺基)吡嗪-2-基]-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (502.1)
P-0212	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(6-甲氧基噁嗪-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)
P-0213	4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]嗎啉 (558.2)
P-0214	5-氯-3-[2,6-二氟-3-[(4-氟苯基)-甲基-胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (495.0)
P-0215	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (460.1)
P-0216	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)
P-0217	5-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噁唑 (478.1)
P-0218	3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-5-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (475.1)
P-0219	4-[3-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噁唑 (462.1)



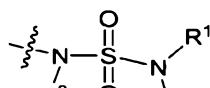
P-0220	6-[3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹啉 (508.1)
P-0221	6-[3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉 (509.1)
P-0222	6-[3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-1,3-苯并噻唑 (514.1)

或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或異

● 構體。在一些實施例中，該方法提供上文之所選化合物及其醫藥上可接受之鹽。在其他實施例中，該方法提供上文之所選化合物及其醫藥上可接受之鹽及互變異構體及異構體。

在另一態樣中，本文提供阻抑或預防MAPK路徑信號傳導之方法。該方法包含使細胞中之突變體BRAF蛋白質激酶與BRAF抑制劑接觸；及調控/調節BRAF抑制劑與突變體BRAF蛋白質激酶中αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基之相互作用，由此阻抑或預防MAPK路徑信號傳導之活化。亦可在具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中阻抑或預防MAPK路徑活化或pERk活化。

在本文所提供之阻抑/預防MAPK路徑信號傳導之方法之一些實施

例中，BRAF抑制劑係含有具有式： 之胺磺醯基胺基之分子，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；且R<sup>3</sup>係H或C<sub>1-6</sub>烷基。在一些實施例中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係如本文所闡述之任一實施例中所定義。在本文所提供之阻抑/預防MAPK路徑信號傳導之方法之某些實施例中，BRAF抑制

劑係式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物、式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。

在本文所提供之阻抑/預防MAPK路徑信號傳導之方法之一些實施例中，BRAF抑制劑係式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。

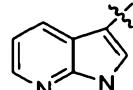
在另一態樣中，本文提供阻抑細胞中之EGFR配體表現之誘導之方法。該方法包含使細胞中之突變體BRAF激酶與以下物質在足以抑制突變體BRAF激酶之條件下接觸：式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-



2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，其中抑制BRAF激酶並不誘導EGFR配體之表現。在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之式(I)化合物以阻抑EGFR配體表現之誘導。變量Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L及Z係如本文所闡述之式(I)或式(I)之子通式之任一實施例中所定義。

在另一態樣中，本文提供抑制突變體BRAF激酶之方法。該方法包含使細胞中之突變體BRAF激酶與以下物質在足以抑制突變體BRAF激酶之條件下接觸：式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物之組合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物，其中抑制BRAF激酶並不引起或誘導pERK激酶之活化。即使在具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中，pERK激酶亦並無再活化。在本文所提供之一些實施例中，在式(I)中，Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；R<sup>3</sup>係H或C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>4</sup>係鹵素或氫；L係鍵、-C(O)-、-C(S)-或-C[=C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]-，其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係選自H、R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、

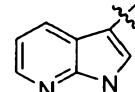
$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 或 $R^g$ 之成員；或 $R^5$ 及 $R^6$ 一起形成具有0-4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；且Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中，Z



並非視情況經取代之 核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一些情況下，變量 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、L及Z係如本文所闡述之任一實施例中所定義。在一些情況下，BRAF抑制劑與 $\alpha C$ 螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基相互作用，從而抑制pERK活化。在一些情況下，BRAF抑制劑與 $\alpha C$ 螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基(例如)經由-N( $R^1$ )( $R^2$ )部分直接接觸。

在另一態樣中，本文提供抑制個體中之突變體BRAF激酶之方法。該方法包含向個體投與有效量之式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。在本文所提供之方法之某些實施例中，在式(I)中，Y係-N( $R^1$ )( $R^2$ )，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或 $R^1$ 及 $R^2$ 一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環； $R^3$ 係H或 $C_{1-6}$ 烷基； $R^4$ 係鹵素或氫；L係鍵、-C(O)-、-C(S)-或-C[=C( $R^5$ )( $R^6$ )]-，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地係選自H、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 或 $R^g$ 之成員；或 $R^5$ 及 $R^6$ 一

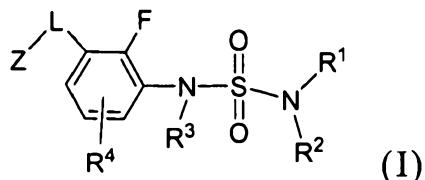
起形成具有0-4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；且Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基且其中抑制BRAF激酶並不引起pERK激酶之活化。即使在具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中，pERK激酶亦



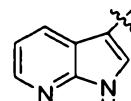
並無再活化。在一些實施例中，Z並非視情況經取代之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一些情況下，變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L及Z係如本文所闡述之任一實施例中所定義。在一些情況下，BRAF抑制劑與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基相互作用，從而抑制pERK活化。在一些情況下，BRAF抑制劑與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基(例如)經由-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)部分直接接觸。

在另一態樣中，本文提供抑制(例如)MPAK路徑中之突變體BRAF<sup>V600</sup>蛋白質激酶之活性之方法。該方法包含使BRAF<sup>V600</sup>突變體與以下物質接觸：式(I')或(I)之BRAF抑制劑或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，其中抑制突變體BRAF<sup>V600</sup>激酶並不引起或誘導pERK之活化。在一些實施例中，可藉由調控BRAF激酶抑制劑之-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)基團與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基的相互作用來抑制突變體

BRAF<sup>V600</sup>蛋白質激酶活性。舉例而言，BRAF抑制劑可與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基(例如)經由-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)基團直接接觸。含有RAF激酶之細胞可具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化。在一些實施例中，該方法包含使BRAF<sup>V600</sup>蛋白質激酶與式(I)化合物接觸：



其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；R<sup>3</sup>係H或C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>4</sup>係鹵素或氫；L係鍵、-C(O)-、-C(S)-或-C[=C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]-，其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係選自H、R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>或R<sup>g</sup>之成員；或R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>一起形成具有0-4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳

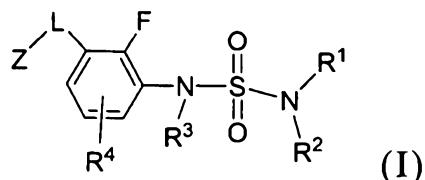


基。在一些實施例中，Z並非視情況經取代之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一些情況下，變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L及Z係如本文所闡述之任一實施例中所定義。

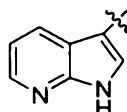
在另一態樣中，本文提供抑制個體中之突變體BRAF<sup>V600</sup>之活性之方法。該方法包含向有需要之個體投與有效量之式(I')或(I)之BRAF抑制劑或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、



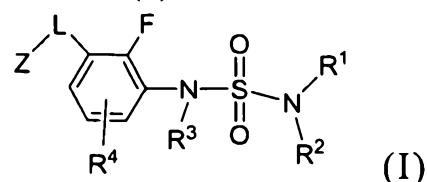
(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，其中抑制突變體BRAF<sup>V600</sup>激酶並不引起或誘導pERK之活化。在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之式(I)化合物：



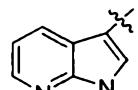
其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；R<sup>3</sup>係H或C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>4</sup>係鹵素或氫；L係鍵、-C(O)-、-C(S)-或-C[=C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]-，其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係選自H、R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>或R<sup>g</sup>之成員；或R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>一起形成具有0-4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；且Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基且其中抑制BRAF激酶並不引起pERK激酶之活化。即使在具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中，pERK激酶亦並無再活

化。在一些實施例中，Z並非視情況經取代之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之交接點。在一些情況下，變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L及Z係如本文所闡述之任一實施例中所定義。在一些情況下，BRAF抑制劑與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基相互作用，從而抑制pERK活化。在一些情況下，BRAF抑制劑可與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基(例如)經由-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)部分直接接觸。

在另一態樣中，本文提供治療患有如本文所闡述疾病或病狀之個體之方法。在一些實施例中，疾病或病狀包含轉移性黑素瘤、甲狀腺癌、結腸直腸癌、肺癌或卵巢癌。該方法包含向有需要之個體投與有效量之式(I')或(I)之BRAF抑制劑或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，其中抑制突變體 BRAF<sup>V600</sup>激酶並不引起或誘導pERK之活化。在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之式(I)化合物：



其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0-1個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環；R<sup>3</sup>係H或C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>4</sup>係鹵素或氫；L係鍵、-C(O)-、-C(S)-或-C[=C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]-，其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地係選自H、R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>或R<sup>g</sup>之成員；或R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>一起形成具有0-4個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；且Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基且其中抑制BRAF激酶並不引起pERK激酶之活化。即使在具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化之細胞中，pERK激酶亦並無再活



化。在一些實施例中，Z並非視情況經取代之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點。在一些情況下，變量R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L及Z係如本文所闡述之任一實施例中所定義。在一些情況下，BRAF抑制劑與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基相互作用，從而抑制pERK活化。在一些情況下，BRAF抑制劑可與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基(例如)經由-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)部分直接接觸。

在本文所提供之任一方法中，突變體BRAF蛋白質激酶可為編碼

- V600胺基酸取代、L505胺基酸取代或其組合之突變。實例性突變體BRAF激酶包含BRAF<sup>V600A</sup>、BRAF<sup>V600M</sup>、BRAF<sup>V600R</sup>、BRAF<sup>V600E</sup>、BRAF<sup>V600K</sup>、BRAF<sup>V600G</sup>或BRAF<sup>L505H</sup>或其組合。在一情況下，突變體BRAF激酶具有V600E胺基酸取代。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有V600K胺基酸取代。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有V600胺基酸取代。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有V600及L505取代。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600E</sup>及BRAF<sup>L505H</sup>突變。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600K</sup>及BRAF<sup>L505H</sup>突變。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600A</sup>及BRAF<sup>L505H</sup>突變。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600M</sup>及BRAF<sup>L505H</sup>突變。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600R</sup>及BRAF<sup>L505H</sup>突變。在另一情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600G</sup>及BRAF<sup>L505H</sup>突變。

式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-

2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物可具有小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM之IC<sub>50</sub>，如在通常接受之RAF激酶活性分析中所測定。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物相對於其他蛋白質激酶具有選擇性，從而針對另一激酶(用於比較性評價)之IC<sub>50</sub>除以針對RAF激酶之IC<sub>50</sub>之比率>20、亦>30、亦>40、亦>50、亦>60、亦>70、亦>80、亦>90、亦>100，其中其他蛋白質激酶包含但不限於野生型BRAF及C-raf激酶。

在一些實施例中，式(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物係突變體BRAF<sup>V600K/L505H</sup>或BRAF<sup>V600E/L505H</sup>之強力抑制劑，其中IC<sub>50</sub>小於1 μM、小於500 nm、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，如在通常接受之RAF激酶活性分析中所測定。

### 有機合成技術

業內存在諸多有機合成技術以促進潛在調節劑之構建。許多該等有機合成方法詳細闡述於彼等熟習此項技術者所利用之標準參考來



源中。此一參考文獻之一個實例為1994年3月，**Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure**, New York, McGraw Hill。因此，彼等熟習有機化學合成技術者可易於獲得可用於合成激酶功能之潛在調節劑之技術。

### 替代化合物形式或衍生物

參照通式及具體化合物來闡述本文所涵蓋之化合物。此外，本文所揭示之化合物可以諸多不同形式或衍生物存在，其皆屬本揭示內容之範圍內。替代形式或衍生物包含(例如) (a)前藥及活性代謝物(b)互變異構體、異構體(包含立體異構體及位向異構體)及外消旋混合物(c)醫藥上可接受之鹽及(d)固體形式(包含不同晶體形式、多晶型或非晶型固體，包含其水合物及溶劑合物)及其他形式。

#### (a)前藥及代謝物

除本文所闡述之本發明式及化合物外，本揭示內容亦包含前藥(通常係醫藥上可接受之前藥)、活性代謝衍生物(活性代謝物)及其醫藥上可接受之鹽。

前藥係在生理學條件下代謝時或在藉由溶劑分解轉化時得到期望活性化合物之化合物或其醫藥上可接受之鹽。前藥包含但不限於活性化合物之酯、醯胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、醯脲、溶劑合物或水合物。通常，前藥為惰性，或其活性小於活性化合物，但可提供一或多種有利處置、投與及/或代謝性質。舉例而言，一些前藥係活性化合物之酯；在代謝期間，酯基團發生裂解以得到活性藥物。酯包含(例如)羧酸基團之酯或硫醇、醇或酚基團之S-醯基或O-醯基衍生物。在此背景下，常見實例係羧酸之烷基酯。前藥亦可包含化合物之-NH之基團發生醯化(例如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶環之1位或如本文所闡述化合物之礦醯胺基團之氮)之變體，其中醯基裂解會提供活性藥物之游離-NH基團。一些前藥以酶方式發生活化以得到活性化合物，或化合

物可經受進一步化學反應以得到活性化合物。前藥可在單一步驟中自前藥形式演變至活性形式或可具有一或多種可本身具有活性或可為惰性之中間體形式。

如 *The Practice of Medicinal Chemistry*，第 31-32 章 (Wermuth 編輯，Academic Press, San Diego, CA, 2001) 中所闡述，前藥可在概念上分為兩個非排他性種類：生物前體前藥及載劑前藥。通常，生物前體前藥係與相應活性藥物化合物相比為惰性或活性較低之化合物，其含有一或多個保護基團且藉由代謝或溶劑分解轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物二者皆應具有可接受之低毒性。通常，活性藥物化合物之形成涉及下列類型中之一種代謝過程或反應：

**氧化反應**：氧化反應例示為(但不限於)以下諸如以下等反應：醇、羰基及酸官能基之氧化、脂肪族碳之羥基化、脂環族碳原子之羥基化、芳族碳原子之氧化、碳-碳雙鍵之氧化、含氮官能基之氧化、矽、磷、砷及硫之氧化、氧化N-去烷基化、氧化O-及S-去烷基化、氧化去胺化以及其他氧化反應。

**還原反應**：還原反應例示為(但不限於)諸如以下等反應：羰基官能基之還原、醇官能基及碳-碳雙鍵之還原、含氮官能基之還原及其他還原反應。

**氧化態無變化之反應**：氧化態無變化之反應例示為(但不限於)諸如以下等反應：酯及醚之水解、碳-氮單鍵之水解裂解、非芳族雜環之水解裂解、多個鍵處之水合及去水、源自去水反應之新原子鏈接、水解去鹵、鹵化氫分子之去除及其他該等反應。

載劑前藥係含有輸送部分(例如改良攝取及/或對作用位點之局部遞送之部分)之藥物化合物。期望在此一載劑前藥中，藥物部分與輸送部分之間之鏈接為共價鍵，前藥較藥物化合物為惰性或活較較低，前藥及任一釋放輸送部分係可接受性地無毒。對於輸送部分意欲增強

攝取之前藥而言，輸送部分之釋放通常應快速。在其他情形下，期望利用提供慢釋放之部分(例如某些聚合物)或其他部分(例如環糊精)。(例如參見Cheng等人，美國專利公開案第20040077595號，其以引用方式併入本文中。) 該等載劑前藥通常有利於經口投與之藥物。在一些情況下，輸送部分提供藥物之靶向遞送，舉例而言，可將藥物偶聯至抗體或抗體片段。舉例而言，載劑前藥可用於改良一或多個下列性質：增加之親脂性、增加之藥理學效應之持續時間、增加之位點特異性、降低之毒性及不良反應及/或改良藥物調配物(例如穩定性、水溶性、阻抑不期望之感官或生理化學性質)。舉例而言，可藉由使羥基與親脂性羧酸進行酯化或使羧酸基團與醇(例如脂肪族醇)進行酯化來增加親脂性。Wermuth (見上文)。

代謝物(例如活性代謝物)與如上文所闡述之前藥(例如生物前體前藥)一致。因此，該等代謝物係藥理學活性化合物或進一步代謝成藥理學活性化合物之化合物，其係源自個體機體中之代謝過程之衍生物。在該等代謝物中，活性代謝物係該等藥理學活性衍生物化合物。對於前藥而言，前藥化合物通常較代謝產物為惰性或活性較低。對於活性代謝物而言，母體化合物可為活性化合物或可為惰性前藥。舉例而言，在一些化合物中，一或多個烷氧基可代謝成羥基同時保留藥理學活性，及/或羧基可發生酯化(例如葡萄糖苷酸化)。在一些情形下，可存在一種以上代謝物，其中中間體代謝物進一步發生代謝以提供活性代謝物。舉例而言，在一些情形下，源自代謝葡萄糖苷酸化之衍生物化合物可為惰性或低活性，且可進一步發生代謝以提供活性代謝物。

化合物之代謝物可藉由使用業內已知之常規技術來鑑別且使用測試(例如彼等闡述於本文中者)來測定其活性。例如參見Bertolini等人，1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016；Shan等人，1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757；Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230；

Wermuth (見上文)。

**(b) 互變異構體、立體異構體及位向異構體**

應理解，一些化合物可展現互變異構。在該等情形下，本文所提供之式明確繪示僅一種可能之互變異構體形式。因此，應理解，本文所提供之式意欲代表所繪示化合物之任一互變異構體形式且並不僅限於由該式之圖示所繪示之具體互變異構體形式。

同樣，本文所揭示之些化合物可以立體異構體形式存在，亦即具有共價鍵結原子之相同原子連結性但原子之空間定向有所不同。舉例而言，化合物可為含有一或多個對掌性中心之光學立體異構體，且由此可以兩種或更多種立體異構體形式(例如對映異構體或非對映異構體)存在。因此，該等化合物可以單一立體異構體(亦即基本上不含其他立體異構體)、外消旋物及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物之形式存在。根據另一實例，立體異構體包含幾何異構體，例如雙鍵之毗鄰碳上之取代基之順式-或反式-定向。所有該等單一立體異構體、外消旋物及其混合物皆意欲屬本揭示內容之範圍內。除非指定相反之情形，否則所有該等立體異構體形式皆包含於本文所提供之式內。

在一些實施例中，本文所揭示之對掌性化合物係含有至少 80% (60% 對映異構體過量(「e.e.」)或非對映異構體過量(「d.e.」))或至少 85% (70% e.e. 或 d.e.)、90% (80% e.e. 或 d.e.)、95% (90% e.e. 或 d.e.)、97.5% (95% e.e. 或 d.e.)或 99% (98% e.e. 或 d.e.) 之單一異構體之形式。如彼等熟習此項技術者通常所理解，具有一個對掌性中心之光學純化合物係基本上由兩種可能對映異構體中之一者組成者(亦即對映異構體純)，且具有一個以上對掌性中心之光學純化合物係非對映異構體純及對映異構體純者。在一些實施例中，化合物係以光學純形式存在，該光學純形式係藉由業內已知方法(例如藉由重結晶技術、對掌



性合成技術(包含自光學純起始材料來合成)及使用對掌性管柱之層析分離)來製備及/或分離。

### (c) 醫藥上可接受之鹽

除非指定相反之情形，否則所述本文化合物包含該化合物之醫藥上可接受之鹽。因此，本文所闡述及申請專利範圍中任一項所列舉之化合物可呈醫藥上可接受之鹽形式，或可調配為醫藥上可接受之鹽。所涵蓋醫藥上可接受之鹽形式包含但不限於單鹽、雙鹽、叁鹽、四鹽等等。醫藥上可接受之鹽在其投與量及濃度下無毒。藉由改變化合物之物理特性而不防止其施加其生理學效應，該等鹽之製備可促進藥理學應用。物理性質之有用改變包含降低熔點以促進經黏膜投與及增加溶解性以促進投與較高濃度之藥物。本文所闡述之化合物可擁有足夠酸性、足夠鹼性或此兩種性質之官能基，且因此可與諸多無機或有機鹼以及無機及有機酸中之任一者進行反應以形成醫藥上可接受之鹽。

醫藥上可接受之鹽包含酸加成鹽，例如彼等含有以下部分者：氯化物、溴化物、碘化物、鹽酸鹽、乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、2-苯氧基苯甲酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄酸鹽、葡萄糖二酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖-6-磷酸鹽、麴胺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、羥乙基磺酸鹽、異丁酸鹽、 $\gamma$ -羥基丁酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、甲基馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、異菸鹼酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、正磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸

鹽、2-磷酸甘油酸鹽、3-磷酸甘油酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、丙酸鹽、苯基丙酸鹽、丙炔酸鹽、丙酮酸鹽、奎尼酸鹽、水楊酸鹽、4-氨基水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、辛二酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、氨基磺酸鹽、磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate) (亦即苯磺酸鹽(besylate))、乙烷磺酸鹽(亦即乙磺酸鹽)、乙烷-1,2-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(亦即羥乙基磺酸鹽)、甲烷磺酸鹽(亦即甲磺酸鹽)、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽(亦即萘磺酸鹽)、丙烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(亦即甲苯磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽、環己基氨基磺酸鹽、酒石酸鹽及三氟乙酸鹽。可使用適當相應酸來製備該等醫藥上可接受之酸加成鹽。

在存在酸性官能基(例如羧酸或酚)時，醫藥上可接受之鹽亦包含鹼加成鹽，例如彼等含有以下部分者：苄星、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、第三丁基胺、二環己基胺、乙二胺、N,N'-二苄基乙二胺、葡萄胺、羥乙基吡咯啶、六氫吡啶、嗎啉、六氫吡嗪、普魯卡因(procaine)、鋁、鈣、銅、鐵、鋰、鎂、錳、鉀、鈉、鋅、銨及單-、二-或三烷基胺(例如二乙胺)，或衍生自胺基酸(例如L-組胺酸、L-甘胺酸、L-離胺酸及L-精胺酸)之鹽。舉例而言，參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第19版，Mack Publishing公司，Easton, PA，第2卷，第1457頁，1995。可使用適當相應鹼來製備該等醫藥上可接受之鹼加成鹽。

可藉由標準技術來製備醫藥上可接受之鹽。舉例而言，可將游離鹼形式之化合物溶於適宜溶劑(例如含有適當酸之水性或水性-醇溶液)中且然後藉由蒸發溶液進行分離。在另一實例中，可藉由使游離鹼及酸在有機溶劑中進行反應來製備鹽。若特定化合物係酸，則可藉由任一適宜方法(例如使用適當無機或有機鹼處理游離酸)來製備期望醫藥上可接受之鹽。

#### (d) 其他化合物形式

在固體藥劑之情形下，彼等熟習此項技術者應理解，化合物及鹽可以不同晶體或多晶型形式存在，或可調配為共晶體，或可呈非晶型形式，或可為其任一組合(例如部分結晶、部分非晶型或多晶型物之混合物)，其皆意欲屬本揭示內容及指定式之範圍內。儘管鹽係藉由酸/鹼加成形成(亦即所關注化合物之游離鹼或游離酸分別與相應加成鹼或加成酸形成酸式/鹼式反應，從而得到離子電荷相互作用)，但共晶體係在中性化合物之間形成之新化學物質，其在同一晶體結構中得到化合物及其他分子物質。

在一些情況下，本文所闡述之化合物與酸或鹼複合，包含鹼添加鹽，例如銨、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、第三丁基胺、六氫吡嗪、葡甲胺之鹽；酸加成鹽，例如乙酸鹽、乙醯基水楊酸鹽、苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、甲酸酯、富馬酸鹽、戊二酸鹽、鹽酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽及甲苯磺酸鹽；及諸如以下等胺基酸之鹽：丙胺酸、精胺酸、天門冬醯胺、天門冬胺酸、半胱胺酸、麴醯胺酸、麴胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯基丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸。在組合本文所揭示之化合物與酸或鹼時，較佳地形成非晶型複合物而非結晶材料(例如典型鹽或共晶體)。在一些情況下，藉由額外處理來促進複合物之非晶型形式，例如藉由噴霧乾燥、機械化學方法(例如輾壓)或微波輻照與酸或鹼混合之母體化合物。該等方法亦可包含添加離子及/或非離子聚合物系統，包含但不限於乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)及甲基丙烯酸共聚物(例如Eudragit® L100-55)，其進一步穩定複合物之非晶型性質。該等非晶型複合物提供若干優點。舉例而言，相對於游離鹼降低熔化溫度會促進額外處理

(例如熱熔體擠出)以進一步改良化合物之生物醫藥性質。另外，非晶型複合物易碎，此提供將固體載入膠囊或錠劑形式中之改良壓縮。

另外，該式意欲涵蓋所鑑別結構之水合或溶劑合物以及非水合或非溶劑合物形式。舉例而言，所指示化合物包含水合及非水合形式。溶劑合物之其他實例包含與適宜溶劑(例如異丙醇、乙醇、甲醇、二甲基亞碸、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺)組合之結構。

#### IV. 調配及投與

在另一態樣中，一些實施例提供醫藥組合物，其包括/包含醫藥上可接受之載劑或賦形劑及本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。實例性實施例提供包括/包含如本文所闡述之化合物之醫藥調配物。在一實施例中，化合物具有式I及Ia至In中之任一者。

該等方法及化合物通常用於人類個體之療法中。然而，其亦可用於治療其他動物個體之類似或相同適應症。可藉由不同途徑投與本文所闡述之化合物，包含注射(亦即非經腸，包含靜脈內、腹膜腔內、皮下及肌內)、口服、經皮、經黏膜、經直腸或吸入。該等劑型應使得化合物到達靶細胞。其他因素在業內已眾所周知，且包含諸如下等考慮：毒性及妨礙化合物或組合物施加其效應之劑型。技術及調配物通常可參見Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott, Williams及Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (以引用方式併入本文中)。

在一些實施例中，組合物包括醫藥上可接受之載劑或賦形劑，例如填充劑、黏合劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、複合劑、增溶劑及表面活性劑，其可經選擇以促進藉由特定途徑投與化合物。載劑之實例包含碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、各種類型澱粉、纖維素衍生物、明膠、脂質、脂質體、奈米顆粒及諸如此類。載劑亦包含生理學相容液體作為溶劑或用於懸浮液，包含(例如)



注射用水(WFI)之無菌溶液、鹽水溶液、右旋糖溶液、漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)、植物油、礦物油、動物油、聚乙二醇、液體石蠟及諸如此類。賦形劑亦可包含(例如)膠質二氧化矽、矽膠、滑石粉、矽酸鎂、矽酸鈣、鋁矽酸鈉、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、粗晶質纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、苯甲酸鈉、碳酸鈣、碳酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂醯富馬酸鈉、絲勞德(syloid)、stearowet C、氧化鎂、澱粉、澱粉乙醇酸鈉、單硬脂酸甘油基酯、二山嵛酸甘油基酯、棕櫚酸硬脂酸甘油基酯、氫化植物油、氫化棉籽油、蓖麻籽油、礦物油、聚乙二醇(例如PEG 4000-8000)、聚氧乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚維酮(povidone)、交聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯基苯共聚物、多庫酯鈉(sodium docusate)、環糊精(例如2-羥丙基-.δ.-環糊精)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)、溴棕三甲銨、TPGS (d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉、聚乙二醇醚、聚乙二醇之二脂肪酸酯或聚氧烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如聚氧乙烯山梨醇酐酯Tween®)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯(例如來自脂肪酸(例如油酸、硬脂酸或棕櫚酸)之山梨醇酐脂肪酸酯)、甘露醇、木糖醇、山梨醇、麥芽糖、乳糖、單水合乳糖或噴霧乾燥之乳糖、蔗糖、果糖、磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、右旋糖類、右旋糖酐、糊精、右旋糖、乙酸纖維素、麥芽糊精、西甲矽油、聚葡萄糖、殼聚糖、明膠、HPMC (羥丙基甲基纖維素)、HPC (羥丙基纖維素)、羥乙基纖維素及諸如此類。

可以每單位劑量含有預定量之活性成份之單位劑型呈遞醫藥調配物。端視所治療病狀、投與途徑及患者之年齡、體重及病狀，此一單位可含有(例如) 0.5 mg至1 g、較佳地1 mg至700 mg、更佳地5 mg

至100 mg本文所闡述之化合物(呈游離鹼、溶劑合物(包含水合物)或鹽中之任一形式)。較佳單位劑量調配物係彼等含有活性成份之日劑量、週劑量、月劑量、亞劑量或其適當份數者。另外，該等醫藥調配物可藉由藥學技術中熟知之方法中之任一者製得。

醫藥調配物可適於藉由任一適當途徑投與，例如藉由口服(包含膠囊、錠劑、液體填充膠囊、崩解錠劑、立即、延遲及受控釋放錠劑、口服條、溶液、糖漿、經頰及舌下)、直腸、經鼻、吸入、局部(包含經皮)、陰道或非經腸(包含皮下、肌內、靜脈內或皮內)途徑。該等調配物可藉由藥學技術中已知之任一方法(例如藉由使活性成份與載劑、賦形劑或稀釋劑結合)來製得。通常，醫藥調配物中所採用之載劑、賦形劑或稀釋劑「無毒」，此意指其在醫藥組合物中所遞送之量下可視為安全消耗，且「惰性」意指其並不明顯與活性成份發生反應或對活性成份之治療活性產生不期望效應。

在一些實施例中，可使用經口投與。可將用於口服使用之醫藥製劑調配成習用口服劑型，例如離散單元膠囊、錠劑及液體製劑(例如糖漿、酏劑及濃滴劑)。可將本文所闡述之化合物與固體賦形劑組合，視情況碾磨所得混合物，並在添加適宜佐劑(若期望)之後處理粒子混合物以獲得(例如)錠劑、經塗覆錠劑、硬質膠囊、軟質膠囊、溶液(例如水性、醇性或油性溶液)及諸如此類。特定而言，適宜賦形劑係填充劑，例如糖，包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯基吡咯啶酮(PVP:聚維酮)；油性賦形劑，包含植物油及動物油，例如向日葵油、橄欖油或鱈魚肝油。口服劑量調配物亦可含有崩解劑，例如交聯聚乙烯基吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)；潤滑劑，例如滑石粉或硬脂酸鎂；增塑劑，例如甘油或山梨



醇；甜味劑，例如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜(aspartame)；天然或人工矯味劑，例如薄荷、冬青油或櫻桃調味劑；或染料或顏料，可用於鑑別或表徵不同劑量或組合(例如單位劑量)。亦提供具有適宜塗層之糖衣藥丸核心。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有(例如)阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙稀基吡咯啶酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。諸如溶液、糖漿及酏劑等口服液可製成劑量單元形式，從而給定量含有預定量之化合物。

可經口使用之醫藥製劑包含由明膠製得之推合式(push-fit)膠囊(「凝膠帽」)，以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製得之軟密封膠囊。推合式膠囊可含有活性成份與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑之混合物。在軟質膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於適宜液體(例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。

在一些實施例中，可使用注射(非經腸投與)，例如肌內、靜脈內、腹膜腔內及/或皮下注射。本文所闡述之注射用化合物可調配於無菌液體溶液、較佳地生理學相容緩衝液或溶液(例如鹽水溶液、漢克氏溶液或林格氏溶液)。亦可在非水性溶液(例如甘油、丙二醇、乙醇、液體聚乙二醇、三醋汀及植物油)中製備分散液。溶液亦可含有防腐劑，例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及諸如此類。此外，可將化合物調配成固體形式(包含(例如)凍乾形式)，且在使用先前再溶解或懸浮。該等調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿(ampoule)及小瓶)呈遞，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，且僅需在即將使用之前添加無菌液體載劑(例如注射用水)。

在一些實施例中，可使用經黏膜、局部或經皮投與。在本文所

闡述之化合物之該等調配物中，使用適用於擬滲透障壁之滲透劑。業內通常已知該等滲透劑，且包含(例如)用於經黏膜投與之膽汁鹽及夫西地酸(fusidic acid)衍生物。此外，可使用洗滌劑以促進滲透。經黏膜投與(例如)可經由鼻噴霧劑或栓劑(直腸或陰道)進行。可藉由選擇業內已知之適當載劑來將用於局部投與之本文所闡述化合物之組合物調配為油、乳霜、洗劑、軟膏及諸如此類。適宜載劑包含植物油或礦物油、白凡士林(白軟石蠟)、具支鏈脂肪或油、動物脂肪及高分子量醇(大於C<sub>12</sub>)。在一些實施例中，選擇載劑以便活性成份可溶。若期望，則亦可包含乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予顏色或香味之試劑。較佳地自礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物來調配用於局部應用之乳霜，其中混合溶於少量溶劑(例如油)中之活性成份之混合物。另外，藉由經皮方式投與可包括經皮貼劑或敷料，例如浸漬有活性成份及視情況一或多種業內已知之載劑或稀釋劑之繃帶。為以經皮遞送系統形式進行投與，在整個劑量方案中劑量投與應為連續性而非間歇性。

在一些實施例中，以吸入劑形式投與化合物。可將本文所闡述之化合物調配為乾燥粉末或適宜溶液、懸浮液或氣溶膠。可使用業內已知之適宜添加劑調配粉末及溶液。舉例而言，粉末可包含適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)，且溶液可包括丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑(例如酸、鹼及緩衝鹽)。可藉由經由噴霧、幫浦、霧化器或噴霧器及諸如此類吸入來投與該等溶液或懸浮液。本文所闡述之化合物亦可與其他吸入之治療劑組合使用，例如皮質類固醇，例如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米松(mometasone furoate)；β激動劑，例如沙丁胺醇(albuterol)、沙莫特羅(salmeterol)及福莫特羅



(formoterol)；抗膽鹼能劑，例如溴化異丙托銨(ipratropium bromide)或噻托溴銨(tiotorium)；血管擴張劑，例如特普納爾(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，例如DNA酶；治療蛋白；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，例如單鏈或雙鏈DNA或RNA、siRNA；抗生素，例如妥布黴素(tobramycin)；毒蕈鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞因子拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉(cromolyn sodium)；耐多瑞爾鈉(nedocromil sodium)；及色甘酸鈉(sodium cromoglycate)。

可藉由標準程序考慮諸如以下等因素來確定擬投與各種化合物之量：化合物活性(活體外活性，例如化合物IC<sub>50</sub>與靶或動物效能模型中之活體內活性)、動物模型中之藥物動力學結果(例如生物半衰期或生物可用性)、個體之年齡、大小及體重及與個體有關之病症。彼等熟習此項技術者熟知該等及其他因素之重要性。通常，劑量在約0.01 mg/kg治療個體至50 mg/kg治療個體、亦約0.1 mg/kg治療個體至20 mg/kg治療個體之範圍內。可使用多個劑量。

本文所闡述之化合物亦可與用於治療相同疾病之其他治療劑組合使用。該等組合應用包含在不同時間投與該等化合物及一或多種其他治療劑，或共投與該等化合物及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，可藉由彼等熟習此項技術者熟知之方法來修改本文所闡述之一或多種化合物或組合使用之其他治療劑的劑量，例如相對於單獨使用之化合物或療法減小投用量。

應理解，組合使用包含使用其他療法、藥物、醫學程序等，其中其他療法或程序可與本文所闡述之化合物在不同時間(例如短時間內，例如數小時(例如1、2、3、4-24小時)內，或較長時間(例如1-2天、2-4天、4-7天、1-4週)內)投與，或與本文所闡述之化合物同時投與。組合使用亦包含使用一次性或較少投與之療法或醫學程序(例如手術)，且在其他療法或程序之前或之後短時間或較長時間內投與本

文所闡述之化合物。在一些實施例中，本揭示內容藉由不同投與途徑或藉由相同投與途徑來遞送本文所闡述之化合物及一或多種其他藥物治療劑。任一投與途徑之組合使用包含遞送本文所闡述之化合物及一或多種其他藥物治療劑(藉由相同投與途徑以任一調配物一起遞送)，包含兩種化合物以化學方式連接以便其在投與時維持其治療性活性之調配物。在一態樣中，可共投與其他藥物療法與本文所闡述之化合物。藉由共投與組合使用包含投與以化學方式連接之化合物之共調配物或調配物，或彼此在短時間內(例如1小時、2小時、3小時、至多24小時內)以單獨調配物投與兩種或更多種化合物(藉由相同或不同途徑投與)。共投與單獨調配物包含藉由遞送經由一種裝置(例如相同吸入劑裝置、相同注射器等)來共投與，或自單獨裝置彼此在短時間內來投與。藉由相同途徑遞送之本文所闡述化合物及一或多種其他藥物治療劑之共調配物包含混合至一起以便其可藉由一種裝置投與之材料製劑，包含組合於一種調配物中之單獨化合物或經改質以便其以化學方式連接但仍維持其生物活性之化合物。該等以化學方式連接之化合物可具有實質上維持於活體內之鏈接或可在活體內分解以分離兩種活性組份之鏈接。

## V. 激酶靶及適應症

蛋白質激酶在不同生物路徑中之生物化學信號傳播中發揮關鍵作用。已闡述500種以上之激酶，且特定激酶與各種疾病或病狀(亦即適應症)有關，包含(例如但不限於)癌症、心血管疾病、發炎性疾病、神經學疾病及其他疾病。因此，激酶代表用於小分子治療干預之重要控制點。業內已闡述本揭示內容所涵蓋之特定靶蛋白質激酶，包含但不限於如以下案件中所闡述之蛋白質激酶：美國專利申請案第11/473,347號(亦參見PCT公開案WO2007002433)，關於該等激酶靶以及下列激酶之揭示內容以引用方式併入本文中：



**A-Raf**：靶激酶A-Raf (亦即v-raf鼠類肉瘤3611病毒致癌基因同系物1)係由染色體Xp11.4-p11.2編碼之67.6 kDa絲胺酸/蘇胺酸激酶(符號：ARAF)。成熟蛋白質包括RBD (亦即Ras結合結構域)及佛波酯(phorbol ester)/DAG型鋅指結構域且涉及促有絲分裂信號自細胞膜至細胞核之轉導。A-Raf抑制劑可用於治療神經學疾病，例如多發性梗塞性癱呆、頭部傷害、脊髓傷害、阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病；腫瘤疾病，包含但不限於黑素瘤、神經膠質瘤、肉瘤、癌瘤(例如結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌、卵巢癌)、淋巴瘤(例如組織細胞性淋巴瘤)、多發性神經纖維瘤、骨髓增生異常症候群、白血病、腫瘤血管生成；神經性或發炎性來源之疼痛，包含急性疼痛、慢性疼痛、癌症相關性疼痛及偏頭痛；及與肌肉再生或退化有關之疾病，包含但不限於血管再狹窄、少肌症、肌營養不良症(包含但不限於迪謝內(Duchenne)、貝克爾(Becker)、艾美瑞-達瑞福斯(Emery-Dreifuss)、肢帶(Limb-Girdle)、面肩胛臂(Facioscapulohumeral)、肌強直(Myotonic)、目艮咽(Oculopharyngeal)、遠端及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含但不限於肌萎縮性側索硬化、嬰兒進行性脊肌萎縮、中間型脊髓性肌萎縮、少年脊髓性肌萎縮症、脊髓延髓肌萎縮症及成人脊髓性肌萎縮症)、發炎性肌病(包含但不限於皮肌炎、多發性肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接頭疾病(包含但不限於重症肌無力、朗伯-伊頓症候群(Lambert-Eaton syndrome)及先天性肌無力症候群)、由內分泌異常所致之肌病(包含但不限於甲狀腺功能亢進性肌病及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經疾病(包含但不限於夏科-馬裡-圖思病(Charcot-Marie-Tooth disease)、德熱裡納-索塔斯病(Dejerine-Sottas disease)及弗裡德共濟失調(Friedreich's ataxia))、其他肌病(包含但不限於先天性肌強直、先天性肌強直症、中央軸空病、線狀體肌病、肌小管性肌病

及週期性麻痺)及肌肉代謝性疾病(包含但不限於磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏、去支酶缺乏、線粒體肌病、肉鹼缺乏、肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏(carnitine palmitoyl transferase deficiency)、磷酸甘油激酶缺乏、磷酸甘油酸變位酶缺乏、乳酸去氫酶缺乏及肌腺苷酸去胺酶缺乏)。

**BRAF**：靶激酶BRAF(亦即v-raf鼠類肉瘤病毒致癌基因同系物B1)係由染色體7q34編碼之84.4 kDa絲氨酸/蘇氨酸激酶(符號：BRAF)。成熟蛋白質包括RBD(亦即Ras結合結構域)、C1(亦即蛋白質激酶C保守區域1)及STK(亦即絲氨酸/蘇氨酸激酶)結構域。

靶激酶BRAF涉及促有絲分裂信號自細胞膜至細胞核之轉導且可在海馬神經元之突觸後反應中發揮一定作用。因此，RAF家族之基因編碼由Ras調控之激酶並調介對生長信號之細胞反應。實際上，BRAF激酶係RAS->Raf->MEK->ERK/MAP激酶信號傳導路徑之關鍵組份，其在細胞生長、分裂及增殖之調控中發揮基礎作用，且在組成型活化時會引起腫瘤發生。在Raf激酶之若干同型異構體中，B型或BRAF係下游MAP激酶信號傳導之最強活化劑。

BRAF基因通常在各種人類腫瘤中、尤其在惡性黑素瘤及結腸癌瘤中發生突變。最常報導之突變係在80%之惡性黑素瘤腫瘤中所觀察之在核苷酸1796處的錯義胸腺嘧啶(T)至腺嘌呤(A)顛換(T1796A；BRAF蛋白質中之胺基酸變化為Val<600>至Glu<600>)。功能分析揭示，此顛換係藉由將BRAF轉化至主導轉化蛋白而引起BRAF激酶活性之組成型活化(獨立於RAS活化)之唯一檢測突變。基於先例，人類腫瘤藉由使催化結構域中之特定胺基酸突變為「守門者」而對激酶抑制劑產生抗性。(Balak等人，Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501)。由此預計BRAF中之Thr-529至Ile之突變係抵抗BRAF抑制劑之機制，且此可設想為密碼子529自ACC至ATC之轉變。



Niihori等人報導，在43名患有心臟-臉部-皮膚(CFC)症候群之個體中，其在3名個體中鑑別出兩種雜合KRAS突變且在16名個體中鑑別出8種BRAF突變，從而表明RAS-RAF-ERK路徑之失調係三種相關病症之常見分子基礎(Niihori等人，Nat Genet.2006, 38(3):294-6)。

可使用Raf激酶抑制劑(例如本文所闡述之Pan Raf激酶抑制劑)來治療許多與RAS-RAF-ERK路徑之失調有關之癌症(例如具有BRAF V600 (例如V600E突變或NRAS突變)之癌症)。該等化合物抑制多個Raf激酶靶(包含c-Raf-1、BRAF及BRAF V600，例如V600E)之能力提供抑制此路徑中之活化突變之額外益處，其中該等癌症對該等抑制劑產生抗性，此乃因該等抑制劑靶向路徑中之若干點。如本文所闡述之Pan Raf激酶抑制劑可用於治療各種癌症，包含但不限於黑素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、癌瘤(例如胃腸癌、肝癌、膽道癌、膽管癌(膽管上皮癌)、結腸直腸癌、肺癌、腦癌、膀胱癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎臟癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌)、胃腸道間質腫瘤、髓質甲狀腺癌、腫瘤血管生成、急性骨髓性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、兒童急性淋巴母細胞性白血病、血漿細胞白血病及多發性骨髓瘤。參見McDermott等人，PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941；及Jaiswal等人，PLoS One, 2009, 4(5):e5717。

**c-Raf-1：**靶激酶c-Raf-1(亦即v-raf鼠類肉瘤病毒致癌基因同系物1)係由染色體3p25編碼之73.0 kDa STK(符號：RAF1)。c-Raf-1可藉由BCL2(亦即致癌基因B細胞白血病2，其係凋亡細胞死亡之調控劑)靶向線粒體。活性c-Raf-1改良BCL2調介之細胞凋亡抗性且c-Raf-1磷酸化BAD(亦即BCL2結合蛋白)。c-Raf-1與癌瘤(包含結腸直腸、卵巢、肺及腎細胞癌瘤)有關。c-Raf-1亦涉及作為腫瘤血管生成之重要調介劑(Hood, J.D.等人，2002, Science 296, 2404)。c-Raf-1抑制劑亦

可用於治療急性骨髓性白血病及骨髓增生異常症候群(Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8)。c-Raf-1活化劑可用於治療神經內分泌性腫瘤(例如髓質甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌及親鉻性細胞瘤)(Kunnimalaiyaan等人，Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42)。

Raf抑制劑(A-Raf及/或BRAF及/或c-Raf-1)可用於治療選自由以下組成之群之A-Raf介導、BRAF介導或c-Raf-1介導之疾病或病狀：神經學疾病，包含但不限於多發性梗塞性癱瘓、頭部傷害、脊髓傷害、阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病、癲癇發作及癲癇；腫瘤疾病，包含但不限於黑素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、癌瘤(例如胃腸癌、肝癌、膽道癌、膽管癌(膽管上皮癌)、結腸直腸癌、肺癌、腦癌、膀胱癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎臟癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌)、淋巴瘤(例如組織細胞性淋巴瘤)、多發性神經纖維瘤、急性骨髓性白血病、骨髓增生異常症候群、白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、兒童急性淋巴母細胞性白血病、血漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、腫瘤血管生成、胃腸道間質腫瘤、神經內分泌性腫瘤(例如髓質甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及親鉻性細胞瘤)；神經性或發炎性來源之疼痛，包含但不限於急性疼痛、慢性疼痛、癌症相關性疼痛及偏頭痛；心血管疾病，包含但不限於心臟衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓形成(例如血栓性微血管病症候群)、動脈粥樣硬化及再灌注傷害；發炎及/或增殖，包含但不限於牛皮癬、濕疹、關節炎及自體免疫疾病及病狀、骨關節炎、子宮內膜異位症、瘢痕形成、血管再狹窄、纖維變性病症、類風濕性關節炎、發炎性腸病(IBD)；免疫缺陷疾病，包含但不限於器官移植排斥、移植物抗宿主疾病及與HIV有關之卡波西氏肉瘤；腎臟、膽囊或前列腺疾病，包含但不限於糖尿病性腎病變、多囊性腎臟疾病、腎硬化、腎小



球腎炎、前列腺增生、多囊性肝疾病、結節性硬化、希林二氏病(Von Hippel Lindau disease)、髓質囊性腎臟疾病、腎消耗病及囊性纖維化；代謝病症，包含但不限於肥胖症；感染，包含但不限於幽門螺旋菌(*Helicobacter pylori*)、肝炎及流感病毒、發燒、HIV及敗血病；肺疾病，包含但不限於慢性阻塞性肺疾病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳性發育疾病，包含但不限於諾南氏症候群(Noonan's syndrome)、克斯提洛症候群(Costello syndrome) (面皮膚骨骼症候群(faciocutaneoskeletal syndrome))、LEOPARD症候群、心臟-面-皮膚症候群(CFC)及引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群畸形；及與肌肉再生或退化有關之疾病，包含但不限於少肌症、肌營養不良症(包含但不限於迪謝內、貝克爾、艾美瑞-達瑞福斯、肢帶、面肩胛臂、肌強直、目艮咽、遠端及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含但不限於肌萎縮性側索硬化、嬰兒進行性脊肌萎縮、中間型脊髓性肌萎縮、少年脊髓性肌萎縮症、脊髓延髓肌萎縮症及成人脊髓性肌萎縮症)、發炎性肌病(包含但不限於皮肌炎、多發性肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接頭疾病(包含但不限於重症肌無力、朗伯-伊頓症候群及先天性肌無力症候群)、由內分泌異常所致之肌病(包含但不限於甲狀腺功能亢進性肌病及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經疾病(包含但不限於夏科-馬裡-圖思病、德熱裡納-索塔斯病及弗裡德共濟失調)、其他肌病(包含但不限於先天性肌強直、先天性肌強直症、中央軸空病、線狀體肌病、肌小管性肌病及週期性麻痺)及肌肉代謝性疾病(包含但不限於磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏、去支酶缺乏、線粒體肌病、肉鹼缺乏、肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏、磷酸甘油激酶缺乏、磷酸甘油酸變位酶缺乏、乳酸去氫酶缺乏及肌腺苷酸去胺酶缺乏)。

**Erk2：**靶激酶Erk2 (亦即細胞外信號調節之激酶2)係由染色體

22q11.2編碼之41.4 kDa雙重功能絲胺酸/蘇胺酸-酪胺酸激酶(符號：MAPK1)。Erk2係促分裂原活化蛋白(MAP)激酶家族之成員且另一選擇為稱為促分裂原活化蛋白激酶1(亦即MAPK1)。MAP激酶用作多種生物化學信號之整合點，且涉及各種細胞過程，例如增殖、分化、轉錄調控及發育。

Erk2活化需要藉由上游激酶進行磷酸化。在活化後，Erk2移位經刺激細胞之細胞核，其中除其他靶(包含微管相關蛋白2、髓磷脂鹼蛋白及ELK1)外，其磷酸化核靶。MacKenzie等人陳述，cAMP特異性磷酸二酯酶家族4亞家族D同型異構體3(亦即PDE4D3)展示具有用於Erk2之FQF(亦即Phe-Gln-Phe)及KIM(亦即激酶相互作用基序)停泊位點。該等位點跨越用於PDE4D3之Erk2磷酸化之Ser(579)靶殘基。該等停泊位點中之一者或兩者之突變會防止Erk2經PDE4D3共免疫沈澱，消除在經轉染COS細胞中表皮生長因子(EGF)經由Erk2作用抑制PDE4D3之能力，並減弱在活體外Erk2磷酸化PDE4D3之能力。提出序列之兩個保守NH(2)末端區段(稱為上游保守區1及2(亦即UCR1及UCR2)，其描述PDE4長同型異構體)以擴大Erk2磷酸化施加於PDE4D催化單元上之較小固有抑制效應。與此相反，發現於PDE4D1中之單獨完整UCR2區域引導COOH末端Erk2磷酸化以引起此短同型異構體之活化。PDE4D3截短物之分析表明，UCR1及UCR2提供用於協調Erk2磷酸化之功能結果之調控信號整合模組。PDE4D基因由此編碼一系列由Erk2磷酸化抑制或活化之同工酶且由此提供ERK2活化可能以增加或降低細胞室中之cAMP含量(MacKenzie等人，J Biol Chem 2000, 275(22):16609-17)。

根據OMIM，Pleschka等人(Nature Cell Biol., 2001, 3: 301-305)提出，Erk2調控涉及病毒核輸出蛋白功能之細胞因子。其證實，局部施加MEK抑制劑可僅對宿主具有最小毒性效應同時抑制病毒複製，且



並不產生藥物抗性病毒變體(OMIM MIM 編號：176948：10/27/2005)。Erk2涉及細胞因子信號傳導且係用於治療發炎之靶。Ramesh及Philipp陳述，脂蛋白係伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*) (引起萊姆病(Lyme disease)之螺旋體)之關鍵發炎性分子類型。其探究特定抑制p38及Erk1/2 MAPK是否分別抑制TNF- $\alpha$ 及IL-6產生及由此星狀細胞之細胞凋亡及增殖。脂蛋白刺激之IL-6產生不受MAPK抑制劑影響。與之相反，抑制p38及Erk1/2會顯著減弱TNF- $\alpha$ 產生，且在同時抑制兩種MAPK路徑時完全消除此細胞因子之產生。MAPK抑制由此可視為控制萊姆神經螺旋體病(Lyme neuroborreliosis)中之發炎及細胞凋亡之策略(Ramesh及Philipp, Neurosci Lett 2005, 384(1-2):112-6)。Erk2在細胞分化、增殖及存活之信號傳導中之作用表明，Erk2抑制可用於治療若干類型癌症。Husain等人研究了NSAID對於胃癌中之MAPK活性及磷酸化之效應。其總結得出，NS-398 (選擇性COX-2抑制劑)及吲哚美辛(indomethacin) (非選擇性NSAID)顯著抑制人類胃癌細胞系MKN28之增殖及生長。此效應係藉由對於細胞增殖較為重要之MAPK (ERK2)激酶信號傳導路徑之NSAID誘導之抑制來介導(Husain等人，Life Sci 2001, 69(25-6):3045-54)。Erk2抑制劑可用於治療癌症(包含胃癌)及治療發炎(包含控制萊姆神經螺旋體病中之發炎及細胞凋亡)。

### 激酶活性分析

可利用用於激酶活性之諸多不同分析來分析活性調節劑及/或測定調節劑對於特定激酶或基團或激酶之特異性。除下文實例中所提及之分析外，熟習此項技術者知曉其他可利用之分析且可修改用於特定應用之分析。舉例而言，涉及激酶之諸多文件闡述可使用之分析。

在某些實施例中，如本文所揭示之化合物在用於量測BRAF蛋白質激酶活性之分析中具有活性。在一些實施例中，如本文所闡述之化

合物之 $IC_{50}$ 小於1,000 nM、小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，如在通常接受之BRAF激酶活性分析中所測定。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物之 $IC_{50}$ 小於1,000 nM、小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，如在通常接受之突變體BRAF激酶(例如V600A、V600M、V600R、V600E、V600K或V600G)活性分析中所測定。在一些實施例中，用於量測BRAF激酶活性及/或突變體BRAF激酶(例如V600A、V600M、V600R、V600E、V600K或V600G)活性之分析包含諸如以下等分析(例如生物化學或基於細胞之分析)：闡述於實例13中者或類似於彼等闡述於實例13中者之業內熟知分析。

在一些實施例中，如本文所闡述之化合物在量測ERK路徑活化(亦即刺激ERK 1/2之磷酸化)之分析中具有較小或並無活性。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物在ERK活化分析中之 $EC_{50}$ 大於1  $\mu$ M或大於2  $\mu$ M或大於3  $\mu$ M或大於4  $\mu$ M或大於5  $\mu$ M或大於8  $\mu$ M或大於10  $\mu$ M。在某些實施例中，用於量測ERK路徑活化之分析包含諸如以下等分析(例如生物化學或基於細胞之分析)：闡述於實例13中者或一或多個類似於闡述於實例13中者之業內熟知用於用於量測ERK活性之分析。

在一些實施例中，如本文所闡述之化合物在量測BRAF蛋白質激酶活性之分析及/或用於量測突變體BRAF(例如V600A、V600M、V600R、V600E、V600K或V600G)蛋白質激酶活性之分析中具有活性，且在量測ERK路徑活化之分析中具有較小或並無活性。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物之 $IC_{50}$ 小於1,000 nM、小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，如在通常接受之BRAF激酶活性分析(包含突變體BRAF激酶活



性分析)中所測定，且在ERK活化分析中之EC<sub>50</sub>大於1 μM或大於2 μM或大於3 μM或大於4 μM或大於5 μM或大於8 μM或大於10 μM。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物在V600A、V600M、V600R、V600E、V600K或V600G突變體BRAF活性分析中之IC<sub>50</sub>小於100 nM且在ERK活化分析中之EC<sub>50</sub>大於10。

如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體或包括如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體之組合物可有效抑制pERK且展示在RAS突變體細胞系中基本上並無pERK活化。pERK抑制與活化間之分離程度(稱為「磷酸選擇性」)表示為化合物在三種RAS突變體細胞系(鼠類cuSCC細胞系B9、人類黑素瘤細胞系IPC-298及人類結腸直腸癌瘤細胞系HCT116)中之平均pERK活化EC<sub>50</sub>與其在兩種BRAF<sup>V600E</sup>黑素瘤細胞系(A375及COLO829)中之平均pERK抑制IC<sub>50</sub>間的比率。圖1a及圖5顯示，式(I)化合物(例如化合物A)展現在RAS突變體細胞系中於所測試最高濃度下基本上並無pERK活化。

如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體或包括如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體之組合物並不增加細胞中之pERK含量。舉例而言，在人類SCC細胞系A431及人類乳房癌瘤細胞系SKBR3中評估式(I)化合物(例如化合物A)，此乃因該等細胞藉由將上游信號饋送至RAS來表現活性MAPK路徑(但分別過度表現EGFR及HER2)。與維拉菲尼不同，化合物A並不增加該等細胞中之pERK含量(圖1b)。如本文中所使用，Paradox Breaker係指一類選擇性抑制突變體BRAF蛋白質激酶但並不增加細胞中之pERK含量之BRAF抑制化合物。

如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體或包括如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體之組合物可有效抑制表現BRAF<sup>V600E</sup>之結腸直腸癌細胞系COLO205的活體外生長。舉例而言，化合物A抑制上述兩種黑素瘤細胞系(A375及COLO829)及表現BRAF<sup>V600E</sup>之其他人類結腸直腸癌細胞系COLO205之活體外生長。化合物A在三種細胞系中之生長抑制IC<sub>50</sub>小於1 μM。與此活體外結果一致，式(I)化合物(例如化合物A)及維拉菲尼在皮下COLO205異種移植物模型(圖1c)中於匹配劑量(25 mg/kg，每日兩次)及血漿暴露(穩態AUC=~200,000 hr\*ng/mL)下產生類似抗腫瘤效應。在軟瓊脂中，維拉菲尼及其同等化合物N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-1-磺醯胺(P-1000)在A375、COLO829及COLO205細胞中於類似於生長抑制IC<sub>50</sub>之濃度下刺激B9菌落形成，而式(I)化合物並非如此(圖1d)。在活體內測試時，皮下B9-腫瘤生長由維拉菲尼加速，但並不由以相同劑量投與之式(I)化合物(例如化合物A)加速(圖1e)。

對在暴露於維拉菲尼及式(I)化合物(例如化合物A)之後B9細胞中之基因表現變化進行比較。在藉由差異表現評分進行揀選之後，總共233根Affymetrix Mouse 430\_2探針(代表191種獨特注釋之小鼠基因)展示因應於1 μM維拉菲尼之過夜培育具有1.9倍以上變化(圖2a及表4)。MAPK路徑反應基因之若干最佳描述標記物(包含Spry2、Fos及Egr1)由維拉菲尼上調。相應人類基因已知在BRAF<sup>V600E</sup>突變體人類黑素瘤<sup>20</sup>中由維拉菲尼阻抑。因此，B9細胞之BRAF抑制劑刺激之生長源自具有突變體HRAS之細胞中自相矛盾地增加的MAPK信號傳導及相關轉錄效應。與之相反，式(I)化合物(例如化合物A)對B9細胞具有最小效應：僅影響較少基因之表現(圖2a及表4)。在B9細胞中由維拉菲尼



顯著誘導之基因中，三種基因(AREG、HB-EGF及TGF $\alpha$ )編碼EGFR配體(分別為雙調蛋白、肝素結合EGF樣生長因子及轉變生長因子 $\alpha$ ) (圖2a)。藉由ELISA證實B9細胞中AREG、HB-EGF及TGF $\alpha$ 蛋白質之上調(圖2b及圖6)。所有三種配體皆展示促進SCC (Oshima, G.等人, *J Cancer Res Clin Oncol* 138, 491-499 (2012))。亦中度誘導大量表現於B9細胞中之第4 EGFR配體EREG/表皮調節素，但EGFR及其他ERBB家族成員之表現保持不變(圖2a)。不受限於理論，該等自分泌生長因素之過度表現可與經活化HRAS之轉變潛力協同起作用。在軟瓊脂分析中，外源性AREG、HB-EGF及TGF $\alpha$ 刺激B9細胞菌落形成(圖2c及圖6)，而EGFR抑制劑埃羅替尼拮抗維拉菲尼誘導之B9菌落形成(圖2d)。不受限於理論，該等數據暗示EGFR信號傳導可作為BRAF抑制與鱗狀細胞癌發生之間之潛在分子連接。與維拉菲尼相反且與其Paradox Breaker特徵一致，EGFR配體之表現大半未由如本文所闡述之化合物(例如式(I)化合物)影響(圖2a)。

如本文所闡述之化合物或式(I')或(I)之化合物或任一子通式或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體或包括如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體之組合物可有效調節RAF二聚合。基於式(I')或(I)之化合物與BRAF<sup>V600E</sup>之複合物之晶體結構，佔據小內部



袋之末端基團與袋中之Leu505形成較緊密接觸。Leu505係包括激酶之所謂的調控脊柱之4種殘基之一部分(Taylor, S. S.及Kornev, A. P. *Trends Biochem Sci* 36, 65-77 (2011))。Leu505位於靠近 $\alpha$ C螺旋之C-末端處，其係來自 $\alpha$ C螺旋之與抑制劑直接接觸之唯一殘基。圖3a展示與袋中之Leu505較緊密接觸之N-乙基甲基部分形式。自相矛盾之MAPK路徑活化依賴於RAF抑制劑至RAF同源二聚體或異源二聚體之

一種原聚體之結合，從而以RAS依賴性方式反式激活二聚體之其他原聚體(Hatzivassiliou, G.等人，*Nature* **464**, 431-435 (2010)；Heidorn, S. J.等人，*Cell* **140**, 209-221 (2010)；及Poulikakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M. & Rosen, N. *Nature* **464**, 427-430 (2010))。αC螺旋之C-末端在RAF二聚體形成中發揮主要作用(Wan, P. T.等人，*Cell* **116**, 855-867 (2004)；Hatzivassiliou, G.等人，*Nature* **464**, 431-435 (2010)；Heidorn, S. J.等人，*Cell* **140**, 209-221 (2010)；及Tsai, J.等人，*Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 3041-3046 (2008)) 且破壞涉及αC螺旋之二聚體接觸之突變抵抗抑制劑之RAF活化。不受限於理論，式(I)化合物(例如化合物A)與αC螺旋之Leu505之緊密相互作用表明，式(I)化合物可經由變構機制來調節RAF二聚合。在使用細胞裂解物之共免疫沈澱-西方印跡(Western blot)二聚合分析中，維拉菲尼在B9及IPC-298細胞中促進內源性BRAF-CRAF異源二聚體形成，而二聚體形成不同於存在式(I)化合物(例如化合物A)時(圖3b)。在使用重組RAF激酶結構域之二組份生物化學二聚合分析中，式(I)化合物(例如化合物A)在中至高濃度下似乎破壞BRAF-CRAF異源二聚體及CRAF同源二聚體之形成(圖7)。

如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體或包括如本文所闡述之化合物或式(I)或任一子通式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體之組合物可有效抵抗二聚合調介之抗性，並克服描述兒科星形細胞瘤之BRAF融合體中之RAF抑制劑抗性。圖3c展示，化合物A顯示在C3細胞系中pMEK IC<sub>50</sub>具有最小移位且生長抑制IC<sub>50</sub>具有適當增加(5倍)。



圖4顯示式(I)化合物中之 基團在減小pERk活化中較為重

要。舉例而言，化合物P-0352在突變體RAS細胞系中展示顯著減小之pERK活化，同時保留抵抗BRAF<sup>V600E</sup>細胞之強力抑制活性。

## VI. 治療由激酶介導之病狀之方法

本文所闡述之某些實施例提供治療患有蛋白質激酶介導之疾病或病狀或處於其風險下之個體之方法。該方法包含向個體投與有效量之式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。在某些實施例中，該方法涉及向個體投與有效量之如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多種用於疾病或病狀之其他療法之組合。在一些實施例中，蛋白質激酶係突變體RAF蛋白質激酶。在一些實施例中，突變體RAF蛋白質激酶係突變體BRAF激酶。在某些情況下，突變體BRAF激酶具有BRAF<sup>V600</sup>突變。在一情況下，突變體BRAF具有BRAF<sup>V600E</sup>突變。

在一些實施例中，可使用本文所闡述之化合物治療之疾病或病狀包含但不限於多發性梗塞性癱呆、頭部傷害、腦創傷、腦傷害、認知缺損、脊髓傷害、阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病、癲癇發作及癲癇；腫瘤疾病，包含但不限於黑素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、癌瘤(例如胃腸癌、肝癌、膽道癌、膽管癌(膽管上皮癌)、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎臟癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌)、淋巴瘤(例如組織細胞性淋巴瘤)、多發性神經纖維瘤、胃腸道間質腫瘤、急性骨髓性白血病、骨髓增生異常症候群、白血病、腫瘤血管生成、神經內分泌性腫瘤(例如髓質甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤及親鉻性細胞瘤)；神經性或發炎性來源之疼痛，包含但不限於急性疼痛、慢性疼痛、癌症相關性疼痛及偏頭痛；心血管疾

病，包含但不限於心臟衰竭、缺血性中風、心臟肥大、血栓形成(例如血栓性微血管病症候群)、動脈粥樣硬化及再灌注傷害；發炎及/或增殖，包含但不限於牛皮癬、濕疹、關節炎及自體免疫疾病及病狀、骨關節炎、子宮內膜異位症、瘢痕形成、血管再狹窄、纖維變性病症、類風濕性關節炎、發炎性腸病(IBD)；免疫缺陷疾病，包含但不限於器官移植排斥、移植物抗宿主疾病及與HIV有關之卡波西氏肉瘤；腎臟、膽囊或前列腺疾病，包含但不限於糖尿病性腎病變、多囊性腎臟疾病、腎硬化、腎小球腎炎、前列腺增生、多囊性肝疾病、結節性硬化、希林二氏病、髓質囊性腎臟疾病、腎消耗病及囊性纖維化；代謝病症，包含但不限於肥胖症；感染，包含但不限於幽門螺旋菌、肝炎及流感病毒、發燒、HIV及敗血病；肺部疾病，包含但不限於慢性阻塞性肺疾病(COPD)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；遺傳性發育疾病，包含但不限於諾南氏症候群、克斯提洛症候群(面皮膚骨骼症候群)、LEOPARD症候群、心臟-面-皮膚症候群(CFC)及引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群畸形；及與肌肉再生或退化有關之疾病，包含但不限於少肌症、肌營養不良症(包含但不限於迪謝內、貝克爾、艾美瑞-達瑞福斯、肢帶、面肩胛臂、肌強直、目艮咽、遠端及先天性肌營養不良症)、運動神經元疾病(包含但不限於肌萎縮性側索硬化、嬰兒進行性脊肌萎縮、中間型脊髓性肌萎縮、少年脊髓性肌萎縮症、脊髓延髓肌萎縮症及成人脊髓性肌萎縮症)、發炎性肌病(包含但不限於皮肌炎、多發性肌炎及包涵體肌炎)、神經肌肉接頭疾病(包含但不限於重症肌無力、朗伯-伊頓症候群及先天性肌無力症候群)、由內分泌異常所致之肌病(包含但不限於甲狀腺功能亢進性肌病及甲狀腺功能減退性肌病)、周邊神經疾病(包含但不限於夏科-馬裡-圖思病、德熱裡納-索塔斯病及弗裡德共濟失調)、其他肌病(包含但不限於先天性肌強直、先天性肌強直症、中

央軸空病、線狀體肌病、肌小管性肌病及週期性麻痺)及肌肉代謝性疾病(包含但不限於磷酸化酶缺乏、酸性麥芽糖酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏、去支酶缺乏、線粒體肌病、肉鹼缺乏、肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏、磷酸甘油激酶缺乏、磷酸甘油酸變位酶缺乏、乳酸去氫酶缺乏及肌腺昔酸去胺酶缺乏)。在一實施例中，疾病或病狀係選自由以下組成之群：黑素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肉瘤、肝癌、膽道癌、膽管上皮癌、結腸直腸癌、肺癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎臟癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、組織細胞性淋巴瘤、多發性神經纖維瘤、胃腸道間質腫瘤、急性骨髓性白血病、骨髓增生異常症候群、白血病、腫瘤血管生成、髓質甲狀腺癌、類癌、小細胞肺癌、卡波西氏肉瘤、親鉻性細胞瘤、急性疼痛、慢性疼痛及多囊性腎臟疾病。在一較佳實施例中，疾病或病狀係選自由以下組成之群：黑素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質腫瘤、膽道癌、膽管上皮癌、急性疼痛、慢性疼痛及多囊性腎臟疾病。

在其他實施例中，可使用本文所闡述之化合物治療之疾病或病狀包含但不限於缺血性中風、腦傷害、腦創傷、腦血管缺血、多發性梗塞性癡呆、頭部傷害、脊髓傷害、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化、癡呆、老年舞蹈症、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、腫瘤疾病、腫瘤疾病併發症、化學療法誘導之缺氧、胃腸道間質腫瘤、前列腺腫瘤、肥大細胞腫瘤、犬肥大細胞腫瘤、急性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、多發性骨髓瘤、黑素瘤、肥大細胞增生病、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、神經外胚層來源之肉瘤、平滑肌肉瘤、肺癌瘤、乳房癌瘤、胰臟癌瘤、結腸癌

瘤、肝細胞癌瘤、腎癌瘤、女性生殖道癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、原位癌瘤、淋巴瘤、組織細胞性淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、MEN2症候群、多發性神經纖維瘤、許旺細胞贅瘤形成 (Schwann cell neoplasia)、骨髓增生異常症候群、白血病、腫瘤血管生成、甲狀腺癌、肝癌、骨癌、皮膚癌、腦癌、中樞神經系統癌、胰臟癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、前列腺癌、胃腸道癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、睪丸癌、卵巢癌、骨疼痛、前列腺癌來源之疼痛、神經性來源之疼痛、發炎性來源之疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏頭痛、心血管疾病、心臟衰竭、心臟肥大、血栓形成、血栓性微血管病症候群、動脈粥樣硬化、再灌注傷害、缺血、腦血管缺血、肝缺血、發炎、多囊性腎臟疾病、年齡相關性黃斑變性、類風濕性關節炎、過敏性鼻炎、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、全身性紅斑狼瘡、薛格連氏症候群 (Sjogren's Syndrome)、韋格納肉芽腫、牛皮癬、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷夫斯氏病、重症肌無力、多發性硬化、骨關節炎、子宮內膜異位症、皮膚瘢痕形成、組織瘢痕形成、血管再狹窄、纖維變性病症、嗜伊紅細胞增多症、CNS發炎、胰臟炎、腎炎、特應性皮炎、肝炎、免疫缺陷疾病、嚴重合併性免疫缺陷、器官移植排斥、移植物抗宿主疾病、腎疾病、前列腺疾病、糖尿病性腎病變、腎硬化、腎小球腎炎、間質性腎炎、狼瘡性腎炎、前列腺增生、慢性腎衰竭、腎小管壞死、糖尿病相關性腎併發症、相關腎肥大、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖症、肝臟脂肪變性、胰島素抗性、高血糖、脂解作用肥胖症、感染、幽門螺旋菌感染、流感病毒感染、發燒、敗血病、肺部疾病、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫症候群、哮喘、過敏、支氣管炎、肺氣腫、肺纖維化、遺傳發育疾病、諾南氏症候群、克魯宗症候群、I型尖頭並指/趾、普發症候群、傑克遜-威爾斯症候群、克斯提洛



症候群、面皮膚骨骼症候群、leopard症候群、心臟-面-皮膚症候群、引起心血管、骨骼、腸、皮膚、毛髮及內分泌疾病之神經脊症候群畸形、骨結構或礦化病症、骨質疏鬆症、骨折風險增加、高鈣血症、骨轉移、色素絨毛結節性滑膜炎(**PVNS**)、格雷夫斯氏病、赫希施普龍氏病、淋巴管性水腫、選擇性T細胞缺陷、X-連鎖無丙種球蛋白血症、糖尿病性視網膜病、脫髮、勃起功能障礙及結節性硬化。

在一些實施例中，疾病係選自由以下組成之群之癌症：黑素瘤、神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、肝癌、膽道癌、膽管上皮癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、膽囊癌、乳癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎臟癌、卵巢癌、腎上腺皮質癌、前列腺癌、胃腸道間質腫瘤、髓質甲狀腺癌、腫瘤血管生成、急性骨髓性白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、兒童急性淋巴母細胞性白血病、血漿細胞白血病及多發性骨髓瘤。在某些情況下，疾病係由BRAF V600突變體(例如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體)介導、調控或調節。在其他情況下，疾病係由BRAF<sup>V600/L505H</sup>突變體介導、調控或調節。在一實施例中，疾病係BRAF<sup>V600E</sup>突變體介導之疾病。在另一實施例中，疾病係BRAF<sup>V600E/L505H</sup>突變體介導之疾病。在一實施例中，疾病係較佳地選自由以下組成之群之癌症：黑素瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、纖維狀細胞性星形細胞瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、膽囊癌、胃腸道間質腫瘤、膽道癌及膽管上皮癌。在一實施例中，癌症係黑素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌或肺癌。

在一些實施例中，本揭示內容提供治療有需要之動物個體之任一BRAF蛋白質激酶介導之疾病或病狀(包含任一BRAF突變體激酶介導之疾病或病狀)之方法，其中該方法涉及向有需要之個體投與有效量之如本文所闡述之任一種或多種化合物。在某些實施例中，該方法

涉及向個體投與有效量之如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多種用於疾病或病狀之其他療法之組合。

在一些實施例中，本揭示內容提供治療有需要之動物個體之任一BRAF V600突變體蛋白質激酶(例如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體蛋白質激酶)介導之疾病或病狀之方法，其中該方法涉及向有需要之個體投與有效量之如本文所闡述之任一種或多種化合物。在某些實施例中，該方法涉及向個體投與有效量之如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多種用於疾病或病狀之其他療法之組合。

在一些實施例中，如本文所闡述之化合物係Raf激酶抑制劑且其IC<sub>50</sub>小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM，如在通常接受之Raf激酶活性分析中所測定。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物關於BRAF、c-Raf-1或BRAF V600突變體之IC<sub>50</sub>小於500 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM或小於1 nM。在一些實施例中，如本文所闡述之化合物相對於一或多個其他Raf激酶選擇性抑制一或多種Raf激酶。

在一些實施例中，本揭示內容提供抑制BRAF V600突變體蛋白質激酶(例如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體蛋白質激酶)之方法。該方法包含使式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物與細胞或BRAF V600突變體蛋白質激酶在活體外或在活體內接觸。

在某些實施例中，本揭示內容提供式(I)化合物或式(I)之任一子



通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物之用途，其用以製造用於治療如本文所闡述之疾病或病狀之醫藥。在其他實施例中，本發明提供式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，其用於治療如本文所闡述之疾病或病狀。

在一些實施例中，本揭示內容提供阻抑UV誘導之細胞凋亡之方法。該方法包含在使細胞經受UV暴露或輻射之前使細胞與式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物接觸。

在另一態樣中，本揭示內容提供抑制突變體BRAF激酶之方法。該方法包含使細胞中之突變體BRAF激酶與式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物接觸。接觸可在活體外或在活體內實施。在某些實施例中，突變體BRAF激酶係BRAFV600突變體蛋白質激酶，例如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體蛋白質激酶。

在另一態樣中，本揭示內容提供抑制個體之突變體BRAF激酶之方法。該方法包含向個體投與有效量之式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。在一些實施例中，突變體BRAF係BRAF<sup>V600</sup>突變體。

在另一態樣中，本揭示內容提供治療患有黑素瘤、甲狀腺癌或結腸直腸癌之個體之方法。該方法包含向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物或包括式(I)化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物。在一些實施例中，黑素瘤係轉移性黑素瘤。

### 組合療法

蛋白質激酶調節劑可有用地與另一藥理學活性化合物或兩種或更多種其他藥理學活性化合物組合(尤其)治療癌症。在一實施例中，組合物包含如本文所闡述之任一種或多種化合物以及一或多種治療有效地用於相同疾病適應症之化合物，其中該等化合物對於疾病適應症具有協同效應。在一實施例中，組合物包含如本文所闡述有效治療癌症之任一種或多種化合物及一或多種有效治療相同癌症之其他化合物，另外，其中該等化合物以協同方式有效治療癌症。

在一些實施例中，本揭示內容提供包括式(I')或(I)中之任一者之化合物或式(I)之任一子通式之化合物或如本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物之組合物，或包括式(I)或(I')之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)



或(Ij-2))之化合物或本文所闡述之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或水合物及一或多種治療劑之組合物。在一些實施例中，一或多種治療劑係選自烷基化劑，包含但不限於阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡巴醌(carboquone)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、依託格魯(etoglucid)、福莫司汀(fotemustine)、海普蘇芬/hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊羅夫文(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、甘露舒凡(mannosulfan)、氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、奈達鉑(nedaplatin)、尼莫司汀(nimustine)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、潑尼氮芥(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、沙鉑(satraplatin)、司莫司汀(semustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、替莫唑胺 temozolomide)、塞替派(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、三亞胺醌(triaziquine)、曲他胺(triethylenemelamine)、四硝酸三鉑(triplatin tetraniitrate)、曲磷胺(trofosphamide)及烏拉莫司汀(uramustine)；抗生素，包含但不限於阿柔比星(aclarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、博萊黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、依沙蘆星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、新製癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他丁(pentostatin)、吡柔比星(pirarubicin)、普利黴素(plicamycin)、戊柔比星(valrubicin)及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，包含但不限於胺基蝶呤(aminopterin)、阿紮胞苷

(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、巯嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、硫唑嘌呤(azathioprine)、雷替曲塞(raltitrexed)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、甲氧苄啶(trimethoprim)、三甲曲沙(trimetrexate)及阿糖腺苷(vidarabine)；免疫治療劑，包含但不限於阿侖珠單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉姆單抗(gemtuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、90Y替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)、易普利姆瑪(ipilimumab)及替西木單抗(tremelimumab)；激素或激素拮抗劑，包含但不限於阿那曲唑(anastrozole)、雄激素(androgen)、布舍瑞林(buserelin)、二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、麥格司醇(magestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)；紫杉烷，包含但不限於DJ-927、多西紫杉醇(docetaxel)、TPI 287、拉羅希爾(larotaxel)、奧塔希爾(ortataxel)、紫杉醇(paclitaxel)、DHA-紫杉醇及特塞希爾(tesetaxel)；類視色素，包含但不限於阿利維a酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維a銨(fenretinide)、異維a酸(isotretinoin)及維a酸(tretinoin)；生物鹼，包含但不限於秋水仙胺(demecolcine)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、長春鹼



(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)及長春瑞濱(vinorelbine)；抗血管生成劑，包含但不限於AE-941 (GW786034，Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、來那度胺(lenalidomide)及沙立度胺(thalidomide)；拓撲異構酶抑制劑，包含但不限於安吖啶(amsacrine)、貝洛替康(belotecan)、依度卡瑞恩(edotecarin)、依託泊昔(etoposide)、磷酸依託泊昔(etoposide phosphate)、依沙替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)（亦活性代謝物SN-38 (7-乙基-10-羥基-喜樹鹼))、硫恩酮(lucanthone)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹杉瓊(pixantrone)、盧比替康(rubitecan)、替尼泊昔(teniposide)、托泊替康(topotecan)及9-胺基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)；激酶抑制劑，包含但不限於維拉菲尼、BeiGene-283 (或BGB-283)、達拉菲尼、LGX818、阿西替尼(axitinib) (AG 013736)、達沙替尼(dasatinib) (BMS 354825)、埃羅替尼、吉非替尼(gefitinib)、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、二磷酸莫特塞尼(motesanib diphosphate) (AMG 706)、尼洛替尼(nilotinib) (AMN107)、塞利利比(seliciclib)、索拉非尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7-羥基星狀孢子素)及伐他拉尼(vatalanib)；靶向信號轉導抑制劑，包含但不限於硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；生物反應改質劑，包含但不限於咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- $\beta$ 及介白素-2；及其他化學治療劑，包含但不限於3-AP (3-氨基-2-甲醛縮胺基硫脲)、阿拉斯坦(altrasentan)、胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天門冬醯胺酶、苔蘚抑素-1 (bryostatin-1)、西侖吉肽(cilengitide)、伊萊莫爾(elesclomol)、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate) (E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、

馬索羅酚(masoprolol)、米托胍腙(mitoguanazone)、奧利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、睪內酯(testolactone)、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、mTOR抑制劑(例如替西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、德福羅莫司(deforolimus))、PI3K抑制劑(例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4抑制劑(例如PD-332991)、Akt抑制劑、Hsp90抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))及法呢醯基轉移酶抑制劑(例如替吡法尼(tipifarnib))；MEK抑制劑(例如AS703026、AZD6244(司美替尼(selumetinib))、AZD8330、BIX02188、CI1040(PD184352)、D-87503、GSK1120212(JTP-74057)、GDC0973、PD0325901、PD318088、PD98059、PDEA119(BAY 869766)、TAK-733)。較佳地，治療癌症之方法涉及向個體投與有效量組合物，該組合物包含如本文所闡述之任一種或多種化合物與選自以下之化學治療劑之組合：卡培他濱、5-氟尿嘧啶、卡鉑、達卡巴嗪、吉非替尼、奧沙利鉑、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、長春鹼、貝伐單抗、西妥昔單抗、干擾素- $\beta$ 、介白素-2或埃羅替尼。在一些實施例中，蛋白質激酶調節劑、尤其式(I)至式In中之任一者之化合物或本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物(如上文所定義)可與一或多種如上文所闡述之藥劑組合同時、依序或單獨投與。

在一些實施例中，治療劑係苯丁酸氮芥、美法侖、環磷醯胺、異環磷醯胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲菌素、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、達卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、胺甲喋呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他濱、毓嘌呤、氟達拉濱、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、紫杉醇、多西紫杉醇、托泊替康、伊立替康、依託泊苷、曲貝替定(trabectedin)、更生黴素、多柔比星、表柔比星、柔紅黴素、米托蒽醌、博萊黴素、絲裂黴素、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林(gonadorelin)類似物、甲地孕酮(megestrol)、潑尼松



(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、沙立度胺、干擾素α、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司、依維莫司、阿法替尼(afatinib)、阿力提普(alisertib)、阿木替尼(amuvatinib)、阿帕替尼(apatinib)、阿西替尼、硼替佐米、博舒替尼(bosutinib)、布立尼布(brivanib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、科裡拉尼(crenolanib)、克唑替尼(crizotinib)、達拉菲尼、達科替尼(dacomitinib)、達奴舍弟(danusertib)、達沙替尼、多維替尼(dovitinib)、埃羅替尼、福力替尼(foretinib)、剛特皮波(ganetespib)、吉非替尼、依魯替尼(ibrutinib)、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、依尼帕力(iniparib)、拉帕替尼、來瓦替尼(lenvatinib)、裡尼法妮(linifanib)、林西替尼(linsitinib)、馬賽替尼(masitinib)、莫洛替尼(momelotinib)、莫特塞尼(motesanib)、奈拉替尼(neratinib)、尼洛替尼、尼拉帕尼(niraparib)、奧普佐迷(oprozomib)、奧拉帕尼(olaparib)、帕唑帕尼(pazopanib)、匹克利斯(pictilisib)、普納替尼(ponatinib)、奎紮替尼(quizartinib)、瑞格非尼(regorafenib)、裡格舍替(rigosertib)、路卡帕裡(rucaparib)、魯克替尼(ruxolitinib)、塞卡替尼(saracatinib)、薩利基普(saridegib)、索拉非尼、舒尼替尼(sunitinib)、塔索替尼(tasocitinib)、替拉替尼(telatinib)、體凡替尼(tivantinib)、替沃紮妮(tivozanib)、托法替尼(tofacitinib)、拉美替尼(trametinib)、凡德他尼(vandetanib)、威力帕普(veliparib)、維拉菲尼、維斯地級(vismodegib)、沃拉舍替(volasertib)、阿侖珠單抗、貝伐單抗、布妥昔單抗凡酯(brentuximabvedotin)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗、地諾單抗(denosumab)、吉姆單抗、易普利姆瑪、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥

珠單抗或其組合。

在一實施例中，本揭示內容提供治療藉由BRAF激酶(包含其突變)介導之疾病或病狀之方法，其係藉由向個體投與有效量之包含如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多種用於治療疾病之其他適宜療法之組合之組合物來達成。

在一實施例中，本揭示內容提供治療藉由BRAF V600突變體激酶(例如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體激酶)介導之疾病或病狀之方法，其係藉由向個體投與有效量之包含如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多種用於治療疾病之其他適宜療法之組合之組合物來達成。在一實施例中，本揭示內容提供治療藉由BRAF突變體激酶(例如V600A、V600E、V600G、V600M或V600R突變體)介導之癌症之方法，其係藉由向個體投與有效量之包含如本文所闡述之任一種或多種化合物之組合物來達成。在一實施例中，本揭示內容提供治療藉由BRAF突變體激酶(例如V600A、V600E、V600G、V600K、V600M或V600R突變體)介導之癌症之方法，其係藉由向個體投與有效量之包含如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多種適宜抗癌治療劑(例如一或多種化學治療藥物)之組合之組合物來達成。在一情況下，BRAF突變體激酶係V600A。在另一情況下，BRAF突變體激酶係V600E。在又一情況下，BRAF突變體激酶係V600G。在另一情況下，BRAF突變體激酶係V600K。在另一情況下，BRAF突變體激酶係V600M。在另一情況下，BRAF突變體激酶係V600R。

在一實施例中，本揭示內容提供治療有需要之個體之癌症之方法，其係藉由向個體投與有效量之包含如本文所闡述之任一種或多種化合物與一或多個有效治療癌症之其他療法或醫學程序之組合之組合物來達成。其他療法或醫學程序包含適宜抗癌療法(例如藥物療法、



疫苗療法、基因療法、光動力學療法)或醫學程序(例如手術、放射治療、高熱加熱、骨髓或幹細胞移植)。在一實施例中，一或多種適宜抗癌療法或醫學程序係選自使用以下方式進行治療：化學治療劑(例如化學治療藥物)、放射治療(例如x射線， $\gamma$ 射線或電子、質子、中子或顆粒束)、高熱加熱(例如微波、超音波、射頻消融)、疫苗療法(例如AFP基因肝細胞癌瘤疫苗、AFP腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體GM-CSF-分泌乳癌疫苗、樹突細胞肽疫苗)、基因療法(例如Ad5CMV-p53載體、編碼MDA7之腺病毒載體、腺病毒5-腫瘤壞死因子 $\alpha$ 、光動力學療法(例如胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鑑(motexafin lutetium))、手術或骨髓及幹細胞移植。

### 套組

在另一態樣中，本揭示內容提供套組，其包含式(I)至(In)中之任一者之化合物或如本文所闡述之化合物或如本文所闡述之其組合物。在一些實施例中，將化合物或組合物封裝於(例如)小瓶、瓶子、燒瓶中，可進一步將其封裝於(例如)盒、封套或袋中，將化合物或組合物由美國食品藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)或類似管理機構(regulatory agency)批准投與哺乳動物，例如人類；將化合物或組合物批准投與哺乳動物(例如人類)以用於蛋白激酶介導之疾病或病狀；本揭示內容套組可包含書寫之使用說明書及/或化合物或組合物適於或批准投與哺乳動物(例如人類)以用於Raf蛋白質激酶介導之疾病或病狀之其他指示；且化合物或組合物可以單位劑量或單一劑型進行封裝，例如單一劑量丸劑、膠囊或諸如此類。

### VII. 實例

提供下列實例以闡釋而非限制本揭示內容。

可根據業內已知方法(例如在PCT專利公開案第WO 2012/109075號中，其全部內容以引用方式併入本文中)來合成本文所闡述之化合

物及彼等陳述於表1及2中者。熟習此項技術者能夠易於使用上述專利申請案中所闡述之程序及本文所闡述之製程來製備本文所闡述之所有化合物及彼等由通式(I')或(I)及其子通式所涵蓋者。

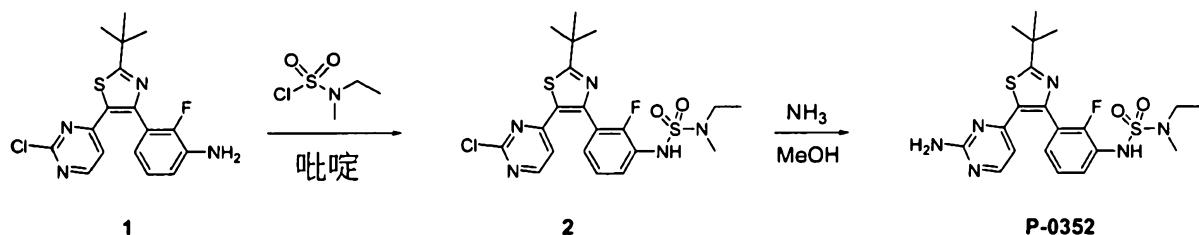
此外，本文所用之縮寫具有下列各別含義：

ATP	三磷酸腺苷
BSA	牛血清白蛋白
cc	立方公分
cm	公分
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMEM	達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞礦
EDTA	乙二胺四乙酸
eq./equiv.	當量
ESI	電噴霧離子化
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
g	克
h/hrs	小時
HPLC	高壓液相層析
Hz	赫茲
i-Pr	異丙基
J	焦耳(Joule)
kg	千克
L	公升

LCMS	液相層析-質譜
M	莫耳濃度
MeOH	甲醇
m/z	質荷比
mg	毫克
MHz	兆赫茲
mins	分鐘
mL/ml	毫升
mol	莫耳
mm	毫米
mM	毫莫耳濃度
mmol	毫莫耳
MS	質譜
MTBE	甲基第三丁基醚
mW	毫瓦
nM	毫微莫耳
nm	奈米
NMR	核磁共振
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
PSI/psi	磅力/平方英吋
R <sub>f</sub>	滯留印子
TBAF	四-正丁基氟化銨
THF	四氫呋喃
TLC	薄層析
μL	微升
μM	微莫耳濃度

實例1：5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-[(乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑(P-0352)之製備

反應圖1.



**步驟1：** 2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噻唑(2)之合成：根據美國專利7,994,185中所闡述之程序來製備化合物1。向存於二氯甲烷(1 mL)中之3-[2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯胺(1, 102 mg, 0.28 mmol)之溶液中添加吡啶(500  $\mu$ L, 6.2 mmol)，隨後添加N-乙基-N-甲基-胺礦醯氯(265 mg, 1.68 mmol)。將反應液在50 °C下攪拌96小時。藉由使用乙酸乙酯及0.1 M HCl (水溶液)萃取來處理反應液。藉由急驟層析(存於己烷中之5-30%乙酸乙酯)純化產物，此得到不純材料。藉由急驟層析(存於DCM中之0.5-6%甲醇)再次純化此材料。此提供55 mg 2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噻唑(2)，其係約90%純且用於下一步驟中。MS (ESI)  $[M+H^+]^+$  = 484.2。MS (ESI)  $[M-H^-]^-$  = 482.10。

步驟2： 5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑(P-0352)之合成：在密封反應小瓶中，將2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑(7, 51 mg, 0.11 mmol)溶於5 mL存於甲醇中之7 M氨中。將反應液置於80°C下之油浴中並攪拌48小時。藉由旋轉蒸發去除所有揮發性物質。藉由反相HPLC (緩衝劑A：5% CH<sub>3</sub>CN、95%水、0.01%甲酸。緩衝劑B：95% CH<sub>3</sub>CN、5%水、0.01%甲酸)純化所得殘餘物以提供31 mg 5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑(P-0352) MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 465.20。



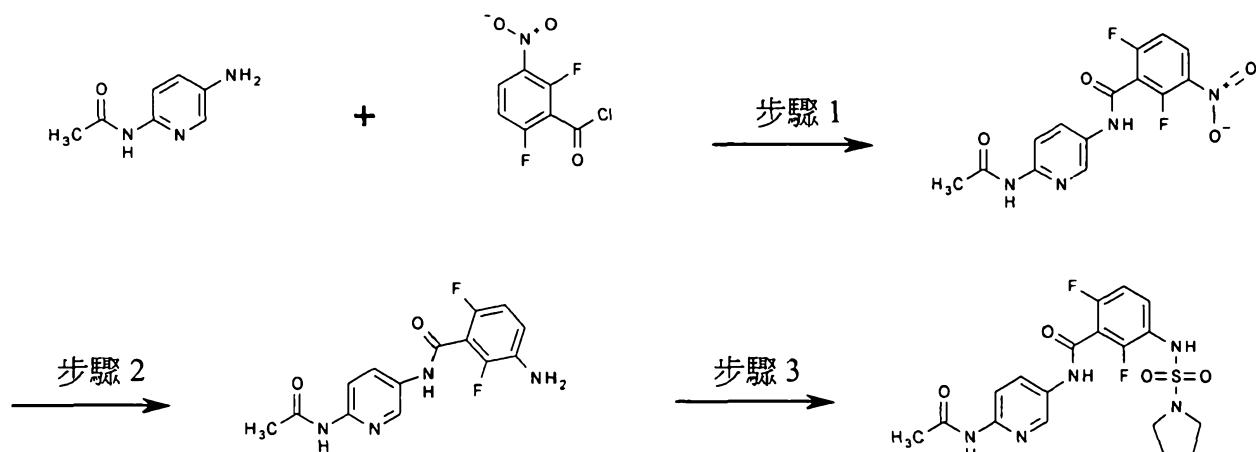
P-0352之<sup>1</sup>H-NMR化學移位分配(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

氫	化學移位(ppm)	分割圖案	積分	偶合(Hz)
NH <sub>2</sub>	6.77	br s	2	-
NH-SO <sub>2</sub> -	9.71	br s	1	-
嘧啶環	8.04	d	1	5.1
苯環	7.54	m	1	-
苯環	7.30	m	2	-
嘧啶環	6.03	d	1	5.1
N-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.06	q	2	7.0
N-CH <sub>3</sub>	2.67	s	3	-
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.41	s	9	-
N-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.99	t	3	7.0

br s : 寬單峰 s : 單峰 d : 雙重峰 t : 三重峰 dd : 雙重峰之雙重峰 ddd : 雙重峰之雙重峰之雙重峰 m : 多重峰

實例2：N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯甲醯胺(P-2036)之製備

反應圖1.



P-2036

步驟1. N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲醯胺之合成。向N-(5-胺基-吡啶-2-基)-乙醯胺(1.53 g, 0.0101 mol)中添加四氫呋喃(20 mL, 0.2 mol)，隨後添加吡啶(0.900 mL, 0.0111 mol)。向此懸浮

液中添加存於四氫呋喃(10 mL, 0.1 mol)中之2,6-二氟-3-硝基苯甲醯氯(2.24 g, 0.0101 mol)之溶液。在室溫下攪拌過夜之後，使用乙酸乙酯及水(且添加HCl)萃取反應液。使用鹽水洗滌有機層，且使用乙酸乙酯萃取合併之水層。藉由無水硫酸鎂燥乾合併之有機層，過濾並去除揮發性物質以得到1.91 g粗產物。藉由矽膠管柱層析(使用存於DCM中之1%至6%甲醇之梯度洗脫)純化此材料以得到1.527 g N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲醯胺。MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 336.9。

步驟2. N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯胺之合成。向存於乙醇(30 mL, 0.5 mol)及四氫呋喃(85 mL, 1.0 mol)中之N-(6-乙醯胺基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲醯胺(0.500 g, 0.00149 mol)中添加約3 cc存於水(2800)中之拉尼鎳(Raney nickel)漿液。然後，將反應液在35 psi氫下置於帕爾氫化器(parr hydrogenator)中。在2小時之後，TLC指示所有起始材料皆已消耗，但觀察到兩個新斑點。使反應繼續進行。在總共6.5 hr之後，TLC僅展示一個新斑點。經由矽藻土過濾反應液並去除所有揮發性物質以得到粗製材料，藉由矽膠管柱層析(使用存於DCM中之1%至6%甲醇之梯度洗脫)純化以得到345 mg N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯胺。MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 306.9。

步驟3. N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯甲醯胺之合成。將96 mg (0.03 mmol, 1當量) N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-3-胺基-2,6-二氟-苯甲醯胺稱量至4 mL小瓶中並與5.1 mg (0.03 mmol, 1當量)吡咯啶-1-磺醯氯合併。將此混合物溶於300 μL THF中。向此溶液中添加25 μL吡啶。將反應混合物在65 °C下搖動2天。在減壓下去除所有溶劑。將粗製材料溶於400 μL二甲基亞碸中並藉由RP-LCMS純化以提供5.3 mg N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯甲醯胺。MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 440.3。

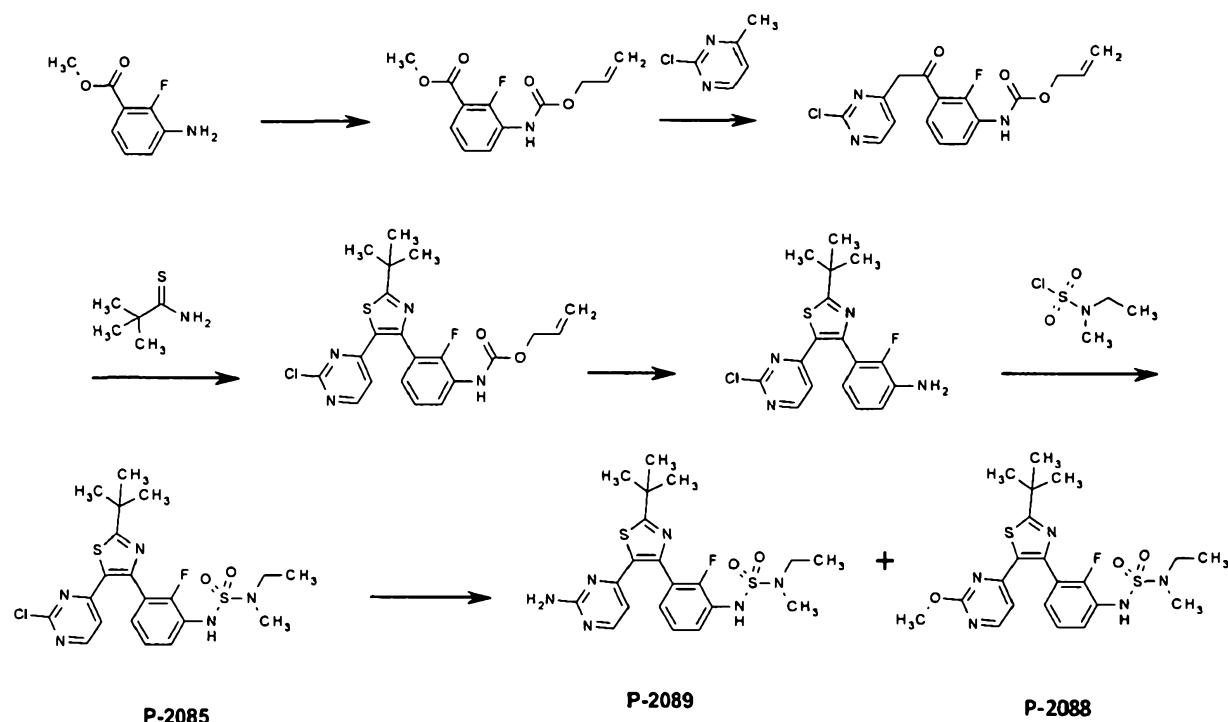


以如反應圖1中所陳述之方式來製備下列化合物。

化合物編號	名稱	MH(+)
P-2033	N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(1-六氫吡啶基 磺醯基胺基)苯甲醯胺	454.3
P-2034	N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-3-(二甲基胺磺醯基胺基)- 2,6-二氟-苯甲醯胺	414.3
P-2035	N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-3-(環戊基磺醯基胺基)- 2,6-二氟-苯甲醯胺	439.1
P-2128	N-(6-乙醯胺基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(嗎啉基磺醯 基胺基)苯甲醯胺	456.3

實例3：5-(2-胺基嘧啶-4-基)-4-[3-[(乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-2-異丙基-噁唑及2-第三丁基-4-[3-[(乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噁唑(P-2089)及2-第三丁基-4-[3-[(乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噁唑(P-2088)之製備

反應圖 2.



步驟1. 3-[(烯丙基氨基)羰基]氨基-2-氟苯甲酸甲酯：在0℃下，

向存於四氫呋喃(37.5 mL)中之2-氟-3-胺基苯甲酸甲酯(15.0 g, 88.7 mmol, 1.0當量)及碳酸氫鈉飽和水溶液(120 mL)中逐滴添加氯甲酸烯丙基酯(12.75 g, 106 mmol, 1.19當量)。將反應液緩慢升溫至室溫。在反應完成(如藉由TLC所指示)時，將其傾倒至水(800 mL)中並使用乙酸乙酯萃取。藉由硫酸鈉乾燥萃取物，過濾，並在減壓下濃縮以提供琥珀色液體形式之3-[(烯丙基氧基)羰基]胺基-2-氟苯甲酸甲酯(24.8 g, 產率為100%)。

步驟2. (3-(2-(第三丁基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯之合成：在0°C下，向存於四氫呋喃(100 mL)中之3-[(烯丙基氧基)羰基]胺基-2-氟苯甲酸甲酯(10.0 g, 39 mmol, 1.0當量)中逐滴添加存於四氫呋喃中之1.0 M雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰溶液(138 mL, 138 mmol, 3.5當量)。在0°C下攪拌1小時之後，經20分鐘添加存於四氫呋喃(100 mL)中之2-氯-4-甲基嘧啶(6.09 g, 47 mmol, 1.2當量)之溶液。將反應液緩慢升溫至室溫。在反應完成(如藉由LCMS所指示)時，將其傾倒至水(1 L)中。藉添加1 N HCl且然後添加NaHCO<sub>3</sub>將pH調節至7。使用乙酸乙酯萃取內容物，且藉由硫酸鈉乾燥萃取物，過濾，並在減壓下濃縮以提供橙色固體形式之(3-(2-(第三丁基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯(12.5 g, 產率為92%)。

步驟3. (3-(2-(第三丁基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯之合成：在室溫下，向存於二甲基乙醯胺(35 mL)中之(3-(2-(第三丁基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯(3.21 g, 9.18 mmol, 1.0當量)中添加N-溴琥珀醯亞胺(1.64 g, 9.21 mmol, 1.0當量)。在起始材料完全消失(如藉由LCMS所指示)時，添加2,2,2-三甲硫基乙醯胺(1.3 g, 11.1 mmol, 1.2當量)並將反應液在60°C下加熱過夜。LCMS指示反應已完成。將反應液傾倒至水



(250 mL)中且使用乙酸乙酯萃取內容物。藉由硫酸鈉乾燥萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(300 g，3"直徑管柱，使用20%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化粗產物以提供油狀物形式之(3-(2-(第三丁基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)氨基甲酸烯丙基酯(2.92 g，產率為70%)。

步驟4. 3-[2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基]-2-氟-苯胺之合成：在室溫下，向存於二氯甲烷(130 mL)及水(2 mL)中之(3-(2-(第三丁基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)氨基甲酸烯丙基酯(2.67 g，5.97 mmol，1.0當量)中添加三-正丁基氫化錫(1.6 mL，5.97 mmol，1.0當量)，然後添加四(三苯基膦)鈀(0)(347 mg，0.3 mmol，0.05當量)。在1.5小時之後，反應完成(如藉由LCMS所指示)。向反應液中添加硫酸鈉。過濾，隨後在減壓下濃縮濾液以提供粗產物，藉由管柱層析(275 g矽膠；3"直徑管柱，使用25%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化以提供黃色固體形式之3-[2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基]-2-氟-苯胺(1.04 g，產率為48%)。

步驟5. 2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑之合成。向存於二氯甲烷(1 mL)中之3-[2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噁唑-4-基]-2-氟-苯胺(102 mg, 0.281 mmol)之溶液中添加吡啶(254 ul, 3.2 mmol)，隨後添加N-乙基-N-甲基-胺礦醯氯(326 mg, 2.1 mmol)及二甲基胺基吡啶(4 mg, 33 umol)。將反應液在40 °C下攪拌72小時。藉由使用乙酸乙酯及0.1 M HCl (水溶液)萃取來處理反應液。藉由急驟層析(存於己烷中之5-30%乙酸乙酯)純化產物，此得到不純材料。藉由急驟層析(存於DCM中之0.5-6%甲醇)再次純化此材料以得到18 mg白色固體形式之2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑。MS (ESI)  $[M+H^+] = 484.2$ 。

步驟6. 5-(2-胺基嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-2-異丙基-噁唑及2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噁唑之合成。在小瓶中，向2-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]噁唑(51 mg, 0.11 mmol)向添加5 mL存於甲醇中之7 M氨且密封反應小瓶。將反應液置於80°C下之油浴中並攪拌48小時。藉由旋轉蒸發去除所有揮發性物質。藉由RP-HPLC純化所得殘餘物以提供31 mg白色固體形式之5-(2-胺基嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-2-異丙基-噁唑(MS (ESI)  $[M+H^+]^+ = 465.20$ )及7 mg白色固體形式之2-第三丁基-4-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噁唑。MS (ESI)  $[M+H^+]^+ = 480.20$ 。

根據實例3及反應圖2中所陳述之程序來製備下列化合物。

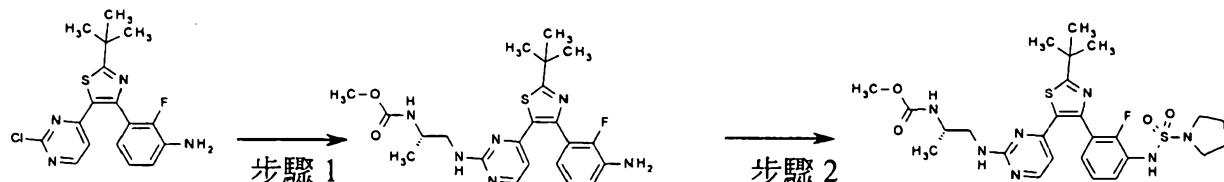
化合物 編號	名稱
P-2093	5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-4-[3-(二甲基胺礦醯基胺基)-2-氟-苯基]噁唑
P-2106	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]丁烷-2-礦醯胺
P-2114	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺
P-2129	(3R)-N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-礦醯胺
P-2130	(3S)-N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-礦醯胺
P-2131	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]氮雜環丁烷-1-礦醯胺
P-2132	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]六氫吡啶-1-礦醯胺
P-2133	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噁唑-4-基]-2-氟-苯基]環丙烷



	磺醯胺
P-2134	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環丁烷 磺醯胺
P-2135	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環戊烷 磺醯胺
P-2136	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-第三丁基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環己烷 磺醯胺

實例3： N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基)胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯之合成

反應圖2b.



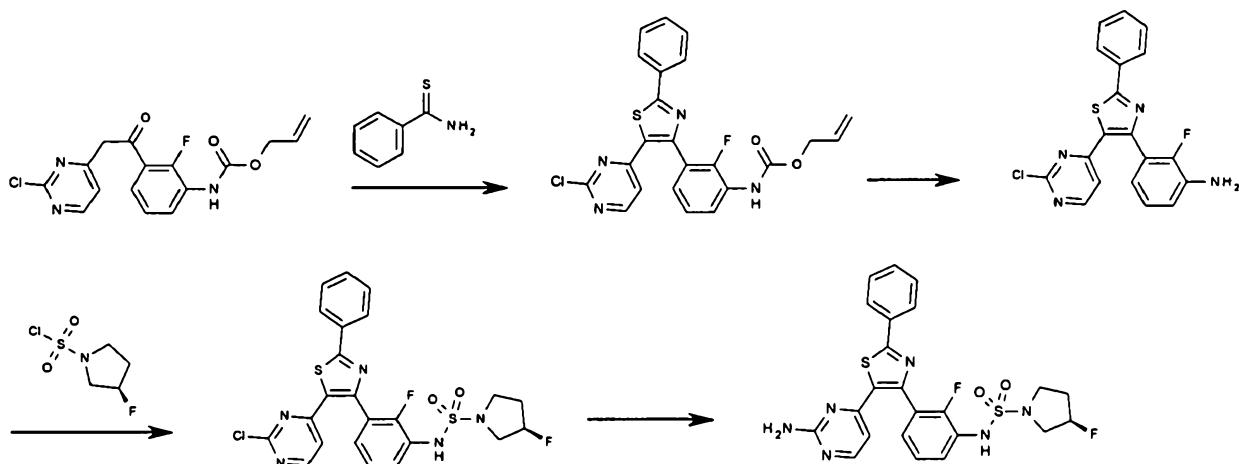
根據反應圖2b中所陳述之方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱
P-2137	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基]胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2138	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基]胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2139	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基]胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2140	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[2-氟-3-(1-六氫吡啶基)磺醯基]胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2141	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-[(乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2142	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(環丙基磺醯基)胺基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯

P-2143	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(環丁基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2144	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(環戊基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2145	N-[(1S)-2-[[4-[2-第三丁基-4-[3-(環己基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯

**實例4：(3R)-N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-礦醯胺之合成**

反應圖3.



步驟1. (3-(2-苯基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯：在室溫下，向存於二甲基乙醯胺(40 mL)中之(3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯(4.0 g, 11.4 mmol, 1.0當量)中添加NBS (2.04 g, 11.4 mmol, 1.0當量)。在起始材料完全消失(如藉由LCMS所指示)時，添加硫代苯甲醯胺(1.88 g, 13.7 mmol, 1.2當量)並將反應液在60°C下加熱2.5小時。將反應液傾倒至水(350 mL)中且使用乙酸乙酯/THF萃取內容物。藉由硫酸鈉乾燥萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠層析(300 g, 3"直徑管柱，使用25-50%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化粗產物以提供黃色-橙色固體形式之(3-(2-苯基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)胺基甲酸烯丙基酯(3.3 g，產率為62%)。

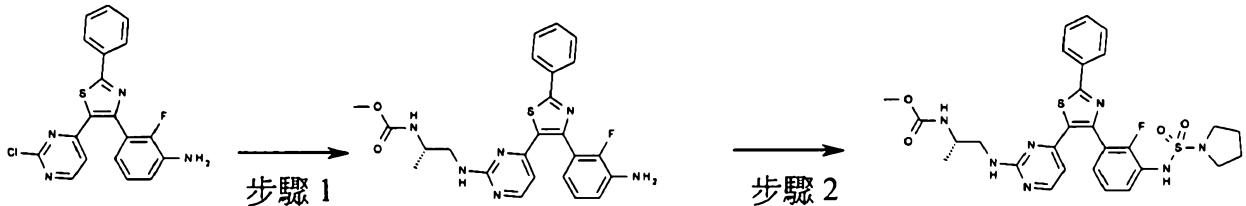
步驟2. 3-[2-苯基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟苯胺：在室溫下，向存於二氯甲烷(100 mL)及水(2.5 mL)中之(3-(2-苯基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)氨基甲酸烯丙基酯(3.3 g, 7.07 mmol, 1.0當量)中添加三-正丁基氫化錫(1.9 mL, 7.07 mmol, 1.0當量)，然後添加四(三苯基膦)鈀(0) (408 mg, 0.35 mmol, 0.05當量)。在6.25小時之後，反應完成(藉由LCMS)。向反應液中添加硫酸鈉。過濾，隨後在減壓下濃縮濾液以提供粗產物，經由管柱層析(250 g矽膠；3"直徑管柱，使用20-30%乙酸乙酯/庚烷、然後DCM洗脫)純化以提供黃色固體形式之5 (470 mg，產率為17%)。

根據反應圖3中所陳述之方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱
P-2146	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺
P-2147	(3S)-N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺
P-2148	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]六氫吡啶-1-磺醯胺
P-2149	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環戊烷磺醯胺
P-2150	N-[3-[5-(2-胺基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟-苯基]環己烷磺醯胺

實例5： N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯之合成

反應圖3b

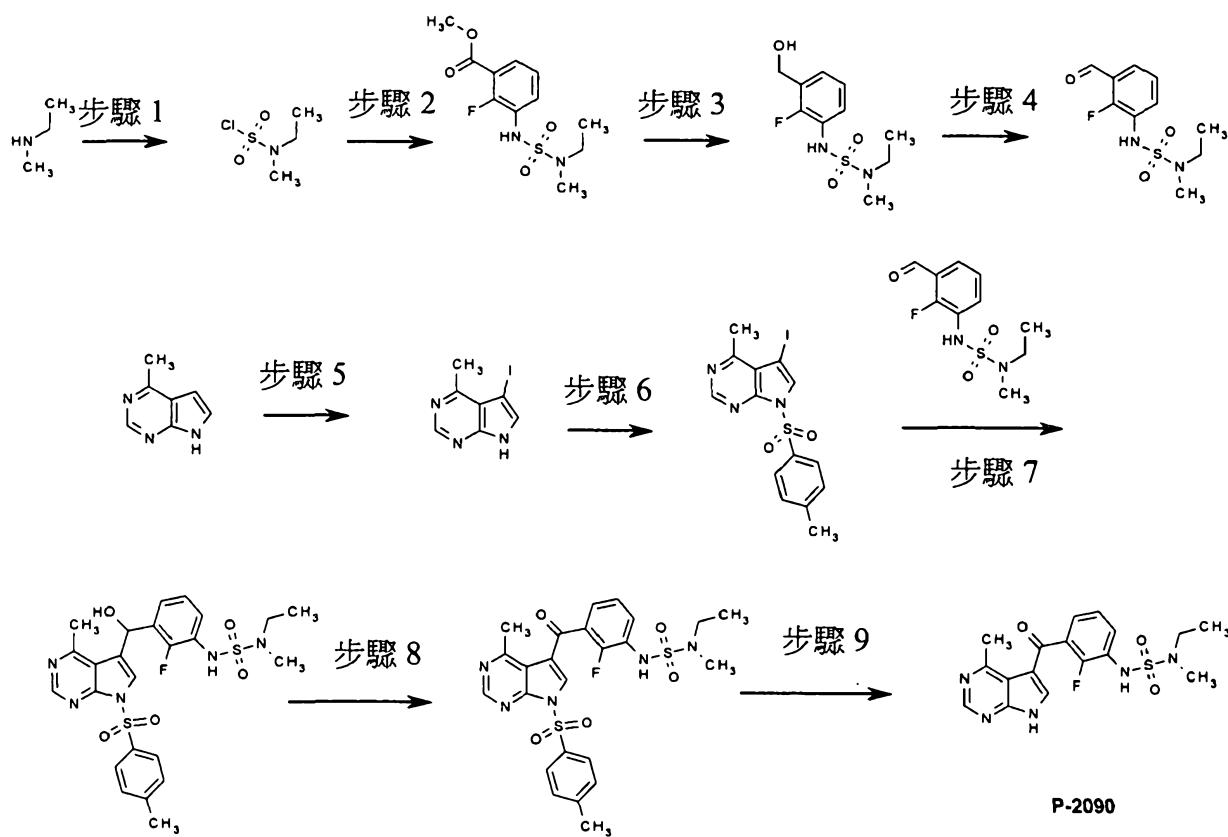


根據反應圖3b中所陳述之方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱
P-2151	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮雜環丁烷-1-基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2152	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]礦醯基胺基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2153	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]礦醯基胺基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2154	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟-3-(1-六氫吡啶基礦醯基胺基)苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2155	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-[(乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2156	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(環丙基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2157	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(環丁基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2158	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(環戊基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯
P-2159	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(環己基礦醯基胺基)-2-氟-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯

**實例6： 5-[3-[(乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-2090)之製備**

## 反應圖 4.



**步驟1.** N-乙基-N-甲基-胺磺醯氯：經3小時向存於二氯甲烷(500 mL)中且經冰水冷卻之硫醯氯(20.63 ml, 253.76 mmol)中添加存於二氯甲烷(150 mL)中之N-甲基乙胺(21.76 ml, 253.76 mmol)及三乙胺(35.39 ml, 253.76 mmol)。在完成添加之後，使反應繼續進行1小時。將反應液傾倒至冷1 N HCl (50 mL)中。分離有機層並使用鹽水及1 N HCl洗滌兩次，藉由無水硫酸鈉乾燥，並過濾。濃縮濾液以得到淺黃色油狀物形式之N-乙基-N-甲基-胺磺醯氯29.5 g (74%)。

**步驟2.** 3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]氨基]-2-氟-苯甲酸甲酯：向存於吡啶(5 ml, 61.82 mmol)中之3-氨基-2-氟-苯甲酸甲酯(1.5 g, 8.87 mmol)中添加DMAP (0.11 g, 0.89 mmol)及N-乙基-N-甲基-胺磺醯氯(2.8 g, 17.74 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4天。使用水(+1 N檸檬酸)稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用水及鹽水洗滌有機層，乾燥( $MgSO_4$ )並過濾。在真空下去除揮發性物質。藉由使用  $EtOAc/己烷$ (0-35%梯度)之矽膠急驟管柱層析純化粗製材料。合併純部分並在真

空下濃縮。此提供 1.53 g 3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲酸甲酯。MS (ESI)  $[M+H]^+$  = 291.0。

**步驟3.1**-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-3-(羥甲基)苯。向溶於 50 mL THF 中並冷卻至 -20 °C 之 3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲酸甲酯 (2.03 g, 0.01 mol) 中添加存於 THF 中之 1 M LiAlH<sub>4</sub> (15.03 mL)。反應混合物變得渾濁並緩慢升溫至 -10 °C 保持 2 hr 且保持於 -20 °C 與 -10 °C 之間 5 hr。使用 25 克 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O 將反應混合物驟冷並攪拌 1 小時。藉由過濾去除固體材料。在真空下濃縮濾液，使用 EtOAc 及水萃取。使用水及鹽水洗滌有機層，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，並過濾。在真空下去除揮發性物質。藉由使用 EtOAc/己烷 (0-80% 梯度) 之矽膠管柱層析純化產物。合併純部分並在真空下濃縮以提供 1-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-3-(羥甲基)苯 (1.72 g)。MS (ESI)  $[M+H]^+$  = 262.8。

**步驟4.** 1-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-3-甲醯基-苯。向 1-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-3-(羥甲基)苯 (1.72 g, 6.56 mmol) 中添加四氫呋喃 (80 mL, 1221.54 mmol) 及 2-二氯碘苯甲酸 (45%, 5.3 g, 8.52 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由過濾去除沈澱物。收集濾液並在真空下濃縮。藉由使用 EtOAc/己烷 (0-60% 梯度) 之矽膠管柱層析純化產物。合併純部分並在真空下濃縮以提供 1-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-3-甲醯基-苯 (950 mg)。MS (ESI)  $[M+H]^+$  = 260.8。

**步驟5.** 5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。向懸浮於 30 mL DCM 中之 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1 g, 7.51 mmol) 中添加 N-碘琥珀醯亞胺 (1.86 g, 8.26 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 hr。在真空下去除揮發性物質。使用乙酸乙酯及 50% NaHCO<sub>3</sub> 鮑和水溶液萃取所得殘餘物。使用水及鹽水洗滌有機層，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在真空下去除揮發性物質。將殘餘物懸浮於乙腈中並超音波處理 45 min。藉

由過濾收集固體材料以提供5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.69克)。

**步驟6.** 5-碘-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。向懸浮於250 mL THF及10 mL DMF中之5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(14.17g, 54.7mmol)中逐份添加NaH (60%, 3.56g, 82.05mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，隨後添加4-甲基苯礦醯氯(15.64 g, 82.05mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC展示並無起始材料剩餘以及新較高R<sub>f</sub>斑點。使用6 N HCl將反應混合物驟冷直至pH約為3，隨後添加水並使用二氯甲烷萃取。使用水及鹽水洗滌有機層，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並過濾。在真空下去除揮發性物質且將殘餘物懸浮於乙腈中並超音波處理45 min。藉由過濾收集固體材料並使用乙腈洗滌。此提供5-碘-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(12.99克)。MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 413.8。

**步驟7.** 5-[[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-羥基-甲基]-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。在氮氣氛及-40°C下，向存於THF (5mL)中之5-碘-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.63 g, 1.51 mmol)中添加存於THF中之2 M i-PrMgCl之溶液(0.75 ml)。將反應液在5°C下攪拌1小時。將反應液冷卻至-40°C，且然後添加1-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-3-甲醯基-苯(0.15 g, 0.58 mmol)。將反應液經1小時升溫至室溫。將反應液傾倒至水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由硫酸鈉乾燥，並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠管柱層析(使用存於己烷中之20%至100%乙酸乙酯之梯度洗脫)純化以得到5-[[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-羥基-甲基]-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.28 g)。MS (ESI) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 548.2。

**步驟8.** 5-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-

7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。向存於二氯甲烷(40 mL)中之5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯基]-羥基-甲基]-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.28 g, 0.51 mmol)中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (0.26 g, 0.61 mmol)。將反應液在室溫下攪拌10分鐘。濃縮反應液並使用矽膠管柱層析(使用存於己烷中之20%至100%乙酸乙酯洗脫)純化以得到產物5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.23 g)。

**步驟9.** 5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。向存於甲醇(50 ml)中之5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-7-(對甲苯基礦醯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.23 g, 0.42 mmol)中添加氫氧化鉀(0.2 g, 3.56 mmol)。將反應液在室溫下攪拌60分鐘。濃縮反應液並使用矽膠管柱層析(使用存於二氯甲烷中之2%至15%甲醇洗脫)純化以得到5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**P-2090**) (71.8 mg)。MS (ESI) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 392.1。

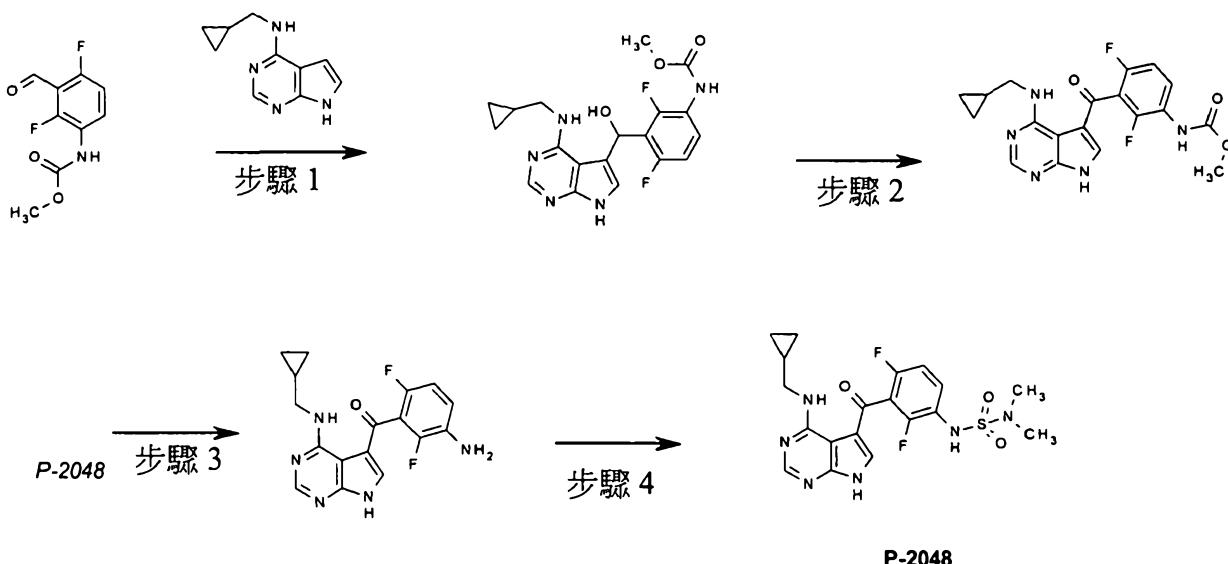
根據反應圖4中所陳述之合成方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱	MH(+) 
P-2026	5-[3-(二甲基胺礦醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	381.9
P-2027	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]環己烷礦醯胺	421.1
P-2028	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]環戊烷礦醯胺	407.1
P-2029	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]吡咯啶-1-礦醯胺	408.3

P-2030	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]環丁烷磺醯胺	393.1
P-2031	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]嗎啉-4-磺醯胺	424.3
P-2032	N-[2-氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	390.3
P-2076	N-[2-氟-3-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	402.0 (MH-)
P-2078	N-[3-(4-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	428.1 (MH-)
P-2086	5-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	406.2
P-2087	4-環丙基-5-[2-氟-3-[[甲基(丙基)胺磺醯基]胺基]苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	432.2
P-2091	4-環丙基-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	418.2

實例7：4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-2048)之製備

反應圖4b



步驟1. N-[3-[[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基]胺基甲酸甲酯。將存於甲醇(9 mL)中之[N-

(環丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.62 g, 3.29 mmol)、N-(2,4-二氟-3-甲醯基-苯基)氨基甲酸甲酯(0.92 g, 4.28 mmol)及氫氧化鉀(0.55 g, 9.88 mmol)之混合物在室溫下攪拌16小時。使用1 N HCl (水溶液)將反應混合物中和至pH3並使用乙酸乙酯(2次)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(使用存於二氯甲烷中之甲醇洗脫)純化粗製材料。此提供N-[3-[(4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯(0.448 g)。MS(ESI) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 403.9

**步驟2.** N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯。向存於二甲基亞礦(4 ml)中之N-[3-[(4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羥基-甲基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯(446 mg, 1.11 mmol)中添加2-二氫碘苯甲酸(0.894 g)。將所得溶液攪拌過夜。將反應液傾倒至水中並使用乙酸乙酯(2次)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(使用甲醇及二氯甲烷)純化粗製材料。此提供443 mg N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯。MS(ESI) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 402.3。

**步驟3.** (3-胺基-2,6-二氟-苯基)-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮。向存於四氫呋喃(4.5 ml)中之N-[3-[(4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯(443 mg, 1.1 mmol)中添加存於水中之5 M氫氧化鈉(5.5 ml)。將混合物回流過夜。在將反應混合物冷卻至室溫之後，使用6 N HCl (水溶液)中和。使用乙酸乙酯(2次)萃取所得混合物。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(使用甲醇及二氯甲烷)純化粗製材料。此提供0.185 g (3-胺基-2,6-二氟-苯基)-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮。MS(ESI)

$[M+H^+]+ = 344.3$ 。

步驟4. 4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-2048)。向溶於吡啶(5 ml)中之(3-胺基-2,6-二氟-苯基)-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮(500 mg, 1.46 mmol)中添加N,N-二甲基胺磺醯氯(230 mg, 1.60 mmol)。將反應液在室溫下攪拌3天。然後在真空下去除溶劑且藉由矽膠急驟層析(使用存於二氯甲烷中之甲醇(0-2%甲醇)之梯度洗脫)純化所得材料。MS ESI  $[M+H^+]+ = 450.9$ 。

根據反應圖4b中所陳述之合成方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱	$MH^+$
P-2037	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]丙烷-2-磺醯胺	438.0
P-2038	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]六氫吡啶-1-磺醯胺	479.0
P-2039	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]環己烷磺醯胺	478.0
P-2040	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]環戊烷磺醯胺	464.0
P-2041	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	465.0
P-2042	5-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	467.5
P-2043	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]環丁烷磺醯胺	450.0
P-2044	N-[2,4-二氟-3-[4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]嗎啉-4-磺醯胺	481.0

P-2045	5-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	439.0
P-2046	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]環丙烷磺醯胺	448.0
P-2047	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺醯胺	450.0
P-2049	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]環己烷磺醯胺	490.5
P-2050	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]環戊烷磺醯胺	476.5
P-2051	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]戊烷-2-磺醯胺	478.0
P-2052	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	479.0
P-2053	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]環丁烷磺醯胺	462.5
P-2054	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]嗎啉-4-磺醯胺	493.1
P-2055	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	477.1
P-2056	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺	464.3
P-2057	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	459.4
P-2058	N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]四氫吡喃-4-磺醯胺	492.5
P-2061	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.1

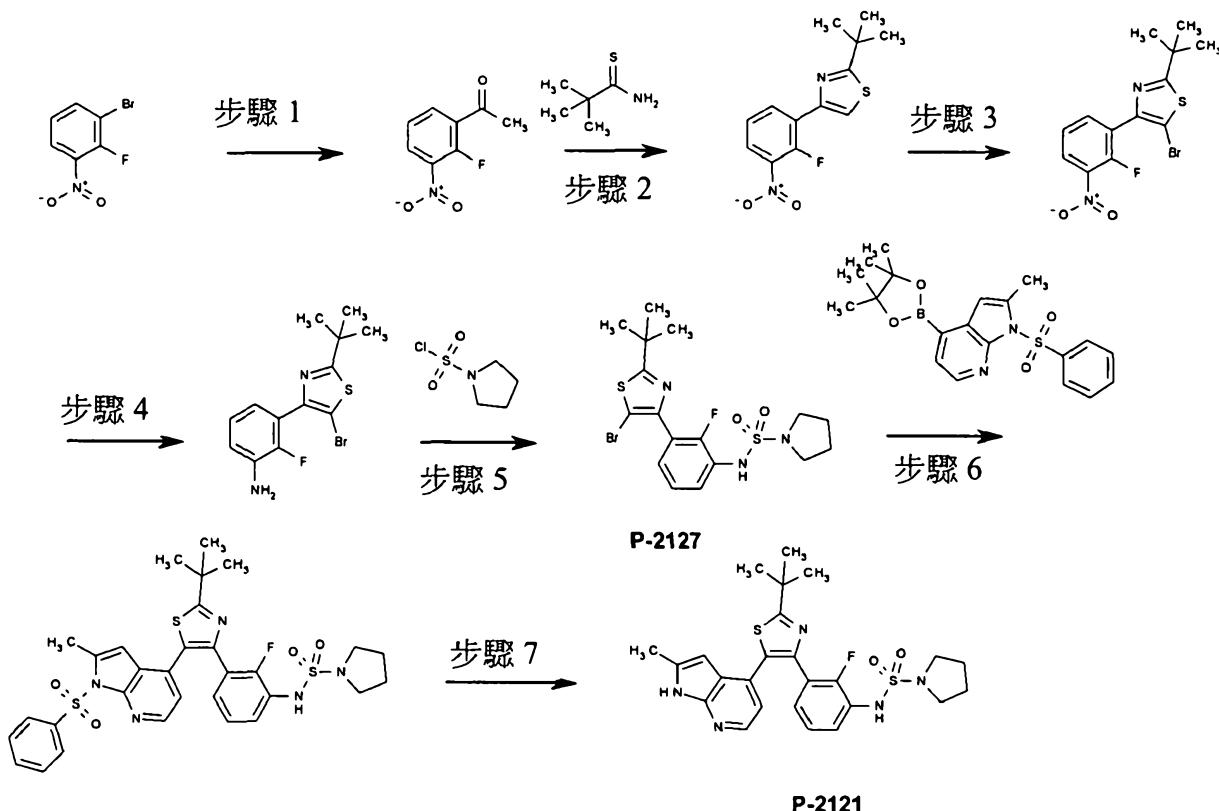
P-2062	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	407.1
P-2063	4-(環丙基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	433.2
P-2064	4-(環丙基甲基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	447.0
P-2065	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	475.0
P-2066	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	435.2
P-2067	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(異丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	435.4
P-2068	4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	511.1
P-2069	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.1
P-2070	N-[3-4-(環丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	445.4
P-2071	N-[2-氟-3-4-(甲基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	419.3
P-2072	4-(環丁基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	447.3
P-2073	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	451.3
P-2074	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	477.1

P-2075	5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	477.0
P-2077	N-[2-氟-3-[4-(2,2,2-三氟乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	487.2
P-2079	4-[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	461.1
P-2080	4-[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	461.5
P-2081	N-[3-[4-(環丁基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	459.4
P-2082	N-[2-氟-3-[4-[(2S)-四氫呋喃-2-基]甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	489.4
P-2083	N-[2-氟-3-[4-(四氫吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	489.1
P-2084	N-[2-氟-3-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	419.9
P-2092	5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	406.1 (MH-)
P-2094	N-[3-[4-[(1R)-1-環丙基乙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	473.4
P-2095	N-[3-[4-[(2,2-二甲基-1,3-二氫環戊-4-基)甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	519.1
P-2096	N-[3-[4-(2,3-二羥基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	479.1
P-2097	1-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]環丙烷甲酸	489.0

P-2098	N-[2-氟-3-[4-[(3-羟基环丁基)甲基胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	489.1
P-2099	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	453.2
P-2100	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	469.1
P-2101	4-(环丁基胺基)-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺酰基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.0
P-2102	N-[3-[4-(2-胺基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	448.0
P-2103	2-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙酸乙酯	491.2
P-2104	N-[2-氟-3-[4-(2-甲氧基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	463.2
P-2105	N-[2-氟-3-[4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	477.1
P-2107	2-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]-4-甲基-戊酸甲酯	533.2
P-2108	N-[2-氟-3-[4-[(3-羟基-3-甲基-丁基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	491.2
P-2109	2-[[5-[2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺酰基胺基)苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙酸	463.0
P-2110	N-[2-氟-3-[4-(2-吗啉基乙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	518.1
P-2111	N-[2-氟-3-[4-(3-吗啉基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	532.1
P-2112	N-[2-氟-3-[4-(3,3,3-三氟丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯啶-1-磺酰胺	501.0

P-2113	N-[3-[4-[(3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基-丙基]胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	518.1
P-2115	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.1
P-2116	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(3-甲氧基丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	483.1
P-2117	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(异丙基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	453.0
P-2118	4-[(1R)-1-环丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	479.0
P-2119	5-[3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-(四氢吡喃-4-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	495.3

實例8：N-(3-(2-(第三丁基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺(P-2121)之製備  
反應圖5



步驟1. 1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮：雙將(三苯基膦)二氯鉑(II) (1.6 g, 2.28 mmol, 0.05當量)添加至存於二噁烷(100 mL)中之1-溴-2-氟-3-硝基苯(10.0 g, 45.6 mmol, 1當量)及三-正丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(15.4 mL, 45.6 mmol, 1當量)之溶液中。將所得渾濁溶液在90°C下加熱4小時，在此期間形成暗褐色溶液。在TLC (30% MTBE/庚烷)證實完全轉化之後，將反應液冷卻至室溫。添加KF (100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之飽和溶液且將雙相混合物攪拌1小時並經由矽藻土過濾，使用乙酸乙酯洗滌。分離有機層並藉由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並蒸發以得到褐色油狀物形式之粗製烯醇醚產物。將粗產物溶於THF (50 mL)中且添加2 N HCl (50 mL)。將反應物在室溫下攪拌1.5小時。然後使用NaCl使反應液飽和並使用MTBE (2 × 150 mL)萃取。使用鹽水(1 × 300 mL)洗滌有機層，藉由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並蒸發以得到粗製材料，藉由矽膠管柱層析(使用0-40%乙酸乙酯/庚烷梯度洗脫)純化。在減壓下蒸發含有產物之部分以得到黃色油狀物形式之化合物1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮(7.1 g, 產率為86%)。

步驟2. 2-(第三丁基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑：在機械攪拌下，將溴化銅(II) (33.9 g, 152 mmol, 1.9當量)懸浮/溶於乙酸乙酯(75 mL)中。然後添加存於CHCl<sub>3</sub> (75 mL)中之1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮(14.4 g, 80.0 mmol, 1當量)之溶液且將反應液加熱至回流保持24小時。將反應液冷卻至室溫並經由短矽膠塞過濾，使用乙酸乙酯洗滌。蒸發濾液以留下粗製2-溴-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮，將其溶於二甲基乙醯胺(150 mL)及2,2-二甲基丙烷硫代醯胺(10.3 g, 88.0 mmol, 1當量)中。將反應物在室溫下攪拌1.5小時。將反應液加熱至60°C保持2小時，冷卻至室溫，並使用水(300 mL)稀釋。使用存於庚烷中之15% MTBE (2 × 200 mL)萃取混合物。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並蒸發。藉由矽膠管柱層析(使用存於庚烷中之0-15%乙酸乙酯洗脫)純化粗製材料。蒸發含有產物之部分以得到灰白色固體形式之2-(第三丁基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑(15.6 g, 2個步驟之產率為70%)。

步驟3. 5-溴-2-(第三丁基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑：將溴(5.8 mL, 113 mmol, 1.8當量)添加至存於氯仿(250 mL)中之2-(第三丁基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑(17.6 g, 63 mmol, 1當量)之溶液中。將反應液在回流下加熱18小時。添加三氟乙酸(1 mL)且將反應液在回流下再加熱24小時。然後將反應液冷卻至室溫，使用DCM (250 mL)稀釋，並使用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>飽和水溶液(1 × 500 mL)及NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(1 × 250 mL)洗滌。藉由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾，並蒸發。藉由矽膠管柱層析(使用存於庚烷中之0-20% MTBE洗脫)純化所得材料以得到額外5-溴-2-(第三丁基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑(1.2 g, 總共18.6 g, 產率為82%)。

步驟4. 3-(5-溴-2-()第三丁基噻唑-4-基)-2-氟苯胺：向存於乙酸乙酯/THF (150 mL/150 mL)中之5-溴-2-(第三丁基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)



噻唑(18.6 g, 51.8 mmol, 1當量)之溶液中添加二水合SnCl<sub>2</sub> (40.9 g, 181 mmol, 3.5當量)且將反應液加熱至60°C保持2.5小時。將反應液冷卻至室溫並藉由緩慢添加NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(500 mL)驟冷。經由矽藻土過濾雙相混合物(極緩慢)，使用乙酸乙酯洗滌。將濾液轉移至分液漏斗中並分離各相。使用鹽水(1 × 250 mL)洗滌有機相，藉由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並蒸發以留下黃色油狀物。添加庚烷(90 mL)及MTBE (10 mL)以溶解該油狀物。使3-(5-溴-2-(第三丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺結晶以提供13.1 g，且藉由矽膠管柱層析自母液分離獲得額外2.0 g(總共15.1 g，產率為88%)。

步驟5. N-(3-(5-溴-2-(第三丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺：將存於乙腈(230 mL)中之3-(5-溴-2-(第三丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺(13.5 g, 41 mmol, 1當量)、吡啶(10 mL, 123 mmol, 3當量)及吡咯啶-1-礦醯氯(21 g, 123 mmol, 3當量)之溶液在60°C下加熱18小時。將反應液冷卻至室溫並蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙酸乙酯(300 mL)與1 N HCl (300 mL)之間。分離各相且使用鹽水(1 × 300 mL)洗滌有機層，藉由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並蒸發以得到褐色油狀物。庚烷(90 mL)及MTBE (10 mL)。使N-(3-(5-溴-2-(第三丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺結晶以提供灰白色固體(8.45 g，產率為46%)。

步驟6. N-(3-(2-(第三丁基)-5-(2-甲基-1-(苯基礦醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺：將存於二噁烷(12.27 mL)及水(6.14 mL)中之1-(苯基礦醯基)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噃-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.1 g, 1.381 mmol, 純度約為50%)、N-(3-(5-溴-2-(第三丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺(0.426 g, 0.921 mmol)、碳酸鉀(0.382 g, 2.76 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.075 g, 0.092 mmol)之混合物在90°C下加熱數小時。在冷卻後，使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃

取。分離有機層並在減壓下濃縮以得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(使用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化以得到黃色固體形式之N-(3-(2-(第三丁基)-5-(2-甲基-1-(苯基礦醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺(0.60 g, 0.918 mmol, 產率為100%)。

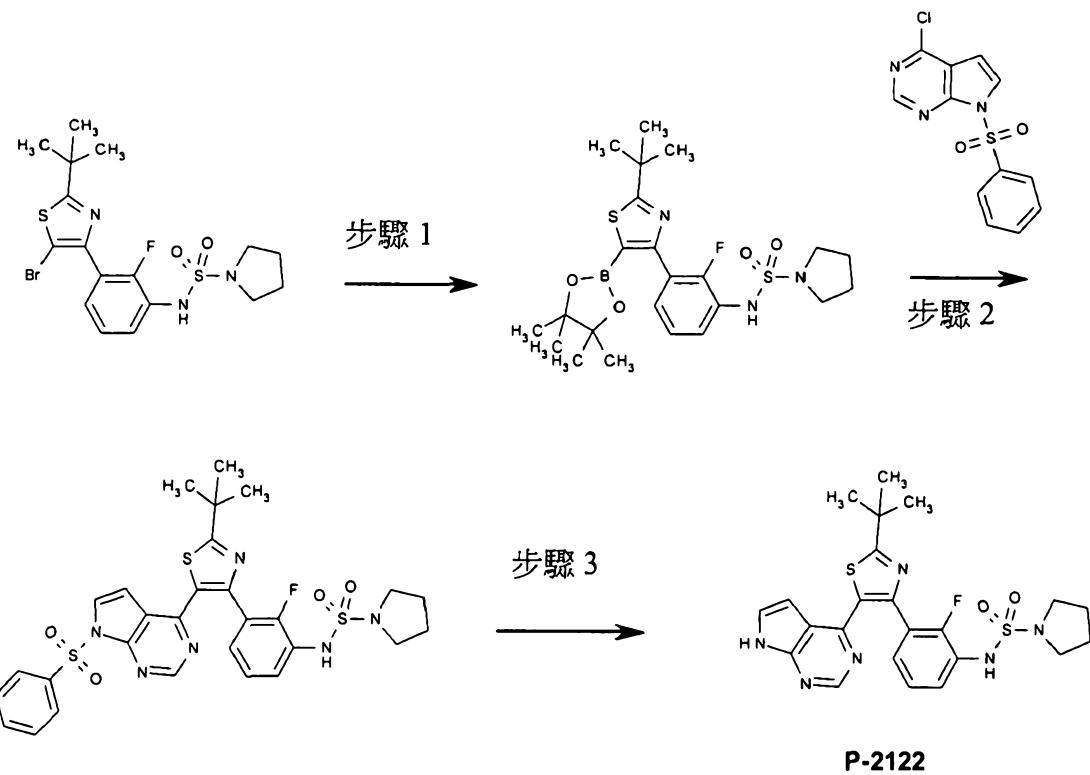
步驟7. N-(3-(2-(第三丁基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺(P-2121)：向存於THF (9.18 mL)中之N-(3-(2-(第三丁基)-5-(2-甲基-1-(苯基礦醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺(0.60 g, 0.918 mmol)之溶液中添加三水合TBAF (1.448 g, 4.59 mmol)並在40°C下攪拌4小時。添加額外三水合TBAF (1.448 g, 4.59 mmol)且將混合物攪拌過夜。使用水/鹽水及乙酸乙酯稀釋混合物且分離各層。在減壓下濃縮有機層以得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(使用0-10%甲醇/DCM洗脫)純化並使用MTBE/庚烷研磨，且過濾，使用庚烷洗滌並在真空烘箱中乾燥以得到灰白色固體形式之N-(3-(2-(第三丁基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺(0.18 g, 0.350 mmol, 產率為38%)。MS (ESI)  $[M+H^+]^+ = 514.2$ 。

根據反應圖5中所陳述之合成方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱	$MH(+)^+$
P-2120	N-[3-[2-第三丁基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺	500.0
P-2126	N-[3-[2-第三丁基-5-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-礦醯胺	515.1

實例9： N-(3-(2-(第三丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺(P-2122)之製備

反應圖6



步驟 1. N-(3-(2-(第三丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噠-2-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺：向存於無水 THF (32.4 mL) 中之 *N*-(3-(5-溴-2-(第三丁基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺 (1.50 g, 3.24 mmol) 中添加氫化鈉 60% (0.162 g, 4.22 mmol) 且將混合物在 -78 °C 下攪拌 30 分鐘。然後逐滴添加存於己烷中之 2.5 M 正丁基鋰 (1.946 mL, 4.87 mmol) 且將混合物在 -78 °C 下攪拌 30 分鐘。然後，添加異丙基頻哪醇硼酸酯 (3.31 mL, 16.22 mmol) 且升溫至室溫過夜。將反應液傾倒至 1% HCl 水溶液/鹽水中且然後使用乙酸乙酯萃取。分離有機層並在減壓下濃縮以得到油狀物形式之 *N*-(3-(2-(第三丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噠-2-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺 (1.65 g, 2.267 mmol, 產率為 69.9%) 以及約 30% 之相應 5-氘代噻唑(直接用於下一步驟中)。

步驟2. N-(3-(2-(第三丁基)-5-(7-(苯基礦醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-礦醯胺：將存於二噁烷(6.45 mL)及水(3.22 mL)中之7-(苯礦醯基)-4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.142 g,

0.483 mmol)、N-(3-(2-(第三丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噠-2-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-碘醯胺(0.551 g, 0.725 mmol)、碳酸鉀(0.200 g, 1.450 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉑(II)(0.039 g, 0.048 mmol)在100°C下加熱數小時。在冷卻後，使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。分離有機層並在減壓下濃縮以得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(使用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化以得到澄清半固體形式之N-(3-(2-(第三丁基)-5-(7-(苯基碘醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-碘醯胺(0.20 g, 0.312 mmol，產率為65%)。

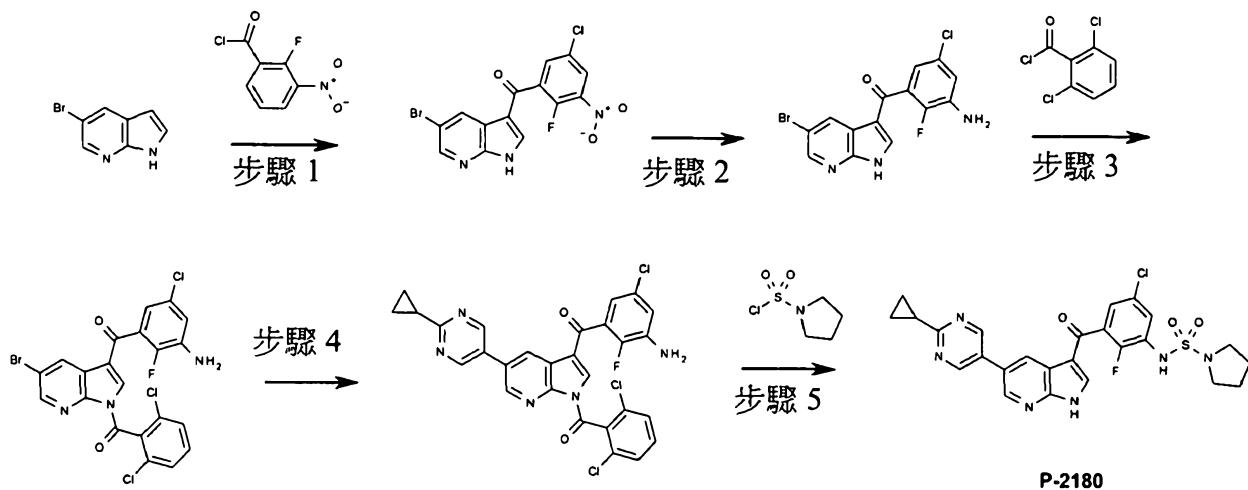
步驟3. N-(3-(2-(第三丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-碘醯胺(P-2122)：向存於THF (3.12 mL)中之N-(3-(2-(第三丁基)-5-(7-(苯基碘醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-碘醯胺(0.20 g, 0.312 mmol)之溶液中添加三水合TBAF (1.083 g, 3.43 mmol)並在40°C下攪拌過夜。使用水/鹽水及乙酸乙酯稀釋混合物且分離各層。在減壓下濃縮有機層以得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(使用0-10%甲醇/DCM洗脫)純化並使用MTBE/庚烷研磨，且過濾，使用庚烷洗滌並在真空烘箱中乾燥以得到灰白色固體形式之N-(3-(2-(第三丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-碘醯胺(0.080 g, 0.160 mmol，產率為51%)。MS (ESI)  $[M+H^+]^+ = 501.0$ 。

根據反應圖6中所陳述之合成方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱	$MH(+)^+$
P-2123	N-[3-[2-第三丁基-5-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 噻唑-4-基]-2-氟-苯基]吡咯啶-1-碘醯胺	515.1
P-2124	N-[3-[2-第三丁基-5-(8-甲基-9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2- 氟-苯基]吡咯啶-1-碘醯胺	516.3
P-2125	N-[3-[2-第三丁基-5-(9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟-苯基] 吡咯啶-1-碘醯胺	502.2

**實例10：N-(5-氯-3-(5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺(P-2180)**

反應圖7.



步驟1. (5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(5-氯-2-氟-3-硝基苯基)甲酮：向5-氯-2-氟-3-硝基苯甲酸(20 g, 91 mmol)中添加亞硫醯氯(66.5 mL, 911 mmol)。將反應液在80 °C下加熱過夜並冷卻至室溫。在減壓下去除揮發性物質且然後自甲苯共沸數次以得到油狀物形式之2-氟-3-硝基-苯甲醯基氯化物，其直接使用。將存於硝基甲烷(152 mL)中之5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(12 g, 60.9 mmol)及氯化鋁(48.7 g, 365 mmol)在室溫下攪拌1小時。然後添加存於硝基甲烷(152 mL)中之2-氟-3-硝基-苯甲醯氯(21.74 g, 91 mmol)且將混合物在50 °C下加熱3天。在冷卻至0 °C之後，使用甲醇(約200 mL)終止反應以得到沈澱物。使用水(約200 mL)稀釋混合物且然後過濾。使用MTBE研磨粗產物並過濾，使用額外MTBE洗滌以得到褐色固體形式之(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(5-氯-2-氟-3-硝基苯基)甲酮。

步驟2. (3-胺基-5-氯-2-氟苯基)(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮：使用二水合氯化錫(II) (48.1 g, 213 mmol)逐份處理存於乙酸乙酯(761 mL)及THF (761 mL)中之(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(5-氯-2-氟-3-硝基苯基)甲酮(24.27 g, 60.9 mmol)，同時加熱至60 °C並保

持於此溫度下過夜。在冷卻至室溫之後，使用碳酸氫鈉半飽和水溶液將反應混合物驟冷並經由矽藻土過濾，使用乙酸乙酯洗滌濾餅。分離各層且在減壓下濃縮有機層以得到淺棕色固體形式之(3-胺基-5-氯-2-氟苯基)(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(8 g, 21.70 mmol, 產率為35.6%)。

步驟3. (3-(3-胺基-5-氯-2-氟苯甲醯基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮：向存於THF (87 mL)中之(3-胺基-5-氯-2-氟苯基)(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(8 g, 21.70 mmol)中添加DMAP (0.265 g, 2.170 mmol)、DIPEA (7.56 mL, 43.4 mmol)及2,6-二氯苯甲醯氯(3.42 mL, 23.87 mmol)且將反應液在25°C下攪拌過夜。使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。分離有機層並在減壓下濃縮且將粗產物溶於DCM中並藉由矽膠管柱層析(使用0-40%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化，且使用庚烷研磨並過濾以得到黃色固體形式之(3-(3-胺基-5-氯-2-氟苯甲醯基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(5.1 g, 9.42 mmol, 產率為43.4%)。

步驟4. (3-(3-胺基-5-氯-2-氟苯甲醯基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮：將存於二噁烷(39.4 mL)及水(19.70 mL)中之(3-(3-胺基-5-氯-2-氟苯甲醯基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(4 g, 7.39 mmol)、(2-環丙基嘧啶-5-基)酬酸(2.422 g, 14.77 mmol)、粉末狀碳酸鉀(3.06 g, 22.16 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (0.259 g, 0.369 mmol)之混合物在90°C下加熱1小時。在冷卻後，使用水稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯萃取。分離有機層並在減壓下濃縮以得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(使用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脫)純化以得到黃色固體形式之(3-(3-胺基-5-氯-2-氟苯甲醯基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(4.3 g, 7.40 mmol, 產率為100%)。

步驟5. N-(5-氯-3-(5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺(P-2180)：向存於乙腈(2.460 mL)中之(3-(3-胺基-5-氯-2-氟苯甲醯基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(0.250 g, 0.430 mmol)中添加DMAP (5.26 mg, 0.043 mmol)、吡啶(0.174 mL, 2.152 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(0.292 g, 1.722 mmol)且將反應液在70 °C下加熱2天。在減壓下濃縮反應混合物且然後分配於水與乙酸乙酯之間。在減壓下濃縮有機層以得到粗產物，將粗產物溶於MeOH (2.87 mL)及二甲基乙醯胺(1.433 mL)之混合物中並使用存於MeOH中之7 M氨(0.307 mL, 2.150 mmol)處理並在50 °C下加熱過夜。在減壓下去除揮發性物質且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水/鹽水之間。在減壓下濃縮有機層以得到粗產物，將粗產物溶於THF (4 mL)中並藉由反相(55 g)管柱層析(使用0-100%乙腈/水洗脫)純化，且使用DCM/庚烷研磨並過濾以得到灰白色固體形式之N-(5-氯-3-(5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺(0.050 g, 0.092 mmol，產率為21.5%)。MS (ESI)  $[M+H^+]^+ = 540.9$

根據反應圖7中所陳述之合成方案來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱	$MH(+)^+$
P-2171	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	525.3
P-2172	(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺	543.3
P-2173	5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,5-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	499.3

P-2174	(3R)-N-[5-氯-3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺	559.2
P-2175	3-[5-氯-3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯甲醯基]-5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	515.2
P-2176	N-[5-氯-3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-2,2,5,5-四氘代-吡咯啶-1-磺醯胺	545.1
P-2177	N-[5-氯-3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基]-2,2,3,3,4,4,5,5-八氘代-吡咯啶-1-磺醯胺	549
P-2178	(3R)-N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-3-氟-吡咯啶-1-磺醯胺	593.1
P-2179	N-[3-[5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	575.1

根據反應圖7中所陳述之方案使用適當7-氮雜吲哚代替8-溴-7-氮雜吲哚來製備下列化合物。

化合物 編號	名稱	MH(+)
P-2001	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丙烷-2-磺醯胺	409.9
P-2002	3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	411.1
P-2003	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	437.1
P-2004	3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	439.1
P-2005	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]環己烷磺醯胺	449.9
P-2006	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丁烷-2-磺醯胺	423.9

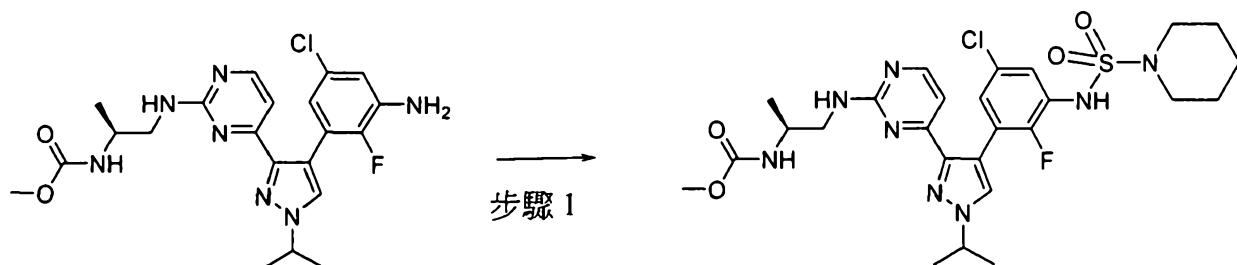


P-2007	4-氯-3-[3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	415.1
P-2008	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺醯胺	425.9
P-2009	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)苯基]戊烷-2-磺醯胺	437.9
P-2010	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)苯基]环丁烷磺醯胺	421.9
P-2011	4-氯-3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	443.1
P-2012	4-氨基-3-[3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2,6-二氟-苯甲醯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	433.9
P-2013	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺醯胺	413.9
P-2014	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺醯胺	453.9
P-2015	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环戊烷磺醯胺	439.9
P-2016	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺	427.9
P-2017	N-[3-(4-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺醯胺	405.1
P-2018	N-[3-(4-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺醯胺	445.1
P-2019	N-[3-(4-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	431.9
P-2020	N-[3-(4-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺醯胺	419.1
P-2021	N-[3-(4-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺醯胺	417.5

P-2022	N-[3-(4-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺醯胺	447.9
P-2023	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)苯基]吗啉-4-磺醯胺	453.1
P-2024	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺醯胺	457.1
P-2025	N-[3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺	441.1

實例11： N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-(1-六氫吡啶基磺醯基胺基)苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯之合成

反應圖8.



步驟1. 根據PCT公開案第WO/2011/025927號(出於所有目的其全部內容以引用方式併入本文中)來製備起始材料。

根據反應圖8中所陳述之合成方案來製備下列化合物。

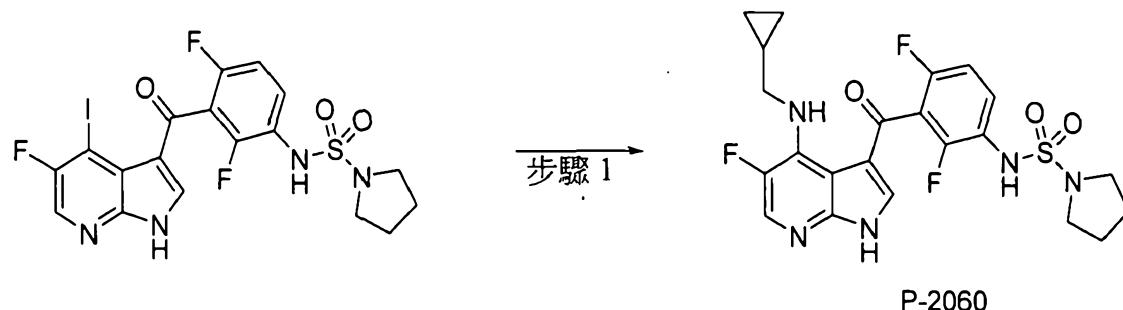
化合物編號	名稱	MH(+)
P-2001	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-(吡咯啶-1-基磺醯基胺基)苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	409.9
P-2002	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基胺基]苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	411.1
P-2003	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-2-氟-3-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]磺醯基胺基]苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	437.1



P-2004	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基胺基)-5-氯-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	439.1
P-2005	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	449.9
P-2006	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(二乙基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	423.9
P-2007	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(二甲基胺磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	415.1
P-2008	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環己基磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	425.9
P-2009	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環戊基磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	437.9
P-2010	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環丁基磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	421.9
P-2011	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯-3-(環丙基磺醯基胺基)-2-氟-苯基]-1-異丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]胺基]-1-甲基-乙基]胺基甲酸甲酯	443.1

實例 12：N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(P-2060)之合成

反應圖9.



步驟1. N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺。向存於異丙基醇(2 ml)中之N-[2,4-二氟-3-(5-氟-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯啶-1-磺醯胺(95 mg, 0.17 mmol)中添加環丙基甲胺(49.11 mg, 0.69 mmol)。將所得混合物在90°C下攪拌過夜。在真空下濃縮反應混合物並藉由矽膠急驟層析(使用EtOAc/己烷(0-65%梯度)洗脫)純化。彙集含有期望產物之部分且藉由製備型HPLC進一步純化產物。合併純部分以提供6.5 mg N-[3-[4-(環丙基甲基胺基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯啶-1-磺醯胺。MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 494.4。

可根據實例1-12中所陳述之方案來製備(I')或(I)之化合物或式(I)之任一子通式(例如式(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2))之化合物或如本文所闡述之任一化合物。舉例而言，根據實例1至12中所陳述之方案來製備表1及2中所列示之化合物(例如化合物P-2001至P-2183)。<sup>1</sup>H NMR及質譜數據與化合物之結構一致。

### 實例13：化合物性質

儘管化合物對於任一Raf激酶之抑制活性對於其治療疾病之活性較為重要，但本文所闡述之化合物展示亦提供藥物優點之有益性質。

業內已知用於生物化學及基於細胞之活性之分析，例如如PCT公開案WO 2007/002433中所闡述，其關於該等分析之揭示內容以引用方式併入本文中。舉例而言，測定關於BRAF V600E激酶活性或p-Erk激酶活性之抑制之生物化學活性IC<sub>50</sub>值，其中隨化合物濃度之變化來量測肽受質磷酸化之抑制。將擬測試化合物在二甲基亞碸中稀釋至0.1 mM濃度。將該等混合物在96孔板中連續稀釋(15 μL)至30 μL二甲



基亞礆中7次(總共8個稀釋點)，且對於每一稀釋點而言將1 μL添加至分析板之孔中。製備板，從而384孔板中之每一孔含有1 μL存於10 μL體積(含有0.1毫微克Raf酶(亦即BRAF、c-Raf-1或BRAF V600E中之任一者，Upstate Biotechnology或藉由熟習此項技術者已知之方法製得)、50 mM HEPES (pH 7.0)、50 mM NaCl、2 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>、0.01% Tween-20、1 mM DTT及100 nM生物素-MEK1 (作為受質))中之化合物。藉由添加10 μL 200 μM ATP (亦即最終100 μM ATP)來開始反應。在將激酶反應液在室溫下培育45分鐘之後，添加5 μL/孔之停止溶液(25 mM Hepes (pH 7.5)、100 mM EDTA、0.01% BSA (含有供體珠粒(鏈黴抗生素(Streptavidin)塗覆珠粒，Perkin Elmer)、受體珠粒(經蛋白質A塗覆，Perkin Elmer)及抗磷MEK1/2抗體(CellSignal)，各自之最終濃度為10 μg/mL))。將板在室溫下培育3小時並在Envision讀數儀(Perkin Elmer)上讀取。Mek1磷酸化使得抗磷-MEK1/2抗體發生結合且使得供體及受體珠粒發生締合，從而信號與激酶活性相關。使用信號與化合物濃度來測定IC<sub>50</sub>。

在各種基於細胞之分析中評價化合物。例如具有BRAF V600E突變(A375黑素瘤、SKMEL3黑素瘤及COLO205結腸腺癌)之人類細胞系以及具有野生型BRAF (SW620結腸腺癌)或具有Ras突變(SKMEL2黑素瘤及IPC298黑素瘤)之致癌細胞系。可使用類似分析評價具有Ras突變之其他致癌細胞系，包含但不限於M202、M207、M243、M244、M296、S117、HCT116、HCT15、DLD1、MiaPaCa、A549、NCI-H23、NCI-H460、HOP62、MDA-MB231、Hs-578T、HL60、MOLT-4及CCRF-CEM。

在第1天，對細胞進行計數，然後在圓錐形管中以1000 rpm離心5分鐘。去除上清液且如下所述再懸浮細胞：

SW620 (ATCC目錄編號：CCL-27)：再懸浮於Leibovitz L-15培養

基、2 mM L-麴醯胺酸、10%胎牛血清中直至 $6 \times 10^4$ 個細胞/mL。

A375 (ATCC目錄編號：CRL-1619)：再懸浮於達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基、4 mM L-麴醯胺酸、4.5 g/L D-葡萄糖、10%胎牛血清中直至 $6 \times 10^4$ 個細胞/mL。

COLO205 (ATCC目錄編號：CCL-222)：再懸浮於RPMI 1640、2 mM L-麴醯胺酸、1.5 g/L 碳酸氫鈉、4.5 g/L D-葡萄糖、10 mM HEPES、1.0 mM丙酮酸鈉、10%胎牛血清中直至 $6 \times 10^4$ 個細胞/mL。

SKMEL2 (ATCC目錄編號：HTB-68)：再懸浮於最低伊格爾必需培養基(Minimum Eagle essential medium)、2 mM L-麴醯胺酸、1.5 g/L碳酸氫鈉、0.1 mM非必需胺基酸、1.0 mM丙酮酸鈉、10%胎牛血清中直至 $6 \times 10^4$ 個細胞/mL。

SKMEL3 (ATCC目錄編號：HTB-69)：再懸浮於McCoy 5A培養基、1.5 mM L-麴醯胺酸、15%胎牛血清中直至 $6 \times 10^4$ 個細胞/mL。

IPC298 (DSMZ目錄編號：ACC 251)：再懸浮於RPMI 1640、2 mM L-麴醯胺酸、10%胎牛血清中直至 $6 \times 10^4$ 個細胞/mL。

將50  $\mu$ L細胞平鋪於96孔盤(Corning 3610)之每一孔中並在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育過夜，將細胞平鋪至如下細胞最終濃度：

SW620：5,000個細胞/孔。

A375：2,000個細胞/孔。

COLO205：2,000個細胞/孔。

SKMEL2：2,000個細胞/孔。

SKMEL3：3,000個細胞/孔。

IPC298：2,000個細胞/孔。

在第2天，針對總共8點滴定，將5 mM最大濃度下之化合物以1:3連續稀釋(例如使用30  $\mu$ L二甲基亞礦稀釋10  $\mu$ L)且使用DMSO作為對照。將每一稀釋點及對照之1  $\mu$ L等分試樣添加至249  $\mu$ L生長培養基中



且將 50  $\mu\text{L}$  添加至含有細胞之孔中，從而提供處於最大濃度點下之 10  $\mu\text{M}$  化合物。將細胞在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下培育 3 天。

在第 5 天，使 ATPlite 1 步驟發光分析系統 (Perkin Elmer 6016739 號) 與細胞培養液一起達到室溫。將 25  $\mu\text{L}$  ATPlite 添加至每一孔中，搖動 2 分鐘，且將細胞在室溫下培育 10 分鐘，然後在 Safire 讀數儀上讀取發光。所量測發光與細胞數量直接相關，從而使用隨化合物濃度而變化之讀數來測定 IC<sub>50</sub> 值。

B9 係表現活化 HRAS 之鱗狀細胞癌瘤細胞系，其係自皮膚癌發生之 DMBA/TPA 誘導之小鼠模型所分離 (Stoler 等人， *The Journal of Cell Biology*, 1993, 122(5), 1103-17)。IPC-298 係表現活化 NRAS 之人類黑素瘤細胞系 (Aubert 等人， *International Journal of Cancer*, 1993, 54(5), 784-92)。為測定化合物是否誘導磷酸化 ERK 及 MEK，將細胞平鋪於 96 孔盤中並使用化合物之 8 點滴定在 37°C 下處理一小時。然後去除培養基且將細胞與含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之裂解緩衝液一起培育。使用 AlphaScreen™ 技術檢測所得裂解物中之磷酸化 ERK 及 MEK。為檢測磷酸化 ERK，將細胞裂解物與鏈黴抗生物素塗覆之供體珠粒、抗小鼠 IgG 受體珠粒、生物素化抗 ERK1/2 兔抗體及小鼠抗體 (其僅在 ERK1/2 於 Thr202 及 Tyr204 上磷酸化時識別 ERK1/2) 一起培育。生物素化 ERK1/2 抗體將結合至鏈黴抗生物素塗覆之供體珠粒及 ERK1/2 (不論其磷酸化狀態如何)，且磷酸化-ERK1/2 抗體將結合至受體珠粒及在 Thr202/Tyr204 處磷酸化之 ERK1/2。使用雷射光在 680 nm 下激發珠粒會產生快速淬滅之單重態氧，除非珠粒緊密靠近。在磷酸化 ERK 時，兩種抗體皆可結合相同蛋白質，從而使供體及受體珠粒緊密靠近並產生可在 580 nm 下量測之信號。使用類似方式檢測 MEK 磷酸化，其中僅使用指向在 Ser217 及 Ser221 處磷酸化之總 MEK1/2 及 MEK1/2 之抗體。

表 1 及 2 中之化合物之分析數據揭示於 PCT 專利公開案第 WO 2012/109075 號中，出於所有目的其全部內容以引用方式併入本文中。

下表提供指示如本文所闡述之實例性化合物之 BRAF V600E 生物化學抑制活性、B9 及 IPC-298\_P-ERK 細胞活化活性、A375\_P-ERK 細胞生長抑制活性之數據。在下表中，BRAF 突變體分析中之抑制活性提供如下：+++ = 0.0001 μM < IC<sub>50</sub> < 1 μM；++ = 1 μM < IC<sub>50</sub> < 10 μM；+ = 10 μM < IC<sub>50</sub>。

化合物編號	生物化學活性(IC <sub>50</sub> ，μM)	細胞活性 (EC <sub>50</sub> ，μM)		細胞活性 (IC <sub>50</sub> ，μM)
		IPC-298_P-ERK	B9_pERK	
	V600E			A375
P-2001	+++	>10	>10	+
P-2002	+++	>10	>10	+++
P-2003	+++	>10	>10	+++
P-2004	++	>10	>10	+
P-2005	+++	>10	>10	++
P-2006	+++	>10	>10	+++
P-2007	+++	>10	>10	+++
P-2008	+++	>10	>10	+++
P-2009	+++	>10	>10	++
P-2010	+++	>10	>10	++
P-2011	+++	>10	>10	++
P-2012	+++	>10	>10	++
P-2013	+++			+++
P-2014	+++	>10	>10	+++
P-2015	+++	>10	>10	+
P-2016	+++	>10	>10	+++
P-2017	+++	>10	>10	+++
P-2018	+++	>10	>10	+
P-2019	+++	>10	>10	+++
P-2020	+++	>10	>10	+++
P-2021	+++	>10	>10	+
P-2022	+++	>10	>10	+++
P-2023	+++	>10	>10	++
P-2024	+++	>10	>10	+++
P-2025	+++	>10	>10	+++
P-2026	++	>10	>10	+
P-2027	+++	>10	>10	+++
P-2028	+++	>10	>10	+
P-2029	+++	>10	>10	+++

P-2030	++	>10	>10	++
P-2031	++	>10	>10	+
P-2032	+++	>10	>10	+++
P-2033	+++	>10	>10	+
P-2034	+++	>10	>10	++
P-2035	+++	>10	>10	++
P-2036	++	>10	>10	++
P-2037	+++	>10	>10	+++
P-2038	+++	>10	>10	+++
P-2039	+++	>10	>10	+++
P-2040	+++	>10	>10	+++
P-2042	+++	>10	>10	+++
P-2043	++	>10	>10	++
P-2044	+++	>10	>10	+++
P-2045	+++	>10	>10	+++
P-2047	+++			+++
P-2048	+++	>10		+++
P-2049	+++	>10	>10	+++
P-2051	+++			+++
P-2052	+++	>10	>10	+++
P-2054	+++	>10	>10	+++
P-2056	+++	>10	>10	+++
P-2057	+++	>10	>10	+++
P-2058	+++	>10	>10	+++
P-2061	+++	>10	>10	+++
P-2062	+++	>10	>10	+++
P-2063	+++	>10	>10	+++
P-2064	+++	>10	>10	+++
P-2065	+++	>10	>10	+++
P-2066	+++	>10	>10	+++
P-2067	+++	>10	>10	+++
P-2068	+++	>10	>10	+++
P-2069	+++	>10	>10	+++
P-2070	+++	>10	>10	+++
P-2071	+++	>10	>10	+++
P-2072	+++	>10	>10	+++
P-2073	+++	>10	>10	+++
P-2074	+++	>10	>10	+++
P-2075	+++	>10	>10	+++
P-2076	+++	>10	>10	+++
P-2077	+++	>10		+++
P-2078	+++	>10	>10	+++
P-2079	+++	>10	>10	+++
P-2080	+++	>10	>10	+++
P-2081	+++	>10	>10	+++
P-2082	+++	>10	>10	+++
P-2083	+++	>10	>10	+++
P-2084	+++	>10	>10	+++
P-2085	++	>10	>10	+++
P-2086	+++	>10	>10	+++

P-2087	+++	>10	>10	++
P-2088	+++	>10	>10	+++
P-2089	+++	> 1	> 1	+++
P-2090	+++	>10	>10	+++
P-2091	+++	>10	>10	+++
P-2092	+++	>10	>10	+++
P-2093	+++	> 1	> 1	+++
P-2094	+++	>10	>10	+++
P-2095		>10	>10	+++
P-2096	+++	>10	>10	+
P-2097	++	>10	>10	+
P-2098	+++	>10	>10	+++
P-2099	+++	>10	>10	+++
P-2100	+++	>10	>10	+++
P-2101	+++	>10	>10	+++
P-2102	+++	>10	>10	++
P-2103	+++	>10	>10	+++
P-2104	+++	>10	>10	+++
P-2105	+++	>10	>10	+++
P-2106	+++	>10	>10	+++
P-2107	+++	>10	>10	++
P-2108	+++	>10	>10	+++
P-2109	+++	>10	>10	++
P-2110	+++	>10	>10	+++
P-2111	+++	>10	>10	+++
P-2112	+++	>10		+++
P-2113	+++	>10	>10	+++
P-2115	+++	>10	>10	+++
P-2116	+++	>10	>10	+++
P-2117	+++	>10	>10	+++
P-2118	+++	>10	>10	+++
P-2119	+++	>10	>10	+++
P-2120	+++	>10	>10	++
P-2121	+++	>10	>10	+++
P-2122	+++	>10	>10	+++
P-2123	+++	>10	>10	+++
P-2124	+++	> 1	>10	+++
P-2125	+++	> 1	>10	+++
P-2126	+++		>10	+++
P-2127	+++	>10	>10	+
P-2129	+++	+++	+++	+++
P-2130	+++	+++	+++	+++
P-2138	+++		> 10	+++
P-2152	+++	+++		+++
P-2153	+++	+++	+++	+++
P-2160	+++	+++		+++
P-2161	+++	> 10	+++	+++
P-2163	++	>10	>10	++
P-2164	+++	> 10		+++
P-2165	+++	>10	> 10	+++

P-2166	+++	>10	+++	+++
P-2169	+++	+++	+++	+++
P-2170	+++	+++	+++	+++
P-2171	+++	>1	>10	+++
P-2172	+++	>10	>1	+++
P-2173	+++	>1	>10	+++
P-2174	+++	>10	>10	+++
P-2175	+++	>10		+++
P-2176	+++	>10	>10	+++
P-2177	+++	>10	>10	+++
P-2178	+++	>10	>10	++
P-2179	++	>10	>10	+
P-2180	+++	>10	>10	++++
P-2181	+++	+++	>10	+++
P-2182	+++	>10	>10	
P-2183	+++	>10	>10	

### ● 生物化學分析及激酶選擇性描述。

如本文所闡述，化合物A係式(I)化合物。舉例而言，化合物A係表1及2中所陳述之化合物。

如先前所闡述，藉由量測生物素化受質肽之磷酸化來測定活體外RAF激酶活性(Tsai, J.等人，*Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 3041-3046 (2008))。亦針對287種激酶之組在1 μM之濃度下一式兩份測試式(I)化合物(例如化合物A)。藉由IC<sub>50</sub>測定追蹤抑制50%以上之激酶。287種激酶代表激酶組系統樹之所有主要分支。作為補充組在Invitrogen (Life Technologies, WI, USA) SelectScreen™檢測服務(profiling service)、DiscoverX (CA, USA) KINOMEscan™服務及Reaction Biology公司(PA, USA) Kinase HotSpot<sup>SM</sup>服務下實施287種激酶之抑制篩選。

### 細胞培養、pERK分析、生長抑制分析及光毒性分析

B9細胞系係由Allan Balmain (University of California, San Francisco, CA, USA)贈予。IPC-298細胞系係自DSMZ (Braunschweig, Germany)購買。SK-MEL-239及KS-MEL-239細胞系係由Neal Rosen (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA)友情提

供。所有其他細胞系皆係自 ATCC 購買。

磷酸化-ERK AlphaScreen® 分析。為測定化合物治療在 ERK1/2 磷酸化後之效應，將細胞平鋪於 96 孔盤中並在裂解之前使用化合物之 8 點滴定在 37 °C 下處理一小時。為檢測 pERK，將細胞裂解物與鏈黴抗生物素塗覆之 AlphaScreen® 供體珠粒、抗小鼠 IgG AlphaScreen® 受體珠粒、生物素化抗 ERK1/2 兔抗體及小鼠抗體(其僅在 ERK1/2 於 Thr202 及 Tyr204 上磷酸化時識別 ERK1/2)一起培育。生物素化 ERK1/2 抗體結合至鏈黴抗生物素塗覆之 AlphaScreen® 供體珠粒及 ERK1/2 (不論其磷酸化狀態如何)，且磷-ERK1/2 抗體結合至受體珠粒及在 Thr202/Tyr204 處磷酸化之 ERK1/2。增加在 Thr202/Tyr204 處磷酸化之 ERK1/2 會使供體及受體 AlphaScreen® 珠粒緊密靠近，從而生成可在 EnVision 讀數儀 (Perkin Elmer) 上量化之信號。

磷酸化-ERK 免疫印跡分析。藉由標準技術實施西方印跡並在 Odyssey 紅外掃描儀 (Li-COR Biosciences) 上分析。使用下列抗體：pERK1/2 (T202/Y204) 及 ERK1/2 (細胞信號傳導)。

生長抑制分析。將細胞以 3000 個細胞/孔之密度平鋪於 96 孔板中並黏附過夜。將化合物溶於 DMSO 中，稀釋 3 倍以產生 8 點滴定，並添加至細胞中。在 72 h 培育智之後，使用 CellTiter-Glo® (Promega) 檢驗細胞存活率。所呈現數據代表至少三個獨立實驗之平均值。

錨定不依賴性生長分析。將  $2.5 \times 10^4$  個 B9 細胞平鋪於 6 孔板之每一孔中，該 6 孔板之底部層為 1% 且頂部層為 0.4% 之含有 RPMI1640 培養基之低熔點瓊脂 (Sigma A4018, Dallas, TX) 與 10% FBS。對於 RAF 抑制劑研究而言，使用維拉菲尼、化合物 P-1000 或化合物 A (在指示濃度下) 或二甲基亞礦 (DMSO) 將在軟瓊脂中生長之 B9 細胞處理 3 週。對於 EGFR 配體研究而言，使用 AREG (R&D systems 989-AR, Minneapolis, MN)、TGF $\alpha$  (R&D systems 239-A, Minneapolis, MN) 或

HB-EGF (R&D systems 259-HE, Minneapolis, MN)在指示濃度下將在軟瓊脂中生長之B9細胞處理3週。對於維拉菲尼及埃羅替尼組合研究而言，使用維拉菲尼、埃羅替尼或兩種化合物之組合(在指示濃度下)或DMSO將在軟瓊脂中生長之B9細胞處理3週。使用AxioVision Rel 4.8軟體(CarlZeiss, Wake Forest, NC)對 $\geq 100 \mu\text{m}$ 之錨定不依賴性菌落進行評分。

● 使用AREG、TGF $\alpha$ 或HBEGF在指示濃度下將在軟瓊脂中生長之B9細胞處理3週。對 $\geq 100 \mu\text{m}$ 之錨定不依賴性菌落進行評分。使用維拉菲尼或維拉菲尼及埃羅替尼之組合在指示濃度下將在軟瓊脂中生長之B9細胞處理3週。對 $\geq 100 \mu\text{m}$ 之錨定不依賴性菌落進行評分。

● 光毒性分析。基於經濟合作及發展組織(Organization for Economic Co-operation and Development)測試導則第432號(OECD Guidelines for the Testing of Chemicals/Test No. 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2004)且在較小修改下來研發NIH 3T3光毒性分析。將兩個具有 $10^4$ 個NIH 3T3細胞/孔之膠原塗覆之96孔板(存於DMEM與10%牛血清中)與8種不同濃度之測試化學物質一起預培育1小時。然後，將兩個板中之一者(+UV)經由蓋暴露於非細胞毒性UVA輻照劑量( $1.7 \text{ mW/cm}^2 = 5 \text{ J/cm}^2$ )下50分鐘，而將另一板保持於黑暗中。此測試中之細胞毒性表示為在使用測試化學物質及輻照處理之後24小時量測時活體染料中性紅(NR)之攝取的濃度依賴性減小。為預測光毒性可能，在 $IC_{50}$ 值(亦即與未處理對照相比細胞存活率減小50%之濃度)下比較在存在及不存在輻照下所獲得之濃度反應。

#### 微陣列基因表現分析

將B9細胞平鋪於DMSO對照或 $1 \mu\text{M}$ 維拉菲尼或化合物A中並培育16小時。收穫細胞，分離總RNA (RNeasy Mini Kit, Qiagen)，且使用Affymetrix Mouse 420\_2晶片(Santa Clara, CA)遵循製造商說明書量測

基因表現。藉由獲得經處理試樣與媒劑對照試樣之間之比率(1.9 (上調)或小於0.54 (下調))來鑑別維拉菲尼反應基因。

### 西方印跡(EGFR配體分析)

將 $2 \times 10^4$ 個B9細胞平鋪於96孔板之每一孔中並使用DMSO對照或化合物在指示濃度下處理48小時。收集細胞上清液並使用1 ×細胞裂解緩衝液(CST 9803, Beverly, MA)裂解細胞。使用ELISA Development套組(R&D systems DY989, DY239及 259-HE-050, Minneapolis, MN)根據製造商說明書測定細胞上清液或細胞裂解物中之AREG、TGFα及HB-EGF之量。

### RAF二聚合分析

免疫沈澱-西方印跡分析。將細胞平鋪於15-cm盤上並在37°C下黏附過夜。在含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA緩衝液中裂解之前，使用化合物或DMSO將細胞在37°C下處理一小時。藉由離心淨化裂解物且使用用於BRAF (Santa Cruz)或CRAF (BD Biosciences)之抗體將等量裂解物在4°C下免疫沈澱過夜。藉由SDS-PAGE分離免疫沈澱之複合物並轉移至PVDF。使用所述BRAF及CRAF抗體實施西方印跡，且在LI-COR Odyssey成像系統上可視化。

使用重組激酶結構域之AlphaScreen分析。在Sf9昆蟲細胞中經由如先前所闡述之桿狀病毒表現系統(Ref)表現具有N-末端GST-標籤及C-末端His-標籤之重組人類Braf蛋白質(GST-BRAF-His，殘基432-727)、具有N-末端His-標籤之重組人類RAF1蛋白質(His-RAF1，殘基325-648)或具有N-末端GST標籤及C-末端His-標籤之重組人類RAF1蛋白質(GST-RAF1-His，殘基325-648)。將His-RAF1蛋白質在活體外生物素化。使用Alpha技術定量測BRAF-RAF1及RAF1-RAF1相互作用。

### 腫瘤異種移植植物研究

根據實驗動物研究委員會 (Institute for Laboratory Animal Research) 之實驗動物護理及使用指南 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) 及 USDA 動物福利法 (USDA Animal Welfare Act) 實施所有動物研究。COLO205 及 B9 異種移植物研究使用相同調配物。將測試化合物之粉末溶於純 N-甲基-2-吡咯啶酮 (NMP) 中。稀釋劑係由 PEG400: TPGS: 泊洛沙姆 407: 水 (40:5:5:50) 組成。在管飼投與之前，將 NMP 化合物溶液 (或 NMP 媒劑) 之新鮮儲備液與稀釋劑充分混合以製備均勻懸浮液。投藥體積為 5  $\mu\text{l/g}$ 。在效能研究之最後一天，在最後投藥之後 0、2、4 及 8 hr 收集血樣 (2 只動物/時間點) 用於 PK 分析。

在 37  $^{\circ}\text{C}$  下於補充有 10% FBS、牛胰島素、100 U/ml 青黴素 (penicillin) 及 100 g/ml 鏈黴素 (streptomycin) 之達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基中培養 COLO205 腫瘤細胞。在右翼下使用存於 0.1 ml PBS (與基質膠混合 (50:50)) 中之 COLO205 腫瘤細胞 ( $5 \times 10^6$ ) 將 BALB/C 裸小鼠 (雌性，6-8 週齡，重約 18-22g) 經皮下接種以產生腫瘤。在平均腫瘤大小達到大約 100  $\text{mm}^3$  時，開始治療，且將每一治療組中之 8 只小鼠隨機化以平衡平均重量及腫瘤大小。然後，每週兩次量測腫瘤大小。

在 DMEM 10% FBS 1% 青黴素/鏈黴素 中擴增 B9 細胞。在胰蛋白酶化後，使用 20 ml RPMI 將細胞洗滌三次且在最終離心之後再懸浮，計數並藉由體積調節至最終濃度  $5 \times 10^7$  個細胞/mL。藉由在 6-7 週齡雌性裸 BALB/c 小鼠中經皮下注射  $5 \times 10^6$  個細胞來開始 B9 異種移植物。向動物飼餵標準齧齒類動物飲食且隨意供應水。使用電子微卡尺每週三次實施腫瘤量測。亦在該等次數下記錄體重。在腫瘤之平均大小達到 50-70  $\text{mm}^3$  時，開始投用化合物。將動物等份分佈於治療組 ( $n=10$ ) 中以平衡平均腫瘤大小。在第 1-14 天每天兩次及第 15-28 天每天一次使用媒劑、50 mg/kg 維拉菲尼或 50 mg/kg 化合物 A 向動物經口投藥。在第 3 及 4 週期間以 2  $\mu\text{g}$  劑量 (存於 200  $\mu\text{l}$ 丙酮中) 每週兩次將 TPA 置於所

有小鼠之皮膚上。

### 結晶及結構測定

如先前所闡述實施 BRAF 及  $BRAF^{V600E}$  之表現及純化 (Tsai, J. 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 3041-3046 (2008))。藉由混合蛋白質溶液與 1 mM 化合物及相同量儲存劑來製備結晶滴劑，且藉由在 4°C 下實施蒸氣擴散(靜置滴劑)來培育滴劑。用於獲得化合物 A、達拉菲尼及化合物 P-0352 與  $BRAF^{V600E}$  之共晶體之母液係由 0.1 M BisTris (pH 6.0)、12.5% 2,5-己二醇、12% PEG3350 組成。使用液氮將所有共晶體急速冷凍，但在急速冷凍之前將  $BRAF^{V600E}$  共晶體浸泡於含有母液以及 20% 甘油之溶液中。在束線 8.3.1 及高級光源 (Advanced Light Source) (Lawrence Berkeley 實驗室, CA, USA) 下以及在束線 9.1 及斯坦福同步輻射光源 (Stanford Synchrotron Radiation Lightsource) (Stanford University, CA USA) 下收集 X 射線繞射數據。處理數據並使用 MOSFLM (Powell, H. R. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **55**, 1690-1695 (1999)) 及 CCP4 封裝中之 SCALA (Winn, M. D. 等人, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **67**, 235-242 (2011)) 進行評定。使用分子置換利用程式 MOLREP 解析所有共結構 (Vagin, A. 等人, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **66**, 22-25 (2010))。所用起始模型分別係抑制劑結合之  $BRAF^{V600E}$  及  $BRAF^{WT}$  (Protein Data Bank 登錄編碼: 4FK3, 1UWJ)。在若干輪人工重建且使用 PHENIX (Adams, P. D. 等人, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **66**, 213-221 (2010)) 及 REFMAC (Murshudov, G. N. 等人, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* **53**, 240-255 (1997)) 精修之後獲得最終模型。晶體統計學之匯總包含於表 5 中。



表3：化合物A對激酶組之激酶抑制活性<sup>a</sup> (在1 μM及IC<sub>50</sub>之單一濃度下之抑制%)

氏族	家族	激酶	抑制%	IC <sub>50</sub> (μM)
TK	SRC/其他	PTK6_(Brk)	98.5	0.061
TK	SRC/其他	SRMS_(Srm)	98.5	<0.039
TKL	RIPK-LRRK	RIPK2	96.4	0.023
TK	SRC/Fyn	FGR	94	<0.039
TKL	RIPK-LRRK	RIKP3	86	ND
TK	SRC/Fyn	YES1	83	0.0495
TKL	RAF	BRAF	83	0.14
TKL	MLK-ZAK	ZAK	81	0.062
TK	SRC/Lyn	LCK	80.5	0.036
TKL	RAF	RAF1_(CRAF)	80	0.091
TK	SRC/Fyn	SRC_N1	78.5	0.052
STE	MAP4K/GCK-MST	MAP4K5_(KHS1)	69.5	0.41
TK	SRC/Lyn	BLK	68	0.32
TK	CSK	CSK	67	0.14
TKL	LIMK-TESK	LIMK1	65	0.24
TK	SRC/Lyn	LYN_B	64.5	0.16
TK	EGFR/ACK	ACK1	64	0.26
TK	SRC/Lyn	LYN_A	64	0.12
非典型	PI3K	PIK3CD/PIK3R1_(p110d/p85a)	60.5	0.34
非典型	PI4K	PI4KB_(PI4K_β)	60	1.1
TK	SRC/Fyn	FYN	57.5	0.18
TKL	TGFBR	TGFBR1_(ALK5)	57.5	0.36
TKL	RIPK-LRRK	RIPK5	57	ND
非典型	PI3K	PIK3C2A_(PI3KC2a)	53.5	0.41
非典型	PI3K	PIK3C2B_(PI3KC2b)	52.5	0.59

<sup>a</sup>化合物A之影響最小之激酶之列表包含於下文中。

在1 μM化合物A下具有<50%抑制之激酶

SRC 、 FRK\_(PTK5) 、 WNK2 、 ACVR2B 、 HCK 、  
MAP3K8\_(COT) 、 LIMK2 、 PDGFRA 、 AMPK\_A2/B1/G1 、 CLK4 、  
PRKCN\_(PKD3) 、 CHEK1\_(CHK1) 、 ACVR1\_(ALK2)

在 1 μM 化合物 A 下具有 <20% 抑制之激酶

MET 、 BMPR1A\_(ALK3) 、 CAMK2A\_(CaMKII\_α) 、  
MAP4K2\_(GCK) 、 DNA-PK 、 ABL2\_(Arg) 、 KDR\_(VEGFR2) 、  
CDK8/cyclinC 、 GSK3A 、 EPHA5 、 RIPK4 、 PRKCB1\_(PKC\_β\_I) 、  
PRKCA\_(PKC\_α) 、 MARK2 、 PRKCQ\_(PKC\_θ) 、  
PIK3CA/PIK3R1\_(p110a/p85a) 、 CLK2 、 ABL1 、 EPHB2 、 RET 、  
SPHK2 、 EPHA8 、 FES\_(FPS) 、 PKN1\_(PRK1) 、  
CDC42\_BPB\_(MRCKB) 、 SNF1LK2 、 NEK1 、 PAK7\_(KIAA1264) 、  
BMX 、 MARK1\_(MARK) 、 NUAK1\_(ARK5) 、 CLK3 、  
MAPK9\_(JNK2) 、 AURKB\_(Aurora\_B) 、 MATK\_(HYL) 、  
ERBB4\_(HER4) 、 EPHA1 、 PRKG1 、 CSNK1G2\_(CK1\_γ\_2) 、 HIPK4 、  
AXL 、 FLT3 、 TEK\_(Tie2) 、 BRSK1\_(SAD1) 、 STK16 、 PAK3 、  
MUSK 、 PHKG1 、 MYLK2\_(skMLCK) 、 MAPKAPK3 、  
CDK9/CyclinT1 、 SLK 、 TAOK2\_(TAO1) 、 IGF1R 、 SGK\_(SGK1) 、  
PRKCB2\_(PKC\_β\_II) 、 CDK7/CyclinH/MNAT1 、 MAPK8\_(JNK1) 、  
MAPK12\_(p38\_γ) 、 MAPK13\_(p38\_δ) 、 PLK1 、 TTK 、  
STK4\_(MST1) 、 IRAK1 、 RIPK1

在 1 μM 化合物 A 下具有 <20% 抑制之激酶

GRK4 、 PRKCI\_(PKC\_ι) 、 CAMK2B\_(CaMKII\_β) 、  
CAMK2D\_(CaMKII\_δ) 、 DYRK3 、 MAP2K2\_(MEK2) 、 PAK1 、  
EPHB1 、 INSRR\_(IRR) 、 NTRK3\_(TRKC) 、 PDGFRB\_(PDGFR\_β) 、  
AKT2\_(PKBb) 、 SGKL\_(SGK3) 、 CAMK4\_(CaMKIV) 、 GSK3B 、  
MERTK\_(cMER) 、 FGFR1 、 CAMK1D\_(CaMKI\_δ) 、



PRKD1\_(PKC\_mμ) 、 CDK2/CyclinA 、 SRPK1 、 MAPK11\_(p38\_β) 、 NEK2 、 NEK4 、 FER 、 FLT4\_(VEGFR3) 、 IRAK4 、 AKT3\_(PKBg) 、 SGK2 、 ADRBK1\_(GRK2) 、 RPS6KA3\_(RSK2) 、 PRKD2\_(PKD2) 、 SRPK2 、 STK23\_(MSSK1) 、 DYRK1A 、 AURKC\_(Aurora\_C) 、 PIM1 、 MINK1 、 ERBB2\_(HER2) 、 PTK2\_(FAK) 、 CSF1R\_(FMS) 、 DMPK 、 CSNK2A1\_(CK2\_α\_1) 、 CSNK2A2\_(CK2\_α\_2) 、 PTK2B\_(PYK2) 、 FGFR2 、 FLT1\_(VEGFR1) 、 PRKG2\_(PKG2) 、 PRKCD\_(PKC\_δ) 、 PRKCG\_(PKC\_γ) 、 RPS6KA5\_(MSK1) 、 CDK1/CyclinB 、 HIPK2 、 AURKA\_(Aurora\_A) 、 TBK1 、 NEK6 、 MAP2K1\_(MEK1) 、 MAP3K2\_(MEKK2) 、 ITK 、 EPHA7 、 LTK\_(TYK1) 、 INSR 、 NTRK2\_(TRKB) 、 KIT 、 PRKCH\_(PKC\_η) 、 STK25\_(YSK1) 、 MAP4K4\_(HGK) 、 EPHA3 、 ROS1 、 MAP3K10\_(MLK2) 、 RPS6KA4\_(MSK2) 、 EEF2K 、 CHEK2\_(CHK2) 、 DAPK3\_(ZIPK) 、 MAPK1\_(ERK2) 、 NEK9 、 MAP3K7\_(TAK1-TAB1) 、 BTK 、 JAK2\_JH1\_JH2 、 FGFR3 、 MELK 、 PRKCZ\_(PKC\_ζ) 、 RPS6KA2\_(RSK3) 、 CSNK1A1\_(CK1\_α\_1) 、 MAPK14\_(p38\_α) 、 TXK 、 EPHB3 、 JAK1 、 FGFR4 、 AKT1\_(PKBa) 、 AMPK\_A1/B1/G1 、 CSNK1G1\_(CK1\_γ\_1) 、 CDK9/cyclinK 、 PAK2\_(PAK65) 、 EPHB4 、 DDR1 、 MST1R\_(RON) 、 MAPK3\_(ERK1) 、 PIK3C3\_(hVPS34) 、 CSNK1E\_(CK1\_ε) 、 DYRK1B 、 MST4 、 LRRK2 、 RPS6KA1\_(RSK1) 、 MARK3 、 CLK1 、 HIPK3\_(YAK1) 、 PRKX 、 PHKG2 、 MKNK2\_(MNK2) 、 STK33 、 CDK5\_p35 、 CHUK\_(IKKa) 、 EPHA2 、 EPHA4 、 GRK7 、 ROCK2 、 DCAMKL2\_(DCK2) 、 MKNK1\_(MNK1) 、 NEK7 、 PLK2 、 MAP2K3\_(MEK3) 、 TYRO3\_(RSE) 、 JAK2 、 JAK3 、 PRKCE\_(PKC\_ε) 、 RPS6KA6\_(RSK4) 、 PIK3CG\_(p110g) 、 MAPKAPK5\_(PRAK) 、 CDK5\_p25 、 MAPK10\_(JNK3) 、 CAMKK1 、



IKBKE\_(IKK\_ε)、PASK、SYK、MAPKAPK2、GSG2\_(Haspin)、PAK4、MAP3K9\_(MLK1)、RPS6KB1\_(p70S6K)、STK17A\_(DRAK1)、PAK6、TEC、ZAP70、ADRBK2\_(GRK3)、PRKACA\_(PKA)、DAPK1、MLCK\_(MLCK2)、MYLK\_(MLCK)、CSNK1D\_(CK1\_δ)、HIPK1\_(Myak)、MAP3K3\_(MEKK3)、MAP3K14\_(NIK)、TAOK3\_(JIK)、EGFR\_(ErbB1)、DDR2、MAP3K11\_(MLK3)、ROCK1、FRAP1\_(mTOR)、MARK4、STK22B\_(TSSK2)、STK22D\_(TSSK1)、CSNK1G3\_(CK1\_γ\_3)、PDK1、DYRK4、CAMKK2、CDC42\_BPA\_(MRCKA)、NLK、PLK3、WEE1、STK3\_(MST2)、MAP3K5\_(ASK1)、IKBKB\_(IKK\_β)、PI4KA\_(PI4K\_α)、PIM2、TYK2、GRK6、STK24\_(MST3)、GRK5、MAP2K6\_(MKK6)、NTRK1\_(TRKA)、SPHK1、ACVR1B\_(ALK4)、CAMK1

**表4.**對維拉菲尼及/或化合物A治療具有反應之Affymetrix小鼠基因探針。

探針組編號	維拉菲尼		化合物A		基因符號	基因名稱
	重複	重複	重複	重複		
	1	2	1	2		
1426181_a	5.52	4.76	1.35	1.11	Il24	介白素24
_at						
1416325_at	5.15	4.39	1.05	1.27	Crispl	半胱胺酸富集之分泌性蛋白1
1449367_at	4.45	4.68	1.35	0.99	Trex2	三種主要修復核酸外切酶2
1450241_a	4.78	4.27	1.44	1.44	Evi2a	親宅性病毒整合位點2a
_at						
1450791_at	4.55	4.39	1.30	1.31	Nppb	促尿鈉排泄性肽前體類型B

1417065_at	4.13	4.50	1.82	1.33	Egr1	早期生長反應1
1424090_at	4.08	4.46	1.22	1.35	Sdcbp2	共結合蛋白聚糖結合蛋白 (syntenin) 2
1437199_at	4.17	4.31	1.39	1.25	---	---
1421134_at	4.28	4.16	1.65	1.47	Areg	雙調蛋白
1421679_a_at	4.27	4.13	1.42	1.36	Cdkn1a	細胞週期蛋白依賴性激酶 抑制劑1A (P21)
1453345_at	3.86	3.92	1.15	1.20	Nipal1	NIPA樣結構域1
1435331_at	3.91	3.71	1.22	1.11	Pyhin1	pyrin及HIN結構域家族， 成員1
1457666_s_at	3.60	3.89	0.99	1.06	Ifi202b	干擾素活化基因202B
1453055_at	3.32	4.08	1.52	2.15	Sema6d	sema結構域、跨膜結構域 (TM)及細胞質結構域(西 馬菲林(semaphorin)) 6D
1420450_at	3.42	3.93	1.25	1.31	Mmp10	基質金屬肽酶10
1419816_s_at	3.87	3.39	1.48	1.29	Errfi1	ERBB受體反饋抑制劑1
1449545_at	3.88	3.38	0.79	0.81	Fgf18	成纖維細胞生長因子18
1421551_s_at	3.58	3.42	1.09	0.99	Ifi202b	干擾素活化基因202B
1436584_at	3.28	3.54	1.75	1.82	Spry2	sprouty同系物2 (果蠅屬 ( <i>Drosophila</i> ))
1423690_s_at	3.37	3.20	1.11	1.22	Gpsm1	G-蛋白質信號傳導調節劑 1 (AGS3樣，線蟲C ( <i>C. elegans</i> )))
1422273_at	3.30	3.17	1.52	1.35	Mmp1b	基質金屬肽酶1b (間質膠 原酶)
1448978_at	3.21	3.24	1.25	1.28	Ngef	神經元鳥嘌呤核苷酸交換 因子
1416129_at	3.31	3.11	1.36	1.26	Errfi1	ERBB受體反饋抑制劑1

1456321_at	3.42	2.99	1.25	1.46	Nipal1	含有NIPA樣結構域之1
1440559_at	3.39	2.95	1.36	1.32	Hmga2-ps1	高遷移率群AT-鈎2，假基因1
1420352_at	3.07	3.13	1.24	1.12	Prss22	蛋白酶，絲胺酸，22
1426037_a _at	3.19	2.93	1.22	1.05	Rgs16	G-蛋白質信號傳導調控劑16
1439878_at	3.09	2.90	1.25	1.40	Ivl	外皮蛋白
1418349_at	3.29	2.70	1.23	1.16	Hbegf	肝素結合性EGF樣生長因子
1417130_s_at	3.10	2.79	1.29	1.26	Angptl4	血管生成素樣4
1451798_at	3.05	2.76	1.33	1.16	Il1rn	介白素1受體拮抗劑
1448562_at	2.68	2.99	1.42	1.28	Upp1	尿苷磷酸化酶1
1450430_at	2.66	2.97	0.87	1.09	Mrc1	甘露糖受體，C型1
1429700_at	3.18	2.47	1.29	0.96	3110040M04Rik	RIKEN cDNA 3110040M04基因
1436329_at	2.75	2.77	1.14	1.33	Egr3	早期生長反應3
1416401_at	2.87	2.64	1.39	1.12	Cd82	CD82抗原
1450501_at	3.02	2.48	1.13	1.37	Itga2	整合蛋白α2
1449038_at	2.96	2.51	1.06	1.43	Hsd11b1	羥基固醇11-β去氫酶1
1455104_at	2.60	2.85	0.93	1.38	Mxd1	MAX二聚合蛋白質1
1449965_at	2.83	2.61	1.23	1.37	Mcpt8	肥大細胞蛋白酶8
1424638_at	2.76	2.67	1.02	1.27	Cdkn1a	細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑1A (P21)
1419529_at	2.84	2.53	1.45	1.28	Il23a	介白素23，α亞單位p19
1448532_at	2.70	2.67	1.02	1.20	Prl8a9	催乳素家族8，亞家族a，成員9
1450276_a _at	2.73	2.63	1.14	1.25	Scin	肌切蛋白
1427364_a _at	2.73	2.62	1.33	1.19	Odc1	鳥胺酸去羧酶，結構1

1421668_x_at	2.74	2.60	1.17	1.40	Speer3	精子發生相關性麩胺酸鹽(E)-富集蛋白3
1449133_at	2.53	2.78	0.89	0.73	Sprrla	小脯胺酸-富集蛋白1A
1460521_a_at	3.03	2.32	1.30	1.34	Obfc2a	含有寡核苷酸/寡糖-結合摺疊區之2A
1424383_at	2.58	2.69	1.62	1.45	Tmem51	跨膜蛋白51
1422139_at	2.45	2.82	1.02	1.28	Plau	纖維蛋白溶酶原活化劑，尿激酶
1449268_at	2.82	2.36	1.06	1.21	Gfpt1	麩醯胺酸果糖-6-磷酸轉胺酶1
1419317_x_at	2.53	2.58	0.99	0.76	Lce3c	晚期編碼角質化包膜3C
1418350_at	2.66	2.46	1.39	1.30	Hbegf	肝素結合性EGF樣生長因子
1428114_at	2.61	2.47	1.12	0.90	Slc14a1	溶質載體家族14 (尿素轉運蛋白)，成員1
1427527_a_at	2.73	2.37	1.01	0.84	Pthlh	甲狀旁腺素樣肽
1427512_a_at	2.61	2.47	1.12	1.09	Lama3	層黏連蛋白， $\alpha$ 3
1419322_at	2.60	2.45	1.17	1.12	Fgd6	含有FYVE、RhoGEF及PH結構域之6
1419188_s_at	2.62	2.36	1.02	0.81	Ccl27a	///趨化因子(C-C基序)配體27A
					Gm13306	///預測基因13306
1417812_a_at	2.60	2.38	1.10	1.16	Lamb3	層黏連蛋白， $\beta$ 3
1431688_at	2.56	2.41	1.18	0.95	LOC73899	假定LOC73899
1420537_at	2.36	2.58	1.35	1.22	Kctd4	含有鉀通道四聚化結構域之4
1425452_s_at	2.41	2.53	1.32	1.55	Fam84a	具有序列類似性之家族84，成員A

1422138_at	2.73	2.19	1.10	1.06	Plau	纖維蛋白溶酶原活化劑，尿激酶
1424306_at	2.51	2.35	1.04	1.09	Elovl4	極長鏈脂肪酸之延長物(FEN1/Elo2、SUR4/Elo3，酵母)樣4
1434109_at	2.50	2.33	1.14	1.01	Sh3bggrl2	SH3結構域結合性麩胺酸富集蛋白樣2
1436659_at	2.44	2.37	1.33	1.42	Dclk1	雙皮質素樣激酶1
1426300_at	2.35	2.44	1.39	1.59	Alcam	活化白血球細胞黏附分子
1422222_at	2.50	2.27	1.43	1.15	Ivl	外皮蛋白
1435330_at	2.34	2.38	1.18	1.16	Pyhin1	pyrin及HIN結構域家族，成員1
1450262_at	2.62	2.12	1.47	1.19	Clcf1	心臟營養素樣細胞因子因子1
1451308_at	2.50	2.21	1.04	1.01	Elovl4	極長鏈脂肪酸之延長物(FEN1/Elo2、SUR4/Elo3，酵母)樣4
1450976_at	2.23	2.47	1.06	1.29	Ndrg1	N-myc下游調控基因1
1456248_at	2.26	2.45	1.40	1.21	Lce3f	///晚期編碼角質化包膜3F ///
					LOC630971	假定蛋白質LOC630971
1452352_at	2.37	2.30	1.28	1.08	Ctla2b	細胞毒性T淋巴球相關蛋白2β
1423635_at	2.41	2.23	1.31	1.40	Bmp2	骨形態發生蛋白2
1441315_s_at	2.46	2.18	1.12	1.10	Slc19a2	溶質載體家族19 (硫胺轉運蛋白)，成員2
1423017_a_at	2.63	2.03	1.13	1.04	Il1rn	介白素1受體拮抗劑
1421269_at	2.46	2.16	1.33	1.05	Ugcg	UDP-葡萄糖神經醯胺葡萄糖基轉移酶
1417677_at	2.18	2.39	1.37	1.37	Opn3	視蛋白3



1437486_at	2.49	2.08	1.10	1.50	Gprc5a	G蛋白質偶合受體，家族C，群5，成員A
1454254_s_at	2.37	2.18	1.18	1.06	1600029D21Rik	RIKEN cDNA 1600029D21基因
1430700_a_at	2.36	2.18	1.38	1.10	Pla2g7	磷脂酶A2，群VII (血小板活化因子乙醯基水解酶，血漿)
1416488_at	2.23	2.31	1.29	1.18	Ccng2	細胞週期蛋白G2
1452087_at	2.20	2.32	1.27	1.19	Epstil1	上皮間質相互作用1 (乳房)
1420407_at	2.29	2.24	1.36	1.13	Ltb4rl	白三烯B4受體1
1437092_at	2.37	2.13	1.26	1.14	Clip4	含有CAP-GLY結構域之連接體蛋白質家族，成員4
1427885_at	2.20	2.27	1.18	1.10	Pold4	聚合酶(DNA導向)，δ4
1428195_at	2.42	2.06	1.71	1.87	Ahcyl2	S-腺苷高半胱胺酸水解酶樣2
1436100_at	2.12	2.35	1.28	1.21	Sh2d5	含有SH2結構域之5
1451501_a_at	2.21	2.25	1.24	1.15	Ghr	生長激素受體
1431611_a_at	2.15	2.31	1.72	1.35	Cadm1	細胞黏附分子1
1428419_at	2.16	2.28	1.02	0.78	5430411K18Rik	RIKEN cDNA 5430411K18基因
1454710_at	2.39	2.03	1.29	1.07	Spink2	絲氨酸肽酶抑制劑，Kazal類型2
1452521_a_at	2.33	2.09	1.28	1.15	Plaur	纖維蛋白溶酶原活化劑，尿激酶受體
1439797_at	2.09	2.32	1.23	1.02	Ppard	過氧化物酶體增殖子活化劑受體δ

1422324_a_at	2.11	2.28	1.03	0.94	Pthlh	甲狀旁腺激素樣肽
1434059_at	2.26	2.10	0.99	0.84	B230312A22Rik	RIKEN cDNA B230312A22基因
1415936_at	2.21	2.16	1.18	1.30	Bcar3	乳癌抗雌激素抗性3
1417837_at	2.26	2.11	1.33	1.08	Phlda2	普列克底物蛋白同源樣結構域，家族A，成員2
1442350_at	2.22	2.13	1.01	1.13	---	---
1435066_at	2.04	2.32	1.29	1.22	Pitpnc1	磷脂醯肌醇轉移蛋白，細胞質1
1435695_a_at	2.16	2.19	1.24	1.18	Ggct	γ-麩醯胺基環轉移酶
1426708_at	2.19	2.15	1.21	1.16	Antxr2	炭疽毒素受體2
1426806_at	2.33	2.02	1.06	1.17	Obfc2a	含有寡核苷酸/寡糖結合摺疊區之2A
1451529_at	1.91	2.47	1.27	1.49	Sgtb	含有小麩醯胺酸富集之三十四肽重複(TPR)，β層黏連蛋白，γ2
1421279_at	2.23	2.11	1.14	1.13	Lamc2	
1417962_s_at	2.19	2.14	1.14	1.21	Ghr	生長激素受體
1426972_at	2.06	2.26	1.01	1.29	Sec24d	Sec24相關基因家族，成員D(釀酒酵母( <i>S. cerevisiae</i> ))
1448810_at	2.16	2.16	1.33	0.87	Gne	葡糖胺
1428228_at	2.18	2.13	1.34	1.16	Pgm3	葡糖磷酸變位酶3
1448364_at	2.30	2.01	1.41	1.38	Ccng2	細胞週期蛋白G2
1428851_at	2.30	2.01	1.21	1.11	1300014I06Rik	RIKEN cDNA 1300014I06基因
1449125_at	2.14	2.10	1.24	1.00	Tnfaip8l1	腫瘤壞死因子，α誘導之蛋白質8樣1
1448617_at	2.24	1.99	1.27	1.45	Cd53	CD53抗原

1417328_at	2.20	2.01	1.19	0.99	Ercc1	切補修復交叉互補齧齒類動物修復缺陷，互補群1
1450376_at	2.20	2.00	0.94	0.96	Mxi1	最大相互作用蛋白1
1433909_at	2.02	2.17	0.99	1.06	Syt17	突觸結合蛋白XVII
1416811_s_at	2.28	1.92	1.03	1.02	Ctla2a Ctla2b	/// 細胞毒性T淋巴球相關蛋白2α /// 細胞毒性T淋巴球相關蛋白2β
1424022_at	2.27	1.92	1.18	1.09	Osgin1	氧化型應力誘導之生長抑制劑1
1417488_at	2.09	2.05	1.30	0.93	Fosl1	fos樣抗原1
1449408_at	2.04	2.08	1.22	1.11	Jam2	連接黏附分子2
1441917_s_at	2.00	2.11	1.05	0.96	Tmem40	跨膜蛋白40
1419149_at	2.13	1.99	1.11	1.01	Serpine1	絲胺酸(或半胱胺酸)肽酶抑制劑，亞型E，成員1
1436917_s_at	2.22	1.89	0.86	0.78	Gpsm1	G-蛋白質信號傳導調節劑1 (AGS3樣，線蟲C)
1454649_at	2.02	2.08	1.29	1.36	Srd5a1	類固醇5α-還原酶1
1418538_at	2.08	2.02	1.11	0.97	Kdelr3	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu)內質網蛋白保留受體3
1452058_a_at	2.07	2.02	1.28	1.13	Rnf11	環指蛋白11
1437100_x_at	2.03	2.05	1.35	1.21	Pim3	原病毒整合位點3
1416246_a_at	1.90	2.19	1.42	1.19	Coro1a	冠蛋白，肌動蛋白結合蛋白1A
1417902_at	2.00	2.07	1.14	1.10	Slc19a2	溶質載體家族19 (硫胺轉運蛋白)，成員2
1423933_a_at	2.06	2.01	1.12	0.99	1600029D21Rik	RIKEN cDNA 1600029D21基因

1431422_a _at	2.14	1.93	1.08	0.94	Dusp14	雙重特異性磷酸酶14
1417625_s_ at	2.03	2.03	1.06	1.17	Cxcr7	趨化因子(C-X-C基序)受體7
1456284_at	2.10	1.95	1.32	1.06	Tmem171	跨膜蛋白171
1424471_at	2.18	1.89	1.31	1.30	Rapgef3	Rap鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF) 3
1426306_a _at	2.18	1.87	1.10	0.97	LOC100046 560	類似於黑素瘤抗原家族 D，2 ///黑素瘤抗原，家 族D，2
1437271_at	2.09	1.96	1.22	0.93	Clcf1	心臟營養素樣細胞因子因 子1
1431416_a _at	2.12	1.93	1.14	1.03	Jam2	連接黏附分子2
1442363_at	2.08	1.96	1.30	1.23	1110012J17 Rik	RIKEN cDNA 1110012J17 基因
1422028_a _at	2.13	1.91	1.04	0.96	Ets1	E26鳥白血病致癌基因1， 5'結構域
1435460_at	2.07	1.96	1.37	1.28	Prkg2	蛋白質激酶，cGMP依賴 性，類型II
1438038_at	2.10	1.93	1.19	1.06	4930402H2 4Rik	RIKEN cDNA 4930402H24基因
1448855_at	1.97	2.05	1.33	1.22	Rassf1	Ras結合(RalGDS/AF-6)結 構域家族成員1
1427278_at	1.98	2.03	1.00	1.07	Clip4	含有CAP-GLY結構域之 連接體蛋白質家族，成員 4
1431691_a _at	1.98	2.04	1.41	1.13	Rab31	RAB31，成員RAS致癌基 因家族
1421403_at	2.04	1.96	1.37	1.11	Pi15	肽酶抑制劑15

1448894_at	2.01	1.99	1.18	1.05	Akr1b8	醛-酮還原酶家族1，成員B8
1425660_at	2.08	1.92	1.39	1.32	Btbd3	含有BTB (POZ)結構域之3
1430623_s_at	2.11	1.88	1.00	1.05	Obfc2a	含有寡核苷酸/寡糖結合摺疊區之2A
1434601_at	2.11	1.89	1.14	1.00	Amigo2	具有Ig樣結構域2之黏附分子
1453278_a_at	2.00	1.99	1.02	1.03	Clip4	含有CAP-GLY結構域之連接體蛋白質家族，成員4
1456150_at	1.99	1.99	1.24	1.27	Jhdm1d	含有jumonji C結構域之組蛋白去甲基酶1同系物D(釀酒酵母)
1439434_x_at	2.06	1.91	0.87	1.08	Sh2d5	含有SH2結構域之5
1452203_at	2.07	1.90	1.20	1.23	Obfc2a	含有寡核苷酸/寡糖結合摺疊區之2A
1422101_at	2.04	1.93	0.95	0.88	Tnfrsf23	腫瘤壞死因子受體超家族，成員23
1419722_at	2.02	1.94	1.17	1.21	Klk8	激肽釋放酶相關肽酶8
1422924_at	2.01	1.94	1.65	1.27	Tnfsf9	腫瘤壞死因子(配體)超家族，成員9
1434252_at	1.99	1.95	1.21	1.12	Tmcc3	跨膜及捲曲螺旋結構域3
1420760_s_at	1.90	2.04	0.95	0.96	Ndrg1	N-myc下游調控基因1
1422240_s_at	1.95	1.98	1.04	1.11	Sprr2h	小脯氨酸-富集蛋白2H
1434092_at	2.04	1.89	0.99	0.77	Atg9b	ATG9自體吞噬相關之9同系物B(釀酒酵母)

1415828_a _at	2.05	1.88	1.27	1.11	Serp1	應力相關性內質網蛋白1
1456174_x _at	1.92	2.00	0.94	0.95	Ndrg1	N-myc下游調控基因1
1460472_at	1.91	1.99	1.29	1.35	Cdk3	細胞週期蛋白依賴性激酶3
1423597_at	2.02	1.88	0.94	1.11	Atp8a1	ATP酶，胺基磷脂，轉運蛋白(APLT)，種類I，類型8A，成員1
1448613_at	2.00	1.89	1.12	1.02	Ecm1	細胞外基質蛋白1
1420913_at	1.92	1.96	1.05	1.07	Slco2a1	溶質載體有機陰離子轉運蛋白家族，成員2a1
1421943_at	1.93	1.92	1.20	1.06	Tgfa	轉變生長因子α
1418539_a _at	1.94	1.89	1.12	1.09	Ptpre	蛋白質酪胺酸磷酸酶，受體型，E
1423543_at	1.88	1.95	1.09	0.90	Swap70	SWA-70蛋白質
1438699_at	1.89	1.87	1.19	1.18	Srd5a1	類固醇5α-還原酶1
1446791_at	1.12	0.48	0.40	0.28	Pi15	肽酶抑制劑15
1426848_at	0.69	0.75	0.51	0.49	LOC100047 481 Sec24b	類似於SEC24相關基因家族，成員B(釀酒酵母)///Sec24相關基因家族，成員B(釀酒酵母)
1421888_x _at	0.65	0.63	0.42	0.36	Aplp2	澱粉樣蛋白β(A4)前體樣蛋白質2
1440169_x _at	0.53	0.53	0.69	0.69	Ifnar2	干擾素(α及β)受體2
1429844_at	0.52	0.53	0.90	0.82	2310043J07 Rik	RIKEN cDNA 2310043J07基因
1456874_at	0.52	0.54	0.83	0.91	Flrt2	纖連蛋白白胺酸富集之跨膜蛋白2

1422537_a _at	0.53	0.49	1.00	0.82	Id2	DNA結合抑制劑2
1417533_a _at	0.50	0.51	0.97	0.88	Itgb5	整合蛋白β 5
1436944_x _at	0.53	0.48	0.69	0.80	Pisd /// Pisd-ps1 /// Pisd-ps3	磷脂醯絲胺酸去羧酶///磷脂醯絲胺酸去羧酶，假基因1 ///磷脂醯絲胺酸去羧酶，假基因3
1457042_at	0.48	0.52	1.03	0.96	AI256396	EST AI256396
1417495_x _at	0.48	0.51	0.99	1.16	Cp	血漿銅藍蛋白
1430567_at	0.46	0.53	0.88	0.78	Spink5	絲胺酸肽酶抑制劑，Kazal類型5
1445758_at	0.47	0.52	0.88	0.84	---	---
1460302_at	0.49	0.50	0.78	0.80	Thbs1	凝血酶敏感蛋白1
1460695_a _at	0.51	0.48	0.92	0.80	2010111I01 Rik	RIKEN cDNA 2010111I01 基因
1456725_x _at	0.48	0.49	0.62	0.59	Ezr	埃茲蛋白(ezrin)
1437982_x _at	0.51	0.45	0.63	0.79	Cox15	COX15同系物，細胞色素c氧化酶組裝蛋白(酵母)
1447661_at	0.53	0.43	0.54	0.81	---	---
1439109_at	0.45	0.50	0.76	0.66	Ccdc68	含有捲曲螺旋結構域之68
1419671_a _at	0.49	0.45	1.01	0.89	Il17rc	介白素17受體C
1455299_at	0.50	0.44	0.73	0.72	Vgll3	退變樣3 (果蠅屬)
1455241_at	0.44	0.50	0.78	0.91	BC037703	cDNA序列BC037703
1422771_at	0.46	0.47	0.90	0.81	Smad6	MAD同系物6 (果蠅屬)
1438664_at	0.44	0.49	0.96	0.94	Prkar2b	蛋白質激酶，cAMP依賴性調控，類型II β
1457568_at	0.44	0.50	0.83	0.79	Hnrmpd	異質性胞核核糖核蛋白D

1447845_s_at	0.46	0.46	0.75	0.84	Vnn1	泛音(vanin) 1	
1430010_at	0.43	0.49	0.89	0.72	Ncapd2	非SMC集縮素蛋白I複合物，亞單位D2	
1435176_a_at	0.44	0.46	0.70	0.75	Id2	DNA結合抑制劑2	
1434957_at	0.44	0.46	1.05	0.74	Cdon	與致癌基因相關或由其下調之細胞黏附分子	
1416527_at	0.42	0.48	1.03	0.97	Rab32	RAB32，成員RAS致癌基因家族	
1449297_at	0.41	0.47	0.89	0.94	Casp12	半胱天冬酶12	
1455981_at	0.41	0.46	0.47	0.99	Gm11263	/// 預測基因11263	
					Gm12242	/// 預測基因13654	
					Gm13654	/// /// 40S核糖體蛋白S6 (磷	
					Gm14138	/// 蛋白NP33) ///核糖體蛋白	
					Gm16406	/// S6 假基因 /// 預測基因	
					Gm4796	/// 4796 /// 預測基因6476	
					Gm6476	/// 預測基因9143 ///類似於核	
					Gm9143	/// 糖體蛋白S6 ///類似於40S	
					LOC100043	核糖體蛋白S6 ///類似於	
					734	/// 40S核糖體蛋白S6 ///類似	
					LOC236932	於40S核糖體蛋白S6 ///核	
					///	糖體蛋白S6	
					LOC623245		
					///		
					LOC639593		
					/// Rps6		
1454048_a_at	0.40	0.46	0.74	0.79	4931408A0	RIKEN	cDNA
					2Rik	/// 4931408A02基因	///類似
					LOC630876	於蛋白質C21orf63同系物	
						前體	

1454699_at	0.50	0.37	0.70	0.70	LOC100047324	類似於Sesn1蛋白質/// 塞斯因(sestrin) 1
1454780_at	0.42	0.44	0.95	0.74	Galnt14	UDP-N-乙醯基-α-D-半乳糖胺：多肽N-乙醯基胺基半乳糖基轉移酶樣4
1449334_at	0.43	0.42	0.80	0.82	Timp3	金屬蛋白酶之組織抑制劑3
1451446_at	0.41	0.43	0.68	0.84	Antxr1	炭疽毒素受體1
1420955_at	0.38	0.47	0.88	0.83	Vsnl1	視椎蛋白樣1
1426260_a_at	0.39	0.45	1.21	1.15	Ugt1a1	/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1
					Ugt1a10	/// 家族，多肽A1
					Ugt1a2	/// 家族，多肽
					Ugt1a5	/// A10
					Ugt1a6a	/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家族，多肽A2
					Ugt1a6b	/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1
					Ugt1a7c	/// 家族，多肽A5
					Ugt1a9	/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家族，多肽A6A
						/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家族，多肽A6B
						/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家族，多肽A7C
						/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1家族，多肽A9
1439016_x_at	0.40	0.42	0.99	0.80	Sprr2a	小脯氨酸-富集蛋白2A
1454877_at	0.40	0.42	1.03	0.97	Sertad4	含有SERTA結構域之4

1424783_a _at	0.39	0.43	1.03	0.95	Ugt1a1 Ugt1a10 Ugt1a2 Ugt1a5 Ugt1a6a Ugt1a6b Ugt1a7c Ugt1a9	/// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1 家族，多肽A1 /// UDP糖 基轉移酶1家族，多肽 A10 /// UDP葡萄糖醛酸基轉 移酶1家族，多肽A2 /// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶1 家族，多肽A5 /// UDP葡 萄糖醛酸基轉移酶1家族， 多肽A6A /// UDP葡萄糖醛 酸基轉移酶1家族，多肽 A6B /// UDP葡萄糖醛酸基 轉移酶1家族，多肽A7C /// UDP葡萄糖醛酸基轉移酶 1家族，多肽A9
1417494_a _at	0.39	0.43	0.63	0.72	Cp	血漿銅藍蛋白
1443536_at	0.39	0.40	0.49	0.76	Slc7a11	溶質載體家族7 (陽離子型 胺基酸轉運蛋白，y+系 統)，成員11
1451006_at	0.40	0.39	0.77	0.75	Xdh	黃嘌呤去氫酶
1460220_a _at	0.40	0.38	0.77	0.91	Csf1	菌落刺激因子1 (巨噬細 胞)
1420380_at	0.37	0.41	1.06	0.94	Ccl2	趨化因子(C-C基序)配體2
1418497_at	0.39	0.38	0.82	0.83	Fgf13	成纖維細胞生長因子13
1450618_a _at	0.36	0.41	0.88	0.73	Sprr2a	小脯氨酸-富集蛋白2A
1449815_a _at	0.38	0.38	0.95	0.89	Ssbp2	單鏈DNA結合蛋白2
1440147_at	0.34	0.38	0.99	0.99	Lgi2	白胺酸富集之重複LGI家 族，成員2

1427747_a	0.36	0.35	0.84	0.82	Lcn2	脂質運載蛋白2
_at						
1438931_s_at	0.35	0.33	0.53	0.80	LOC100047324	類似於Sesn1蛋白質///塞斯因1
						Sesn1
1427183_at	0.30	0.37	0.56	0.76	Efemp1	含有表皮生長因子之費布林(fibulin)樣細胞外基質蛋白1
1448734_at	0.31	0.30	0.88	0.89	Cp	血漿銅藍蛋白
1449335_at	0.24	0.36	0.73	0.70	Timp3	金屬蛋白酶之組織抑制劑3
1418240_at	0.30	0.28	0.75	0.81	Gbp2	鳥苷酸結合蛋白2
1419089_at	0.26	0.31	0.74	0.76	Timp3	金屬蛋白酶之組織抑制劑3
1438988_x_at	0.26	0.27	0.26	0.63	Hn1	血液學及神經學表現序列1
1449227_at	0.25	0.29	0.84	0.84	Ch25h	膽固醇25-羥基化酶
1435906_x_at	0.21	0.30	0.85	0.79	Gbp2	鳥苷酸結合蛋白2
1416454_s_at	0.23	0.20	0.74	0.57	Acta2	肌動蛋白，α 2，平滑肌，大動脈
1460250_at	0.23	0.20	0.99	0.83	Sostdc1	含有骨硬化蛋白結構域之1
1449340_at	0.17	0.20	0.99	1.02	Sostdc1	含有骨硬化蛋白結構域之1
1416612_at	0.19	0.16	0.50	0.49	Cyp1b1	細胞色素P450，家族1，亞家族b，多肽1

表5.影響RAF基因之染色體易位產生致癌BRAF融合蛋白<sup>a</sup>

融合配偶 體 <sup>b</sup>	顯子 子	BRAF 外 顯子	CRAF 外顯子	蛋白質 長度 <sup>c</sup>	頻率	
					融合配偶 體 <sup>b</sup>	顯子 子
甲狀腺癌	AKAP9	9-18		1473 (386)	11% 輻射誘導之乳頭狀 癌瘤 <sup>7</sup>	
纖維狀細 胞性星形 細胞瘤	KIAA159	9-18		2135 (386)	66% 纖維狀細胞性星形 細胞瘤 <sup>8</sup>	
纖維狀細 胞性星形 細胞瘤	FAM131B	9-18		404 (386)	2-3% (3/125) <sup>9</sup>	
前列腺癌	SLC45A3	8-18		329 (329)	1-2% (6/349) <sup>10</sup>	
前列腺癌	ESRP1		6-17	1060 (454)	1% (4/450) <sup>10</sup>	
胃癌	AGTRAP	8-18		597 (439)	2% (2/105) <sup>10</sup>	

<sup>a</sup>融合導致損失N-末端RAS結合結構域(RBD)且表現保留整個功能激酶結構域之截短RAF蛋白質。

<sup>b</sup>基因符號：SLC45A3，溶質載體家族45，成員3(亦稱為普洛斯因(prostein)或前列腺相關蛋白6)；ESRP1，上皮剪接調控因子-1；AGTRAP，類型-1血管緊張素II受體相關蛋白；

<sup>c</sup>由融合基因編碼之蛋白質中之胺基酸之數量。來自RAF之胺基酸之數量展示於括弧中。

<sup>7</sup>Ciampi, R.等人， Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 115, 94-101 (2005)。

<sup>8</sup> Jones, D. T.等人， Tandem duplication producing a novel

oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* **68**, 8673-8677 (2008)。

<sup>9</sup>Cin, H.等人， Oncogenic FAM131B-BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* **121**, 763-774 (2011)。

<sup>10</sup>Palanisamy, N.等人， Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med* **16**, 793-798 (2010)。

表6.數據收集及精修統計學

	BRAF <sup>V600E</sup> -化合 物A	BRAF <sup>V600E</sup> -達拉 菲尼	BRAF <sup>V600E</sup> - P-0352
<b>數據收集</b>			
空間群	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
晶胞尺寸			
<i>a, b, c</i> (Å)	50.3, 104.8, 110.2	53.7, 105.7, 109.7	51.9, 105.4, 111.3
解析度(Å) <sup>a</sup>	76.0-2.47 (2.47-2.58)	109.7-2.50 (2.64-2.5)	111.3-2.80 (2.95-2.80)
<i>R</i> <sub>sym</sub> 或 <i>R</i> <sub>merge</sub>	0.077 (0.743)	0.071 (0.531)	0.108 (0.591)
<i>I</i> / <i>σI</i>	7.8 (1.0)	8.1 (1.4)	5.1 (1.5)
完整度(%)	100.0 (100.0)	99.9 (99.9)	99.9 (100.0)
冗餘度	5.8 (5.9)	6.1 (6.2)	4.6 (4.8)
<b>精修</b>			
解析度(Å)	76.0-2.47	54.9-2.50	55.7-2.8
反射數	22,006	22,263	15,592
<i>R</i> <sub>work</sub> / <i>R</i> <sub>free</sub>	0.234/0.273	0.212/0.244	0.258/0.296
R.m.s偏差			

鍵長度(Å)	0.003	0.003	0.003
鍵角(°)	0.7	0.7	0.7
最有利區域(%) <sup>b</sup>	95.1	96.5	94.8
其他容許區域 (%) <sup>b</sup>	4.9	3.5	4.6
不容許區域(%) <sup>b</sup>	0.0	0.0	0.7

<sup>a</sup>最高解析度範圍展示於括弧中。

<sup>b</sup>在拉馬錢德蘭圖(Ramachandran plot)中

本說明書中所引用之所有專利、專利申請案及其他參考文獻皆指示彼等熟習本揭示內容所屬技術者之熟練程度，且其全部內容(包含任一表及圖)以引用方式併入本文中，如同每一參考文獻之全部內容個別地以引用方式併入一般。

熟習此項技術者易於瞭解，本揭示內容非常適於獲得所提及目標及優點以及其中固有之彼等目標及優點。本文所闡述之方法、變化形式及組合物代表較佳實施例且係例示性，且並不意欲限制本揭示內容之範圍。彼等熟習此項技術者會遇到之其變化及其他應用涵蓋於本揭示內容之精神內，且其藉由申請專利範圍之範圍加以界定。

儘管參照具體實施例作出本揭示內容，但顯而易見，熟習此項技術者可設計本揭示內容之其他實施例及變化形式，此並不背離本揭示內容之精神及範圍。

此外，在按照Markush群或其他替代群闡述本揭示內容之特徵或態樣之情形下，彼等熟習此項技術者將認識到，由此亦可按照該Markush群或其他群之任一個別成員或成員子群闡述本發明。

另外，除非指示相反之情形，否則在提供各種數值以用於實施例之情形下，藉由採用任兩個不同值作為範圍端點來闡述其他實施例。該等範圍亦屬本揭示內容之範圍內。

## 【符號說明】

無

201533028

201533028

## 發明摘要

※ 申請案號：103118934

C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)

C07D 277/32 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

※ 申請日：103.5.29

※ IPC 分類：

### 【發明名稱】

用於激酶調節之化合物及其適應症

COMPOUNDS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS  
THEREFOR

### 【中文】

本發明闡述作用於蛋白質激酶之化合物及調控蛋白質激酶路徑之方法以及使用該等化合物治療與蛋白質激酶之異常活性有關之疾病及病狀的方法。

### 【英文】

Compounds active on protein kinases and methods for regulating protein kinase pathways are described, as well as methods of using such compounds to treat diseases and conditions associated with aberrant activity of protein kinases.

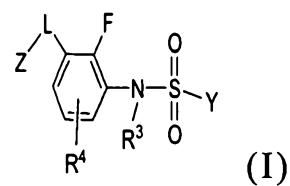
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**第(1)圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

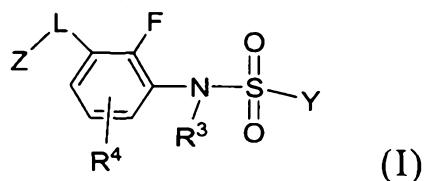
無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**



# 申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(I)：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體或異構體，  
其中：

$Y$ 係- $N(R^1)(R^2)$ 或- $C(R^8)(R^9)(R^{10})$

$R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地係視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基；或 $R^1$ 及 $R^2$ 與其所附接之氮原子一起形成具有0至1個選自O、N或S之其他雜原子作為環成員之視情況經取代之5或6員雜環烷基；

$R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係H、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、視情況經取代之C<sub>1-6</sub>鹵代烷氧基、視情況經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基；或 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 基團中之任兩者與其所附接之碳原子一起形成具有0至2個選自N、O或S之雜原子作為環成員之3至8員視情況經取代之非芳族環；前提係在每次出現時 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 基團中之至少兩者並不同時為氫；

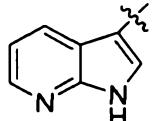
$R^3$ 係H或C<sub>1-6</sub>烷基；

$R^4$ 係鹵素、氫、C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>鹵代烷基、CN、C<sub>1-2</sub>鹵代烷氧基或C<sub>1-2</sub>烷氧基；

$L$ 係鍵、- $C(O)-$ 、- $C(S)-$ 、- $C(O)NH-$ 、- $NHC(O)-$ 或視情況經取代之- $C(=CH_2)-$ ，其中兩個附接至該- $C(=CH_2)-$ 基團中之同一亞甲基碳之取代基視情況一起形成具有0至4個選自O、N或S之雜原子

之視情況經取代之5或6員環，其中N及S視情況經氧化；

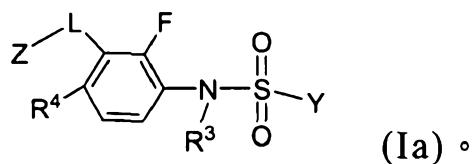
Z係視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，前提係在R<sup>4</sup>相對於苯基環上之-L-Z取代基附接於鄰位處時，Z並非視情況



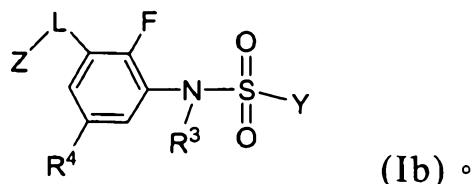
經取代之核心，其中波浪線指示至分子之其他部分之附接點，

且前提係該化合物並非4-[(1S)-1-環丙基乙基]胺基]-5-[3-[[乙基(甲基)胺礦醯基]胺基]-2-氟-苯甲醯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

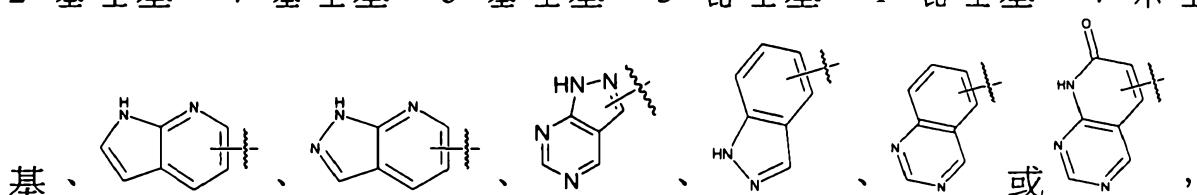
2. 如請求項1之化合物，其具有式(Ia)：



3. 如請求項1之化合物，其具有式(Ib)：



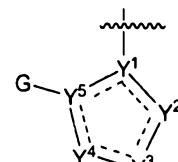
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)。
5. 如請求項1之化合物，其中Z係視情況經取代之雜芳基。
6. 如請求項1之化合物，其中Z係視情況經取代之5員雜芳基、視情況經取代之6員雜芳基或視情況經取代之雙環雜芳基。
7. 如請求項1之化合物，其中Z係2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、1-吡唑基、4-咪唑



基，其各自視情況經取代，其中該波浪線指示至該分子之其他部分

之附接點。

8. 如請求項1之化合物，其中Z係2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-4-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[5,4-d]嘧啶-3-基、1H-吡唑并[5,4-d]嘧啶-1-基、1H-吲唑-4-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基、1H-吲唑-7-基、喹唑啉-5-基、喹唑啉-6-基、7-側氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基、7-側氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基，其各自視情況經取代。



9. 如請求項1之化合物，其中Z係具有式：之視情況經取代之雜芳基

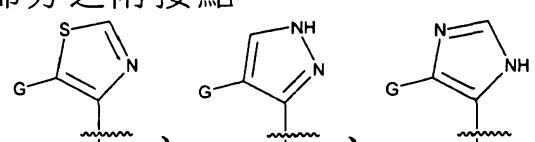
$Y^1$ 及 $Y^5$ 各自獨立地係C或N；

$Y^2$ 、 $Y^3$ 及 $Y^4$ 各自獨立地係碳原子或選自O、N或S之雜原子，其中N及S視情況經氧化；

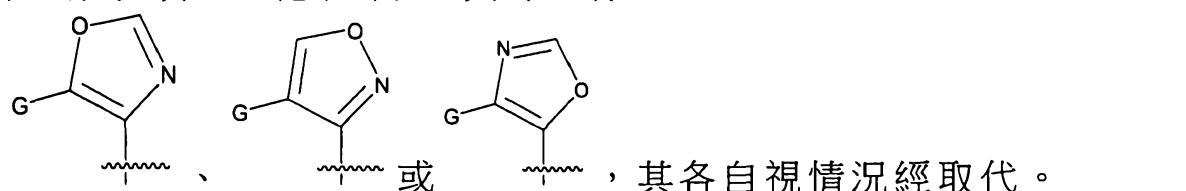
G係視情況經取代之雜芳基；

—係單鍵或雙鍵以維持Z為芳族，前提係 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 及 $Y^5$ 並不同時為視情況經取代之碳；且

該波浪線指示至該分子之其他部分之附接點。



10. 如請求項1之化合物，其中Z係



，其各自視情況經取代。

11. 如請求項10之化合物，其中G係經-NH<sub>2</sub>或-NH[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)OCH<sub>3</sub>]取代之雜芳基。
12. 如請求項1之化合物，其中Y係-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地係視情況經取代之C<sub>1-6</sub>烷基。
13. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>一起形成具有0至1個選自O、N或S之其他雜原子之視情況經取代之5或6員雜環烷基環。
14. 如請求項1之化合物，其中Y係1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基、2-側氧基-1-吡咯啶基、3-側氧基-1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、4-嗎啉基或4-硫代嗎啉基，其各自視情況經取代。
15. 如請求項1之化合物，其中L係鍵、-C(O)-或-NHC(O)-。
16. 如請求項1之化合物，其中R<sup>3</sup>係H。
17. 如請求項1之化合物，其中R<sup>4</sup>係H、F、Cl、CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、CN、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>或-OCH<sub>2</sub>F。
18. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至17中任一項之化合物及醫藥可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其另外包括另一治療劑。
20. 一種如請求項1至17中任一項之化合物或如請求項18至19中任一項之組合物之用途，其用以製造用於治療患有由突變體RAF蛋白質激酶介導之疾病或病狀之個體之醫藥。
21. 如請求項20之用途，其中該突變體RAF蛋白質激酶係突變體BRAF蛋白質激酶。
22. 如請求項21之用途，其中該突變體BRAF蛋白質激酶具有BRAF<sup>V600</sup>突變。
23. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其用以製造用於抑制突變體BRAF激酶之醫藥。
24. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其用以製造用於

抑制個體中之突變體BRAF激酶之醫藥。

25. 如請求項23或24之用途，其中該突變體BRAF激酶係突變體BRAF<sup>V600</sup>蛋白質激酶。
26. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其用以製造用於抑制個體中之BRAF<sup>V600</sup>突變體之活性之醫藥。
27. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其用以製造用於治療具有BRAF<sup>V600</sup>突變之個體之醫藥。
28. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其用以製造用於治療患有轉移性黑素瘤、甲狀腺癌、結腸直腸癌、肺癌或卵巢癌之個體之醫藥。
29. 一種如請求項1至17中任一項之化合物之用途，其用以製造用於調控MAPK路徑信號傳導之醫藥，其中該醫藥選擇性抑制具有突變體RAF激酶之第一細胞中之該MAPK路徑且並不誘導第二細胞中之該MAPK路徑之活化。
30. 如請求項29之用途，其中該選擇性抑制包括選擇性抑制第一細胞中之突變體RAF激酶。
31. 如請求項29或30之用途，其中該突變體RAF激酶係突變體A-Raf激酶、突變體BRAF激酶、突變體C-Raf激酶或其組合。
32. 如請求項29之用途，其中該突變體Raf激酶係突變體BRAF激酶。
33. 如請求項29之用途，其中該第二細胞具有RAS突變或上游受體酪胺酸激酶活化。
34. 如請求項29之用途，其中該抑制包括調控BRAF激酶抑制劑與αC螺旋之C末端中之白胺酸505胺基酸殘基之相互作用。
35. 如請求項34之用途，其中該BRAF抑制劑與αC螺旋之該C末端中之該白胺酸505胺基酸殘基直接接觸。
36. 如請求項30之用途，其中該抑制突變體Raf激酶並不誘導第二細

201533028

胞中之該MAPK路徑之該活化，如藉由監測pERK或pMEK之含量所測定。



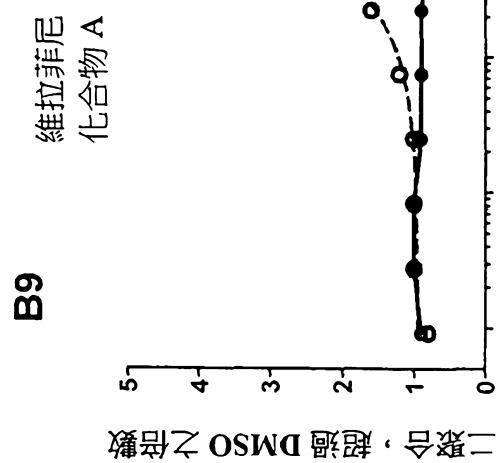








b



C

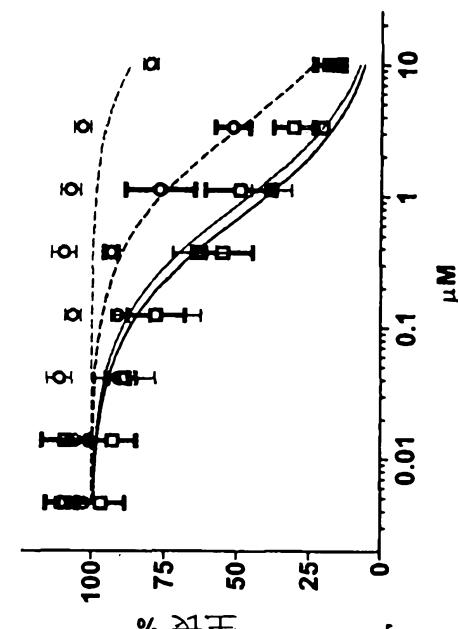
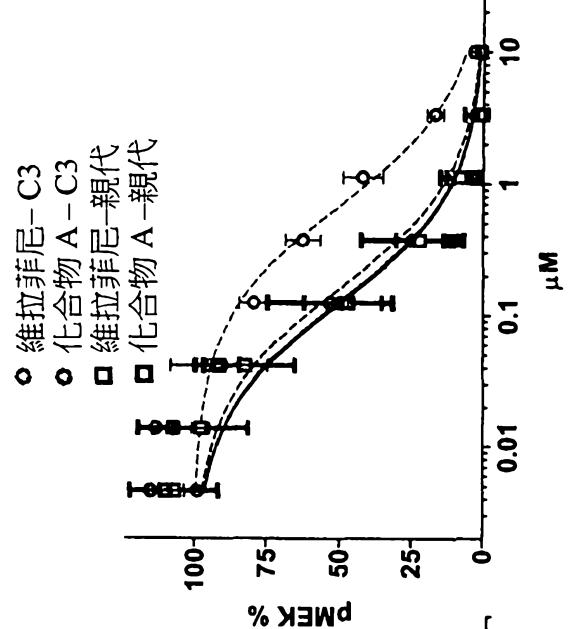


圖 3(續)

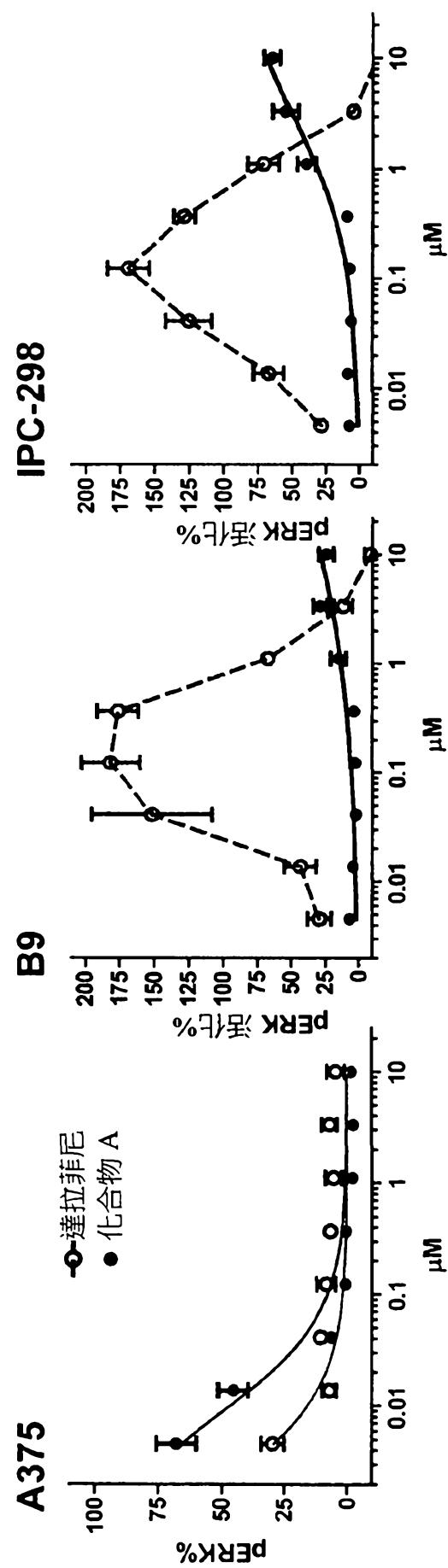
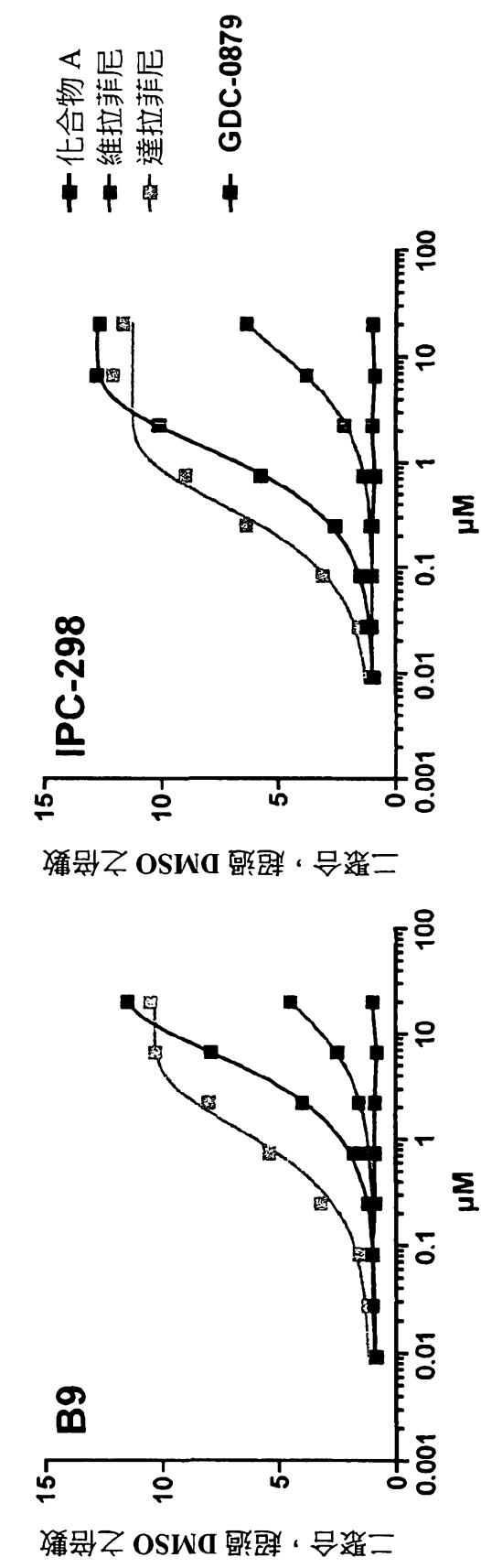
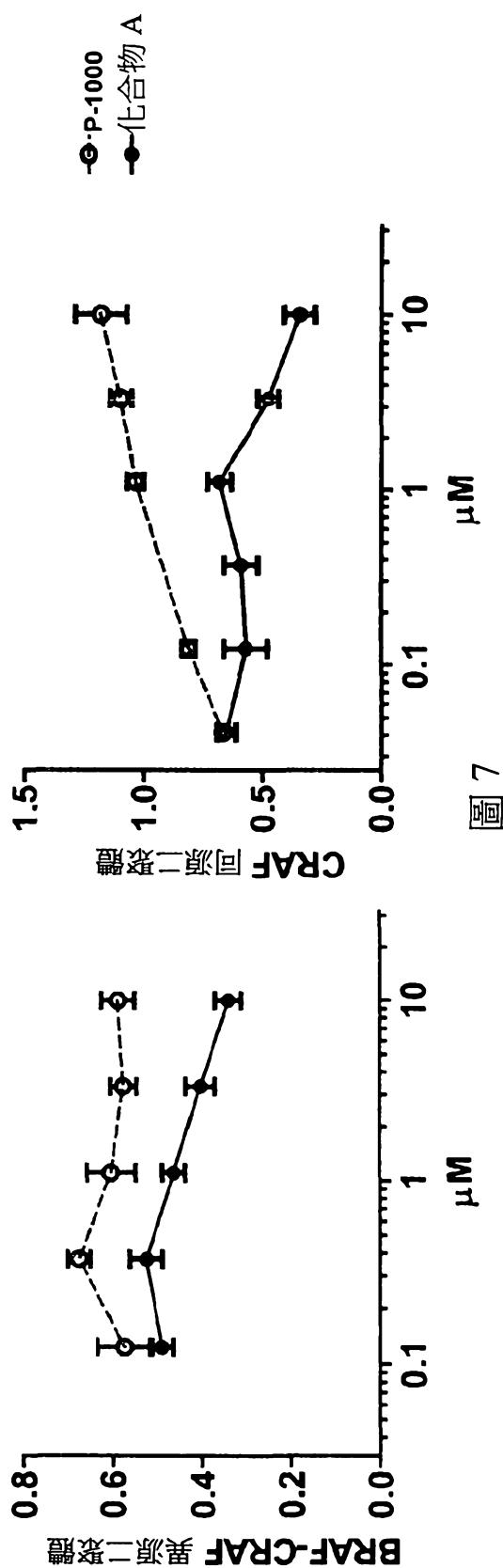


圖 4





**a****b**